

Friedrich Nietzsche, une pathobiographie basée sur une revue systématique de la littérature

Jean-Paul Sculier

Professeur à l'ULB

Chef honoraire du service de médecine interne de l'Institut Jules Bordet

Déclaration

- Absence de conflit d'intérêt en rapport avec cette présentation

Origine du travail

- Visite de la Nietzsche Haus à Sils-Maria en Suisse avec la Fondation Universitaire
- Au cours de ces vingt dernières années, le diagnostic longtemps retenu de syphilis tertiaire a largement été remis en cause dans de nombreuses publications.
- Pathobiographie, c-à-d. biographie vue sous l'angle des pathologies.

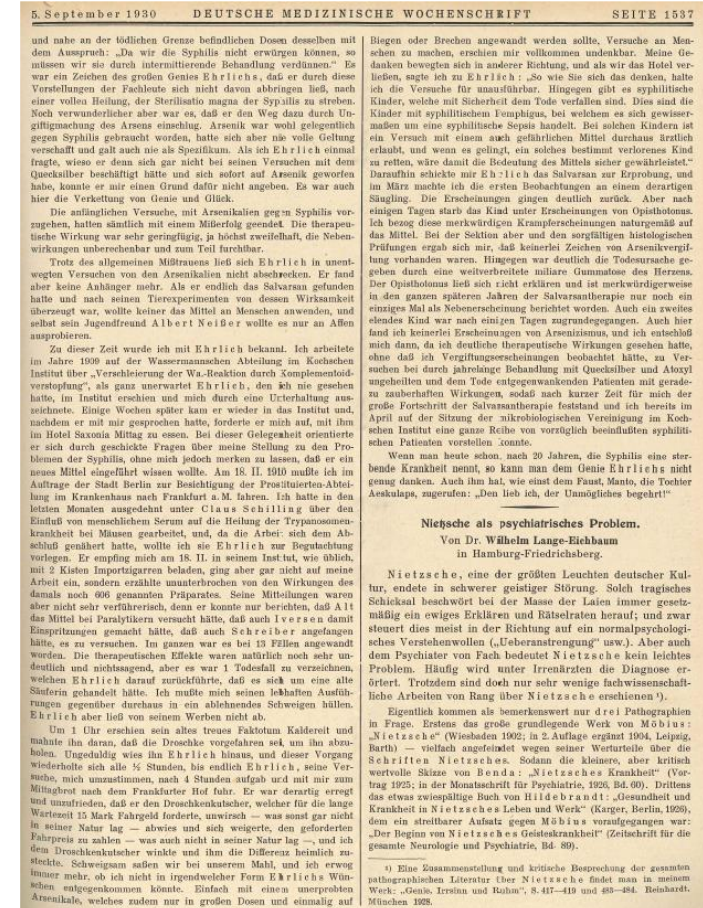


Méthodologie

- revue systématique de la littérature médicale récente
- recherche électronique des sources bibliographiques sans sélection linguistique et sans limite de temps
- aucun article publié en langue française sur le sujet de la présente publication
- sur Medline (via Ovid) : [Nietzsche*.pn OR Nietzsche.ti]: 103 documents (102 sans doublon)
- sur Scopus : [(TITLE (nietzsche*) OR KEY (nietzsche*)) AND (LIMITTO (SUBJAREA, "MEDI ") OR LIMITTO (SUBJAREA, "NEUR ") OR LIMITTO (SUBJAREA, "PHAR ") OR LIMITTO (SUBJAREA, "BIOC ") OR LIMITTO (SUBJAREA, "IMMU ")))] : 176 documents
- Fusion des deux listes : 201 documents
- Pour la revue systématique: 42 (31 + 4 + 7) références potentiellement éligibles

Les données médicales sur Nietzsche

- né le 15 octobre 1844 à Röcken en Prusse
- Antécédents familiaux:
 - Père : Carl Ludwig Nietzsche (1813-1849), pasteur, décédé à l'âge de 36 ans probablement d'un accident vasculaire cérébral avec une aphasie suivie de cécité, après deux années de divers troubles mentaux. Ramollissement d'un quart du cerveau noté à l'autopsie.
 - Mère: Franziska Nietzsche née Oehler (1826-1897), avait une anisocorie.
 - 6 frères et 4 sœurs: plusieurs souffraient de migraines et de maladies neurologiques ou psychiatriques.
 - Deux tantes ont développé des troubles mentaux
 - Deux oncles ont fait des dépressions nerveuses dont un est décédé dans un asile d'aliénés.
 - Fratrie:
 - un frère mort à l'âge de deux ans avec des crampes
 - une sœur, Elisabeth (1845-1935): souffrait de migraine et de myopie.
 - Sans descendance



Enfance et adolescence

- Jeune enfance: examiné à l'âge de 5 ans par le Professeur Schellbach à Iéna pour des problèmes oculaires: myopie et **anisocorie**.
- A l'école secondaire : rhumatismes notamment au niveau de la tête et du cou, maux de tête, diarrhée et problèmes de congestion.
- Crises de **migraine** sévères récidivantes notées dès l'âge de 9 ans (118 en un an selon Nietzsche qui les a comptées une année par la suite), souvent plus sévères au niveau frontal à droite.
 - Accompagnées de troubles visuels, de nausées et vomissements et de douleurs oculaires.
 - Pouvaient durer quelques heures (4 à 44) et être précédées de phénomènes visuels ou sensitifs (**aura**).

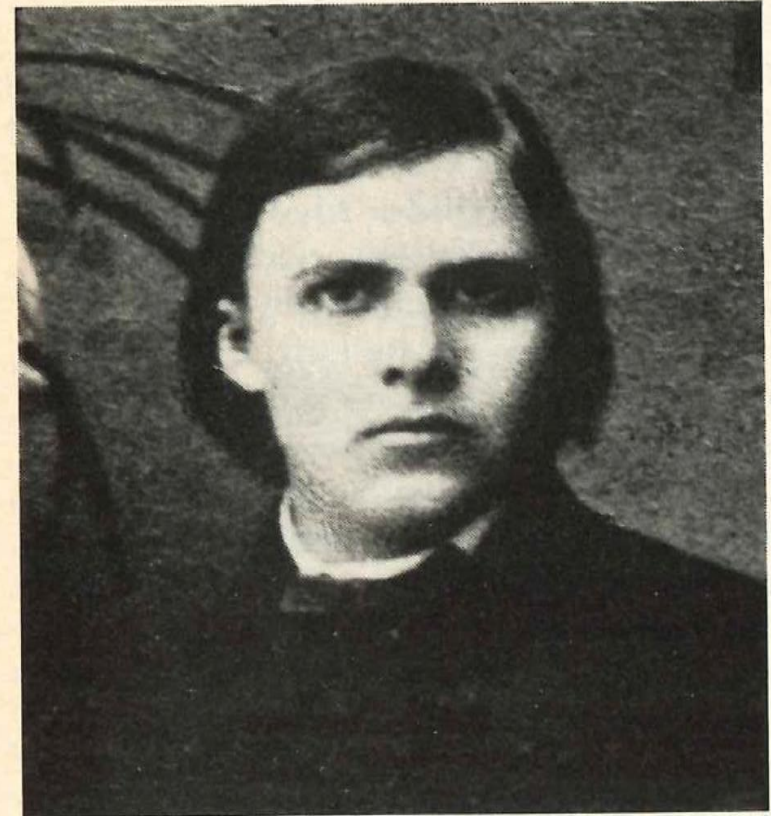


Abb. 1: Nietzsche als 16jähriger Schüler. Das rechte Auge erscheint größer und weiter vorstehend, das linke kleiner und mehr zurückgesunken.

Une source autobiographique



Les textes autobiographiques que Nietzsche écrivit entre douze et vingt-quatre ans (1856-1869) rassemblés ici constituent un témoignage unique sur la forge d'une pensée, d'un style, d'une sensibilité. D'un caractère. Après des premières pages toutes prisonnières des poncifs de l'époque se dessine une progressive et implacable émancipation appuyée sur un minutieux travail de réécriture infini des événements marquants de la vie en lesquels **la mort du père** et le deuil qui la continua ainsi que les années d'apprentissage dans le rude collège de Pforta occupent une place singulière. S'y dessine également la naissance d'impérieuses passions – musique, lecture, écriture, amitiés – dont on sait l'importance décisive qu'elles prendront dans la vie philosophique de Nietzsche.

De 24 à 45 ans

- À 24 ans : professeur de philologie à l'Université de Bâle
- À 35 ans (1879) : congé pour raison de santé.
- A 28 ans : premier épisode dépressif
- À 30 ans : cécité droite.
- 1879-1889 (dix années suivant son congé pour raison de santé): **publie ses œuvres majeures** qu'il écrira souvent très rapidement , tout en présentant **des troubles psychiatriques**
- 1882: épisodes d'humeur dépressive avec idées suicidaires
- 1886 : hallucinations visuelles et troubles de la personnalité. Nietzsche devient " étrange ", son discours est souvent laborieux, il apparaît négligé et ébouriffé et présente des idées mégalomanes.
- 1887: chorioretinite centrale au fond d'œil.

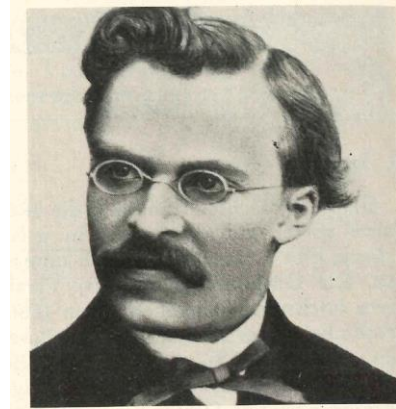


Abb. 3: Nietzsche als älterer Student von vorne. Leichtes Aufwärtsschielen des rechten schwachsichtigen Auges.

TABLE 1. Major works of Friedrich Nietzsche (1844–1900)

Year ^a	Work
1872	<i>The Birth of Tragedy from the Spirit of Music</i>
1873–1876	<i>Untimely Meditations</i> (Vols. I–IV)
1878	<i>Human, All Too Human</i>
1882	<i>The Gay Science</i>
1884	<i>Thus Spoke Zarathustra (A Book for All and None)</i>
1886	<i>Beyond Good and Evil (Prelude to a Philosophy of the Future)</i>
1887	<i>On the Genealogy of Morals</i>
1888	<i>The Case of Wagner (A Musician's Problem)</i>
1888	<i>Twilight of the Idols, or How to Philosophize with a Hammer</i> (published 1889)
1888	<i>Nietzsche Contra Wagner</i> (published 1889)
1888	<i>The Antichrist</i> (published 1894)
1888	<i>Ecce Homo (How One Becomes What One Is)</i> (published 1908)

Le crucifié, Dionysos, le Tyran de Turin

- Fin 1888, Nietzsche devient psychotique.
- Turin: s'effondre en rue et ne peut se relever seul. Ramené à son logement, il est apparemment resté sur son canapé pendant deux jours sans bouger ni dire un mot. Il avait paru excité et confus, il se parlait à haute voix, chantait et jouait souvent du piano, il avait perdu le concept de la valeur de l'argent et il écrivait des lettres fantastiques qu'il signait avec "**Der Gekreuzigte**" (le crucifié) ou **Dionysos**.
- 10 janvier 1889: admis avec le diagnostic de **paralyse générale** à l'asile d'aliénés de Bâle (médecin-chef: Docteur Ludwig Wille).
 - A l'examen neurologique: fort *strabisme convergent* et *pupille droite plus large* que la gauche avec un réflexe lent à la lumière. L'examen mental était anormal. Il n'avait aucune connaissance de sa maladie (**anosognosie**).
 - Parlait beaucoup et semblait un peu confus. Dans l'après-midi, il était très excité et chantait fort.
 - On a rapporté qu'il mangeait beaucoup. La nuit, il ne dormait pas mais parlait sans cesse. Il s'est référé à lui-même comme le "**Tyran de Turin**".

1865



1874



1875



1882



1882

(Engraving)



18 janvier 1889: transfert à l'asile d'Iéna dans le service du Professeur Otto Binswanger

- Le dossier médical de ce séjour a été publié en 1930.
- A l'examen général : cicatrice sur le frein du pénis et ganglions inguinaux élargis.
- A l'examen neurologique : asymétrie pupillaire, la droite plus grande seulement réactive à l'accommodation sans réflexe lumineux consensuel. Coin droit de la bouche discrètement plus bas et langue déviant à droite. Réflexes généralement vifs et quelques mouvements de clonus de la cheville gauche.
- A l'examen psychiatrique : entra dans sa chambre avec des foulées majestueuses et remercia les personnes présentes pour la "grande réception". S'inclina à plusieurs reprises.
 - Désorienté dans l'espace (pensait qu'il était à Naumburg ou à Turin) mais orienté avec les personnes.
 - N'avait aucune perception de sa maladie.
 - Gesticula, parla d'une voix haute et mélangea les mots italiens et français. Il a confondu les mots italiens les plus simples.
 - A essayé de serrer la main du docteur à plusieurs reprises. Ses idées s'envolaient et il a parlé de ses grandes compositions et de ses serviteurs.
 - Ici aussi, son appétit a été noté comme vorace.

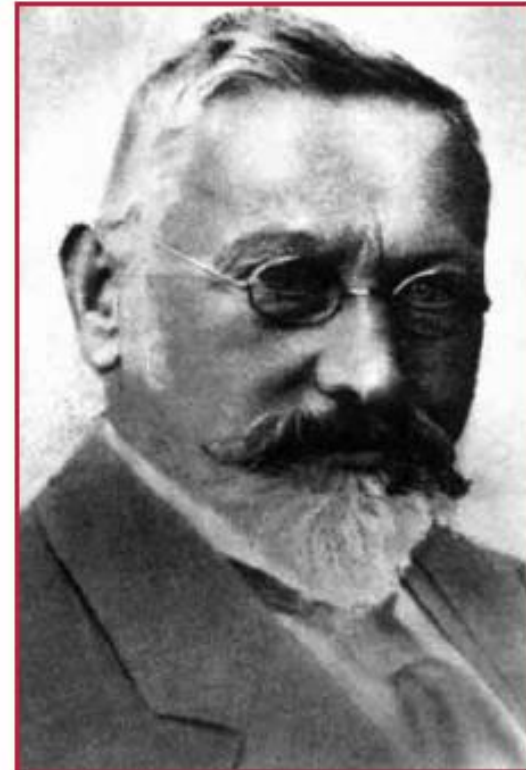


FIGURE 3. Otto Binswanger (1852–1929), Director of the Jena Asylum. He described *encephalitis subcorticalis chronica progressiva*, later known as Binswanger's disease.

