

## ASPECTS NEUROMORPHOLOGIQUES AU COURS DU PROCESSUS DE VIEILLISSEMENT DANS LE CERVELET

### I<sup>re</sup> Note

C. BĂLĂCEANU, NINA SIMION, MIRA COSTINIU, MARGARETA PĂUNESCU

*Institut National de Gérontologie et de Gériatrie,  
Bucarest, Roumanie*

---

**Résumé.** Les études ont été effectuées sur les cervelets provenant de deux témoins (de 40 et 57 ans) et de 5 vieillards appartenant aux décennies 8-10, qui ne présentaient aucune symptomatologie de la série cérébelleuse.

On a constaté que le nombre des cellules de Purkinje diminue, depuis l'âge adulte jusqu'à la 10<sup>e</sup> décennie, d'environ 40%, ce qui représente, pour un taux constant, une perte d'environ 2700 cellules par jour.

Les cellules granulaires diminuent elles aussi de 26-30%, ce qui, pour un taux constant, exprime une perte d'environ 26 000 000 de cellules par jour, les deux groupes de chiffres étant garantis du point de vue statistique.

Les pertes respectives sont uniformes sur le cortex cérébelleux tout entier et n'affectent pas profondément l'activité de celui-ci, du fait de son organisation morphologique extrêmement redondante, aussi bien du point de vue du nombre des cellules qu'à cause du principe de la distribution des connexions, soit dans le cadre des sous-systèmes excitateurs (fibres mousues, cellules granulaires, fibres parallèles, fibres grimpantes), soit dans celui des sous-systèmes inhibiteurs (cellules de Golgi, cellules en panier, cellules étoilées).

---

### INTRODUCTION

L'un des principaux aspects du processus de vieillissement du système nerveux est constitué par une réduction graduelle du nombre des neurones. Le fait a été signalé pour la première fois par Hodge [1] au niveau du cervelet et des ganglions spinaux des mammifères, ainsi qu'au niveau du système nerveux des abeilles. Depuis lors on a accumulé d'assez nombreux travaux qui confirment le phénomène de dépopulation neuronale, les données fournies étant contradictoires seulement en ce qui concerne leur aspect quantitatif. Récemment, on a émis même des opinions qui tendent à minimiser l'importance de la réduction du nombre des neurones avec l'âge (Comfort [2]; Königsmark et Murphy [3]).

Bien que le mécanisme de la dépopulation neuronale ne soit pas bien connu (désorganisation biochimique de la cellule, phénomènes d'auto-immunité, etc.), l'importance théorique du processus même a été soulignée dans un autre travail par l'un des auteurs du présent travail C. Bălăceanu, ([4] avec Gabriela Angel).

Pour obtenir une image plus réelle quant aux dimensions de ce processus, l'Institut National de Gérontologie et Gériatrie de Bucarest a pris l'initiative d'un programme de recherches neuro-anatomiques concernant les aspects morphologiques du vieillissement du système nerveux.

Dans ce travail nous essayerons de fournir quelques données quantitatives concernant la réduction avec l'âge du nombre des neurones du cervelet. Nous nous référerons en premier lieu au nombre des cellules de Purkinje (les plus grands neurones — 30/70 $\mu$  du système nerveux des vertébrés), nombre qui a déjà été étudié (Hodge [1]; Ellis [5]; Harms [6]; Lojda [7]; Hall et collab. [8].) pour nous créer une opinion propre par rapport aux données contradictoires, mentionnées dans la littérature de spécialité. Nous nous référerons ensuite au nombre des cellules granulaires qui n'ont pas été étudiées jusqu'à présent, et qui représentent la plus vaste et la plus dense population neuronale du système nerveux, constituée par les plus petits neurones du névraxe (5—8  $\mu$  diamètre).

### MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. On a prélevé: le cervelet de deux témoins, l'un ayant 40 ans, l'autre 57 ans, ainsi que le cervelet de cinq grands vieillards ayant plus de 90 ans et de cinq vieillards, décédés dans la 8<sup>e</sup> décennie, et qui ne présentaient aucune symptomatologie de la série cérébelleuse.

