



HAL
open science

Cerebellar control of orienting saccadic eye movements: a neurophysiological study

Laurent Goffart

► **To cite this version:**

Laurent Goffart. Cerebellar control of orienting saccadic eye movements: a neurophysiological study. Bulletin de la Société Française d'Optique Physiologique, 2000, 9, pp.91-99. hal-04185524

HAL Id: hal-04185524

<https://hal.science/hal-04185524v1>

Submitted on 25 Aug 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

Contrôle cérébelleux des mouvements d'orientation saccadique oculaire : étude neurophysiologique.

Laurent Goffart

INSERM unité 534, 16 avenue Doyen Lépine, 69 500 Bron, France

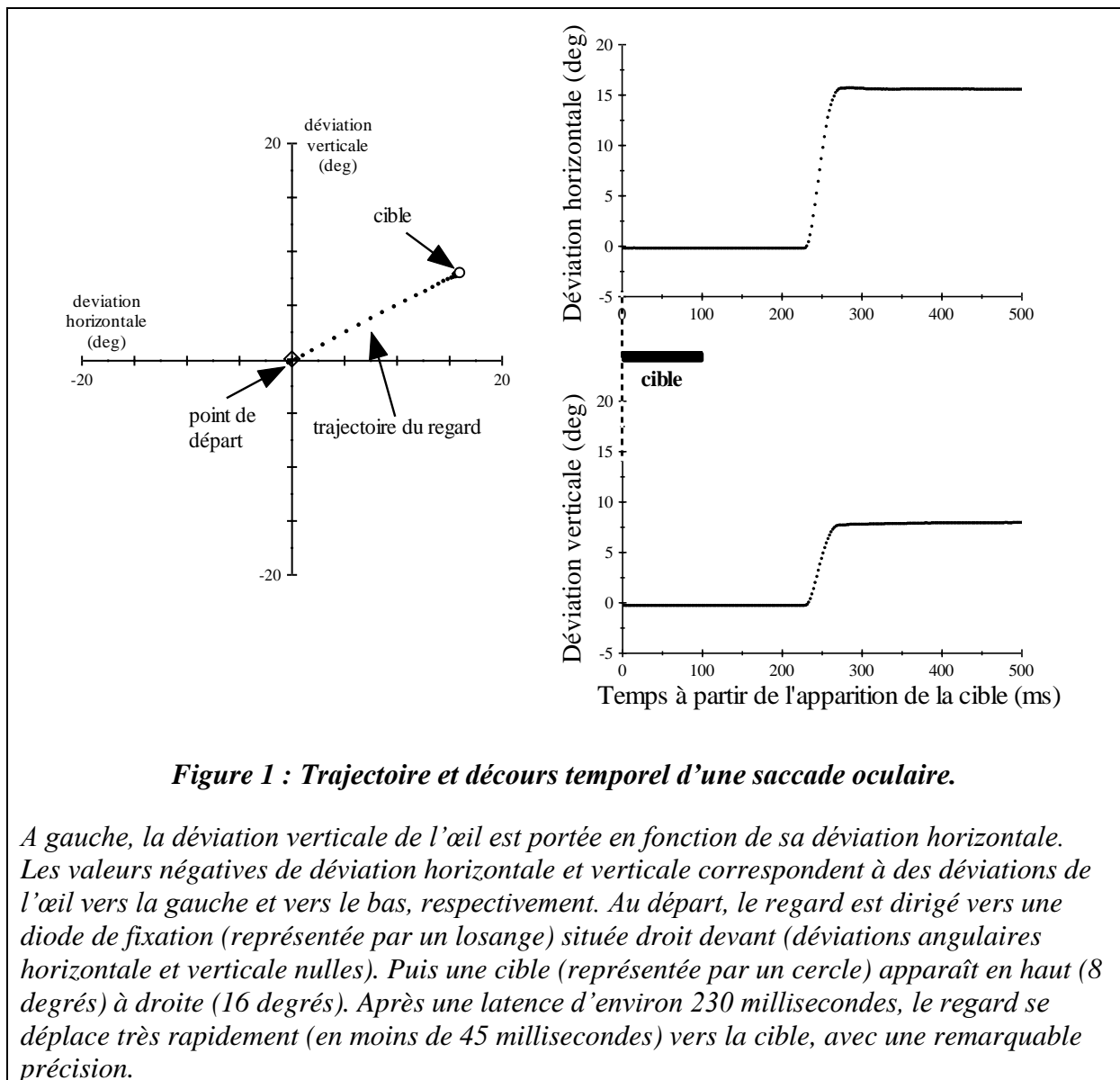
Bulletin de la Société Française d'Optique Physiologique, Tome 9, pages 91-99, 2000

