



**HAL**  
open science

# Méthodologie d'évaluation et bases neurales du sens de verticalité : étude chez les patients présentant un Accident Vasculaire Cérébral

Céline Piscicelli

► **To cite this version:**

Céline Piscicelli. Méthodologie d'évaluation et bases neurales du sens de verticalité : étude chez les patients présentant un Accident Vasculaire Cérébral. Neurosciences. Université Grenoble Alpes, 2015. Français. NNT : 2015GREAS028 . tel-01668410

**HAL Id: tel-01668410**

**<https://theses.hal.science/tel-01668410>**

Submitted on 20 Dec 2017

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

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

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES**

Spécialité : **Sciences Cognitives, Psychologie et NeuroCognition**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Céline PISCICELLI**

Thèse dirigée par **Dominic PERENNOU** et **Julien BARRA**

Préparée au sein du **Laboratoire de Psychologie et Neurocognition- CNRS UMR 5105**

Dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**

# **Méthodologie d'évaluation et bases neurales du sens de verticalité**

## **Etudes chez les patients présentant un Accident Vasculaire Cérébral**

Thèse soutenue publiquement le **18 Décembre 2015**

devant le jury composé de :

**Isabelle BONAN**

PU/PH – Université Rennes I, CHU Rennes – *Rapporteur*

**Christophe LOPEZ**

Chargé de recherche, CNRS – Aix-Marseille Université – *Rapporteur*

**Monica BACIU**

PU - Université Grenoble Alpes – *Examineur et Présidente du jury*

**Michel GUERRAZ**

PU – Université de Savoie – *Invité*

**Dominic PERENNOU**

PU/PH – Université Grenoble Alpes, CHU Grenoble – *Directeur de recherche*

**Julien BARRA**

MCU – Université Paris Descartes - *Co-directeur de recherche*



# TABLE DES MATIÈRES

---

Résumé.....	i
Remerciements.....	iii
Avant-propos.....	vi
Liste des principales abréviations.....	x
Liste des figures.....	xi
Liste des articles.....	xii

## **Cadre théorique général ..... 1**

<b>Le sens de verticalité.....</b>	<b>2</b>
I. Intégration multisensorielle.....	2
II. Modèles internes du sens de verticalité.....	5
III. Applications cliniques.....	7

## **Méthodologie d'évaluation du sens de verticalité ..... 11**

<b>CHAPITRE I. Etat de l'art .....</b>	<b>12</b>
I. Evaluation du sens de verticalité : principes généraux.....	12
II. La verticale visuelle.....	16
1. La mesure.....	16
2. La verticale visuelle après AVC .....	25
III. La verticale posturale.....	28
1. La mesure.....	28
2. La verticale posturale après AVC.....	30
IV. Synthèse et perspectives de recherche .....	33
<b>CHAPITRE II. Contribution scientifique.....</b>	<b>35</b>
Justification des études .....	35
ARTICLE 1.....	37
Etat de l'art sur l'intérêt des mesures de la perception de la verticale après AVC .....	37
ARTICLE 2.....	46
Effet des conditions d'installation posturale sur la mesure de la verticale visuelle après AVC .....	46
Discussion.....	57
ARTICLE 3.....	60
Etude du nombre d'essais nécessaires pour une haute fiabilité inter-essais de la mesure de la verticale visuelle après AVC .....	60
Discussion.....	66
ARTICLE 4.....	67
Etude de fidélité intra- et inter-évaluateurs de la mesure de la verticale visuelle après AVC .....	67
Discussion.....	78
ARTICLE 5.....	79
Méthodologie d'évaluation de la perception de la verticale visuelle après AVC .....	79
ARTICLE 6.....	104
Perception de la verticale posturale chez les patients pushers après AVC hémisphérique : polarité des biais et analyse de l'incertitude .....	104
Discussion.....	129

ARTICLE 7.....	132
Etude du nombre d'essais nécessaires pour une haute fiabilité inter-essais de la mesure de la verticale posturale après AVC.....	132
Discussion.....	142
<b>CHAPITRE III. Synthèse et conclusion .....</b>	<b>143</b>
<b>Bases neurales du sens de verticalité.....</b>	<b>145</b>
<b>CHAPITRE I. Etat de l'art .....</b>	<b>146</b>
I. Introduction.....	146
II. Etude des relations structure - fonction .....	147
III. Neuroanatomie du sens de verticalité .....	152
IV. Le cortex vestibulaire humain.....	161
1. Traitement cortical des informations vestibulaires chez l'homme.....	163
2. Traitement sous-cortical des informations vestibulaires chez l'homme .....	166
V. Synthèse et perspectives de recherche .....	168
<b>CHAPITRE II. Contribution scientifique.....</b>	<b>170</b>
Justification de l'étude .....	170
ARTICLE 8.....	172
Etude des bases neurales du sens de verticalité.....	172
<b>CHAPITRE III. Discussion .....</b>	<b>190</b>
I. Bases neurales de la perception posturale et visuelle de la verticale.....	190
II. Bases neurales du sens de verticalité.....	192
III. Contribution neurale vestibulaire au sens de verticalité .....	193
IV. Prédominance hémisphérique droite du sens de verticalité.....	194
V. Conclusion et limites.....	196
<b>Conclusion et Perspectives .....</b>	<b>197</b>
<b>I. Conclusion générale.....</b>	<b>198</b>
<b>II. Perspectives .....</b>	<b>199</b>
I. Le sens de verticalité dans la maladie de Parkinson .....	200
II. Neuro-modulation du sens de verticalité.....	202
III. Les troubles posturaux dans la maladie de Parkinson .....	203
1. Hypothèse d'une altération du sens de verticalité .....	204
2. Altération de la perception de l'axe longitudinal du corps.....	205
3. Trouble du tonus .....	206
IV. Le projet IPOLAP .....	207
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>209</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>223</b>
<b>ANNEXE 1.....</b>	<b>224</b>
ARTICLE 9.....	224
Pathogénèse du syndrome de Pise dans la Maladie de Parkinson.....	224
<b>ANNEXE 2.....</b>	<b>233</b>
CURRICULUM VITAE.....	233

## RÉSUMÉ

---

Le sens de verticalité constitue un référentiel spatial fondamental pour percevoir et agir dans l'espace. Il permet notamment de déterminer la position de notre corps par rapport à la direction de la gravité et participe à l'organisation du contrôle postural chez l'homme. L'évaluation du sens de verticalité pour une meilleure compréhension des troubles posturaux et spatiaux de patients ayant présentés un accident vasculaire cérébral (AVC) devient pratique courante. Cependant, l'absence de standardisation et de connaissances des qualités psychométriques des mesures de la perception de la verticale limite considérablement l'utilisation clinique de ces outils et l'élaboration d'essais thérapeutiques pour le suivi des troubles posturaux en pathologie neurologique. L'AVC constitue également le modèle lésionnel humain privilégié pour l'étude du sens de verticalité. L'identification des aires cérébrales sous-tendant les processus d'intégration multisensorielle du sens de verticalité repose majoritairement sur des techniques modernes d'analyse lésionnelle. Cependant, les connaissances des bases cérébrales de la construction et de la mise à jour du sens de verticalité sont encore partielles et appellent à des travaux complémentaires. Nos travaux de recherche visaient à améliorer notre compréhension du sens de verticalité par l'étude de ces altérations en pathologie vasculaire cérébrale, selon une double approche méthodologique et physiopathologique. Nous avons montré que l'évaluation de la perception visuelle de la verticale dans les suites d'un AVC requiert une installation précise des patients (maintien droit du tronc et de la tête chez les patients présentant des troubles posturaux) et doit être basée sur un minimum de 10 essais pour assurer une fidélité inter-essais élevée. Dans ces conditions d'évaluation, l'orientation de la verticale visuelle présente une excellente fidélité inter- et intra-évaluateur, garantissant la fiabilité de cette mesure pour la pratique et la recherche cliniques. Concernant la perception posturale de la verticale, nous proposons une procédure simplifiée et standardisée du test de la roue pour l'évaluation des biais contralésionnels de la verticale posturale après AVC hémisphérique. Enfin, nous identifions au moyen d'une analyse statistique lésionnelle un réseau d'aires corticales et sous-corticales impliqué dans la perception visuelle et posturale de la verticale. Le cœur de ces régions polymodales du sens de verticalité est centré sur le cortex operculo-insulaire et le thalamus postérolatéral, avec une nette prédominance hémisphérique droite et un chevauchement des aires nodales du cortex vestibulaire. Nos résultats nous permettent de mieux comprendre les bases cérébrales du sens de verticalité et constituent des guides importants pour l'utilisation clinique de la mesure du sens de verticalité.