2. Toutes les pièces ont été fixées au formol 10% pendant un an. On a prélevé des fragments variables de l'hémisphère gauche du cervelet et on les a inclus à la celloïdine.

Les sections ont été effectuées à une grosseur de 15 $\mu$ . Pour la coloration on a utilisé la méthode de Nissl. Les solutions et les techniques utilisées ont été rigoureusement similaires dans tous les cas et ont été effectuées par la même personne, afin d'éliminer les variations d'un cas à l'autre.

3. Pour le dénombrement des cellules on a utilisé une technique de cytocaryométrie, en projetant sur un plan l'image microscopique.

On a utilisé le microscope IOR M.C. 1 qui dispose d'accessoires nécessaires.

Pour les cellules de Purkinje on a utilisé l'oculaire 7 et l'objectif 10; pour les cellules granulaires — l'oculaire et l'objectif 10.

4. Le dénombrement des cellules de Purkinje a été effectué de façon linéaire le long de la couche respective. La longueur explorée était mesurée à l'aide d'un courvimètre. On a calculé la densité des cellules sur une unité de longueur choisie de façon arbitraire et toujours la même.

Le dénombrement des cellules granulaires a été effectué dans l'espace d'une aire arbitraire mais constante et on a calculé la densité des cellules rapportée à l'aire respective.

Les deux types de dénombrement des cellules ont été effectués sur 150 zones différentes, pour chaque cas séparément.

5. On a comparé les moyennes obtenues dans chaque cas au cours des 150 dénombrements effectués, avec les moyennes obtenues pour les témoins; les résultats de ces comparaisons ont été exprimés en pourcentages (en considérant la situation pour le témoin de 100%).

On a obtenu de cette façon le pourcentage des cellules de Purkinje et granulaires qui ont subsisté et qui ont disparu dans chaque cas, ainsi qu'une moyenne globale du pourcentage des cellules restées ou disparues pour tous les cas étudiés.

### RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Les données obtenues peuvent être résumées dans le tableau 1.

Tableau 1

	Cellules de Purkinje		Cellules granulaires	
	Cellules présentes %	Cellules disparues %	Cellules présentes %	Cellules disparues %
Témoin 1 (40 ans)	100	0	100	0
Témoin 2 (57 ans)	100	0	100	0
Cas I 93 ans	69,82	30,18	89,79	10,21
Cas II 94 ans	61,25	38,75	68	32
Cas III 95 ans	55,24	44,76	72	28
Cas IV 94 ans	53,10	46,90	63,41	36,59
Cas V 92 ans	54,18	45,82	58,58	41,42
Moyenne pour la 10 <sup>e</sup> décennie	58,7	41,3	70,36	29,64
Cas VI 78 ans	82,33	17,67	85,60	14,40
Cas VII 72 ans	76,79	23,21	77,95	22,05
Cas VIII 77 ans	80,25	19,75	87,57	12,43
Cas IX 72 ans	82,37	17,63	75,80	24,20
Cas X 71 ans	59,77	40,23	66,78	33,22
Moyenne pour la 8 <sup>e</sup> décennie	76,30	23,70	78,74	21,26

1. Les données incluses dans le tableau I montrent que le processus de vieillissement du cervelet, décelable par le phénomène de dépopulation neuronale, peut être constaté à partir de la 6<sup>e</sup> décennie.

Les deux témoins (le témoin I de 40 ans et le témoin II de 57 ans) ont la même densité neuronale. Nous avons considéré cette densité comme grandeur de référence, aussi bien pour les cellules de Purkinje, que pour les cellules granulaires.

Nous avons effectué des moyennes séparées pour la période de vieillissement comprise entre la 6<sup>e</sup> et la 10<sup>e</sup> décennie (les cas I-V), ainsi que pour la période comprise entre la 6<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> décennie (les cas VI-X), afin de constater si les taux de vieillissement subissent une accélération pendant les dernières décennies. Les chiffres obtenus sont significatifs du point de vue statistique. On constate qu'une telle accélération ne se produit pas, les taux annuels de dépopulation neuronale demeurant relativement constants.