Le séjour à Iéna

- Désorientation dans le temps et l'espace.
- Bruyant : a dû être isolé à plusieurs reprises.
- A exigé que ses compositions musicales soient jouées.
- Crises de rage, avec coups de pied à d'autres patients.
- Ses insomnies ont nécessité des sédatifs.
- A prétendu être Frédéric-Guillaume IV, comte de Cumberland ou l'Empereur. A confondu l'ordonnance du quartier avec Bismarck.
- À plusieurs reprises, il urinait dans sa botte ou dans un verre et buvait l'urine, se salissait avec des excréments et mangeait des excréments.
- À une occasion, a prétendu qu'il avait été empoisonné et à une autre, a cassé une fenêtre en affirmant qu'il avait vu un canon de fusil de chasse le visant. Une fois, il a brisé un verre d'eau pour protéger son accès avec des éclats de verre.
- Thésaurisait le papier et d'autres articles



Sortie et fin de sa vie dans sa famille à Weimar

- 24 mars 1890 : **sortie autorisée** pour aller chez sa mère.
- Son ami Deussen qui lui avait rendu visite, a rapporté qu'il ne l'avait pas reconnu et a constaté que Nietzsche était assis la plupart du temps dans sa véranda en train de ruminer tranquillement.
- Parfois se parlait, très souvent à propos de personnes et d'incidents remontant à son école secondaire à Schulpforta.
- 1892 : perte de ses capacités musicales et troubles de la mémoire, mais il pouvait suivre les événements quotidiens. Il ne pouvait plus se lever seul d'une chaise.
- Les dernières années : **plusieurs accès de type AVC** avec troubles de la parole, anarthrie, parésie faciale puis, en 1899, **hémiparésie gauche**.
- 1897: s'installe dans le **mutisme**. Devenu grabataire.
- 25 août 1900 : décède à 55 ans là Weimar. La cause directe de sa mort est rapportée comme une **pneumonie compliquant probablement un nouvel AVC**. L'autopsie a été refusée.



Figure 1. Friedrich Nietzsche. GSA 101/37 (30), Stiftung Weimarer Klassik

Quelle(s) maladie(s)?

Le diagnostic de l'époque

- Diagnostic de l'époque: paralysie générale (ou tabès ou syphilis tertiaire forme neurosyphilis)
- Ce diagnostic est remis en cause fin du 20^{ème} siècle

La syphilis : maladie sexuellement transmissible

- Due à une bactérie cosmopolite, spiralée, mobile, **Treponema pallidum**, qui appartient à l'ordre des Spirochaetales comme avec les genres *Borrelia* et *Leptospira*.
- Incubation : variable, en moyenne de 3 semaines (10 à 90 jours)
- Syphilis précoce (contagieuse) :
 - syphilis primaire (chancre)
 - syphilis secondaire (septicémie avec des localisations viscérales variées dont neurologiques – méningite, méningovascularite – et ophtalmologiques) « neurosyphilis précoce »
 - syphilis latente (asymptomatique) précoce (< 1 an).
- Syphilis tardive:

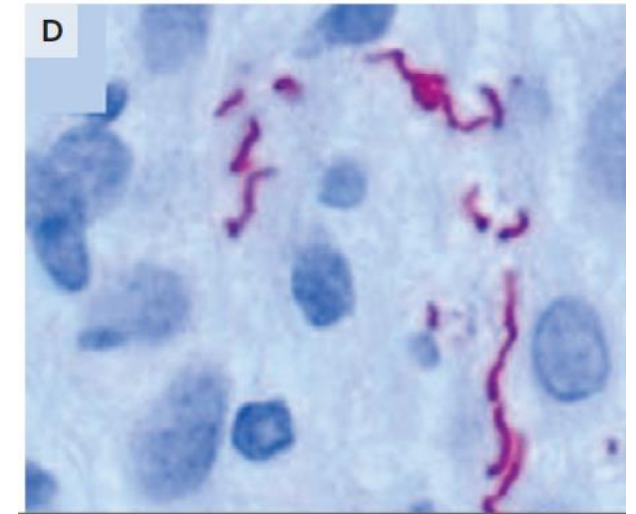




Figure 2. Chancre syphilitique.





Figure 3. Syphilides papulo-squameuses et croûteuses du tronc (2^e floraison).



Figure 4. Syphilides palmaires (2^e floraison).

- syphilis tardive (non contagieuse) : définie par une évolution de plus de 1 an
 - syphilis latente tardive (syphilis de plus de 1 an d'évolution ou dont l'ancienneté ne peut être déterminée)
 - syphilis tertiaire (avec ses complications neurologiques et cardiovasculaires)
 - Neurosyphilis :
 - Méningite chronique avec atteinte des nerfs crâniens (principalement VII, VIII, II, III, VI)
 - Syphilis vasculaire cérébrale : AVC ischémiques
 - Neurosyphilis parenchymateuse :
 - atteinte cordonale postérieure (tabès ou ataxie locomotrice progressive)
 - gomme
 - paralysie générale avec troubles du comportement, de la mémoire, désorientation temporo-spatiale; signe d'Argyll Robertson (défaut du réflexe photomoteur et persistance du réflexe pupillaire d'accommodation)
 - divers signes neurologiques : anomalies pupillaires, abolition des réflexes ostéotendineux, dysarthrie, troubles de l'écriture, tremblements, convulsions
 - Ophthalmosyphilis : uvéite antérieure ou postérieure, rétinite, kératite

Diagnostic de la syphilis

Faire un test tréponémique ELISA
(délai de séroconversion =
3-5 semaines – max : 3 mois)

-

Pas de syphilis.
En cas de doute,
refaire sérologie

+

Faire un VDRL quantitatif

-

Cicatrice sérologique
de tréponématose vénérienne
ou non vénérienne

+

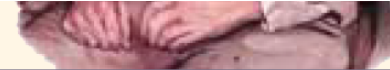
SYPHILIS
(confirmer par Western-Blot
chez la femme enceinte)

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA SYPHILIS EN FONCTION DU STADE ET ALTERNATIVE			
Stade	Traitement de 1 ^{er} choix	Alternative (allergie ou rupture de stock)	Remarques
Syphilis précoce (primaire, secondaire, latente précoce)	BBPG 2,4 MUI 1 injection IM	1. Doxycycline 100 mg x 2/j (14 j) 2. Ceftriaxone 1 g/j IM ou IV (10 j)	Si allergie aux cyclines ou grossesse : désensibilisation
Syphilis tardive (tertiaire, latente tardive)	BBPG 2,4 MUI 3 injections IM (J1, J8 et J15)	Désensibilisation ou doxycycline 100 mg x 2/j (28 j)	
Neurosyphilis, ophtalmosyphilis précoce ou tardive	Pénicilline G IV (14 à 21 j)	Aucune	Désensibilisation si allergie

Tableau. BBPG : benzathine benzyl pénicilline G ; MUI : millions d'unités internationales ; IM : voie intramusculaire ; IV : voie intraveineuse.

Démences : à l'époque de Nietzsche

Tableau 1 Classification des démences vers 1860



DÉMENCE SÉNILE	Diminution des facultés intellectuelles liée à l'âge : phénomène repéré depuis longtemps, mais mieux connu sur le plan médical à partir du XIX ^e s.
PARALYSIE GÉNÉRALE	Décrite en Angleterre dès la fin du XVIII ^e s., cette forme particulière de démence, associée à une paralysie et à des délires, fut isolée par Georget en 1820 sous le nom de paralysie musculaire chronique. Cette affection fut rebaptisée paralysie générale par Delaye en 1824. La nature syphilitique de cette affection, suspectée par Esmach et Jessen dès 1854, ne fut prouvée qu'en 1913 grâce aux travaux de Noguchi et Moore.
DÉMENCE AIGÜË	Défini comme une « absence accidentelle de la manifestation de la pensée », ce trouble clinique potentiellement curable devait être précisé par Chaslin, en 1895, avec la description de la confusion mentale primitive (qui conduit à l'abandon du concept de démence aiguë).
DÉMENCE PRÉCOCE	Terme introduit par Benedict Morel en 1860 pour décrire une « immobilisation soudaine de toutes les facultés chez des jeunes aliénés » et repris, en 1893, par le psychiatre allemand Emil Kraepelin. La démence précoce fut ensuite rebaptisée schizophrénie par Eugen Bleuler en 1911.
DÉMENCE ARTÉRIOSCLÉROTIQUE	Troubles cognitifs liés à l'artériosclérose, expliquée par l'âge, mais aussi par diverses pathologies somatiques.
DÉMENCE APOPLECTIQUE	Troubles cognitifs apparaissant dans les suites d'une apoplexie, ancien nom des accidents vasculaires cérébraux.
DÉMENCES TOXIQUES	« L'alcool et les boissons qui en renferment, l'opium, le haschich et, dans une certaine mesure, le tabac, peut-être l'éther et le chloroforme, absorbés d'une manière continue et prolongée, peuvent conduire plus ou moins sûrement et rapidement à un affaiblissement intellectuel notable ou à la démence confirmée. » (Ball et Chambard, 1882).
DÉMENCE VÉSANIQUE	Vers le milieu du XIX ^e s., certains auteurs voulurent faire une place particulière à la démence vésanique, autrement dit la désagrégation intellectuelle rencontrée lors de l'évolution terminale de certaines psychoses chroniques.

Diagnostic posé : paralysie générale

- Diagnostic posé dans le service du Professeur Otto Binswanger (1852-1929), professeur de psychiatrie à Iéna en Allemagne
- Arrêt de mort, le décès survenant habituellement dans les 12 à 24 mois.
- Basé sur l'anisocorie (signe d'Argyll-Robertson) et les troubles psychiatriques, à savoir l'apparition soudaine de sentiment de grandeur et d'idées bizarres, suivis de démence
- Absence à l'examen neurologique de signes « pathognomoniques »

la **syphilis** : une maladie alors encore mal connue

- Infamant à l'époque
- Les tests sérologiques n'existaient pas encore : test de Bordet-Wasserman en 1907
- Germe en cause – *Treponema pallidum* – identifié en 1905
- Lien avec la paralysie générale démontré en 1913 (Noguchi)
- Certains continuent cependant à penser que Nietzsche a souffert d'une paralysie générale d'évolution atypique

DOI: 10.1590/0004-282X20150164

HISTORICAL NOTE

Furious Frederick: Nietzsche's neurosyphilis diagnosis and new hypotheses

Frederico Furioso: O diagnóstico de neurosífilis de Nietzsche e novas hipóteses

Charles André^{1,2}, André Rangel Rios³

ABSTRACT

The causes of Friedrich Nietzsche's mental breakdown in early 1889 and of the subsequent slow decay to end-stage dementia along ten years will possibly remain open to debate. The diagnosis of syphilitic *dementia paralytica*, based only on medical anamnesis and physical examination, was considered indisputable by Otto Binswanger. On the other hand, taking into account recently described diseases, selectively collected evidence lend some support to alternative hypotheses: basal forebrain meningioma, CADASIL, MELAS and frontotemporal dementia.

Keywords: 19th Century, history of medicine, neurosyphilis, diagnosis.

RESUMO

As causas da crise neuropsiquiátrica de Friedrich Nietzsche no início de 1889 e de sua lenta deterioração em demência avançada ao longo de 10 anos provavelmente permanecerão uma questão em aberto. O diagnóstico da época, demência paralítica sífilítica, foi considerado por Otto Binswanger como indiscutível. Por outro lado, em vista de novas doenças descritas, evidências seletivamente ordenadas sugerem diversas hipóteses alternativas propostas ao longo das últimas décadas, como meningioma frontal, CADASIL, MELAS e demência frontotemporal.

Palavras-chave: século XIX, história da medicina, neurosífilis, diagnóstico.

Binswanger ne diagnostique pas sa maladie chez son patient le plus célèbre !

Tableau 2 Avancées neuro-anatomiques à la fin du XIX^e et au début du XX^e siècle

PICK (ENTRE 1892 ET 1906)	Études sur la localisation corticale des perturbations de la parole et d'autres fonctions du cerveau
BINSWANGER (1893)	Description de l'encéphalopathie sous-corticale d'origine vasculaire
ALZHEIMER (1898)	Grâce à ses études anatomopathologiques, Alzheimer confirme, en 1898, que certaines lésions observées dans la démence sénile ne sont pas imputables à l'artériosclérose
KLIPPEL ET LHERMITTE (1905)	Ces auteurs découvrent que plus de 40 % des démences échappent aux facteurs vasculaires, remettant en cause les conceptions antérieures. Ils proposent une nouvelle entité anatomoclinique, la démence sénile pure, dont l'origine ne serait pas « vasculaire »
ALZHEIMER (1906)	Alzheimer rapporte un cas de démence présénile (qui sera à l'origine de la maladie qui porte son nom)
FISCHER (1907) ET PERUSINI (1911)	Description des plaques séniles
ALZHEIMER (1907)	Description des dégénérescences neurofibrillaires
ALZHEIMER (1911)	Description des corps de Pick
NOGUCHI ET MOORE (1913)	Preuve de l'origine syphilitique de la paralysie générale

Otto Binswanger (1852 – 1929)

- patron renommé (démence vasculaire de Binswanger)
- Nietzsche peu connu à l'époque, avec peu de moyens
- hospitalisé en salle commune et pris en charge par des assistants avec des examens et diagnostics souvent peu approfondis
- à l'époque, les patrons ne s'occupaient directement que des malades suffisamment fortunés



Tableau 3 Classification des démences
à la fin du XX^e siècle

DÉMENCES DÉGÉNÉRATIVES	Démence de type Alzheimer Démences fronto-temporales, dont la maladie de Pick Démence à corps de Lewy Démences sous-corticales, dont la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington Aphasie progressive primaire
DÉMENCES CÉRÉBRO- VASCULAIRES	Démence par infarctus unique ou multiples Maladie de Binswanger
DÉMENCES TRAUMATIQUES OU APPARENTÉES	Post-traumatisme crânien Post-anoxiques Hématome sous-dural chronique Hydrocéphalie à pression normale Métastases ou tumeurs primitives cérébrales Démence des boxeurs (<i>dementia pugilistica</i>)
DÉMENCES INFECTIEUSES	Démences liées au virus de l'immunodéficience humaine Syphilis tertiaire Maladie de Creutzfeldt-Jakob
DÉMENCES TOXIQUES OU CARENTIELLES	Alcooliques Hypothyroïdie Carence en vitamine B12 ou en folates Solvants organiques

Les nouveaux diagnostics proposés

- trouble bipolaire de type I (psychose maniaco-dépressive)
- démence fronto-temporale
- méningiome rétro-orbitaire du nerf optique
- CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)
- syndrome de MELAS (encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique, pseudo-épisodes vasculaires cérébraux)
- pupille d'Adie
- migraine

Chart 1. Major recent diagnostic hypotheses (DH), published since 2000, alternatives to syphilis, attributed to Nietzsche as a causal explanation for his collapse suffered in Turin.