**Mots clés:** Sens de verticalité, AVC, méthodologie d'évaluation, bases neurales, cortex vestibulaire

## ABSTRACT

---

The sense of verticality is a major spatial referential for perception and action in space. It allows determining our body position relatively to the gravity and it contributes to the organization of the postural control in humans. The assessment of the sense of verticality for a better understanding of postural and spatial disorders in stroke patients becomes common practice. However, the lack of standardization and psychometrical studies of the verticality perception assessment limits considerably the clinical integration of these tools and the development of therapeutic clinical trials for the follow-up of postural disorders in neurological diseases. Stroke is also the primary model for studying the sense of verticality. The identification of neural bases underlying the multisensory integration processes of the sense of verticality is based essentially on modern techniques of lesion analysis. However, our knowledge of the neural bases of the construction and updating of the sense of verticality are partial and require further studies. Our research aimed to improve our understanding of the sense of verticality through study of these disorders after stroke, according to a methodological and physiopathological dual approach. We showed that the assessment of the visual vertical perception after stroke requires a specific postural setting (the trunk and the head maintained upright in stroke patients with postural disorders) and should be based on 10 trials to achieve a high inter-trials reliability. Under these conditions, visual vertical orientation has excellent inter- and intrarater reliability, ensuring the reliability of this measure for both clinical practice and research. For the postural perception of the vertical, we proposed a simplified and standardized procedure with the wheel test to assess contralesional postural vertical biases after hemispheric stroke. Finally, by means of a lesional statistical analysis, we identified a cortical and subcortical areas network of the visual and postural vertical perception. The polymodal regions of the sense of verticality are centered on the operculo-insular cortex and the posterolateral thalamus, with a right hemisphere predominance and a partial overlap with the core regions of the vestibular cortex. Our results provide a better understanding of the neural bases of the sense of verticality in humans and constitute guidelines for the clinical use of the verticality perception measures.

**Keywords:** sense of verticality, stroke, assessment methodology, neural bases, vestibular cortex.



## REMERCIEMENTS

---

*Ce mémoire de thèse est l'aboutissement de quatre ans de recherche, menés en parallèle d'une activité clinique de neuropsychologue, au sein de la Clinique de Médecine Physique et Réadaptation neurologique du CHU de Grenoble et du Laboratoire de Psychologie et Neurocognition (LPNC) de l'Université Grenoble-Alpes.*

*Aussi, je tiens à remercier Madame le Professeur Monica Baciú, directrice du LPNC, et Monsieur le Professeur Dominic Pérennou, en tant que responsable médical de la Clinique de rééducation neurologique, pour m'avoir accueillie et permis de réaliser ce travail.*

*Je remercie le Professeur Isabelle Bonan et Monsieur Christophe Lopez, de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être les rapporteurs de ce travail, ainsi que les Professeurs Monica Baciú et Michel Guerraz, pour avoir accepté d'en être les examinateurs.*

*Je tiens tout particulièrement, à adresser ma plus profonde gratitude à mon directeur de thèse, Dominic Pérennou qui, il y a six ans m'a fait confiance pour travailler au sein de son équipe clinique et m'a, par la suite, offert l'opportunité de concilier une activité clinique et une activité de recherche. Votre rigueur scientifique, votre passion pour la recherche clinique, vos critiques toujours très constructives ont été de véritables repères tout au long de ce travail. Merci pour votre exigence qui m'a inculqué ce qu'imposent la réflexion et l'écriture scientifiques.*

*Un immense merci également à mon co-directeur de thèse, Julien Barra, pour avoir si consciencieusement encadré ce travail, pour son écoute active et sa disponibilité. Merci d'avoir fait de mon parcours doctoral une expérience professionnelle et humaine enrichissante et stimulante grâce à de nombreux échanges et une réelle bienveillance.*

*Je tiens à remercier très sincèrement le Professeur Sylvie Nadeau dont la générosité pédagogique et sa passion de la recherche seront des lignes directrices pour moi tout au long de ma carrière. Merci pour nos échanges scientifiques et personnels qui ont été d'un réel soutien. Cette collaboration scientifique précieuse est également une véritable rencontre humaine.*

*Merci à Christophe Lopez, cette collaboration est une formidable opportunité d'apprendre sur le plan scientifique.*

*Merci au Dr Olivier Detante pour sa disponibilité et sa patience à former une neuropsychologue à la lecture des IRM.*

*Merci à l'équipe du Professeur Krack pour cette collaboration riche d'enseignements. Un merci tout particulier au Professeur Bettina Debû et au Docteur Anna Castrियो, pour ces nombreuses matinées de travail où, au professionnalisme se mêlaient une bienveillance et une grande générosité.*

*Je remercie les membres de l'équipe de la clinique de MPR neurologique, les Docteurs Patrice Davoine, Anne Chrispin et Marie Jaeger qui ont contribué à ce que ce travail se fasse dans les meilleures conditions. Merci aux kinésithérapeutes pour nos échanges scientifiques qui ont permis à la neuropsychologue que je suis de mieux appréhender la posturologie. Merci à mes nombreux collègues des équipes soignantes et de rééducation, pour votre soutien et votre humour qui m'ont accompagnée chaque jour au travail... Claudine, Agnès, Myriam, Nathalie, Katy, Anthony, Gilbert, Bastien, Sébastien, Maël, et tant d'autres...*

*Une pensée toute particulière pour mes collègues, psychologues et neuropsychologues, Hélène, Claire, Blandine, Charlotte, Frédérique et Solène pour votre compréhension, votre soutien et vos encouragements.*

*Merci à l'équipe Perception et Sensori-Motricité du LPNC, et notamment à Carole Peyrin, pour votre accueil chaleureux et votre dynamisme scientifique.*

*Un immense merci à ma famille, pour son soutien inégalable. Merci d'avoir compris mes absences et mes manquements en tant que fille, sœur, tata et petite-fille. Papa, maman, je ne serai jamais assez reconnaissante... votre exigence bienveillante m'a donné la force d'accomplir plus grand que moi.*

*A mon complice... pour ta vision de la vie et l'équilibre que tu m'apportes. Merci d'avoir compris et respecté ce qui m'animait et m'anime. Merci d'avoir accepté de faire des concessions et des parenthèses dans notre vie pour faire de mon doctorat notre priorité. Merci tout simplement de croire en moi. Avec toi, une nouvelle famille s'est ouverte à moi, et maintenant la nôtre est devant nous...*

*A ce petit être qui grandit en moi... je dédie ce travail. Tu es celui qui me fait prendre de la hauteur. Je t'ai tant pensé et te voilà... J'espère t'inculquer de vraies valeurs, la persévérance et la passion en seront parmi les premières puisque tu participes, avant même d'être parmi nous, à la phase finale de ce travail.*

*Enfin, mes derniers remerciements les plus profonds vont aux patients sans qui tout cela n'aurait pas été possible. Leur générosité, la force qu'ils mobilisent chaque jour avec humilité et sourire malgré l'épreuve qu'ils traversent sont la plus grande récompense et le plus grand enseignement de mon travail.*





## AVANT-PROPOS

---

Sur Terre, la gravité constitue un invariant directionnel primordial qui ordonne l'environnement et l'orientation des êtres vivants, tels qu'en témoignent le gravitropisme végétal ou l'évolution phylogénétique et ontogénétique de la posture érigée. L'avènement de la bipédie permanente chez l'homme constitue un des déterminants majeurs de l'évolution humaine à partir desquels se seraient développées les facultés considérées comme propres à l'espèce humaine.

L'homme a une perception extrêmement précise et développée de cet invariant gravitaire lui permettant d'orienter l'environnement (définissant le haut et le bas) et d'élaborer une représentation de son corps dans l'espace. Ce sens de verticalité se construit et se met à jour grâce à des processus d'intégration multisensorielle au sein de structures cérébrales dont les premières descriptions sont récentes (Barra et al., 2010; Baier et al., 2012; Rousseaux et al., 2015) et appellent à des travaux complémentaires. Une lésion de ces aires révèle l'importance du sens de verticalité sur la posture érigée (Pérennou et al., 2008; Bonan et al., 2007) avec une prédominance des troubles de l'équilibre chez les patients cérébrolésés droits par rapport aux patients cérébrolésés gauches (Rode et al., 1997; Pérennou et al., 1999) et une corrélation forte entre ces troubles et les altérations de la perception de la verticale (Benaim et al., 1999; Bonan et al., 2007; Pérennou et al., 2008) suggérant l'implication commune de l'hémisphère droit, considéré comme l'hémisphère de la cognition spatiale. Suite à une lésion cérébrale, les patients orienteraient inconsciemment leur corps sur une verticale biologique inclinée (Pérennou et al., 1998; Pérennou et al., 2008), expliquant en partie leurs troubles posturaux. Ces derniers, en limitant les capacités

de déplacement et en majorant le risque de chute dans les pathologies neurologiques, constituent un frein pour l'acquisition de l'autonomie et représentent ainsi un enjeu de santé publique. L'étude des troubles posturaux en pathologie neurologique s'est donc enrichie ces dernières années de l'apport fondamental de la neuropsychologie de la cognition spatiale.

La contribution des évaluations du sens de verticalité dans la démarche diagnostique des troubles de l'intégration sensorielle ou dans l'évaluation des troubles de l'équilibre en pathologie neurologique n'est donc plus à démontrer. Cependant, leur utilisation en pratique clinique courante nécessite une standardisation et une meilleure connaissance des qualités psychométriques de ces outils. L'intégration de ces mesures dans le soin courant devrait permettre à terme d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques et rééducatives des troubles de l'équilibre chez les patients neurologiques. Au-delà des stratégies par modulation sensorielle, la neuro-modulation sera probablement une des pistes les plus prometteuses. Néanmoins, à ce jour, notre connaissance partielle des bases cérébrales impliquées dans le traitement de l'orientation verticale limite la perspective de telles techniques.

