

Université de Montréal

La détermination d'un seuil moteur pour la stimulation vestibulaire galvanique (GVS) basé sur
l'évaluation de l'accélération de la tête

Par

Youstina Mikhail

École de réadaptation, Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine, en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences de la réadaptation

Décembre, 2019

© Youstina Mikhail, 2019

Université de Montréal

Ce mémoire intitulé

La détermination d'un seuil moteur pour la stimulation vestibulaire galvanique (GVS) basé sur
l'évaluation de l'accélération de la tête

Présenté par

Youstina Mikhail

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Nicolas Dumont

Président-rapporteur

Dorothy Barthélemy

Directeur de recherche

Jean-Marc, Mac-Thiong

Codirecteur

Andrea Green

Membre du jury

Résumé

INTRODUCTION: La stimulation vestibulaire galvanique (GVS) est utilisée pour évaluer l'intégrité du système vestibulaire et améliorer notre compréhension des mécanismes de l'équilibre. Néanmoins les réponses évoquées montrent une grande variabilité interindividuelle ce qui rend la compréhension du rôle du système vestibulaire difficile.

OBJECTIF: Développer un protocole d'évaluation d'un seuil vestibulaire objectif spécifique à la personne.

MÉTHODES: Dix-huit sujets sains droitiers se tenaient debout sur une plate-forme de force, les yeux fermés, la tête vers l'avant. L'accélération de la tête était enregistrée lorsque la GVS (durée: 200 ms) était appliquée à des intensités de 1 à 4,5mA. Des courbes de recrutement ont été générées afin de déterminer le seuil objectif (T). Puis, les participants ont été stimulés à différentes intensités relatives au seuil (0,5T; 0,75T; 1T et 1,5T). L'aire de l'ellipse de confiance (AE) à 95%, la vitesse de déplacement du centre de pression (CoP) et l'activité électromyographique du soléaire (SOL) ont été mesurées.

RÉSULTATS: 1) Un seuil objectif a été déterminé pour chaque sujet basé sur l'accélération de la tête. 2) L'aire de l'ellipse, pendant la stimulation, corrélait avec l'intensité de stimulation ($r=0,95$; $p=0,03$). 3) L'amplitude de la 1^{ère} phase du patron triphasique de la vitesse de déplacement du CoP corrélait aussi avec l'intensité de stimulation ($r=0,98$; $p=0,04$). 4) En plus, l'amplitude de la réponse musculaire à moyenne latence induite par la GVS sur le SOL montrait une corrélation significative avec l'intensité de stimulation ($r=0,7$; $p=0,045$).

DISCUSSION: Un seuil objectif vestibulaire peut être identifié par un accéléromètre. Les réponses vestibulaires mesurées par l'AE et le CoP sont proportionnelles aux intensités de stimulation relatives au seuil objectif déterminé.

Mots-clés : Stimulation vestibulaire galvanique, système vestibulaire, voie vestibulospinale, centre de pression, équilibre

Abstract

INTRODUCTION: Galvanic vestibular stimulation (GVS) is used to assess the integrity of the vestibular system and to improve our understanding of the mechanisms of balance. However, the GVS-induced responses show great inter-individual variability, which makes it difficult to understand the contribution of the vestibular system in maintaining balance.

OBJECTIVE: To develop a protocol identifying an objective vestibular threshold for GVS in order to limit this variability observed on GVS-induced responses.

METHODS: Eighteen healthy right-handed subjects stood on a force platform, eyes closed, head forward. The head acceleration was recorded when the GVS (duration: 200 ms) was applied at intensities varying between 1 and 4.5mA. Recruitment curves were reconstructed to determine the objective threshold (T). Then, the participants were stimulated at different intensities relative to threshold (0.5T; 0.75T; 1T and 1.5T). The 95% confidence ellipse area, the velocity of the center of pressure (CoP) displacement and the electromyographic activity of the soleus muscle (SOL) were measured.

RESULTS: 1) An objective threshold was determined for each subject based on the acceleration of the head. 2) The area of the ellipse, during stimulation, correlated with the stimulation intensity ($r = 0.95$; $p = 0.03$). 3) The amplitude of the 1st peak of the three-phase CoP velocity pattern also correlated with the stimulation intensity ($r = 0.98$; $p = 0.04$). 4) In addition, the amplitude of the medium latency response induced by the GVS on the SOL showed a significant correlation with the stimulation intensity ($r = 0.7$; $p = 0.045$).

DISCUSSION: An objective vestibular threshold can be identified by an accelerometer. The vestibular responses measured by the ellipse area and the CoP are proportional to the stimulation intensities relative to the determined objective threshold.

Keywords: Galvanic Vestibular Stimulation, Vestibular system, Vestibulospinal tract, Center of pressure, Balance

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Table des matières	5
Liste des tableaux	11
Liste des figures	12
Liste des sigles et abréviations	13
Remerciements	16
Contributions des auteurs	18
Chapitre 1 – Introduction	19
Chapitre 2 – Recension des écrits	23
2.1. L'équilibre debout	23
2.2.1. Définition	23
2.2.2. Composantes biomécaniques du contrôle postural	24
2.2.3. L'intégration sensorielle	25
2.2.3.1. Les informations somatosensorielles	27
2.2.3.2. Les informations visuelles	28
2.2.3.3. Les informations vestibulaires	28
2.2.3.3.1. Les réponses posturales automatiques pour lutter contre les perturbations inattendues	28
2.3. Le système vestibulaire périphérique	31
2.3.1. Le labyrinthe vestibulaire	31
2.3.2. Les cellules ciliées vestibulaires	32
2.3.3. Les canaux semi-circulaires : détection des accélérations angulaires de la tête	34

2.3.4. Les organes otolithiques : détection des accélérations linéaires de la tête	37
2.3.5. Les afférences vestibulaires : encodage sensoriel du mouvement	38
2.4. Le système vestibulaire central.....	39
2.4.1. Les noyaux vestibulaires.....	39
2.4.2. Les efférences vestibulaires et leurs réponses comportementales	40
2.4.2.1. La contribution du système vestibulaire au contrôle de la posture	41
2.4.2.1.1. Le réflexe vestibulocolique	41
2.4.2.1.2. La réponse vestibulospinale.....	41
2.4.3. Le cortex	45
2.5. Tests d'évaluation de la fonction vestibulaire	46
2.5.1. Tests d'évaluation clinique.....	46
2.5.2. Tests d'évaluation vestibulaire utilisés en recherche	48
2.6. La stimulation vestibulaire galvanique.....	50
2.6.1. La technique de GVS	51
2.6.2. Le site d'action et l'effet sur la périphérie	52
2.6.3. Les réponses induites par la GVS	53
2.6.3.1. Réponses perceptuelles	54
2.6.3.2. Réponses posturales	54
2.6.4. Les paramètres d'application de la GVS.....	56
2.6.5. Pourquoi un seuil vestibulaire objectif?.....	58
Chapitre 3 – Objectifs et hypothèses	61
Chapitre 4 – Méthodologie	64
4.1. Participants.....	64
4.2. Protocol expérimental.....	64

4.3. Instrumentation et évaluation	65
4.3.1. La stimulation vestibulaire galvanique.....	65
4.3.2. Accéléromètre.....	65
4.3.3. Enregistrement ÉMG	66
4.3.4. La plateforme de force	66
4.4. La première expérience : Détermination d'un seuil moteur objectif pour la GVS	67
4.4.1. Participants.....	67
4.4.2. Protocole expérimental.....	67
4.4.2.1. Évaluation du seuil perceptuel.....	67
4.4.2.1.1. Tâche	67
4.4.2.1.2. Procédure de l'évaluation	67
4.4.2.2. Évaluation du seuil objectif	68
4.4.2.2.1. Courbe de recrutement de l'accéléromètre	68
4.4.2.2.2. Seuil objectif rapide	69
4.5. La deuxième expérience.....	69
4.5.1. Participant	69
4.5.2. Protocole expérimental.....	69
4.6. Quantification et analyse des données.....	70
4.6.1. Les réponses de l'accéléromètre	70
4.6.2. L'effet de la GVS sur les réponses ÉMG	71
4.6.3. L'effet de la GVS sur les forces de réactions du sol	71
4.6.4. Analyse statistique	71
Chapitre 5 – Résultats (Article scientifique).....	73
5.1. Avant-propos.....	74

5.2. Abstract	75
5.3. Introduction.....	76
5.4. Methods	78
5.4.1. Participants.....	78
5.4.2. Experimental design.....	78
5.4.3. Instrumentation and evaluation	79
5.4.3.1. Galvanic vestibular stimulation.....	79
5.4.3.2. Accelerometer.....	79
5.4.3.3. EMG activity	79
5.4.3.4. Force platform.....	80
5.4.4. Experiment 1: Determination of an objective motor threshold for GVS.....	80
5.4.4.1. Participants.....	80
5.4.4.2. Experimental protocol.....	80
5.4.5. Experiment 2: Applicability of the accelerometer threshold to relative intensities ...	82
5.4.5.1. Participants.....	82
5.4.5.2. Experimental protocol.....	82
5.4.6. Data Analysis	83
5.4.6.1. Accelerometer.....	83
5.4.6.2. EMG responses to GVS.....	83
5.4.6.3. Ground reaction forces	84
5.4.7. Statistics	84
5.5. RESULTS.....	85
5.5.1. Determination of a threshold based on accelerometer response.....	85
5.5.2. Comparison with perceptual thresholds.....	85

5.5.3. Rapid objective threshold	87
5.5.4. EMG responses induced by intensities relative to the objective thresholds for GVS	87
5.5.5. CoP responses induced by intensities relative to objective thresholds for GVS	88
5.6. Discussion	89
5.6.1. Involvement of the vestibulocollic reflex in responses recorded by the accelerometer	89
5.6.2. Differences between motor threshold and perceptual thresholds	90
5.6.3. EMG and CoP responses correlate positively with stimulation intensity	91
5.6.4. Motor threshold based on head acceleration compared to published values.....	92
5.6.5. Determining a motor threshold relevant for the ongoing task	93
5.6.6. Asymmetries between left and right thresholds	94
5.6.7. Applicability and relevance of the motor objective threshold based on head acceleration.....	94
5.6.8. Limits	95
5.6.9. Conclusion	96
5.6.10. Supplementary data	106
5.6.11. References.....	111
Chapitre 6 – Discussion et conclusion générale.....	115
6.1. La pertinence du seuil vestibulaire moteur objectif par rapport à d’autres méthodes de détermination de seuil vestibulaire	116
6.2. Que reflète le seuil vestibulaire moteur induit par la GVS sur l’accéléromètre?	116
6.2.1. Réflexe vestibulocolique (VCR)	117
6.2.2. Surestimation du seuil vestibulaire.....	118
6.2.3. Contribution du réflexe cervicocolique.....	119
6.3. Les réponses posturales induites par la GVS.....	120

6.3.1. Les réponses ÉMG	120
6.3.2. Les réponses du CoP.....	120
6.3.3. Est-ce qu'un seuil vestibulaire peut être déterminé par les mesures d'ÉMG et du CoP?	122
6.4. Peut-on suggérer une latéralisation du système vestibulaire?	123
6.5. Limites de l'étude	124
6.6. Futures études et impact clinique.....	126
6.7. Conclusion générale	126
Références bibliographiques.....	129

Liste des tableaux

Chapitre 5 – Article scientifique

Table 5.1. Comparison of mean values of different methods to determine vestibular threshold for GVS	103
Table 5.2. Characteristics of responses induced by the bipolar GVS in the right SOL.....	104
Table 5.3. P-values of comparing the EMG mean area for intensities relative to the objective threshold (T).....	104

Données supplémentaires

Supplementary table 5.1. Comparison of different methods to determine vestibular threshold for GVS-group data- all subjects; Right Cathode..	106
Supplementary table 5.2. Comparison of different methods to determine vestibular threshold for GVS-group data- all subjects; Left Cathode..	106
Supplementary table 5.3. Details of CoP phases amplitude for GVS responses both during and after 200 ms GVS stimulation: all subjects.....	106
Supplementary Table 5.4. Details of 95% ellipse area for GVS responses both during and after 200 ms GVS stimulation: all subjects.	107

Liste des figures

Chapitre 2 – Recension des écrits

Figure 2.1. L'hypermétrie des réponses posturales chez les chats et les humains avec une perte vestibulaire bilatérale.....	30
Figure 2.2. Le labyrinthe vestibulaire est constitué de 5 organes sensoriels	32
Figure 2.3. Cellules ciliées vestibulaires et afférences vestibulaires primaires	34
Figure 2.4. Schéma des canaux semi-circulaires vestibulaires.....	36
Figure 2.5. A. Les organes otolithiques vestibulaires.....	38
Figure 2.6. Schéma illustrant les voies vestibulospinales et vestibulocoliques le long du tronc cérébral et de la moelle épinière	44
Figure 2.7. Différentes techniques de stimulation vestibulaires utilisées en laboratoire	50
Figure 2.8. Illustration du débalancement postural évoqué par une GVS bilatérale bipolaire au niveau du bassin, du tronc et de la tête.....	56

Chapitre 5 – Article scientifique

Figure 5.1. Overview of the experimental procedures	97
Figure 5.2. Determination of an objective motor threshold (MT) for GVS using the accelerometer recruitment curves in a representative subject.....	98
Figure 5.3. Comparison of different GVS threshold determination methods - group data	99
Figure 5.4. GVS habituation effect during 10 stimuli for 5 representative stimulation intensities	100
Figure 5.5. EMG-induced responses in the right Soleus muscle.....	100
Figure 5.6. Center of pressure (CoP) area modulation during and after GVS	101
Figure 5.7. Center of pressure (CoP) velocity modulation during and after GVS	102
Supplementary Figure 5.1. The objective motor threshold (MT) for GVS based on the accelerometer's recruitment curve for all 11 subjects of experiment 1	110

Liste des sigles et abréviations

APR= Réponses posturales automatiques

AE= Aire de l'ellipse de confiance à 95%

AVC= Accident vasculaire cérébral

BESTest= Balance Evaluation System Test

BoS= Base de support

CC= Courant continu

CCR= Le réflexe cervicocolique

COG= Centre de gravité

COM= Centre de masse

CoP= Centre de pression

CV= Coefficient de variation

CVS= Stimulation vestibulaire calorique

ÉMG= Électromyographie

EOG= Électro-oculographie

é.-t.= Écart-type

GVS= Stimulation vestibulaire galvanique

IRMf= Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

LLR= Réponse à longue latence

LVST= La voie vestibulospinale latérale

mA= Milliampère

MLR= Réponse à moyenne latence

ms= Millisecondes

MVST= La voie vestibulospinale médiane

PIVC= Le cortex vestibulaire pariéto-insulaire

RST= La voie réticulospinale

SCM= Le muscle sternocléidomastoïdien

S.D.= Standard deviation (Écart type)

SEM= Standard error of the mean (erreur type)

SLR= Réponse à courte latence

SNC= Système nerveux central

SOL= Muscle soléaire

SOL D= Muscle soléaire droit

T= Seuil objectif de la GVS

VCR= Le réflexe vestibulocolique

VEMP= Potentiels évoqués vestibulaires myogéniques

VOR= Le réflexe vestibulooculaire

VST= La voie vestibulospinale

Jésus,

...Tu es formidable

Remerciements

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux personnes suivantes, pour leur aide dans la réalisation de ce mémoire :

En premier lieu, je tiens à remercier chaleureusement ma directrice de recherche, Dorothy Barthélemy, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je remercie Dr. Mac-Thiong, mon co-directeur, ses conseils et ses critiques ont guidé mes réflexions.

J'aimerais exprimer ma gratitude à Trevor Drew et Bonnie Swaine qui ont fait partie de mon comité de parrainage, leurs conseils ont été essentiels à la réalisation de ce mémoire.

Merci à Charlotte Pion pour ses conseils, sa disponibilité ainsi que pour avoir eu la gentillesse de faire une relecture de mon mémoire.

Merci à Daniel Marineau pour le support technique de qualité, à Michel Goyette pour son aide dans les analyses de données, et à Jean Begin et Guillaume Elgbeili pour les analyses statistiques.

J'aimerais remercier tous les sujets qui ont accepté de participer à cette étude. Sans vous la réalisation de ce projet n'aurait pas été possible.

Je remercie également Jonathan Charron pour son aide à la collecte et aux analyses des données.

Je remercie affectueusement Meftah El-Mehdi pour sa confiance, sa motivation et son support inestimables.

Je veux remercier mes très chers parents et mon frère qui ont toujours été de fidèles alliés tout au long de mes études. Votre soutien inconditionnel et vos encouragements ont été d'une grande aide. Vous êtes irremplaçables!

Enfin, je remercie mes amies Justina, Maria, Mariam, Marvi, Merna et Mirna pour leur sincère amitié et confiance, et à qui je dois ma reconnaissance et mon attachement.

Contributions des auteurs

Le chapitre 3 de cet ouvrage contient un manuscrit qui est soumis pour publication au Journal of Neurophysiology: Mikhail Y., Charron, J., Mac-Thiong, J-M. and Barthélemy D., *Assessing head acceleration to identify a motor threshold to galvanic vestibular stimulation*. Pour cet article, la nature de ma contribution est la suivante: Il était de ma responsabilité de recruter les participants, effectuer les expériences et analyser les données collectées. De plus, j'ai préparé une première version du manuscrit (texte et figures). Mon collègue Jonathan Charron, pendant son stage d'été, a aussi contribué à la collecte et aux analyses des données. Mon co-directeur, Dr Jean-Marc Mac-Thiong avait principalement un rôle de supervision et de révision. Ma directrice, Dre Dorothy Barthélemy a fourni des conseils et des instructions tout au long de l'étude, y compris la collecte, les analyses et l'interprétation des données en plus de sa contribution à la préparation de la version finale du manuscrit.

Chapitre 1 – Introduction

Le contrôle de l'équilibre est assuré par de nombreuses structures anatomiques et une multitude de mécanismes sensorimoteurs. Les informations provenant des afférences somatosensorielles, vestibulaires et visuelles sont notamment intégrées au niveau du système nerveux central (SNC) afin d'assurer une stabilité posturale au cours des activités de la vie quotidienne. À la suite d'une lésion ou d'une atteinte au niveau des composantes du système postural (e.g. un accident vasculaire cérébral (AVC), une atteinte vestibulaire ou une lésion de la moelle épinière), les mécanismes de l'équilibre ne sont plus efficaces et le contrôle postural est altéré, ce qui mène à des risques de chute accrus chez ces populations. Les approches en réadaptation permettent une certaine amélioration des capacités posturales, mais celle-ci varie considérablement d'un patient à l'autre. Cette variabilité peut être due à la compréhension encore limitée de ces altérations posturales et au manque d'évaluation objective de l'intégrité des mécanismes de l'équilibre.

Au niveau clinique, plusieurs tests sont utilisés afin de quantifier les capacités d'équilibre des individus, et notamment le test de Romberg (Bickley et Szilagy, 2012) qui est l'un des examens de référence de la stabilité posturale statique. Il consiste à positionner la personne debout, les yeux fermés avec les bras le long du corps. L'apparition de mouvements d'instabilité, voire une chute, reflète des déficits au niveau de l'équilibre. Cependant, le résultat de cette épreuve ne renseigne pas sur l'origine du déficit de l'équilibre (e.g. somatosensorielle, proprioceptive, cérébelleuse). En condition dynamique, le contrôle postural peut être évalué cliniquement par différents tests: l'échelle d'évaluation de l'équilibre Berg qui comprend 14 items visant à mesurer la capacité de maintien de l'équilibre (par exemple se tenir debout sur un pied; Berg et al., 1992); le *Balance Evaluation System Test* (BESTest; Horak et al., 2009) qui consiste en une échelle de 36 items; ou le test chronométré du levé de chaise (*Timed Up and Go*) (Mathias et al., 1986; Podsiadlo et Richardson, 1991).

Le contrôle postural peut aussi être évalué à l'aide d'outils biomécaniques lorsque l'individu est debout sur une plate-forme de force et doit maintenir l'équilibre à la suite d'une perturbation ou lorsqu'il effectue un mouvement volontaire (Schieppati et Nardone, 1991; Bechley et al., 1991).

Généralement, l'utilisation de ces tests est répandue dans plusieurs clientèles à des fins d'évaluation de l'équilibre fonctionnel. Cependant, des tests, comme ceux mentionnés ci-haut, fournissent très peu d'informations sur l'atteinte des mécanismes neurologiques qui mène à une altération de l'équilibre. Ce manque de connaissance est lourd de conséquence car en ne sachant pas précisément la raison des déficits d'équilibre, les méthodes de réadaptation ne peuvent être optimisées. Le développement d'outils et de protocoles d'évaluation efficaces est donc une priorité afin de mettre de l'avant les mécanismes impliqués dans les déficits d'équilibre et par conséquent favoriser le rétablissement des personnes affectées par des troubles de l'équilibre.

En outre, l'équilibre est fortement lié à notre capacité à détecter des changements au niveau de notre environnement (e.g. obstacle, terrain accidenté) et donc est dépendant des systèmes sensoriels qui nous renseignent sur ce qui nous entoure. Le système vestibulaire, de même que les systèmes visuels et somatosensoriels, est l'un des systèmes sensoriels les plus impliqués dans le maintien de l'équilibre et le contrôle de la posture. Ce système participe à la détection précise de l'orientation de la tête par rapport au corps, ce qui permet une adaptation posturale relative à la gravité empêchant ainsi le déséquilibre et les chutes (Angelaki et Cullen, 2008; Lopez et al., 2008). Ainsi, une perturbation ou une lésion du système vestibulaire peut altérer le contrôle postural (Horak, 2009). À la suite d'une perte vestibulaire uni- ou bilatérale, les patients présentent un déclin des capacités posturales se manifestant par des réponses posturales hypermétriques (Horak et al., 1990; Inglis et Macpherson, 1995; Horak, 1996; Horak, 2009), d'amplitudes exagérées et non adaptées à la direction de la perturbation (Thomson et al., 1991; Carpenter et al., 2010). Le système vestibulaire est donc essentiel à l'équilibre, cependant, les changements survenant au niveau de ce système et qui mènent à un contrôle postural déficient sont encore peu compris. De surcroît, l'évaluation clinique du système vestibulaire renseigne sur des aspects limités de l'appareil vestibulaire. Notamment, des tests cliniques tels que le test de stimulation calorique et le test de rotation de la chaise, se basent principalement sur l'évaluation du réflexe vestibulo-oculaire (VOR) afin de détecter les dysfonctions vestibulaires. Ainsi, ces tests, effectués pour la plupart du temps en conditions statiques (assis ou coucher), négligent l'importance d'évaluation de l'intégrité des voies vestibulospinales impliquées dans la

génération des ajustements posturaux et par conséquent, n'élucident pas le rôle du système vestibulaire dans le maintien de l'équilibre postural.

Les développements techniques des dernières années ont permis de mettre au point des mesures objectives, fiables et reproductibles du système vestibulaire, notamment au moyen des approches d'électrophysiologie et de neuro-imagerie. Ces techniques seraient pertinentes pour déterminer spécifiquement les voies neuronales altérées conduisant aux pertes fonctionnelles. Dans le présent mémoire, nous nous intéresseront à une technique qui peut être utilisée pour étudier la contribution du système vestibulaire à l'équilibre, la stimulation vestibulaire galvanique (GVS). La GVS est particulièrement intéressante puisqu'elle active sélectivement les afférences vestibulaires, et permet d'isoler leur contribution d'autres sources potentielles d'informations supportant le mouvement et l'équilibre telles que les informations somatosensorielles et visuelles. Cette stimulation périphérique peut être appliquée en condition debout et à la marche, et peut ainsi aider à comprendre les réactions posturales en réponse à des perturbations vestibulaires (Wardman et Fitzpatrick 2002; St George et Fitzpatrick, 2011). De nombreuses études ont analysé les effets de la GVS sur le contrôle postural chez des participants sains et pathologiques (Balter et al., 2004; Bonan et al., 2016). Ces études ont montré que la GVS est susceptible de détecter une variabilité interindividuelle des réponses vestibulaires à la fois au niveau sensoriel, perceptuel et moteur. Par exemple, Yang et ses collègues (Yang et al., 2015) ont montré que les intensités du seuil perceptuel de stimulation GVS, induisant une sensation de mouvement, étaient similaires chez les pilotes d'avion expérimentés et les participants contrôles. Pourtant, les pilotes montraient des aptitudes posturales améliorées qui se reflétaient par leurs capacités à supprimer les perturbations vestibulaires induites par la GVS pour générer des corrections posturales de moins grandes amplitudes, comparés aux participants contrôles. Des observations similaires ont aussi fait le sujet de l'étude de Balter et ses collègues (2004) qui a comparé l'effet de la GVS entre des participants sportifs et contrôles. Bien que l'habituation sensorielle à la GVS ne montrât aucune différence significative entre le groupe actif et le groupe contrôle, l'amplitude des réponses posturales induites par la GVS était significativement plus faible pour les participants actifs (c'est-à-dire des sportifs professionnels), ce qui suggère que les

capacités posturales avancées des sportifs peuvent être expliquées par une meilleure contribution du système vestibulaire à évoquer des réponses posturales.

En somme, la GVS est susceptible de détecter une variabilité importante de la contribution vestibulaire dans la génération des réponses posturales chez différents individus. Cependant, peu de protocoles de GVS ont été proposés pour évaluer de manière objective un seuil vestibulaire moteur, aidant à déterminer l'intensité minimale à laquelle chaque individu induit des réactions motrices vestibulaires en réponse à des perturbations posturales (Bent et al., 2000; Wilkinson et al., 2005; Wilkinson et al., 2012). Ainsi, le principal but de cette étude est d'élaborer un protocole permettant d'offrir une évaluation objective des réponses motrices évoquées par la GVS. Ce seuil objectif serait donc personnalisé à chacun et permettrait de stimuler le système de manière similaire chez chaque individu. De même, en ayant des données normatives sur les valeurs de seuil chez les sujets sains, il sera possible de détecter les variations de ce seuil chez les patients ayant des troubles vestibulaires ainsi que d'évaluer la récupération de ces patients suite aux interventions en réadaptation.

Incluant ce chapitre d'introduction, ce mémoire de maîtrise comprend 6 chapitres. Dans le chapitre 2, la recension des écrits permettra dans un premier temps de décrire en quoi consiste l'équilibre ainsi que les mécanismes sensoriels nécessaires à son maintien. En plus, ce chapitre inclura les détails de l'implication du système vestibulaire dans le maintien de l'équilibre ainsi qu'une description des méthodes d'évaluation de la fonction vestibulaire en clinique et en recherche. Ensuite, le chapitre 3 comprend les énoncés d'hypothèses et des objectifs de cette étude. La méthodologie du projet expérimental sera par la suite abordée dans le chapitre 4 et un article scientifique (soumis pour publication) incluant les résultats du présent projet sera présenté en chapitre 5. Finalement, une discussion générale examinant les principales découvertes du projet ainsi que leurs pistes d'application dans les projets futurs apparaîtront dans le chapitre 6.

Chapitre 2 – Recension des écrits

2.1. L'équilibre debout

Les chutes constituent un problème majeur de santé publique. Le nombre de chutes annuelles est estimé à 646 000 à travers le monde (World Health Organization, 2018). Ces chutes n'arrivent pas sans conséquence, mais sont souvent accompagnées de fractures, de douleurs chroniques et d'une diminution de la mobilité et de la participation sociale. Ces percussions impliquent des dépenses annuelles d'environ 51 milliards de dollars pour les blessures liées aux chutes mortelles et non-mortelles (Florence et al., 2018).

L'altération de l'équilibre constitue un prédicteur majeur des chutes. En fait, le contrôle postural est un mécanisme complexe qui implique une intégration rapide de différentes informations motrices et sensorielles (Horak, 1997). Les troubles de l'équilibre peuvent résulter d'une multitude de pathologies telles les déficiences sensorielles, la faiblesse musculaire ou les atteintes neurologiques (Mancini et Horak, 2010). Aussi, les capacités de maintien de l'équilibre peuvent subir un déclin lié au vieillissement (Browne et O'Hare, 2000), ce qui est principalement motivé par une augmentation de la latence de production des réponses sensorimotrices et une baisse de la force musculaire et des capacités cognitives (Buracchio et al., 2011).

2.2.1. Définition

Bien que le terme d'« équilibre » est d'usage plus répandu, le terme contrôle postural est souvent plus utile pour mieux décrire les processus sensorimoteurs nécessaires au maintien d'une station debout optimale. L'orientation posturale et l'équilibre constituent les 2 principaux éléments essentiels à un contrôle adéquat de la posture (Horak et Mcacpherson, 1996). Selon Horak et Nashner (1986), l'orientation constitue les différentes configurations d'alignement des segments corporels par rapport à la gravité et aux références internes (Horak, 2006). L'équilibre, quant à lui, résulte de la coordination des stratégies de mouvement visant à stabiliser les forces internes et externes qui s'appliquent au corps (Horak et Nashner, 1986; Horak, 2006).

2.2.2. Composantes biomécaniques du contrôle postural

Lors des activités de la vie quotidienne, le corps n'est jamais stable surtout en position debout, ainsi le maintien de l'équilibre requiert des repositionnements continuels du centre de masse (COM) et du centre de pression (CoP). Le COM est un point équivalent à l'ensemble de la masse corporelle (Shumway-Cook et Woollacott, 2007). L'emplacement du COM global sur le corps d'un individu n'est pas fixe mais dépend de l'orientation des différents segments corporels. Il est généralement déterminé par la sommation des COM de chacun des segments (Shumway-Cook et Woollacott, 2007). Chez l'être humain, le COM se situe approximativement à 55% de la hauteur du corps (Smith et al., 2012). Il est aussi important de distinguer le COM du centre de gravité (COG). Pendant que le COM est un point situé sur le corps, le COG représente la projection verticale du COM sur la surface de support. C'est aussi le point à travers lequel passe la force gravitationnelle (Hall, 2010).

La force gravitationnelle est opposée à la force de réaction du sol, généralement représentée par un point imaginaire appelé CoP. Par définition, le CoP représente une moyenne pondérée de toutes les forces de réactions du sol (Winter et al., 1990). La contribution du CoP au maintien de l'équilibre se résume par ses trajectoires influençant la position du COM. En conditions de stabilité, les positions potentielles pouvant être prises par le CoP sont limitées à l'ensemble de points couvrant l'aire de la base de support (BoS). La BoS fait référence à la surface délimitée par les points de contact que la personne établit avec la surface d'appui (Shumway-Cook et Woollacott, 2007). En position debout, la stabilité est dépendante de la largeur de la BoS, principalement déterminée par le positionnement des pieds. Ainsi, l'élargissement ou le rétrécissement des pieds entraîne une modification des dimensions de la BoS. De plus, le maintien de l'équilibre debout requiert une projection du COM à l'intérieur de la BoS, et donc un déplacement continu du CoP, de part et d'autre du COM, afin de le maintenir à l'intérieur de la BoS (Benda et al., 1994).

Ensemble, les positions du COM et du CoP servent de référence afin d'évaluer la stabilité chez l'humain (Shumway-Cook et Woollacott, 2007). En effet, la trajectoire du CoP en position debout sert d'une mesure qui reflète la stabilité corporelle. Par exemple, les personnes âgées ont souvent une force musculaire réduite dans le membre inférieur, ce qui entraîne une

augmentation du déplacement du CoP et indique un déficit de l'équilibre contribuant à une instabilité posturale et aux chutes (Horlings et al., 2009). Winter (1995) suggère ainsi que l'équilibre peut être représenté par la distance scalaire horizontale entre le CoP et le COM. Lors de la position debout ou d'un mouvement donné, la différence entre les positions du CoP et du COM constitue un signal permettant au système nerveux de fournir les ajustements posturaux adéquats (Winter, 1995). Ainsi, lors d'une perturbation de l'équilibre debout, le COM tente de se déplacer vers les limites de la BoS, ce qui engendre une synergie d'activations musculaires permettant des ajustements compensatoires afin de garder le COM dans les limites de la BoS et de réduire l'oscillation posturale (Winter, 1995; Maki et McIlroy, 1997).

L'équilibre requiert une coordination sensorimotrice appropriée afin de stabiliser les déplacements du CoM lors des mouvements volontaires ainsi qu'à la suite des perturbations externes. Le choix des stratégies motrices convenables au maintien de l'équilibre dépend d'une multitude de facteurs dont une convergence appropriée des informations sensorielles en provenance de différentes sources. Un maintien adéquat de l'équilibre postural nécessite une intégration sensorielle des systèmes somatosensoriel, vestibulaire et visuel (Horak, 2006). La pondération de contribution de chacun des systèmes dans le contrôle postural dépend de la tâche effectuée et du contexte environnemental (Akbarian et al., 1992). Cette capacité à adapter la pondération de l'information provenant de chacun des systèmes sensoriels en fonction du contexte de la tâche effectuée est primordiale au maintien de l'équilibre et à l'accomplissement des activités de tous les jours. Afin de mieux comprendre le rôle de chacune des modalités sensorielles, les prochaines sections aborderont l'implication des afférences sensorielles dans le maintien de l'équilibre.

2.2.3. L'intégration sensorielle

La comparaison des informations somatosensorielle, visuelle et vestibulaire par le SNC permet d'assurer un contrôle postural adéquat. En effet, chacune de ces 3 sources sensorielles peut présenter certaines ambiguïtés de la perception du mouvement. Par exemple, le système visuel peut parfois échouer à distinguer les mouvements exocentriques (mouvements de l'environnement par rapport au corps) des mouvements égocentriques (mouvements du corps

par rapport à l'environnement). En fait, le mouvement d'un objet dans le champ visuel d'une personne placée dans un train ou dans une voiture à une vitesse constante est souvent interprété comme un mouvement du corps bien que la personne ne bouge pas. Ainsi, notre système nerveux serait capable de corriger les ambiguïtés perceptuelles du système visuel par une interaction de ce dernier avec le système vestibulaire. En fait, des enregistrements de cellules unitaires animales montrent que les régions corticales vestibulaires reçoivent non seulement des signaux vestibulaires mais aussi visuels et somatosensoriels (Guldin et Grüsser, 1998). De même, des études de tomographie par émission de positrons chez l'humain (Wenzel et al., 1994; Brandt et al., 1998) ont montré un patron d'inhibition réciproque entre les aires corticales traitant les informations vestibulaires et visuelles, qui peuvent être impliquées dans la résolution des informations contradictoires.

En condition physiologique normale, les informations somatosensorielle, visuelle et vestibulaire ne sont pas traitées de manière égales. Horak et ses collègues (2002) ont montré que l'équilibre d'un adulte en position debout dépendrait des informations somatosensorielles à 70%, de la vision à 10% et des informations vestibulaires à 20%. Cependant, les 3 systèmes ne fonctionnent pas de manière indépendante l'un de l'autre. L'interaction complexe entre les systèmes sensoriels et leur convergence au niveau du thalamus, du tronc cérébral et de la moelle épinière (Wilson et al., 1995) permettent une modulation de la contribution de chaque système sensoriel dépendamment du contexte (Shaffer et Harrison, 2007). Par exemple, on peut imaginer que l'implication de l'information somatosensorielle au maintien de l'équilibre n'est pas la même lors de la marche sur un terrain pavé que lors du patinage sur glace. Ainsi, lorsqu'un individu se tient sur une surface instable, le SNC augmente la contribution des informations vestibulaires et visuelles et diminue l'implication des informations somatosensorielles en provenance des membres inférieurs (Peterka, 2002). Cette modulation des informations sensorielles peut être altérée à la suite d'une atteinte périphérique (Anson et al., 2017) ou centrale (maladie d'Alzheimer; Lee et al., 2017). Ainsi, lors de la perte ou de la réduction de l'apport sensoriel d'une source spécifique, l'individu subit une réduction de son habileté de repondération des modalités sensorielles, ce qui augmente son risque de chute dans des contextes donnés.

2.2.3.1. Les informations somatosensorielles

Pour acquérir une stabilité en position debout, le SNC devrait être informé de la position des différents segments corporels les uns par rapport aux autres ainsi que par rapport à l'environnement. Ce type d'information est principalement procuré par le système somatosensoriel, comprenant à la fois le système tactile et le système proprioceptif (Hijmans et al., 2007; Kars et al., 2009).

Le toucher est médié par des mécanorécepteurs sensoriels distribués sur la surface du corps et qui sont associés à des sensations de légères vibrations et de pression (Jenkins et Lumpkin, 2017). Étant la barrière entre le corps et la surface d'appui, et présentant une distribution importante de mécanorécepteurs cutanés, la plante des pieds constitue la principale source de signalisation sensorielle lors de la station debout. Différentes études ont montré que les ajustements posturaux lors de la station debout sont dépendants des informations cutanées (Kars et al., 2009). Ainsi, une diminution de l'apport tactile par des anesthésiants (Meyer et al., 2004) ou par refroidissement de la surface plantaire (McKeon et Hertel, 2007) est toujours associée à une augmentation des oscillations corporelles, un déclin de l'équilibre postural et une augmentation du risque de chute (Wu et Chiang, 1997). Cela met en évidence le rôle des récepteurs cutanés plantaires dans le maintien de l'équilibre et de la posture.

Le système proprioceptif contribue à la détection de la longueur des muscles et de la position des articulations. Étant donné qu'une grande partie des oscillations debout sont induites au niveau de l'articulation de la cheville (Fitzpatrick et McCloskey, 1994), le retour proprioceptif des jambes est essentiel à l'adaptation des ajustements posturaux appropriés (Simmons et al., 1997; Rao et Aruin, 2006). Le rôle de l'information proprioceptive dans la régulation du contrôle postural a été souligné par plusieurs études. Inglis et ses collègues (1994) ont montré que l'interruption de l'information sensorielle en provenance des membres inférieurs en raison d'une neuropathie périphérique (Dickstein et al., 2001) ou diabétique (Uccioli et al., 1995) entraîne une augmentation du délai d'apparition des corrections posturales à la suite d'une perturbation et ainsi une augmentation de la prévalence des chute (Boucher et al., 1995)

2.2.3.2. Les informations visuelles

Les informations visuelles permettent de préciser la position de la tête et son mouvement par rapport à l'environnement. La longue latence de traitement du flux visuel suggère une faible contribution de la vision au maintien de l'équilibre, surtout en réponse à des perturbations rapides (Bronstein, 1986). Ainsi, une personne peut maintenir un équilibre debout dans l'obscurité. Cependant, dans les conditions de déclin des mécanismes somatosensoriels ou vestibulaires, la signification de la contribution du système visuel augmente considérablement (Redfern et al., 2001; Vuillerme et al., 2001). En plus, différentes études ont montré qu'une déficience visuelle est susceptible d'altérer l'équilibre en induisant des ajustements posturaux non-appropriés lors de la station debout, assise et à la marche (Bair et al., 2011; Siriphorn et al., 2015).

2.2.3.3. Les informations vestibulaires

Le système vestibulaire joue à la fois un rôle sensoriel et moteur. Son implication sensorielle se traduit par sa contribution à la détection des mouvements de la tête, à la perception des déplacements de l'organisme ainsi qu'à l'estimation de l'orientation spatiale par rapport à la pesanteur (Volkening et al., 2014). Il est aussi d'une importance motrice non négligeable dans la mesure où il participe à la stabilisation de la tête et du regard ainsi qu'au maintien de la posture (Nashner et al., 1982). Sa partie périphérique consiste en 5 organes sensoriels jouant un rôle de guidage et informent en permanence le SNC de la position de la tête et du corps. Sa partie centrale inclut les 4 noyaux vestibulaires en plus des connexions avec le tronc, le cervelet et les aires corticales somesthésiques (Lindeman, 1969; Day et Fitzpatrick, 2005; Selva, 2009). À leur tour, les voies vestibulaires jouent un rôle dans le contrôle des muscles extraoculaires et les muscles du cou et des membres. La fonction vestibulaire est donc essentielle à l'élaboration des réponses posturales.