Résumé :

Le cervelet médio-postérieur joue un rôle critique dans le contrôle de la précision des mouvements saccadiques oculaires vers une cible visuelle. Son dysfonctionnement perturbe sévèrement l'amplitude de toutes les saccades : les saccades sont dysmétriques. Le Noyau Fastigial caudal (NFc) est le noyau de sortie par lequel s'exerce ce contrôle cérébelleux. Son activité est caractérisée par une activité spontanée soutenue sur laquelle vient se greffer une bouffée de potentiels d'action au cours de chaque saccade. Lors de sa lésion, la composante horizontale du déplacement saccadique est hypermétrique pour les saccades dirigées vers le côté lésé, et hypométrique pour les saccades dirigées vers le côté opposé. Dans le cas d'une telle lésion, il n'est pas possible de déterminer si la dysmétrie résulte d'une perturbation des signaux fastigiaux qui sont émis avant ou pendant le déplacement saccadique. Afin de déterminer la période critique au cours de laquelle le Noyau Fastigial caudal influence la précision des saccades, nous avons développé une technique qui permette d'inhiber transitoirement l'activité du NFc pendant une durée limitée suite à l'apparition d'une cible visuelle. Cette inhibition transitoire consiste en une microstimulation électrique du territoire nerveux où cheminent les axones inhibiteurs des cellules de Purkinje qui innervent le NFc. Nous montrons ici qu'une telle microstimulation biaise la trajectoire des saccades de la même façon qu'une injection locale de muscimol. En manipulant la durée de microstimulation et son délai par rapport à l'apparition de la cible, nous mettons en évidence que le biais horizontal observé lors d'une lésion du NFc résulte de la suppression de son activité intra-saccadique. Ces résultats indiquent que les signaux cérébelleux en provenance du cervelet médio-postérieur contribuent au guidage en ligne de la saccade vers sa cible.

1. INTRODUCTION

L'apparition soudaine d'un objet dans le champs visuel déclenche un mouvement d'orientation très rapide du regard vers celui-ci. Ce mouvement consiste en un déplacement saccadique des yeux (la saccade oculaire) qui peut éventuellement être accompagné d'un déplacement de la tête. En amenant l'image de l'objet sur la région de la rétine dotée de la plus grande acuité visuelle (la fovéa), l'orientation du regard permet une analyse plus approfondie de l'objet. Elle permet également de localiser cet objet, par rapport aux autres ou par rapport au corps et ainsi, guider le transport du corps ou de la main dans sa direction.