Mon travail de recherche s'inscrit dans cette conception cognitive novatrice des troubles de l'équilibre, qui considère les troubles posturaux après lésion cérébrale comme en partie secondaires à une altération du sens de verticalité. Le travail scientifique que nous proposons a pour but d'améliorer notre compréhension du sens de verticalité par l'étude de ses altérations, dans une recherche à double sens : de la clinique à la théorie, de la théorie à la clinique. L'étude du modèle lésionnel est actuellement une des voies privilégiées pour la

compréhension des structures cérébrales mises en jeu dans les altérations du sens de verticalité. Nous proposons comme modèle lésionnel, l'accident vasculaire cérébral (AVC), pour lequel la constitution ictale et la nature focale des lésions permettent d'étudier leurs conséquences fonctionnelles, stéréotypées et non immédiatement compensées. De plus, la fréquence et la sévérité des altérations de la perception de la verticale après AVC en font le modèle lésionnel humain privilégié pour l'étude du sens de verticalité.

Ce manuscrit se présente sous la forme d'une thèse sur articles, répartis en deux chapitres. Nous proposons une double approche de cette thématique : méthodologique et physiopathologique. Après un premier article faisant la synthèse de l'intérêt des mesures du sens de verticalité après AVC (Article 1), l'approche méthodologique vise à répondre à l'absence de standardisation et d'étude psychométrique de ces mesures, qui en limite l'utilisation en pratique clinique courante. Nos travaux se centreront essentiellement sur la perception de la verticale visuelle, test le plus couramment utilisé en pratique et en recherche. Outre l'influence de l'installation posturale sur la mesure (Article 2), nous identifierons le nombre d'essais nécessaires pour obtenir une mesure fiable (Article 3), enfin dans les conditions d'évaluation que nous aurons démontrées comme pertinentes, nous analyserons les caractéristiques psychométriques de cette évaluation à travers l'étude de la reproductibilité intra- et inter-évaluateurs (Article 4). Ces résultats seront synthétisés dans une revue de la littérature portant sur la méthodologie d'évaluation de la verticale visuelle après AVC (Article 5). Dans un second temps, cette démarche sera en partie étendue à la perception posturale de la verticale (Articles 6 et 7).

La seconde approche pose la question de la physiopathologie des altérations du sens de verticalité. L'étude des bases cérébrales du sens de verticalité et de leur chevauchement anatomique avec les aires du cortex vestibulaire (Article 8) devrait nous permettre d'y apporter des éléments de réponse.

La présentation de ces articles sera précédée d'une introduction générale mais aussi spécifique aux deux approches, faisant un état de l'art sur les mesures de la perception de la verticale et les connaissances des bases cérébrales, abordées essentiellement à travers l'étude de patients victimes d'un AVC. L'apport et les limites de ces travaux seront discutés à l'issue de chaque partie. Les perspectives de recherche seront développées en dernière partie de ce manuscrit.

## LISTE DES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

---

AVC	Accident vasculaire cérébral
ORL	Oto-rhino-laryngologie
VV	Verticale visuelle
VP	Verticale posturale
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
TEP	Tomographie par émissions de positons
SMT	Stimulation magnétique transcrânienne
VLSM	Voxel-based lesion Symptom mapping
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ACM	Artère cérébrale moyenne
ACA	Artère cérébrale antérieure
ACP	Artère cérébrale postérieure
CVS	<i>Caloric vestibular stimulation</i> (stimulation vestibulaire calorique)
GVS	<i>Galvanic vestibular stimulation</i> (stimulation vestibulaire galvanique)
PIVC	<i>Parieto-insular vestibular cortex</i> (cortex vestibulaire pariéto-insulaire)
OP2	Aire cytoarchitectonique 2 de l'opercule pariétal
VPL	Noyau thalamique ventropostérolatéral
VPM	Noyau thalamique ventropostérieur médian
VLp	Noyau thalamique ventrolatéral postérieur
Vim	Noyau thalamique ventro-oralis intermedius
LP	Noyau thalamique latéral postérieur
SCP	Stimulation Cérébrale Profonde
MP	Maladie de Parkinson
NST	Noyau sub-thalamique
GdB	Ganglion de la base
GPi	Globus pallidus interne
SNpr	Substance noire pars reticulata
VL	Noyau thalamique ventral latéral

## LISTE DES FIGURES

---

<b>Figure 1.</b> Illustration des organes vestibulaires périphériques (Writer et al., 2012).....	3
<b>Figure 2.</b> Modèle intégré de la perception de la verticale (Barra et al., 2012).....	6
<b>Figure 3.</b> Troubles posturaux dans le plan frontal et dans le plan sagittal.....	8
<b>Figure 4.</b> Illustration des trois modalités d'évaluation du sens de verticalité.....	12
<b>Figure 5.</b> Illustration de différents protocoles d'évaluation de la perception de la verticale visuelle.....	18
<b>Figure 6.</b> Représentation schématique des étapes de l'analyse VLSM (Baldo et al., 2012) .....	150
<b>Figure 7.</b> Résultats de l'analyse VLSM pour la perception de la verticale visuelle (Baier et al., 2012).....	155
<b>Figure 8.</b> Résultats de l'analyse VLSM pour la perception de la verticale visuelle, de la verticale haptique et de la verticale visuo-haptique (Rousseaux et al., 2015).....	156
<b>Figure 9.</b> Chevauchement spatial entre les aires activées par les stimulations vestibulaires caloriques, galvaniques et les stimulations sonores (Lopez et al., 2012).....	164
<b>Figure 10.</b> Anatomie des noyaux thalamiques.....	167

## LISTE DES ARTICLES

---

- ARTICLE 1.** Etat de l'art sur l'intérêt des mesures de la perception de la verticale après AVC .....37  
Pérennou D, Piscicelli C, Barbieri G, Jaeger M, Marquer A, Barra J. (2014). Measuring verticality perception after stroke: Why and how? *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*; 44: 25-32
- ARTICLE 2.** Effet des conditions d'installation posturale sur la mesure de la verticale visuelle chez les patients victimes d'un AVC .....46  
Piscicelli C, Barra J, Sibille B, Bourdillon C, Guerraz M, Pérennou D. (2015). Maintaining trunk and head upright optimizes visual vertical measurement after stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair* ; Apr 22. pii: 1545968315583722.
- ARTICLE 3.** Etude du nombre d'essais nécessaires pour une haute fiabilité inter-essais de la mesure de la verticale visuelle chez les patients victimes d'un AVC .....60  
Piscicelli C, Nadeau S, Barra J, Pérennou D. (2015) Assessing the visual vertical: how many trials are required? *BMC Neurology* ; Oct 22;15:215. doi: 10.1186.
- ARTICLE 4.** Etude de fidélité intra- et inter-évaluateurs de la mesure de la verticale visuelle chez les patients victimes d'un AVC .....67  
Piscicelli C, Barra J, Davoine P, Chrispin A, Nadeau S, Pérennou D. (2015) Inter- and Intra-Rater Reliability of the Visual Vertical in Subacute Stroke. *Stroke*; 46(7):1979-83.
- ARTICLE 5.** Méthodologie d'évaluation de la perception de la verticale visuelle après AVC .....79  
Piscicelli C & Pérennou D. Visual verticality perception after stroke: a systematic review of methodological approaches and suggestions for standardization. (*En révision*)
- ARTICLE 6.** Perception de la verticale posturale chez les patients pushers après AVC: polarité des biais et analyse de l'incertitude .....104  
Piscicelli C, Bronstein A, Pérennou D. Postural vertical in pushers after stroke: the bias is not ipsilesional but contralesional, and the uncertainty does not matter. (*En préparation*)
- ARTICLE 7.** Etude du nombre d'essais nécessaires pour une haute fiabilité inter-essais de la mesure de la verticale posturale chez les patients victimes d'un AVC .....132  
Piscicelli C, Nadeau S, Barra J, Pérennou D. Assessing the postural vertical: how many trials are required? (*Soumis*)



**ARTICLE 8. Etude des bases neurales du sens de verticalité**.....172

Piscicelli C, Barra J, Detante O, Krainik A, Lopez C, Pérennou D. Polymodal areas in the right brain support the human sense of upright (*En préparation*)

**ARTICLE 9. Pathogénèse du syndrome de Pisa dans la Maladie de Parkinson (Annexe 1)**.....224

Castrioto A, Piscicelli C, Pérennou D, Krack P, Debû B.(2014) The pathogenesis of Pisa syndrome in Parkinson's disease.Mov Disord. 2014 Aug; 29(9):1100-7.