2.2.3.3.1. Les réponses posturales automatiques pour lutter contre les perturbations inattendues

Les réponses posturales automatiques (APR) constituent des synergies hautement stéréotypées d'activité électromyographique (ÉMG) dans divers muscles, déclenchées en réponse

à des perturbations soudaines et non-attendues de l'équilibre (Horak et Nashner 1986). Ainsi, les voies réticulospinales (Prentice et Drew, 2001; Lyalka et al., 2005; Stapley et Drew, 2009), vestibulospinales (VST; Lyalka et al., 2005), rubrospinales (Zelenin et al., 2010) et corticospinales (MacKinnon et al., 2007; Yakovenko et Drew, 2009) sont reconnues comme jouant un rôle dans l'activation de ces synergies. Typiquement, une APR survient à une latence de 70 à 120 ms après la perturbation (Horak et Macpherson, 1996). Ces réponses posturales sont plus lentes qu'un réflexe d'étirement (40-50 ms), mais plus rapides qu'un mouvement volontaire (180-250 ms; Horak, 2009).

Comme nous venons de le décrire, l'intégration des mécanismes somatosensoriel, vestibulaire et visuel est nécessaire au maintien de l'équilibre postural (Horak et Macpherson, 1996). Cependant, la spécificité de l'information sensorielle responsable du déclenchement et de la mise en forme des APR à la suite d'une perturbation n'est pas claire. Bien que les réponses posturales correctives soient principalement générées en utilisant les informations somatosensorielles (Inglis et Macpherson, 1995; Horak et Macpherson, 1996; Beloozerova et al., 2003; Taube et al., 2006; Jacobs et Horak, 2007; Stapley et Drew, 2009; Hsu et al., 2012), il a été montré que les informations vestibulaires sont nécessaires au fonctionnement normal des APR. Ceci peut être mis en évidence chez les patients ayant une labyrinthectomie unilatérale ou bilatérale qui montrent des déficits du contrôle de la posture (Figure 2.1; Stapley et al., 2006; Macpherson et al., 2007; Horak, 2009). Plus spécifiquement, la voie vestibulospinale contribuerait aux réponses musculaires évoquées lors des perturbations inattendues (Greenwood et Hopkins, 1976; Wicke et Oman, 1982). Cependant, il existe des rapports contradictoires sur la contribution vestibulaire aux réponses posturales de courtes latences des membres inférieurs à la suite d'une perturbation rapide. Allum et Pfalt (1985) ont constaté qu'à la suite d'une perturbation en rotation, les réponses posturales de courte latence des membres inférieurs étaient principalement vestibulospinales. En revanche, les études de Dietz et d'Horak (Dietz et al., 1988; Horak et al., 1994) ont montré que les contributions vestibulospinales étaient faibles par rapport aux réponses proprioceptives générées à la suite de translations rapides. Cependant, il est possible que les différences dans le style de perturbation (entraînant principalement une

accélération angulaire de la tête lors de rotations et une accélération horizontale lors de translations) aient provoquer une activation de différentes afférences vestibulaires.

Afin de mieux comprendre l'implication des réponses vestibulaires dans le contrôle postural, les prochaines sections seront dédiées à la description des différentes structures vestibulaires anatomiques, des réponses vestibulaires comportementales ainsi que des outils d'évaluation de la fonction vestibulaire.

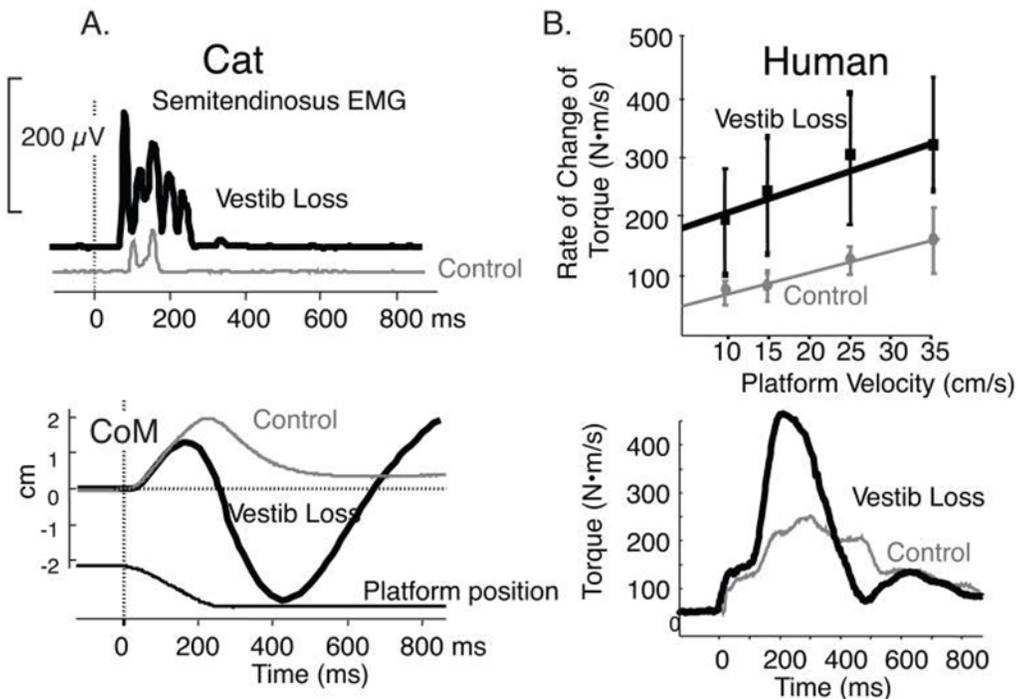


Figure 2.1. L'hypermétrie des réponses posturales chez les chats et les humains avec une perte vestibulaire bilatérale. A) Exemple de réponse ÉMG du muscle semi-tendineux et déplacement des CoM de 3 essais de translation diagonale (avant-droite) chez un chat avant et après une labyrinthectomie bilatérale (Inglis et Macpherson, 1995). B) Moyenne des réponses posturales en fonction des vitesses de translation vers l'arrière de 7 sujets présentant une perte vestibulaire chronique et bilatéral, et 7 sujets témoins appariés selon l'âge (tiré de Horak, 2009).

2.3. Le système vestibulaire périphérique

2.3.1. Le labyrinthe vestibulaire

Le signal vestibulaire prend son origine au niveau des 2 labyrinthes vestibulaires symétriques situés dans les oreilles internes de part et d'autre de la tête. Le mot « labyrinthe » signifie un ensemble complexe de canaux interconnectés. La partie osseuse de ce labyrinthe (labyrinthe osseux) est une structure enserrée dans l'os temporal qui renferme le labyrinthe membraneux, contenant lui-même les organes sensoriels du système vestibulaire (Figure 2.2.; Blanks et al., 1975; Fernandez et Goldberg, 1976; Bear et al., 2007). Le labyrinthe membraneux est rempli d'endolymphe, un liquide riche en K^+ et pauvre en Na^+ et qui ressemble, dans sa composition, au liquide intracellulaire (Writer et Arora, 2012). La composition de ce liquide est maintenue par des pompes ioniques actives. Entourant l'endolymphe, entre les parois osseuses du labyrinthe osseux et le labyrinthe membraneux, se trouve la périlymphe. Il s'agit d'un liquide riche en ions sodium et pauvre en ions potassium, similaire dans sa composition au liquide céphalo-rachidien avec lequel il est en connexion via l'aqueduc cochléaire (Writer et Arora, 2012). La partie vestibulaire du labyrinthe se situe postérieurement à la cochlée et est constituée de 5 organes sensoriels : 3 canaux semi-circulaires (horizontal, supérieur, postérieur), qui détectent les rotations de la tête, et 2 organes otolithiques (utricule et saccule), qui détectent la translation de la tête (mouvement linéaire) (Goldberg et Fernandez, 1980; Bear et al., 2007).

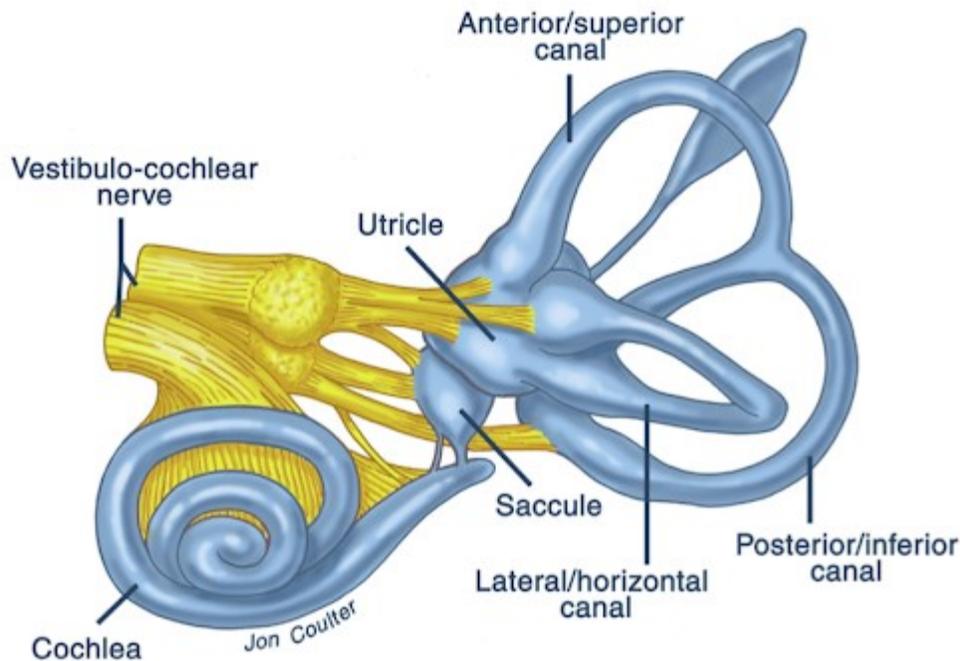


Figure 2.2. Le labyrinthe vestibulaire est constitué de 5 organes sensoriels : 3 canaux semi-circulaires et 2 organes otolithiques (utricle et saccule; Principles of neural science, 2000).

2.3.2. Les cellules ciliées vestibulaires

Chacun des 5 organes sensoriels vestibulaires contient un groupe de cellules ciliées dont le rôle est de transformer le stimulus mécanique de la déflexion ciliaire en un signal neuronal. Ce phénomène est aussi appelé mécano-transduction (Eatock et Lysakowski, 2006). La cellule ciliée est une cellule épithéliale qui tire son nom de l'ensemble de filaments de son extrémité apicale. Chaque ensemble de cellules contient entre 30 et quelques centaines de stéréocils, rangés par taille et augmentant successivement en longueur vers le filament le plus long, appelé kinocil (Goldberg et al., 2012). Comme dans la cochlée, des jonctions serrées scellent les surfaces apicales des cellules ciliées vestibulaires de sorte que l'endolymphe baigne sélectivement les stéréocils tout en demeurant séparé de la périlymphe qui entoure la partie basale de la cellule ciliée. Dépendamment de la direction de mouvement des cils, les canaux de transduction, situés à l'extrémité des stéréocils, s'ouvrent ou se ferment (Colclasure et Holt, 2007; Goldberg et al.,

2012). La déflexion des cellules ciliées en direction du kinocil étire les filaments protéïques (tip link) qui relie les stéréocils ensemble et provoque l'ouverture des canaux de transduction, ce qui cause un influx de potassium (Eatock et Lysakowski, 2006). Il s'ensuit une dépolarisation de la cellule ciliée. Par la suite, les canaux calciques voltage-dépendants s'ouvrent et le flux de calcium induit une libération de glutamate sur les fibres nerveuses vestibulaires et augmente ainsi leur fréquence de décharge (Eatock et Lysakowski, 2006). Au contraire, le mouvement des stéréocils dans la direction opposée au kinocil comprime les liens apicaux, entraîne la fermeture des canaux et réduit le flux de cation, ce qui hyperpolarise les cellules ciliées. Par conséquent, la fréquence de décharge des afférences vestibulaires innervées est réduite (Wersall et Flock, 1965; Colclasure et Holt, 2007).

Il existe 2 types de cellules ciliées dans le système vestibulaire périphérique. Les cellules de type I et les cellules de type II. Les cellules de type I se caractérisent par une forme en poire et sont seulement présentes chez les amniotes (mammifères, reptiles et oiseaux). Au contraire, les cellules de type II ont une forme cylindrique et sont présentes à la fois chez les amniotes et les non-amniotes (Figure 2.3.; Eatock et Hurley, 2003; Eatock et Songer, 2011). Chaque cellule ciliée de type I est innervée par une terminaison unique d'afférence vestibulaire en forme de calice (Figure 2.3.). En revanche, les cellules de type II sont connectées à des afférences en forme de boutons provenant de multiples fibres (Figure 2.3.; Eatock et Hurley, 2003). En plus des distinctions morphologiques, les deux types de cellules peuvent se distinguer par différentes propriétés cellulaires. D'ailleurs, les cellules de type I contiennent une plus grande densité de canaux potassiques, ce qui leur permet de répondre de manière plus dynamique et rapide aux stimuli vestibulaires de hautes fréquences (Eatock et Songer, 2011).

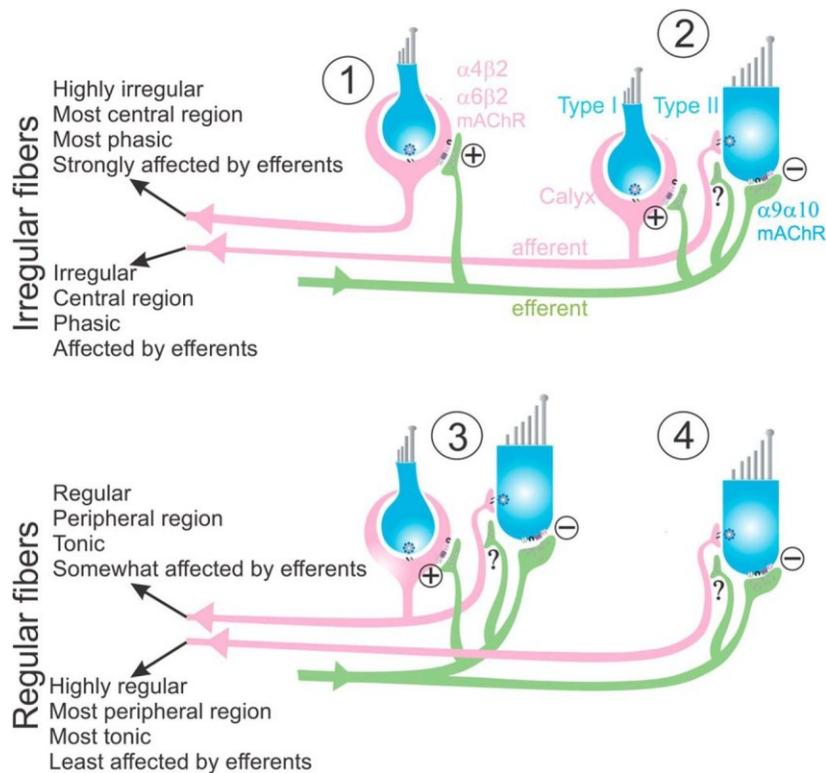


Figure 2.3. Cellules ciliées vestibulaires et afférences vestibulaires primaires. (Figure tiré de Raghu et al., 2019)

2.3.3. Les canaux semi-circulaires : détection des accélérations angulaires de la tête

Les 3 canaux semi-circulaires sont des tubes remplis d'endolymphe et disposés orthogonalement les uns par rapport aux autres, ce qui permet de détecter une accélération angulaire dans les trois plans de l'espace. Chacun des 3 canaux possède à l'une de ses extrémités une « ampoule », un renflement en forme de gourde, à l'intérieur duquel les stéréocils sont alignés dans la même direction et sont insérés dans la crête ampullaire (l'épithélium sensoriel) (Figure 2.4.; Naganuma et al., 2003). En même temps, la surface apicale des cellules ciliées est insérée dans une masse gélatineuse, appelée cupule. Cette dernière obstrue la cavité de l'ampoule (Figure 2.4.; Blanks et al., 1975). Ainsi, lorsque la tête est tournée vers la droite ou la gauche, la cupule est déviée dans le sens opposé du mouvement de la tête par la force d'inertie de l'endolymphe, ce qui par conséquent, induit le dépliement des stéréocils.

Quand la tête est au repos, orientée vers l'avant, les canaux horizontaux sont à peu près dans le plan horizontal et sont plus sensibles aux mouvements de lacet « yaw ». Les canaux supérieur et postérieur forment un angle de 45 degrés avec l'axe sagittal et s'activent en réponse à des mouvements de tangage « pitch » et de roulis « roll ». Chaque canal a sa propre direction de rotation en fonction de son plan, ce qui correspond à la direction d'activation des afférences vestibulaires. En outre, pour chaque canal semi-circulaire sur un côté, il y a un canal semi-circulaire sur le côté opposé dont la direction est opposée mais dans le même plan de rotation. Ainsi, une rotation dans l'axe de lacet vers la droite augmente la fréquence de décharge des afférences vestibulaires innervant le canal horizontal du côté droit et simultanément diminue la fréquence de décharge des afférences vestibulaires innervant le canal horizontal du côté gauche (Figure 2.4.; Fitzpatrick et McClockey, 1994). De même, les canaux antérieurs forment des paires miroirs symétriques appariées avec les canaux postérieurs controlatéraux (Rabbitt et al., 2004). Cette configuration fait que les 3 canaux semi-circulaires sont capables de détecter et de décomposer les mouvements angulaires de la tête en 3 dimensions.

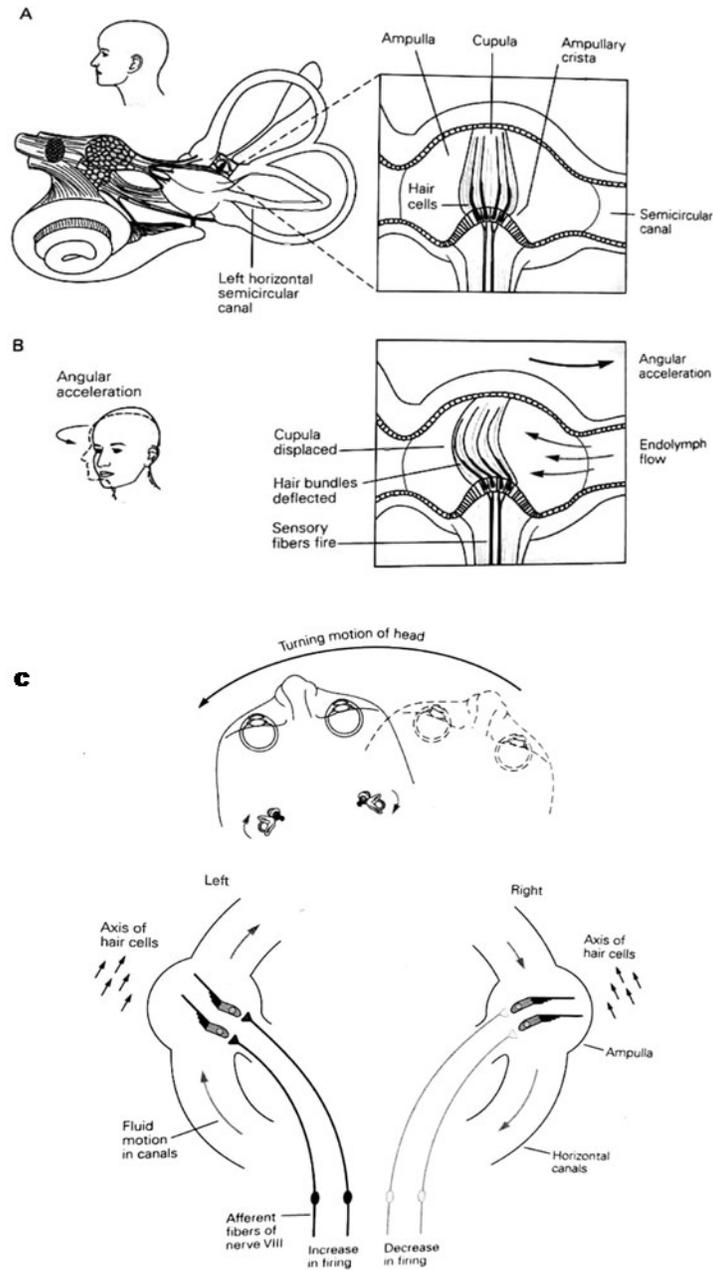


Figure 2.4. Schéma des canaux semi-circulaires vestibulaires. A) et B) La crête ampullaire est un épithélium sensoriel qui contient les cellules ciliées. Les touffes de cils s'étendent dans la cupule, un espace gélatineux qui s'étend de la crête ampullaire jusqu'au toit de l'ampoule. C) Lorsque la tête bouge, la cupule est déplacée par le flux de l'endolymphe. Ceci induit une déflexion de la touffe de cils et module la fréquence de décharge des afférences vestibulaires primaires (Principles of neural science, 2000).

2.3.4. Les organes otolithiques : détection des accélérations linéaires de la tête

Les 2 organes otolithiques, utricule et saccule, sont orientés horizontalement et verticalement respectivement. Ainsi, l'utricule répond aux mouvements de la tête dans le plan horizontal (déplacements latéraux) et le saccule répond aux mouvements dans le plan vertical (des mouvements vers le haut ou le bas et vers l'avant ou l'arrière dans le plan sagittal) (Highstein et al., 1996). Ensemble, ils détectent l'accélération linéaire de la tête induite par les mouvements d'inclinaison ou de translation (Fernandez et Goldberg, 1976). Les cellules ciliées de chaque organe otolithique sont arrangées sur la macula (neuroépithélium sensoriel) et les stéréocils sont recouverts d'une couche gélatineuse et d'une structure fibreuse : la membrane otolithique. Cette membrane est composée de cristaux de carbonate de calcium, aussi appelés des otoconies (Figure 2.5.; Rabbitt et al., 1996; Rabbitt et al, 2009). Contrairement aux canaux semi-circulaires, les cellules ciliées des organes otolithiques ne sont pas arrangées dans le même vecteur de polarisation. Une région spécialisée, appelée striola, se situe au milieu de la macula et assure la séparation des cellules ciliées en 2 populations de polarité opposée (Figure 2.5.; Eatock et Songer, 2011). Plus spécifiquement, la striola forme un axe de symétrie en miroir de part et d'autre duquel les cellules ciliées ont des polarisations opposées. Une inclinaison dans l'axe de la striola induit une excitation des cellules ciliées d'un côté et une inhibition de celles du côté opposé. Lors d'un mouvement de translation ou d'inclinaison de la tête, la pesanteur fait glisser la membrane otolithique par rapport à la macula. Ainsi, ce cisaillement induit une déflexion des cellules ciliées et fait naître une dépolarisation ou une hyperpolarisation, dépendamment de la direction de la déflexion. En fait, les translations et les inclinaisons activent les organes otolithiques de la même manière et produisent le même effet de cisaillement entre la macula et la membrane otolithique (Rabbitt et al., 2004), ce qui fait que ces deux mouvements ne peuvent pas être distingués au niveau des organes otolithiques (Angelaki et al., 2004). Cependant, les mouvements de translation et d'inclinaison sont perçus différemment par les canaux semi-circulaires. Plus précisément, l'inclinaison de la tête par rapport à la gravité constitue une composante de rotation et implique ainsi une activation des canaux semi-circulaires, alors que les mouvements de translation ne sont pas détectés par ces derniers. Par conséquent, la combinaison des

informations sensorielles des organes otolithiques et des canaux semi-circulaires est essentielle pour permettre au SNC de distinguer entre les mouvements de translation de ceux d'inclinaison de la tête (Merfeld et al., 1999).

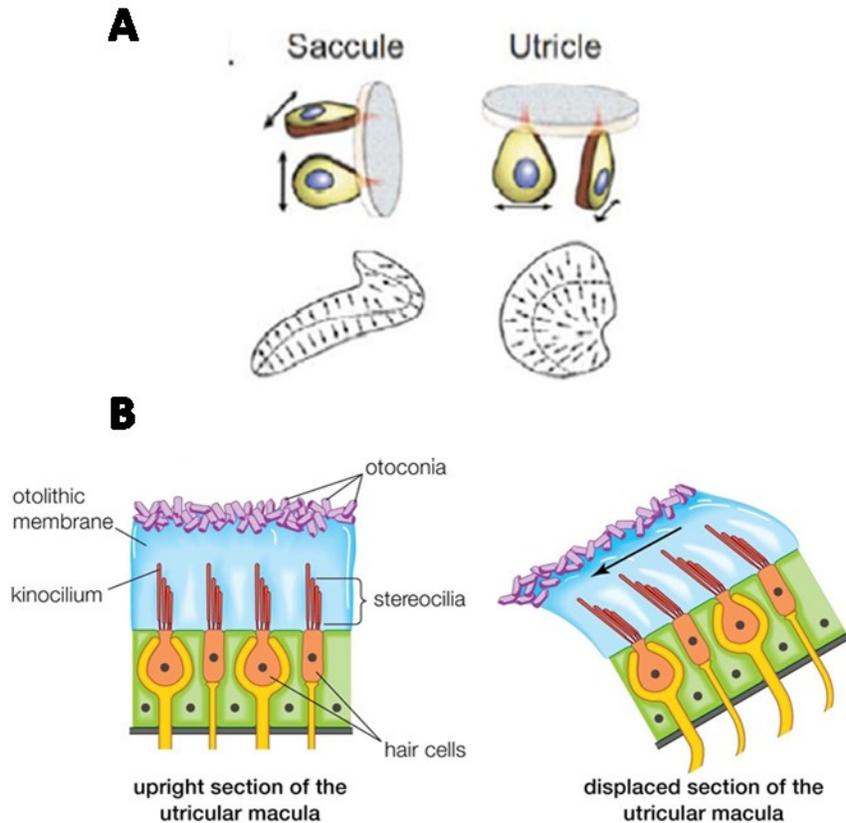


Figure 2.5. A. Les organes otolithiques vestibulaires. Le saccule détecte les accélérations dans le plan sagittal, et l'utricule dans le plan horizontal. Les cellules ciliées sont réparties sur la surface de la macula. La striola (ligne noire en pointillés) sépare la population de cellules en 2 groupes d'orientation opposé. B. Les mouvements de translation et d'inclinaison de la tête entraînent un cisaillement entre les cristaux d'otoconie et les touffes de cils modulant ainsi leur potentiel membranaire. (Tiré de A. Siegel et Sapru, 2007; B. Encyclopaedia Britannica)

2.3.5. Les afférences vestibulaires : encodage sensoriel du mouvement

Les afférences vestibulaires sont des cellules bipolaires dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion de Scarpa. Les fibres projetant du ganglion de Scarpa vers le SNC forment la branche vestibulaire du 8^e nerf crânien (vestibulocochléaire; Barmack, 2003). Dans l'absence de tout

mouvement de la tête, quelques canaux de transduction restent ouverts et les cellules ciliées libèrent du glutamate en permanence maintenant ainsi une importante activité spontanée des fibres vestibulaires. Les afférences peuvent augmenter ou diminuer la fréquence de décharge dépendamment de la direction du mouvement. Elles peuvent donc transmettre le signal du mouvement vers les noyaux vestibulaires pour un traitement vestibulaire central ultérieur (Goldberg, 2000).

Goldberg et ses collègues (1984) ont montré que les afférences vestibulaires primaires (voyageant de la périphérie vers le ganglion de Scarpa) innervant les canaux semi-circulaires et les organes otolithiques peuvent être distinguées par la régularité de leurs fréquences de décharge. La fréquence de décharge peut être quantifiée à l'aide du coefficient de variation (CV) (Goldberg et al., 1984). Ainsi, les afférences vestibulaires peuvent être classées en 2 groupes basés sur leur CV de décharge (Écart type/moyenne). Les afférences régulières ont un CV inférieur à 0,1 tandis que les afférences irrégulières présentent un CV qui excède 0,1 (Fernandez et Goldberg, 1971; Fernandez et Goldberg, 1976; Goldberg, 2000). Les deux types d'afférence diffèrent aussi par leur morphologie. Pendant que les afférences régulières innervent les cellules ciliées de types II par des terminaisons nerveuses en forme de bouton, les afférences irrégulières forment des terminaisons en forme de calice innervant les cellules ciliées de type I (ou peuvent aussi former des terminaisons dimorphes de calices et de boutons; (Goldberg et Fernandez, 1980; Baird et al., 1988; Sadeghi et al., 2009). En plus, contrairement aux afférences irrégulières, les afférences régulières se caractérisent par une lente vitesse de conduction nerveuse en raison de leur petit diamètre axonal. (Goldberg et al., 1984; Goldberg, 2000). Comme il sera expliqué en détail dans la section 2.6 du présent chapitre, l'outil utilisé dans ce mémoire (la stimulation vestibulaire galvanique), active préférentiellement les afférences irrégulières.

2.4. Le système vestibulaire central

2.4.1. Les noyaux vestibulaires

L'intégration vestibulaire centrale commence au niveau des 4 noyaux vestibulaires bulbaires (Barmack, 2003). Le complexe des noyaux vestibulaires de chaque côté du bulbe reçoit

différentes informations en provenance des afférences vestibulaires ipsilatérales, des noyaux vestibulaires contralatéraux, des centres somatosensoriels (Angelaki et Cullen, 2008) de la moelle épinière, des noyaux du cervelet (le noyau fastigial rostral, vermis antérieur et les follicules), des centres supérieurs du cerveau (Carleton et Carpenter, 1984; Ventre et Faugier-Grimaud, 1988; Akbarian et al., 1994; Fukushima, 1997), des noyaux oculomoteurs et des collicules supérieurs (Cazin et al., 1982; Magnin et al., 1983). Les 4 noyaux vestibulaires (médial, latéral, supérieur et inférieur) peuvent être différenciés par leurs projections (Cazin et al., 1982; Magnin et al., 1983). Ainsi, dans le cadre de cette étude, on s'intéresse principalement aux projections des noyaux inférieurs et latéraux. Le noyau inférieur reçoit de l'information des organes otolithiques et projette au cervelet, à la formation réticulaire et en partie à la moelle épinière (Gacek, 1974). Tandis que le noyau latéral (aussi appelé noyau de Deiters) reçoit des fibres des canaux semi-circulaires et des organes otolithiques et projette principalement dans la voie vestibulospinale latérale – qui sera en partie étudiée dans le protocole d'étude du présent mémoire. Ce noyau est principalement responsable du déclenchement des réponses vestibulaires posturales (Cazin et al., 1982; Magnin et al., 1983; Carleton et Carpenter, 1984; Newlands et Perachio, 2003).

2.4.2. Les efférences vestibulaires et leurs réponses comportementales

Les principaux rôles du système vestibulaire sont de maintenir l'image sur la fovéa pendant des mouvements du cou et de la tête, et de faire les ajustements nécessaires au niveau de la tête, du cou et du tronc pour maintenir l'équilibre. Des mécanismes réflexes – provenant de voies vestibulospinales distinctes – sont nécessaires pour réaliser ces ajustements. Il existe 3 efférences principales du système vestibulaires, soit les voies vestibulooculaires, contrôlant les mouvements des yeux en réponse aux mouvements de la tête; la voie vestibulocolique, qui agit sur les muscles du cou; et la voie vestibulospinale qui contrôle le tonus musculaire. Seule la contribution du système vestibulaire dans le contrôle de la posture sera décrite dans la prochaine section, tandis que sa contribution à la stabilisation du regard sera discutée plus loin dans les sections 2.5.1. et 2.5.2.

2.4.2.1. La contribution du système vestibulaire au contrôle de la posture

2.4.2.1.1. *Le réflexe vestibulocolique*

Ensemble la voie vestibulospinale et la voie vestibulocolique définissent la contribution du système vestibulaire dans le contrôle de la posture (Inglis et Macpherson, 1995; Deliagina et Fagerstedt, 2000; Horak et al., 2001). Le réflexe vestibulocolique (VCR) a comme rôle de maintenir l'équilibre postural en stabilisant activement la tête dans l'espace (Goldberg et Cullen, 2011). Il constitue un ensemble de réponses automatiques de courte latence (moins de 100 ms), des muscles du cou, complétées par des réponses volontaires de longue latence (Uchino et al., 1997). Plus spécifiquement, il influence la contraction des muscles cervicaux opposés à la direction de la perturbation (Wilson et al., 1995). Afin d'évaluer les mécanismes et les voies efférentes de ce réflexe, plusieurs études utilisent des enregistrements ÉMG de divers muscles cervicaux comme le muscle sternocléidomastoïdien (SCM), le biverter cervicis, le capitis et le longus capitis (Wilson et Maeda, 1974, Goldberg et Cullen, 2011). Ainsi, le VCR agit comme un réflexe d'étirement qui stabilise la tête en réponse à une perturbation survenant surtout dans le plan horizontal.

2.4.2.1.2. *La réponse vestibulospinale*

La voie vestibulospinale est une voie motrice extrapyramidale impliquée dans le contrôle de l'équilibre debout et à la marche (Markham, 1987; Green et Angelaki, 2010; Highstein et Holstein, 2012). Cette voie consiste en 2 faisceaux qui voyagent au sein de régions distinctes de la moelle épinière.

La voie vestibulospinale médiane (MVST) prend son origine des noyaux vestibulaires médial, latéral en plus de la partie rostrale du noyau inférieur. Dans la moelle épinière, la MVST traverse la région postéro-médiale et se termine au niveau du funicule antérieur de la moelle épinière cervicale (Perlmutter et al., 1998). Cette voie participe au contrôle de la musculature du haut du corps, en particulier la musculature du cou, et est responsable de déclencher le réflexe vestibulocolique afin de stabiliser la tête et le cou (Iwamoto et al., 1996). La voie vestibulospinale latérale (LVST) provient principalement du noyau vestibulaire latéral, avec une projection limitée du noyau vestibulaire inférieur (Shinoda et al., 2006). Cette voie s'étend sur toute la longueur de la moelle épinière du côté ipsilatéral et se termine dans les couches laminaires VII et VIII des

segments des membres antérieurs (au niveau des renflements brachiaux) et postérieurs (au niveau des renflements lombosacrés) de la moelle épinière (Petras, 1967 ; Sadjadpour et Brodal, 1968 ; Nathan et al., 1996 ; Kuze et al., 1999 ; Lopez et al., 2008). Des études électrophysiologiques ont confirmé que la plupart des liaisons axonales de la LVST avec les motoneurones alpha des membres sont polysynaptiques (Wilson et Yoshida, 1969 ; Grillner et al., 1970 ; Hongo et al., 1975 ; Ross et Thewissen, 1987). Ces observations suggèrent que les signaux acheminés par le LVST sont traités et probablement modifiés par les interneurons spinaux avant d'atteindre les motoneurones. Chez le chat, les axones de la LVST se terminent majoritairement dans les segments rachidiens cervicaux inférieurs et thoraciques supérieurs (qui contiennent des motoneurones des pattes antérieures) et ont également des projections vers la moelle épinière lombaire. Cela laisse penser que certains neurones de la LVST contrôlent simultanément l'activité musculaire dans les régions des membres antérieurs et postérieurs (Abzug et al., 1974). De plus, la LVST a principalement un effet excitateur sur les motoneurones liés aux muscles extenseurs, et un effet inhibiteur sur les motoneurones fléchisseurs (Wilson et Yoshida, 1969 ; Grillner et al., 1970).

Cependant, la gestion de l'équilibre ne dépend pas seulement des voies vestibulospinales. Plusieurs voies médullaires sont impliquées dans l'activation des différentes synergies posturales responsables du rétablissement de l'équilibre à la suite d'une perturbation. Ainsi, la moelle épinière comprend 2 systèmes distincts, médian et latéral, qui fonctionnent en complémentarité (Drew et al., 2004). Le système médian comprend les voies vestibulospinales et réticulospinale (RST) et est responsable du contrôle postural (Figure 2.6.; Kuypers, 1964; Lawrence et Kuypers 1968). Quant au système latéral, il regroupe les voies rubrospinales et corticospinales et participe aux mouvements des membres. Bien que les VST et RST fassent partie du système spinal médian, ils pourraient avoir des rôles complémentaires. En fait, les neurones de la RST ont des effets à la fois excitateurs et inhibiteurs sur les motoneurones des membres antérieurs et postérieurs qui contrôlent les muscles fléchisseurs et extenseurs (Sprague et Chambers, 1954). Au contraire, les motoneurones de la LVST excitent les motoneurones extenseurs et inhibent les motoneurones fléchisseurs (Wilson et Yoshida, 1969). Cette différence supporte en outre l'idée que le système vestibulospinal est spécialisé dans l'activité des muscles extenseurs afin de contrôler le support

vertical contre la gravité, alors que la voie réticulospinale contribue à la réalisation des synergies musculaires complexes capables de fournir un soutien postural approprié à la tâche (Drew et Rossignol, 1990; Floeter et al., 1993; Schepens et Drew, 2004). Ainsi, en agissant sur les afférences vestibulaires, les réponses évoquées par des stimulations vestibulaires, comme la GVS utilisée dans la présente étude, seront principalement acheminées par ces deux voies vers la moelle épinière.

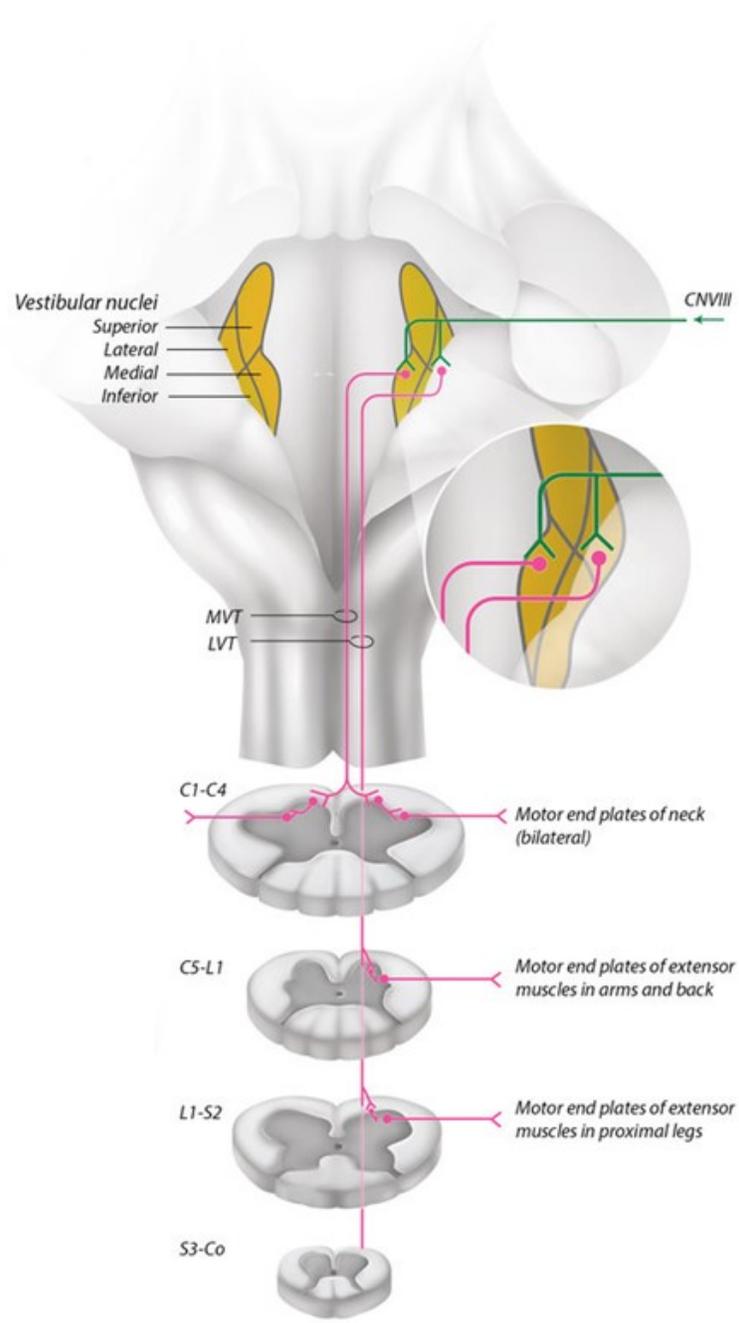


Figure 2.6. Schéma illustrant les voies vestibulospinales et vestibulocoliques le long du tronc cérébral et de la moelle épinière (Tiré de Baloh et Kerber, 2011)

2.4.3. Le cortex

En plus des projections vers la moelle épinière, les noyaux vestibulaires supérieurs et latéraux projettent vers le complexe nucléaire ventro-postérieur du thalamus (Odkvist et al., 1974). Cette région du thalamus est considérée comme un relais de l'information vestibulaire vers le cortex. Après être passée par le relais thalamique, l'information vestibulaire voyage vers le cortex pour former la voie vestibulocorticale (Karnath et Dieterich, 2006). Des études chez le singe ont identifié 2 régions du cortex somatosensoriel primaire qui traitent de l'information vestibulaire : les aires de Brodmann 2 et 3a (Schwarz et Fredrickson, 1971; Ödkvist et al., 1974). De plus, d'autres études sur les chats et les singes ont observé une activité vestibulaire dans l'aire 7 (Guldin et al., 1992; Akbarian et al., 1993). Mountcastle (1957) a montré que la stimulation électrique du nerf vestibulaire chez le chat évoque de l'activité dans le cortex somesthésique primaire et dans l'aire 7 pariétal. De plus, les travaux de Grüsser (Grüsser et al., 1990a; Grüsser et al., 1990b) ont identifié des neurones dans les aires 2 et 3a du singe qui répondaient aux mouvements de rotation de la tête. Plusieurs autres régions cérébrales ont aussi été récemment découvertes et semblent être impliquées dans le traitement de l'information vestibulaire telles que l'aire temporale médiale supérieure, l'aire centrale interpariétale et la région de la fissure sylvienne postérieure (Kahane et al., 2003; Gu, 2018). De l'activité vestibulaire a été aussi trouvée chez le singe dans le cortex vestibulaire pariéto-insulaire (PIVC). Le PIVC a été décrit par Grüsser et ses collègues en 1990 (Grüsser et al., 1990a), et a plus tard été confirmé comme une région corticale qui s'active en réponse à des stimulations vestibulaires (Suzuki et al., 2001; Janzen et al., 2008). Le PIVC joue un rôle similaire aux aires 2, 3a et 7 dans le traitement des informations vestibulaires, en plus de traiter les informations visuelles et proprioceptives (Brandt et al., 1998; Dieterich et Brandt, 2008). Selon Karnath et ses collègues (2000), les patients ayant subi une lésion corticale au niveau du PIVC montrent une augmentation importante du déséquilibre posturale et du risque de chute. Ainsi, il existe des liens anatomiques clairs, entre les réseaux neuronaux vestibulaires et corticaux, susceptibles de jouer un rôle important dans le contrôle de l'équilibre. Ces évidences ont été prouvées de manière plus claire chez les rongeurs. Les études de Nishiike et ses collègues (2000) ont montré qu'il existait des liens corticofugaux entre le cortex cérébral et les noyaux vestibulaires chez les rats. En outre, des enregistrements de cellules

unitaires ont montré que ces régions recevaient des entrées vestibulaires en plus des informations visuelles et somatosensorielles (Vélez-Fort et al., 2018). Ainsi, il n'existerait peut-être pas de région corticale proprement dédiée au traitement du signal vestibulaire (Guldin et Grüsser, 1998). Pourtant, cette disposition facilite probablement l'intégration de toutes les informations sensorielles pertinentes pour la perception du mouvement et de l'orientation, tout en assurant des réponses posturales automatiques adéquates à la suite d'une perturbation menaçant l'équilibre.