HD	AUTHORS
Meningioma type tumor	Sax (2003) ¹⁸ Huenemann (2013) ²¹
Other brain tumors	Cybulska (2000) ¹¹ Owen, Schaller & Binder (2007) ¹⁹ Figuerola (2007) ²⁰
Frontotemporal dementia	Orth & Trimble (2006) ²² Miranda & Navarrete (2007) ²³
Vascular dementia	Cybulska (2000) ¹¹
CADASIL	Hemelseoet, Hemelseoet & Devreese (2008) ²⁴ Bosh & Höfer (2011) ²⁵ Perogamvros, Perrig, Bogousslavsky & Giannakopoulos (2013) ²⁶
Melas	Koszka (2009) ²⁷
MDP/BAD	Young (2014) ¹²
Schizophrenia	Schain (2001) ¹⁴

Trouble bipolaire de type I (psychose maniacodépressive)

- Épisodes dépressifs documentés depuis 1872
- Symptômes hypomaniaques ou maniaques à partir de 1882, y compris des périodes d'euphorie, de pensées accélérées et de mégalomanie.
- Ces derniers symptômes étaient souvent accompagnés de symptômes psychotiques récurrents, comme des illusions et des hallucinations visuelles, aggravés pendant et après son effondrement mental en 1888.
- Ce diagnostic isolé n'explique pas le développement d'une démence.

Trouble bipolaire

caractérisé par une alternance d'épisodes maniaques et d'épisodes dépressifs

- fréquent : environ 1 % des adultes sont affectés au cours de leur vie
- débute en général entre les âges de 20 ans et 30 ans
- les épisodes, maniaques ou dépressifs, s'installent en quelques jours et durent en général quelques semaines à quelques mois
- **Épisodes maniaques** : humeur euphorique, niveau d'énergie excessif, besoin moindre de sommeil, augmentation inappropriée de l'estime de soi.
 - Le discours est souvent bruyant, avec une fuite des idées caractérisée par la distractibilité de la pensée et le passage rapide d'un sujet à l'autre.
 - La personne s'implique parfois de manière excessive dans des activités multiples ou présente un comportement impulsif et irréfléchi, par exemple dans les domaines sexuel ou financier.
 - Dans les formes sévères d'épisode maniaque, des troubles psychotiques paranoïdes avec hallucinations, agressivité et agitation s'ajoutent aux troubles maniaques.
- **Épisodes dépressifs** : tristesse, pessimisme, perte de l'intérêt et du plaisir pour les activités habituelles, perte de l'estime de soi, ralentissement psychomoteur, etc.

Démence fronto-temporale

- Ensemble de maladies
- N'explique pas les maux de tête et les AVC tardifs

Acta Psychiatr Scand 2006; 439–445
All rights reserved
DOI: 10.1111/j.1600-0447.2006.00827.x

Copyright © 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Munksgaard
ACTA PSYCHIATRICA
SCANDINAVICA

Case report

Friedrich Nietzsche's mental illness – general paralysis of the insane vs. frontotemporal dementia

Orth M, Trimble MR. Friedrich Nietzsche's mental illness – general paralysis of the insane vs. frontotemporal dementia.

Objective: For a long time it was thought that Nietzsche suffered from general paralysis of the insane (GPI). However, this diagnosis has been questioned recently, and alternative diagnoses have been proposed.

Method: We have charted Friedrich Nietzsche's final fatal illness, and viewed the differential diagnosis in the light of recent neurological understandings of dementia syndromes.

Results: It is unclear that Nietzsche ever had syphilis. He lacked progressive motor and other neurological features of a progressive syphilitic central nervous system (CNS) infection and lived at least 12 years following the onset of his CNS signs, which would be extremely rare for patients with untreated GPI. Finally, his flourish of productivity in 1888 would be quite uncharacteristic of GPI, but in keeping with reports of burgeoning creativity at some point in the progression of frontotemporal dementia (FTD).

Conclusion: We suggest that Nietzsche did not have GPI, but died from a chronic dementia, namely FTD.

M. Orth^{1,2}, M. R. Trimble²

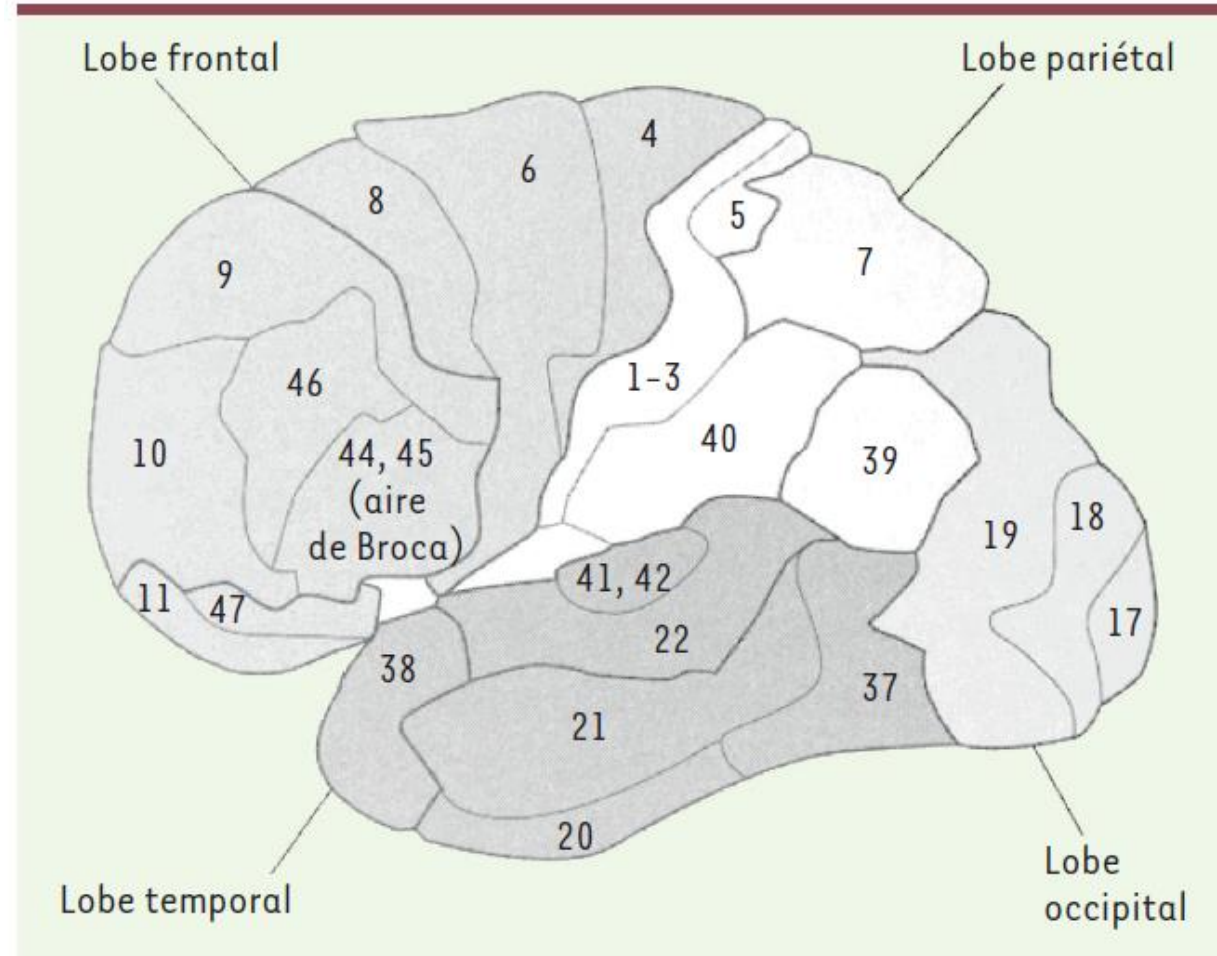
¹Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders and ²The Raymond Way Unit, Institute of Neurology, Queen Square, London, UK

Key words: Friedrich Nietzsche; frontotemporal dementia; general paralysis of the insane; syphilis

Dr M Orth, Department of Neurology, University Hospital Eppendorf, Martinistr. 20, 20246 Hamburg, Germany.
E-mail: m.orth@uke.uni-hamburg.de

Accepted for publication March 17, 2006

La carte de Brodmann



Dégénérescence lobaire fronto-temporale

- Ensemble hétérogène de démences ayant en commun une atteinte prédominant en frontal et en temporal antérieur, et une symptomatologie clinique dominée par le syndrome frontal (dont **maladie de Pick**: inclusions avec corps de Pick, constituées d'une forme anormale d'une protéine appelée protéine tau)
- 10 à 20 % des démences des individus d'âge moyen
- Tableau le plus fréquent : « **démence fronto-temporale** » avec syndrome frontal d'installation progressive, cognitif (c'est-à-dire des troubles dysexécutifs) et comportemental (apathie ou au contraire désinhibition et irritabilité, émoussement affectif, réduction du discours spontané, déambulation, imitation, utilisation).
- On note parfois une atrophie fronto-temporale à l'imagerie (nécessaire pour éliminer une tumeur frontale)

Méningiome rétro-orbitaire du nerf optique

THE MADNESS OF DIONYSUS: A NEUROSURGICAL PERSPECTIVE ON FRIEDRICH NIETZSCHE

Christopher M. Owen, M.D.

Department of Neurological Surgery,
University of California, Irvine,
Irvine, California

Carlo Schaller, M.D.

Department of Neurosurgery,
University of Bonn,
Bonn, Germany

Devin K. Binder, M.D., Ph.D.

Department of Neurological Surgery,
University of California, Irvine,
Irvine, California

Reprint requests:

Devin K. Binder, M.D., Ph.D.,
Department of Neurological Surgery,
101 The City Drive South,
Bldg. 56, Ste. 400, ZOT 5397,
Orange, CA 92668-3298.
Email: dbinder@uci.edu

Received, March 7, 2007.

Accepted, May 4, 2007.

OBJECTIVE: To examine the possibility that an intracranial mass may have been the etiology of the headaches and neurological findings of the philosopher Friedrich Nietzsche (1844–1900) and the cause of his ultimate mental collapse in 1889.

METHODS: The authors conducted a comprehensive English and German language literature search on the topic of Nietzsche's health and illness, examining Nietzsche's own writings, medical notes from his physicians, contemporary medical literature, biographical texts, and past attempts at pathography. We also examined archived portraits and engravings of the philosopher from 1864 onward. An English language search in the modern literature on the topic of psychiatric presentations of intracranial mass lesions was also conducted.

RESULTS: From his late 20s onward, Nietzsche experienced severe, generally right-sided headaches. He concurrently suffered a progressive loss of vision in his right eye and developed cranial nerve findings that were documented on neurological examinations in addition to a disconjugate gaze evident in photographs. His neurological findings are consistent with a right-sided frontotemporal mass. In 1889, Nietzsche also developed a new-onset mania which was followed by a dense abulia, also consistent with a large frontal tumor.

CONCLUSION: A close examination of Nietzsche's symptomatic progression and neurological signs reveals a clinical course consistent with a large, slow growing, right-sided cranial base lesion, such as a medial sphenoid wing meningioma. Aspects of his presentation seem to directly contradict the diagnosis of syphilis, which has been the standard explanation of Nietzsche's madness. The meningioma hypothesis is difficult, though not impossible, to prove; imaging studies of Nietzsche's remains could reveal the bony sequelae of such a lesion.

KEY WORDS: Abulia, Mania, Meningioma, Nietzsche, Pathography, Syphilis

Neurosurgery 61:626–632, 2007

DOI: 10.1227/01.NEU.0000280033.22877.EE

www.neurosurgery-online.com

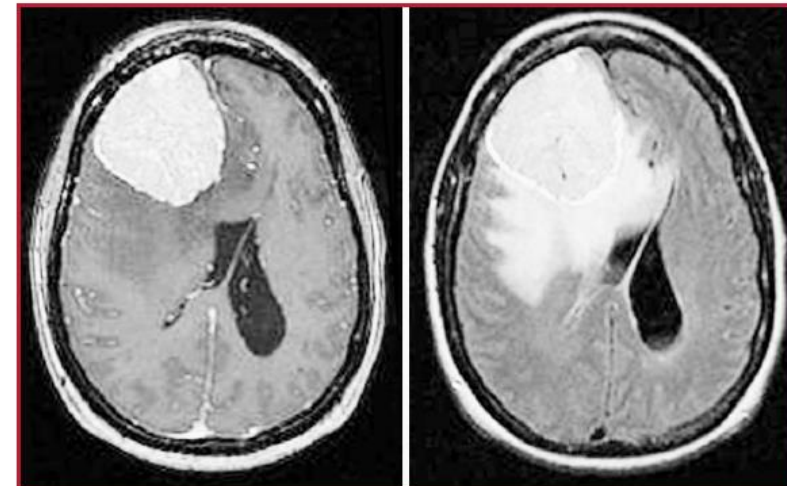
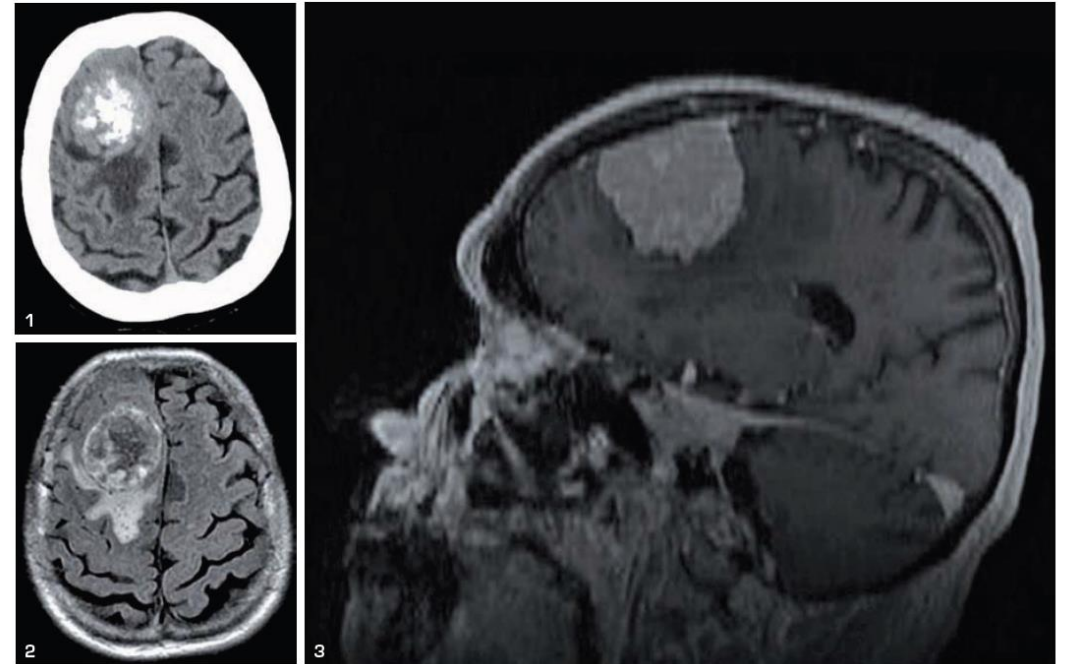


FIGURE 4. Magnetic resonance imaging scans of a right-sided meningioma demonstrating mass effect, midline shift and bifrontal edema (A, post-gadolinium axial T1-weighted scan; B, axial fluid-attenuated inversion recovery image). Such a lesion arising in the cranial base could have been responsible for Nietzsche's cranial neuropathies, and continued expansion could have caused his psychiatric symptoms.