2. Il résulte de l'analyse du tableau que le nombre de cellules de Purkinje diminue d'environ 40% pour les cas de la 10<sup>e</sup> décennie et d'environ 24% pour les cas de la 8<sup>e</sup> décennie, par rapport aux témoins. Ces valeurs se situent à un niveau similaire à la majorité des données de la littérature (Lojda 30%; Harms 25%; Hall et collab. 25%). Nos données infirment l'opinion de Delorenzi [9], selon laquelle le nombre des cellules de Purkinje ne se réduit pas avec l'avancement en âge.

On constate aussi que le nombre des cellules granulaires diminue d'environ 30% pour les cas de la 10<sup>e</sup> décennie et d'environ 21% pour les cas de la 8<sup>e</sup> décennie. Cela prouve que ce système neuronal, lui aussi, est soumis à la dépopulation du fait de la sénescence.

Il existe un parallélisme, dans les divers cas, entre le pourcentage de la diminution du nombre des cellules de Purkinje et celui des cellules granulaires, ce qui

nous suggère l'existence d'un mécanisme commun. La proportion plus réduite de la dépopulation au niveau des cellules granulaires s'explique, selon nous, par les dimensions plus réduites de ces neurones, ce qui diminue la probabilité de l'impact des facteurs abiotrophiques qui agissent sur le volume de la substance.

3. En partant des estimations effectuées par Lojda [7], qui est arrivé à la conclusion que, dans le cervelet de l'adulte témoin il existe approximativement 13 000 000 de cellules de Purkinje, il résulte que depuis la 6<sup>e</sup> décennie jusqu'à la 10<sup>e</sup> le cervelet humain perd 5 000 000 de cellules de Purkinje, dont 3 000 000 de cellules entre la 6<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> et 2 000 000 cellules entre la 8<sup>e</sup> et la 10<sup>e</sup> décennie.

Nous pouvons donc admettre comme taux approximatif une perte annuelle d'environ 1 000 000 de cellules de Purkinje, ce qui nous indique une perte moyenne de 2 700 cellules de Purkinje par jour à partir de l'âge de 50 ans.

En considérant qu'il existe un rapport de 1/10 entre les cellules de Golgi et les cellules de Purkinje, et que les cellules de Golgi ont un diamètre d'arborisations de 1.200  $\mu$  (Eccles et collab. [10]), nous avons calculé la surface de la couche des cellules de Purkinje, obtenant  $14695,2 \times 10^8 \mu^2$ . En connaissant que la couche granulaire a une grosseur d'environ 300  $\mu$ , il en résulte un volume de  $440\ 856 \times 10^9$  ou 440 856 mm<sup>3</sup>. En tenant compte que les recherches de Fox et Barnard [11] ont consigné qu'il y a environ 2 400 000 de cellules granulaires par mm<sup>3</sup>, il s'ensuit que le cervelet humain dispose d'environ  $10^{12}$  cellules granulaires ( $1\ 058\ 054,4 \times 10^9$ ).

En appliquant le résultat de nos recherches au chiffre ci-dessus, il s'ensuit qu'au cours de 4 décennies disparaît un nombre de  $3,3 \cdot 10^{11}$  cellules granulaires dont  $1,8 \cdot 10^{11}$  disparaissent dans l'intervalle entre la 6<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> décennie, ce qui nous fournit une moyenne approximative de  $5 \cdot 10^{10} - 10^{11}$  cellules granulaires perdues par an.

Il en résulte qu'à partir de l'âge de 50 ans le cervelet humain perd en moyenne, par jour, 13 500 000 - 27 000 000 cellules granulaires.

Le chiffre semble impressionnant, mais il faut tenir compte aussi bien du nombre considérable de cellules disponibles que de la théorie de la fiabilité des groupes de réserve, appliqué aux réseaux neuronaux (C. Bălăceanu et G. Angel [4]).