# CADRE THÉORIQUE GÉNÉRAL

# LE SENS DE VERTICALITÉ

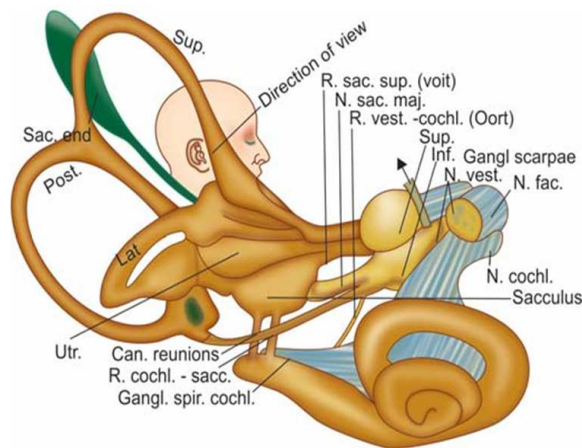
---

Tout corps se trouvant à l'intérieur du champ gravitaire subit la force gravitationnelle dont la direction verticale, dirigée de haut en bas vers le centre de la Terre, fournit un invariant directionnel pour organiser le comportement spatial et postural des corps et des objets. L'espèce humaine, seule espèce mammifère bipède, est remarquablement efficace dans le contrôle de l'orientation et de la stabilisation du corps en position verticale dans l'espace. Un tel contrôle nécessite la construction et la mise à jour par le cerveau d'un « sens de verticalité » qui peut être défini comme l'aptitude de l'être humain à percevoir explicitement la direction de la verticale, à élaborer une représentation mentale de verticalité, et à utiliser cette représentation pour s'orienter ou orienter une partie de son environnement spatial (Barra & Pérennou, 2013). Cette représentation interne repose principalement sur des processus intégratifs d'afférences sensorielles complémentaires, visuelles, vestibulaires, et somesthésiques.

## I. INTÉGRATION MULTISENSORIELLE

Par la nature même de l'identité anatomo-fonctionnelle du système vestibulaire (Gresty et al., 1992), le rôle des informations graviceptives vestibulaires dans la construction du sens de verticalité a été particulièrement documenté. Situé au sein de l'oreille interne, près des organes de l'audition, le système vestibulaire périphérique ou labyrinthe est composé au niveau de chaque oreille de deux types de capteurs sensoriels différents : trois de ces capteurs sont sensibles aux accélérations angulaires, les canaux

semi-circulaires, et deux de ces capteurs sont sensibles aux accélérations linéaires, les organes otolithiques. Le système vestibulaire périphérique fonctionne donc comme un accéléromètre biologique informant sur les mouvements de rotation et de translation de la tête dans les trois dimensions de l'espace.



**Figure 1.** Illustration des organes vestibulaires périphériques. Tirée de Writer et al., 2012.

Parce qu'il est le seul capteur sensoriel spécifique au codage de l'inertie liée à l'accélération gravitaire, se comportant comme un « fil à plomb » biologique informant sur l'orientation de la tête par rapport à la gravité, le système vestibulaire otolithique est communément considéré comme le candidat privilégié pour supporter le sens de verticalité. La contribution vestibulaire au codage du sens de verticalité a été démontrée à la fois par les conséquences comportementales des pathologies vestibulaires (Dieterich & Brandt, 1992; Dieterich & Brandt, 1993; Brandt et al., 1994; Anastasopoulos et al., 1997; Bronstein et al., 2003; Pérennou et al., 2008; Barra & Pérennou, 2013) et par la modulation de la perception de la verticale par stimulation vestibulaire chez les sujets

sains (Tardy-Gervet & Séverac-Cauquil, 1998; Mars et al., 2001; Mars et al., 2005; Saj et al., 2006; Volkening et al., 2014). Néanmoins si le système vestibulaire est un codeur de gravité, il ne constitue pas le seul gravicepteur chez l'homme. En effet, l'existence d'autres gravicepteurs de nature somesthésique a été mise en évidence tels que les gravicepteurs viscéraux possiblement distribués autour des reins et des gros vaisseaux (Dietz et al., 1992; Mittelstaedt, 1992; Dietz & Colombo, 1996; Vaitl et al., 1997; Saborowski et al., 2002; Vaitl et al., 2002). De même, les informations graviceptives somesthésiques fournies par la proprioception Ia (Barbieri et al., 2008) et Ib (Dietz et al., 1992; Dietz & Colombo, 1996), ainsi que par l'information de pression fournie par les capteurs cutanés (Yardley, 1990; Pérennou et al., 1998; Trousselard et al., 2004; Pérennou et al., 2008) contribuent à l'élaboration d'une représentation interne de l'orientation verticale. L'influence des informations visuelles, statiques et dynamiques, a été également largement décrite. Dès 1912, Wertheimer avec sa méthode du miroir incliné a été le premier à montrer le rôle des informations visuelles dans la perception de la verticale. Son étude a été répliquée et confirmée par les recherches ultérieures impliquant une estimation visuelle de l'orientation verticale dans des pièces inclinées (Asch & Witkin, 1948) ou à l'intérieur d'un cadre incliné, méthode connue sous le nom du *rod and frame test*. La perception visuelle de la verticale est inclinée en direction de l'orientation des informations visuelles statiques (Guerraz et al., 1998; Guerraz et al., 2001; Bagust, 2005; Docherty & Bagust, 2010) mais également du déplacement des informations visuelles dynamiques lors de stimulations optocinétiques (Dichgans et al., 1972; Guerraz et al., 2001).

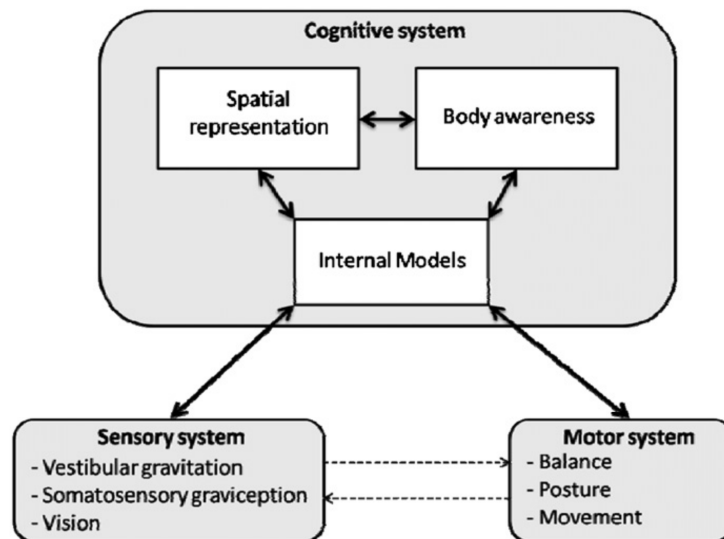
La nature multiréférencée du sens de verticalité soulève la question de la manière dont ces différentes informations sensorielles sont intégrées en une représentation

unique. En effet, chacune de ces informations sensorielles apporte une information sur l'orientation verticale, avec une redondance partielle. Malgré l'existence de cette redondance, il est toutefois possible que certaines entrées sensorielles ne soient pas disponibles ou que les informations d'orientation ne soient pas congruentes. Comment le cerveau, face à des informations sensorielles multiples et conflictuelles, résout l'ambiguïté sensorielle pour construire et mettre à jour une représentation unique de l'orientation verticale ? Comme l'écrivait Gibson en 1952, la question n'est pas « which mode is decisive when they are set in conflict but simply how do they interact ? » (Gibson, 1952). Les études sur la perception de la verticale lors de situations sensorielles conflictuelles (Dichgans et al., 1972; Mittelstaedt, 1983; Guerraz et al., 1998; Guerraz et al., 2001; Tarnutzer et al., 2009; Barra et al., 2010; Tarnutzer et al., 2010) ont progressivement suggéré l'existence de modèles internes de verticalité pour lever certaines ambiguïtés (Mittelstaedt, 1983; Brandt et al., 1994; Pérennou et al., 2008; Barra et al., 2010). Les modèles internes seraient des processus neuraux généraux utilisés par le cerveau pour résoudre les ambiguïtés sensorielles, synthétiser l'information de différentes modalités sensorielles et combiner les informations afférentes et efférentes (Merfeld et al., 1999). L'existence de tels modèles pour le sens de verticalité a été suggérée dès les années 80 (Mittelstaedt, 1983; Brandt et al., 1994) puis démontrée plus récemment (Lopez et al., 2007; Pérennou et al., 2008; Barra et al., 2010).

## II. MODÈLES INTERNES DU SENS DE VERTICALITÉ

La neurobiologie de la graviception est actuellement pensée en termes de modèles internes de verticalité comprenant des processus « bottom-up » et « top-

down » (Figure 2). Barra et al. (2012) proposent un modèle intégré du sens de verticalité en pensant ce dernier non plus comme un processus d'intégration multisensorielle automatique avec une pondération centrale de l'information sensorielle, mais comme un processus plus complexe intégrant également des influences « top-down » telles que la conscience de l'orientation corporelle (Barra et al., 2012) et la représentation spatiale (Mast et al., 1999; Mertz & Lepecq, 2001).