Diagnostic peu compatible avec la trop longue durée d'évolution de la maladie

Tumeurs intracrâniennes

- tumeurs frontales ou temporales : **méningiome**, métastases ou plus rarement les tumeurs gliales.
- **Méningiomes** : tumeurs intracrâniennes des méninges, le plus souvent bénignes, souvent asymptomatiques, mais au fil des années, exposent à des troubles neurologiques, selon leur volume ou leur localisation
- « curables » car les troubles cognitifs peuvent parfois régresser, voire disparaître, après une exérèse chirurgicale (méningiome frontal)



Maladies héréditaires des petits vaisseaux cérébraux

21^{ème} siècle

► Démences vasculaires

- AVC multiples (*multi infarct dementia* ; lacunes ; hématomes)
- AVC unique dans une zone fonctionnelle stratégique
- Leucoencéphalopathies artérielles (maladie de Binswanger ; CADASIL ; angiopathie amyloïde)
- Hypoperfusion chronique (exceptionnelle)
- Démence mixte (maladie d'Alzheimer + AVC)

Principales étiologies d'un syndrome démentiel

► Démences dégénératives corticales sans trouble moteur

- Maladie d'Alzheimer
- Démence lobaire fronto-temporale (démence fronto-temporale ; aphasie progressive ; démence sémantique)
- Atrophie lobaire

► Démences dégénératives sous-corticales avec troubles moteurs

- Maladie de Parkinson avec démence
- Paralysie supranucléaire progressive (ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski)
- Maladie de Huntington

► Démences dégénératives cortico-sous-corticales avec troubles moteurs

- Démence à corps de Lewy
- Dégénérescence cortico-basale
- Atrophie multisystématisée

► Démences vasculaires

- AVC multiples (*multi infarct dementia* ; lacunes ; hématomes)
- AVC unique dans une zone fonctionnelle stratégique
- Leucoencéphalopathies artérielles (maladie de Binswanger ; CADASIL ; angiopathie amyloïde)
- Hypoperfusion chronique (exceptionnelle)
- Démence mixte (maladie d'Alzheimer + AVC)

► Démences infectieuses

- Paralysie générale syphilitique
- Maladie de Whipple
- Démence liée au virus de l'immunodéficience humaine
- Séquelle d'encéphalite virale (herpétique)
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Leucoencéphalopathie sclérosante subaiguë progressive de Von Bogaert

► Maladie à prions

- Maladie de Creutzfeldt-Jakob ; Kuru ; insomnie fatale familiale ; maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

► Démences toxiques et alcooliques

- Intoxications au monoxyde de carbone et anoxies
- Démences post-radiques et post-chimiothérapeutiques
- Démence alcoolique
- Maladie de Marchiafava-Bignami

► Démences secondaires à une pathologie inflammatoire du système nerveux

- Sclérose en plaques
- Maladie de Behçet
- Maladies systémiques inflammatoires

► Démences dysmétaboliques

- Maladie de Wilson
- Carence en vitamines B12/folates
- Leucodystrophie métachromatique (sulfatidose)
- Adrénoleucodystrophies
- Céroïdo-lipofuchsinose
- Autres neuropilipidoses

► Démences paranéoplasiques

► Démences post-traumatiques

► Démences neurochirurgicales

- Hydrocéphalie à pression normale
- Tumeurs

Maladies des petits vaisseaux cérébraux

Genetic conditions causing CSVD

CADASIL (*NOTCH3*)

CARASIL (*HTRA1*)

MELAS (*MT-TL1*)

Fabry disease (*GLA*)

Type IV collagen mutation-related CSVD (*COL4A1/COL4A2*)

Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy (*TREX1*)

HCHWA (Dutch, Italian, and Flemish—*APP* gene; Icelandic type—cystatin gene)

Multi-infarct dementia of the Swedish type (3'UTR mutation of *COL4A1*)

Immune-mediated CSVD

Primary angiitis of the CNS

Secondary CNS vasculitis

ANCA-associated vasculitis

Granulomatosis with polyangiitis

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Microscopic polyangiitis

Hypersensitivity vasculitis (or cutaneous leukocytoclastic)

Immunoglobulin A vasculitis

Cryoglobulinemic vasculitis

Systemic lupus erythematosus CNS vasculitis

Sjögren syndrome-associated vasculitis

Rheumatoid vasculitis

Mixed connective tissue disease-associated vasculitis

Behçet vasculitis

Infection-mediated CSVD

Meningovascular neurosyphilis

Varicella-zoster virus

Cytomegalovirus

Hepatitis B and C

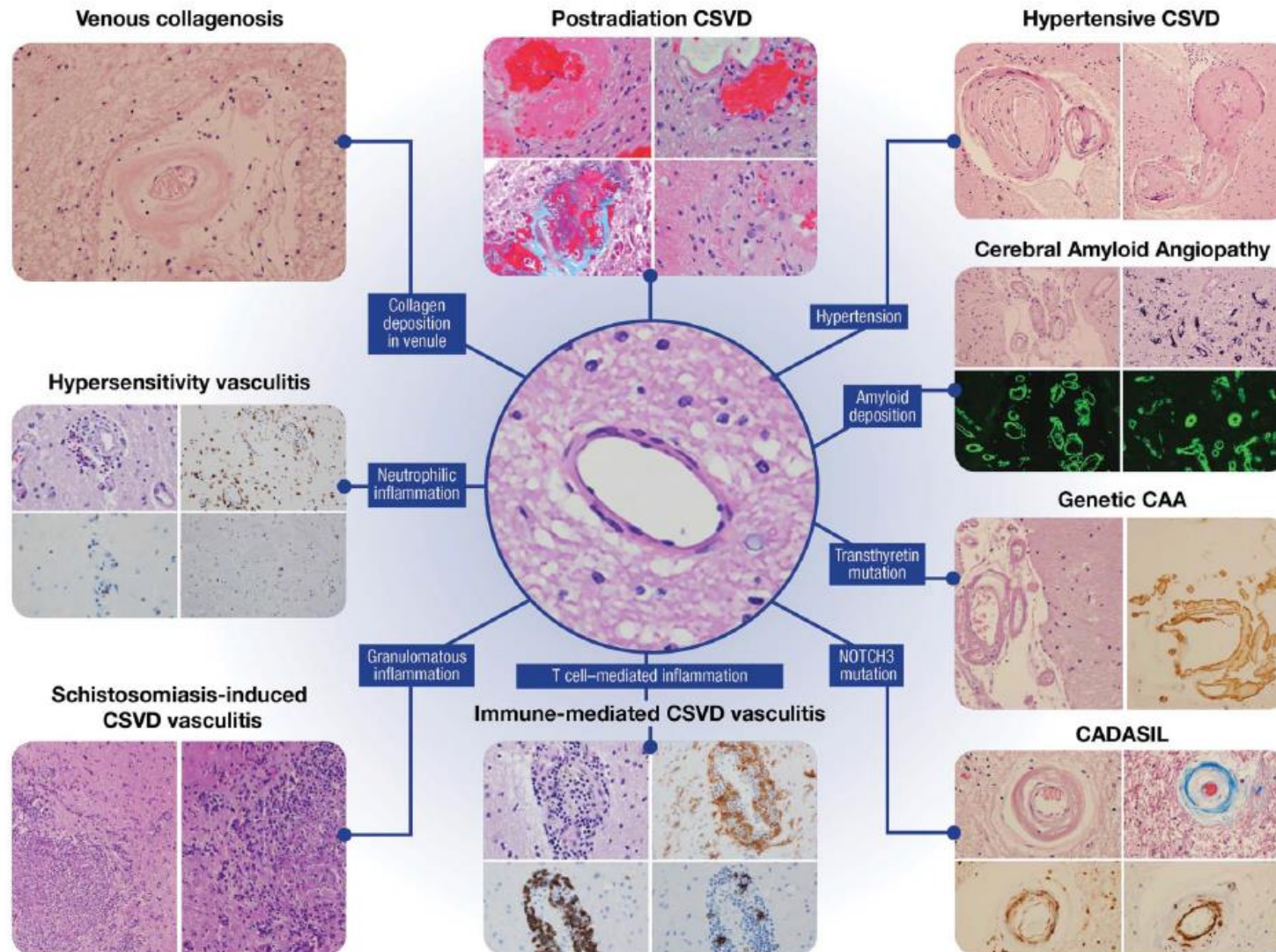
HIV

Fungus

Schistosomiasis

Cerebral malaria

Various pathologic characteristics of CNS small vessel disease



Causes monogéniques d'AVC

Table 1. Single-gene disorders associated with strokes.

	Model of Inheritance	Gene	Stroke Mechanism
CADASIL	AD	<i>NOTCH-3</i>	small-vessel disease
CARASIL	AR	<i>HTRA-1</i>	small-vessel disease
RVCL	AD	<i>TREX1</i>	small-vessel disease
MELAS	Maternal	mitochondrial DNA	multi-factoral
Ehlers-Danlos syndrome type IV	AD	<i>COL3A1</i>	arterial dissection
Homocystinuria	AR	<i>CBS</i>	small-vessel disease
Fabry disease	X-linked	<i>GLA</i>	small-vessel disease
Pseudoxanthoma elasticum (PXE)	AR	<i>ABCC6</i>	large-artery disease / small-vessel disease,
Marfan syndrome	AD	<i>FBN1</i>	cardioembolism and arterial dissection
Sickle-cell disease	AR	<i>HBB</i>	large-artery disease /small-vessel disease/haemodynamic mechanism
CAA	AD	<i>APP, CST3</i>	haemorrhagic stroke
HCHWA-D	AD	<i>APP</i>	haemorrhagic stroke
COL4A1 syndrome	AD	<i>COL4A1</i>	haemorrhagic stroke
Cerebral cavernous malformations	AD	<i>CCM1/KRIT1,</i> <i>CCM2/MGC4607,</i> <i>CCM3/PDCD10</i>	haemorrhagic stroke

AD—autosomal dominant; AR— autosomal recessive; CADASIL—cerebral autosomal dominant arteriopathy with sub-cortical infarcts and leukoencephalopathy; CARASIL—cerebral autosomal recessive arteriopathy with sub-cortical infarcts and leukoencephalopathy; RVCL—retinal vasculopathy and cerebral leukodystrophy; MELAS—mitochondrial myopathy, encephalopathy, lacticidosis, and stroke; mtDNA—mitochondrial DNA; CAA—cerebral amyloid angiopathy; HCHWA—hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis; APP—amyloid- β precursor gene.

CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)

Acta neurol. belg., 2008, 108, 9-16

The neurological illness of Friedrich Nietzsche

D. HEMELSOET¹, K. HEMELSOET² and D. DEVREESE²

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium ;

²Department of German, Faculty of Arts and Philosophy, Ghent University, Ghent, Belgium



Notch3

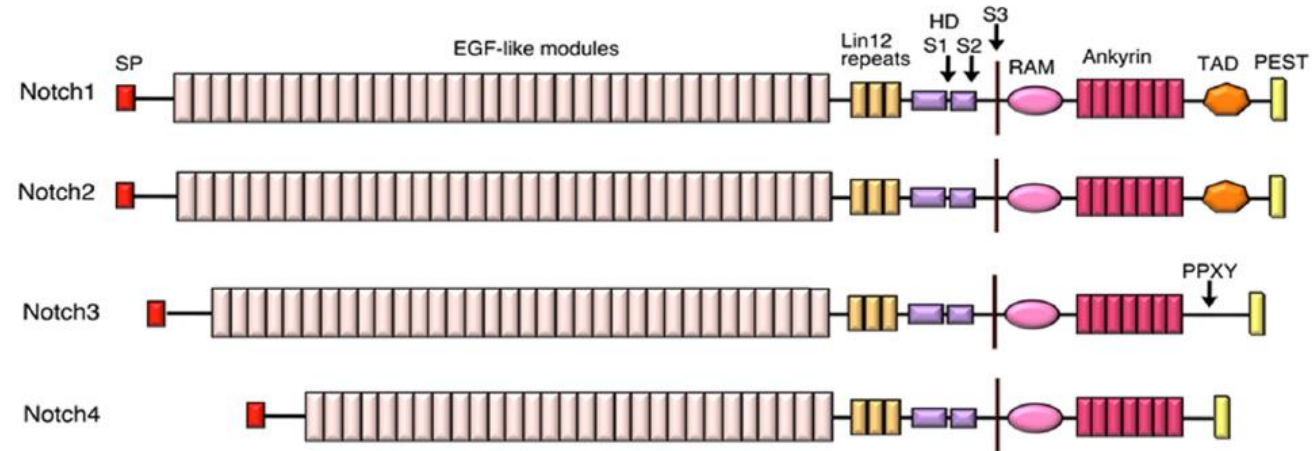


Figure 1. Domain structure of human Notch proteins. Schematic view comparing the domain structure of human Notch proteins. SP (signal peptide), EGF (epidermal growth factor), HD (heterodimer region), TAD (transcription factor activation domain), PEST (domain rich in proline, glutamate, serine and threonine). Locations of S1, S2 and S3 cleavage sites are indicated. PPXY motif in Notch3 acts as a WW domain recognition site for the endocytic regulator WWP2.