2.5. Tests d'évaluation de la fonction vestibulaire

L'importance du système vestibulaire et de sa contribution au maintien de l'équilibre ont été bien mis en évidence. Ainsi, pour les populations pathologiques, il s'avère primordial d'identifier précisément le type et l'ampleur de l'atteinte vestibulaire. Dans les prochaines sections, les tests d'évaluation de l'appareil vestibulaire utilisés en clinique et en recherche seront introduits.

2.5.1. Tests d'évaluation clinique

Le « dysfonctionnement vestibulaire » est une terminologie générale pour décrire une variété de déficits affectant l'oreille interne et/ou ses connexions centrales. Plusieurs tests cliniques sont connus pour l'évaluation de la fonction vestibulaire (Muncie et al., 2017). Pourtant, peu d'entre eux offrent des évaluations quantitatives bien que de telles évaluations sont nécessaires aux fins de validation, de pronostic et de planification de traitement. L'objectif de cette section est de mettre en évidence les tests cliniques d'évaluation vestibulaire les plus utilisés pour ensuite les comparer aux méthodes utilisées en recherche dans la section suivante.

En fait, la grande majorité des tests cliniques d'évaluation vestibulaire se base sur le réflexe vestibulooculaire (VOR) afin d'évaluer l'intégrité du système. Ce réflexe est considéré comme une jauge accessible de la fonction vestibulaire. Le VOR définit la contribution du système vestibulaire à la stabilisation du regard en produisant des mouvements oculaires d'amplitude égale mais de sens opposé à celui du mouvement de la tête. Cela permet de maintenir un regard stable sur un

large éventail de mouvements inattendus de la tête avec une latence qui peut généralement varier entre 6 et 12 ms (Huterer et Cullen, 2002; Angelaki, 2004). La voie responsable de la médiation du VOR est la voie vestibulooculaire. C'est une voie tri-synaptique qui constitue une première projection de la périphérie vers les noyaux supérieur et médial, une deuxième projection vers les noyaux oculomoteurs, et une troisième voie modulatrice de l'activité des muscles extraoculaires (Wallace et Lifshitz, 2016). Par exemple, lors d'un mouvement d'une rotation de la tête vers la droite, les afférences vestibulaires du canal droit excitent les neurones secondaires dans les noyaux ipsilatéraux, qui, par la suite, envoient des projections excitatrices directes vers les neurones abducens moteur controlatéraux. Ces derniers, à leur tour, innervent le muscle droit latéral de l'œil gauche (Wallace et Lifshitz, 2016).

Que le mouvement de la tête soit auto-généré (actif) ou imposé (passif) (Bresciani et al., 2005; Bockisch et Haslwanter, 2007), les réponses des organes otolithiques ainsi que celles des canaux semi-circulaires sont similaires (Cullen et Minor, 2002; Jamali et al., 2009). Cette similitude justifie l'usage de stimulus de mouvement passif pour investiguer l'état du système vestibulaire (Fernandez et Goldberg, 1971; Angelika et Dickman, 2000; Cullen et Minor, 2002; Hullar et al., 2005; Ramachandra et Lisberger, 2006; Sadeghi et al., 2007; Jamali et al., 2013). Les tests de rotation passive font référence aux rotations de la tête dans lesquelles le sujet ne joue aucun rôle actif dans la production du mouvement. Le test de rotation de la chaise est un exemple standard de rotation passive (Ombelli et al., 2009). Durant ce test, la personne est placée sur une chaise qui tourne sous le contrôle d'un ordinateur afin que sa tête et son corps bougent à l'unisson avec la chaise. Les mouvements oculaires dus à l'activation du système vestibulaire sont par la suite enregistrés à l'aide du VOR. Par ailleurs, une des méthodes de quantification des mouvements oculaires les plus reconnues est l'électro-oculographie (EOG). Cette technique mesure le changement du potentiel cornéo-rétinal à l'aide d'électrodes placées autour des canthi interne et externe des yeux. L'EOG permet l'enregistrement de la direction, de l'amplitude et de la vitesse des mouvements oculaires. Il existe cependant une méthode alternative utilisant des caméras infrarouges positionnées de manière à détecter les mouvements oculaires dans l'obscurité : la nystagmographie en vidéo infrarouge (Kentala et Rauch, 2003).

Afin d'évaluer la voie vestibulospinale et sa fonction dans le maintien de l'équilibre, les patients souffrants de dysfonctions vestibulaires peuvent être examinés à l'aide de la marche en tandem ou du test de Romberg (Rossiter-Fornoff et al., 1995 ; Fetter, 2001) lors duquel le patient est debout, les bras croisés et les yeux fermés. Dans ce test, la dysfonction vestibulaire périphérique unilatérale entraîne un déséquilibre postural ou une chute du côté affecté. En cas d'un déficit bilatéral, le patient montre un déséquilibre et des tremblements avec une tendance à tomber des deux côtés. Des modifications du test peuvent être effectuées en utilisant une surface instable en mousse sous les pieds pour altérer les informations somatosensorielles des récepteurs proprioceptifs.

2.5.2. Tests d'évaluation vestibulaire utilisés en recherche

En recherche, il existe 3 méthodes principales de stimulation vestibulaire : 1- La stimulation vestibulaire calorique (CVS), 2- les stimulations auditives et 3- la stimulation galvanique vestibulaire (Figure 2.7.; GVS). La CVS consiste à irriguer le canal auditif de l'eau ou de l'air chaud ou froid (Maes et al., 2007). Lorsque l'énergie thermique est transmise à l'oreille interne, un flux d'endolymphe se crée, stimulant ainsi les cellules ciliées de la crête ampullaire des canaux semi-circulaires (Rogers et al., 2016). La CVS stimule principalement les canaux semi-circulaires horizontaux et légèrement les canaux verticaux (Aw et al., 2000; Merfeld et al., 2005), et évoque principalement un nystagmus (du même côté de l'irrigation si l'eau est chaude, ou vers le côté opposé si de l'eau froide est utilisée) et une perception de mouvement du corps, conduisant souvent à des sensations de vertige. En plus, elle induit une perception auditive et des sensations somatosensorielles concomitantes dans le canal auditif externe (Peterka et al., 2004). En somme, l'avantage du test calorique est sa capacité à fournir des indices de latéralisation sur les lésions vestibulaires périphériques. Cependant, la CVS n'a qu'une faible spécificité et n'évalue que la fonction des canaux semi-circulaires (Merfeld et al., 2005).

Les stimuli auditifs peuvent également stimuler les récepteurs vestibulaires. Le test de potentiels évoqués vestibulaires myogéniques (VEMP) est une méthode généralement utilisée pour tester la fonction vestibulaire par l'enregistrement de l'activité musculaire des muscles sterno-cléido-mastoïdiens et des muscles extraoculaires lors des stimulations sonores de haute

intensité (120dB ; Halmagyi et al., 2005 ; Miyamoto et al., 2007). Il semblerait que les stimuli sonores activent principalement les voies neuronales innervant les organes otolithiques (et surtout les récepteurs sacculaires). Cependant, des études animales (Xu et al., 2009 ; Zhu et al., 2011) ont montré que les clics sonores activent 81% des afférences otolithiques en plus de l'activation de 43% des afférences connectées aux canaux semi-circulaires. Il existe deux types de tests VEMP : les VEMP cervicaux, qui évaluent l'intégrité de la voie vestibulospinale, et les VEMP oculaires qui mesurent le réflexe vestibulooculaire. Ces tests sont surtout utilisés afin de détecter les lésions au niveau du tronc cérébral (Nguyen et al., 2010).

Pour essayer de combler certaines lacunes des techniques précédentes, la GVS a été mise de l'avant. En effet, cette technique non-invasive et portative permettrait d'évaluer le système vestibulaire de manière précise et rapide.

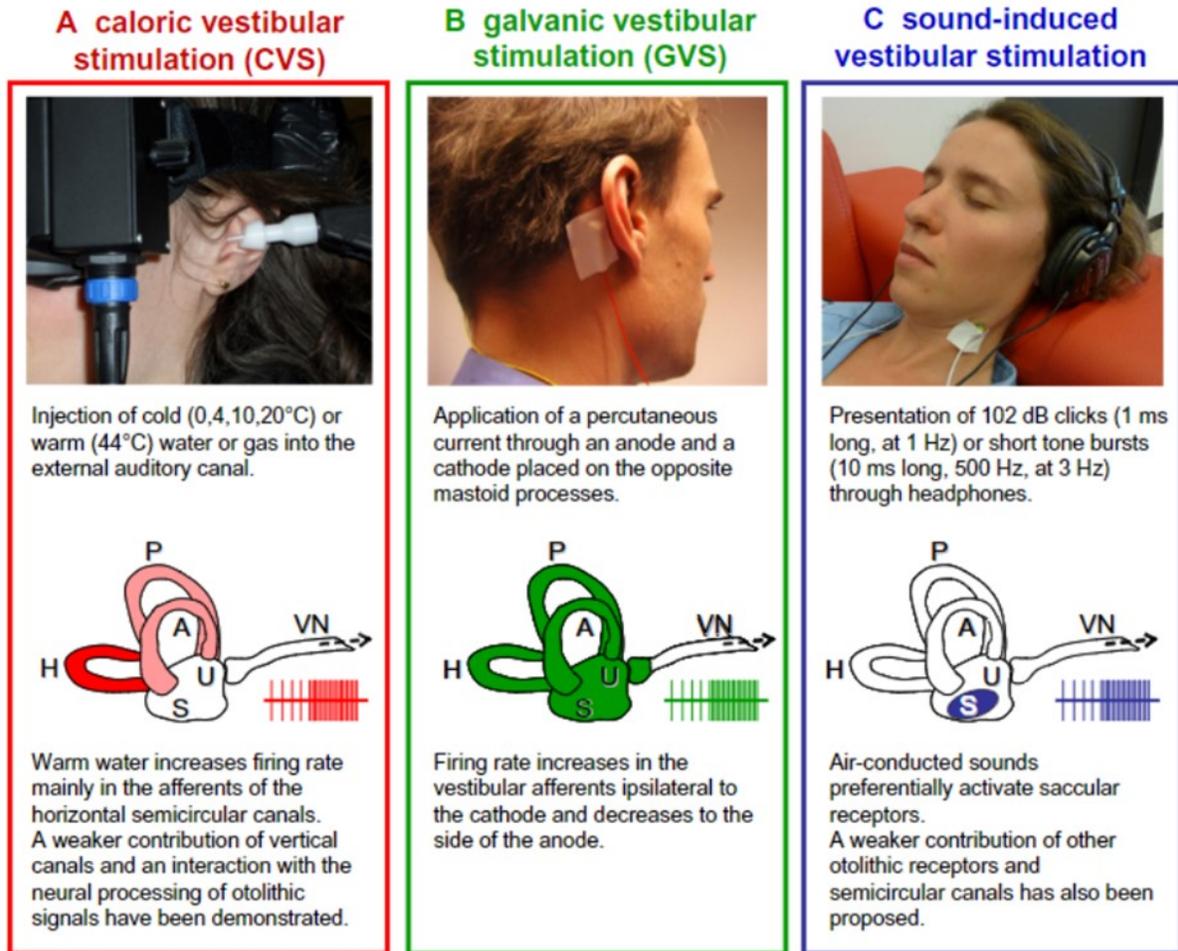


Figure 2.7. Différentes techniques de stimulation vestibulaires utilisées en laboratoire. A) La stimulation calorique (CVS) vestibulaire basée sur l'injection d'eau ou d'air de différentes froideurs pour stimuler les canaux semi-circulaires. B) La stimulation galvanique vestibulaire (GVS) utilisant des courants électriques de faibles amplitudes appliqués sur l'apophyse mastoïde. C) La stimulation vestibulaire par stimuli auditifs activant principalement les récepteurs sacculaires. (Tiré de Lopez et al., 2012).

2.6. La stimulation vestibulaire galvanique

Une des méthodes les plus populaires d'activation artificielle du système vestibulaire est la stimulation vestibulaire galvanique (GVS). La GVS offre une stimulation sélective des afférences vestibulaires (Fitzpatrick et Day, 2004), ce qui en fait un outil attrayant pour évaluer la contribution du système dans un large éventail de comportements. Elle a été initialement utilisée par Purkyně (1823) pour induire des réponses fonctionnelles et comportementales attribuées à

l'activation du système vestibulaire, et notamment les réponses posturales, oculomotrices et perceptuelles. Techniquement, il s'agit d'un courant continu de faible intensité appliqué au niveau des processus mastoïdes pour stimuler électriquement les afférences vestibulaires (Fitzpatrick et Day, 2004).

Comme déjà expliqué, quand la tête est au repos, il existe une décharge tonique spontanée dans le nerf vestibulaire qui est égale des 2 côtés, et donc aucune différence ne signale au cerveau que la tête est en mouvement. Lors d'un mouvement de rotation de la tête, le canal semi-circulaire horizontal vers lequel la tête est tournée excite les afférences de son côté, et le canal semi-circulaire du côté opposé est inhibé, résultant des augmentations et des diminutions phasiques du signal vestibulaire. Ce même profil de décharge peut être mimé par la GVS, permettant ainsi aux canaux semi-circulaires et aux organes otolithiques droits et gauches de travailler ensemble pour signaler une certaine perturbation vestibulaire.

2.6.1. La technique de GVS

Dans les 50 dernières années, les études de la GVS sur l'humain ont utilisé une variété de protocoles ainsi que différents types d'électrodes de stimulation susceptibles d'engendrer différents patrons d'activation du système vestibulaire. La GVS est couramment utilisée en mode de stimulation bipolaire bilatérale. Cette approche de stimulation consiste à appliquer un courant électrique de faible intensité, circulant entre une anode placée sur l'apophyse mastoïde derrière une oreille et une cathode derrière l'oreille du côté opposé (Fitzpatrick et al., 1994 ; Fitzpatrick et al., 2002). Ce courant, pouvant durer entre 200 et 1000 ms (Scinicariello et al., 2001 ; Bresciani et al., 2002 ; Orlov et al., 2008), génère un signal qui active le système vestibulaire central à partir d'un mouvement illusoire de la tête. Il en résulte des réponses vestibulaires comportementales et des ajustements posturaux qui se reflètent par des patrons spécifiques de déplacement du CoP.

Il existe une variété de configurations de stimulation GVS, susceptible d'évoquer différents patrons de réponse. Notamment, la GVS peut être appliquée en mode bilatéral monopolaire (même polarité de stimulation de chaque côté de la tête ; Magnusson et al., 1990), unilatéral bipolaire (une électrode de stimulation positionnée sur l'apophyse mastoïde et une autre

électrode de différente polarité sur une autre partie du corps ; Cauquil et al., 1997) ou unilatéral monopolaire (Kennedy et al., 2004). Dans la plupart des études, la GVS est envoyée en courant continu d'une amplitude variante entre 0,2 et 3 mA (Fitzpatrick et al., 1994 ; Day et al., 1997 ; Wardman et al., 2003). Pourtant quelques études utilisent des intensités plus hautes allant jusqu'à 10 mA (Aw et al., 2006). Il existe aussi des stimulations GVS en trains de stimulation à haute fréquence, appelées GVS stochastique (Forbes et al., 2015). Puisque ce type de stimulation n'est pas utilisé dans la présente étude, les détails de cette technique ne seront pas détaillés dans cet ouvrage. Rapidement, la GVS stochastique est capable d'améliorer la stabilité posturale et locomotrice à la fois chez des patients ayant des déficits d'équilibre et des sujets sains (Mulavara et al., 2011 ; Goel et al., 2015 ; Mulavara et al., 2015 ; Samoudi et al., 2015 ; Kataoka et al., 2016).

2.6.2. Le site d'action et l'effet sur la périphérie

Actuellement, notre compréhension de la manière dont la GVS active le système vestibulaire périphérique est basée sur de stimulations pénétrant les oreilles chez les chats (Ezure et al., 1983), les rongeurs (Courjon et al., 1987 ; Baird et al., 1988), les singes écureuils (Goldberg et al., 1984) et les singes macaques (Kwan et al., 2019). Bien que ces protocoles soient différents des protocoles actuels d'application de la GVS chez l'humain, les études animales fournissent la seule source de compréhension du site d'action spécifique de la GVS. En fait, la GVS permettrait de sauter l'étape de neurotransduction, généralement achevée par les cellules ciliées, et agit directement sur la modulation de la fréquence de décharge des afférences vestibulaires primaires en altérant leur activité au niveau des cônes axoniques (Hongo et al., 1971 ; Goldberg et al., 1984 ; Courjon et al., 1987). La modulation de l'excitabilité des afférences vestibulaires peut soit augmenter ou diminuer leurs fréquences de décharge, dépendamment de la polarité de l'électrode. Le courant de la cathode induit une dépolarisation, et donc une augmentation de la fréquence de décharge des afférences vestibulaires tandis que l'anode élicite une diminution de la fréquence de décharge (Hyperpolarisation ; Goldberg et al., 1984 ; Kim et Curthoys, 2004). De plus, selon Fitzpatrick et Day (2004), les afférences irrégulières sont plus sensibles à la stimulation électrique comparées aux afférences régulières.

2.6.3. Les réponses induites par la GVS

Même si les mécanismes neuronaux impliqués dans la GVS restent peu clairs, il est largement admis que la GVS active le système vestibulaire chez l'humain. En considérant que le système vestibulaire a trois rôles principaux, qui sont 1) la stabilisation du regard, 2) le contrôle de la posture et 3) l'estimation du mouvement du corps, les réponses comportementales évoquées par la GVS binaurale bipolaire peuvent être classées dans les mêmes 3 catégories : des mouvements oculaires (Watson et al., 1998; Zink et al., 1998 ; MacDougall et al., 2002; Shneider et al., 2002; MacDougall et al., 2005; Aw et al., 2006), des réponses posturales (Nashner et Wolfson, 1974; Lund et Broberg, 1983; Britton et al., 1993; Inglis et al., 1995; Day et al., 1997; Day et Cole, 2002) et une perception du mouvement du corps (Fitzpatrick et al., 1994; Wardman et al., 2003; St George et al., 2011; Hammam et al., 2012).

Bien que la GVS, et surtout la configuration binaurale bipolaire, mime un patron de décharge des afférences vestibulaires qui ressemble à celui induit par un mouvement normal de la tête, il n'existe toujours pas d'équivalent naturel à l'activité de la GVS (Kim et Curthoys, 2004). En d'autres mots, aucun stimulus naturel ne peut induire un patron de décharge parfaitement similaire à celui de la GVS. Dans les prochaines sections, seules les réponses perceptuelles et posturales évoquées par la GVS seront décrites en respectant le modèle de sommation de Fitzpatrick et Day (2004). Ce modèle est surtout basé sur les observations animales suivantes :

- 1- Le courant cathodique provoque une augmentation du taux de décharge des afférences vestibulaires tandis que le courant anodique induit une diminution du taux de décharge;
- 2- La GVS active de manière équivalente les afférences vestibulaires irrégulières innervant les canaux semi-circulaires et les organes otolithiques;
- 3- L'addition égale des mouvements encodés par chaque afférence vestibulaire permet d'obtenir des vecteurs de rotation et de translation virtuelles de la tête;
- 4- Les mouvements induits par la GVS sont interprétés comme des perturbations de la tête dans le sens des vecteurs de translation et de rotation, ce qui provoque la génération des réponses vestibulaires compensatoires par le SNC.

2.6.3.1. Réponses perceptuelles

Contrairement aux mouvements oculaires, l'effet perceptuel de la GVS dépend fortement des conditions d'application du stimulus et de la position du sujet (Day et Fitzpatrick, 2005 ; Cohen et al., 2011 ; Peters et al., 2015). Fitzpatrick et ses collègues (Fitzpatrick et al., 1994) ont montré que la GVS peut s'accompagner d'une sensation de mouvement, et que cette perception de mouvement du corps peut être cohérente, ou pas, avec le mouvement réel évoqué par le corps. Par exemple, en station debout, des études (Wadman et al., 2003 ; Lopez, 2016) ont montré que des sujets debout avaient une perception claire de leur débalancement corporel vers le côté de l'anode. Cela correspond à la réaction posturale réelle évoquée par la GVS. Cependant, dans d'autres conditions, la GVS est susceptible d'induire une perception de mouvement dirigée vers la cathode. Par exemple, si les sujets sont allongés sur le dos pendant la stimulation, ils rapportent des sensations de rotation dans le plan horizontal vers le côté de la cathode (Fitzpatrick et al., 2002 ; Lopez, 2016). De même, en station debout, lorsque les sujets sont attachés de telle sorte que le mouvement vers l'anode soit empêché, ils signalaient une sensation de mouvement vers la cathode (Wardman et al., 2003). Toutefois, que la perception soit compatible ou pas avec les réactions posturales réellement induites, les perceptions de mouvement augmentent en fonction de l'intensité de stimulation et de la durée de stimulation. Notamment, les plus hautes intensités de stimulation sont susceptibles d'induire des perceptions de mouvement plus fortes, et il en est de même pour la durée de stimulation (Fitzpatrick et al., 1994). Aussi, les réponses perceptuelles évoquées par la GVS sont fortement influencées par le contexte de la tâche. Ainsi, le seuil pour évoquer une perception de mouvement par la GVS est généralement plus élevé en position assise qu'en position debout.

2.6.3.2. Réponses posturales

L'une des réponses comportementales les plus clairement observées par la GVS bilatérale bipolaire est son effet sur la posture. Lors de la station debout, le courant de la GVS induit une sensation de rotation virtuelle de la tête vers le côté de la cathode (Fitzpatrick et Day, 2004; St George et Fitzpatrick, 2011). Cette sensation est également accompagnée d'une activité compensatoire provoquant un débalancement postural dans la direction opposée (côté de

l'anode) et constitué des inclinaisons successives de la tête, du tronc et du bassin (Figure 2.8). La direction du mouvement postural dépend surtout de l'orientation de la tête par rapport au pieds (Nashner et Wolfson, 1974; Lund et Broberg, 1983). De plus, l'amplitude de la réponse évoquée peut être modulée par l'inclinaison de la tête, la disponibilité d'autres informations sensorielles (visuelles ou somatosensorielles; Britton et al., 1993; Cathers et al., 2005), la largeur de la base de support (Day et al., 1997) ou le contexte de la tâche. Spécifiquement, l'amplitude des réponses posturales induites par la GVS est considérablement réduite en position assise qu'en position debout.

Les réponses posturales évoquées par la GVS pourraient être aussi caractérisées au moyen de l'électromyographie (ÉMG) dans les muscles soléaires en position debout (Nashner et Wolfson, 1974; Watson et Colebatch, 1997). Généralement, les réponses musculaires induites par la GVS au niveau des membres inférieurs sont biphasiques : une première phase à courte latence (SLR), peut être observée à 60-70 ms après la stimulation, et une seconde à moyenne latence (MLR) arrive à environ 100 ms après la stimulation (Britton et al., 1993; Watson et Colebatch, 1997; Fitzpatrick et Day, 2004; Cathers et al., 2005). Le rôle et l'origine de la SLR restent incertains (Mian et al., 2010), pourtant, cette composante de la réponse ÉMG est reconnue pour provoquer le mouvement vers le côté de la cathode (Britton et al., 1993). En revanche, la MLR active les muscles d'un ordre distal à proximal. Cela engendre un mouvement du corps vers le côté de l'anode, reflétant ainsi la réaction posturale évoquée par la GVS sur les personnes en position debout. Cather et ses collègues (2005) ont attribué la SLR à l'activation des otolithes et la MLR à l'activation des canaux semi-circulaires. Des réponses musculaires peuvent aussi être observées au niveau des membres supérieurs à la suite de l'application de la GVS mais à des latences de 40 et 140 ms, respectivement pour la SLR et la MLR (Nashner et Wolfson, 1974; Britton et al., 1993; Fitzpatrick et al., 1994; Watson et Colebatch, 1997).

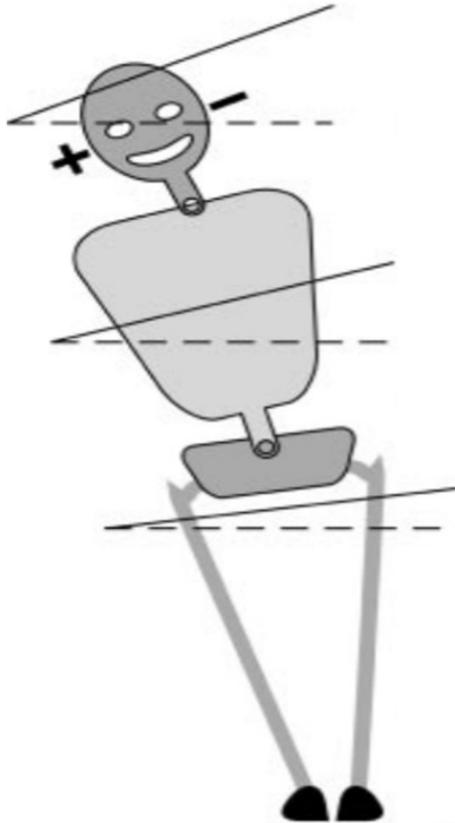


Figure 2.8. Illustration du débalancement postural évoqué par une GVS bilatérale bipolaire au niveau du bassin, du tronc et de la tête. Les 3 segments s'inclinent successivement de sorte que la plus grande inclinaison dans l'espace soit au niveau de la tête. Le mouvement se caractérise par une inclinaison du côté de l'anode pour compenser une perturbation perçue du côté de la cathode. (D'après Fitzpatrick et Day 2004).

2.6.4. Les paramètres d'application de la GVS

Comme cela a été précédemment expliqué, les effets de la GVS dépendent des paramètres de stimulation tels l'intensité du courant, la durée d'application et la polarité du stimulus. Cependant, les paramètres nécessaires à la production de réponses vestibulaires optimales n'ont pas été suffisamment spécifiés. La GVS peut être appliquée en utilisant une variété de profils de stimulation. Le profil le plus utilisé est celui du courant continu (CC), dont l'intensité est constante dans le temps (Kim et Curthoys, 2004; Eickoff et al., 2006; Hsu et al., 2012; Shanidze et al., 2012; Kammermeier et al., 2017). Cependant, ce profil de stimulation constitue différents inconvénients. En fait, la variation rapide du courant de stimulation est susceptible d'induire une activation importante des nocicepteurs et causer ainsi un inconfort lors de l'évaluation. De plus, des études d'imagerie IRMF (Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) ont montré que les effets de la GVS en CC pourraient être observés après le début et la fin de la stimulation, mais pas pendant le plateau de stimulation (Cyran et al., 2016). Aussi, la GVS par CC est susceptible

d'induire une variabilité des réponses posturales induites, qui peut être expliquée par l'imprécision du moment d'acheminement de la stimulation par rapport à la position du corps au début de la stimulation (Hlavacka et al., 1999; Latt, 2001). Ainsi, pour pallier ce phénomène, des profils de stimulation plus complexes, tels les stimulations sinusoïdales, ont été développés (Della-Justina et al., 2014; Macaуда et al., 2019). La GVS sinusoïdale implique un train sinusoïdal de courtes impulsions électriques. Ce type de courant est adapté pour mieux simuler un mouvement naturel de la tête (Gensberger et al., 2016).

La taille des électrodes et la durée de stimulation sont aussi 2 facteurs qui peuvent jouer sur les caractéristiques des effets évoqués par la GVS. Généralement, la taille des électrodes varie entre 3 cm² (Bense et al., 2001; Stephan et al., 2005), 7 cm² (Macaуда et al., 2019), et 9 cm² (Della-Justina et al., 2014) ce qui peut engendrer des profils de stimulation différents. Et bien que la durée de la stimulation puisse varier de quelques millisecondes (Kammermeier et al., 2017) à plusieurs secondes (Stephan et al., 2005; Eickoff et al., 2006; Della-Justina et al., 2014), l'étude d'Ertl et ses collègues (2018) suggère que la durée de stimulation semble n'avoir aucun effet sur l'amplitude de perception. Au contraire, Kammermeier et ses collègues (Kammermeier et al., 2017) suggèrent que les stimuli CC d'une durée de 3 ms ne provoquent pas les sensations de débalancement habituellement évoquées par de plus longues durées de stimulation.

L'intensité de stimulation est un des paramètres les plus déterminants des effets de la GVS mais celle-ci varie considérablement entre les études. Chez l'humain, pour les électrodes placées sur les apophyses mastoïdes, l'intensité de stimulation varie entre 1 et 10 mA (Macdougall et al., 2002; Fitzpatrick et Day, 2004; Aw et al., 2006). Plus spécifiquement, dans les études portant sur la posture et la marche, les intensités du courant ont tendance à varier entre 1 et 2 mA (Kennedy et al., 2005; Bent et al., 2006), tandis que dans celles portant sur le traitement cortical des informations vestibulaires, les intensités sont plus importantes et varient entre 2 mA et 3,5 mA (Lobel et al., 1999; Fink et al., 2003; Smith et al., 2012). Notons malgré tout que même les stimuli imperceptibles, les plus faibles (<0,5 mA), peuvent provoquer des changements posturaux chez des sujets sains et des patients atteints de vestibulopathie unilatérale (Rinalduzzi et al., 2011). Ce même constat a été réalisé lors de l'utilisation de courant de faible intensité avec l'observation

de réponses posturales prolongées ainsi que de réponses électromyographiques transitoires au niveau des muscles des jambes des sujets debout (Nashner et Wolfson 1974; Britton et al., 1993).

Que la GVS soit appliquée à faibles ou fortes intensités, les réponses posturales qu'elle évoque montrent une variabilité interindividuelle à la fois dans la direction et l'amplitude du mouvement (Goel et al., 2019). Cette variabilité des réponses motrices évoquées peut notamment être due 1) à la différence de contribution du système vestibulaire au contrôle postural d'une personne à l'autre, 2) à la variation du contexte de la tâche lors de l'évaluation (debout vs assis; avec ou sans apport visuel) ou 3) à l'expérience antérieure d'une personne avec des stimuli vestibulaires illusoires (des pilotes d'avions). Une manière de surmonter cette variabilité serait de stimuler chaque individu à une intensité personnalisée. Ainsi, dans la présente étude nous proposons un protocole de détermination d'un seuil vestibulaire moteur qui est susceptible de déterminer une intensité de stimulation vestibulaire spécifique à la personne.

2.6.5. Pourquoi un seuil vestibulaire objectif?

L'atteinte sensorielle due à des maladies neurologiques est difficile à évaluer lors d'un examen clinique ordinaire. Plusieurs tentatives ont donc été faites pour développer des méthodes objectives d'évaluation de la sensation, et de détermination des seuils de perception sensorielle. Plusieurs instruments de détermination des seuils vibratoires et cutanés existent (Dyck et al., 1978; Goldberg et Lindblom, 1979) et aident au dépistage des troubles sensoriels. L'estimation objective et reproductible des seuils sensoriels est d'une importance primordiale à des fins de diagnostic clinique. Par exemple, les seuils d'audition doivent être déterminés de manière objective et précise, en particulier chez ceux qui ne peuvent pas déclarer leur audition, comme les bébés par exemple (Luts et al., 2004), afin de leur fournir une intervention optimale. De même, la détermination des seuils à partir des mesures comportementales ou physiologiques peut être difficile lorsqu'un comportement est susceptible d'être affecté par la variabilité des mécanismes centraux, comme le cas des informations vestibulaires.

Comme déjà expliqué dans les précédents chapitres de cet ouvrage, la contribution du système vestibulaire au maintien de l'équilibre peut se manifester par plusieurs sensations perceptuelles et comportements moteurs. Ainsi, la stimulation du système vestibulaire par la GVS

peut induire diverses réponses perceptuelles et motrices dont la perception du mouvement. L'intensité évoquant cette perception varie considérablement d'une personne à l'autre. Cette variabilité interindividuelle se reflète également dans les réponses vestibulospinales induites par la GVS (Coats, 1973; Magnuson, 1991; Britton et al., 1993; Watson et al., 1998), ce qui rend difficile la comparaison quantitative des réponses obtenues chez différents individus. Pour contourner une telle variabilité, plusieurs études ont utilisé un niveau de courant suffisant pour induire des réponses vestibulaires à tous les sujets (Barthélemy et al., 2015) ou pour induire une paresthésie (Wardman et al., 2003). Cependant, l'usage de cette technique induit des réponses de grande variabilité en raison de la différence de sensibilité vestibulaire motrice des sujets. D'autres études ont utilisé un seuil subjectif basé sur le mouvement perçu par le sujet ou l'expérimentateur, placé devant le sujet, lorsque la GVS est appliquée à des intensités croissantes (Inglis et al., 1995; Hlavacka et al., 1999; Bent et al., 2000). Cette mesure est probablement très proche du seuil vestibulaire moteur car elle repose sur la perception du mouvement de l'individu. Cependant, dans de nombreux cas, la réponse des participants ne permet pas de savoir si leur perception ne reflète pas également l'inconfort induit par la GVS. De plus, le mouvement induit étant de faible amplitude, l'expérimentateur pourrait être incertain quant au début du mouvement du participant. Pour pallier cette incertitude, la quantification du mouvement perçu par le sujet pourrait être utilisée. En effet, la GVS induit un mouvement cohérent de la tête et du tronc (Fitzpatrick et Cole, 2002). Ces mouvements sont observés chez tous les sujets à différentes amplitudes et dépendent de l'intensité de la stimulation utilisée. Il pourrait donc être possible de mesurer ces mouvements pour détecter objectivement l'intensité à laquelle une inclinaison de la tête est observée en réponse à la GVS. Ainsi, ayant un moyen de détecter un mouvement, un seuil correspondant à une intensité minimale produisant une réponse reconnaissable 50% du temps pour un sujet donné, pourrait être défini.

Un outil fréquemment utilisé lors de la quantification des mouvements de la tête est le dispositif de mesures inertielles. Ce dispositif contient généralement un accéléromètre (Pedley, 2013), une boussole et un gyroscope. La combinaison des données des 3 capteurs offre de l'information cohérente sur les mouvements de rotation et d'inclinaison de la tête. Pourtant, cette technique implique un taux d'erreur important vu qu'elle consiste à faire le calcul des

données des 3 capteurs en mesures arrondies (Brungart et al., 2006). Une autre méthode consiste à détecter les mouvements de la tête par ultrasons. Malgré qu'elle offre l'avantage de circulation sans fil (des dispositifs émettent des tonalités à distance, et en comparant les différentes phases d'onde, une station de base est capable de détecter l'orientation de la tête) sa résolution temporelle est très faible (Park et Lim, 2001). De même, les capteurs cinématiques sont capables de donner des mesures quantitatives des mouvements de la tête (Mulde et al., 2003; Liu et al., 2013).

Un seuil moteur objectif pour la GVS, détecté à partir des mouvements de la tête, serait ainsi pertinent puisque : 1) il diminuera l'incertitude inhérente des méthodes utilisant des seuils vestibulaires de perception du mouvement 2) il fournira un aperçu sur l'intégrité de nombreuses fonctions vestibulaires, y compris la perception, le pairage des organes périphériques ainsi que les fonctions vestibulaires centrales; 3) il permettra une évaluation diagnostique de la fonction vestibulaire à faibles intensités de stimulation, ce qui serait bénéfique pour l'évaluation des patients ne pouvant pas tolérer de fortes perturbations; et 4) il aidera à détecter la pertinence de certains traitements visant à améliorer la fonction vestibulaire.

Chapitre 3 – Objectifs et hypothèses

La GVS est utilisée en recherche à des fins de manipulations de différentes voies vestibulaires, mais il existe encore des limites concernant la compréhension des effets de la GVS sur le système vestibulaire et des mécanismes neuronaux impliqués. Compte tenu de l'utilisation croissante de la GVS dans le domaine clinique de traitement de l'AVC (Wilkinson et al., 2014), la maladie de Parkinson (Samoudi et al., 2015) et la vestibulopathie (Schniepp et al., 2018), il est essentiel de développer une compréhension de la réponse du système vestibulaire à la GVS afin d'établir les cibles physiologiques des tests cliniques et des interventions.

Plusieurs études ont montré que les individus ne réagissent pas pareillement à la GVS. Bien que la GVS est capable de mimer un patron d'activation similaire aux mouvements de la tête, les mouvements naturels n'active pas les afférences vestibulaires de la même manière que la GVS. Ceci fait que la GVS peut être interprétée différemment selon plusieurs facteurs : 1) l'expérience ultérieure, 2) l'activation sensorielle des afférences vestibulaires; 3) l'activation des mécanismes centraux évoquant des réponses comportementales. Ainsi, à une intensité donnée, l'amplitude des réponses induites par la GVS peut varier significativement d'une personne à l'autre (Tax et al., 2013). Il reste inévident si cette variabilité soit de nature sensorielle, perceptuelle ou motrice. En 2019, Kwan et ses collègues se sont intéressés à comprendre les substrats neuronaux sous-jacents aux réponses induites par la GVS chez des singes macaques, et ont montré une variabilité considérable du seuil d'activation des afférences vestibulaires primaires par la GVS. De plus, ils ont montré que le patron d'activation des afférences par GVS diffère du processus d'intégration neuronale induit naturellement par un mouvement auto-initié, ce qui intrigue la manière dont les voies centrales intègrent cette activation artificielle des afférences vestibulaires et évoquent des réponses perceptuelles et motrices posturales.