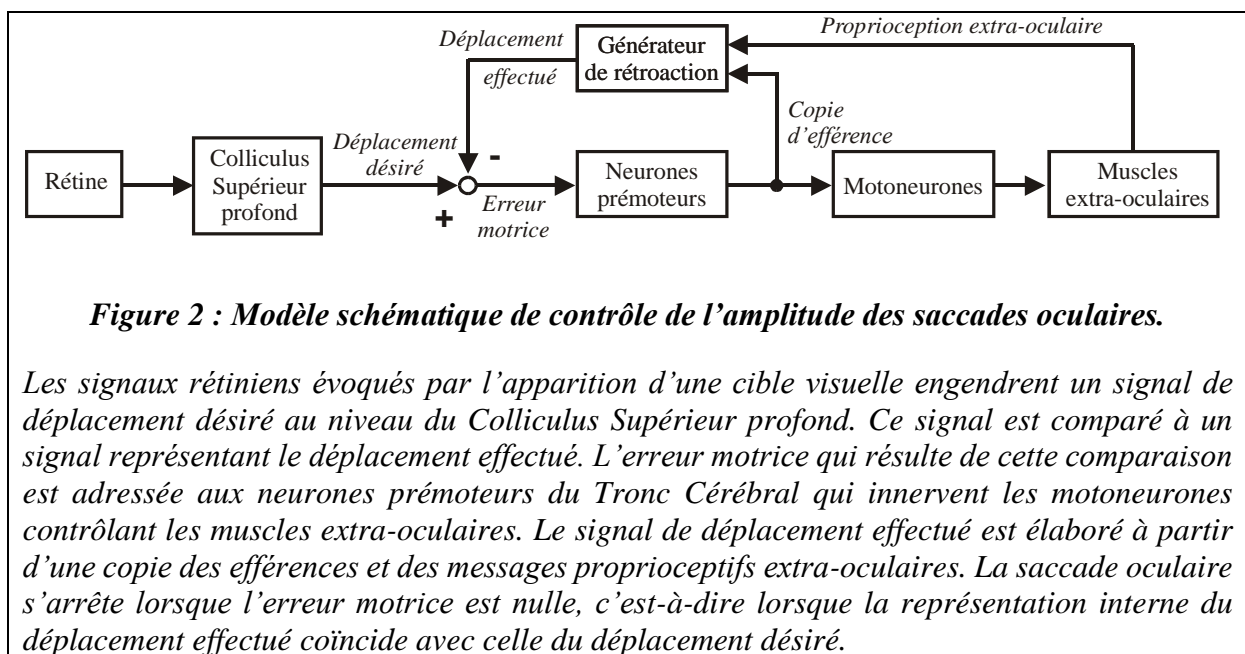


La saccade oculaire fait partie des mouvements les plus rapides et les plus précis qu'un organisme animal puisse produire. Elle constitue un modèle privilégié pour comprendre

comment le système nerveux central contrôle les mouvements dirigés vers un but. De plus, on dispose à l'heure actuelle d'outils techniques permettant de mesurer avec une très grande précision les caractéristiques spatiales et temporelles des saccades. La **Figure 1** illustre la trajectoire (graphique de gauche) et le déroulement temporel (graphiques de droite) d'une saccade oculaire effectuée par un singe éveillé entraîné à aller regarder une diode électroluminescente (cible visuelle) lorsque celle-ci s'allume.

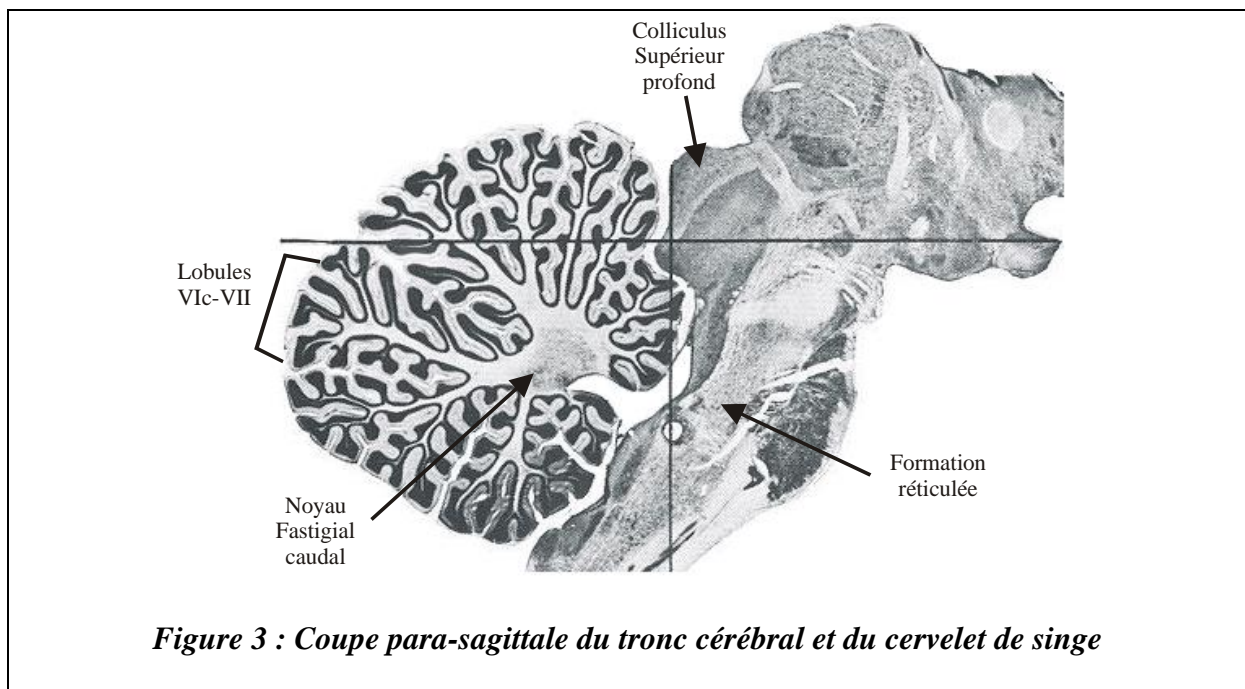
2. MODELISATION DU MOUVEMENT D'ORIENTATION SACCADIQUE

Les modèles fonctionnels actuels considèrent que le transport saccadique de l'axe visuel vers une cible est assuré par une boucle interne de rétroaction négative (revue dans Van Gisbergen et Van Opstal, 1989 ; Moschovakis et col., 1996). Un signal de déplacement désiré est élaboré à partir des signaux rétinien évoqués par l'apparition d'une cible visuelle, puis comparé à un signal représentant le déplacement effectué (Figure 2).