Notch3

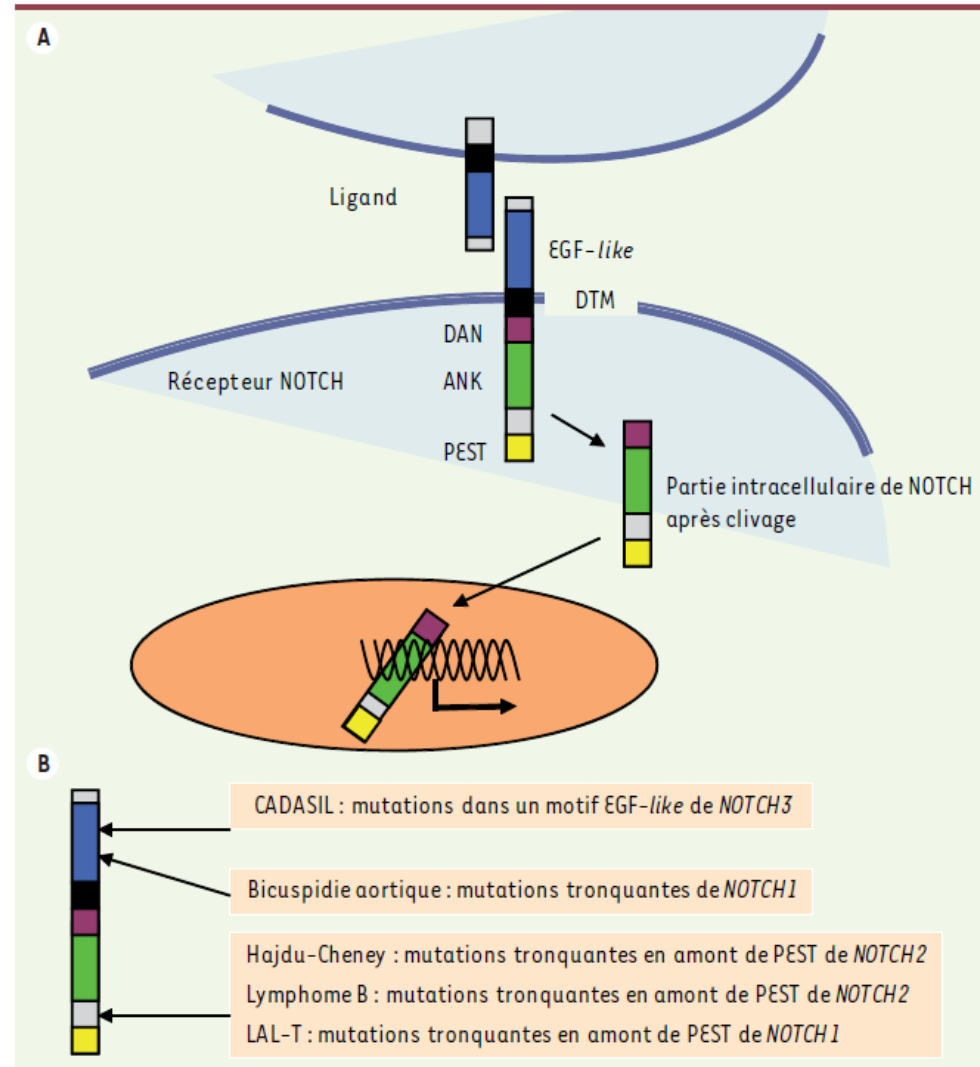


Figure 1. A. Mécanisme d'action des récepteurs NOTCH. La fixation du ligand au récepteur NOTCH entraîne son clivage en amont du domaine transmembranaire. La partie intracellulaire clivée migre dans le noyau de la cellule où elle régule l'activité transcriptionnelle de nombreux gènes. EGF-like : *epidermal growth factor like*; DTM : domaine transmembranaire; DAN : domaine d'adressage nucléaire; ANK : motif ankyrine; PEST : domaine PEST. **B.** Localisation des mutations des récepteurs NOTCH en pathologie humaine.

CADASIL: mécanisme

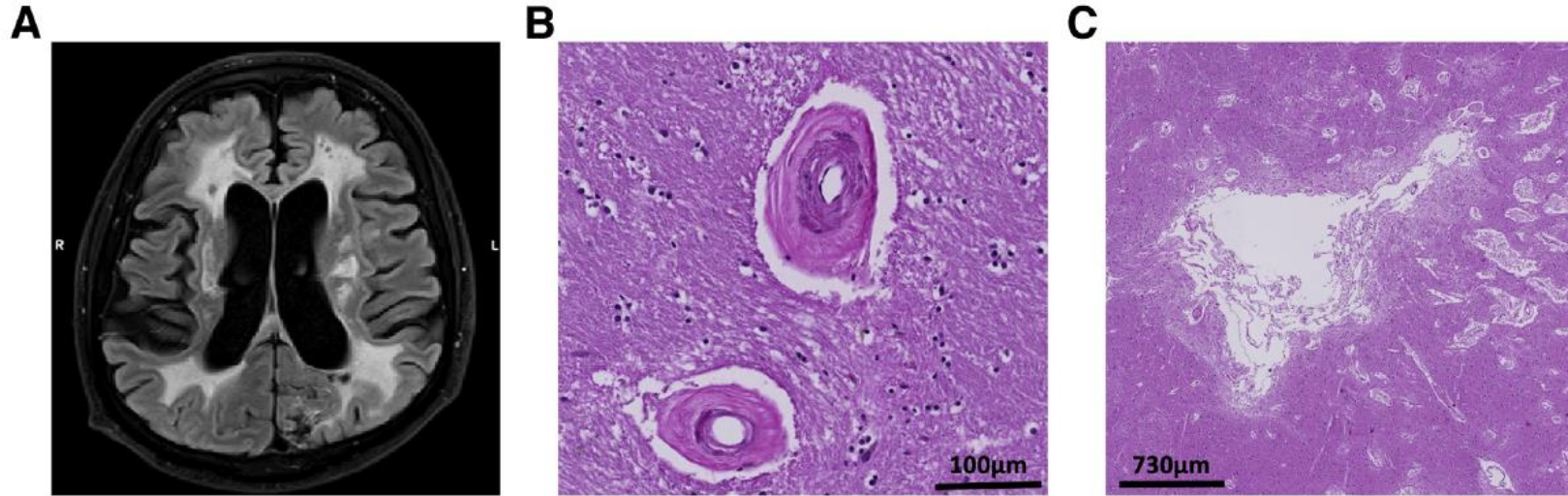


Figure 2 Illustration of neuropathologic features in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). **A:** Sagittal 3-T magnetic resonance imaging (MRI) fluid-attenuated inversion recovery image in a 52-year-old patient with CADASIL, showing widespread white matter hyperintensity, lacunes, and atrophy. **B:** Representative hematoxylin and eosin (H&E) staining of the basal ganglia of a deceased patient with CADASIL, showing vessel wall thickening and dilated perivascular spaces. **C:** H&E staining of the basal ganglia of a deceased patient with CADASIL, showing ischemic lesions and white matter rarefaction. MRI image kindly provided by Dr. Yakeel Quiroz (Massachusetts General Hospital, Boston, MA), and postmortem histopathologic images kindly provided by Dr. Diego Sepulveda-Falla (Institut für Neuropathologie Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany). Scale bars: 100 μ m (**B**); 730 μ m (**C**).

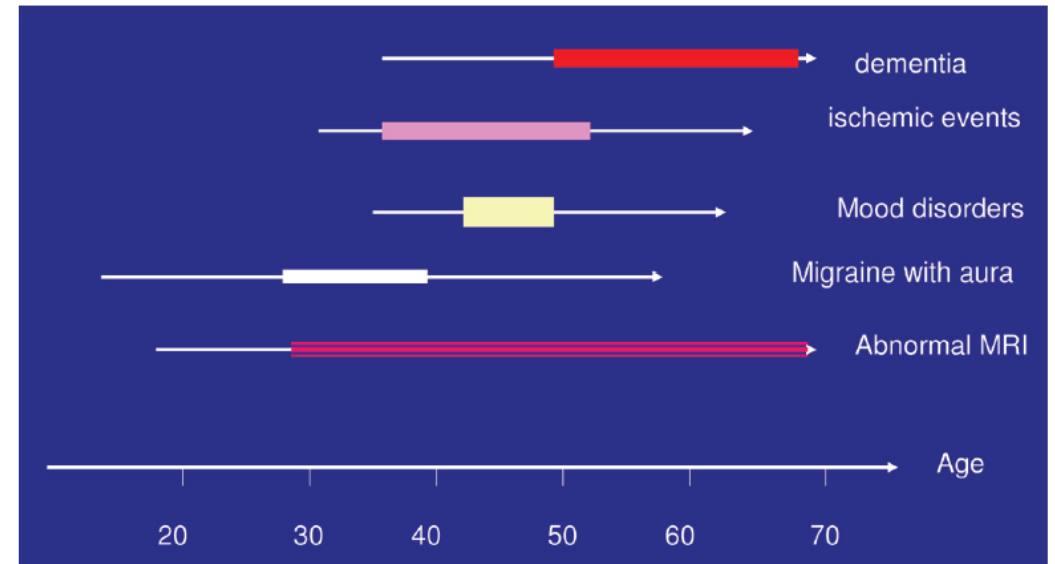
Le récepteur mutant NOTCH3 s'accumule dans la paroi vasculaire et s'agrège avec d'autres protéines matricielles dont les fonctions sont ensuite altérées. Ces modifications entraînent des changements importants dans la microvascularisation avec une altération du couplage neurovasculaire, une diminution de la réponse hémodynamique aux variations de la pression artérielle et une hypoperfusion dans les zones cérébrales les plus profondes.

- maladie héréditaire (autosomique dominant) et généralisée des petites artères.
- causée par des mutations du gène Notch 3 sur le chromosome 19q12
- tableau clinique avec migraine, troubles de l'humeur, accidents vasculaires cérébraux ischémiques et démence.
- commence chez le jeune adulte et conduit en moyenne à la mort endéans les 10 à 20 ans.
- Rarement, le premier AVC apparaît avant l'âge de 30 ans.

cinq critères à remplir

- début des symptômes à un âge jeune (< 50 ans)
- présence d'au moins deux des quatre principales caractéristiques neurologiques: migraine, épisodes de type AVC, troubles majeurs de l'humeur et démence sous-corticale
- absence de tout facteur de risque vasculaire étiologique à l'AVC
- preuve d'une transmission héréditaire autosomique dominante
- présence de signes anormaux de la substance blanche sans infarctus cortical à l'IRM.

+ analyses génétiques (mutation sur le gène Notch 3).



Gène Notch3 : les variants

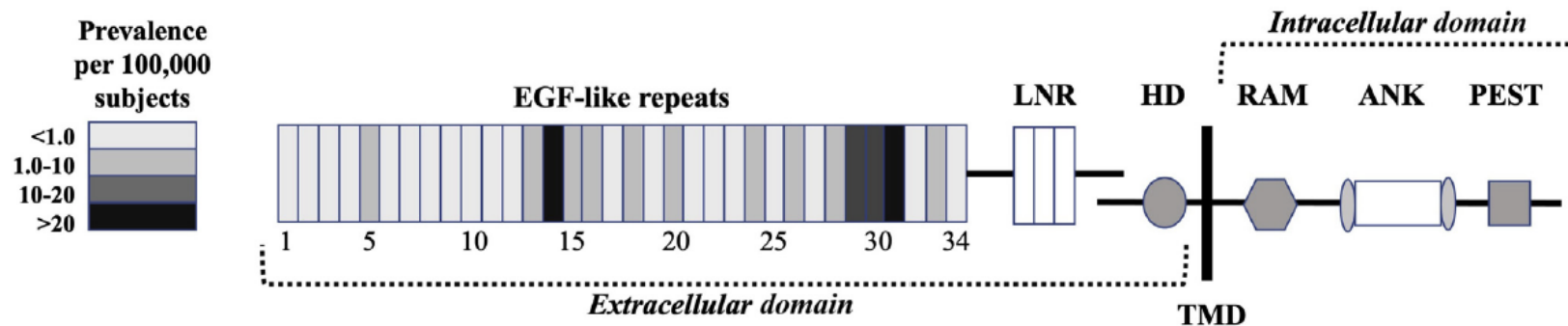


Figure 1 Schematic illustration of the Notch3 receptor. Each epidermal growth factor (EGF)—like repeat (EGFR) is color coded on the basis of pooled prevalence estimates of cysteine-altering *NOTCH3* mutations affecting this EGFR derived from recently published studies (Rutten et al,¹⁰; Rutten et al,¹¹; and Hack et al,¹²) examining three large exome databases (UK Biobank, Exome Aggregation Consortium; ExAC, and Geisinger DiscovEHR). ANK, ankyrin repeats; HD, heterodimerization domain; LNR, Lin-12/Notch Repeat; PEST, proline (P), glutamine (E), serine (S), and threonine (T) rich region; RAM, recombination signal binding protein for immunoglobulin Kappa J region (RBPJ) association molecule; TMD, transmembrane domain.

Prévalence anomalies génétiques

- Études initiales: entre 1 et 5 pour 100.000 personnes
- Recherches génétiques récentes dans la population générale : 2 à 4 pour 1.000
- La localisation de ces mutations à l'intérieur ou à l'extérieur des domaines EGFr 1 à 6 le long de la protéine NOTCH3 joue un rôle clé dans la gravité de la maladie et l'apparition des symptômes et pourrait expliquer l'écart entre les études cliniques et épidémiologiques.
- Les formes très bénignes et tardives de la maladie, le plus souvent associées à des variants dans les domaines EGFr 7-34, sont donc assez fréquentes et un grand nombre de ces cas restent non diagnostiqués. Des études récentes ont également montré que ces variants peuvent rester non pénétrants jusqu'à au moins 70 ans, même sur des IRM ne montrant que des changements de signal discrets.
- Des facteurs de risque vasculaires peuvent également moduler l'expression clinique de la maladie, ainsi que, très probablement des facteurs génétiques indéterminés qui peuvent expliquer la grande variabilité phénotypique intrafamiliale

Troubles de l'humeur

- Signalé le plus souvent entre 30 et 60 ans
- Extrêmement variable en intensité
- Anxiété, crises de panique, dépression, mélancolie, état stuporeux, catatonie, euphorie, exaltation, épisodes hypomaniaques ou maniaques
- Certains patients présentent des épisodes dépressifs alternant avec des états maniaques et présentent des signes cliniques évocateurs de troubles dysthymiques ou bipolaires

Altérations cognitives

- Lenteur cognitive
- Déficit de l'attention
- Troubles de la concentration
- Flexibilité mentale réduite
- Altérations de la mémoire affectant la récupération au début
- Déficit de mémoire globale affectant l'encodage à un stade avancé
- Démence modérée à sévère

Troubles du comportement

- Irritabilité
- Diminution de l'intérêt pour l'environnement immédiat
- Réduction des activités générales
- Apathie, prostration
- Agitation
- Épisodes de confusion
- Explosions de colère
- Actes de violence

AVC : syndrome de Gastaut-Geschwind

- AVC dans le lobe temporal droit, passé inaperçu à l'âge de 44 ans
- Pourrait expliquer le tableau psychiatrique par un syndrome de Gastaut-Geschwind :
 - traits de personnalité comme la viscosité (Nietzsche était " collant ")
 - hypergraphie
 - obsessionnelisme
 - préoccupation métaphysique, religieuse ou philosophique excessive
 - pulsions sexuelles et émotionnelles altérées comme l'hyposexualité
 - troubles de l'humeur.
- Le philosophe était en partie conscient de ses troubles : il les décrit très bien dans son œuvre.