La variabilité des amplitudes des réponses comportementales peut surtout dépendre de la contribution du système vestibulaire au contrôle postural comparée à celles des systèmes somatosensoriel et visuel. Afin de mieux comprendre et caractériser les réponses comportementales induites par la GVS, plusieurs études se sont intéressées à évaluer le seuil perceptuel et moteur pour la GVS. Comme défini dans le cadre des études de détection du seuil

sensoriel (Chapman et al., 1987) et les études de stimulation électrique du nerf périphérique (Keyl et al., 2013), un seuil vestibulaire est défini par l'intensité qui induit une réponse complète et claire 50% du temps où cette intensité de stimulation est appliquée. Dans le but d'améliorer notre compréhension des réponses évoquées par la GVS, depuis plusieurs années, les études s'intéressent à considérer soit un seuil perceptuel ou un seuil moteur subjectif, basé sur l'observation d'un expérimentateur (Inglis et al., 1995 ; Hlavacka et al, 1999 ; Bent et al, 2000). La détermination du seuil perceptuel correspond à déterminer la première intensité à laquelle le sujet percevait une sensation de mouvement. L'inconvénient de cette méthode c'est que la réponse des participants est souvent incertaine ou est basée sur leur perception des picotements cutanés induits par la stimulation et non pas sur leur perception du mouvement évoqué. Afin de surmonter ce problème de subjectivité, une approche consistant à déterminer un seuil moteur pour la GVS est proposée dans le présent mémoire. En effet, comme déjà démontré, la GVS induit des mouvements de la tête et du tronc (Fitzpatrick et Day, 2004). Ces mouvements sont observés chez tous les sujets à différentes amplitudes dépendamment des intensités de stimulation utilisées. Il pourrait être possible de mesurer ces mouvements pour détecter objectivement l'intensité à laquelle une inclinaison de la tête est observée.

Ainsi, le but de la présente étude est de développer un protocole identifiant un seuil vestibulaire moteur objectif pour les réponses induites par la GVS en station debout, et de comparer ce seuil objectif aux seuils subjectifs obtenus avec d'autres méthodes de détermination de seuil pour la GVS. Nous émettons l'hypothèse qu'il sera possible de déterminer un seuil moteur objectif pour la GVS en utilisant un outil mesurant les mouvements de la tête et du corps, comme un accéléromètre triaxial mesurant l'accélération de la tête. Nous émettons de plus l'hypothèse que l'utilisation d'intensités de stimulation consistant à des multiples de ce seuil moteur vont induire des réponses proportionnelles à l'intensité utilisée.

Dans l'article du chapitre 5 de cet ouvrage, nous présentons une nouvelle méthode robuste d'estimation de seuil vestibulaire basée sur une approche neurophysiologique. La robustesse et l'objectivité de la méthode reposent sur 3 grands principes que sont la détection d'un seuil vestibulaire moteur, la quantification des réponses vestibulaires à différentes intensités dans la

position où le seuil a été déterminé, et la pertinence de ce seuil moteur objectif à induire des réponses proportionnelles dans d'autres tâches posturales statiques et dynamiques.

Un tel protocole de détermination du seuil serait important pour l'évaluation clinique des patients souffrant de dysfonctions vestibulaires ou pour évaluer la fonction vestibulaire chez les patients ayant des troubles d'équilibre et étant à risque de chute.

Chapitre 4 – Méthodologie

4.1. Participants

Dix-neuf individus sains droitiers (8 H, 11 F), âge moyen \pm écart-type (é.-t.): $31,6 \pm 3,8$ ans (variant entre 19-41), taille: $167,7 \pm 10,1$ cm, poids: $63,4 \pm 10,1$ kg, ont participé à cette étude. Le nombre de sujets a été déterminé en se basant sur des études précédentes qui ont utilisé des nombres similaires de participants (9 sujets; Bent et al., 2000; 9 sujets; Fitzpatrick & Day, 2004). Les participants droitiers ont été choisis en se basant sur les données de précédentes études suggérant une latéralisation du système vestibulaire en fonction de la dominance manuelle des participants (Dieterich et al., 2003). La dominance manuelle a été évaluée au moyen du test d'Édimbourg (Oldfield, 1971). Les participants ont reçu des informations orales et écrites, puis ont donné leur consentement écrit à l'étude. Le protocole expérimental a été approuvé par le comité d'éthique du Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain (CRIR) et était conforme à la Déclaration d'Helsinki. Les sujets ont été exclus s'ils avaient des antécédents de troubles otologiques, neurologiques, cardiovasculaires, orthopédiques ou traumatiques. Toutes les acquisitions ont eu lieu dans le laboratoire de recherche en neurophysiologie humaine de l'institut de réadaptation Gingras-Lindsay de Montréal (IRGLM).

4.2. Protocole expérimental

Le présent protocole s'agit d'une étude quantitative expérimentale basée sur la stimulation vestibulaire galvanique et visant à développer une méthode identifiant un seuil moteur objectif pour la GVS chez les sujets sains âgés de 18 à 50 ans. Le protocole expérimental comprenait 2 expériences. Dans la première expérience, 11 sujets ont participé à 2 séances de 3 heures chacune, afin de déterminer un seuil moteur objectif pour la stimulation vestibulaire galvanique (GVS) et le comparer aux seuils perceptuels (perception cutanée et de mouvement). Dans des études préliminaires, de nombreux sujets ont mentionné que la sensation induite par la GVS était différente lorsque la cathode était derrière l'oreille droite par rapport à quand elle était derrière l'oreille gauche. Ainsi, les deux séances nous ont permis de déterminer un seuil moteur objectif

pour chacune des 2 polarités de stimulation. Dans la deuxième expérience, 8 sujets ont participé à une séance de 3 heures pour d'abord déterminer le seuil moteur objectif et ensuite, évaluer si l'amplitude, la latence et la durée des réponses évoquées par la GVS sont proportionnelles aux intensités de stimulation relatives au seuil moteur objectif. 6 participants ont participé aux deux expériences qui sont décrites en détail ci-dessous.

4.3. Instrumentation et évaluation

4.3.1. La stimulation vestibulaire galvanique

La GVS binaurale bipolaire a été utilisée à des fins d'évaluation du système vestibulaire. Elle a été appliquée sous forme d'impulsion carrée de 200 ms. La peau derrière les oreilles (processus mastoïde) a été préparée à l'aide de papier abrasif (3M Canada Red DOT™ 2236, 18mm Trace Preparation Line) et de la crème d'électrode (Genuine Grass EC2R Electrode Cream 100g). Des électrodes d'argent de 5 mm ont ensuite été incorporées dans la crème d'électrode et fixées avec un ruban adhésif (3M Transpore™ 2,5 cm). Des boules de coton ont été placées sur les électrodes et stabilisées avec un bandeau à cheveux pour assurer un meilleur contact entre les électrodes et la peau. L'impédance du système a ensuite été mesurée par un impédance mètre (RFRASS Electrode impedance meter EZM5C Kilohms à 30 Hz). Nous visons une impédance égale ou inférieure à 1Ω pour assurer une faible résistance du courant et diminuer la sensation inconfortable de picotement= induite par la stimulation. Les électrodes étaient connectées à un stimulateur à courant constant (Digitimer Ltd. DS2A).

4.3.2. Accéléromètre

Les participants portaient un casque de bain bien serré et ajustable. Un accéléromètre triaxial (46 grammes; Crossbow CXLOZLF3 +/- 2g Module) a été placé sur le vertex (Cz) et fixé au casque à l'aide d'un ruban adhésif. L'axe-x médiolatéral de l'accéléromètre était aligné avec la ligne reliant le tragus de chaque côté de la tête et l'axe-y antéro-postérieur était aligné avec la ligne reliant la nasion et l'inion. Le point où ces deux lignes se croisent définit le vertex du crâne. L'axe-z correspond à la verticale par rapport à la gravité (voir figure 5.1). L'accéléromètre était

ajusté à une sensibilité de 2 volts / gravité. Le positionnement approprié de la tête a été contrôlé par un expérimentateur surveillant le participant.

4.3.3. Enregistrement ÉMG

Les réponses vestibulaires posturales ont été évaluées au niveau des muscles des jambes en enregistrant le signal ÉMG du muscle soléaire (SOL) droit en utilisant le système Neurolog (filtre passe-bande 10-1000, gain x100-1000) et des électrodes de surface (AmbuR BlueSensor M, électrodes ECG) avec une distance inter-électrodes de 1,5-2 cm. Après avoir préparé la peau avec du papier abrasif, les électrodes ont été placées sur le muscle SOL droit. Ce muscle a été choisi en fonction de son implication dans la production de réponses posturales au niveau de la cheville (Horak et Nashner, 1986; Fitzpatrick et Day, 2004). Les électrodes ont été positionnées parallèlement aux fibres musculaires selon les directives de l'organisation SENIAM (seniam.org; Hermens et al., 2000). De plus, nous avons placé une électrode de référence sur la tubérosité du tibia de la jambe droite.

4.3.4. La plateforme de force

Pour évaluer les changements induits par la GVS au niveau des forces de réaction du sol, le participant se tenait sur une plate-forme de force (AMTI, MiniAmp MSA-6, Excitation 10V). L'axe-x était médiolatéral (longueur de la plateforme de force), l'axe-y antéro-postérieur (largeur de la plateforme de force) et l'axe-z vertical. En position debout, les pieds des participants étaient parallèles à l'axe-y (voir figure 5.1). Le signal de la plate-forme de force a été amplifié par 4000. Les perturbations induites par la GVS ne présentaient pas de risque de chute pour les participants et ne justifiaient pas l'utilisation d'un harnais de sécurité. Cependant, un expérimentateur se tenait à côté du sujet tout au long de l'expérience pour assurer la sécurité du participant. Le signal de l'ÉMG, de la plate-forme de force et de l'accéléromètre a été échantillonné à 2000 Hz et enregistré sur un ordinateur à l'aide du logiciel Signal 6.02 pour des analyses ultérieures (interface CED micro 1401, Cambridge Electronic Design Ltd., Royaume-Uni).

4.4. La première expérience : Détermination d'un seuil moteur objectif pour la GVS

4.4.1. Participants

11 participants ont été recrutés (6H, 5F) d'un âge entre 19 et 38 ans (moyenne \pm é.-t. = 26 \pm 6 ans), d'une hauteur variante entre 163 et 180 cm (moyenne = 172,2 \pm 6,4 cm) et d'un poids entre 48 et 75 kg (moyenne = 61,2 \pm 10,3 cm). Les expériences ont été réparties sur 2 sessions pour évaluer l'effet de la polarité de la GVS: une session consistait à évaluer les effets de la GVS lorsque la cathode était placée derrière l'oreille gauche, et une autre session consistait à évaluer les effets lorsque la cathode était à droite. L'ordre des séances a été randomisé pour chaque participant.

4.4.2. Protocole expérimental

Au début de chacune des 2 sessions d'expérimentation, les seuils perceptuels de la GVS ont été évalués et ensuite, le seuil moteur objectif a été déterminé.

4.4.2.1. Évaluation du seuil perceptuel

4.4.2.1.1. Tâche

Les participants étaient debout, portant des souliers sans talons, sur la plateforme de force (AMTI), la tête vers l'avant et les yeux fermés (Figure 5.1). Les yeux étaient fermés à l'aide d'un bandeau, les bras étaient étendus le long du corps et la distance entre les pieds correspondait à 50% de la largeur des hanches (mesurée au niveau du grand trochanter).

4.4.2.1.2. Procédure de l'évaluation

Les seuils de perception cutanée et de mouvement ont été déterminés pour chaque sujet avec la méthode des limites. Nous avons d'abord commencé par une approche de stimulation croissante en escalier consistant à augmenter progressivement l'intensité de stimulation (augmentation par incrément de 0,1 mA à une fréquence de 0,2 Hz). Les sujets ont été demandés de nous informer lorsqu'ils tout d'abord, sentaient des picotements cutanés en dessous des électrodes de stimulation, puis, d'indiquer lorsqu'ils sentaient leur corps bouger en réponse à la

GVS. Simultanément, un expérimentateur se tenait devant le participant et enregistrait la première intensité de stimulation qui évoquait un débalancement du corps du participant (un mouvement rapide vers la cathode suivi d'un mouvement vers le côté de l'anode). Ensuite, l'intensité de stimulation a été augmentée au-dessus des intensités des seuils cutanés et perceptuels (précédemment déterminés) et diminué progressivement (0,1 mA; 0,2 Hz). Le participant était demandé d'indiquer le moment où il a cessé de percevoir le débalancement corporel induit par GVS et les picotements cutanés. Aussi, le même expérimentateur notait la dernière intensité de stimulation à laquelle il percevait la réponse posturale de débalancement corporel induite par la GVS. Dans l'ensemble, trois valeurs de seuils perceptuels ont été déterminées: 1) cutanée, 2) perception subjective du mouvement (mouvement-sujet), 3) perception du mouvement selon l'expérimentateur (mouvement-expérimentateur). La valeur de chaque seuil perceptuel a été déterminée en faisant la moyenne des seuils obtenus avec les approches d'augmentation et de diminution graduelle des intensités de stimulation. Cette évaluation a été répétée lors des 2 sessions expérimentales.

4.4.2.2. Évaluation du seuil objectif

4.4.2.2.1. *Courbe de recrutement de l'accéléromètre*

Une courbe a été construite sur la base du signal médiolatéral de l'accéléromètre. Neuf conditions ont été testées dans un ordre aléatoire : une condition contrôle (sans stimulation: 0 mA) et huit conditions où la GVS a été appliquée à des intensités comprises entre 0,5 et 4,5 mA (0,5; 1; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5). Pour chaque intensité, la stimulation a été appliquée 10 fois dans un ordre aléatoire et chacun des 10 stimuli a été séparé d'au moins 5 secondes. Une pause a été prise au milieu de l'acquisition pour éviter la fatigue musculaire au niveau des jambes. Pour chaque stimulation, les réponses induites par la GVS le long de l'axe médiolatéral l'accéléromètre ont été enregistrées. Une réponse a été caractérisée lorsque l'amplitude pic-pic dépassait le niveau moyen d'activité de base (sans stimulation) de 1 é.-t. (Figure 5.2). La première intensité à laquelle 50% des réponses dépassait 1 é.-t. a été définie comme un seuil objectif préliminaire. Le choix de prendre la première intensité à laquelle 50% des réponses étaient au-dessus d'un niveau de base est utilisé pour une autre approche neurophysiologique, la TMS (Rossini et al., 2015).

Cette approche méthodologique est de plus en plus utilisée aussi dans le domaine de la GVS (Nepveu et al. IN PRESS).

Ensuite, pour déterminer le seuil moteur objectif avec une précision de 0,1 mA, nous avons testé quatre intensités, espacées de 0,1 mA, au-dessus et/ou en dessous du seuil préliminaire. Les participants ont été stimulés 10 fois à chacune des 4 intensités dans un ordre aléatoire. Les participants ont été stimulés 10 fois à chacune des quatre intensités dans un ordre aléatoire. Une nouvelle courbe de recrutement a été reconstruite sur la base des réponses pic-pic de l'accéléromètre. L'intensité à laquelle 50% des stimuli dépassait +1 é.-t. de la moyenne des essais contrôles a été choisie comme seuil moteur objectif pour le GVS.

4.4.2.2.2. Seuil objectif rapide

Visant à développer un protocole plus rapide que celui décrit ci-dessus, l'intensité de stimulation a été augmentée progressivement (par incréments de 0,2 mA) jusqu'à ce qu'une réponse biphasique soit observée le long de l'axe médiolatéral de l'accéléromètre (amplitude > 1 é.-t. de l'activité moyenne de base). Ensuite, l'intensité de stimulation a été diminuée par incréments de 0,1 mA jusqu'à ce qu'à la disparition de la réponse. L'intensité minimale à laquelle 3/5 essais induisent une réponse biphasique a été identifiée comme l'intensité de seuil moteur objectif pour la GVS.

4.5. La deuxième expérience

4.5.1. Participant

8 sujets ont participé (3M, 5H). L'âge variait entre 19 et 41 ans (24 ± 4 ans) avec une hauteur variante entre 160 et 175 cm ($170,4 \pm 5,2$ cm) et un poids compris entre 57 et 73 kg ($65,6 \pm 9,8$ cm).

4.5.2. Protocole expérimental

4.3.2.1. Tâche

Les participants se tenaient pieds nus sur une plateforme de force (AMTI), la tête vers l'avant, les bras le long du corps et les pieds collés. Un bandeau était placé sur les yeux pour

empêcher tout apport visuel. Cette position est plus difficile pour le maintien de l'équilibre debout et a été imposée pour l'expérience 2 afin d'augmenter l'instabilité et ainsi agrandir l'amplitude des réponses induites par la GVS dans le muscle SOL. Dans cette position, une courbe de recrutement a d'abord été construite et le seuil moteur objectif a été déterminé comme décrit dans l'expérience 1. Quatre intensités différentes de GVS ont été évaluées : 0,5T, 0,75T, 1T et 1,5T. Pour chaque intensité, une acquisition a été menée, comprenant 30 essais avec stimulation et 30 essais contrôles (sans stimulation) évoqués dans un ordre aléatoire avec un intervalle d'interstimulation d'environ 8 secondes. Un nombre de 30 stimulations a été utilisé car plusieurs études ont montré qu'un minimum de 20 stimulations était nécessaire pour obtenir une réponse claire sur l'EMG (Liechti et al., 2008; Barthélemy et al 2015). De plus, l'intervalle de 8 secondes était nécessaire pour éviter les effets prolongés de la GVS. Ce délai a été identifié à la suite d'études pilotes effectuées dans le laboratoire. L'ordre des 4 acquisitions a été randomisé pour chaque sujet. Dans toutes les acquisitions, l'EMG du SOL droit et les forces de réaction du sol ont été enregistrés.

4.6. Quantification et analyse des données

4.6.1. Les réponses de l'accéléromètre

L'accéléromètre détectait une réponse biphasique induite par la GVS au niveau de la tête. Le mouvement détecté était de plus grande amplitude le long de l'axe médiolatéral, qui correspondait à la direction de la perturbation induite par la stimulation lorsque la tête est dirigée vers l'avant. Pour identifier la réponse, le niveau moyen d'activité de base a été calculé durant 200 ms précédant la stimulation. Le début de la réponse a été déterminé comme le premier point dans le temps où le signal est descendu en dessous ou est monté au-dessus de 1 é.-t. de l'activité moyenne de base (pré-stimulation). Le moment de fin de la réponse correspondait au premier point dans le temps où le signal revient au niveau d'activité de base. L'amplitude de réponse pic-pic a été moyennée, pour chaque intensité de stimulation, le long des axes médiolatéral et antéropostérieur de l'accéléromètre. Comme les réponses le long de l'axe médiolatéral étaient de plus grande amplitude et conformes à la direction de perturbation induite par la GVS, elles ont

été utilisées pour tracer la courbe de recrutement et déterminer le seuil moteur objectif pour la GVS.

4.6.2. L'effet de la GVS sur les réponses ÉMG

Pour déterminer l'effet de la GVS sur l'ÉMG du muscle soléaire, les essais contrôles et stimulés (30 de chacun) ont été rectifiés et moyennés séparément pour chaque intensité de stimulation pour les deux polarités. Les essais moyennés contrôles et stimulés ont été superposés sur un même graphique pour d'abord caractériser visuellement les réponses de courte (SLR) et de moyenne (MLR) latence. La latence de la réponse, sa durée et son amplitude ont ensuite été déterminées pour chaque sujet. Le début de chaque phase de la réponse ÉMG a été déterminé au premier point dans le temps où le signal ÉMG diminuait en dessous ou augmentait au-dessus de 1 é.-t. du tracé de la moyenne des essais contrôles. La durée de chaque phase de réponse a été définie comme la fenêtre temporelle entre le début et la fin de la réponse. Pour quantifier l'amplitude des réponses observées, l'aire sous la courbe entre le début et la fin de la réponse a été calculée à l'aide du logiciel Signal 6.02. L'amplitude des réponses ÉMG a été normalisée sur l'amplitude moyenne de l'ÉMG des essais contrôles durant la même période de temps.

4.6.3. L'effet de la GVS sur les forces de réactions du sol

La plate-forme de force utilisée dispose 4 jauges de contrainte et mesure les forces et les moments de force dans leurs composantes triaxiales. Le CoP a été calculé à l'aide du logiciel MATLAB. L'aire de l'ellipse de confiance à 95% de tous les points d'excursion, ainsi que la vitesse moyenne de déplacement du CoP ont été calculées pour chaque sujet et pour les deux polarités GVS.

4.6.4. Analyse statistique

Des ANOVA à mesures répétées ont été calculées pour comparer les seuils des différentes méthodes (cutanée, mouvement sujet, mouvement exp., courbe de recrutement), polarités de stimulation ainsi que l'interaction entre méthode et polarité afin de déterminer si la différence entre les 4 méthodes est dépendante de la polarité de stimulation. Comme l'analyse n'a montré aucun effet d'interaction entre la méthode et la latéralité, le principal effet de la méthode et de

la latéralité a été analysé indépendamment à l'aide de tests de comparaison par paire. Pour déterminer si l'aire de l'ellipse de confiance à 95% augmente avec l'intensité de la stimulation pendant la stimulation et diminue après la stimulation, des ANOVA à mesures répétées ont été effectuées. Une corrélation de Pearson a également été effectuée pour vérifier s'il y avait une corrélation entre les intensités et l'aire de l'ellipse. Les mêmes analyses ont été menées pour évaluer si l'intensité de stimulation corrélait aux amplitudes des réponses SLR et MLR du muscle SOL D et à la vitesse de déplacement du CoP. Toutes les valeurs sont exprimées en moyenne \pm erreur standard de la moyenne (SEM). La signification statistique a été fixée à $\alpha = 0,05$. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide de SPSS version 25.0 (SPSS Inc, USA) pour Windows (Microsoft Corporation, USA).

Chapitre 5 – Résultats (Article scientifique)

Assessing head acceleration to identify a motor threshold to galvanic vestibular stimulation

Youstina Mikhail^{1,2}, Jonathan Charron², Jean-Marc Mac-Thiong³, and Dorothy Barthélemy^{1,2}.

1. *School of Rehabilitation, Université de Montréal, Canada*; 2. *Centre for Interdisciplinary Research in Rehabilitation of Greater Montreal, CRIR, Montreal, Canada*; 3. *Department of Surgery, Université de Montréal, Canada*; 4. *CIUSSS NIM, HSCM, Montréal, Canada*

Proof and correspondence to:

Dorothy Barthélemy, PhD, MSc, PT

School of Rehabilitation, Faculty of Medicine

Université de Montréal

Pavillon du Parc,

C.P.6128 Succ. Centre-ville

Montreal Qc, Canada, H3C 3J7

Phone: (514) 343-7712 Fax: (514) 343-6929

E-mail: dorothy.barthelemy@umontreal.ca

5.1. Avant-propos

Les auteurs de l'article intitulé «*Assessing head acceleration to identify a motor threshold to galvanic vestibular stimulation*» sont dans l'ordre Youstina Mikhail, Jonathan Charron, Jean-Marc Mac-Thiong, Dorothy Barthélemy. Cet article est soumis à la revue *Journal of Neurophysiology*

Contribution de Youstina Mikhail à l'article : Définition de la problématique, collecte et analyse des données, et rédaction de l'article.

5.2. Abstract

Galvanic vestibular stimulation (GVS) is used to assess vestibular system function, but vestibulospinal responses can exhibit variability depending on protocols or intensities used. Here, we measured head acceleration in healthy subjects to identify an objective motor threshold (MT) on which to base GVS intensity when assessing standing postural responses. Eighteen healthy right-handed subjects stood on a force platform, eyes closed, head forward. An accelerometer was placed on the vertex to detect head acceleration and electromyography activity of the right soleus (SOL) was recorded. GVS (200 ms; 1-4.5mA) was applied in a binaural and bipolar configuration. 1) GVS induced a biphasic accelerometer response at a latency of 15 ms. Based on response amplitude, we constructed a recruitment curve for all participants and determined the MT. Moreover, using the method of limits, a MT could be identified more rapidly. 2) No significant differences were observed between MT and perceptual thresholds reported either by the subject (sensation of movement) or the experimenter standing in front of the participant (perception of movement). 3) Correlations were observed between multiples of the objective motor threshold (0.5, 0.75, 1, 1.5xMT) and the 95% confidence ellipse area ($r=0.95$, $p=0.03$), the velocity of CoP displacement ($r=0.98$, $p=0.035$), and the medium latency response in the SOL ($r=0.7$, $p=0.045$). Hence, an objective motor threshold for GVS based on head acceleration was identified in standing participants. This approach complements current methods and could enable comparison of vestibular responses between individuals or in the same individual in different conditions or at different times.

5.3. Introduction

Somatosensory, visual, and vestibular afferents are essential for maintaining balance (Massion, 1992; Peterka, 2018). Deficits in visual and somatosensory function have been widely studied to determine mechanisms underlying impaired balance after a lesion to the central nervous system, but vestibular dysfunction can be difficult to evaluate objectively and quantitatively. Galvanic vestibular stimulation (GVS) has been used to assess how the vestibular system contributes to balance control. This technique involves delivering weak currents through surface electrodes placed on the mastoid processes behind the ears (Wardman & Fitzpatrick, 2002) to selectively stimulate vestibular afferents. Such analysis permits isolation of vestibular contributions to postural control from those of other sensory sources. GVS has been shown to evoke perceptual (Reynolds & Osler, 2012), oculomotor (Watson & Colebatch, 1998; MacDougall et al., 2002; Vaillean et al., 2011; Mackenzie & Reynolds, 2018) and postural responses (Day et al., 1997). However, an important **variability** is observed in responses evoked by GVS at a given intensity (Coats, 1973; Magnusson et al., 1990; Britton et al., 1993; Watson & Colebatch, 1998), making it difficult to quantitatively compare responses obtained in different individuals, from the same individual engaged in different tasks, differing contexts or time periods.

To circumvent this variability, several studies have used a constant intensity current level that is either sufficient to induce postural responses in all subjects (Ali et al., 2003; Wydenkeller et al., 2006; Liechti et al., 2008; Barthelemy et al., 2015) or to induce paresthesia (Wardman et al., 2003). Others have used a perceptual threshold based on movement perceived either by the subject or by an experimenter observing the subject while GVS is applied at increasing intensities (Inglis & Macpherson, 1995; Hlavacka et al., 1999; Bent et al., 2000). As it is based on perception, this type of measurement is likely very close to the threshold of activation of the vestibular system; however, it relies on an individual's perception and thus can cause uncertainty about the actual intensity at which the subject perceives a movement. Uncertainty can arise over whether an individual's perception is solely that of the movement, whether it reflects skin discomfort induced by the GVS, or whether the individual thinks he/she is moving due to anticipation of movement. There is also ambiguity when an experimenter observes participant movements, as

movement amplitude can be small or difficult to differentiate from ongoing body oscillation during standing, especially at lower stimulus intensities.

An alternate approach could be to detect movement onset induced by GVS using a motion sensor. The head is reportedly the first part of the body to tilt following GVS application (Fitzpatrick & Day, 2004). Thus, here we used a triaxial accelerometer mounted on the subject's head to measure head acceleration as a means to define motor threshold to the GVS (MT). We reasoned that application of GVS at multiples of this motor threshold would evoke muscular and postural responses with amplitudes correlated with stimulus intensity. We then compared the intensities obtained for the MT to the intensities obtained with perceptual thresholds. Finally, we determined whether multiples of MT are correlated to vestibular responses elicited in the electromyographic (EMG) activity of the soleus muscle (SOL) and in the center of pressure (CoP) measured on the force platform. This approach could enable comparison of vestibular responses between individuals or in the same individuals in different conditions or over time. It may also be useful in characterizing changes occurring in the vestibular system following injury or rehabilitation.

5.4. Methods

5.4.1. Participants

Nineteen healthy subjects (8 males, 11 females) aged 31.6 ± 3.8 years (range 19–41; mean \pm standard deviation (SD)) (height: 167.7 ± 10.1 cm, weight: 63.4 ± 10.1 kg) participated in the study. The experimental protocol was approved by the local ethics committee of the Center for Interdisciplinary Research in Rehabilitation (CRIR) of greater Montreal and was in accordance with the Declaration of Helsinki. Participants received oral and written information and gave written consent. Only right-handed subjects were chosen based on reports suggesting that lateralization of the vestibular system is based on handedness (Dieterich et al., 2003). Handedness was confirmed by the Edinburgh manual laterality test (Oldfield, 1971). Subjects with reported history of otologic, neurologic, cardiovascular, orthopedic, or traumatic disorders were excluded. Data acquisition took place in a quiet research laboratory.

5.4.2. Experimental design

Two experiments were performed. In Experiment 1, 11 subjects participated in two 3 h sessions, including rest periods, to determine MT and compare it with thresholds obtained with perceptual methods (cutaneous and movement perception). In pilot experiments, many subjects reported a stronger GVS sensation when the cathode is behind the left compared to the right ear, even when stimuli are applied at the same intensity. Thus, having two sessions enabled us to determine an objective motor threshold based on head acceleration for each GVS polarity and assess possible differences. In Experiment 2, 8 subjects took part in one 3h-session, including rest periods. The goal of Experiment 2 was to determine if amplitudes of the responses to GVS in EMG and CoP recordings were scaled to intensities relative to the objective motor threshold. Six subjects took part both in Experiments 1 and 2, described in detail below.

5.4.3. Instrumentation and evaluation

5.4.3.1. Galvanic vestibular stimulation

Binaural bipolar GVS was used to assess the vestibular system. GVS was delivered as a square pulse of 200 ms. The skin behind the ears (mastoid process) was prepared using abrasive paper (3M Canada Red DOT™ 2236, 18 mm Trace Preparation Line) and electrode cream (Genuine Grass EC2R Electrode Cream 100g). Then, 5 mm silver electrodes were embedded in the cream and fixed with adhesive tape (3M Transpore™ 2.5 cm). Cotton padding was applied over the electrodes and stabilized with a headband to ensure optimal contact with the skin. System impedance was then measured using a GRASS Electrode impedance meter EZM5C (Kilohms at 30 Hz). We aimed for an impedance at or below 1 K Ω to ensure low skin resistance to the current and decrease uncomfortable skin tingling induced by stimulation. Electrodes were connected to a constant-current stimulator (Digitimer Ltd. DS2A).

5.4.3.2. Accelerometer

Participants wore a tight adjustable bathing cap, and a triaxial accelerometer (46 grams; Crossbow CXLOZLF3 +/- 2g Module) was placed on the vertex and fixed to the cap with adhesive tape. The accelerometer's mediolateral x-axis was aligned with the tragus-tragus line distance and the antero-posterior y-axis was aligned with the line connecting the nasion with the inion. The point where these two lines cross was defined as the vertex of the head. The z-axis corresponded to the vertical with respect to gravity (see Figure 5.1). The accelerometer was set at 2 volts/gravity sensitivity. Proper head positioning was monitored by an experimenter standing next to the participant.

5.4.3.3. EMG activity

Vestibular responses were assessed in leg muscles by recording the EMG signal of right SOL using the Neurolog system (band-passed filtered 10–1000Hz, gain:100-1000) from surface electrodes (AmbuR BlueSensor M, ECG Electrodes) with an interelectrode distance of 1.5–2 cm. After preparing the skin with abrasive paper, electrodes were placed on the right SOL muscle, chosen for its involvement in producing postural responses at the ankle (Horak & Nashner, 1986; Fitzpatrick & Day, 2004). Electrodes were positioned parallel to muscle fibers according to

SENIAM guidelines (seniam.org; Hermens et al., 2000). A reference electrode was placed on the tuberosity of the right leg tibia.

5.4.3.4. Force platform

To assess changes in ground reaction forces induced by GVS, the subject stood on a force platform (AMTI, MiniAmp MSA-6, excitation 10V) for both parts of the study. The x-axis was mediolateral (platform length), the y-axis antero-posterior (platform width), and the z-axis vertical. Participants' feet were parallel to the y-axis (see Fig 1). The platform center was indicated with a cross sign (+), and the participant placed each foot on either side of the cross, at the level of the middle part of the foot. The force platform signal was amplified by 4000. GVS-induced perturbations did not present a falling risk, and a safety harness was not used. Nonetheless, an experimenter stood next to the subject to ensure safety and monitor foot and head position. Signals from the EMG, force platform, and accelerometer were sampled at 2000 Hz and recorded on a computer using Signal 6.02 software for online and offline analysis (CED micro 1401 interface, Cambridge Electronic Design Ltd., UK).

5.4.4. Experiment 1: Determination of an objective motor threshold for GVS

5.4.4.1. Participants

Eleven participants were recruited (6 M, 5 F) ranging in age from 19 to 38 years old (mean \pm SD=26 \pm 6 years old) with height between 163 and 180 cm (mean=172.2 \pm 6.4 cm) and weight between 48 and 75 kg (mean=61.2 \pm 10.3 kg). Experiments spanned two sessions to assess effects of GVS polarity: GVS was applied using the cathode behind either the right (one session) or left (other session) ear. The order of polarity sessions was randomized for each subject.

5.4.4.2. Experimental protocol

In each session, perceptual thresholds were assessed first, followed by determination of the objective motor threshold.

1) Assessment of perceptual threshold

- Task

Subjects wearing flat shoes without heels stood blindfolded on a force platform (AMTI), head forward, eyes closed (Figure 5.1 A). Arms were extended vertically, and the distance between feet was 50% of the pelvic width, as measured by calipers at the level of the greater trochanter. Head and body position were monitored by the experimenter.

- Assessment procedure

Both cutaneous and movement perception thresholds were determined for each subject with the method of limits. Using a ramp-up approach (steps of 0.1 mA at a frequency of 0.2 Hz) GVS intensity was gradually increased. Subjects were asked to first report cutaneous tingling on skin under GVS electrodes and then state when they felt their body moving in response to GVS. Simultaneously, the experimenter stood in front of the subject and recorded the first stimulation intensity of GVS that elicited a body sway from the participant (a quick movement toward the cathode followed by a movement toward the anode side). Then, stimulation intensity was increased above cutaneous and perceptual thresholds previously determined and decreased gradually (0.1 mA; 0.2 Hz). The subject was asked to state the moment they stopped perceiving GVS-induced body sway and skin tingling, while the experimenter noted the last stimulation intensity at which he perceived GVS-dependent movement. Overall, three perceptual threshold values were determined: 1) cutaneous, 2) subjective movement perception (movement-subject), and 3) experimenter movement perception (movement-experimenter). The value of each was determined by averaging thresholds obtained with ramp-up and ramp-down approaches. This step was repeated in both sessions.

2) Assessment of objective threshold

- Accelerometer Recruitment Curve

In the same setup, a recruitment curve was constructed based on the accelerometer signal. Nine conditions were tested in random order: a control condition (no stimulation: 0 mA) and eight conditions in which GVS was applied at intensities ranging between 0.5 and 4.5 mA (0.5, 1, 2, 2.5, 3, 3.5, 4 and 4.5 mA). For each condition, GVS was applied 10 times in random order and each of the 10 stimuli was separated by at least 5 seconds. A pause was taken halfway through data acquisition to prevent leg muscle fatigue. For each stimulation, response amplitude was assessed

using the accelerometer. A response was determined when the peak-to-peak amplitude exceeded the mean level of baseline activity (no stimulation) by 1 SD (see Figure 5.2.). The first intensity at which 50% of the responses exceeded 1 SD was defined as the preliminary threshold. To determine the objective motor threshold (T) with a precision of 0.1 mA, we then tested four intensities spaced by 0.1 mA intervals above and/or below the preliminary threshold. Participants were stimulated 10 times at each intensity in random order. A new recruitment curve was constructed based on the accelerometer's peak-to-peak GVS responses. The intensity at which 50% of the stimuli exceeded +1 SD of baseline activity was chosen as the objective motor threshold for the GVS.

- Rapid objective threshold

In a protocol more rapid than the one described above; intensity was gradually increased (by 0.2 mA increments) until a biphasic response to GVS along the mediolateral axis of the accelerometer was observed (amplitude >1SD from the mean baseline activity for more than 10 ms). Then, stimulation intensity was decreased by 0.1 mA increments until the response faded. The minimal intensity at which 3 of 5 biphasic responses occurred was identified as the objective motor threshold (MT). Although this method slightly overestimates the threshold, we chose to observe 3 of 5 rather than 5 of 10 to decrease the duration of testing while ensuring that a response occurred at least 50% of the time.

5.4.5. Experiment 2: Applicability of the accelerometer threshold to relative intensities

5.4.5.1. Participants

Eight participants took part in this experiment (3 M, 5 F). Age ranged from 19 to 41 years (24 ± 4 years old), height between 160 and 175 cm (170.4 ± 5.2 cm), and weight between 57 and 73 kg (65.6 ± 9.8 kg).

5.4.5.2. Experimental protocol

- Task

Participants were blindfolded and stood barefoot on a force platform (AMTI), head forward, arms along the body, and feet together. This position was used for Experiment 2 (feet together and barefoot) to increase instability and induce larger displacements in participants (Bacsi & Colebatch, 2005), which would facilitate comparison of responses at each intensity tested. In this position, a recruitment curve was first constructed, and the objective motor threshold was determined. Four different intensities of GVS were assessed: 0.5 T, 0.75 T, 1 T, and 1.5 T. For each intensity, an acquisition was conducted including 30 trials with stimulation and 30 control trials (without stimulation) were randomly interleaved with a minimum interstimulation intervals of 8 seconds. The order of the 4 acquisitions was randomized for each subject. A recruitment curve was constructed. In all acquisitions, EMG of the right SOL and ground reaction forces were recorded.

5.4.6. Data Analysis

5.4.6.1. Accelerometer

The accelerometer showed a biphasic response induced by GVS. The response was larger on the mediolateral axis, as it corresponded to the mediolateral direction of the GVS-induced perturbation with the head facing forward. To identify the response, mean baseline activity was calculated as the level of ongoing EMG activity over 200 ms prior to stimulation. Response onset was determined as the first time point at which the signal either dropped below or rose above 1 SD of the mean baseline activity for a minimum of 10 ms. The offset corresponded to the first time point at which the signal crossed back to the mean baseline activity. The peak-to-peak response amplitude was averaged for each intensity tested along the mediolateral and anteroposterior accelerometer axes. As responses on the mediolateral axis were larger and in line with the direction of stimulation applied, those signals were used to determine motor threshold.

5.4.6.2. EMG responses to GVS

To determine the effects of GVS on EMG, control and stimulation trials (30 each) were rectified and averaged separately for each stimulation intensity. Both were graphically superimposed to visually characterize short (SLR) and medium (MLR) latency responses. Response

latency, duration, and amplitude were then determined for each subject. The onset of each phase of the response was determined at the first time point when the EMG signal either dropped below or rose above 1 SD of the mean baseline activity measured on the control trials for a minimum of 10 ms. The offset corresponded to the first time point at which the signal crossed back to the mean baseline activity. We defined response phase duration as the time between onset and offset. To quantify response amplitude, the area between response onset and offset was calculated using Signal 6.02 software. EMG was normalized on the average EMG amplitude of the control trials over the same time period.

5.4.6.3. Ground reaction forces

The platform had four strain gauges and could measure force as well as force moments in triaxial components. The CoP and its components [CoPx (mediolateral axis) and CoPy (anteroposterior axis)] were calculated using MATLAB-based custom-made software. The area of the 95% confidence ellipse of all excursion points (Schubert & Kirchner, 2014), as well as the mean CoP displacement velocity, were calculated for each subject and for both GVS polarities.

5.4.7. Statistics

Repeated measure ANOVAs were conducted to compare thresholds of different methods, polarity of stimulation (cathode behind the left or right ear), and interactions between method and laterality to determine whether the differences detected among the four methods were dependent on polarity of stimulation. Since we observed no interaction effect between method and laterality, the primary effects of the method and laterality were analyzed independently using pairwise comparison tests. Repeated measure ANOVAs were conducted to assess changes in the 95% confidence ellipse area with stimulation intensity. A Pearson correlation was also calculated to determine potential correlation between GVS intensities and the 95% confidence ellipse area. Comparable analyses were conducted to evaluate potential correlation of stimulation intensity with CoP speed or with vestibular responses in the right soleus (SLR, MLR). All values are expressed as mean \pm standard error of the mean (SEM). Statistical significance was set at $\alpha=0.05$.

All analyses were conducted using SPSS version 25.0 (SPSS Inc., USA) for Windows (Microsoft Corporation, USA).