4. Malgré cette diminution des cellules, prodigieuse du point de vue numérique, les fonctions cérébelleuses se maintiennent à peu près intactes chez les grands vieillards, ainsi qu'il ressort de l'examen clinique. Cela s'explique par l'organisation redondante du réseau neuronal cérébelleux.

En tenant compte que la dépopulation neuronale s'effectue de manière aléatoire et avec une uniformité statistique dans toute l'écorce cérébelleuse, on peut faire une série de constatations et déductions concernant la persistance de l'efficacité du système cérébelleux chez les personnes âgées.

4.1. Chacune des fibres moussues (qui constituent le principal canal d'entrée du cervelet) transmet, par une seule de ses ramifications, ses informations à un groupe d'environ 600 neurones granulaires. Dans la 10<sup>e</sup> décennie, conformément au calcul déduit de nos observations, demeurent encore 420, ce qui est suffisant. La structure est encore plus fiable si nous considérons que, fréquemment, une fibre moussue se termine par plusieurs ramifications.

Le contact synaptique entre les fibres moussues et les fibres granulaires se produit au niveau des glomérules, où une ramification afférente entre en contact avec un nombre moyen de 3,15 cellules granulaires, ce qui permet, dans la 10<sup>e</sup> décennie, la persistance d'une moyenne de 2,80 cellules granulaires par glomérule.

4.2. L'information est transmise par les cellules granulaires aux cellules de Purkinje à l'aide du système des fibres parallèles de la couche moléculaire du cervelet. La fiabilité est maintenue par une double redondance.

4.2.a. Chaque cellule de Purkinje reçoit des afférences provenant d'environ 209 000 fibres parallèles (Eccles et collab. [10]), ce qui lui permet de conserver encore 146 300 fibres dans la 10<sup>e</sup> décennie.

4.2.b. Chaque fibre parallèle s'étend, en moyenne, sur une longueur de 1—1,5 mm, ce qui lui permet de venir en contact avec approximativement 300 cellules de Purkinje, dont 176 lui restent disponibles dans la 10<sup>e</sup> décennie.

4.3. Parallèlement à la distribution des signaux excitateurs dans le cortex cérébelleux, on distribue aussi des signaux inhibiteurs par le système des cellules de Golgi, des cellules en panier et des cellules étoilées.

4.3.1. En ce qui concerne les cellules de Golgi, on connaît qu'une telle cellule distribue ses informations à environ 10 cellules de Purkinje, ce qui lui assure encore dans la 10<sup>e</sup> décennie, une quantité disponible d'environ 5,87 de telles cellules.

4.3.2. Les cellules en panier distribuent leurs axones (qui ont un trajet perpendiculaire aux fibres parallèles) dans la couche moléculaire à environ 70 cellules de Purkinje, ce qui leur permet d'agir, dans la 10<sup>e</sup> décennie, sur environ 42 cellules de Purkinje.

4.3.3. Les cellules étoilées a et b ne sont pas susceptibles d'une interprétation quantitative à cause de leur connectivité extrêmement variable.

4.4. En ce qui concerne le système des fibres grimpantes (l'autre canal d'entrée dans le cervelet), nous ne disposons pas de données quantitatives suffisantes. Nous connaissons pourtant qu'aucune fibre grimpante n'entre en contact avec un seul neurone de Purkinje, ainsi que l'on croyait, mais avec un groupe de tels neurones, soit par collatérales directes, soit par collatérales indirectes (Scheibel et Scheibel [12]).

L'analyse de la connectivité de ces fibres aurait été particulièrement significative, parce que toutes ces fibres proviennent du système de l'olive du bulbe rachidien (Szentagothai et Rajhovits [13]) et celle-ci est une structure dont le nombre de neurones ne varie pas avec l'âge, mais reste constant — autour de 364 000 (Brody [14]).

## CONCLUSIONS

1. Le nombre des cellules de Purkinje diminue, à partir de 50 ans jusqu'à la 10<sup>e</sup> décennie, d'environ 40%, ce qui représente, à un taux constant, une perte d'environ 2700 cellules par jour.

2. Les cellules granulaires diminuent elles aussi de 30%, ce qui, pour un taux constant, exprime une perte d'environ 26 millions de cellules granulaires par jour.