**Figure 2.** Modèle intégré de la perception de la verticale proposé par Barra et al., 2012.

Les auteurs identifient au moins deux processus bottom-up, l'intégration et la pondération des informations sensorielles d'une part, les signaux afférents et efférents mis en jeu dans le contrôle de l'équilibre dynamique d'autre part (Bray et al., 2004; Lopez et al., 2008). En effet, Stoffregen et Riccio (1988), en s'inspirant de la théorie écologique de la perception (Gibson, 1979), ont proposé une autre approche de l'orientation antigravitaire selon laquelle le maintien actif d'une posture érigée fournirait en lui-même l'information pertinente sur la verticale (Stoffregen & Riccio,

1988). Cette approche a été confirmée chez des sujets sains (Bray et al., 2004) et des patients vestibulaires (Lopez et al., 2008). L'interaction entre la représentation interne de verticalité et les processus sensoriels et/ou moteurs est représentée dans ce modèle par un lien à double sens, exprimant la nature référencée et source de références du sens de verticalité: les processus moteurs et sensoriels participent à la construction du sens de verticalité qui, en retour, est utilisé implicitement ou explicitement pour les comportements posturaux spatialement orientés et la perception spatiale. La dimension novatrice de ce modèle réside dans l'intégration d'influences top-down telles que la conscience de l'orientation du corps (Barra et al., 2012).

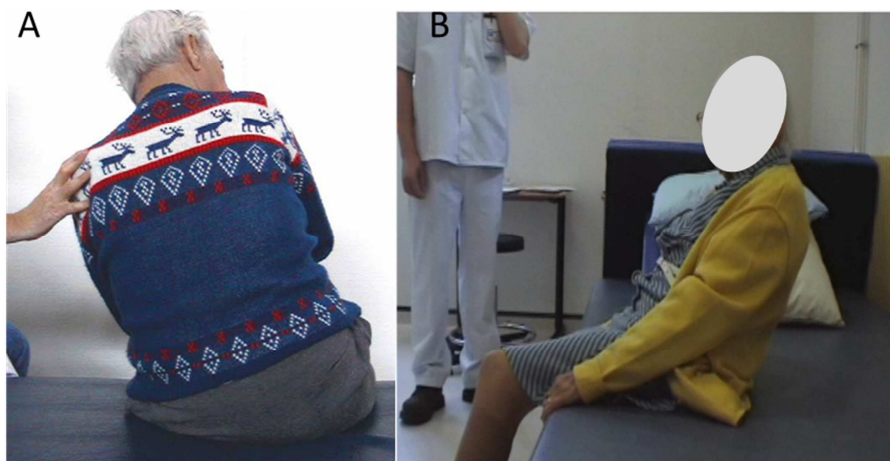
L'élaboration de tels modèles repose essentiellement sur l'étude des altérations du sens de verticalité chez les patients vestibulaires et neurologiques permettant une meilleure connaissance des mécanismes sous-tendant la construction et la mise à jour d'un sens de verticalité.

### III. APPLICATIONS CLINIQUES

L'étude du sens de verticalité permet d'appréhender les mécanismes d'intégration sensorielle, la cognition spatiale et l'interaction entre la perception et l'action. En pratique clinique, la mesure du sens de verticalité est de plus en plus utilisée soit comme mesure de la fonction vestibulaire dans le cadre de la démarche diagnostique dans les pathologies oto-rhino-laryngologiques (ORL), soit comme mesure complémentaire des troubles de la cognition spatiale comme causes potentielles des troubles posturaux dans le cadre de l'évaluation des troubles de l'équilibre en pathologie neurologique notamment après AVC (Bonan et al., 2007; Pérennou et al., 2008). Des



liens significatifs ont été établis entre une anomalie de perception de la verticale et les troubles de posture en pathologie (Pérennou et al., 1998; Benaim et al., 1999; Bonan et al., 2006; Bonan et al., 2007; Pérennou et al., 2008) et dans le vieillissement normal ou pathologique (Manckoundia et al., 2007; Barbieri et al., 2010). Les troubles de l'équilibre liés à une anomalie du sens de verticalité s'expriment de façon caractéristique chez le patient victime d'un AVC par un comportement de latéropulsion (inclinaison latérale du corps) ou de rétropulsion (inclinaison vers l'arrière de l'ensemble du corps), le sujet orientant inconsciemment son corps sur une verticale biologique inclinée dans le plan frontal ou dans le plan sagittal (Figure 3).



**Figure 3.** Troubles posturaux (A) dans le plan frontal : latéropulsion et (B) dans le plan sagittal : réthropulsion.

L'intégration de ces mesures dans le soin courant devrait donc permettre d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques et rééducatives des troubles de l'équilibre dans de nombreuses pathologies neurologiques et dans le cadre du vieillissement normal. Cependant, la perspective de programmes de rééducation

spécifiques nécessite de disposer de mesures fiables et suffisamment sensibles pour discriminer les différents profils d'altération et détecter des changements cliniquement importants. De manière surprenante, aucune étude n'a étudié les qualités de fiabilité des mesures de la perception de la verticale, malgré une utilisation de plus en plus répandue en pratique clinique. La fiabilité est une qualité psychométrique particulièrement importante en Médecine Physique et Réadaptation où les évaluations sont répétées dans le temps et par plusieurs intervenants afin de guider et justifier les programmes de rééducation mis en place. En recherche clinique, cette qualité est indispensable pour évaluer l'effet d'interventions thérapeutiques. Ce concept, issu de la théorie classique des tests, indique la quantité d'erreurs de mesure associée à un score particulier à un test. La théorie classique des tests postule que le score observé d'une personne à un test ( $X$ ) est une estimation du score réel qui résulte de la somme entre le score réel ( $T$ ) et l'erreur de mesure ( $E$ ) inhérente à tout test.  $T$  et  $E$  sont des valeurs non connues, seul  $X$  est connu puisqu'il correspond au score mesuré. Le moyen d'estimer la valeur réelle ( $T$ ) est d'estimer l'erreur de mesure ( $E$ ) au moyen de la répétition des mesures. En effet, les changements de score entre des mesures répétées reflèteraient l'erreur de mesure, fluctuant autour d'une valeur stable,  $T$ . Etudier la fiabilité revient donc à étudier la reproductibilité des mesures et à calculer la quantité d'erreurs inhérente à la mesure. La reproductibilité des mesures peut concerner la répétition dans le temps (fiabilité test-retest), la répétition des mesures par différents évaluateurs (la fiabilité inter-évaluateurs) et la répétition de la mesure par différentes méthodes de mesure (la fiabilité entre des formes parallèles). La fiabilité n'est pas une propriété fixe d'un outil de mesure, elle est le produit de l'interaction entre l'outil, l'évaluateur, les sujets et les conditions d'évaluation (Kottner et al., 2011). La question de la généralisation des

études de fiabilité impose donc que soient clairement spécifiés l'outil utilisé, les caractéristiques du ou des évaluateurs, les caractéristiques de la population évaluée ainsi que les conditions d'évaluation qui, dans une perspective clinique, doivent être aussi proches que possible de celles de la pratique clinique courante. Ces directives (Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies - GRAAS) ont été spécifiquement établies et rédigées par un comité d'experts pour compenser le manque de standards mais aussi de consensus dans les approches statistiques parmi les études de fiabilité, notamment dans le champ médical (Kottner et al., 2011).

Au-delà du manque de connaissances des qualités psychométriques des mesures de la perception de la verticale, ces dernières, bien que largement développées, souffrent également d'un manque de standardisation.

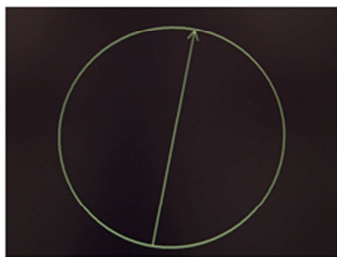
# MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION DU SENS DE VERTICALITÉ

# CHAPITRE I. ETAT DE L'ART

---

## I. ÉVALUATION DU SENS DE VERTICALITÉ : PRINCIPES GÉNÉRAUX

Le sens de verticalité peut être estimé en demandant explicitement au sujet, soit d'ajuster un objet extérieur (une barre) dans la modalité visuelle (verticale visuelle -VV) ou tactile (verticale haptique), soit d'ajuster son propre corps sur la direction perçue comme verticale (verticale posturale -VP) (Figure 4). Ces ajustements peuvent être effectués dans le plan frontal ou dans le plan sagittal.



Verticale visuelle



Verticale posturale



Verticale haptique

**Figure 4.** Illustration des trois modalités d'évaluation du sens de verticalité.

Une condition indispensable à ces évaluations est un environnement dépourvu d'indice d'orientation, souvent obtenu au moyen de l'obscurité absolue. Une contre-indication aux mesures du sens de verticalité est donc la phobie du noir, à interroger chez les sujets à évaluer. Une alternative est le recours à des lunettes vidéos/visiocasque utilisées dans certains protocoles pour supprimer cet effet de l'environnement (Bagust, 2005).

Le sujet est le plus souvent en position assise, même si la perception de la verticale peut être évaluée en position debout (Tardy-Gervet & Séverac-Cauquil, 1998; Borel et al., 2001; Suárez et al., 2012) ou dans d'autres positions dans le cadre de paradigmes spécifiques (Bray et al., 2004; Saj et al., 2005; Lopez et al., 2008). La position assise est privilégiée car elle est plus sûre, plus confortable et permet surtout d'évaluer tous les sujets, notamment les patients neurologiques, patients d'intérêt, qui souvent n'ont pas les capacités posturales suffisantes pour maintenir une posture érigée.