Le signal qui résulte de cette comparaison, l'erreur motrice, est adressée aux centres prémoteurs du tronc cérébral, lesquels vont à leur tour transmettre cette commande aux motoneurones innervant les muscles extra-oculaires appropriés. L'erreur motrice est donc une commande motrice dynamique représentant le trajet qui reste à parcourir pour que le regard atteigne la cible. Les études électrophysiologiques ont mis en évidence un codage du déplacement désiré par certaines cellules (cellules QV) situées dans les couches intermédiaires

et profondes du Colliculus Supérieur (Mays et Sparks, 1980). Le codage du signal de déplacement effectué serait élaboré à partir des commandes motrices adressées aux motoneurones (copie d'efférence) et peut-être aussi, des informations proprioceptives issues des muscles extra-oculaires. Dans le cadre d'un contrôle de la trajectoire par une boucle de rétroaction négative, un défaut dans le codage interne du déplacement effectué entraîne une dysmétrie des saccades, c'est-à-dire une amplitude trop grande ou trop petite des saccades. Une sous-estimation du déplacement effectué par l'œil entraînera une hypermétrie, c'est-à-dire une amplitude trop grande des saccades. Le regard dépassera la cible et continuera à se déplacer jusqu'à ce que la représentation interne du déplacement effectué coïncide avec celle du déplacement désiré. En revanche, une sur-estimation du déplacement effectué entraînera une hypométrie, c'est-à-dire une amplitude trop courte des saccades. Une précision optimale des saccades nécessite donc une calibration du codage interne du déplacement effectué telle que cette représentation interne reflète avec précision le déplacement effectivement réalisé par l'œil dans l'orbite et qu'elle soit commensurable au signal de déplacement effectué pour le calcul de l'erreur motrice.



Les mécanismes neurophysiologiques mis en jeu pour guider la saccade vers une cible visuelle restent encore mal connus. Toutefois, les déficits observés lors du dysfonctionnement du cervelet médio-postérieur (CMP) suggèrent un rôle important de cette structure. De nombreuses études montrent en effet qu'une lésion du CMP entraîne une dysmétrie des

mouvements d'orientation du regard (Bötzel et col. 1993; Sato et Noda, 1992; Ohtsuka et col., 1994 ; Robinson et col., 1993 ; Goffart et Péliison, 1994, 1998 ; Takagi et col., 1998). Le CMP est constitué des lobules VIc et VII du cortex vermien et de la partie caudale des deux Noyaux Fastigiaux (**Figure 3**). Les lobules VIc et VII reçoivent de nombreuses afférences, parmi lesquelles on compte des afférences en provenance des territoires nerveux innervant les motoneurones extra-oculaires et nucaux, des afférences proprioceptives en provenance des muscles extra-oculaires et nucaux, des afférences vestibulaires et des afférences visuelles en provenance des noyaux pontins. La sortie fonctionnelle par laquelle les « opérations » effectuées au niveau du CMP vont pouvoir influencer les structures extra-cérébelleuses, est représentée par les deux Noyaux Fastigiaux. Les études électrophysiologiques ont identifié au niveau de la partie caudale du Noyau Fastigial un groupe de neurones qui montrent une activité spontanée soutenue et qui déchargent une bouffée de potentiels d'action au cours des saccades oculaires (Ohtsuka et Noda, 1991; Fuchs et col., 1993). En moyenne, le moment d'apparition de cette bouffée dépend de la direction de la saccade : elle est intra-saccadique, c'est-à-dire produite pendant la saccade, pour les saccades dirigées vers le côté enregistré (saccades ipsilatérales), et pré-saccadique pour les saccades dirigées vers le côté opposé (saccades controlatérales). Lorsque le Noyau Fastigial caudal (NFc) est inactivé par injection locale de muscimol (agent pharmacologique agoniste Gaba-A), l'amplitude de la composante horizontale des saccades ipsilatérales est hypermétrique tandis que l'amplitude de la composante horizontale des saccades controlatérales est hypométrique (Robinson et col., 1993 ; Ohtsuka et col., 1994 ; Goffart et Sparks, 1997). Certains auteurs ont émis l'hypothèse que la dysmétrie des saccades serait la conséquence d'une perturbation dans le contrôle de l'exécution du mouvement (Robinson et al., 1993; Ohtsuka et al. 1994). En particulier, l'hypermétrie ipsilatérale résulterait d'un problème de freinage dû à l'absence de la bouffée intra-saccadique tandis que l'hypométrie controlatérale résulterait d'un problème d'accélération dû à l'absence de la bouffée pré-saccadique des neurones du NFc. L'observation d'une erreur constante pour les mouvements ipsilatéraux, la présence de mouvements mal dirigés et inappropriés chez le chat dont le NFc est inactivé par injection locale de muscimol, a conduit Goffart et Péliison (1994, 1998) à remettre en question l'idée d'un problème de freinage responsable de l'hypermétrie ipsilatérale, et à proposer l'hypothèse que la dysmétrie résulte d'une perturbation dans la spécification du signal de déplacement désiré, avant le déclenchement du mouvement.