5.5. RESULTS

5.5.1. Determination of a threshold based on accelerometer response

As a first step in determining a motor threshold to galvanic vestibular stimulation, we applied GVS in healthy subjects while assessing head acceleration with an accelerometer positioned on the vertex (Fig. 1A, B; see Methods). Following application of a bipolar binaural GVS pulse, we detected a biphasic accelerometer response with a latency of 15 ms. In data derived from a single subject (Figure 5.2 A), the amplitude of the biphasic response increased with stimulation intensity along the mediolateral axis. The first phase of this response illustrates a quick head movement toward the cathode followed by a movement toward the anodal side, corresponding to the second phase. The peak-to-peak amplitude of each biphasic response was calculated and used to construct a recruitment curve (Figure 5.2 B). As detailed in the Methods section, we identified the intensity at which at least 5 of 10 responses exceeded the mean+1SD as the preliminary threshold. Then, intensities with increments of 0.1 mA were used to construct a refinement curve around the preliminary threshold (Figure 5.2 C). Using this procedure, we determined a clear objective motor threshold to GVS for each of the 11 participants, based on responses along the mediolateral axis (see supplementary Figure 5.1).

5.5.2. Comparison with perceptual thresholds

Next, we compared the MT obtained above with GVS thresholds obtained using cutaneous and movement perception. To do so, we first determined the intensity at which subjects perceived stimulation on the skin behind the ears (cutaneous) as well as when they perceived head and body movement (movement-subject). Thirdly, an experimenter standing in front of the subject recorded the intensity at which movement was induced by GVS (movement-exp). Mean thresholds determined for each subject are shown in Supplementary Table 5.1 and 5.2.

Figure 5.3 A shows the mean intensity of GVS obtained for cutaneous, movement-subject, movement-exp thresholds and the MT for 11 subjects. Group data analyses show that the GVS cutaneous threshold (mean=0.57 ± 0.07mA) was, as expected, significantly lower than the movement-subject threshold (1.33 ± 0.11mA), the movement-exp threshold (1.40 ± 0.15), or the recruitment curve threshold (2.13 ± 0.17mA; p=0.001; 0.006; 0.000, respectively). We observed no significant differences between thresholds obtained with movement-exp, movement-subject (p=1.000) or recruitment curve (p=0.129) methods. Although we often detected a lower threshold with the movement-subject compared with the recruitment curve method, that difference was not significant (p=0.057). Moreover, as most subjects stated that the GVS sensation differed depending on laterality of the cathode, we compared the threshold obtained for each condition (whether the cathode was behind the right or left ear) using all four methods. The threshold obtained when the cathode was behind the right ear was significantly higher than that obtained when it was behind the left ear with the cutaneous (R=0.74 ± 0.1, L=0.5 ± 0.08; p=0.016) and recruitment curve (R=2.6 ± 0.19, L=2.06 ± 0.2; p=0.034) methods, but not with the movement-subject or movement-exp methods (p>0.05 for both). Overall, the threshold obtained with the recruitment curve technique did not significantly differ from that obtained by movement perception either by subjects or experimenters. Nonetheless, we observed higher amplitudes for recruitment curve thresholds, which could be due to habituation to the GVS.

To assess this possibility, we examined the amplitude of responses to the 10 stimuli applied randomly at a given intensity during the recording. The peak-peak amplitude of each trial has been calculated in percentage of the first response amplitude of the corresponding stimulation intensity (100%). Figure 5.4 shows that participants did not react similarly to the GVS: 5/11 participants showed habituation (response amplitude decreased with number of stimulation pulses; Fig.4 A), while 3/11 showed mixed behavior, with responses decreasing with time at certain intensities and increasing with time at other intensities (Fig.4 B). Lastly, 3/11 participants displayed lack of habituation and showed stable responses throughout the assessment period (Fig.4 C). Hence, habituation was detectable in most subjects, which may explain the higher amplitude of the motor threshold when determined using the recruitment curve method.

5.5.3. Rapid objective threshold

As it took time (12-15 minutes) to determine the objective motor threshold using a recruitment curve, we devised a more rapid procedure to identify the threshold, as described in Methods. Figure 5.3 B shows that thresholds obtained using the rapid approach did not differ significantly from those obtained with a recruitment curve, regardless of whether the cathode was behind the right or left ear (R: $p=1.00$; L: $p=1.00$). Furthermore, we observed no difference in the rapid objective threshold between either polarity ($p>0.05$ for all). Further analysis revealed no statistically significant difference between the rapid objective threshold and both perceptual thresholds for either polarity of stimulation ($p>0.05$ for all). Importantly, using the more rapid approach, the time taken to assess the MT was the same as that taken to determine a threshold based on the perception of either the subject or experimenter. Thresholds obtained for each participant for all methods are shown in Supplementary Table 5.1 and 5.2.

5.5.4. EMG responses induced by intensities relative to the objective thresholds for GVS

To validate the relevance of the MT described in Experiment 1, multiples of the threshold obtained (0.5, 0.75, 1, and 1.5 x MT) were used in Experiment 2 and applied to each subject. To do so, we recorded EMG responses to GVS in the right soleus muscle (SOL) in standing subjects. Figure 5.5 A shows data relevant to a single subject (cathode behind the right ear/anode behind the left, head facing forward). EMG responses showed a triphasic pattern starting with an inhibitory short latency response (SLR) (onset= 64 ± 3 ms), followed by a facilitatory MLR (onset= 98 ± 2 ms), and completed by a long latency response (LLR). LLRs were not further analyzed as only three subjects showed them, a number too small to perform statistical tests. Figure 5.5 B shows the normalized EMG area for the four intensities relative to the threshold, in addition to the control condition (no stimulation; 100%) for both the SLR and MLR of the right SOL. SLR amplitude differed significantly from the control for all intensities used ($p<0.05$; see Table 5.3), and decreased with increasing intensities, dropping from 92.56% for 0.5 MT, to 90.07% (0.75 MT), to 80.66% (1 MT), and to 74.32% for 1.5 MT. However, we observed no significant correlation

between stimulation intensity and SLR amplitude ($r=0.76$, $p=0.2$). For the MLR, response amplitude also differed significantly from control at all intensities used ($p<0.05$ for all). MLR response amplitude increased with intensity, starting from 109.14% (0.5 MT) and rising to 113.19% (0.75 MT) to 124.24% (1 MT) and finally to 131.78% (1.5 MT). We observed a positive correlation between stimulation intensity and MLR amplitude ($r=0.7$; $p=0.045$). Table 5.2 shows characteristics of participant responses (latency, amplitude, duration), and Table 5.3 shows significant differences between each intensity for both SLR and MLR.

5.5.5. CoP responses induced by intensities relative to objective thresholds for GVS

In parallel to EMG activity, CoP excursion was recorded to determine if multiples of the MT correlate positively with the amplitude of the vestibular responses. Application of GVS induced a deflection in the X- and Y-axes of the CoP that is first detected at 65 ms. Figure 5.6 A shows that CoP excursion was larger with increasing intensity for a representative subject. Similarly, the 95% confidence area of CoP displacement also increased with intensity during the 200 ms pulse (Figure 5.6 B, left panel). Group data confirmed these results as the ellipse area positively correlated with intensities relative to the threshold (Figure 5.6 C; $r=0.95$, $p=0.03$). After stimulation offset, GVS effect was assessed for an additional 800 ms. Figure 5.6 D shows that during this period, the ellipse area decreased as the amplitude of the stimulation increased. Although no significant correlation was found between amplitude of the stimulation and ellipse area in this 800ms period ($r=0.88$, $p=0.7$), the ellipse area measured at 0.5 MT differed significantly from that at 0.75 MT ($p=0.046$), 1 MT ($p=0.032$) and 1.5 MT ($p=0.008$).

CoP velocity was also assessed, and changes were only observed for CoPx; no changes were observed for CoPy velocity (Figure 5.7 A, light gray trace). Responses in CoPx velocity show a triphasic pattern with slightly increased velocity on the cathode side (first peak), then a larger increase on the anode side (second peak), and then again, a large increase on the cathode side (third peak). Only the first peak was detected during stimulation (shaded area in Figure 5.7 A), while the second and third peaks occurred after stimulation ended. Group data show that only the peak that occurs during stimulation is correlated with intensities relative to the threshold

(Figure 5.7 B; $r=0.98$, $p=0.035$). Furthermore, the amplitude of the first peak obtained at 0.5 T differed significantly from that at 1 T ($p=0.025$) and 1.5 T ($p=0.000$). The amplitude at 0.75 T differed significantly only from that at 1.5 T ($p=0.007$). We observed no correlation between intensity and amplitude of the second and third peaks (Figure 5.7 C and D). Individual data for CoP speed and 95% ellipse area is shown in Supplementary Table 5.3 and 5.4.

5.6. Discussion

Here, we used an accelerometer to detect and quantify head acceleration induced by GVS with the goal of determining a quantitative, objective motor threshold for GVS (MT). Our primary findings are as follows. 1) We determined an objective motor threshold in this manner by measuring biphasic responses induced by GVS. 2) We obtained recruitment curves based on the signal measured along the accelerometer's mediolateral axis in all subjects tested. 3) The objective motor threshold based on the recruitment curve did not differ statistically from thresholds obtained based on the perception of movement by either the subject or an experimenter 4) We also devised a more rapid protocol to determine an objective and reliable motor threshold to GVS, without needing to construct a recruitment curve. 5) Multiples of the motor threshold correlated positively with amplitudes of the EMG responses in the right SOL, the area of the ellipse covering 95% of the CoP excursion, and the first peak of velocity of CoP displacement. Overall, these results support the relevance of an objective motor threshold based on head acceleration as a means to determine optimal GVS intensity.

5.6.1. Involvement of the vestibulocollic reflex in responses recorded by the accelerometer

Following GVS application, we observed biphasic accelerometer responses at a latency of 15 ms. The vestibular system plays a critical role in head stabilization by sending projections to neck muscles (Wilson et al., 1995; Uchino et al., 1997). Previous studies showed that following acoustic stimulation, a biphasic response at a 13 ms latency in sterno-cleido-mastoid muscles (Colebatch & Halmagyi, 1992; Colebatch et al., 1994) could be observed, but disappeared following resection of the vestibular nerve (Watson & Colebatch, 1998). The authors concluded

that these responses were of vestibular origin and underlie the vestibulocollic reflex (Watson & Colebatch, 1998). This reflex is likely to contribute to responses observed on the accelerometer.

5.6.2. Differences between motor threshold and perceptual thresholds

The vestibular system is a sensory system, and as such a perceptual threshold could better reflect its activation. However, it is difficult to monitor a distinct vestibular sensation, and thus participants to GVS studies are often asked to detect the first intensity at which they sense movement, as a threshold of vestibular activation. However, it is not always clear what this perception consists of, and if this perceptual threshold reflects solely the individual's perception of the movement, or also the skin discomfort induced by the GVS, or the anticipation of movement expected by the individual. Furthermore, participants were tested while standing, and the natural body sway inherent to that posture made it difficult for an experimenter standing in front of the subject to identify very small GVS-induced head and body tilts. Thus, although this technique is likely to more accurately detect vestibular activation, such uncertainty may be more of a concern when comparing different subjects or the same subject in different conditions. In the current study, we determined an objective motor threshold based on the detection of head acceleration induced by GVS. We observed no statistically significant difference between perceptual and objective motor thresholds, suggesting that our approach accurately assesses vestibular function. We did, however, observe that in general the mean intensity obtained with the motor threshold was higher than perceptual thresholds. We conclude that the objective motor threshold likely overestimates the actual vestibular threshold, namely, the intensity at which vestibular afferents are activated.

Recent studies show that the onset of vestibular activation is around 0.4–0.6 mA in monkeys (Kwan et al., 2019), which is thought to be 30–60% lower than in humans due to differences in morphology of vestibular organs, head size, and skull thickness. Here, the objective motor thresholds assessed in different subjects were greater than the intensities expected. Furthermore, we observed an important variability in both perceptual and objective motor thresholds within the participants, which could be explained by several factors. First, multiple

sensory sources contribute to postural control in a standing condition and may be weighted differently depending on the individual or context: the contribution of vestibular signals to postural control can vary even if vestibular sensors are consistently activated to a stimulus at much lower intensities (Day & Cole, 2002, Wardman et al., 2003). Also, GVS is an artificial stimulus that activates most sensory afferents simultaneously. Such patterns of stimulation do not occur during natural movements, such as quiet standing (Fitzpatrick et al., 1996). Therefore, the brain must interpret an abnormal sensory stimulus that may conflict with stimuli naturally encountered when standing.

Another explanation may reside in the way the brain translates signals from sensory receptors into appropriate motor and behavioral responses. Following stimulation, the vestibular nerve transmits information to the vestibular nuclei, which project information relevant to skeletal movement and balance to central targets (such as oculomotor nuclei, reticular and spinal centers, vestibular regions of the cerebellum, and the thalamus). Therefore, induction of a characterizable motor response to GVS (measured by head movement, body sway, or muscle activity) via this network may require higher stimulation intensities. Also, relevant to the recruitment curve is the number of stimuli and the longer duration of the acquisition period compared to the other methods, which tends to promote habituation.

5.6.3. EMG and CoP responses correlate positively with stimulation intensity

The amplitude of the MLR response in SOL EMG, of the CoP ellipse area, and of the CoP speed during stimulation were significantly and positively correlated to multiples of the objective motor threshold obtained. However, we observed no correlation of SLR response amplitude with multiples of the objective threshold, for reasons that remain unclear. Several studies report different modulations of the amplitude of the SLR and MLR following modification of stimulation parameters or exposure to different tasks (Britton et al., 1993; Cathers et al., 2005). Analyses from these studies suggest that SLR might result from activation of the reticulospinal tract, while MLR reflects transmission in the vestibulospinal tract (Grillner et al., 1971; Cathers et al., 2005). Thus, different and parallel mechanisms conveying SLR and MLR responses may account for our observations.

In assessing CoP excursion, we also observed that changes in response to stimulation also occurred after stimulation ended. These responses are likely to reflect the recovery of balance following GVS-induced perturbation. Son et al. (2008) characterized balance responses in standing individuals looking straight ahead using short duration GVS (20 ms). They measured both EMG and center of gravity displacement and noted a prolonged balance response that was most evident on the center of gravity and exceeded 1s (mean 3 s; peak at 1.2 s). We likely observed a corresponding response here that continued well after the GVS has stopped. However, it is not clear why such large deviations in COP occur at the offset of stimulation in the case of subthreshold stimuli or why did these CoP deviations decrease in size as intensity increases. As we did not record kinematics in the current study, we cannot draw conclusions about behavioral correlates or observable movement corresponding to such CoP deviation.

To our knowledge, no study has yet assessed the effect of stimulation intensity on the balance responses following stimulation offset. In relation to this, previous studies have noted the presence of responses on the EMG following the stimulus offset (off-responses, Watson et al 2003), but did not report similar changes with increasing intensities.

5.6.4. Motor threshold based on head acceleration compared to published values

Approaches to assessing vestibular responses to GVS vary greatly in the literature. Previous studies have used predetermined intensities of stimulation large enough to induce postural responses in all subjects, such as reports from Ali et al. (2003; 2mA, 400 ms), Wydenkeller et al. (2006; 4mA; 400ms), Liechti et al. (2008; 400ms, 3mA) and Barthelemy et al. (2015; 4 mA, 200 ms). However, amplitude of the responses evoked varied greatly from subject to subject. Other investigators have used very low intensity stimulation, either at or below the cutaneous threshold (Cauquil et al., 1998; Wilkinson et al., 2005, 2008), for prolonged periods (e.g. 20 min) to induce postural responses. Most studies, however, have evaluated vestibular threshold using the staircase method, in which threshold is determined based on visible body sway judged by an experimenter in conjunction with the participant's subjective feeling of disorientation. Using this method, several authors report values for vestibular threshold between 0.2 and 0.8 mA (Inglis et al., 1995; Hlavacka et al., 1999; Bent et al., 2000; Thomas & Bent, 2013). Other studies have

focused on measuring eye-movement responses to GVS using nystagmography (Straub & Thoden, 1992) or ocular torsion movements (Mackenzie & Reynolds, 2018). These methods provide objective thresholds and are reliable given that the vestibulo-ocular reflex is a simple arc reflex that occurs at very short latency. Notably, Cauquil et al. (2003) showed thresholds from 0.1 to 0.9 mA to GVS. One possible reason for the lower values of intensity in these previous studies is the duration of stimulation, which was longer than the pulse duration used here, ranging from 3 to 8 seconds. A more recent study found perceptual vestibular thresholds in sitting and lying healthy subjects to range between 1.76-1.9mA with stimuli durations of 500, 1000 and 2000 ms (Ertl et al., 2018) These values are comparable to those reported here in standing subjects, tested with a stimulation duration of 200ms.

5.6.5. Determining a motor threshold relevant for the ongoing task

Vestibular perceptual thresholds are thus widely assessed but are not always used to assess the effect of GVS in specific tasks. For example, Lobel et al. (1998) determined that the vestibular threshold in seated or supine healthy subjects ranged from 1.2 to 1.6 mA (mean 1.5mA). However, to enable reliable activation of cortical areas the authors used a stimulus intensity 0.5mA less than the individual pain threshold to GVS, which ranged from 3.5 to 4.7 mA (mean=4.1mA). This approach raises a question about the possibility of determining a GVS intensity to induce an optimal response depending on the task and outcomes measured.

In the current study, the outcomes of interests were EMG activity from SOL and CoP from ground reaction forces. It may be more optimal to measure threshold directly based on the outcome of interest. EMG recording is a straightforward method to detect GVS effect. However, it can be difficult to observe a clear EMG response to only one GVS pulse, making averaging of multiple stimuli necessary, as was shown by others (Lam et al., 2016). These conditions limit use of single-sweep EMG to determine motor threshold but could be circumvented by averaging few stimuli per intensity. Detecting an objective motor threshold using the CoP calculated from the force platform is, however, an option for future analysis, as responses to a single GVS pulse can be detected in the CoP along the mediolateral axis, which is aligned with the stimulation vector of the GVS.

5.6.6. Asymmetries between left and right thresholds

The vestibular sense is characterized by a hemispheric dominance and is located in the right hemisphere in right-handers and the left in left-handers, as supported by previous studies (Dieterich et al., 2003). Asymmetries between right and left thresholds have also been demonstrated previously (Bent et al., 2000). Accordingly, we anticipated that threshold values evaluated here might differ depending on what side the cathode was placed. However, such differences were significant only for the objective motor threshold based on the recruitment curve and the cutaneous threshold. It is not clear why only these two methods reflected a difference. One possible explanation for the lack of left-right difference in the movement-subject, movement-experimenter and the rapid motor thresholds may be that vestibular dominance does not impact basic vestibular functions such as vestibulo-ocular, vestibulocollic and vestibulospinal responses. Instead, vestibular dominance might be mostly applicable to "superior" vestibular functions like spatial memory (Brandt & Dieterich, 2015).

5.6.7. Applicability and relevance of the motor objective threshold based on head acceleration

The method used to determine objective motor threshold here is fast, reliable, and objective and was successfully applied to all participants tested. It also decreases uncertainty inherent to methods that rely on perceptual thresholds to reflect vestibular activity.

However, the motor threshold overestimates the vestibular threshold and there were significant responses already at 0.5 MT on the EMG and CoP when averaging the effects of 30 stimuli. This is because of the criteria used to determine threshold, at least 50% of the stimuli should evoke a clear response. The criteria we applied is used to determine thresholds with other methods, such as transcranial magnetic stimulation (TMS), which is widely used to assess corticospinal tract excitability (Rothwell, 1997). Since the vestibular threshold is likely to be overestimated with the method proposed, subthreshold intensities could be used to assess and characterize more subtle phenomena, as is done with subthreshold TMS (Petersen et al., 2001). Indeed, stimulating at subthreshold intensities can induce inhibition of the corticospinal system

and can be detected by averaging EMG signals (Petersen et al., 2001; Barthelemy & Nielsen, 2010). A similar approach could be used with GVS.

Nonetheless, as the values obtained for the objective motor and perceptual thresholds are similar, there might not be a clear advantage of using the objective motor threshold in single session studies. A relevant application might be in studies assessing and comparing different group of individuals or assessing the same individuals over time or in different tasks or condition. The clear biphasic response observed makes this method highly reproducible and reliable. “Notably, its application could complement clinical diagnostic tools to allow assessment of severity of a vestibular lesion or recovery of vestibular function (by comparing pre vs post treatment). Notably, GVS is already used to assess deficits in patients with vestibular pathologies (Tax et al., 2013; Welgampola et al., 2013). Also, continuous GVS stimulation applied at 1 mA in patients with stroke or hemineglect promotes postural realignment (Saj et al., 2006; Oppenlander et al., 2015; Lopez, 2016). Availability of a means to determine an objective motor threshold could be useful in devising optimal parameters of stimulation for assessment of the pathology and of the effects of different interventions. Further experiments would be useful in order to well establish the applicability of the accelerometer’s threshold in different populations”

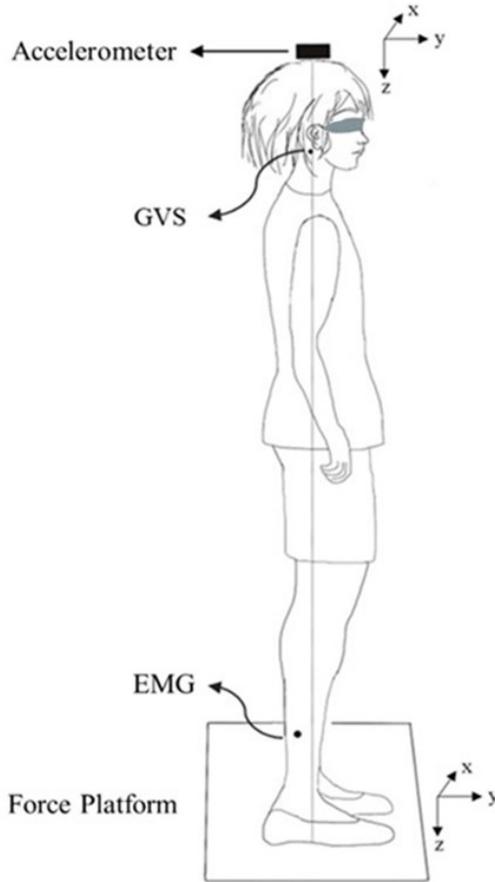
5.6.8. Limits

One limitation to our analysis is that we recruited only right-handed individuals and tested only one task; thus, the approach requires future testing in left-handed individuals and in different postural tasks. Also, rather than asking an experimenter to ensure proper positioning of head and feet, a more robust technique could be used, such as a goniometer placed on the head. Lastly, responses were only evaluated along the mediolateral axis of the accelerometer without taking into account responses on the anteroposterior axis. Larger responses were observed along the mediolateral axis as it corresponded to the stimulation direction of GVS. However, when disregarding responses on the y axis, accelerations were not necessarily evaluated along the vector direction of maximum response, which could also contribute to the overestimation of the GVS threshold. Threshold estimates could rather be based on the maximum horizontal-plane acceleration by combining responses on both the X and Y axes and should be further explored.

5.6.9. Conclusion

We were able to determine a quantifiable, motor vestibular threshold based on head acceleration induced by the GVS in standing healthy subjects. This method is fast, valid, and objective. In the future, reproducibility of the method should be assessed to confirm its reliability in repeated vestibular assessments. Our approach could also complement methods used to evaluate vestibular function in different populations with central nervous system lesions and may help identify optimal parameters applicable to vestibular therapies.

A



B

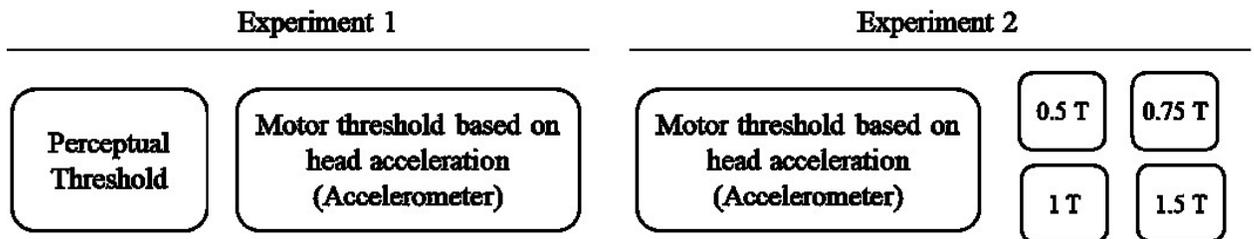


Figure 5.1. Overview of the experimental procedures. A. The schematic view of the experimental setup. A triaxial accelerometer was placed on the subject’s vertex on the top of the head. The electrodes of the galvanic vestibular stimulation (GVS) were placed on the mastoid behind each ear, and an EMG on the right soleus muscle was recorded while the subject was standing on a force platform, head facing forward, eyes closed, and feet at 50% pelvic width apart in experiment 1 (or feet together in experiment 2). B. Experimental design: Time course of the experimental procedures during each session (3 h).

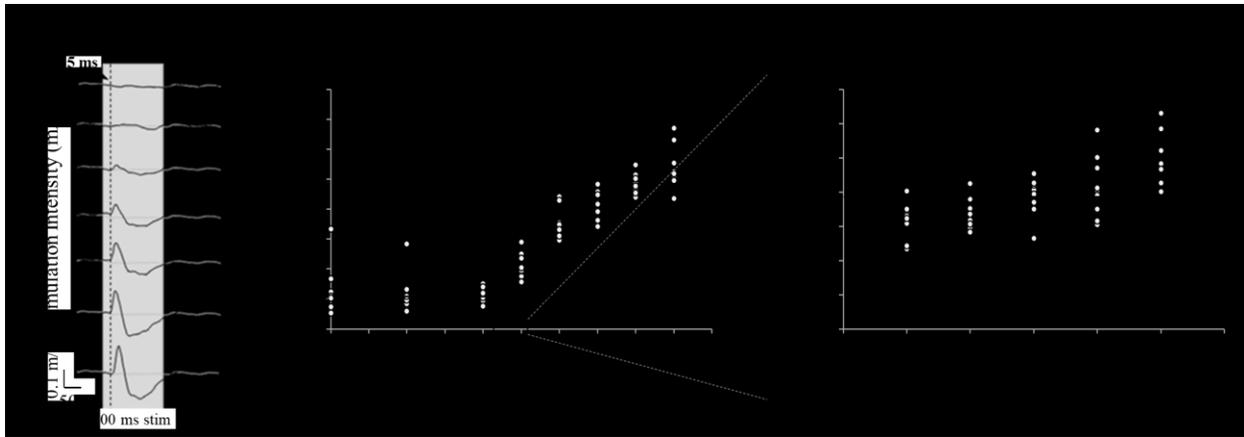


Figure 5.2. Determination of an objective motor threshold (MT) for GVS using the accelerometer recruitment curves in a representative subject. A. The accelerometer placed on the vertex while the head is facing forward allows the detection of the acceleration of the head induced along the mediolateral axis. The accelerometer response to GVS can be observed as a biphasic shape with a latency of 15 ms (shown by dashed vertical lines) after stimulation onset. The shaded area corresponds to the 200 ms duration of the GVS pulse. Because GVS induces specific postural sway, the first response phase of the accelerometer is usually toward the cathode, and the second phase is toward the anode's side. As the intensity of stimulation increases between 0.5 and 4 mA, the accelerometer's mediolateral response increases. Each trace represents an average of 10 sweeps of the same stimulation intensity. B. A recruitment curve was constructed for each subject using eight different stimulation intensities, but for this specific subject data was not collected at 0.5mA. For each intensity condition the GVS stimulus was applied 10 times and stimuli were spaced by at least 5 seconds. The mean of the control state (no stimulation) is indicated by the solid horizontal line. The dashed line represents +1SD. A preliminary zone of threshold is determined around the intensity at which at least 5 out of 10 stimuli were above the dashed line (2.5 mA in this example). C. A refinement curve was recorded for the intensity previously selected in part B. The arrow indicates the chosen threshold, which is the first intensity where 5 out of 10 responses were above the dashed line.

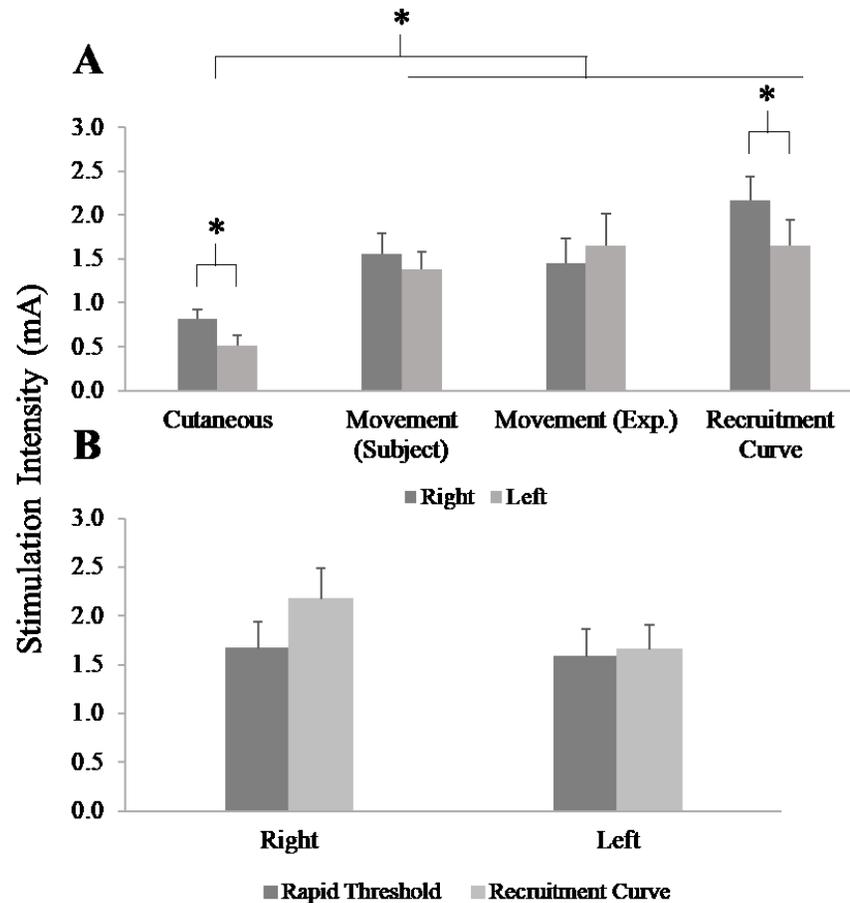


Figure 5.3. Comparison of different GVS threshold determination methods - group data. A. Different perceptual thresholds (cutaneous, movement detected by the subject, movement detected by an experimenter), as well as the threshold obtained by the recruitment curve based on responses on the accelerometer, were calculated for all subjects. The thresholds were recorded for both conditions while the cathode was placed behind the right ear (dark gray columns) or behind the left ear (clear gray columns). B. Comparison of rapid objective threshold and recruitment curve methods. Data corresponding to the rapid objective threshold are in dark gray, and data corresponding to the recruitment curve are in light gray. No difference is observed whether the cathode is behind the right or left ear. Mean values are shown in Table 5.1, and details of the group data can be found in Supplementary Tables 1 and 2. The error bars represent the standard error of the mean (SEM).

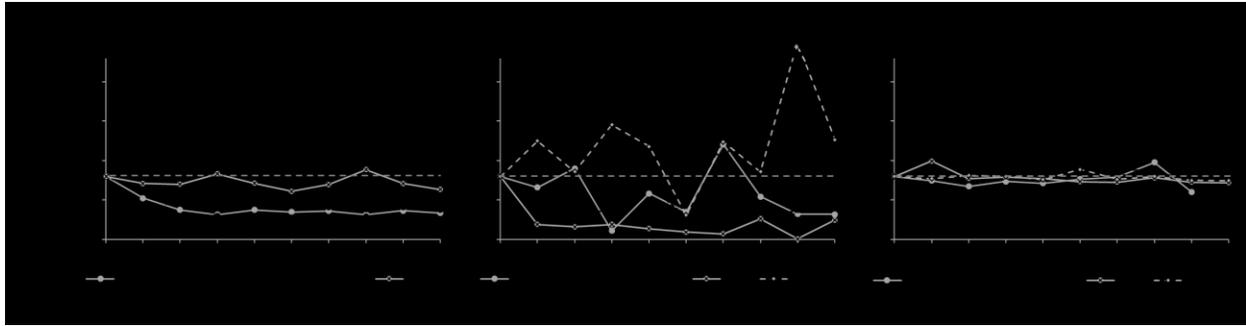


Figure 5.4. GVS habituation effect during 10 stimuli for 5 representative stimulation intensities.

The amplitude of the responses was calculated according to the amplitude of the first response (horizontal dashed line at 100%) for each stimulation intensity. The 11 subjects of experiment 1 have not all shown the same effect to GVS. The majority (5 subjects) have shown habituation similar to the representative subject in A. Three subjects have shown a mixed pattern like the representative subject in B, and another 3 subjects have shown a stable pattern with no habituation effect as represented in C.

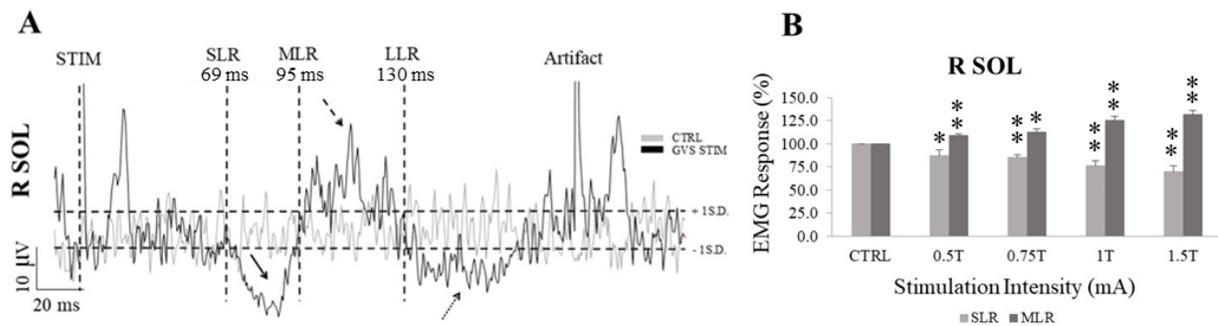


Figure 5.5. EMG-induced responses in the right Soleus muscle. A. GVS (1.5T; 4mA) produces a short latency inhibitory response (SLR), indicated by a black solid arrow, which is followed by a medium latency response (MLR), indicated by a dashed arrow, in addition to an inhibitory LLR, indicated by the dotted arrow on right soleus (R SOL). The EMG trace illustrates an average of 30 trials for a representative subject during GVS stimulation (STIM) and quiet stance with no stimulation (CTRL). B. SLR and MLR data are shown for the eight subjects tested. The error bars represent the standard error of the mean (SEM). * for $p \leq 0.05$; ** for $p \leq 0.01$.

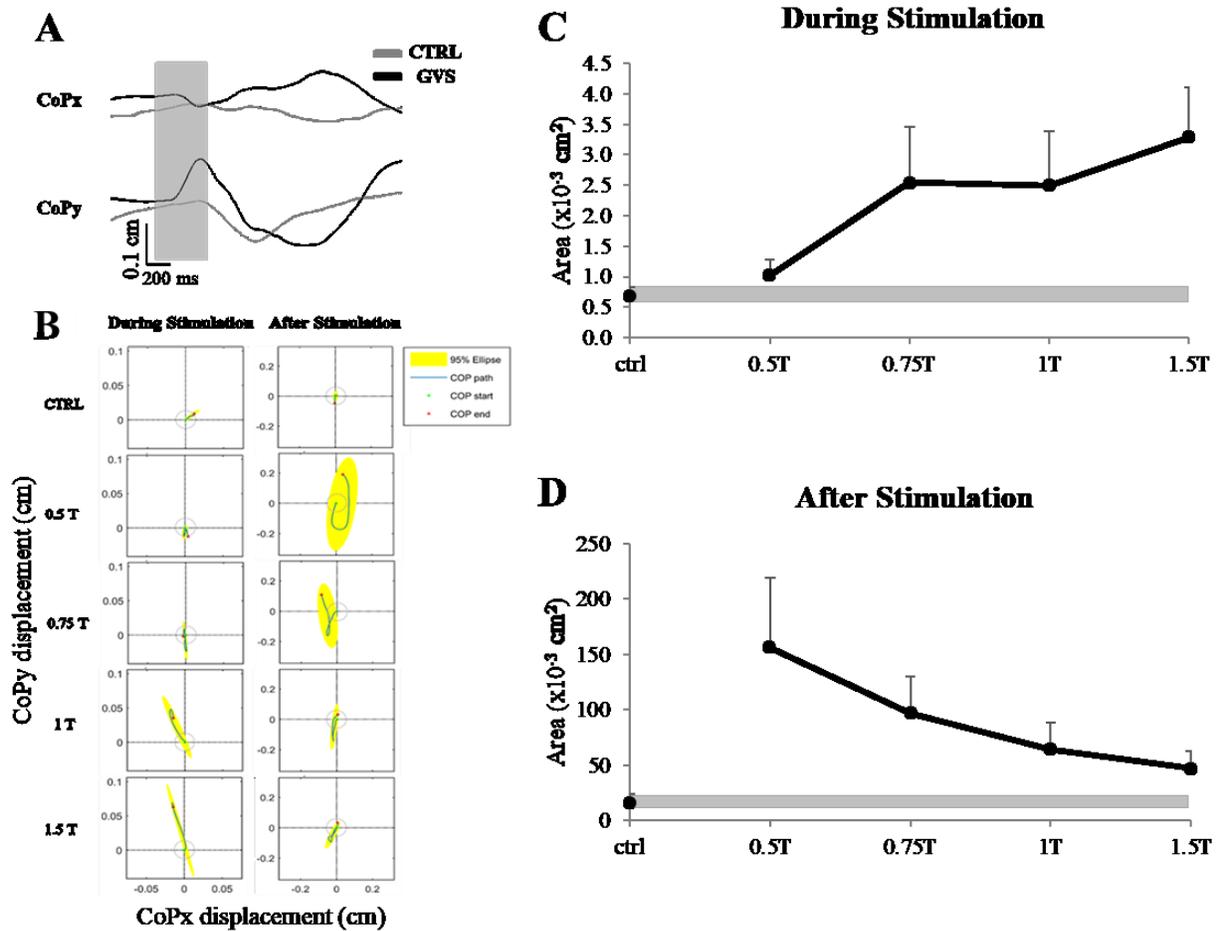


Figure 5.6. Center of pressure (CoP) area modulation during and after GVS.

CoP excursion and B. the 95% confidence ellipse area of CoP for four intensities relative to the objective threshold (T) compared with the control (without stimulation) for a representative subject. The control (without stimulation) area of displacement is shown with a dashed line circle. CoP excursion and ellipse area calculated during stimulation (left column) and after stimulation offset (right column). The CoP traces in A and B illustrate an average of 30 trials for a representative subject during stimulation (GVS STIM) and quiet stance with no stimulation (CTRL) C. D. Group data showing the modulation of the CoP 95% ellipse area for different relative threshold intensities during stimulation (C) and after stimulation (D).