La mesure consiste en des ajustements répétés qui permettent d'estimer la perception de la verticale, exprimée par deux indices : un indice dit « d'orientation » correspondant à l'orientation moyenne perçue comme verticale, obtenue en moyennant la valeur des différents essais (écart entre la verticale estimée et la verticale objective) et un indice « d'incertitude » qui exprime la variabilité intra-individuelle entre les différents essais. L'indice d'orientation est le principal critère issu de ces évaluations (Brandt et al., 1994; Karnath et al., 2000; Yelnik et al., 2002; Bronstein et al., 2003; Saj et al., 2005a; Saj et al., 2005b; Bonan et al., 2006; Saj et al., 2006; Bonan et al., 2007; Pérennou et al., 2008; Barra et al., 2010; Baier et al., 2012; Baccini et al., 2014; Mansfield et al., 2015; Bergmann et al., 2015) voire le seul utilisé en routine clinique. Il exprime le « biais » de perception de la verticale, c'est-à-dire l'inclinaison de la verticale perçue par rapport à la verticale gravitaire. Par convention, chez les sujets sains un signe négatif indique une inclinaison de la verticale perçue vers la gauche et un signe positif une inclinaison de la verticale perçue vers la droite. Chez les patients avec lésions cérébrales, une conversion de signes est réalisée de telle façon qu'un signe négatif indique une inclinaison contralésionnelle de la verticale perçue, et un signe positif une inclinaison ipsilésionnelle. Contrairement à la mesure d'orientation, il n'existe pas réellement de

consensus pour exprimer l'incertitude. L'indice d'incertitude, est en effet un critère secondaire, peu rapporté dans la littérature (Yelnik et al., 2002; Bonan et al., 2006; Bonan et al., 2007; Barra et al., 2010; Barra et al., 2012; Bergmann et al., 2015), avec une signification clinique qui reste à déterminer. Lorsqu'il est calculé, cet indice est le plus fréquemment estimé par la dispersion (écart-type) entre les différents essais (Bonan et al., 2006; Barra et al., 2010; Barra et al., 2012), il peut parfois correspondre à la différence entre la valeur d'ajustement maximale et minimale (Yelnik et al., 2002; Bergmann et al., 2015). Ce critère, en reflétant la variabilité du sujet au cours des différents ajustements, reflèterait la robustesse du modèle interne de verticalité améliorée par la congruence des informations graviceptives vestibulaires et somesthésiques (Barra et al., 2010) ou par la conscience de l'orientation du corps (Barra et al., 2012). Chez le sujet sain, les erreurs d'ajustement sont minimales, de l'ordre du degré, avec une valeur d'incertitude très faible signifiant que toutes les valeurs données par le sujet sont proches de la valeur de la verticale gravitaire et proches les unes des autres (Yelnik et al., 2002; Bonan et al., 2007; Pérennou et al., 2008; Barra et al., 2010; Bergmann et al., 2015). Les trois modalités de la perception de la verticale, visuelle, haptique et posturale, sont congruentes (Pérennou et al., 2008). En pathologie, deux types de perturbation ont été décrits, avec des dissociations possibles : un biais d'orientation et une variabilité anormalement élevée (Yelnik et al., 2002; Bonan et al., 2006; Bonan et al., 2007; Barra et al., 2010). L'existence de telles dissociations est en faveur d'une estimation de la perception de la verticale au moyen de l'indice d'orientation mais également de l'indice d'incertitude.

Des dissociations entre les différentes modalités d'évaluation du sens de verticalité (visuelle, haptique et posturale) sont également rapportées chez des patients

présentant des lésions vestibulaires périphériques ou des noyaux vestibulaires (Anastasopoulos et al., 1997; Bronstein et al., 2003) mais également dans le cas d'atteintes corticales (Pérennou et al., 2008). L'existence de ces dissociations atteste de l'indépendance et de la complémentarité des différentes informations sensorielles (visuelles, graviceptives vestibulaires et graviceptives somesthésiques) pour l'élaboration du sens de verticalité, mais aussi de leur implication différente dans les différentes modalités d'évaluation (visuelle, haptique, posturale). On retrouve en revanche, un biais transmodal contralésionnel chez les patients « *pushers* » (Pérennou et al., 2008) qui présentent une latéropulsion contralésionnelle active associée à une résistance à toute tentative de correction passive (Davies, 1985). Attribués depuis le début du siècle dernier au déficit moteur (Beevor, 1909), les comportements de latéropulsion et de pushing (Figure 2) sont maintenant attribués à l'existence d'un biais du sens de verticalité (Pérennou et al., 1998; Karnath et al., 2000; Pérennou et al., 2008; Mansfield et al., 2015). L'étude de Pérennou et al. (2008), évaluant chez un même groupe de 119 sujets (33 sujets sains et 86 patients victimes d'un AVC) les 3 modalités d'évaluation de la perception de la verticale, révèle que les modalités visuelles et posturales expliquent à elles-deux la majorité de la variance des données de perception de la verticale chez les sujets. Par ailleurs, la verticale haptique se révèle difficile à réaliser pour les personnes âgées (Manckoundia et al., 2007) et semble peu fiable chez des patients qui, dans les suites d'un AVC, présentent des troubles de la compréhension, des troubles praxiques et des troubles du schéma corporel pouvant interférer avec la tâche de perception (Rousseaux et al., 2015). En effet, la modalité haptique implique non seulement de la perception mais également de la représentation par le codage de la position des différents segments corporels du membre supérieur impliqué. Cette



modalité génèrerait des indices somesthésiques gravitaires non présents dans les autres modalités, non seulement par la masse du bras sollicitée par la gravité mais également par l'interaction avec l'environnement pour la préhension et la manipulation de la baguette induisant une stimulation des mécanorécepteurs de la peau, des muscles, des tendons et des articulations. Pour l'ensemble de ces raisons, nous avons fait le choix d'aborder le sens de verticalité à travers les perceptions visuelle et posturale de la verticale. Nous détaillons ci-après ces deux mesures.

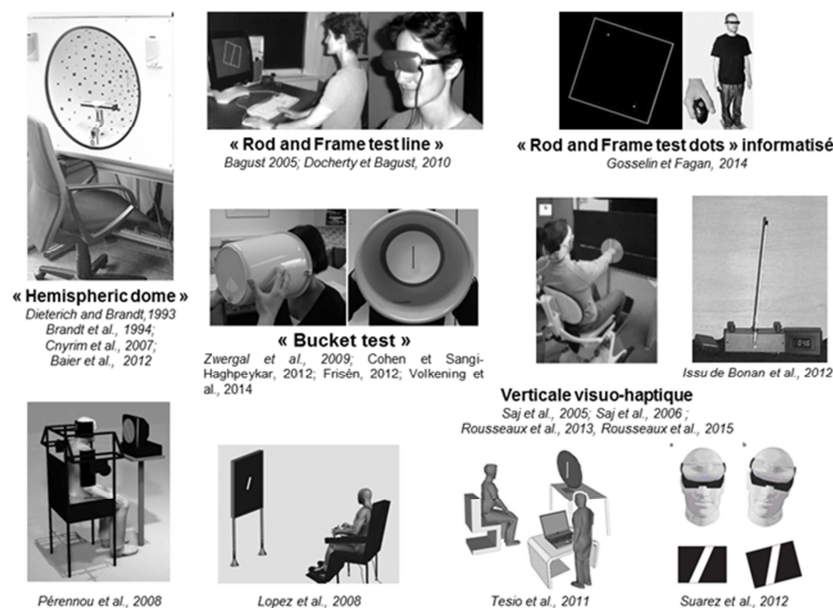
## II. LA VERTICALE VISUELLE

### 1. LA MESURE

La perception visuelle de la verticale est la modalité d'évaluation du sens de verticalité la plus couramment utilisée en pratique clinique et en recherche, en particulier car elle nécessite un matériel simple et peu onéreux, mais aussi car cette modalité d'évaluation du sens de verticalité, évaluant la graviception vestibulaire, est la plus pertinente dans les services d'exploration fonctionnelle ORL.

Elle est évaluée en demandant au sujet, dans l'obscurité absolue, d'orienter verticalement une ligne lumineuse. La VV teste principalement la contribution de la graviception vestibulaire à la représentation de la verticale (Dieterich & Brandt, 1992; Dieterich & Brandt, 1993; Brandt et al., 1994; Anastasopoulos et al., 1997; Tardy-Gervet & Séverac-Cauquil, 1998; Mars et al., 2001; Bronstein et al., 2003; Saj et al., 2006; Pérennou et al., 2008; Barra & Pérennou, 2013; Volkening et al., 2014). Les informations somesthésiques sont utilisées si la tête et le corps sont inclinés (Guerraz et al., 1998; Barra et al., 2010; Tarnutzer et al., 2010).