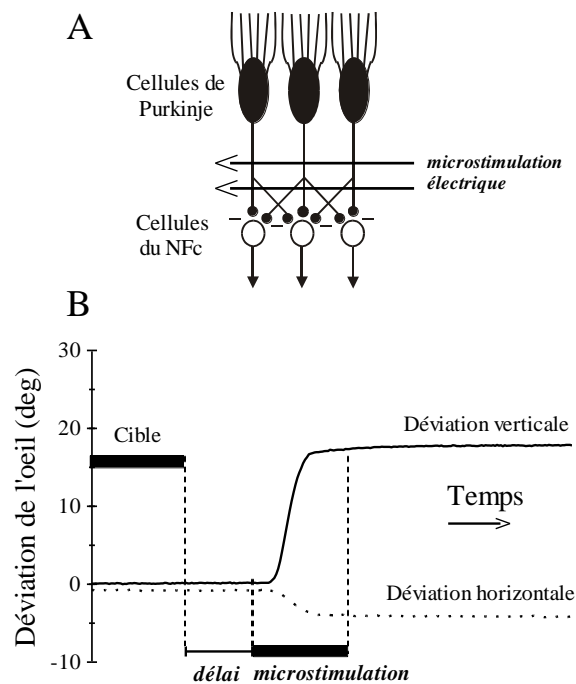


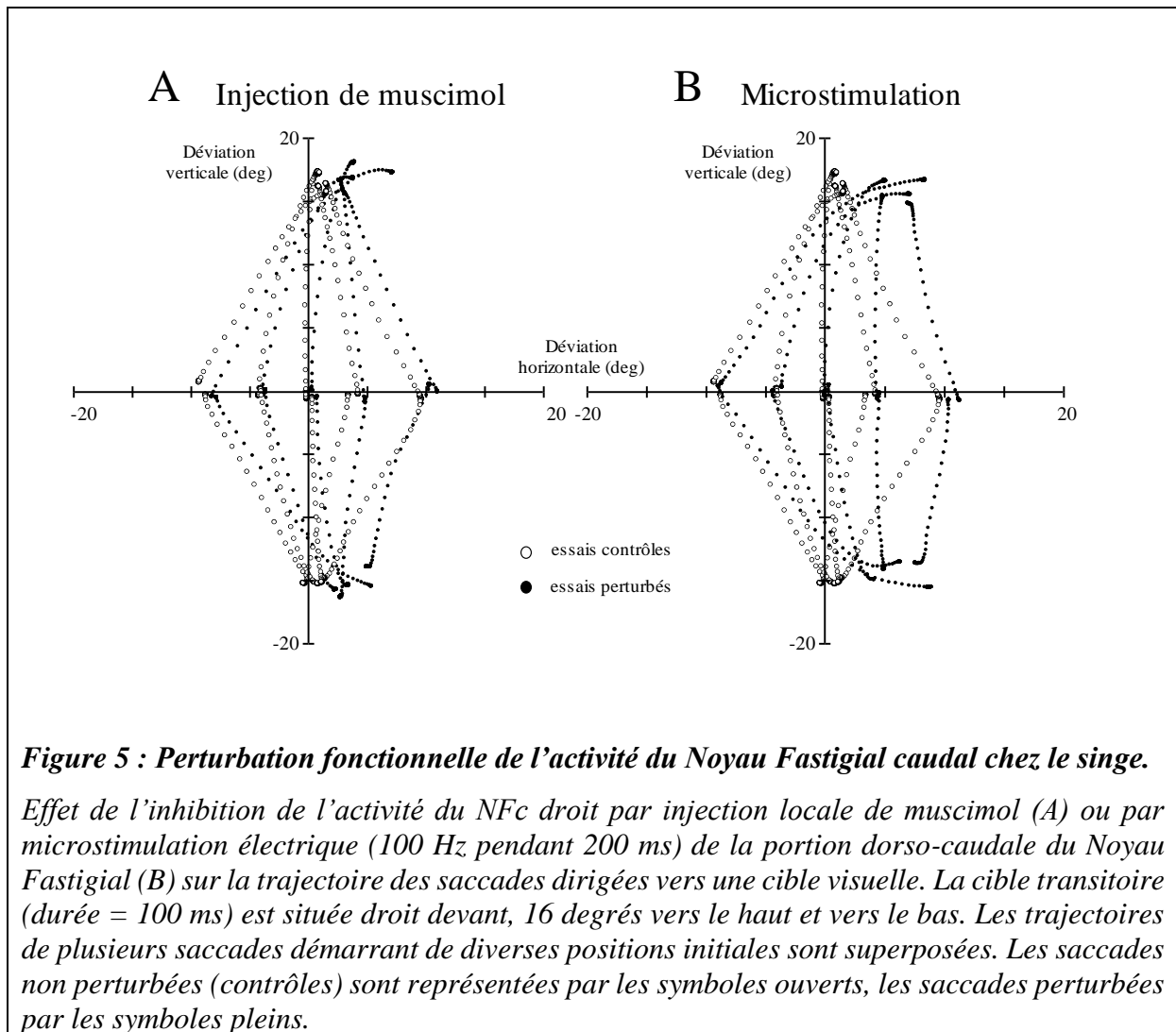
Figure 4: Inhibition transitoire de l'activité du NFc chez le singe