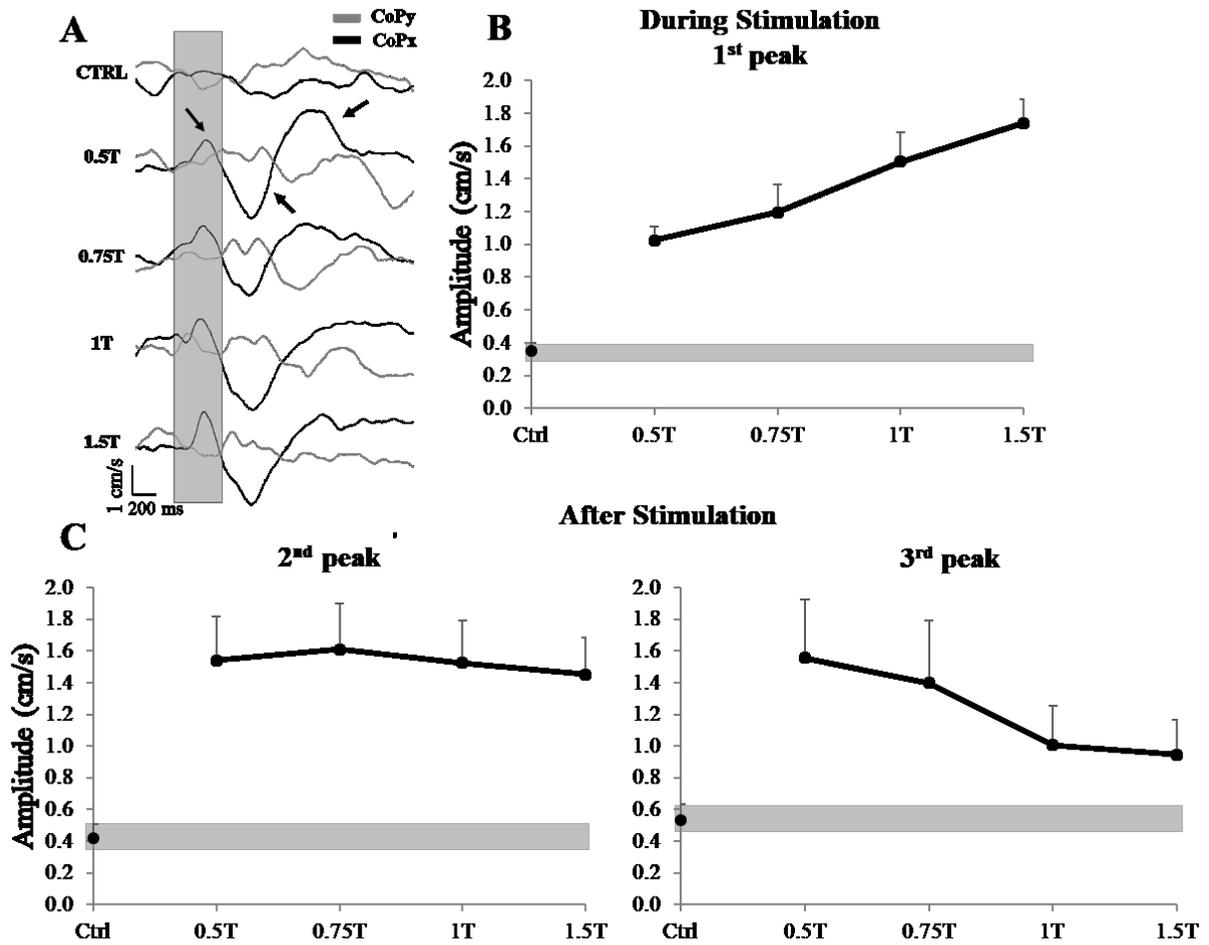


Figure 5.7. Center of pressure (CoP) velocity modulation during and after GVS. A. Analysis of the CoP speed shows a triphasic response along the mediolateral x-axis for the same relative threshold intensities and the same subject as shown in Fig. 6B. No significant changes were observed on the anteroposterior y-axis. The shadowed column illustrates the 200 ms stimulation duration. Only the first peak of the speed response occurs during the stimulation, and the second and third peaks appear after the end of the 200 ms stimulation. Traces show the average responses of 30 trials. B. C. Group data showing the modulation of the amplitude of each peak of the CoP speed response (for x-speed) relative to the stimulation intensity. For all plots, the control area and speed amplitude are represented by the gray shadowed rectangle (mean \pm SEM).

	Right Cathode				
	Perceptual Threshold (mA)			Objective Threshold (mA)	
	Cutaneous	Movement (subject)	Movement (Exp.)	Rapid	Recruitment Curve
Mean	0.74	1.34	1.35	1.94	2.60
SEM	0.10	0.18	0.20	0.26	0.19
	Left Cathode				
Mean	0.50	1.26	1.48	1.74	2.06
SEM	0.08	0.13	0.25	0.29	0.20

Table 5.1. Comparison of the mean values of different methods to determine vestibular threshold for GVS. The cutaneous, movement perception by the subject and by the experimenter, the rapid objective threshold, and the threshold based on the recruitment curves are described. Both polarities are displayed. Right cathode: cathode behind the right ear; left cathode: cathode behind the left ear. Data presented for 11 subjects.

Short Latency Response (SLR)						
Subjects	Latency (ms)	Duration (ms)	Amplitude (%)			
			0.5 T	0.75 T	1 T	1.5 T
1	63	31	95.02	88.12	68.63	60.71
2	62	34	74.82	77.62	74.26	87.56
3	--	--	--	--	--	--
4	65	31	88.98	86.47	83.97	61.10
5	76	39	92.33	94.17	76.70	77.24
6	52	47	128.75	103.20	113.81	105.64
7	62	33	86.88	94.19	73.94	74.52
8	69	29	81.15	86.70	73.31	53.50
MEAN	64	35	92.56	90.07	80.66	74.32
SEM	3	2	6.56	3.05	5.79	6.83

Medium Latency Response (MLR)						
Subject	Latency (ms)	Duration (ms)	Amplitude (%)			
			0.5 T	0.75 T	1 T	1.5 T
1	94	46	101.90	118.92	126.12	130.74
2	96	58	109.89	113.88	126.91	141.78
3	108	51	102.04	93.66	102.63	141.24
4	96	67	112.18	121.70	134.54	137.33
5	--	--	--	--	--	--
6	99	31	106.79	112.27	110.00	129.52
7	95	55	116.07	117.96	130.07	129.81
8	97	43	115.13	113.92	139.41	112.08
MEAN	98	50	109.14	113.19	124.24	131.78
SEM	2	4	2.19	3.49	5.00	3.84

Table 5.2. Characteristics of the responses induced by the bipolar GVS in the right SOL. The latency, duration, and amplitude of the short latency response (SLR) and medium latency response (MLR) are described. Four intensities relative to the objective threshold (T) are displayed for both latency responses. Data collected from 7 out of 8 subjects for SLR and 7 out of 8 subjects for MLR. One subject only showed responses for SLR, and another one only showed responses for MLR.

	SLR					MLR				
	CTRL	0.5T	0.75T	1T	1.5T	CTRL	0.5T	0.75T	1T	1.5T
CTRL	-	0.031*	0.007*	0.002*	0.007*	-	0.007*	0.016*	0.007*	0.005*
0.5T	0.031*	-	0.606	0.023*	0.061	0.007*	-	0.299	0.013*	0.034*
0.75T	0.007*	0.606	-	0.067	0.095	0.016*	0.299	-	0.016*	0.081
1T	0.002*	0.023*	0.067	-	0.294	0.007*	0.013*	0.016*	-	0.626
1.5T	0.007*	0.061	0.095	0.294	-	0.005*	0.034*	0.081	0.626	-

Table 5.3. P-values of comparing the EMG mean area for intensities relative to the objective threshold (T). $P \leq 0.05$ was considered statistically significant.

5.6.10. Supplementary data

Subject	Right Cathode				
	Perceptual Threshold (mA)			Objective Threshold (mA)	
	Cutaneous	Movement (subject)	Movement (Exp.)	Rapid	Recruitment Curve
1	0.1	0.5	0.55	--	2
2	1.05	1.3	1.65	--	3.8
3	0.3	1.2	1	2	2.5
4	0.5	1.05	1.35	--	2.8
5	0.7	1.6	1.8	2.0	3.5
6	0.8	1.5	1.3	2.9	3.0
7	0.7	1.3	0.8	0.4	2.4
8	1.0	2.9	3.0	1.8	2.3
9	1.2	1.1	1.1	2.0	1.9
10	0.9	1.1	1.2	2.0	2.4
11	1.0	1.3	1.2	2.5	2.0
Mean	0.74	1.34	1.35	1.94	2.60
SEM	0.10	0.18	0.20	0.26	0.19

Supplementary Table 5.1. Comparison of different methods to determine vestibular threshold for GVS group data: all subjects; Right Cathode (cathode behind the right ear). The cutaneous, movement perception by the subject and by the experimenter, the rapid objective threshold, and the threshold calculated via the recruitment curves are described. Data presented for 11 subjects.

Subject	Left Cathode				Rapid	Recruitment Curve
	Cutaneous	Movement (subject)	Movement (Exp.)			
1	0.2	0.95	1		1.1	1.6
2	0.4	1.65	1.3		--	2.5
3	0.55	1.1	1.1		--	1.9
4	0.2	1.05	1		--	3
5	0.4	2.1	2.2		2.0	1.7
6	0.7	1.4	1.8		2.8	3.0
7	0.5	1.0	1.2		3.0	2.9
8	1.1	1.8	3.6		1.8	2.0
9	0.8	1.4	1.5		1.2	1.6
10	0.5	0.7	1.2		0.8	1.2
11	0.3	0.9	0.5		1.3	1.3
Mean	0.50	1.26	1.48		1.74	2.06
SEM	0.08	0.13	0.25		0.29	0.20

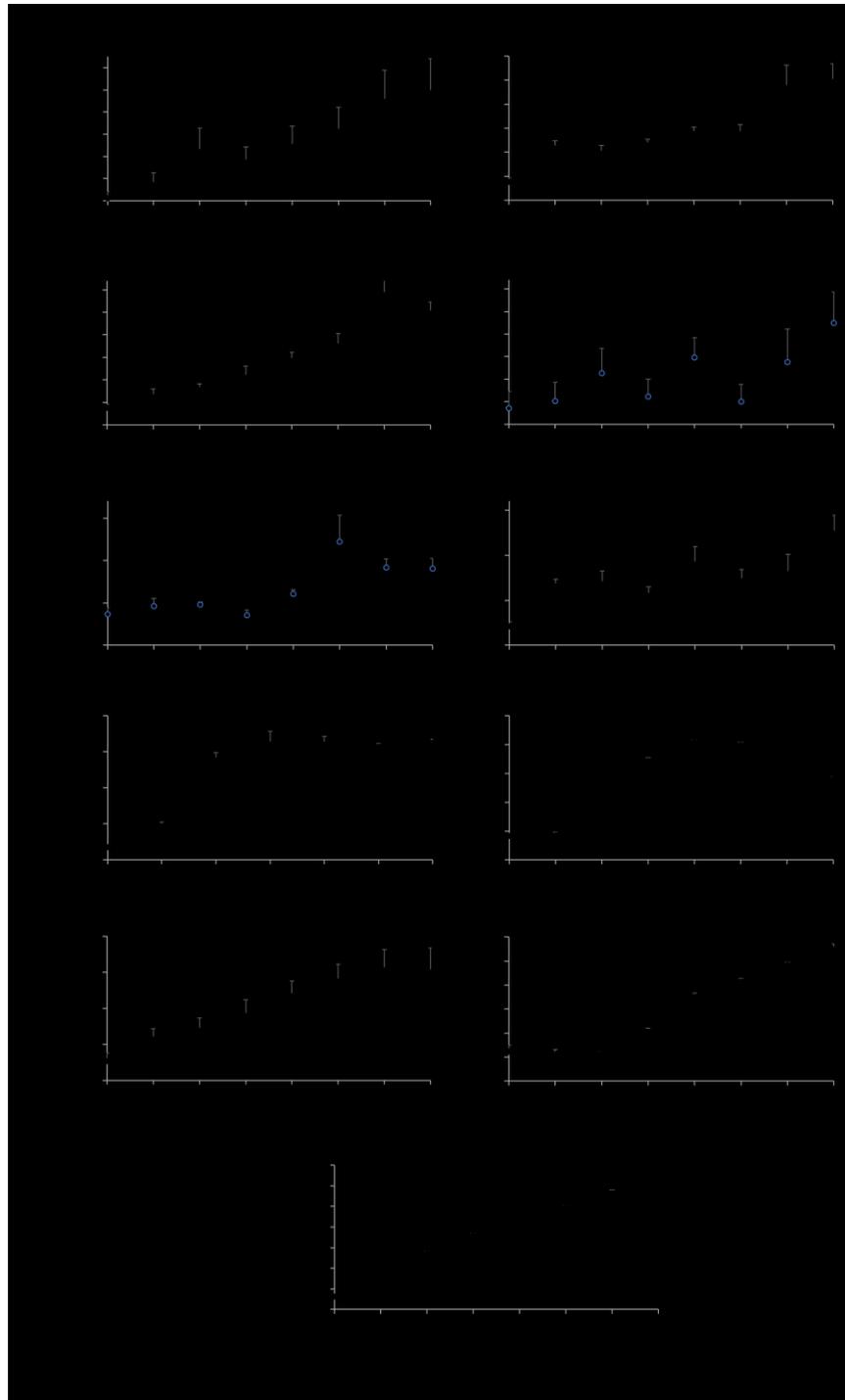
Supplementary Table 5.2. Comparison of different methods to determine vestibular threshold for GVS group data: all subjects; Left Cathode (cathode behind the left ear). The cutaneous, movement perception by the subject and by the experimenter, the rapid objective threshold, and the threshold calculated via the recruitment curves are described. Data presented for 11 subjects.

		CoPx Speed (cm/s)														
		During Stimulation					After Stimulation									
Subject	1st Peak					2nd Peak					3rd Peak					
	Ctrl	0.5T	0.75T	1T	1.5T	Ctrl	0.5T	0.75T	1T	1.5T	Ctrl	0.5T	0.75T	1T	1.5T	
1	0.40	1.08	1.36	1.20	2.01	0.25	1.16	1.59	1.25	2.13	0.34	0.97	1.49	0.67	0.39	
2	0.31	0.54	0.96	1.28	1.91	0.36	0.43	0.51	0.50	0.43	0.25	0.19	0.25	0.56	0.40	
3	0.26	1.27	1.21	1.30	1.27	0.36	2.41	2.48	2.29	1.42	0.66	2.83	1.90	1.47	0.95	
4	0.57	1.10	1.39	1.83	2.20	0.60	2.07	2.88	2.42	2.37	1.00	3.20	3.88	1.87	1.72	
5	0.40	0.80	0.30	0.59	1.00	0.21	0.45	0.70	0.55	1.05	0.34	0.87	0.78	0.50	0.78	
6	0.49	1.22	2.01	1.97	1.99	0.44	1.66	1.49	1.26	0.83	0.74	1.58	0.88	0.29	0.58	
7	0.22	1.18	1.19	1.77	1.88	0.94	2.39	1.91	1.91	1.86	0.73	1.91	0.97	2.11	2.06	
8	0.14	0.99	1.13	2.10	1.66	0.19	1.75	1.33	2.01	1.53	0.18	0.89	1.02	0.59	0.69	
Mean	0.35	1.02	1.20	1.50	1.74	0.42	1.54	1.61	1.52	1.45	0.53	1.56	1.40	1.01	0.95	
SEM	0.05	0.09	0.17	0.18	0.14	0.09	0.28	0.29	0.26	0.23	0.10	0.37	0.39	0.25	0.22	

Supplementary Table 5.3. Details of CoP phases amplitude for GVS responses both during and after 200 ms GVS stimulation: all subjects.

95% Ellipse Area (x10E-3 cm ²)										
Subject	During Stimulation					After Stimulation				
	Ctrl	0.5T	0.75T	1T	1.5T	Ctrl	0.5T	0.75T	1T	1.5T
1	1.24	1.30	2.18	2.38	4.42	8.57	78.09	49.49	29.87	49.86
2	0.23	0.13	0.49	0.36	3.49	9.17	2.69	9.25	6.02	16.48
3	0.70	1.50	7.51	2.52	5.15	5.43	333.30	150.20	32.40	22.73
4	1.37	1.37	2.75	3.23	0.84	11.95	514.50	274.20	185.40	93.45
5	0.42	1.03	0.23	0.26	0.67	3.74	17.31	11.02	20.85	5.94
6	0.18	0.23	0.43	1.45	2.13	8.67	85.19	59.12	14.26	18.22
7	0.62	2.22	5.31	8.16	7.36	74.24	157.50	168.20	157.90	35.16
8	0.63	0.40	1.41	1.59	2.29	3.18	62.46	53.89	67.91	134.70
Mean	0.67	1.02	2.54	2.49	3.29	15.62	156.38	96.92	64.33	47.07
SEM	0.15	0.26	0.92	0.89	0.81	8.44	63.04	32.72	24.43	15.83

Supplementary Table 5.4. Details of 95% ellipse area for GVS responses both during and after 200 ms GVS stimulation: all subjects.



Supplementary Figure 5.1. The objective motor threshold (MT) for GVS based on the accelerometer's recruitment curve for all 11 subjects of experiment 1. The recruitment curves were reconstructed based on the biphasic response induced on the accelerometer's mediolateral axis while cathode was on the right. Each dot refers to the average amplitude of 10 trials of the same stimulation intensity.

5.6.11. References

- Ali, A. S., Rowen, K. A., & Iles, J. F. (2003). Vestibular actions on back and lower limb muscles during postural tasks in man. *The Journal of physiology*, 546(Pt 2), 615–624. doi.org/10.1113/jphysiol.2002.030031
- Bacsi, A. M., & Colebatch, J. G. (2005). Evidence for reflex and perceptual vestibular contributions to postural control. *Experimental brain research*, 160(1), 22–28. doi.org/10.1007/s00221-004-1982-2
- Balter, S. G., Stokroos, R. J., De Jong, I., Boumans, R., Van de Laar, M., & Kingma, H. (2004). Background on methods of stimulation in galvanic-induced body sway in young healthy adults. *Acta Otolaryngol*, 124(3), 262-271. doi:10.1080/00016480310015245
- Barthelemy, D., & Nielsen, J. B. (2010). Corticospinal contribution to arm muscle activity during human walking. *J Physiol*, 588(Pt 6), 967-979. doi:10.1113/jphysiol.2009.185520
- Barthelemy, D., Willerslev-Olsen, M., Lundell, H., Biering-Sorensen, F., & Nielsen, J. B. (2015). Assessment of transmission in specific descending pathways in relation to gait and balance following spinal cord injury. *Prog Brain Res*, 218, 79-101. doi:10.1016/bs.pbr.2014.12.012
- Bent, L. R., McFadyen, B. J., Merkley, V. F., Kennedy, P. M., & Inglis, J. T. (2000). Magnitude effects of galvanic vestibular stimulation on the trajectory of human gait. *Neurosci Lett*, 279(3), 157-160. doi:10.1016/s0304-3940(99)00989-1
- Brandt, T., & Dieterich, M. (2015). Does the vestibular system determine the lateralization of brain functions?. *Journal of neurology*, 262(1), 214–215. doi.org/10.1007/s00415-014-7548-8
- Britton, T. C., Day, B. L., Brown, P., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Marsden, C. D. (1993). Postural electromyographic responses in the arm and leg following galvanic vestibular stimulation in man. *Experimental brain research*, 94(1), 143–151. doi.org/10.1007/bf00230477
- Cathers, I., Day, B. L., & Fitzpatrick, R. C. (2005). Otolith and canal reflexes in human standing. *J Physiol*, 563(Pt 1), 229-234. doi:10.1113/jphysiol.2004.079525
- Coats A. C. (1973). Effect of varying stimulus parameters on the galvanic body-sway response. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 82(1), 96–102. doi.org/10.1177/000348947308200119
- Colebatch, J. G., & Halmagyi, G. M. (1992). Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*, 42(8), 1635-1636. doi:10.1212/wnl.42.8.1635
- Colebatch, J. G., Halmagyi, G. M., & Skuse, N. F. (1994). Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57(2), 190-197. doi:10.1136/jnnp.57.2.190
- Day, B. L., Séverac Cauquil, A., Bartolomei, L., Pastor, M. A., & Lyon, I. N. (1997). Human body-segment tilts induced by galvanic stimulation: a vestibularly driven balance protection mechanism. *The Journal of physiology*, 500 (Pt 3)(Pt 3), 661–672. doi.org/10.1113/jphysiol.1997.sp022051
- Day, B. L., & Cole, J. (2002). Vestibular-evoked postural responses in the absence of somatosensory information. *Brain : a journal of neurology*, 125(Pt 9), 2081–2088. doi.org/10.1093/brain/awf212

- Dieterich, M., Bense, S., Lutz, S., Drzezga, A., Stephan, T., Bartenstein, P., & Brandt, T. (2003). Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb Cortex*, *13*(9), 994-1007. doi:10.1093/cercor/13.9.994
- Ertl, M., Klimek, M., Boegle, R., Stephan, T., & Dieterich, M. (2018). Vestibular perception thresholds tested by galvanic vestibular stimulation. *Journal of neurology*, *265*(Suppl 1), 54–56. doi.org/10.1007/s00415-018-8808-9
- Fitzpatrick, R., Burke, D., and Gandevia, S. C. (1996). Loop gain of reflexes controlling human standing measured with the use of postural and vestibular disturbances. *J. Neurophysiol.* *76*, 3994–4008. doi: 10.1152/jn.1996.76.6.3994
- Fitzpatrick, R. C., & Day, B. L. (2004). Probing the human vestibular system with galvanic stimulation. *J Appl Physiol* (1985), *96*(6), 2301-2316. doi:10.1152/jappphysiol.00008.2004
- Grillner, S., Hongo, T., & Lund, S. (1971). Convergent effects on alpha motoneurons from the vestibulospinal tract and a pathway descending in the medial longitudinal fasciculus. *Exp Brain Res*, *12*(5), 457-479. doi:10.1007/bf00234243
- Hermens, H. J., Freriks, B., Disselhorst-Klug, C., & Rau, G. (2000). Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol*, *10*(5), 361-374. doi:10.1016/s1050-6411(00)00027-4
- Hlavacka, F., Shupert, C. L., & Horak, F. B. (1999). The timing of galvanic vestibular stimulation affects responses to platform translation. *Brain Res*, *821*(1), 8-16. doi:10.1016/s0006-8993(98)01356-0
- Horak, F. B., & Nashner, L. M. (1986). Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. *J Neurophysiol*, *55*(6), 1369-1381. doi:10.1152/jn.1986.55.6.1369
- Inglis, J. T., & Macpherson, J. M. (1995). Bilateral labyrinthectomy in the cat: effects on the postural response to translation. *J Neurophysiol*, *73*(3), 1181-1191. doi:10.1152/jn.1995.73.3.1181
- Kwan, A., Forbes, P. A., Mitchell, D. E., Blouin, J. S., & Cullen, K. E. (2019). Neural substrates, dynamics and thresholds of galvanic vestibular stimulation in the behaving primate. *Nat Commun*, *10*(1), 1904. doi:10.1038/s41467-019-09738-1
- Lam, C. K., Tokuno, C. D., Staines, W. R., & Bent, L. R. (2016). The direction of the postural response to a vestibular perturbation is mediated by the cerebellar vermis. *Experimental brain research*, *234*(12), 3689–3697. doi.org/10.1007/s00221-016-4766-6
- Liechti, M., Muller, R., Lam, T., & Curt, A. (2008). Vestibulospinal responses in motor incomplete spinal cord injury. *Clin Neurophysiol*, *119*(12), 2804-2812. doi:10.1016/j.clinph.2008.05.033
- Lobel, E., Kleine, J. F., Bihan, D. L., Leroy-Willig, A., & Berthoz, A. (1998). Functional MRI of galvanic vestibular stimulation. *Journal of neurophysiology*, *80*(5), 2699–2709. doi.org/10.1152/jn.1998.80.5.2699
- Lopez, C. (2016). The vestibular system: balancing more than just the body. *Curr Opin Neurol*, *29*(1), 74-83. doi:10.1097/wco.0000000000000286
- MacDougall, H. G., Brizuela, A. E., Burgess, A. M., & Curthoys, I. S. (2002). Between-subject variability and within-subject reliability of the human eye-movement response to bilateral galvanic (DC) vestibular stimulation. *Experimental brain research*, *144*(1), 69–78. doi.org/10.1007/s00221-002-1038-4

- Mackenzie, S. W., & Reynolds, R. F. (2018). Ocular torsion responses to sinusoidal electrical vestibular stimulation. *J Neurosci Methods*, 294, 116-121. doi:10.1016/j.jneumeth.2017.11.012
- Magnusson, M., Johansson, R., & Wiklund, J. (1990). Galvanically induced body sway in the anterior-posterior plane. *Acta oto-laryngologica*, 110(1-2), 11-17. doi.org/10.3109/00016489009122509
- Massion, J. (1992). Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. *Prog Neurobiol*, 38(1), 35-56. doi:10.1016/0301-0082(92)90034-c
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113. doi:10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Oppenlander, K., Utz, K. S., Reinhart, S., Keller, I., Kerkhoff, G., & Schaadt, A. K. (2015). Subliminal galvanic-vestibular stimulation recalibrates the distorted visual and tactile subjective vertical in right-sided stroke. *Neuropsychologia*, 74, 178-183. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.03.004
- Peterka, R. J. (2018). Sensory integration for human balance control. *Handb Clin Neurol*, 159, 27-42. doi:10.1016/b978-0-444-63916-5.00002-1
- Petersen, N. T., Butler, J. E., Marchand-Pauvert, V., Fisher, R., Ledebt, A., Pyndt, H. S., ... Nielsen, J. B. (2001). Suppression of EMG activity by transcranial magnetic stimulation in human subjects during walking. *The Journal of physiology*, 537(Pt 2), 651-656. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.00651.x
- Reynolds, R. F., & Osler, C. J. (2012). Galvanic vestibular stimulation produces sensations of rotation consistent with activation of semicircular canal afferents. *Frontiers in neurology*, 3, 104. doi.org/10.3389/fneur.2012.00104
- Rothwell J. C. (1997). Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *Journal of neuroscience methods*, 74(2), 113-122. doi.org/10.1016/s0165-0270(97)02242-5
- Saj, A., Honore, J., & Rousseaux, M. (2006). Perception of the vertical in patients with right hemispheric lesion: effect of galvanic vestibular stimulation. *Neuropsychologia*, 44(8), 1509-1512. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.11.018
- Schubert, P., & Kirchner, M. (2014). Ellipse area calculations and their applicability in posturography. *Gait Posture*, 39(1), 518-522. doi:10.1016/j.gaitpost.2013.09.001
- Severac Cauquil, A., Gervet, M. F., & Ouaknine, M. (1998). Body response to binaural monopolar galvanic vestibular stimulation in humans. *Neurosci Lett*, 245(1), 37-40. doi:10.1016/s0304-3940(98)00161-x
- Severac Cauquil, A., Faldon, M., Popov, K., Day, B. L., & Bronstein, A. M. (2003). Short-latency eye movements evoked by near-threshold galvanic vestibular stimulation. *Experimental brain research*, 148(3), 414-418. doi.org/10.1007/s00221-002-1326-z
- Son, G. M., Blouin, J. S., & Inglis, J. T. (2008). Short-duration galvanic vestibular stimulation evokes prolonged balance responses. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 105(4), 1210-1217. doi.org/10.1152/jappphysiol.01398.2006
- Straub, R. H., & Thoden, U. (1992). Evaluation of the galvanic vestibulo-ocular response recorded with a modified electronystagmographic technique. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 54(3), 133-138. doi:10.1159/000276282

- Tax, C. M., Bom, A. P., Taylor, R. L., Todd, N., Cho, K. K., Fitzpatrick, R. C., & Welgampola, M. S. (2013). The galvanic whole-body sway response in health and disease. *Clin Neurophysiol*, *124*(10), 2036-2045. doi:10.1016/j.clinph.2012.12.041
- Thomas, K. E., & Bent, L. R. (2013). Subthreshold vestibular reflex effects in seated humans can contribute to soleus activation when combined with cutaneous inputs. *Motor control*, *17*(1), 62–74. doi.org/10.1123/mcj.17.1.62
- Uchino, Y., Sato, H., & Suwa, H. (1997). Excitatory and inhibitory inputs from saccular afferents to single vestibular neurons in the cat. *J Neurophysiol*, *78*(4), 2186-2192. doi:10.1152/jn.1997.78.4.2186
- Vailliau, B., Qu'hen, C., Vidal, P. P., & de Waele, C. (2011). Probing residual vestibular function with galvanic stimulation in vestibular loss patients. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, *32*(5), 863–871. doi.org/10.1097/MAO.0b013e318213418e
- Wardman, D. L., & Fitzpatrick, R. C. (2002). What does galvanic vestibular stimulation stimulate? *Adv Exp Med Biol*, *508*, 119-128. doi:10.1007/978-1-4615-0713-0_15
- Wardman, D. L., Taylor, J. L., & Fitzpatrick, R. C. (2003). Effects of galvanic vestibular stimulation on human posture and perception while standing. *J Physiol*, *551*(Pt 3), 1033-1042. doi:10.1113/jphysiol.2003.045971
- Watson, S. R., & Colebatch, J. G. (1998). Vestibulocollic reflexes evoked by short-duration galvanic stimulation in man. *J Physiol*, *513* (Pt 2), 587-597. doi:10.1111/j.1469-7793.1998.587bb.x
- Welgampola, M. S., Ramsay, E., Gleeson, M. J., & Day, B. L. (2013). Asymmetry of balance responses to monaural galvanic vestibular stimulation in subjects with vestibular schwannoma. *Clin Neurophysiol*, *124*(9), 1835-1839. doi:10.1016/j.clinph.2013.03.015
- Wilkinson, D., Ko, P., Kilduff, P., McGlinchey, R., & Milberg, W. (2005). Improvement of a face perception deficit via subsensory galvanic vestibular stimulation. *J Int Neuropsychol Soc*, *11*(7), 925-929. doi:10.1017/s1355617705051076
- Wilkinson, D., Nicholls, S., Pattenden, C., Kilduff, P., & Milberg, W. (2008). Galvanic vestibular stimulation speeds visual memory recall. *Experimental brain research*, *189*(2), 243–248. doi.org/10.1007/s00221-008-1463-0
- Wilson, V. J., Boyle, R., Fukushima, K., Rose, P. K., Shinoda, Y., Sugiuchi, Y., & Uchino, Y. (1995). The vestibulocollic reflex. *J Vestib Res*, *5*(3), 147-170.
- Wydenkeller, S., Liechti, M., Müller, R., & Curt, A. (2006). Impaired scaling of responses to vestibular stimulation in incomplete SCI. *Experimental brain research*, *175*(1), 191–195. doi.org/10.1007/s00221-006-0688-z

Chapitre 6 – Discussion et conclusion générale

Les principales conclusions de cette étude sont les suivantes: 1) il a été possible de déterminer un seuil vestibulaire moteur objectif pour la stimulation vestibulaire galvanique en mesurant les réponses biphasiques induites par la GVS sur un accéléromètre placé sur la tête; 2) des courbes de recrutement ont été obtenues en se basant sur le signal mesuré sur l'axe médiolatéral de l'accéléromètre chez tous les sujets évalués; 3) le seuil vestibulaire objectif de l'accéléromètre n'était pas significativement différent des seuils obtenus par les méthodes subjectives de perception du mouvement par le sujet ou l'expérimentateur, bien que le seuil objectif ait tendance à être plus élevé; 4) un protocole fiable de détermination d'un seuil vestibulaire objectif « rapide » a été développé, et les seuils obtenus par la courbe de recrutement et la méthode de seuil objectif «rapide» n'ont montré aucune différence significative entre eux, ce qui soutient l'utilisation du seuil objectif rapide comme moyen de déterminer l'intensité optimale de stimulation pour chaque individu; 5) des multiples du seuil moteur objectif ont été corrélés à l'amplitude des réponses vestibulaires évoquées par la GVS, notamment les amplitudes des réponses MLR de l'ÉMG du muscle SOL D, la zone de l'ellipse couvrant 95% de l'excursion du CoP et la 1ère phase de la vitesse de déplacement du CoP. Dans l'ensemble, cette méthode de détermination d'un seuil vestibulaire objectif était rapide et les multiples de ce seuil sont corrélés à l'amplitude des réponses vestibulaires mesurées avec l'ÉMG et la plate-forme de force, ce qui supporte l'utilisation de cette méthode afin de déterminer une intensité de stimulation vestibulaire adéquate pour chaque individu.

6.1. La pertinence du seuil vestibulaire moteur objectif par rapport à d'autres méthodes de détermination de seuil vestibulaire

Les approches pour évaluer les réponses vestibulaires induites par la GVS varient considérablement dans la littérature. Des précédentes études ont utilisé des intensités de stimulation suffisamment élevée pour induire des réponses posturales chez tous les sujets (Ali et al. 2003; 2 mA, 400 ms et Wydenkeller et al.; 2006; 4 mA; 400 ms), Liechti et al. (2008; 400 ms, 3 mA) et Barthelemy et al. (2015; 4 mA, 200 ms). Pourtant, l'amplitude des réponses évoquées variait considérablement d'un sujet à l'autre. D'autres chercheurs ont utilisé une des stimulations de très faible intensité, au niveau ou en dessous du seuil cutané (Cauquil et al., 1998; Wilkinson et al., 2005, 2008), pendant des périodes prolongées (par exemple 20 min) pour induire des réponses posturales. La plupart des études, cependant, ont évalué le seuil vestibulaire en utilisant la méthode d'escalier, dans laquelle le seuil est déterminé en fonction de l'oscillation visible du corps jugée par un expérimentateur ou basé sur le sentiment subjectif de désorientation du participant. En utilisant cette méthode, plusieurs auteurs rapportent des valeurs de seuil vestibulaire entre 0,2 et 0,8 mA (Inglis et al., 1995; Hlavacka et al., 1999; Bent et al., 2000; Thomas et Bent, 2013). D'autres études se sont concentrées sur l'évaluation des réponses des mouvements oculaires induits par la GVS en utilisant la nystagmographie (Straub et Thoden, 1992) ou les mouvements de torsion oculaire (Mackenzie et Reynolds, 2018). Ces méthodes fournissent des seuils objectifs et sont fiables étant donné que le réflexe vestibulo-oculaire est un simple réflexe qui se produit à une latence très courte. Notamment, Cauquil et al. (2003) ont montré des seuils de 0,1 à 0,9 mA pour GVS. Une raison possible des valeurs d'intensité plus faibles dans ces études est la durée de la stimulation, qui était plus longue (3 à 8 secondes) que la durée d'impulsion utilisée dans le cadre de la présente étude. Une étude plus récente a montré que les seuils perceptuels pour la GVS chez les sujets sains en position assise et couchée variaient entre 1,76 et 1,9 mA avec des durées de stimuli de 500, 1000 et 2000 ms (Ertl et al., 2018) Ces valeurs sont comparables à celles rapportées dans notre étude chez les sujets debout, stimulés pour une durée de 200ms.

6.2. Que reflète le seuil vestibulaire moteur induit par la GVS sur l'accéléromètre?

6.2.1. Réflexe vestibulocolique (VCR)

Les réponses biphasiques observées à 15 ms de latence sur l'accéléromètre seraient probablement induites par le réflexe vestibulocolique. En effet, le système vestibulaire joue un rôle primordial dans la stabilisation de la tête en envoyant de multiples projections vers les muscles du cou, responsables d'évoquer le réflexe vestibulocolique (Wilson et al., 1995; Uchino et al., 1997). Il a été montré que la perte de la fonction vestibulaire provoque une instabilité de la tête et supprime les réponses normales de redressement de la tête et du corps à la suite des perturbations (Money et Scott, 1962). Bien que le réflexe vestibulocolique soit bien mis en évidence en réponse à des stimulations acoustiques (Bickford et al., 1964; Colebatch et al., 1994), et à des perturbations de la tête (Halmagyi et al., 1995), les études des réflexes vestibulocoliques évoqués par la GVS semblent être relativement limitées. Dans des études sur le chat, Wilson et Yoshida (1969) ont montré que les voies vestibulaires ont des effets plus puissants sur les motoneurons du cou que sur les muscles des membres. Récemment, il a été démontré que la GVS provoque également des réponses myogéniques sur le muscle sternocléidomastoïdien (SCM; Watson et Colebatch, 1998; Watson et al., 1998). Watson et ses collègues (1998) ont constaté que ces potentiels myogéniques disparaissaient après la section sélective du nerf vestibulaire, et ont donc conclu que les réponses observées sur les muscles du cou semblent être d'origine vestibulaire, tout comme les potentiels myogéniques évoqués sur le SCM par les stimulations acoustiques (Colebatch et Halmagyi, 1992; Murofushi et al., 1996).

De même, les caractéristiques de la réponse observée au niveau de l'accéléromètre, dans le cadre de la présente étude, sont similaires aux données rapportées précédemment. En effet, le réflexe vestibulocolique constitue une réponse ÉMG biphasique qui peut être enregistrée au niveau du muscle SCM ipsilatéral à la stimulation acoustique (Colebatch et Halmagyi, 1992). Cette réponse consiste en une onde positive d'une latence d'environ 13 ms suivie d'une onde négative d'une latence d'environ 23 ms (Colebatch et al., 1994). L'étude de Watson et Colebatch (1998) a confirmé que des réponses ÉMG biphasiques et d'une latence similaire à celle décrite

pour le réflexe vestibulocolique, évoqué par les stimulations acoustiques, peuvent être observées à la suite d'une stimulation GVS cathodique de 2 ms.

Bien qu'on n'eût pas enregistré l'activité ÉMG des muscles du cou et que la durée de stimulation (200 ms), appliquée dans le cadre de la présente étude, soit beaucoup plus longue que la durée de stimulation utilisée par Watson et Colebatch (1998), les réponses de l'accéléromètre placé sur la tête étaient similaires aux réponses ÉMG décrites dans leur étude. En fait, l'accéléromètre montrait des réponses biphasiques à environ 15 ms après le début de la stimulation. Ainsi, on peut penser que cette réponse reflète une activation du réflexe vestibulocolique. Lors d'une prochaine étude, l'enregistrement des SCM serait important pour valider cette hypothèse.

6.2.2. Surestimation du seuil vestibulaire

La sensibilité de la réponse de l'accéléromètre aux intensités de stimulation nous a permis de déterminer un seuil vestibulaire moteur à partir d'une courbe de recrutement. Cependant, une des limites de cette approche est que l'intensité rapportée avec ce seuil moteur surestime considérablement le seuil vestibulaire réel, c'est-à-dire l'intensité à laquelle les afférences vestibulaires sont activées. Des recherches récentes ont montré que le début de l'activation vestibulaire est à environ 0,4-0,6 mA chez le singe et peut varier selon la fréquence de stimulation (Kwan et al., 2019). Les auteurs proposent que ce seuil serait d'environ 30 à 60% plus bas chez le singe que chez l'humain (Peters et al., 2015), probablement en raison de la morphologie des organes vestibulaires, ainsi que de la taille de la tête chez l'humain qui est plus grande et dont l'os est plus (Sadeghi et al., 2007; Jamali et al., 2013) épais. Des intensités de courant plus importantes seraient donc nécessaires pour activer les organes vestibulaires chez l'humain. Malgré tout, les seuils objectifs que nous avons trouvés pour différents sujets variaient entre 1,6 et 3,5 mA et sont donc plus grands que ceux basés sur le singe (+30-60%). De même, une tendance vers une amplitude plus élevée que la perception du sujet est aussi observée. Une telle observation peut être expliquée par le traitement et la transduction sensoriels. Le traitement sensoriel, également connu sous le nom d'intégration sensorielle, fait référence à la façon dont le cerveau reçoit le signal des récepteurs sensoriels et les transforme en réponses motrices et

comportementales appropriées. À la suite de la stimulation GVS, le nerf vestibulaire transmet des informations aux noyaux vestibulaires qui, à leur tour, projettent vers plusieurs cibles centrales (les noyaux oculomoteurs, les centres réticulaires et spinaux, les régions vestibulaires du cervelet et le thalamus) responsables de l'exécution des mouvements et du maintien de l'équilibre. Par conséquent, pour induire une réponse motrice caractérisable (mesurée par le nystagmus, le mouvement de la tête, le balancement du corps ou l'activité musculaire), des intensités de stimulation GVS plus élevées doivent être appliquées. Ainsi, le seuil vestibulaire serait donc en deçà du seuil moteur de la GVS. De prochaines études pourront être effectuées afin de déterminer avec plus de précision l'amplitude des réponses ÉMG ou CoP obtenues en réponse à la GVS à des intensités sous le seuil (e.g. 0.6, 0.7, 0.8 et 0.9T), et si le seuil vestibulaire pourrait être identifié ou approximé ainsi.