Malgré une littérature abondante, l'évaluation de la VV souffre d'un manque de standardisation et de connaissance des qualités psychométriques des différents protocoles d'évaluation utilisés (Figure 5). Ces protocoles incluent la méthode de l'« *hemispheric Dome* » constituée d'une barre lumineuse au sein un cercle recouvert de points colorés éliminant tout indice d'orientation gravitationnelle (Dieterich & Brandt, 1992; Brandt et al., 1994; Cnyrim et al., 2007; Baier et al., 2012; Baier et al., 2013); le « *bucket test* » constitué d'une ligne noire au fond d'un seau (Zwergal et al., 2009; Cohen & Sangi-Haghpeykar, 2012; Frisé, 2012; Volkening et al., 2014); le programme informatisé « *visual-spatial perception* » (Kerkhoff & Marquardt, 1995; Funk et al., 2011); le *Rod and Frame Test* avec une version informatisée (Bagust, 2005; Docherty & Bagust, 2010; Gosselin & Fagan, 2014) permettant de tester l'influence des informations visuelles sur la perception de la verticale; ainsi que de nombreux protocoles « maison ». Une tâche visuo-haptique a également été proposée (Saj et al., 2005a; Saj et al., 2005b; Saj et al., 2006; Rousseaux et al., 2013; Braem et al., 2014; Rousseaux et al., 2015). Cependant cette verticale visuo-tactile ne peut pas être assimilée à une VV, d'une part car elle implique des structures cérébrales différentes (Barra et al., 2010; Baier et al., 2012; Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015), d'autre part car l'utilisation de deux modalités sensorielles améliore la perception de verticale (Braem et al., 2014).



**Figure 5.** Illustration de différents protocoles d'évaluation de la perception de la verticale visuelle.

Au sein de ces différents protocoles, la position assise est le plus souvent privilégiée car elle permet d'évaluer l'ensemble des patients, même les plus sévères présentant des capacités posturales insuffisantes pour maintenir une posture érigée. La position assise permet ainsi des conditions d'évaluation similaires entre les patients et pour un même patient entre plusieurs évaluations, indépendamment des capacités posturales. La posture est en effet un paramètre à contrôler puisque, en modulant les informations graviceptives somesthésiques et otolithiques disponibles, elle influence la mesure de perception de la verticale chez certains patients (Saj et al., 2005). L'influence de la diminution de l'entrée graviceptive (otolithique et/ou somesthésique) a également été montrée sur d'autres symptômes visuo-spatiaux (biais de bissection de lignes) chez les patients cérébrolésés (Pizzamiglio et al., 1995) et est interprétée comme une réduction de l'asymétrie de la représentation spatiale chez les patients négligents (Pizzamiglio et al., 1995; Saj et al., 2005). Néanmoins, aucun consensus n'existe entre les

différentes études concernant le maintien ou non des segments corporels en position assise (Figure 5). Le sujet est parfois assis librement avec pour consigne de se tenir droit (Yelnik et al., 2002; Bonan et al., 2006; Tesio et al., 2011; Baier et al., 2012; Baccini et al., 2014; Pereira et al., 2014). Dans d'autres études, la tête est maintenue par une mentonnière (Danta & Hilton, 1975; Brandt et al., 1994; Bronstein et al., 1996; Kerkhoff, 1999; Cnyrim et al., 2007; Yang et al., 2014) alors que d'autres contrôlent les orientations de la tête et du tronc en position droite (Mars et al., 2001; Saj et al., 2005; Saj et al., 2006; Pérennou et al., 2008; Barra et al., 2010; Utz et al., 2011; Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015). De manière surprenante, aucune étude n'a étudié l'influence de ces différentes installations sur la mesure de la perception de la VV. Ceci est d'autant plus étonnant compte tenu de l'influence bien connue de l'inclinaison corporelle sur la mesure de la VV et de la fréquence des troubles posturaux, notamment latéraux (latéropulsion, syndrome pusher), pouvant compromettre l'autonomie de la posture assise chez les patients. Il a été montré, en effet, que la perception de la VV était fortement influencée par la position du corps par rapport à la gravité (Guerraz et al., 1998; Tarnutzer et al., 2010; Funk et al., 2010; Barra et al., 2010; Barra et al., 2012) et aussi par l'activité posturale (Bray et al., 2004; Lopez et al., 2008), en retour la perception de la verticale influence la posture (Bonan et al., 2006; Bonan et al., 2007; Pérennou et al., 2008). Les effets de l'inclinaison en roulis sur la perception de la VV ont été largement décrits (Guerraz et al., 1998; Tarnutzer et al., 2009; Barra et al., 2010; Funk et al., 2010; Tarnutzer et al., 2010; Barra et al., 2012; Tarnutzer et al., 2013) et sont connus sous le nom d'effets Aubert et Müller (Aubert, 1861; Müller, 1916). Ces effets perceptifs dépendent de la magnitude de l'inclinaison corporelle. Pour de larges inclinaisons (> 60°), la perception de la VV est inclinée du côté de l'inclinaison du corps.

Cet effet est communément appelé effet Aubert, du nom du chercheur ayant le premier observé ce phénomène (Aubert, 1861). A l'inverse, pour les faibles inclinaisons, l'effet Müller, décrit pour la première fois en 1916 par Müller, reflète une petite et non systématique inclinaison de la perception de la VV en direction opposée à celle de l'inclinaison corporelle (Müller, 1916). Les inclinaisons corporelles latérales modulent la perception de la VV non seulement en termes d'orientation mais également en termes d'incertitude. La variabilité inter-essais, minimale en condition droite chez les sujets sains, est augmentée avec l'inclinaison du corps (Lechner-Steinleitner, 1978; Tarnutzer et al., 2009). Bien que l'orientation du segment céphalique soit identifiée comme le déterminant majeur des effets Aubert-Müller (Guerraz et al., 1998; Tarnutzer et al., 2010), ces illusions perceptives ont également été décrites pour des inclinaisons du corps entier (Barra et al., 2010; Tarnutzer et al., 2013). En pathologie neurologique, il a été montré que la modulation de la perception de la verticale par l'inclinaison du corps serait fonction de la disponibilité des informations graviceptives somesthésiques (Anastasopoulos & Bronstein, 1999; Barra et al., 2010) renforçant l'interprétation de cet effet en terme de compromis fait par le cerveau à partir de l'intégration des informations graviceptives vestibulaires et somesthésiques (Mittelstaedt, 1983). En effet, on observe une disparition de l'effet Aubert chez les patients déafférentés et une réduction de l'effet chez les patients hémiplegiques lorsque l'inclinaison se fait du côté hypoesthésique tandis que l'effet est préservé, chez ces mêmes patients lorsqu'ils sont inclinés du côté ipsilésionnel avec une sensibilité normale (Barra et al., 2010). Les conditions nécessaires à ces effets sont la nature passive ou imaginée (Mertz & Lepecq, 2001) de l'inclinaison corporelle et l'absence de maintien actif de la position inclinée (Young, 1984). En effet, il a été montré, à l'inverse, que le contrôle dynamique de l'équilibre

améliore la perception de l'orientation spatiale (Bray et al., 2004; Lopez et al., 2008) mettant en exergue un lien fort entre contrôle postural et perception de la verticale. Bray et al. (2004) ont habilement démontré l'interaction entre le contrôle de l'équilibre postural et la VV en comparant, chez des participants sains, la perception de la VV dans trois positions faisant varier la contrainte d'équilibre (position stable assise, position stable debout et position instable debout sur une poutre). Ils montrent que la perception de la VV est améliorée quand les participants ont à maintenir activement leur équilibre (condition debout sur une poutre) (Bray et al., 2004). Cette amélioration de la VV en fonction de la demande d'équilibre dynamique a également été démontrée en pathologie chez des patients présentant un déficit vestibulaire unilatéral (Lopez et al., 2008). Ces données sont en lien avec la théorie écologique de l'orientation de Stoffregen and Riccio (1988), qui postule que le référentiel spatial principal de l'orientation spatiale ne serait pas la direction gravitaire mais la direction de l'équilibre postural (Stoffregen & Riccio, 1988). La théorie de Stoffregen et Riccio repose sur deux principes fondamentaux de la théorie écologique de Gibson: l'indivision entre l'action et la perception, les perceptions ne pouvant être comprises qu'en fonction de leurs conséquences pour l'action ; et la réciprocité entre le sujet et l'environnement, l'environnement perçu ne pouvant être défini indépendamment du sujet qui perçoit (Gibson, 1979). Selon ces auteurs, les actions et réactions inhérentes à l'acte postural d'orientation permettraient une perception dynamique de l'axe spatial principal pour la perception et le contrôle de l'orientation.

Malgré l'absence de consensus concernant l'installation posturale, qui apparaît à travers ces différents arguments comme un effet à contrôler lors de la mesure de la VV, la tâche demandée au sujet est cependant traditionnellement consensuelle et consiste en

une tâche d'alignement. Sur la base de la méthode d'ajustement en psychophysique, le sujet a pour consigne de contrôler et d'ajuster la position du stimulus test (la ligne lumineuse) jusqu'à ce que celui-ci soit identique au stimulus de référence (sa représentation interne de verticalité). On retrouve plus rarement l'évaluation de la VV, au moyen d'une tâche de jugement d'orientation en choix forcé (Lopez et al., 2011; Paci et al., 2011; Baccini et al., 2014) reposant sur la méthode psychophysique des limites. Lors de cette procédure, le sujet doit indiquer si le stimulus présenté brièvement sur un écran d'ordinateur est incliné dans le sens horaire ou anti-horaire. Toutefois, ces deux procédures donneraient des résultats comparables en termes d'estimation de la perception de la VV (Baccini et al., 2014).