Journal of the History of the Neurosciences, 22:174–182, 2013
Copyright © Taylor & Francis Group, LLC
ISSN: 0964-704X print / 1744-5213 online
DOI: 10.1080/0964704X.2012.712825



Friedrich Nietzsche and his Illness: A Neurophilosophical Approach to Introspection

LAMPROS PEROGAMVROS,¹ STEPHEN PERRIG,¹
JULIEN BOGOUSLAVSKY,² AND PANTELEIMON
GIANNAKOPOULOS³

¹Division of Neuropsychiatry, Department of Psychiatry, University Hospitals of Geneva, Chemin du Petit-Bel-Air, Geneva, Switzerland

²Center for Brain and Nervous System Disorders, Genolier Swiss Medical Network, and Department of Neurology and Neurorehabilitation, Clinique Valmont, Glion/Montreux, Switzerland

³Division of Mental Health and Psychiatry, Department of Psychiatry, University Hospitals of Geneva, Chemin du Petit-Bel-Air, Geneva, Switzerland

There are some arguments that Friedrich Nietzsche suffered from the autosomal dominant vascular microangiopathy: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL). Here, a hypothesis is formulated supporting that CADASIL presenting with symptoms of bipolar disorder and Gastaut-Geschwind syndrome would contribute to the increased insight and creativity of a philosopher whose perceptions and intuitions often bear out the results of modern neuroscience. Alterations of the brain default and reward networks would account for such an increased level of introspection and creativity. A new framework on approaching illness is proposed, which, in conformity with Nietzsche's positive view, outlines the enabling aspects of some otherwise highly disabling neuropsychiatric disorders.

Syndrome de MELAS (encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique, pseudo-épisodes vasculaires cérébraux)

PATIENTS

Friedrich Nietzsche (1844–1900): a classical case of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) syndrome?

Christiane Koszka

Summary: Friedrich Nietzsche was one of the most influential and profound German philosophers. After prolonged illness, he died at the age of 55 in Weimar, Germany. The interest in his medical biography has always been strong while the cause of his illness and death has remained a mystery, intriguing philosophers as well as physicians. The diagnosis of syphilis proposed in the 19th century has been controversial until today and many other diagnoses have been discussed. This paper suggests that Nietzsche suffered from mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome.

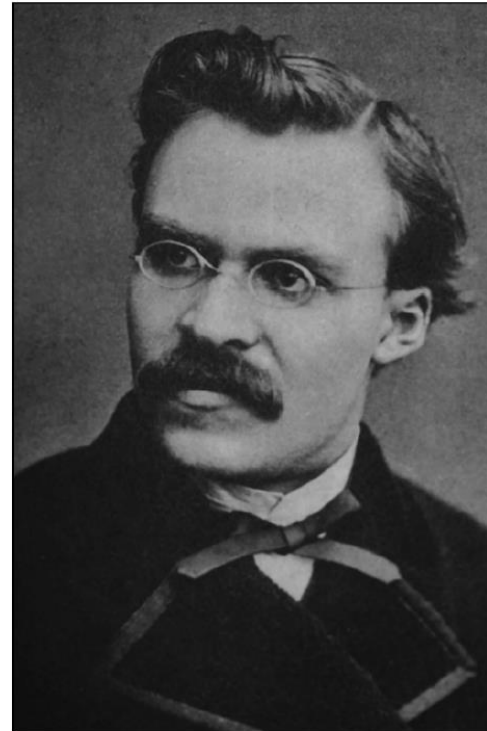


Figure 1 Friedrich Nietzsche at the age of 20 years (reproduced courtesy of the Goethe and Schiller Archive Weimar, Germany [GSA 101/11])

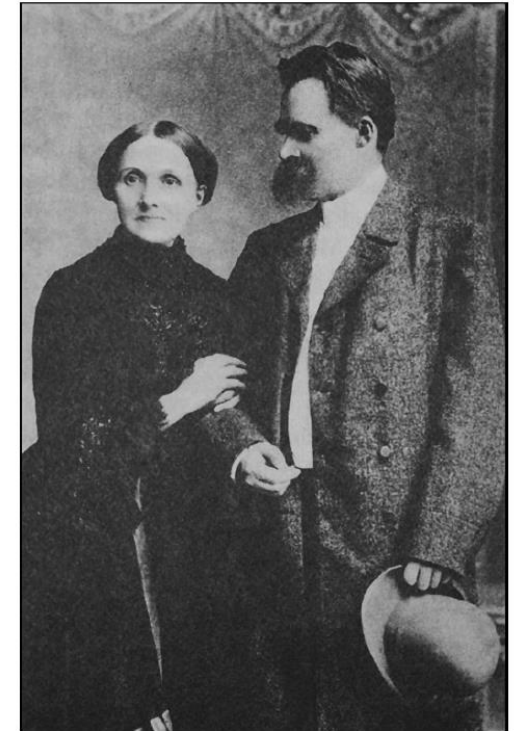


Figure 2 Nietzsche with his mother in the year 1891, (reproduced courtesy of the Goethe and Schiller Archive Weimar, Germany [GSA 101/43])

Maladies métaboliques

No	Metabolic Disorder	The Molecular Basis for the MD
1	Diabetes mellitus	Epigenetic mechanisms [11], long non-coding RNAs [13], microbiome [22–28,55,58]
2	Familial hypercholesterolemia (FH)	Genes encoding the LDL receptor (LDLR), apolipoprotein B (APOB) Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9), apolipoprotein E (APOE), signal-transducing adaptor family member 1 (STAP1) [72]
3	Gaucher disease	GBA gene [77,82–84]
4	Mucopolysaccharidosis type II	Iduronate-2-sulfatase (IDS) gene [152–157] IDS gene transcript regulation [158–161]
5	Krabbe disease (KD)	Galactosyl-Ceramidase (GALC) gene [162–169]
6	Metachromatic leukodystrophy	Arylsulfatase A (ARSA) gene [170–178], prosaposin (PSAP) gene [179–182]
7	Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) syndrome	Mitochondrial rRNA transferase gene [101,102], nuclear and mitochondrial genes associated with MELAS [183,184], nuclear DNA polymerase gamma (POLG1) gene [185,186]
8	Niemann-Pick disease	Acid sphingomyelinase (SMPD1) gene [187–189] transcript regulation [190]
9	Phenylketonuria	Phenylalanine hydroxylase (PAH) gene [191–201], epigenetic regulation [202,203]
10	Porphyria	Uroporphyrinogen III synthase (UROS) gene [204–206]
11	Tay-Sachs disease	Beta-hexosaminidase A (HEXA) gene [207–210]
12	Wilson disease	ATPase copper transporting beta (ATP7B) gene [211–215]
13	Familial hypertriglyceridemia	Lipoprotein lipase (LPL) gene [216,217]
14	Galactosemia	Galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT1) gene [137,218–220], Galactokinase 1 (GALK1) gene [221–223]

Pathologie mitochondriale

- Transmission héréditaire par la mère

Affection	Caractéristiques	Principaux symptômes et signes cliniques	Apparition	Prévalence
MELAS	<i>Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes</i> Désordre multisystémique (cerveau, muscles et système endocrinien) le plus courant > 12 mutations associées à ce syndrome, la plus courante étant la mutation ponctuelle A3243G affectant le gène codant l'ARNt leucine	Hémi-parésies à rechutes dues à des accidents vasculaires cérébraux pseudo-ischémiques, cardiomyopathie, surdité, diabète, etc.	Enfance	Inconnue

- Diagnostic:
 - biopsie musculaire : myopathie mitochondriale avec fibres rouges déchiquetées ("ragged-red fibers") et déficit mosaïque en activité cytochrome oxydase (mutations de l'ADN mitochondrial).
 - Mutation du gène de l'ARN de transfert de la leucine (ARNt Leu)

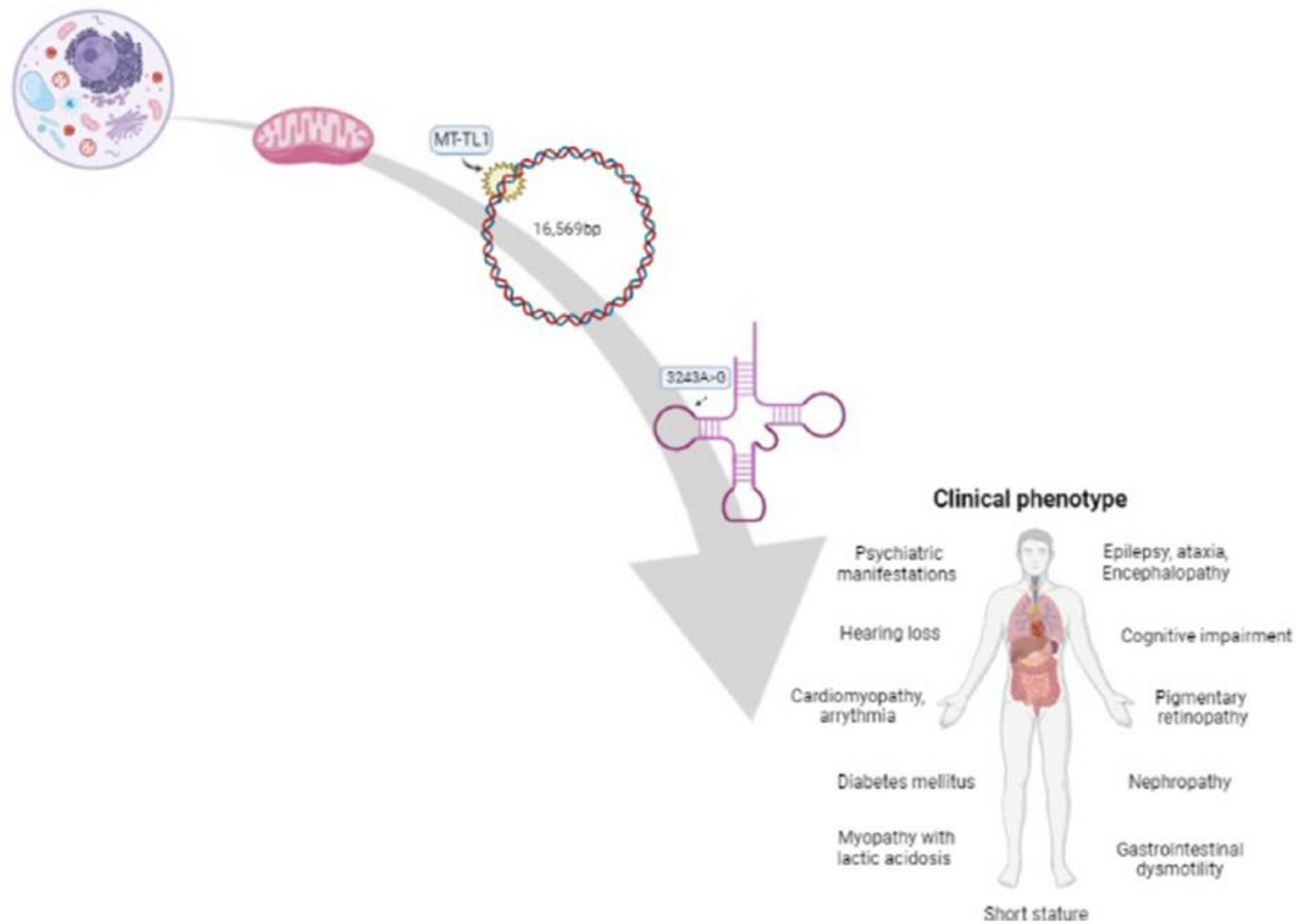


Fig. 1. Pathogenic mechanism of MELAS.