3. Les pertes respectives sont uniformes sur le cortex cérébelleux tout entier et n'affectent pas profondément l'activité de celui-ci, du fait de son organisation morphologique extrêmement redondante, aussi bien du point de vue du nombre des cellules, qu'à cause du principe de la distribution des connexions, soit dans le cadre des sous-systèmes excitateurs (fibres moussues, cellules granulaires, fibres parallèles, fibres grimpantes), soit dans celui des sous-systèmes inhibiteurs (cellules de Golgi, cellules en panier, cellules étoilées).

---

**Summary.** The study was conducted on human cerebellum from controls aged 40 to 57 years and old persons in the 8th to 10th decades with no cerebellar symptoms.

A 40% decrease in the number of Purkinje cells was found in the adults until the 10th decade, meaning a constant daily loss of 2,700 cells.

The granular cell number also dropped by 26–30%, which means a constant daily loss of 26,000,000 cells; both figures were statistically ensured.

The respective cell loss was uniform throughout the cerebellum cortex; its activity was not deeply affected, because of its extremely redundant morphological organization based on the number of cells and the distribution of the connections either in the excitatory subsystems (mossy fibres, granular cells, parallel fibres, climbing fibres) or inhibitory subsystems (Golgi cells, basket cells, spider cells).

#### BIBLIOGRAPHIE

1. HODGE C. F. *Changes in ganglion cells from birth to senile death. Observations on man and honeybee.* Journal of Physiology, **17**, 1894, p. 129–134.
2. COMFORT A. *Neuromythology*, Nature, **229**, 1971, p. 282–290.
3. KÖNIGSMARK B. W., MURPHY E. A., *Neuronal populations in human brain.* Nature, **228**, 1970, p. 1335–1336.
4. BĂLĂŢEANU C., GABRIELA ANGEL, *Contributions à la formalisation du processus de vieillissement du système nerveux.* Communication à la Session scientifique de l'I.N.G.C., mai 1976.
5. ELLIS R., *A preliminary quantitative study of the Purkinje cells in normal, subnormal and senescent human cerebella with some notes on functional localization.* Journal of Comp. Neurology, **30**, 1919, p. 229–252.
6. HARMS J. W. VON, *Aelterserscheinungen in Him von Affen und Menschen.* Zoologisches Anzeiger, **74**, 1927, p. 249–256.
7. LÓJDA ZD., *Kvantitativní studie a Purkynových bñnhách y lidském mozecku.* Morfologie (Ceskoslovenská), **3**, 1955, p. 66–78.
8. HALL T. C., MILLER K. H., CORSELLIS J., *Variations in the human Purkinje cell population according to age and sex.* Neuropathology and duplei Neurobiology, **1**, 1975, p. 267–292.
9. DELORENZI E. *Costanza numerica delle cellule di Purkinje del cervello dell'uomo in individui di varia eta.* Zeitschrift f. Zellforschung und microscopische Anatomie, **14**, 1931, p. 310–316.
10. ECCLES J. C., ITO M., SZENTAGUTHAI J., *The cerebellum as a Neuronal Machine*, Springer-Berlin, New York, U.S.A., 1967.
11. FOX C. A., BARNARD J. W., *A quantitative study of the Purkinje cell dendritic brachlets and their relationship to aferent fibres.* Journal Anatomist (Lund), **91**, 1957, p. 299–313.
12. SCHEIBEL M. E., SCHEIBEL A. B., *Observations on the intracortical relations of the climbing fibres of the cerebellum.* Journal of Comp. Neurology, **101**, 1954, p. 733–760.
13. SZENTAGUTHAI J., RAJKOVITS K., *Über den ursprung der kletterfasern des Kleinhirns.* Zeitschrift Anat. Entoichlinie Gesch., **121**, 1959, p. 130–141.
14. BRODY H., *Aging of vertebrate brain in Development and Aging in the Nervous System.* Ed. M. Reckstein Acad. Press, New York, U.S.A., 1973, p. 121–127.