A : La microstimulation électrique de la portion dorso-caudale du Noyau Fastigial inhibe l'activité des neurones fastigiaux en recrutant les axones inhibiteurs des cellules de Purkinje.
B : En manipulant la durée de la microstimulation et son délai par rapport à l'apparition de la cible visuelle, on cherche à déterminer la période critique pendant laquelle l'activité du NFc influence l'amplitude des saccades dirigées vers une cible visuelle.

3. ETUDE EXPERIMENTALE

Ce dernier point marque le problème qu'une perturbation fonctionnelle induite par une lésion (pharmacologique ou tissulaire) est totalement dépourvue de résolution temporelle. Il est en effet impossible, dans le cas d'une telle lésion, de déterminer si la dysmétrie est due à un déséquilibre de l'activité pré-saccadique ou intra-saccadique entre les deux NFc. Pour résoudre ce problème, nous avons développé une technique qui permette d'inhiber transitoirement l'activité du NFc (**Figure 4**). Cette technique est basée sur la notion selon laquelle la microstimulation électrique de la portion dorso-caudale du Noyau Fastigial *inhibe* l'activité des neurones fastigiaux en recrutant les axones inhibiteurs des cellules de Purkinje qui s'y trouvent (Noda et col., 1988). Ainsi, en manipulant la durée de la microstimulation et son délai par

rapport à l'apparition de la cible visuelle, il devrait être possible de déterminer la période critique pendant laquelle l'activité du NFc influence l'amplitude des saccades dirigées vers une cible visuelle. Autrement dit, on cherche à définir la période critique pendant laquelle la microstimulation électrique de la portion dorso-caudale du Noyau Fastigial entraîne les mêmes déficits que ceux observés lors de l'inactivation pharmacologique du même noyau.



La **Figure 5A** montre l'effet typique chez le singe de l'inactivation d'un Noyau Fastigial caudal sur la précision des saccades dirigées vers une cible visuelle transitoire (Goffart et Sparks, 1997). L'injection unilatérale de muscimol affecte sélectivement la composante horizontale de toutes les saccades sans affecter leur composante verticale. La composante horizontale des saccades ipsilatérales est hypermétrique tandis qu'elle est hypométrique pour les saccades contralatérales. Comme chez le chat, la direction des saccades est inappropriée et biaisée vers le côté inactivé. Les mêmes déficits sont observés quand au lieu d'injecter du

muscimol, une microstimulation électrique (durée 200 ms) est appliquée au niveau de la portion dorso-caudale du Noyau Fastigial (**Figure 5B**).