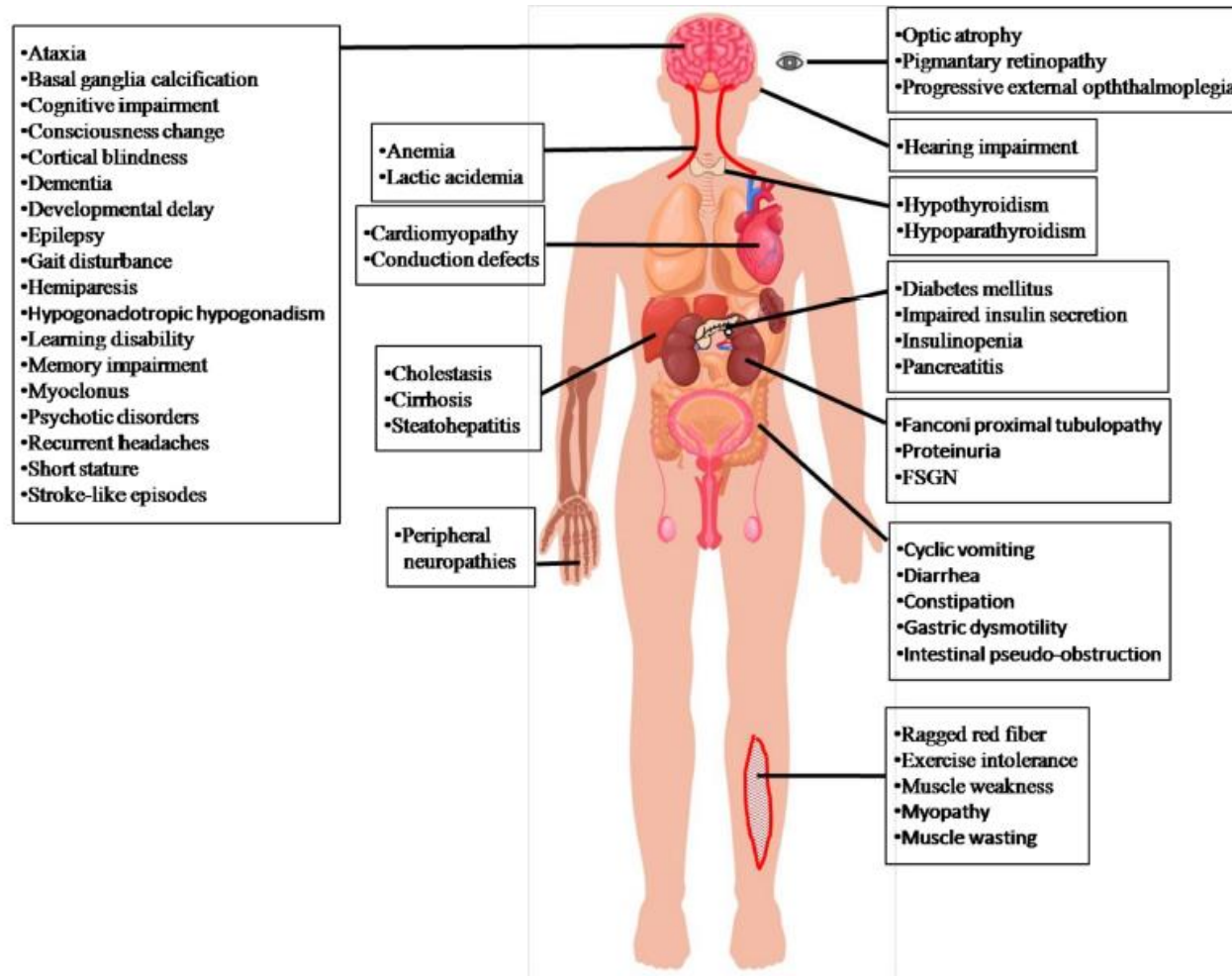


Figure 2. MELAS syndrome manifestations. The clinical features of MD are not specific and are variable between patients, including neurological and non-neurological presentations. MELAS, a common MD, is a progressive syndrome where patients can recover from one phenotype and develop others later. Subjects with mtDNA mutations can be asymptomatic or have multi-organ involvement.

Troubles neurologiques et oculaires

- Épisodes de type AVC
- Maux de tête, état mental altéré, convulsions, aphasie partiellement réversible, perte de vision corticale, faiblesse motrice.
- Anxiété, trouble bipolaire, dépression, psychose et trouble de la personnalité
- Myopathie avec intolérance à l'exercice et faiblesse musculaire proximale
- Ophtalmoplégie, atrophie optique et rétinopathie pigmentaire

Chez Nietzsche

- pupille droite dilatée et peu réactive (pupille d'Adie) héritée de sa mère Franziska (un des symptômes principaux du syndrome de MELAS)
- forte myopie et de métamorphopsie (déformation des objets)
- chorioretinite pigmentaire diagnostiqué par son ophtalmologue dès le jeune âge.
- signes de myopathie avec paralysies transitoires et douleurs musculaires périphériques
- troubles digestifs précoces dès l'âge de 20 ans comme des accès de douleurs abdominales et de constipation. Des troubles digestifs aigus, comme pancréatite, pseudo-occlusion intestinale ou colite ischémique, sont fréquents dans le MELAS.
- évolution vers des troubles de la parole et de la conscience et des complications psychiatriques : troubles de l'humeur, agitation, dépression, hallucinations, paranoïa.
- s'est intellectuellement détérioré avec un tableau de démence et un AVC (hémiplégie gauche) et est mort jeune d'une pneumonie compliquant probablement un nouvel AVC.

Céphalées dans les maladies vasculaires cérébrales

Table 1 Primary headaches and characteristics

Types	Characteristics
Migraine	Unilateral location, pulsating quality, moderate or severe intensity, aggravation by routine physical activity, association with nausea and/or photophobia and phonophobia, lasting from 4 to 72 hours.
Tension-type headache	Bilateral, pressing or tightening in quality and mild-to-moderate intensity, lasting from 30 min to 7 days.
Cluster headache	Severe in intensity, strictly unilateral to the orbital, supraorbital and temporal area or in any combination of these sites, lasting 15–180 min and occurring from once every other day to eight times a day.

cluster headache : algies vasculaires de la face (Horton)

Table 2 Headache attributed to cerebrovascular diseases with clinical and diagnostic features

Types	Headache features	Diagnostic features
SAH	Thunderclap, acute, severe, long-lasting	Non-contrast-enhanced CT: sensitivity 99% in the first 6 hours, CSF: erythrocytes or xanthochromia
PACNS	Chronic, moderate, diffuse, long-lasting	CSF: lymphocyte and protein increases, MRI: ischaemic lesions in subcortical and deep white matter and grey matter
CAD	Thunderclap, acute, unilateral	CT or MRA: long, irregular stenosis, an occlusion or a dissecting aneurysm
CVT	Acute or subacute, diffuse, long-lasting	MRI: detect brain parenchymal lesions; CT/CTV: high density consistent with the position of venous sinus
MELAS	Migrainous headaches, short-lasting, mild or moderate	MRI: lace sign or ribbon sign
CADASIL	Migraine with (atypical) aura	MRI: white matter hyperintensities in the anterior temporal pole, lacunes; genetic testing: NOTCH3 mutation
RCVS	Thunderclap, acute, severe, relapsing	Angiography: segmental narrowing of branches of cerebral arteries

CAD, cervical artery dissection; CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy; CSF, cerebrospinal fluid; CTV, CT venography; CVT, cerebral venous thrombosis; MELAS, mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episode syndrome; MRA, magnetic resonance angiography; PACNS, primary angiitis of the central nervous system; RCVS, reversible cerebral vasoconstriction syndrome; SAH, subarachnoid haemorrhage.

Pupille d'Adie

- De nombreux patients diagnostiqués avec un signe d'Argyll Robertson ont été reclassés comme ayant une pupille tonique d'Adie.
 - pupilles d'Argyll Robertson : abolition du réflexe photomoteur (contraction des pupilles à la lumière), avec conservation de la réaction d'accommodation.
 - pupilles toniques (d'Adie): ont tendance à être unilatérales (la condition devient bilatérale chez 4 % des patients), plus grandes, avec paralysie segmentaire du sphincter de l'iris (cas de Nietzsche).
- Une mydriase unilatérale isolée est en règle générale une pupille d'Adie, anomalie bénigne.

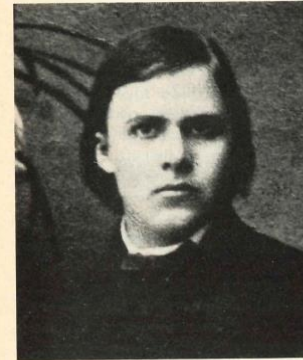


Abb. 1: Nietzsche als 16jähriger Schüler. Das rechte Auge erscheint größer und weiter vorstehend, das linke kleiner und mehr zurückgesunken.

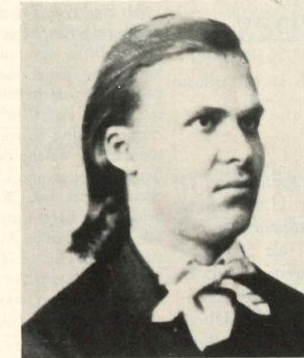


Abb. 2: Der 20jährige Nietzsche zeigt die Augenlage bzw. Augengröße wie auf Abb. 1. Dazu der sogenannte „Stierre Blick“.

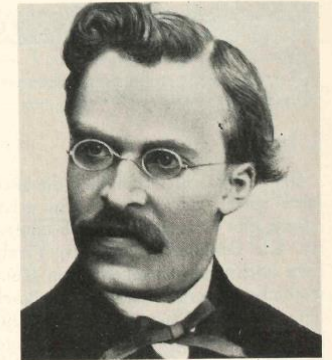


Abb. 3: Nietzsche als älterer Student von vorne. Leichtes Aufwärtsschielen des rechten schwachsichtigen Auges.

Friedrich Nietzsches Augenleiden

J. Fuchs

Quel diagnostic retenir?

Les éléments pivots:

- Né avec une **pupille d'Adie** et une forte myopie
- Avait souffert jeune d'une **choriorétinite**
- Avait présenté dès l'enfance de fortes crises de **migraines**.
- A développé un **trouble bipolaire de type I** dont les premières manifestations sont survenues avant l'âge de 30 ans.
 - Les phases maniaques vont l'aider à produire une œuvre importante, entrecoupées d'épisodes dépressifs avec des idées suicidaires.
- Des **accès psychotiques** vont mener à son internement à l'âge de 45 ans
- Va développer une **démence associée à des accidents vasculaires cérébraux**, faisant penser à une démence vasculaire ischémique sous-corticale de Binswanger.
- **Décède à l'âge de 55 ans** d'une pneumonie dans un contexte d'AVC.

Une seule maladie?

- Principe de parcimonie



Les meilleurs diagnostics pour la **démence vasculaire** de Nietzsche sont:

- 1^{ère} intention : **CADASIL** (artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie), forme héréditaire de démence vasculaire de Binswanger : antécédents paternels
- 2^{ème} intention : **syndrome de MELAS** (maladie mitochondriale) : antécédents maternels

Bilan AVC de contexte héréditaire

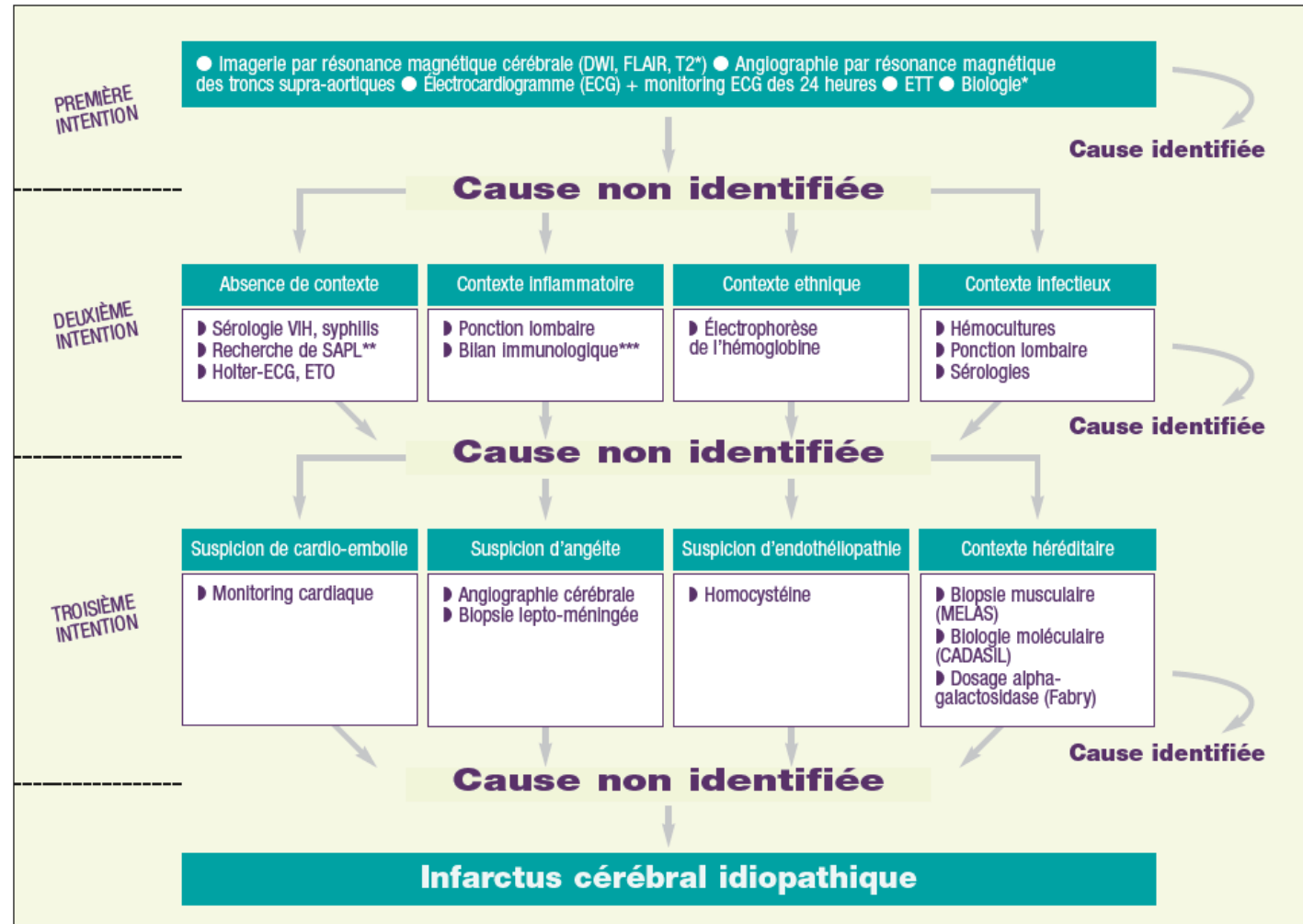


FIGURE 3 Démarche diagnostique pour le bilan étiologique d'un infarctus cérébral du sujet jeune.

Plusieurs maladies ?

données manquantes

- dossier médical incomplet
- rapport perdu de l'autopsie du père de Nietzsche
- pratique médicale du 19^{ème} siècle :
pas de mesure de la pression artérielle, pas d'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire

Différentes maladies

- Migraine
- Trouble bipolaire de type I
- AVC à répétition

Comment savoir?

Analyses génétiques sur du matériel
humain adéquat



FIGURE 5. Nietzsche's gravesite
at Röcken, Germany.

Diagnostic retenu à l'heure actuelle

démence vasculaire ischémique
sous-corticale avec possible
forme génétique



Abb. 2. Ansichtskarte vom Nietzsche-Archiv in Weimar.

(Sammlung Volker Wahl, Weimar).