6.2.3. Contribution du réflexe cervicocolique

Bien que les réponses observées sur l'accéléromètre soient en majorité évoquées par le VCR déclenché par la stimulation vestibulaire, le VCR est rarement évoqué indépendamment du réflexe cervicocolique (CCR) lorsque la tête est en mouvement. Le CCR utilise les informations sensorielles proprioceptives pour maintenir la stabilité de la tête en activant la musculature du cou (Peterson et al., 1985). Ce réflexe, agissant comme un réflexe d'étirement (Gresty et Bronstein, 1995), implique une correction réflexive de la position de la colonne cervicale par la co-contraction de muscles cervicaux (Peterson et al., 1985). Le VCR et le CCR agissent en synergie (Ezure et al., 1976; Ezure et Sasaki, 1978; Ezure et al., 1978) au cours du mouvement et le CCR pourrait ainsi contribuer aux réponses observées suite à l'application de la GVS. Pour tenter de garder cette influence similaire entre les individus, nous avons décidé de déterminer un seuil vestibulaire pour la GVS dans une seule position, lorsque la tête était orientée vers l'avant. Cette décision était aussi soutenue par les travaux de Nashner et Wolfson (1974) qui ont démontré que la position de la tête sur le tronc module considérablement la direction des réactions posturales (Lund et Broberg, 1983).

6.3. Les réponses posturales induites par la GVS

6.3.1. Les réponses ÉMG

Dans la présente étude, nous avons mis en évidence dans le SOL une réponse biphasique constituée d'une SLR avec une latence moyenne de 64 ms et d'une MLR à 98 ms, ce qui concorde avec les données de la littérature (Britton et al.1993; Fitzpatrick et al.1994; Watson et Colebatch 1997). Nous avons observé des changements au niveau de l'amplitude des réponses qui étaient significativement corrélées avec l'intensité de stimulation pour la MLR, mais pas pour la SLR. Ces observations pourraient être expliquées par les mécanismes sous-tendant ces réponses.

En effet, il a été suggéré par Cathers et ses collègues (2005) que la SLR soit principalement induite par les organes otolithiques et la MLR par les canaux semi-circulaires. Ces chercheurs ont également proposé que les senseurs vestibulaires empruntent différentes voies spinales pour atteindre les motoneurones cibles. Ainsi, la SLR serait évoquée via la voie réticulospinale, et la MLR via la voie vestibulospinale. Cette hypothèse est en accord avec les observations de Grillner et ses collègues (1971) sur les chats. Ces derniers avaient montré que les voies vestibulospinale et réticulospinale ont des effets opposés sur les motoneurones lombo-sacrés, expliquant peut-être la polarité opposée des SLR et MLR. Les résultats de l'étude de Grillner et collègues, montrant une augmentation significative de l'amplitude de la MLR par rapport à l'intensité de stimulation au contraire de la SLR dont l'amplitude a montré une augmentation non significative, soutiennent probablement ce mécanisme de dissociation des SLR et MLR.

Des études antérieures ont également signalé des modulations différentes de la SLR et de la MLR en réponse à des paramètres de stimulus modifiés ou à des facteurs environnementaux (Britton et al 1993; Fitzpatrick et al 1994; Cathers et al 2005). Ainsi, nos résultats s'ajoutent à la littérature actuelle et suggèrent des mécanismes différents entre ces deux réponses.

6.3.2. Les réponses du CoP

Notre étude s'est aussi intéressée à mesurer le débalancement postural provoqué par la GVS à l'aide de 2 variables du CoP, soit l'aire de l'ellipse de déplacement du CoP et la vitesse médiolatérale de ce dernier. En position debout, les yeux fermés, la littérature décrit une réponse

posturale induite par la GVS qui se caractérise par un mouvement du CoP vers le côté de l'anode (Lund et Broberg, 1983; Britton et al., 1993; Day et al., 1997). En effet, ce patron de mouvement postural serait approprié pour contrer les effets de la perturbation perçue par le sujet dans le sens de la cathode (Fitzpatrick et al., 1994).

Dans l'article de Grasso (Grasso et al., 2013), les analyses des réponses posturales, évoquées par des trains de courant constant de 1 ms et d'un intervalle inter-stimulus de 40 μ s ont montré un patron biphasique de la vitesse de déplacement du CoP. Ceci reflèterait le changement de direction du mouvement du CoP. Ceci est similaire aux réponses de vitesse observées dans notre étude, à l'exception d'une troisième phase qui apparaît souvent dans nos données et qui constitue probablement une composante de mouvement volontaire due à notre longue durée de stimulation (200 ms) et à notre intervalle inter-stimulus relativement prolongé (environ 5 s). De même, nos données montrent que seule l'amplitude de la 1^{ère} phase corrélait avec l'intensité de stimulation. La raison de manque de corrélation entre l'amplitude la 2^{ème} phase et l'intensité de stimulation reste peu comprise.

L'aire de l'ellipse de confiance a toujours été une mesure de stabilité posturale statique sensible à la quantité d'information sensorielle disponible (Norris et al., 2005). Par définition, l'ellipse de confiance à 95 % représente la surface couvrant 95% des points de déplacement du CoP (Robin et al., 1991). Il n'est donc pas surprenant que nos données montrent une augmentation significative de l'aire de l'ellipse, pendant la stimulation, par rapport à l'intensité de stimulation vu que de plus grandes intensités de stimulations semblent avoir un effet significatif sur l'augmentation de l'excitabilité des afférences vestibulaires et donc du niveau de perturbation posturale (Stiles et al., 2018).

Que ça soit pour l'aire de l'ellipse ou pour la première phase du patron de vitesse du CoP, l'augmentation des amplitudes de réponses en corrélation avec l'intensité de stimulation reflète une certaine cohérence du seuil objectif. Ainsi, dans les prochaines études, il serait pertinent d'évaluer le taux de variabilité des réponses induites par des intensités GVS relatives au seuil objectif. Une diminution du taux de variabilité inter-individuelle reflèterait ainsi la pertinence du seuil vestibulaire objectif.

6.3.3. Est-ce qu'un seuil vestibulaire peut être déterminé par les mesures d'ÉMG et du CoP?

Vu que la tête est la première à bouger à la suite de l'application de la GVS (Fitzpatrick et Day, 2004), dans la présente étude, nous avons proposé d'utiliser un accéléromètre positionné sur le vertex pour déterminer le mouvement de la tête. Bien que l'enregistrement ÉMG soit une méthode facile pour détecter les effets de la GVS, il était difficile d'observer une réponse ÉMG claire avec une seule stimulation GVS. Une moyenne de plusieurs stimuli était nécessaire (Lam et al., 2016), ce qui a empêché son utilisation pour déterminer un seuil moteur.

La détermination d'un seuil par la quantification de l'excursion du CoP aurait également pu être une possibilité, mais un seuil clair n'a pas pu être obtenu avec cette variable. En fait, nos données préliminaires ont montré que bien que l'amplitude de l'excursion du CoP ait montré un effet global d'augmentation en fonction de l'intensité de stimulation, elle n'a pas fourni de courbe de recrutement claire comme celles observées avec l'accéléromètre. Au fond, à une intensité donnée, l'amplitude du CoP montrait plus de variabilité comparée à l'amplitude de réponse de l'accéléromètre. Une des raisons de cet écart pourrait résider dans le substrat neuronal qui soutient ces réponses. En effet, on distingue deux catégories fonctionnelles de réflexes vestibulaires: ceux agissant sur les muscles des membres qui stabilisent la position du tronc dans l'espace et qui nécessitent de multiples synapses pour atteindre le muscle ciblé, et ceux agissant sur les muscles du cou (CSR) qui stabilisent la position de la tête dans l'espace (Watson et Colebatch, 1998; Xu et al., 2009). Cette dernière réponse est moins affectée par l'intégration d'autres mécanismes sensoriels et de multiples synapses et pourrait donc être plus facile à observer (Xu et al., 2009; Watson et Colebatch, 1998). Une autre raison pour laquelle le CoP était moins pertinent pour déterminer un seuil moteur pour la GVS est à cause de la difficulté à réinitialiser la position du sujet sur la plate-forme de force avant chaque stimulation. En effet, la position debout n'est pas une position stable et le corps oscille en continu. Par conséquent, le centre de masse et le centre de pression sont en mouvement continu et rarement alignés, ce qui explique la difficulté à appliquer chaque stimulus dans la même position. Cependant, dans de futures études, ce problème peut être résolu en surveillant le CoP et appliquer la stimulation vestibulaire lorsque les participants reviennent à leur position d'origine sur la plate-forme de force.

6.4. Peut-on suggérer une latéralisation du système vestibulaire?

Lors de l'enregistrement de la courbe de recrutement et la détection du seuil cutané, nos résultats ont montré une différence significative entre les seuils GVS lorsque la cathode était placée derrière l'oreille droite comparé à lorsque la cathode était placée derrière l'oreille gauche. Plus précisément, la moyenne des seuils vestibulaires des participants droitiers était significativement plus élevée lorsque la cathode était à droite. Il n'est pas clair qu'est-ce qui explique cette observation.

En se basant sur l'idée de latéralisation du système vestibulaire, proposée par Dieterich (Dieterich et al., 2003), nous avons recruté uniquement des participants droitiers, ceci afin de réduire la variabilité interindividuelle. En effet, le sens vestibulaire est caractérisé par une dominance hémisphérique qui se situe dans l'hémisphère droit chez les droitiers et dans l'hémisphère gauche chez les gauchers. Ceci a été déterminé avec les études de tomographie par émission de positrons (PET; Dieterich et al., 2003) ainsi que par des études de la GVS (Fink et al., 2003) et des stimulations auditives combinée à l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf) (Janzen et al., 2008; Schlindwein et al., 2008). De plus, l'irrigation de l'oreille (stimulation vestibulaire calorique) droite chez les droitiers et, plus encore, l'irrigation de l'oreille gauche chez les gauchers, a clairement montré que les zones corticales activées prédominaient dans l'hémisphère non dominant. Cependant, des conditions de stimulation « mixte » (par exemple, une stimulation de l'oreille gauche chez les sujets droitiers) ont en outre démontré que l'activation était plus forte dans l'hémisphère ipsilatéral par rapport à l'oreille stimulée que dans l'hémisphère controlatéral à celle-ci. Cela suggère que les projections corticales vestibulaires bilatérales ont 2 prépondérances : dans l'hémisphère non dominant et l'hémisphère ipsilatéral à l'oreille stimulée. Ces deux facteurs déterminent la symétrie ou l'asymétrie résultante du modèle d'activation pendant la stimulation vestibulaire et qui a également été observée lors de la stimulation calorique avec l'eau glacée (Dieterich et al., 1998).

En se basant sur ces études, on s'attendait à ce que les différents seuils évalués dans le cadre de notre étude soient de valeurs plus importantes lorsque la cathode est placée du côté droit, pourtant, cette différence entre les seuils droit et gauche n'était significative que pour la

méthode de seuil objectif de l'accéléromètre. À ce niveau, les données de notre étude ne nous permettent pas d'émettre une hypothèse définitive. Les évidences d'une latéralisation vestibulaire au niveau cortical peuvent supporter les différences significatives observées entre les seuils droit et gauche pour la méthode du seuil de l'accéléromètre. En même temps, une explication possible du manque de différence entre les seuils droit et gauche des seuils de perception du mouvement serait que la dominance vestibulaire n'influence pas directement les fonctions vestibulaires de base tels que les réponses vestibulo-oculaires, vestibulocoliques et vestibulospinales mais qu'elle soit principalement établie pour les fonctions vestibulaires « supérieures » telles que l'orientation, la mémoire spatiale et la navigation. Ces fonctions impliquent une intégration multisensorielle, en particulier des entrées vestibulaires et visuelles. Et donc la dominance de la fonction corticale vestibulaire ne doit pas être simplement limitée au sens vestibulaire en soi, mais doit plutôt être considérée comme faisant partie d'une interaction corticale multisensorielle et sensorimotrice étant donné qu'il n'y a pas de cortex vestibulaire primaire comme le cortex visuel. En effet, tous les neurones corticaux vestibulaires identifiés électrophysiologiquement chez les singes ont également répondu à d'autres stimuli sensoriels et optocinétiques (Grüsser et al., 1990b; Guldin et Grüsser, 1996).

En somme, le lien entre la latéralité manuelle et la dominance vestibulaire reste peu compris. En fait, soit que le côté de dominance du système vestibulaire détermine la latéralité manuelle plus tardivement pendant la maturation de la fonction motrice à l'enfance ou qu'un mécanisme encore inconnu détermine à la fois la dominance manuelle et la dominance hémisphérique vestibulaire dans les deux hémisphères.

6.5. Limites de l'étude

Bien que la technique de détermination de seuil vestibulaire, introduite dans ce mémoire, soit rapide, fiable, objective et facilement appliquée chez tous les participants évalués, il existe également des limites à cette méthode. Notamment, en raison des critères de détermination du seuil (au moins 50% des stimuli devraient produire une réponse claire), cette méthode est susceptible de surestimer le seuil vestibulaire réel. Ceci est une observation faite à toutes les techniques utilisant un protocole similaire de détermination de seuil, telle que la stimulation

magnétique transcrânienne, une technique électrophysiologique utilisées pour évaluer l'excitabilité de la voie corticospinale (Barthelemy et Nielsen, 2010; Barthelemy et al., 2011). Un moyen de contourner cette limite consisterait à utiliser des intensités sous-seuil « subthreshold » (Peterson et al., 1985).

Aussi, on considère que la longueur du protocole de détermination du seuil de l'accéléromètre (environ 20 minutes debout), ainsi que le nombre de stimuli appliqués (environ 80 stimuli pour chaque polarité GVS) constituent une importante limite de cette étude. On pense que ces facteurs ont causé un effet d'habituation à la GVS, un phénomène qui a été décrit précédemment (Balter et al., 2004), et qui pourrait, au moins en partie, expliquer les intensités élevées des seuils obtenus à partir des courbes de l'accéléromètre.

Une autre limite de la présente étude est le manque des enregistrements ÉMG des muscles du cou. L'activité du SCM aurait pu être comparée aux réponses de l'accéléromètre afin de confirmer que la réponse observée sur l'accéléromètre soit due à une activation vestibulocolique et non pas cervicocolique. On avait imposé une orientation de la tête vers l'avant pour diminuer la rétroaction proprioceptive du cou. Pourtant, des approches plus rigoureuses pourraient être utiles, comme l'application de la lidocaïne (crème anesthésiante) afin de réduire l'influence des récepteurs somatosensoriels (Meyer et al., 2004), ou l'usage d'un collet cervical dans le but d'assurer une meilleure fixation la position de la tête par rapport au tronc.

Une autre limite très importante est que les mesures du CoP étaient biaisées par l'oscillation corporelle naturelle en position debout, ce qui induit continuellement des changements du signal de base des mouvements du CoP sur la plateforme de force. Ceci cause des fluctuations importantes dans les réponses de déplacement du CoP. Une solution serait de déclencher la stimulation en se basant sur les mouvements posturaux enregistrés par la plateforme de force afin de préciser un moment spécifique d'application du courant par rapport au balancement spontanée du corps, une approche qui a aussi été utilisée par Mian et Day (2005) lors de stimulations vestibulaires stochastiques.

Finalement, pour qu'une hypothèse claire soit émise au sujet de la latéralisation du système vestibulaire, on pense qu'il manquait de comparer les réponses posturales induites par la GVS sur les enregistrements des variables du CoP et de l'ÉMG pour des participants droitiers et gauchers.

6.6. Futures études et impact clinique

La détermination d'un seuil moteur pour la GVS à partir des réponses de l'accéléromètre servira à une évaluation objective de la fonction vestibulaire. Cependant, d'autres tests de validité et de fidélité doivent être effectués pour valider l'applicabilité de ce protocole dans différentes positions et tâches et chez différentes populations de patients et d'individus sains. Notamment, il serait pertinent de déterminer la fidélité inter- et intra-évaluateur du protocole de seuil rapide et de la courbe de recrutement de l'accéléromètre.

En plus, il existe plusieurs défis techniques quant aux paramètres optimaux de la stimulation vestibulaire galvanique. Ainsi, des prochaines études s'intéresseront à la détermination de la durée, de l'intervalle inter-stimulus et de la taille des électrodes optimaux pour la production des réponses vestibulaires. Pour se faire, il serait pertinent d'appliquer le même protocole de détermination du seuil objectif avec différentes tailles d'électrode, différentes durées de stimulation et différents délais inter-stimulus afin de détecter les meilleures configurations et paramètres de stimulation.

Aussi, très peu d'études sont disponibles sur les gauchers. Cela rend difficile l'interprétation de la dominance vestibulaire hémisphérique gauche chez les gauchers. Une prochaine étape serait de recruter des participants gauchers et de comparer leurs seuils vestibulaires objectifs droit et gauche à ceux des sujets droitiers. Il serait aussi pertinent de considérer à la fois la dominance manuelle des participants et la dominance au niveau des membres inférieurs et d'évaluer si la valeur des seuils de chacun des côtés a tendance à corrélérer avec les données des tests de dominance.

Finalement, le protocole utilisé pour déterminer un seuil vestibulaire moteur est fiable, objectif, rapide et reproductible chez tous les participants évalués. Bien que les valeurs obtenues pour les seuils moteur et perceptuel soient similaires, la méthode d'évaluation de l'accéléromètre

est susceptible de diminuer l'incertitude inhérente aux méthodes qui reposent sur des seuils de perception pour détecter une activation vestibulaire. Une application pertinente de notre protocole pourrait être dans des études évaluant et comparant différents groupes d'individus ou évaluant les mêmes individus au fil du temps ou dans différentes tâches ou conditions. La réponse claire induite par la GVS au niveau de la tête rend cette méthode hautement reproductible et fiable. Notamment, son application pourrait compléter les outils de diagnostic clinique pour assurer une évaluation cohérente d'une lésion vestibulaire. »

6.7. Conclusion générale

Dans la présente étude, nous avons montré pour une première fois qu'un seuil vestibulaire moteur peut être déterminé de manière objective avec un accéléromètre placé détectant les réponses induites par la GVS au niveau de la tête. Dans l'ensemble, cette méthode de détermination d'un seuil vestibulaire objectif était rapide et les multiples de ce seuil sont corrélés à l'amplitude des réponses vestibulaires mesurées avec l'ÉMG et la plate-forme de force, ce qui supporte l'utilisation de cette méthode afin de déterminer une intensité de stimulation vestibulaire appropriée pour chaque individu. De futures études seront nécessaires pour assurer la validité et la fidélité de ce protocole ainsi que l'applicabilité de ce protocole dans différents contextes de tâches statiques et dynamiques.

Références bibliographiques

- Abzug, C., Maeda, M., Peterson, B. W., Wilson, V. J., & Bean, C. P. (1974). Cervical branching of lumbar vestibulospinal axons: With an Appendix. *The Journal of physiology*, 243(2), 499-522.
- Akbarian, S., Grüsser, O. J., & Guldin, W. O. (1992). Thalamic connections of the vestibular cortical fields in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Journal of Comparative Neurology*, 326(3), 423-441.
- Akbarian, S., Grüsser, O. J., & Guldin, W. O. (1992). Thalamic connections of the vestibular cortical fields in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Journal of Comparative Neurology*, 326(3), 423-441.
- Akbarian, S., Grüsser, O. J., & Guldin, W. O. (1993). Corticofugal projections to the vestibular nuclei in squirrel monkeys: further evidence of multiple cortical vestibular fields. *Journal of Comparative Neurology*, 332(1), 89-104.
- Akbarian, S., Grüsser, O. J., & Guldin, W. O. (1994). Corticofugal connections between the cerebral cortex and brainstem vestibular nuclei in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 339(3), 421-437.
- Ali, A. S., Rowen, K. A., & Iles, J. F. (2003). Vestibular actions on back and lower limb muscles during postural tasks in man. *The Journal of physiology*, 546(Pt 2), 615-624.
- Allum, J. H. J., & Pfaltz, C. R. (1985). Visual and vestibular contributions to pitch sway stabilization in the ankle muscles of normals and patients with bilateral peripheral vestibular deficits. *Experimental Brain Research*, 58(1), 82-94.
- Angelaki, D. E., & Dickman, J. D. (2000). Spatiotemporal processing of linear acceleration: primary afferent and central vestibular neuron responses. *Journal of neurophysiology*, 84(4), 2113-2132.
- Angelaki, D. E. (2004). Eyes on target: what neurons must do for the vestibuloocular reflex during linear motion. *Journal of neurophysiology*, 92(1), 20-35.
- Angelaki, D. E., Shaikh, A. G., Green, A. M., & Dickman, J. D. (2004). Neurons compute internal models of the physical laws of motion. *Nature*, 430(6999), 560-564.
- Angelaki, D. E., & Cullen, K. E. (2008). Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. *Annu Rev Neurosci*, 31, 125-150.
- Anson, E., Bigelow, R. T., Swenor, B., Deshpande, N., Studenski, S., Jeka, J. J., & Agrawal, Y. (2017). Loss of peripheral sensory function explains much of the increase in postural sway in healthy older adults. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 202.
- Aw, S. T., Haslwanter, T., Fetter, M., & Dichgans, J. (2000). Three-dimensional spatial characteristics of caloric nystagmus. *Experimental brain research*, 134(3), 289-294.
- Aw, S. T., Todd, M. J., Aw, G. E., Magnussen, J. S., Curthoys, I. S., & Halmagyi, G. M. (2006). Click-evoked vestibulo-ocular reflex: stimulus-response properties in superior canal dehiscence. *Neurology*, 66(7), 1079-1087.
- Bair, W. N., Barela, J. A., Whitall, J., Jeka, J. J., & Clark, J. E. (2011). Children with developmental coordination disorder benefit from using vision in combination with touch information for quiet standing. *Gait & posture*, 34(2), 183-190.

- Baird, R. A., Desmadryl, G., Fernandez, C., & Goldberg, J. M. (1988). The vestibular nerve of the chinchilla. II. Relation between afferent response properties and peripheral innervation patterns in the semicircular canals. *Journal of neurophysiology*, 60(1), 182-203.
- Baloh, R. W., & Kerber, K. (2011). *Baloh and Honrubia's clinical neurophysiology of the vestibular system* (Vol. 77). Oxford university press.
- Balter, S. G., Stokroos, R. J., Eterman, R. M., Paredis, S. A., Orbons, J., & Kingma, H. (2004). Habituation to galvanic vestibular stimulation. *Acta oto-laryngologica*, 124(8), 941-945.
- Barmack, N. H. (2003). Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. *Brain research bulletin*, 60(5-6), 511-541.
- Barthelemy, D., & Nielsen, J. B. (2010). Corticospinal contribution to arm muscle activity during human walking. *The Journal of physiology*, 588(6), 967-979.
- Barthélemy, D., Grey, M. J., Nielsen, J. B., & Bouyer, L. (2011). Involvement of the corticospinal tract in the control of human gait. In *Progress in brain research* (Vol. 192, pp. 181-197). Elsevier.
- Barthélemy, D., Willerslev-Olsen, M., Lundell, H., Biering-Sørensen, F., & Nielsen, J. B. (2015). Assessment of transmission in specific descending pathways in relation to gait and balance following spinal cord injury. In *Progress in brain research* (Vol. 218, pp. 79-101). Elsevier.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (Eds.). (2007). *Neuroscience* (Vol. 2). Lippincott Williams & Wilkins.
- Beckley, D. J., Bloem, B. R., Remler, M. P., Roos, R. A. C., & Van Dijk, J. G. (1991). Long latency postural responses are functionally modified by cognitive set. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 81(5), 353-358.
- Beloozerova, I. N., Zelenin, P. V., Popova, L. B., Orlovsky, G. N., Grillner, S., & Deliagina, T. G. (2003). Postural control in the rabbit maintaining balance on the tilting platform. *Journal of neurophysiology*, 90(6), 3783-3793.
- Benda, B. J., Riley, P. O., & Krebs, D. E. (1994). Biomechanical relationship between center of gravity and center of pressure during standing. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, 2(1), 3-10.
- Bense, S., Stephan, T., Yousry, T. A., Brandt, T., & Dieterich, M. (2001). Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *Journal of neurophysiology*, 85(2), 886-899.
- Bent, L. R., McFadyen, B. J., Merkley, V. F., Kennedy, P. M., & Inglis, J. T. (2000). Magnitude effects of galvanic vestibular stimulation on the trajectory of human gait. *Neuroscience letters*, 279(3), 157-160.
- Bent, L. R., Bolton, P. S., & Macefield, V. G. (2006). Modulation of muscle sympathetic bursts by sinusoidal galvanic vestibular stimulation in human subjects. *Experimental brain research*, 174(4), 701-711.
- Berg, K. O., Wood-Dauphinee, S. L., Williams, J. I., & Maki, B. (1992). Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Canadian journal of public health= Revue canadienne de sante publique*, 83, S7-11.
- Bickford, R. G., Jacobson, J. L., & Cody, D. T. R. (1964). Nature of average evoked potentials to sound and other stimuli in man. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 112(1), 204-218.

- Bickley, L., & Szilagy, P. G. (2012). *Bates' guide to physical examination and history-taking*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Blanks, R. H. I., Curthoys, I. S., & Markham, C. H. (1975). Planar relationships of the semicircular canals in man. *Acta oto-laryngologica*, *80*(1-6), 185-196.
- Bockisch, C. J., & Haslwanter, T. (2007). Vestibular contribution to the planning of reach trajectories. *Experimental brain research*, *182*(3), 387-397.
- Bonan, I. V., Leblong, E., Leplaideur, S., Laviolle, B., Ponche, S. T., & Yelnik, A. P. (2016). The effect of optokinetic and galvanic vestibular stimulations in reducing post-stroke postural asymmetry. *Clinical Neurophysiology*, *127*(1), 842-847.
- Boucher, P., Teasdale, N., Courtemanche, R., Bard, C., & Fleury, M. (1995). Postural stability in diabetic polyneuropathy. *Diabetes care*, *18*(5), 638-645.
- Brandt, T., Bartenstein, P., Janek, A., & Dieterich, M. (1998). Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain: a journal of neurology*, *121*(9), 1749-1758.
- Bresciani, J. P., Blouin, J., Popov, K., Bourdin, C., Sarlegna, F., Vercher, J. L., & Gauthier, G. M. (2002). Galvanic vestibular stimulation in humans produces online arm movement deviations when reaching towards memorized visual targets. *Neuroscience letters*, *318*(1), 34-38.
- Bresciani, J. P., Gauthier, G. M., Vercher, J. L., & Blouin, J. (2005). On the nature of the vestibular control of arm-reaching movements during whole-body rotations. *Experimental brain research*, *164*(4), 431-441.
- Britton, T. C., Day, B. L., Brown, P., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Marsden, C. D. (1993). Postural electromyographic responses in the arm and leg following galvanic vestibular stimulation in man. *Experimental Brain Research*, *94*(1), 143-151.
- Bronstein, A. M. (1986). Suppression of visually evoked postural responses. *Experimental Brain Research*, *63*(3), 655-658.
- Browne, J., & O'Hare, N. (2000). Development of a novel method for assessing balance: the quantitative posturography system. *Physiological measurement*, *21*(4), 525.
- Brungart, D., Kordik, A. J., & Simpson, B. D. (2006). Effects of headtracker latency in virtual audio displays. *Journal of the Audio Engineering Society*, *54*(1/2), 32-44.
- Buracchio, T. J., Mattek, N. C., Dodge, H. H., Hayes, T. L., Pavel, M., Howieson, D. B., & Kaye, J. A. (2011). Executive function predicts risk of falls in older adults without balance impairment. *BMC geriatrics*, *11*(1), 74.
- Carleton, S. C., & Carpenter, M. B. (1984). Distribution of primary vestibular fibers in the brainstem and cerebellum of the monkey. *Brain research*, *294*(2), 281-298.
- Carpenter, M. G., Murnaghan, C. D., & Inglis, J. T. (2010). Shifting the balance: evidence of an exploratory role for postural sway. *Neuroscience*, *171*(1), 196-204.
- Colclasure, J. C., & Holt, J. R. (2007). Transduction and adaptation in sensory hair cells of the mammalian vestibular system. *Gravitational and Space Research*, *16*(2).
- Courjon, J. H., Precht, W., & Sirkin, D. W. (1987). Vestibular nerve and nuclei unit responses and eye movement responses to repetitive galvanic stimulation of the labyrinth in the rat. *Experimental brain research*, *66*(1), 41-48.
- Cathers, I., Day, B. L., & Fitzpatrick, R. C. (2005). Otolith and canal reflexes in human standing. *The Journal of physiology*, *563*(1), 229-234.

- Cauquil, A. S., Bousquet, P., Salon, M. C. C., Dupui, P., & Bessou, P. (1997). Monaural and binaural galvanic vestibular stimulation in human dynamic balance function. *Gait & Posture*, *6*(3), 210-217.
- Cauquil, A., Gervet, M. F., & Ouaknine, M. (1998). Body response to binaural monopolar galvanic vestibular stimulation in humans. *Neurosci Lett*, *245*(1), 37-40. doi:10.1016/s0304-3940(98)00161-x
- Cazin, L., Magnin, M., & Lannou, J. (1982). Non-cerebellar visual afferents to the vestibular nuclei involving the prepositus hypoglossal complex: an autoradiographic study in the rat. *Experimental brain research*, *48*(2), 309-313.
- Chapman, C. E., Bushnell, M. C., Miron, D., Duncan, G. H., & Lund, J. P. (1987). Sensory perception during movement in man. *Experimental Brain Research*, *68*(3), 516-524.
- Coats, A. C. (1973). Effect of varying stimulus parameters on the galvanic body-sway response. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, *82*(1), 96-102.
- Cohen, B., Martinelli, G. P., Ogorodnikov, D., Xiang, Y., Raphan, T., Holstein, G. R., & Yakushin, S. B. (2011). Sinusoidal galvanic vestibular stimulation (sGVS) induces a vasovagal response in the rat. *Experimental brain research*, *210*(1), 45-55.
- Cohen, B., Yakushin, S. B., & Holstein, G. R. (2012). What does galvanic vestibular stimulation actually activate: response. *Frontiers in neurology*, *3*, 148.
- Colebatch, J. G., & Halmagyi, G. M. (1992). Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*, *42*(8), 1635-1635.
- Colebatch, J. G., Halmagyi, G. M., & Skuse, N. F. (1994). Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *57*(2), 190-197.
- Cullen, K. E., & Minor, L. B. (2002). Semicircular canal afferents similarly encode active and passive head-on-body rotations: implications for the role of vestibular efference. *Journal of Neuroscience*, *22*(11), RC226-RC226.
- Cyran, C. A. M., Boegle, R., Stephan, T., Dieterich, M., & Glasauer, S. (2016). Age-related decline in functional connectivity of the vestibular cortical network. *Brain Structure and Function*, *221*(3), 1443-1463.
- Day, B. L., Severac Cauquil, A., Bartolomei, L., Pastor, M. A., & Lyon, I. N. (1997). Human body-segment tilts induced by galvanic stimulation: a vestibularly driven balance protection mechanism. *The Journal of physiology*, *500*(3), 661-672.
- Day, B. L., & Cole, J. (2002). Vestibular-evoked postural responses in the absence of somatosensory information. *Brain*, *125*(9), 2081-2088.
- Day, B. L., & Fitzpatrick, R. C. (2005). Virtual head rotation reveals a process of route reconstruction from human vestibular signals. *The Journal of physiology*, *567*(2), 591-597.
- Deliagina, T. G., & Fagerstedt, P. (2000). Responses of reticulospinal neurons in intact lamprey to vestibular and visual inputs. *Journal of neurophysiology*, *83*(2), 864-878.
- Della-Justina, H. M., Manczak, T., Winkler, A. M., Araújo, D. B. D., Souza, M. A. D., Amaro Junior, E., & Gamba, H. R. (2014). Galvanic vestibular stimulator for fMRI studies. *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica*, *30*(1), 70-82.
- Dickstein, R., Shupert, C. L., & Horak, F. B. (2001). Fingertip touch improves postural stability in patients with peripheral neuropathy. *Gait & posture*, *14*(3), 238-247.

- Dieterich, M., Bucher, S. F., Seelos, K. C., & Brandt, T. (1998). Horizontal or vertical optokinetic stimulation activates visual motion-sensitive, ocular motor and vestibular cortex areas with right hemispheric dominance. An fMRI study. *Brain: a journal of neurology*, *121*(8), 1479-1495.
- Dieterich, M., Bense, S., Lutz, S., Drzezga, A., Stephan, T., Bartenstein, P., & Brandt, T. (2003). Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cerebral cortex*, *13*(9), 994-1007.
- Dieterich, M., & Brandt, T. (2008). Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain*, *131*(10), 2538-2552.
- Dietz, V., Horstmann, G. A., & Berger, W. (1988). Fast head tilt has only a minor effect on quick compensatory reactions during the regulation of stance and gait. *Experimental brain research*, *73*(3), 470-476.
- Drew, T. R. E. V. O. R., & Rossignol, S. E. R. G. E. (1990). Functional organization within the medullary reticular formation of intact unanesthetized cat. I. Movements evoked by microstimulation. *Journal of neurophysiology*, *64*(3), 767-781.
- Drew, T., Prentice, S., & Schepens, B. (2004). Cortical and brainstem control of locomotion. In *Progress in brain research* (Vol. 143, pp. 251-261). Elsevier.
- Dyck, P. J., Zimmerman, I. R., O'Brien, P. C., Ness, A., Caskey, P. E., Karnes, J., & Bushek, W. (1978). Introduction of automated systems to evaluate touch-pressure, vibration, and thermal cutaneous sensation in man. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *4*(6), 502-510.
- Eatock, R. A., & Hurley, K. M. (2003). Functional development of hair cells. *Curr Top Dev Biol*, *57*, 389-448.
- Eatock, R. A., & Lysakowski, A. (2006). Mammalian vestibular hair cells. In *Vertebrate hair cells* (pp. 348-442). Springer, New York, NY.
- Eatock, R. A., & Songer, J. E. (2011). Vestibular hair cells and afferents: two channels for head motion signals. *Annual review of neuroscience*, *34*, 501-534.
- Eickhoff, S. B., Weiss, P. H., Amunts, K., Fink, G. R., & Zilles, K. (2006). Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping. *Human brain mapping*, *27*(7), 611-621.
- Ertl, M., Klimek, M., Boegle, R., Stephan, T., & Dieterich, M. (2018). Vestibular perception thresholds tested by galvanic vestibular stimulation. *Journal of neurology*, *265*(Suppl 1), 54-56.
- Ezure, K., Sasaki, S., Uchino, Y., & Wilson, V. J. (1976). A role of upper cervical afferents on vestibular control of neck motor activity. In *Progress in brain research* (Vol. 44, pp. 461-469). Elsevier.
- Ezure, K., Schor, R. H., & Yoshida, K. (1978). The response of horizontal semicircular canal afferents to sinusoidal rotation in the cat. *Experimental brain research*, *33*(1), 27-39.
- Ezure, K., & Sasaki, S. (1978). Frequency-response analysis of vestibular-induced neck reflex in cat. I. Characteristics of neural transmission from horizontal semicircular canal to neck motoneurons. *Journal of Neurophysiology*, *41*(2), 445-458.
- Ezure, K., Fukushima, K., Schor, R. H., & Wilson, V. J. (1983). Compartmentalization of the cervicocollic reflex in cat splenius muscle. *Experimental Brain Research*, *51*(3), 397-404.
- Fetter, M. (2001). Vestibular system disorders. *e LS*.

- Fernandez, C., & Goldberg, J. M. (1971). Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. II. Response to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system. *Journal of neurophysiology*, 34(4), 661-675.
- Fernandez, C., & Goldberg, J. M. (1976). Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. I. Response to static tilts and to long-duration centrifugal force. *Journal of neurophysiology*, 39(5), 970-984.
- Fink, G. R., Marshall, J. C., Weiss, P. H., Stephan, T., Grefkes, C., Shah, N. J., ... & Dieterich, M. (2003). Performing allocentric visuospatial judgments with induced distortion of the egocentric reference frame: an fMRI study with clinical implications. *Neuroimage*, 20(3), 1505-1517.
- Fitzpatrick, R., Burke, D., & Gandevia, S. C. (1994). Task-dependent reflex responses and movement illusions evoked by galvanic vestibular stimulation in standing humans. *The Journal of physiology*, 478(2), 363-372.
- Fitzpatrick, R., & McCloskey, D. I. (1994). Proprioceptive, visual and vestibular thresholds for the perception of sway during standing in humans. *The Journal of physiology*, 478(1), 173-186.
- Fitzpatrick, R. C., Marsden, J., Lord, S. R., & Day, B. L. (2002). Galvanic vestibular stimulation evokes sensations of body rotation. *Neuroreport*, 13(18), 2379-2383.
- Fitzpatrick, R. C., & Day, B. L. (2004). Probing the human vestibular system with galvanic stimulation. *Journal of applied physiology*, 96(6), 2301-2316.
- Floeter, M. K., Sholomenko, G. N., Gossard, J. P., & Burke, R. E. (1993). Disynaptic excitation from the medial longitudinal fasciculus to lumbosacral motoneurons: modulation by repetitive activation, descending pathways, and locomotion. *Experimental brain research*, 92(3), 407-419.
- Florence, C. S., Bergen, G., Atherly, A., Burns, E., Stevens, J., & Drake, C. (2018). Medical costs of fatal and nonfatal falls in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(4), 693-698.
- Fukushima, K. (1997). Corticovestibular interactions: anatomy, electrophysiology, and functional considerations. *Experimental Brain Research*, 117(1), 1-16.
- Gacek, R. R. (1974). Morphological aspects of the efferent vestibular system. In *Vestibular System Part 1: Basic Mechanisms* (pp. 213-220). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Gensberger, K. D., Kaufmann, A. K., Dietrich, H., Branoner, F., Banchi, R., Chagnaud, B. P., & Straka, H. (2016). Galvanic vestibular stimulation: cellular substrates and response patterns of neurons in the vestibulo-ocular network. *Journal of Neuroscience*, 36(35), 9097-9110.
- Goldberg, J. M., & Lindblom, U. (1979). Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 42(9), 793-803.
- Goldberg, J. M., & Fernandez, C. (1980). Efferent vestibular system in the squirrel monkey: anatomical location and influence on afferent activity. *Journal of neurophysiology*, 43(4), 986-1025.
- Goldberg, J. M., Smith, C. E., & Fernandez, C. (1984). Relation between discharge regularity and responses to externally applied galvanic currents in vestibular nerve afferents of the squirrel monkey. *Journal of neurophysiology*, 51(6), 1236-1256.
- Goldberg, J. M. (2000). Afferent diversity and the organization of central vestibular pathways. *Experimental brain research*, 130(3), 277-297.

- Goldberg, J. M., & Cullen, K. E. (2011). Vestibular control of the head: possible functions of the vestibulocollic reflex. *Experimental brain research*, 210(3-4), 331-345.
- Goldberg, J. M., Wilson, V. J., Angelaki, D. E., Cullen, K. E., & Fukushima, K. (2012). *The vestibular system: a sixth sense*. Oxford University Press.
- Goel, R., Kofman, I., Jeevarajan, J., De Dios, Y., Cohen, H. S., Bloomberg, J. J., & Mulavara, A. P. (2015). Using low levels of stochastic vestibular stimulation to improve balance function. *PLoS One*, 10(8), e0136335.
- Goel, R., Rosenberg, M. J., Cohen, H. S., Bloomberg, J. J., & Mulavara, A. P. (2019). Calibrating balance perturbation using electrical stimulation of the vestibular system. *Journal of neuroscience methods*, 311, 193-199.
- Grasso, C., Orsini, P., Bruschini, L., Manzoni, D., & Barresi, M. (2013). Methodological aspects of elicitation and analysis of vestibulo-spinal reflexes. *Archives Italiennes de Biologie*, 151, 54-66.
- Gresty, M. A., & Bronstein, A. M. (1995). Control of human head posture. In *Multisensory control of posture* (pp. 269-280). Springer, Boston, MA.
- Greenwood, R., & Hopkins, A. (1976). Muscle responses during sudden falls in man. *The Journal of physiology*, 254(2), 507-518.
- Green, A. M., & Angelaki, D. E. (2010). Internal models and neural computation in the vestibular system. *Experimental brain research*, 200(3-4), 197-222.
- Grillner, S., Hongo, T., & Lund, S. (1970). The vestibulospinal tract. Effects on alpha-motoneurons in the lumbosacral spinal cord in the cat. *Experimental brain research*, 10(1), 94-120.
- Grillner, S., Hongo, T., & Lund, S. (1971). Convergent effects on alpha motoneurons from the vestibulospinal tract and a pathway descending in the medial longitudinal fasciculus. *Experimental brain research*, 12(5), 457-479.
- Grüsser, O. J., Pause, M., & Schreiter, U. (1990a). Localization and responses of neurons in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). *The Journal of physiology*, 430(1), 537-557.
- Grüsser, O. J., Pause, M., & Schreiter, U. (1990b). Vestibular neurons in the parieto-insular cortex of monkeys (*Macaca fascicularis*): visual and neck receptor responses. *The Journal of physiology*, 430(1), 559-583.
- Gu, Y. (2018). Vestibular signals in primate cortex for self-motion perception. *Current opinion in neurobiology*, 52, 10-17.
- Guldin, W. O., Akbarian, S., & Grüsser, O. J. (1992). Cortico-cortical connections and cytoarchitectonics of the primate vestibular cortex: a study in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *Journal of Comparative Neurology*, 326(3), 375-401.
- Guldin, W. O., & Grüsser, O. J. (1996). The anatomy of the vestibular cortices of primates. *Le cortex vestibulaire. Editions IRVINN. Paris: Ipsen*, 17-26.
- Guldin, W. O., & Grüsser, O. J. (1998). Is there a vestibular cortex? *Trends in neurosciences*, 21(6), 254-259.
- Hall, S. J. (2010). Equilibrium and Human Movement. *Basic biomechanics*.
- Halmagyi, G. M., Yavor, R. A., & Colebatch, J. G. (1995). Tapping the head activates the vestibular system: a new use for the clinical reflex hammer. *Neurology*, 45(10), 1927-1929.
- Halmagyi, G. M., Curthoys, I. S., Colebatch, J. G., & Aw, S. T. (2005). Vestibular responses to sound. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1039(1), 54-67.