La **Figure 6** montre la période critique pendant laquelle la microstimulation doit être appliquée pour affecter la trajectoire et la précision des saccades. Lorsque la microstimulation est appliquée avant le départ de la saccade, la trajectoire de celle-ci est à peine affectée : la portion terminale de la trajectoire est légèrement déviée vers le côté opposé. Cette déviation est due à des processus déclenchés par l'arrêt de la microstimulation (Goffart, Sparks et Kalesnykas, 1998). En revanche, lorsqu'elle est appliquée au cours du déplacement saccadique, la trajectoire est déviée vers le côté stimulé. Ce biais ipsilatéral dans la trajectoire saccadique est moindre lorsque la microstimulation est appliquée plus tardivement pendant la saccade. La quantité de microstimulation appliquée avant que la saccade ne soit déclenchée n'est pas critique pour déterminer l'amplitude de la déviation de trajectoire. Le changement de direction initiale des saccades ipsilatérales, qui indique que le biais horizontal prend place dans la partie précoce de production d'une saccade, est difficilement compatible avec l'hypothèse de l'absence de freinage. Ce biais n'est pas corrigé mais augmente au cours du déplacement de l'œil (Goffart, Chen et Sparks, 1999).

La microstimulation électrique de la portion dorso-caudale du Noyau Fastigial dévie donc la trajectoire des saccades vers le côté stimulé. Cet effet, qui est similaire à l'effet d'une injection de muscimol dans le Nfc, suggère que la microstimulation inhibe l'activité des neurones du Nfc probablement en recrutant l'influence inhibitrice (Gaba-a) des axones des cellules de Purkinje innervant ce territoire. Cette conclusion est corroborée par les observations faites lorsque la même microstimulation est appliquée alors que l'animal ne prépare aucune saccade. Dans ce cas, aucun mouvement n'est évoqué pendant la période de microstimulation. En revanche, une saccade de direction controlatérale est évoquée par l'arrêt du train de stimulation (Goffart, Sparks et Kalesnykas, 1998). Cette saccade résulterait d'un rebond de dépolarisation et d'une bouffée de potentiel d'action par les neurones du Nfc, consécutive à une hyperpolarisation prolongée induite par la microstimulation (Aizenman et Linden, 1999). Il est d'ailleurs intéressant de noter la similarité entre la direction des saccades ainsi évoquées et celle des saccades évoquées par microstimulation des axones des neurones du Nfc (Noda et al., 1988).

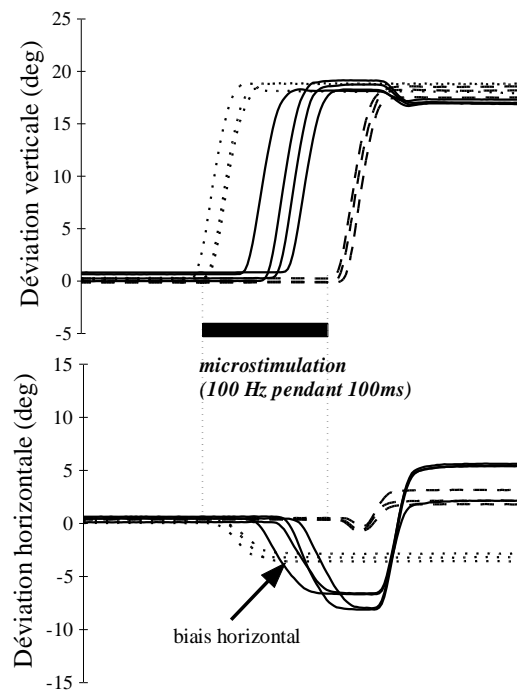


Figure 6 : Période critique de la perturbation par microstimulation électrique.

La microstimulation électrique de la portion dorso-caudale du NF est appliquée à différents moments par rapport au départ de la saccade : avant son déclenchement (les 3 tracés à droite en tiret), pendant toute la phase du déplacement (les 4 tracés au milieu en train plein), plus tardivement au cours de la saccade (les 3 tracés à gauche en pointillé). L'amplitude du biais horizontal (induit par la microstimulation) est la plus grande pour les essais où la perturbation est appliquée pendant toute la saccade.

4.CONCLUSION

En conclusion, nous avons montré que la microstimulation devait être appliquée *pendant la saccade* pour que sa trajectoire soit biaisée. Le biais horizontal observé au niveau des saccades oculaires lors de l'inactivation du NFc résulte donc d'une perturbation de l'activité intra-saccadique des neurones du NFc et non pas d'un déséquilibre de l'activité pré-saccadique entre les deux NFc. Le caractère intra-saccadique de cette perturbation invalide l'hypothèse d'un déficit s'installant avant le déclenchement de la saccade que nous avons proposée (Goffart et Pélisson, 1998). Une influence cérébelleuse sur le codage du déplacement désiré est toujours possible sous réserve que deux conditions soient vérifiées : i) que l'influence s'exerce sur un signal codant pour le déplacement *horizontal* désiré et ii) qu'elle s'opère *pendant* la saccade. Une altération du codage du déplacement horizontal effectué par l'œil pourrait également