Quelques réflexions finales

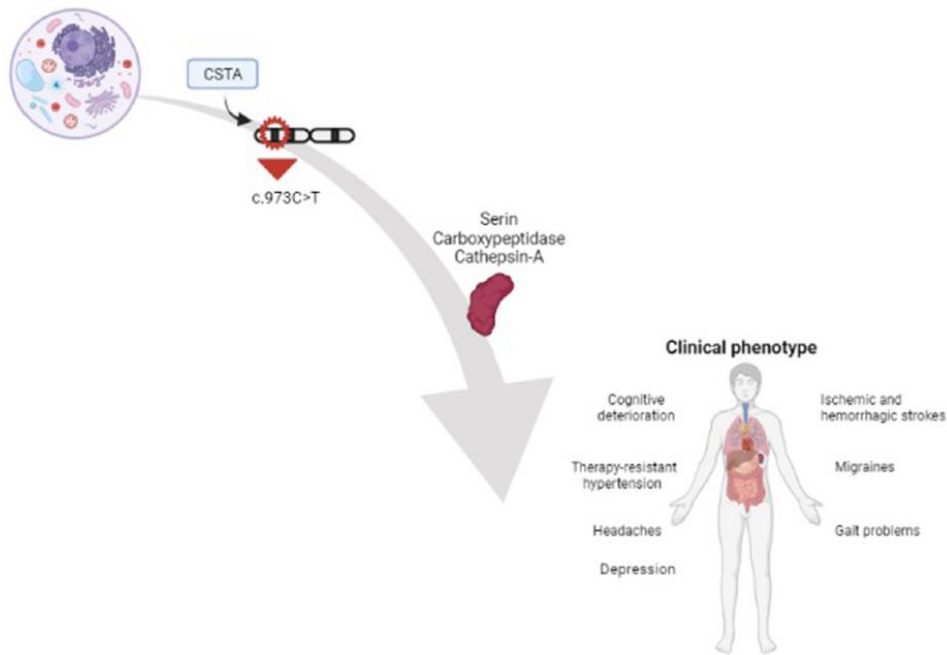
Les découvertes médicales continuent

Exemple : CARASAL

- 1ers cas décrits en 2012
- mutations du gène CTSA, situé sur le chromosome 20q13.12, codant pour la sérine carboxypeptidase cathepsine-A

<i>DISEASE</i>	<i>MELAS</i>	<i>CARASAL</i>	<i>CADASIL</i>
OMIM	#540,000	#6,011,015	#125,310
Pattern of inheritance	Mitochondrial	AD	AD
Gene	<i>MT-TL1</i>	<i>CTSA</i>	<i>NOTCH3</i>
Locus	m.3243A>G	20q13.12	19p13
Gene product	tRNA Leu (UUR)	Cathepsin-A	Notch 3 receptor

CARASAL (Cathepsin A–related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy)



Cathepsin A–related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CARASAL)

Marianna Bugiani, MD, PhD*
Sietske H. Kevelam, MD*
Hannah S. Bakels, MSc
Quinten Waisfisz, PhD
Chantal Ceuterick-de Groote, PhD
Hans W.M. Niessen, MD, PhD
Truus E.M. Abbink, PhD‡
Saskia A.M.J. Lesnik Oberstein, MD, PhD‡
Marjo S. van der Knaap, MD, PhD

Correspondence to
Dr. van der Knaap:
ms.vanderknaap@vumc.nl

ABSTRACT

Objective: To characterize the clinical and MRI features of 2 families with adult-onset dominant leukoencephalopathy and strokes and identify the underlying genetic cause.

Methods: We applied MRI pattern recognition, whole-exome sequencing, and neuropathology.

Results: Based on brain imaging, 13 family members of 40 years or older from 2 families were diagnosed with the disease; in 11 family members of the same age, MRI was normal. In the affected family members, MRI showed a leukoencephalopathy that was disproportionately severe compared to the clinical disease. The clinical picture was dominated by ischemic and hemorrhagic strokes, slow and late cognitive deterioration, and therapy-resistant hypertension. With whole-exome sequencing, we identified one variant shared by both families and segregating with the disease: c.973C>T in CTSA. Haplotype analysis revealed a shared 1,145-kb interval encompassing the CTSA variant on chromosome 20q13.12, suggesting a common ancestor. Brain autopsy of 3 patients showed a leukoencephalopathy that was disproportionately extensive compared to the vascular abnormalities. CTSA encodes cathepsin A. Recessive CTSA mutations cause galactosialidosis. One of the numerous cathepsin A functions is to degrade endothelin-1. In the patients, striking endothelin-1 immunoreactivity was found in white matter astrocytes, correlating with increased numbers of premyelinating oligodendrocyte progenitors. This finding supports a role for endothelin-1 in the leukoencephalopathy through inhibition of oligodendrocyte progenitor maturation.

Conclusions: CARASAL (cathepsin A–related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy) is a novel hereditary adult-onset cerebral small vessel disease. It is of interest that, next to the cerebral vascular abnormalities, endothelin-1 may have a role in the pathogenesis of the extensive leukoencephalopathy. *Neurology*® 2016;87:1-10

Des cas comme celui de Nietzsche doivent-ils faire revoir l'évaluation du risque cardiovasculaire ?

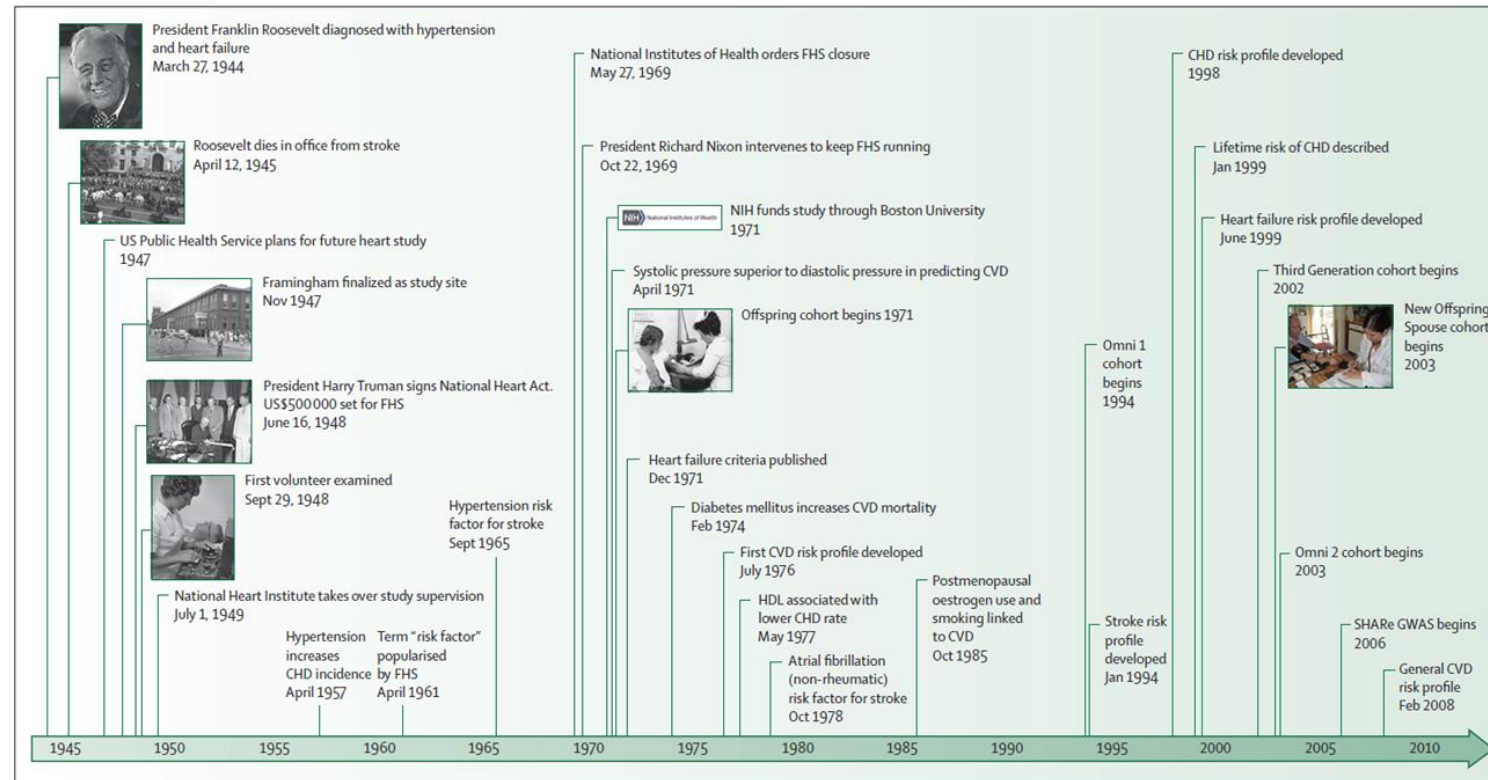


Figure 1: Key dates in the history of the Framingham Heart Study

FHS=Framingham Heart Study. CHD=coronary heart disease. NIH=National Institutes of Health. CVD=cardiovascular disease. SHARe=SNP Health Association Resource. GWAS=genome-wide association study. Photographs reproduced courtesy of the Franklin D. Roosevelt Library, the US Library of Congress, and the National Institutes of Health, and by permission of the National Heart, Lung, and Blood Institute.

Les facteurs de risque cardiovasculaire identifiés et indépendants

Facteurs modifiables :

1. Tabagisme
2. Hypercholestérolémie
3. Hypertension artérielle
4. Diabète

Facteurs non modifiables :

1. Age
2. Hérité
3. Sexe

Femmes

Tables du risque de décès CV à 10 ans

Hommes

Score Belgium

Risque à 10 ans de
décès cardiovasculaire



Pression artérielle systolique (mmHg)	Non-Fumeuse				Fumeuse				Age
	< 3,5	≥ 3,5	≥ 4,5	≥ 5,5	< 3,5	≥ 3,5	≥ 4,5	≥ 5,5	
≥ 170	9	11	14	16	17	21	25	28	≥ 68 ans
≥ 150	6	8	10	12	12	15	18	21	
≥ 130	5	6	7	8	9	11	13	15	
< 130	3	4	5	6	6	8	10	11	
≥ 170	5	7	8	10	10	13	15	18	≥ 63 ans
≥ 150	4	5	6	7	7	9	11	13	
≥ 130	3	3	4	5	5	7	8	9	
< 130	2	2	3	3	4	5	6	7	
≥ 170	3	4	5	6	6	8	9	11	≥ 58 ans
≥ 150	2	3	3	4	4	5	7	8	
≥ 130	2	2	2	3	3	4	5	5	
< 130	1	1	2	2	2	3	3	4	
≥ 170	2	2	3	3	4	5	5	6	≥ 53 ans
≥ 150	1	2	2	2	2	3	4	5	
≥ 130	1	1	1	2	2	2	3	3	
< 130	1	1	1	1	1	2	2	2	
≥ 170	1	1	2	2	2	3	3	4	≥ 48 ans
≥ 150	1	1	1	1	1	2	2	3	
≥ 130	1	1	1	1	1	1	2	2	
< 130	0	0	1	1	1	1	1	1	
≥ 170	0	1	1	1	1	1	1	1	< 48 ans
≥ 150	0	0	0	1	1	1	1	1	
≥ 130	0	0	0	0	0	0	1	1	
< 130	0	0	0	0	0	0	0	0	

Rapport Cholestérol total/Cholestérol HDL

Pression artérielle systolique (mmHg)	Non-Fumeur				Fumeur				Age
	< 4,5	≥ 4,5	≥ 5,5	≥ 6,5	< 4,5	≥ 4,5	≥ 5,5	≥ 6,5	
≥ 170	18	21	25	28	32	37	42	46	≥ 68 ans
≥ 150	13	16	18	20	24	28	32	36	
≥ 130	9	11	13	15	17	21	24	27	
< 130	7	8	9	11	13	15	17	20	
≥ 170	11	14	16	18	21	25	28	32	≥ 63 ans
≥ 150	8	10	12	13	15	18	21	24	
≥ 130	6	7	8	9	11	13	15	17	
< 130	4	5	6	7	8	10	11	13	
≥ 170	7	9	10	11	13	16	19	21	≥ 58 ans
≥ 150	5	6	7	8	10	12	13	15	
≥ 130	4	4	5	6	7	8	10	11	
< 130	3	3	4	4	5	6	7	8	
≥ 170	4	5	6	7	8	10	12	13	≥ 53 ans
≥ 150	3	4	4	5	6	7	8	10	
≥ 130	2	3	3	4	4	5	6	7	
< 130	2	2	2	3	3	4	4	5	
≥ 170	3	3	4	4	5	6	7	8	≥ 48 ans
≥ 150	2	2	3	3	4	4	5	6	
≥ 130	1	2	2	2	3	3	4	4	
< 130	1	1	1	2	2	2	3	3	
≥ 170	1	1	1	2	2	2	3	3	< 48 ans
≥ 150	1	1	1	1	1	2	2	2	
≥ 130	0	1	1	1	1	1	1	2	
< 130	0	0	1	1	1	1	1	1	

Rapport Cholestérol total/Cholestérol HDL

Doit-on voir l'œuvre à travers la (les) maladies du philosophe ?

- Une piste : Hans Prinzhorn (1886 – 1933), psychiatre et historien de l'art
- Collection Prinzhorn d'œuvres d'art de malades mentaux : commencée à Heidelberg par Kraepelin (rival de Binswanger)
- Bildnerei der Geisteskranken (Expressions de la Folie)
- Ludwig Binswanger (1881 – 1966) a recommandé Prinzhorn à Freud



HANZ PRINZHORN

HANS PRINZHORN
NIETZSCHE
UND DAS XX. JAHRHUNDERT

NIELS KAMPMANN VERLAG



LA BEAUTE INSENSEE

COLLECTION PRINZHORN + UNIVERSITÉ DE HEIDELBERG

MUSEE DE L'ORDRE DU PALAIS DES BEAUX-ARTS

Il y a un biais car le dossier médical de Nietzsche a été (en partie) publié, violation évidente du secret médical.

Quoiqu'il en soit, la maladie de Freud, notamment par ses accès maniaques, a probablement favorisé ses capacités créatives et donc son œuvre.

Friedrich Nietzsche, une pathobiographie basée sur une revue systématique de la littérature

Friedrich Nietzsche, a pathobiography based on a systematic review of the literature

Sculier J.-P.¹, Flamée M.², Durieux V.³ et Bloch P.-A.⁴

¹Institut Jules Bordet, Service de Médecine interne, Université libre de Bruxelles (ULB),

²Professeur émérite, Vrije Universiteit Brussel (VUB), ³Bibliothèque des Sciences de la Santé, Université libre de Bruxelles (ULB), ⁴Professeur émérite, Université de Haute-Alsace Mulhouse et Vice-Président, Fondation de la Maison Nietzsche à Sils-Maria, Suisse

www.oncorea.com