- Hammam, E., Dawood, T., & Macefield, V. G. (2012). Low-frequency galvanic vestibular stimulation evokes two peaks of modulation in skin sympathetic nerve activity. *Experimental brain research*, 219(4), 441-446.
- Hermens, H. J., Freriks, B., Disselhorst-Klug, C., & Rau, G. (2000). Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *Journal of electromyography and Kinesiology*, 10(5), 361-374.
- Highstein, S. M., Rabbitt, R. D., & Boyle, R. (1996). Determinants of semicircular canal afferent response dynamics in the toadfish, *Opsanus tau*. *Journal of neurophysiology*, 75(2), 575-596.
- Highstein, S. M., & Holstein, G. R. (2012). The anatomical and physiological framework for vestibular prostheses. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 295(11), 2000-2009.
- Hijmans, J. M., Geertzen, J. H., Dijkstra, P. U., & Postema, K. (2007). A systematic review of the effects of shoes and other ankle or foot appliances on balance in older people and people with peripheral nervous system disorders. *Gait & posture*, 25(2), 316-323.
- Hlavacka, F., Shupert, C. L., & Horak, F. B. (1999). The timing of galvanic vestibular stimulation affects responses to platform translation. *Brain research*, 821(1), 8-16.
- Hongo, T., Kudo, N., & Tanaka, R. (1971). Effects from the vestibulospinal tract on the contralateral hindlimb motoneurons in the cat. *Brain research*, 31(1), 220-223.
- Hongo, T., Kudo, N., & Tanaka, R. (1975). The vestibulospinal tract: crossed and uncrossed effects on hindlimb motoneurons in the cat. *Experimental brain research*, 24(1), 37-55.
- Horak, F. B., & Nashner, L. M. (1986). Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. *Journal of neurophysiology*, 55(6), 1369-1381.
- Horak FB, Nashner LM, Diener HC (1990) Postural strategies associated with somatosensory and vestibular loss. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 82:167-177.
- Horak, F. B., Shupert, C. L., Dietz, V., & Horstmann, G. (1994). Vestibular and somatosensory contributions to responses to head and body displacements in stance. *Experimental Brain Research*, 100(1), 93-106.
- Horak, F. B., & MacPherson, J. M. (1996). Postural equilibrium and orientation. *Published for the American Physiology Society by Oxford University Press, New York*, 255-292.
- Horak, F. B. (1996). Adaptation of automatic postural responses. The acquisition of motor behavior in vertebrates, 57-85. *American Physiology Society by Oxford University Press, New York*, 255-292.
- Horak, F. B. (1997). Clinical assessment of balance disorders. *Gait & posture*, 6(1), 76-84.
- Horak, F. B., Earhart, G. M., & Dietz, V. (2001). Postural responses to combinations of head and body displacements: vestibular-somatosensory interactions. *Experimental brain research*, 141(3), 410-414.
- Horak, F. B., Dickstein, R., & Peterka, R. J. (2002). Diabetic neuropathy and surface sway-referencing disrupt somatosensory information for postural stability in stance. *Somatosensory & motor research*, 19(4), 316-326.
- Horak, F. B. (2006). Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls?. *Age and ageing*, 35(suppl_2), ii7-ii11.
- Horak, F. B. (2009). Postural compensation for vestibular loss. *Ann N Y Acad Sci*, 1164, 76-81.

- Horak, F. B., Wrisley, D. M., & Frank, J. (2009). The balance evaluation systems test (BESTest) to differentiate balance deficits. *Physical therapy, 89*(5), 484-498.
- Horlings, C. G., Carpenter, M. G., Küng, U. M., Honegger, F., Wiederhold, B., & Allum, J. H. (2009). Influence of virtual reality on postural stability during movements of quiet stance. *Neuroscience letters, 451*(3), 227-231.
- Hsu, L. J., Zelenin, P. V., Orlovsky, G. N., & Deliagina, T. G. (2012). Effects of galvanic vestibular stimulation on postural limb reflexes and neurons of spinal postural network. *Journal of neurophysiology, 108*(1), 300-313.
- Hullar, T. E., Della Santina, C. C., Hirvonen, T., Lasker, D. M., Carey, J. P., & Minor, L. B. (2005). Responses of irregularly discharging chinchilla semicircular canal vestibular-nerve afferents during high-frequency head rotations. *Journal of neurophysiology, 93*(5), 2777-2786.
- Huterer, M., & Cullen, K. E. (2002). Vestibuloocular reflex dynamics during high-frequency and high-acceleration rotations of the head on body in rhesus monkey. *Journal of neurophysiology, 88*(1), 13-28.
- Inglis, J. T., Horak, F. B., Shupert, C. L., & Jones-Rycewicz, C. (1994). The importance of somatosensory information in triggering and scaling automatic postural responses in humans. *Experimental brain research, 101*(1), 159-164.
- Inglis, J. T., Shupert, C. L., Hlavacka, F. R. A. N. T. I. S. E. K., & Horak, F. B. (1995). Effect of galvanic vestibular stimulation on human postural responses during support surface translations. *Journal of neurophysiology, 73*(2), 896-901.
- Inglis, J. T., & Macpherson, J. M. (1995). Bilateral labyrinthectomy in the cat: effects on the postural response to translation. *J Neurophysiol, 73*(3), 1181-1191.
- Iwamoto, Y., Perlmutter, S. I., Baker, J. F., & Peterson, B. W. (1996). Spatial coordination by descending vestibular signals. *Experimental brain research, 108*(1), 85-100.
- Jamali, M., Sadeghi, S. G., & Cullen, K. E. (2009). Response of vestibular nerve afferents innervating utricle and saccule during passive and active translations. *Journal of neurophysiology, 101*(1), 141-149.
- Jamali, M., Carriot, J., Chacron, M. J., & Cullen, K. E. (2013). Strong correlations between sensitivity and variability give rise to constant discrimination thresholds across the otolith afferent population. *Journal of Neuroscience, 33*(27), 11302-11313.
- Jacobs, J. V., & Horak, F. B. (2007). External postural perturbations induce multiple anticipatory postural adjustments when subjects cannot pre-select their stepping foot. *Experimental brain research, 179*(1), 29-42.
- Janzen, J., Schlindwein, P., Bense, S., Bauermann, T., Vucurevic, G., Stoeter, P., & Dieterich, M. (2008). Neural correlates of hemispheric dominance and ipsilaterality within the vestibular system. *Neuroimage, 42*(4), 1508-1518.
- Jenkins, B. A., & Lumpkin, E. A. (2017). Developing a sense of touch. *Development, 144*(22), 4078-4090.
- Kahane, P., Hoffmann, D., Minotti, L., & Berthoz, A. (2003). Reappraisal of the human vestibular cortex by cortical electrical stimulation study. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 54*(5), 615-624.
- Kammermeier, S., Singh, A., & Bötzel, K. (2017). Intermediate latency-evoked potentials of multimodal cortical vestibular areas: galvanic stimulation. *Frontiers in neurology, 8*, 587.

- Karnath, H. O., Ferber, S., & Dichgans, J. (2000). The neural representation of postural control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(25), 13931-13936.
- Karnath, H. O., & Dieterich, M. (2005). Spatial neglect—a vestibular disorder?. *Brain*, *129*(2), 293-305.
- Kars, H. J. J., Hijmans, J. M., Geertzen, J. H., & Zijlstra, W. (2009). The effect of reduced somatosensation on standing balance: a systematic review. *Journal of diabetes science and technology*, *3*(4), 931-943.
- Kataoka, H., Okada, Y., Kiriya, T., Kita, Y., Nakamura, J., Morioka, S., ... & Ueno, S. (2016). Can postural instability respond to galvanic vestibular stimulation in patients with Parkinson's disease?. *Journal of movement disorders*, *9*(1), 40.
- Kennedy, P. M., Cresswell, A. G., Chua, R., & Inglis, J. T. (2004). Galvanic vestibular stimulation alters the onset of motor unit discharge. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, *30*(2), 188-194.
- Kennedy, P. M., Cressman, E. K., Carlsen, A. N., & Chua, R. (2005). Assessing vestibular contributions during changes in gait trajectory. *Neuroreport*, *16*(10), 1097-1100.
- Kentala, E., & Rauch, S. D. (2003). A practical assessment algorithm for diagnosis of dizziness. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, *128*(1), 54-59.
- Keyl, C., Held, T., Albiez, G., Schmack, A., & Wiesenack, C. (2013). Increased electrical nerve stimulation threshold of the sciatic nerve in patients with diabetic foot gangrene: a prospective parallel cohort study. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, *30*(7), 435-440.
- Kim, J., & Curthoys, I. S. (2004). Responses of primary vestibular neurons to galvanic vestibular stimulation (GVS) in the anaesthetised guinea pig. *Brain research bulletin*, *64*(3), 265-271.
- Kwan, A., Forbes, P. A., Mitchell, D. E., Blouin, J. S., & Cullen, K. E. (2019). Neural substrates, dynamics and thresholds of galvanic vestibular stimulation in the behaving primate. *Nature communications*, *10*(1), 1904.
- Kuypers, H. G. (1964). The descending pathways to the spinal cord, their anatomy and function. In *Progress in brain research* (Vol. 11, pp. 178-202). Elsevier.
- Kuze, B., Matsuyama, K., Matsui, T., Miyata, H., & Mori, S. (1999). Segment-specific branching patterns of single vestibulospinal tract axons arising from the lateral vestibular nucleus in the cat: A PHA-L tracing study. *Journal of Comparative Neurology*, *414*(1), 80-96.
- Lam, C. K., Tokuno, C. D., Staines, W. R., & Bent, L. R. (2016). The direction of the postural response to a vestibular perturbation is mediated by the cerebellar vermis. *Experimental brain research*, *234*(12), 3689-3697.
- Lattl, L. D. (2001). The Galvanic Sway Response to Galvanic Vestibular Stimulation in Humans. *University of pittsburgh*, *71*, 449-455.
- Lawrence, D. G., & Kuypers, H. G. (1968). The functional organization of the motor system in the monkey: II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain*, *91*(1), 15-36.
- Lee, Y. W., Lee, H., Chung, I. S., & Yi, H. A. (2017). Relationship between postural instability and subcortical volume loss in Alzheimer's disease. *Medicine*, *96*(25).
- Liechti, M., Müller, R., Lam, T., & Curt, A. (2008). Vestibulospinal responses in motor incomplete spinal cord injury. *Clinical Neurophysiology*, *119*(12), 2804-2812.

- Lindeman, H. H. (1969). Regional differences in structure of the vestibular sensory regions. *The Journal of Laryngology & Otology*, 83(1), 1-17.
- Liu, S., Wang, H., Wang, Y., Zhang, J., & Pan, C. (2013, September). Maximum correntropy criterion based 3D head tracking with commodity depth camera. In *2013 IEEE International Conference on Image Processing* (pp. 2782-2786). IEEE.
- Lobel, E., Kleine, J. F., LEROY-WILLIG, A. N. N. E., VAN DE MOORTELE, P. F., Bihan, D. L., GRÜSSER, O. J., & Berthoz, A. (1999). Cortical areas activated by bilateral galvanic vestibular stimulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 871(1), 313-323.
- Lopez, C., Halje, P., & Blanke, O. (2008). Body ownership and embodiment: vestibular and multisensory mechanisms. *Neurophysiol Clin*, 38(3), 149-161.
- Lopez, C., Schreyer, H. M., Preuss, N., & Mast, F. W. (2012). Vestibular stimulation modifies the body schema. *Neuropsychologia*, 50(8), 1830-1837.
- Lopez, C. (2016). The vestibular system: balancing more than just the body. *Current opinion in neurology*, 29(1), 74-83.
- Lund, S., & Broberg, C. (1983). Effects of different head positions on postural sway in man induced by a reproducible vestibular error signal. *Acta Physiologica Scandinavica*, 117(2), 307-309.
- Luts, H., Desloovere, C., Kumar, A., Vandermeersch, E., & Wouters, J. (2004). Objective assessment of frequency-specific hearing thresholds in babies. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 68(7), 915-926.
- Lyalka, V. F., Zelenin, P. V., Karayannidou, A., Orlovsky, G. N., Grillner, S., & Deliagina, T. G. (2005). Impairment and recovery of postural control in rabbits with spinal cord lesions. *Journal of neurophysiology*, 94(6), 3677-3690.
- Macauda, G., Moisa, M., Mast, F. W., Ruff, C. C., Michels, L., & Lenggenhager, B. (2019). Shared neural mechanisms between imagined and perceived egocentric motion—A combined GVS and fMRI study. *Cortex*, 119, 20-32.
- MacDougall, H. G., Brizuela, A. E., Burgess, A. M., & Curthoys, I. S. (2002). Between-subject variability and within-subject reliability of the human eye-movement response to bilateral galvanic (DC) vestibular stimulation. *Experimental brain research*, 144(1), 69-78.
- MacDougall, H. G., Brizuela, A. E., Burgess, A. M., Curthoys, I. S., & Halmagyi, G. M. (2005). Patient and normal three-dimensional eye-movement responses to maintained (DC) surface galvanic vestibular stimulation. *Otology & Neurotology*, 26(3), 500-511.
- MacKinnon, C. D., Bissig, D., Chiusano, J., Miller, E., Rudnick, L., Jager, C., ... & Rogers, M. W. (2007). Preparation of anticipatory postural adjustments prior to stepping. *Journal of neurophysiology*, 97(6), 4368-4379.
- Macpherson, J. M., Everaert, D. G., Stapley, P. J., & Ting, L. H. (2007). Bilateral vestibular loss in cats leads to active destabilization of balance during pitch and roll rotations of the support surface. *Journal of neurophysiology*, 97(6), 4357-4367.
- Maes, L., Dhooge, I., De Vel, E., D'haenens, W., Bockstael, A., & Vinck, B. M. (2007). Water irrigation versus air insufflation: A comparison of two caloric test protocols: Irrigación con agua versus insuflación con aire: comparación de dos protocolos de pruebas calóricas. *International journal of audiology*, 46(5), 263-269.
- Magnin, M., Courjon, J. H., & Flandrin, J. M. (1983). Possible visual pathways to the cat vestibular nuclei involving the nucleus prepositus hypoglossi. *Experimental brain research*, 51(2), 298-303.

- Magnusson, M., Enbom, H., Johansson, R., & Wiklund, J. (1990). Significance of pressor input from the human feet in lateral postural control: The effect of hypothermia on galvanically induced body-sway. *Acta oto-laryngologica*, *110*(3-4), 321-327.
- Magnusson, M., Johansson, R., & Wiklund, J. (1991). Galvanically induced body sway in the anterior-posterior plane. *Acta Oto-Laryngologica*, *111*(sup481), 582-584.
- Maki, B. E., & Mcllroy, W. E. (1997). The role of limb movements in maintaining upright stance: the "change-in-support" strategy. *Physical therapy*, *77*(5), 488-507.
- Mancini, M., & Horak, F. B. (2010). The relevance of clinical balance assessment tools to differentiate balance deficits. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, *46*(2), 239.
- Markham, C. H. (1987). Vestibular control of muscular tone and posture. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *14*(S3), 493-496.
- Mathias, S., Nayak, U. S., & Isaacs, B. (1986). Balance in elderly patients: the " get-up and go" test. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *67*(6), 387-389.
- Mackenzie, S. W., & Reynolds, R. F. (2018). Ocular torsion responses to sinusoidal electrical vestibular stimulation. *J Neurosci Methods*, *294*, 116-121.
- McKeon, P. O., & Hertel, J. A. Y. (2007). Diminished plantar cutaneous sensation and postural control. *Perceptual and motor skills*, *104*(1), 56-66.
- Merfeld, D. M., Zupan, L., & Peterka, R. J. (1999). Humans use internal models to estimate gravity and linear acceleration. *Nature*, *398*(6728), 615-618.
- Merfeld, D. M., Park, S., Gianna-Poulin, C., Black, F. O., & Wood, S. (2005). Vestibular perception and action employ qualitatively different mechanisms. II. VOR and perceptual responses during combined Tilt&Translation. *Journal of neurophysiology*, *94*(1), 199-205.
- Meyer, P. F., Oddsson, L. I., & De Luca, C. J. (2004). Reduced plantar sensitivity alters postural responses to lateral perturbations of balance. *Experimental brain research*, *157*(4), 526-536.
- Mian, O. S., Dakin, C. J., Blouin, J. S., Fitzpatrick, R. C., & Day, B. L. (2010). Lack of otolith involvement in balance responses evoked by mastoid electrical stimulation. *The Journal of physiology*, *588*(22), 4441-4451.
- Miyamoto, T., Fukushima, K., Takada, T., De Waele, C., & Vidal, P. P. (2007). Saccular stimulation of the human cortex: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience letters*, *423*(1), 68-72.
- Money, K. E., & Scott, J. W. (1962). Functions of separate sensory receptors of nonauditory labyrinth of the cat. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, *202*(6), 1211-1220.
- Mountcastle, V. B. (1957). Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *Journal of neurophysiology*, *20*(4), 408-434.
- Mulavara, A. P., Fiedler, M. J., Kofman, I. S., Wood, S. J., Serrador, J. M., Peters, B., ... & Bloomberg, J. J. (2011). Improving balance function using vestibular stochastic resonance: optimizing stimulus characteristics. *Experimental brain research*, *210*(2), 303-312.
- Mulavara, A. P., Kofman, I. S., De Dios, Y. E., Miller, C., Peters, B. T., Goel, R., ... & Bloomberg, J. J. (2015). Using low levels of stochastic vestibular stimulation to improve locomotor stability. *Frontiers in systems neuroscience*, *9*, 117.

- Mulder, J. D., Jansen, J., & Van Rhijn, A. (2003, May). An affordable optical head tracking system for desktop VR/AR systems. In *Proceedings of the workshop on Virtual environments 2003* (pp. 215-223).
- Muncie Jr, H. L., Sirmans, S. M., & James, E. (2017). Dizziness: approach to evaluation and management. *American family physician, 95*(3), 154-162.
- Murofushi, T., Halmagyi, G. M., Yavor, R. A., & Colebatch, J. G. (1996). Absent vestibular evoked myogenic potentials in vestibular neurolabyrinthitis: an indicator of inferior vestibular nerve involvement?. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 122*(8), 845-848.
- Naganuma, H., Tokumasu, K., Hashimoto, S., Okamoto, M., & Yamashina, S. (2003). Three-dimensional analysis of morphological aspects of the human utricular macula. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology, 112*(5), 419-424.
- Nashner, L. M., & Wolfson, P. (1974). Influence of head position and proprioceptive cues on short latency postural reflexes evoked by galvanic stimulation of the human labyrinth. *Brain research, 67*(2), 255-268.
- Nashner, L. M., Black, F. O., & Wall, C. I. I. I. (1982). Adaptation to altered support and visual conditions during stance: patients with vestibular deficits. *Journal of Neuroscience, 2*(5), 536-544.
- Nathan, P. W., Smith, M., & Deacon, P. (1996). Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man. *Brain, 119*(6), 1809-1833.
- Nepveu, J. F., Mikhail, Y., Pion. C., Gossard, J. P., & Barthélemy, D. Assessment of vestibulocortical interactions during standing in healthy subjects. *Plus One*. IN PRESS
- Newlands, S. D., & Perachio, A. A. (2003). Central projections of the vestibular nerve: a review and single fiber study in the Mongolian gerbil. *Brain research bulletin, 60*(5-6), 475-495.
- Nguyen, K. D., Welgampola, M. S., & Carey, J. P. (2010). Test-retest reliability and age-related characteristics of the ocular and cervical vestibular evoked myogenic potential tests. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otolaryngology and Neurotology, 31*(5), 793.
- Nishiike, S., Guldin, W. O., & Bäurle, J. (2000). Corticofugal connections between the cerebral cortex and the vestibular nuclei in the rat. *Journal of Comparative Neurology, 420*(3), 363-372.
- Norris, J. A., Marsh, A. P., Smith, I. J., Kohut, R. I., & Miller, M. E. (2005). Ability of static and statistical mechanics posturographic measures to distinguish between age and fall risk. *Journal of biomechanics, 38*(6), 1263-1272.
- Ödkvist, L. M., Schwarz, D. W. F., Fredrickson, J. M., & Hassler, R. (1974). Projection of the vestibular nerve to the area 3a arm field in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Experimental Brain Research, 21*(1), 97-105.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia, 9*(1), 97-113.
- Ombelli, J., Pasche, O., Cornuz, J., & Maire, R. (2009). Dizziness in general practice. *Revue medicale suisse, 5*(227), 2374-2376.

- Orlov, I. V., Stolbkov, Y. K., & Shuplyakov, V. C. (2008). Effects of artificial feedback to the vestibular input on postural instability induced by asymmetric proprioceptive stimulation. *Neuroscience and behavioral physiology*, 38(2), 195-201.
- Park, K. S., & Lim, C. J. (2001). A simple vision-based head tracking method for eye-controlled human/computer interface. *International Journal of Human-Computer Studies*, 54(3), 319-332.
- Pedley, M. (2013). Tilt sensing using a three-axis accelerometer. *Freescale semiconductor application note*, 1, 2012-2013.
- Perlmutter, S. I., Iwamoto, Y., Barke, L. F., Baker, J. F., & Peterson, B. W. (1998). Relation between axon morphology in C1 spinal cord and spatial properties of medial vestibulospinal tract neurons in the cat. *Journal of neurophysiology*, 79(1), 285-303.
- Peterka, R. J. (2002). Sensorimotor integration in human postural control. *Journal of neurophysiology*, 88(3), 1097-1118.
- Peterka, R. J., Gianna-Poulin, C. C., Zupan, L. H., & Merfeld, D. M. (2004). Origin of orientation-dependent asymmetries in vestibulo-ocular reflexes evoked by caloric stimulation. *Journal of neurophysiology*, 92(4), 2333-2345.
- Peters, R. M., Rasman, B. G., Inglis, J. T., & Blouin, J. S. (2015). Gain and phase of perceived virtual rotation evoked by electrical vestibular stimuli. *Journal of neurophysiology*, 114(1), 264-273.
- Peterson, B. W., Goldberg, J. E. F. I. M., Bilotto, G. E. R. A. R. D., & Fuller, J. H. (1985). Cervicocollic reflex: its dynamic properties and interaction with vestibular reflexes. *Journal of Neurophysiology*, 54(1), 90-109.
- Petras, J. M. (1967). Cortical, tectal and tegmental fiber connections in the spinal cord of the cat. *Brain research*, 6(2), 275-324.
- Prentice, S. D., & Drew, T. (2001). Contributions of the reticulospinal system to the postural adjustments occurring during voluntary gait modifications. *Journal of neurophysiology*, 85(2), 679-698.
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American geriatrics Society*, 39(2), 142-148.
- Purkyně, J. E., & Kraus, W. (1823). *Commentatio de examine physiologico organi visus et systematis cutanei*. Typ. Universitatis.
- Rabbitt, R. D., Highstein, S. M., & Boyle, R. (1996). Determinants of semicircular canal afferent response dynamics in fish. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 781, 213-243.
- Rabbitt, R. D., Damiano, E. R., & Grant, J. W. (2004). Biomechanics of the semicircular canals and otolith organs. In *The vestibular system* (pp. 153-201). Springer, New York, NY.
- Rabbitt, R. D., Breneman, K. D., King, C., Yamauchi, A. M., Boyle, R., & Highstein, S. M. (2009). Dynamic displacement of normal and detached semicircular canal cupula. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 10(4), 497-509.
- Raghu, V., Salvi, R., & Sadeghi, S. G. (2019). Efferent inputs are required for normal function of vestibular nerve afferents. *Journal of Neuroscience*, 39(35), 6922-6935.
- Ramachandran, R., & Lisberger, S. G. (2006). Transformation of vestibular signals into motor commands in the vestibuloocular reflex pathways of monkeys. *Journal of neurophysiology*, 96(3), 1061-1074.

- Rao, N., & Aruin, A. S. (2006). Automatic postural responses in individuals with peripheral neuropathy and ankle-foot orthoses. *Diabetes research and clinical practice*, 74(1), 48-56..
- Redfern, M. S., Jennings, J. R., Martin, C., & Furman, J. M. (2001). Attention influences sensory integration for postural control in older adults. *Gait & posture*, 14(3), 211-216.
- Rinalduzzi, S., Cipriani, A. M., Capozza, M., & Accornero, N. (2011). Postural responses to low-intensity, short-duration, galvanic vestibular stimulation as a possible differential diagnostic procedure. *Acta Neurologica Scandinavica*, 123(2), 111-116.
- Robin, D. W., Hasan, S. S., Lichtenstein, M. J., Shiavi, R. G., & Wood, A. J. (1991). Dose-related effect of triazolam on postural sway. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 49(5), 581-588.
- Rogers, L. L., Smith, L. L., & Black, R. D. (2016). *U.S. Patent No. 9,283,111*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Ross, H. G., & Thewissen, M. (1987). Inhibitory connections of ipsilateral semicircular canal afferents onto Renshaw cells in the lumbar spinal cord of the cat. *The Journal of physiology*, 388(1), 83-99.
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., ... & Hallett, M. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an IFCN Committee. *Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1071-1107.
- Rossiter-Fornoff, J. E., Wolf, S. L., Wolfson, L. I., Buchner, D. M., & FICSIT Group. (1995). A cross-sectional validation study of the FICSIT common data base static balance measures. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 50(6), M291-M297.
- Sadeghi, S. G., Chacron, M. J., Taylor, M. C., & Cullen, K. E. (2007). Neural variability, detection thresholds, and information transmission in the vestibular system. *Journal of Neuroscience*, 27(4), 771-781.
- Sadeghi, S. G., Goldberg, J. M., Minor, L. B., & Cullen, K. E. (2009). Efferent-mediated responses in vestibular nerve afferents of the alert macaque. *Journal of neurophysiology*, 101(2), 988-1001.
- Sadjadpour, K., & Brodal, A. (1968). The vestibular nuclei in man. A morphological study in the light of experimental findings in the cat. *Journal fur Hirnforschung*, 10(4), 299.
- Samoudi, G., Jivegård, M., Mulavara, A. P., & Bergquist, F. (2015). Effects of stochastic vestibular galvanic stimulation and LDOPA on balance and motor symptoms in patients with Parkinson's disease. *Brain stimulation*, 8(3), 474-480.
- Shaffer, S. W., & Harrison, A. L. (2007). Aging of the somatosensory system: a translational perspective. *Physical therapy*, 87(2), 193-207.
- Shanidze, N., Lim, K., Dye, J., & King, W. M. (2012). Galvanic stimulation of the vestibular periphery in guinea pigs during passive whole-body rotation and self-generated head movement. *Journal of neurophysiology*, 107(8), 2260-2270.
- Schepens, B., & Drew, T. (2004). Independent and convergent signals from the pontomedullary reticular formation contribute to the control of posture and movement during reaching in the cat. *Journal of neurophysiology*, 92(4), 2217-2238.

- Schieppati, M., & Nardone, A. (1991). Free and supported stance in Parkinson's disease: the effect of posture and 'postural set' on leg muscle responses to perturbation, and its relation to the severity of the disease. *Brain*, 114(3), 1227-1244.
- Schlundwein, P., Mueller, M., Bauermann, T., Brandt, T., Stoeter, P., & Dieterich, M. (2008). Cortical representation of saccular vestibular stimulation: VEMPs in fMRI. *Neuroimage*, 39(1), 19-31.
- Schneider, E., Glasauer, S., & Dieterich, M. (2002). Comparison of human ocular torsion patterns during natural and galvanic vestibular stimulation. *Journal of neurophysiology*, 87(4), 2064-2073.
- Schniepp, R., Boerner, J. C., Decker, J., Jahn, K., Brandt, T., & Wuehr, M. (2018). Noisy vestibular stimulation improves vestibulospinal function in patients with bilateral vestibulopathy. *Journal of neurology*, 265(1), 57-62.
- Schwarz, D. W., & Fredrickson, J. M. (1971). Rhesus monkey vestibular cortex: a bimodal primary projection field. *Science*, 172(3980), 280-281.
- Scinicariello, A. P., Eaton, K., Inglis, J. T., & Collins, J. J. (2001). Enhancing human balance control with galvanic vestibular stimulation. *Biological cybernetics*, 84(6), 475-480.
- Selva, P. (2009). Modeling of the vestibular system and nonlinear models for human spatial orientation perception. *Cambridge, MA: Ph. D. L'Universite de Toulouse*.
- Shinoda, Y., Sugiuchi, Y., Izawa, Y., & Hata, Y. (2006). Long descending motor tract axons and their control of neck and axial muscles. *Progress in brain research*, 151, 527-563.
- Shumway-Cook, A., & Woollacott, M. H. (2007). Motor control: translating research into clinical practice. Lippincott Williams & Wilkins.
- Siegel A, Sapru HN (2007) Essential Neuroscience: Lippincott Williams & Wilkins.
- Simmons, R. W., Richardson, C., & Pozos, R. (1997). Postural stability of diabetic patients with and without cutaneous sensory deficit in the foot. *Diabetes research and clinical practice*, 36(3), 153-160.
- Siriphorn, A., Chamonchant, D., & Boonyong, S. (2015). The effects of vision on sit-to-stand movement. *Journal of physical therapy science*, 27(1), 83-86.
- Smith, A., Ulmer, F., & Wong, D. (2012). Gender differences in postural stability among children. *Journal of human kinetics*, 33(1), 25-32.
- Sprague, J. M., & Chambers, W. W. (1953). Control of posture by reticular formation and cerebellum in the intact, anesthetized and unanesthetized and in the decerebrated cat. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 176(1), 52-64.
- Stiles, L., Zheng, Y., & Smith, P. F. (2018). The effects of electrical stimulation of the peripheral vestibular system on neurochemical release in the rat striatum. *PLoS one*, 13(10), e0205869.
- Stapley, P. J., Ting, L. H., Kuifu, C., Everaert, D. G., & Macpherson, J. M. (2006). Bilateral vestibular loss leads to active destabilization of balance during voluntary head turns in the standing cat. *Journal of neurophysiology*, 95(6), 3783-3797.
- Stapley, P. J., & Drew, T. (2009). The pontomedullary reticular formation contributes to the compensatory postural responses observed following removal of the support surface in the standing cat. *Journal of neurophysiology*, 101(3), 1334-1350.
- Stephan, T., Deutschländer, A., Nolte, A., Schneider, E., Wiesmann, M., Brandt, T., & Dieterich, M. (2005). Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies. *Neuroimage*, 26(3), 721-732.

- St George, R. J., & Fitzpatrick, R. C. (2011). The sense of self-motion, orientation and balance explored by vestibular stimulation. *The Journal of physiology*, 589(4), 807-813.
- Straub, R. H., & Thoden, U. (1992). Evaluation of the galvanic vestibulo-ocular response recorded with a modified electronystagmographic technique. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 54(3), 133-138.
- Suzuki, M., Kitano, H., Ito, R., Kitanishi, T., Yazawa, Y., Ogawa, T., ... & Kitajima, K. (2001). Cortical and subcortical vestibular response to caloric stimulation detected by functional magnetic resonance imaging. *Cognitive Brain Research*, 12(3), 441-449.
- Taube, W., Schubert, M., Gruber, M., Beck, S., Faist, M., & Gollhofer, A. (2006). Direct corticospinal pathways contribute to neuromuscular control of perturbed stance. *Journal of applied physiology*, 101(2), 420-429.
- Tax, C. M., Bom, A. P., Taylor, R. L., Todd, N., Cho, K. K. J., Fitzpatrick, R. C., & Welgampola, M. S. (2013). The galvanic whole-body sway response in health and disease. *Clinical Neurophysiology*, 124(10), 2036-2045.
- Thomas, K. E., & Bent, L. R. (2013). Subthreshold vestibular reflex effects in seated humans can contribute to soleus activation when combined with cutaneous inputs. *Motor control*, 17(1), 62-74.
- Thomson, D. B., Inglis, J. T., Schor, R. H., & Macpherson, J. M. (1991). Bilateral labyrinthectomy in the cat: motor behaviour and quiet stance parameters. *Experimental brain research*, 85(2), 364-372.
- Uchino, Y., Sato, H., & Suwa, H. (1997). Excitatory and inhibitory inputs from saccular afferents to single vestibular neurons in the cat. *Journal of neurophysiology*, 78(4), 2186-2192.
- Vélez-Fort, M., Bracey, E. F., Keshavarzi, S., Rousseau, C. V., Cossell, L., Lenzi, S. C., ... & Margrie, T. W. (2018). A circuit for integration of head-and visual-motion signals in layer 6 of mouse primary visual cortex. *Neuron*, 98(1), 179-191.
- Ventre, J., & Faugier-Grimaud, S. (1988). Projections of the temporo-parietal cortex on vestibular complex in the macaque monkey (*Macaca fascicularis*). *Experimental brain research*, 72(3), 653-658.
- Volkering, K., Bergmann, J., Keller, I., Wuehr, M., Müller, F., & Jahn, K. (2014). Verticality perception during and after galvanic vestibular stimulation. *Neuroscience letters*, 581, 75-79.
- Vuillerme, N., Nougier, V., & Prieur, J. M. (2001). Can vision compensate for a lower limbs muscular fatigue for controlling posture in humans?. *Neuroscience letters*, 308(2), 103-106.
- Wallace, B., & Lifshitz, J. (2016). Traumatic brain injury and vestibulo-ocular function: current challenges and future prospects. *Eye and brain*, 8, 153.
- Wardman, D. L., & Fitzpatrick, R. C. (2002). What does galvanic vestibular stimulation stimulate? In *Sensorimotor Control of Movement and Posture* (pp. 119-128). Springer, Boston, MA.
- Wardman, D. L., Taylor, J. L., & Fitzpatrick, R. C. (2003). Effects of galvanic vestibular stimulation on human posture and perception while standing. *The Journal of physiology*, 551(3), 1033-1042.
- Watson, S. R. D., & Colebatch, J. G. (1997). EMG responses in the soleus muscles evoked by unipolar galvanic vestibular stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 105(6), 476-483.

- Watson, S. R. D., & Colebatch, J. G. (1998). Vestibulocollic reflexes evoked by short-duration galvanic stimulation in man. *The Journal of physiology*, 513(2), 587-597.
- Watson, S. R., Brizuela, A. E., Curthoys, I. S., Colebatch, J. G., MacDougall, H. G., & Halmagyi, G. M. (1998). Maintained ocular torsion produced by bilateral and unilateral galvanic (DC) vestibular stimulation in humans. *Experimental brain research*, 122(4), 453-458.
- Wenzel, R., Bartenstein, P., Dieterich, M., Danek, A., Weindl, A., Minoshima, S., ... & Brandt, T. (1996). Deactivation of human visual cortex during involuntary ocular oscillations: a PET activation study. *Brain*, 119(1), 101-110.
- WERSÄLL, J., & FLOCK, Å. (1965). Functional anatomy of the vestibular and lateral line organs. In *Contributions to sensory physiology* (Vol. 1, pp. 39-61). Elsevier.
- Wicke, R. W., & Oman, C. M. (1982). Visual and graviceptive influences on lower leg EMG activity in humans during brief falls. *Experimental brain research*, 46(3), 324-330.
- Wilkinson, D., Ko, P., Kilduff, P., McGlinchey, R., & Milberg, W. (2005). Improvement of a face perception deficit via subsensory galvanic vestibular stimulation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(7), 925-929.
- Wilkinson, D., Nicholls, S., Pattenden, C., Kilduff, P., & Milberg, W. (2008). Galvanic vestibular stimulation speeds visual memory recall. *Experimental brain research*, 189(2), 243-248.
- Wilkinson, D., Ferguson, H. J., & Worley, A. (2012). Galvanic vestibular stimulation modulates the electrophysiological response during face processing. *Visual Neuroscience*, 29(4-5), 255-262.
- Wilkinson, D., Zubko, O., Sakel, M., Coulton, S., Higgins, T., & Pullicino, P. (2014). Galvanic vestibular stimulation in hemi-spatial neglect. *Frontiers in integrative neuroscience*, 8, 4.
- Wilson, V. J., & Yoshida, M. (1969). Monosynaptic inhibition of neck motoneurons by the medial vestibular nucleus. *Experimental brain research*, 9(4), 365-380.
- Wilson, V. J., & Yoshida, M. (1969). Bilateral connections between labyrinths and neck motoneurons. *Brain research*, 13(3), 603-607.
- Wilson, V. J., & Maeda, M. (1974). Connections between semicircular canals and neck motorneurons in the cat. *Journal of neurophysiology*, 37(2), 346-357.
- Wilson, V. J., Boyle, R., Fukushima, K., Rose, P. K., Shinoda, Y., Sugiuchi, Y., & Uchino, Y. (1995). The vestibulocollic reflex. *Journal of vestibular research: equilibrium & orientation*, 5(3), 147-170.
- Winter, D. A., Ruder, G. K., & MacKinnon, C. D. (1990). Control of balance of upper body during gait. In *Multiple muscle systems* (pp. 534-541). Springer, New York, NY.
- Winter, D. A. (1995). Human balance and posture control during standing and walking. *Gait & posture*, 3(4), 193-214.
- Writer, H. S., & Arora, R. D. (2012). Vestibular rehabilitation: An overview. *Int J Otorhinolaryngol Clin*, 4(1), 54-69.
- Wydenkeller, S., Liechti, M., Müller, R., & Curt, A. (2006). Impaired scaling of responses to vestibular stimulation in incomplete SCI. *Experimental brain research*, 175(1), 191-195.
- Wu, G., & Chiang, J. H. (1997). The significance of somatosensory stimulations to the human foot in the control of postural reflexes. *Experimental brain research*, 114(1), 163-169.

- Xu, Y., Simpson, I., Tang, X., & Zhou, W. (2009). Acoustic clicks activate both the canal and otolith vestibulo-ocular reflex pathways in behaving monkeys. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 10(4), 569.
- Yakovenko, S., & Drew, T. (2009). A motor cortical contribution to the anticipatory postural adjustments that precede reaching in the cat. *Journal of neurophysiology*, 102(2), 853-874.
- Yang, Y., Pu, F., Lv, X., Li, S., Li, J., Li, D., ... & Fan, Y. (2015). Comparison of postural responses to galvanic vestibular stimulation between pilots and the general populace. *BioMed research international*, 2015.
- Zelenin, P. V., Beloozerova, I. N., Sirota, M. G., Orlovsky, G. N., & Deliagina, T. G. (2010). Activity of red nucleus neurons in the cat during postural corrections. *Journal of Neuroscience*, 30(43), 14533-14542.
- Zhu, H., Tang, X., Wei, W., Mustain, W., Xu, Y., & Zhou, W. (2011). Click-evoked responses in vestibular afferents in rats. *Journal of neurophysiology*, 106(2), 754-763.
- Zink, R., Bucher, S. F., Weiss, A., Brandt, T., & Dieterich, M. (1998). Effects of galvanic vestibular stimulation on otolithic and semicircular canal eye movements and perceived vertical. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 107(3), 200-205.