rendre compte des observations faites chez le singe. Cette hypothèse plus simple est compatible avec les changements de dynamique des saccades observés chez le singe lors de l'inactivation du Nfc par injection de muscimol (Goffart et Sparks, 1997). Il faut néanmoins souligner que ces changements ne sont pas retrouvés chez le chat testé en condition tête libre (Goffart et col., 1998). La question qui se pose est de savoir si ces différences résultent d'un contrôle cérébelleux de l'orientation du regard qui diffère selon l'espèce animale étudiée (félin versus primate) ou selon que la tête est mobilisée ou pas pour déplacer l'axe visuel.

BIBLIOGRAPHIE :

Aizenman C.D. et Linden D.J. Regulation of the rebound depolarization and spontaneous firing patterns of deep nuclear neurons in slices of rat cerebellum. *Journal of Neurophysiology* 82:1697-1709, 1999.

Bötzel K., Rottach K. et Büttner U. Normal and pathological saccadic dysmetria. *Brain* 116: 337-353, 1993.

Fuchs A. F., Robinson F. R. et Straube A. Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. I. Neuronal discharge patterns. *Journal of Neurophysiology* 70:1712-1740, 1993.

Goffart L. et PéliSSon D. Cerebellar contribution to spatial encoding of orienting gaze shifts in the head-free cat. *Journal of Neurophysiology* 72: 2547-2550, 1994.

Goffart L. et PéliSSon D. Orienting gaze shifts during muscimol inactivation of the caudal fastigial nucleus in the cat. I. Gaze dysmetria. *Journal of Neurophysiology* 79: 1942-1958, 1998.

Goffart L., PéliSSon D. et Guillaume A. Orienting gaze shifts during muscimol inactivation of the caudal fastigial nucleus in the cat. II. Dynamics and eye-head coupling. *Journal of Neurophysiology* 79: 1959-1976, 1998.

Goffart L. et Sparks D. L. Saccadic dysmetria after muscimol inactivation of the caudal fastigial nucleus in the rhesus monkey. 27^{ème} Meeting Annuel de la Society for Neuroscience, New Orleans, octobre 1997.

Goffart L., Sparks D. L. et Kalesnykas R.P. Saccades evoked by electrical microstimulation of the fastigial saccade-related area in the head-fixed monkey. 28^{ème} Meeting Annuel de la Society for Neuroscience, Los Angeles, USA, novembre 1998.

Goffart L., Chen L. L. et Sparks D. L. Saccadic dysmetria and timed perturbation of the caudal fastigial nucleus in the rhesus monkey. 29^{ème} Meeting Annuel de la Society for Neuroscience, Miami Beach, USA, octobre 1999.

- Mays L.E. et Sparks D.L.** Dissociation of visual and saccade-related responses in superior colliculus neurons. *Journal of Neurophysiology* 43: 207-232, 1980.
- Moschovakis A.K., Scudder C.A. et Highstein S.M.** The microscopic anatomy and physiology of the mammalian saccadic system. *Progress in Neurobiology* 50:133-254, 1996.
- Noda H., Murakami S., Yamada J., Tamaki J. et Aso T.** Saccadic eye movements evoked by microstimulation of the fastigial nucleus of macaque monkeys. *Journal of Neurophysiology* 60:1036-1052, 1988.
- Ohtsuka K. et Noda H.** Saccadic burst neurons in the oculomotor region of the fastigial nucleus of macaque monkeys. *Journal of Neurophysiology* 65:1422-1434, 1991.
- Ohtsuka K., Sato H. et Noda H.** Saccadic burst neurons in the fastigial nucleus are not involved in compensating for orbital nonlinearities. *Journal of Neurophysiology* 71:1976-1980, 1994.
- Robinson F. R., Straube A. et Fuchs A. F.** Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. II. Effects of muscimol inactivation. *Journal of Neurophysiology* 70:1741-1758, 1993.
- Sato H. et Noda H.** Saccadic dysmetria induced by transient functional decortication of the cerebellar vermis. *Experimental Brain Research* 88:455-458, 1992.
- Takagi M., Zee D.S. et Tamargo R.J.** Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primates: saccades *Journal of Neurophysiology* 80:1911-1931, 1998.
- van Gisbergen J. A. M. et van Opstal A. J.** Models. In: *The neurobiology of saccadic eye movements*, edited by R. H. Wurtz et M. E. Goldberg. Amsterdam: Elsevier, 1989, pp. 69-101.