Le stimulus visuel peut être une barre métallique/plastique luminescente (Borel et al., 2001; Braem et al., 2014) ou bien une ligne lumineuse présentée sur un écran d'ordinateur (Mars et al., 2001; Pérennou et al., 2008; Barra et al., 2010; Scocco et al., 2014; Yang et al., 2014) ou projetée par un vidéoprojecteur (Bonan et al., 2007; Lopez et al., 2008; Pagarkar et al., 2008; Saeys et al., 2012) ou bien encore être matérialisée par deux points pour éviter les problèmes de pixellisation (Docherty & Bagust, 2010). Sa taille, sa distance par rapport au sujet, sa durée de présentation et son angle d'inclinaison initiale varient également d'une étude à l'autre. Une étude récente (Baccini et al., 2014) montre l'absence d'influence de la longueur de la ligne lumineuse mais un effet de l'inclinaison initiale, à la fois en termes de côté et d'angle, sur la perception de la VV chez des sujets sains lorsque celle-ci est évaluée au moyen de la méthode d'ajustement. Afin de limiter ces effets, il est donc nécessaire d'évaluer la VV au moyen d'un nombre pair d'essais, contrebalançant les inclinaisons initiales provenant de la gauche et celles provenant de la droite, ainsi que les grands et petits angles (Baccini et

al., 2014). Le nombre d'essais, à partir duquel sont calculés les indices d'orientation et d'incertitude, est également un paramètre variable et non déterminé. Il varie de 2 (Yelnik et al., 2002) à 30 (Mansfield et al., 2015), avec néanmoins une majorité de mesures réalisées au moyen de 10 ajustements (Brandt et al., 1994; Kerkhoff, 1999; Saj et al., 2005; Cnyrim et al., 2007; Pérennou et al., 2008; Zwergal et al., 2009; Barra et al., 2010; Funk et al., 2011; Baccini et al., 2014; Yang et al., 2014) sans aucun argument ni aucune étude justifiant le choix de ce paramètre. Néanmoins, rares sont les études évaluant la perception de la VV en pathologie neurologique avec un nombre d'essais supérieur à 10 (Baier et al., 2012; Mansfield et al., 2015; Rousseaux et al., 2015) en raison de la fatigabilité importante et des troubles cognitifs limitant les capacités attentionnelles des patients. A noter que l'étude de Mansfield et al. (2015), basée sur 30 essais, est réalisée chez des patients en phase chronique de l'AVC ( $21 \pm 16$  mois), un tel protocole semble non envisageable pour évaluer la VV de manière fiable chez des patients en phase subaiguë de l'AVC (Mansfield et al., 2015). Les indices d'orientation et d'incertitude étant calculés sur la base de ces ajustements répétés, on peut raisonnablement supposer que déterminer le nombre d'essais requis pour estimer de manière fiable la perception de la verticale est une question basique mais nécessaire. L'estimation de la perception de la VV à partir d'ajustements répétés permet de prendre en compte la qualité de la robustesse du modèle interne de verticalité, en tant que telle, mais également pour estimer avec justesse le biais d'orientation de la VV. Par ailleurs, déterminer le nombre d'essais nécessaires à la fiabilité de la mesure permettrait de ne pas soumettre inutilement les patients à une évaluation trop longue. Au-delà de considérer la fatigabilité et les ressources attentionnelles des patients en adaptant la



durée de l'évaluation, la nécessité de s'adapter aux capacités des patients est également en jeu dans le choix de la modalité de réponse.

Selon les études, le sujet réalise la tâche d'ajustement à partir d'indications verbales (Bonan et al., 2007; Pérennou et al., 2008; Zwergal et al., 2009; Barra et al., 2010; Funk et al., 2011; Cohen & Sangi-Haghpeykar, 2012; Pereira et al., 2014), ou bien au moyen d'un joystick (Mars et al., 2001; Baier et al., 2012; Yang et al., 2014), de la souris de l'ordinateur (Gosselin & Fagan, 2014), d'un boîtier de réponse (Danta & Hilton, 1975; Brandt et al., 1994; Anastasopoulos & Bronstein, 1999; Yelnik et al., 2002; Bronstein et al., 2003; Bonan et al. 2006; Pagarkar et al., 2008; Scocco et al., 2014), par manipulation du seau dans le cadre du « Bucket test » (Frisén, 2012), par manipulation motrice de la barre lumineuse dans le cadre de la verticale visuo-haptique (Saj et al., 2005a; Saj et al., 2005b; Saj et al., 2006; Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015), voire par inclinaison de la tête (Suárez et al., 2012). En pathologie neurologique, l'utilisation d'un boîtier de réponse peut sembler laborieuse du fait de la fréquence des troubles cognitifs de type difficultés d'apprentissage et difficultés praxiques qui peuvent gêner l'utilisation et la manipulation d'un matériel nouveau, sans compter la limitation liée à la latéralité manuelle chez les patients hémiplésiques victimes d'un AVC. Le recours aux instructions verbales semble une bonne manière de contourner ces limitations, un code réponse étant classiquement mis en place chez les patients aphasiques. Cette modalité de réponse soulève néanmoins la question de l'indépendance de la mesure par rapport à l'évaluateur. Il n'existe, à ce jour, pas de données évaluant la fidélité inter-évaluateurs de cette mesure.

Considérant la variabilité des protocoles, les valeurs normales rapportées diffèrent aussi entre les études. On considère généralement que la perception de la VV

est normale pour des valeurs d'orientation comprises entre  $-2,5^\circ$  et  $+2,5^\circ$ , valeurs établies sur la base de 10 essais (Brandt et al., 1994; Pérennou et al., 2008), avec une incertitude très faible dont la valeur seuil est estimée à  $3^\circ$  dans l'étude de Bonan et al. (2007). D'autres valeurs sont rapportées en fonction du protocole utilisé (Pagarkar et al., 2008; Zwergal et al., 2009; Tesio et al., 2011; Yang et al., 2014). L'âge influence ces valeurs avec une augmentation de l'incertitude (variabilité intra-sujet) et une préservation de l'orientation dans le cadre du vieillissement normal (Baccini et al., 2014). De telles difficultés seraient la conséquence d'un vieillissement physiologique des systèmes sensoriels (Lord et al., 1996), notamment visuel, vestibulaire et somesthésique, impliqués dans la construction et la mise à jour du sens de verticalité.

## 2. LA VERTICALE VISUELLE APRÈS AVC

La VV est un test de référence pour explorer la fonction vestibulaire otolithique (Brandt & Dieterich, 1992; Gresty et al., 1992; Borel et al., 2001; Lopez et al., 2007; Borel et al., 2008; Lopez et al., 2008), dans la mesure où les autres modalités d'évaluation du sens de verticalité (posturale, haptique) sont normales dans les pathologies ORL périphériques (Anastasopoulos et al., 1997; Bronstein et al., 2003). L'orientation du biais (ipsilésionnel versus contralésionnel) donne une information sur le niveau de la lésion et participe donc au diagnostic topographique (Brandt & Dieterich, 1992; Brandt & Dieterich, 1993; Brandt & Dieterich, 1994)

Les lésions vestibulaires périphériques et centrales affectant les noyaux vestibulaires du tronc cérébral situés caudalement à la protubérance, induisent une inclinaison ipsilésionnelle de la VV (Brandt & Dieterich, 1992; Brandt et al., 1994;

Bronstein et al., 2003; Frisé, 2012), liée à la torsion oculaire qui consiste en une cyclodéviations de l'œil dans le plan frontal. En phase aiguë, l'inclinaison de la VV peut atteindre 15–20° et régresse en quelques semaines avec la réduction de la torsion oculaire (Brandt & Dieterich, 1992; Cnyrim et al., 2007). Les déséquilibres du tonus vestibulaire dans le plan frontal induisent un syndrome appelé « ocular tilt reaction » (OTR) combinant une inclinaison ipsilatérale de la tête, une torsion oculaire, un désalignement vertical des yeux (skew deviation) et une inclinaison de la VV (Brandt & Dieterich, 1992; Brandt & Dieterich, 1993; Brandt et al., 1994). Une inclinaison de la VV reflète dans ce cas un dysfonctionnement vestibulo-oculaire tel qu'une OTR ou une "skew deviation" et non une altération de la représentation de la verticalité (Bronstein et al., 2003). La mesure de la VV permet le diagnostic différentiel d'un désalignement oculaire cyclovertical : la perception binoculaire de la VV est biaisée en cas d'atteinte vestibulaire alors qu'elle est normale en cas de paralysie motrice (nerfs III ou IV). Les lésions hautes, au niveau pontomésencéphalique, induisent des déviations contralésionnelles sans torsion oculaire du fait d'une décussation de la voie vestibulo-oculaire au niveau pontique (Dieterich & Brandt, 1993; Brandt et al., 1994; Yi et al., 2007).

En cas de lésion hémisphérique, l'inclinaison de la VV est essentiellement contralésionnelle, bien que l'on observe de rares cas de biais ipsilatéraux de la VV (Brandt et al., 1994; Pérennou et al., 2008; Baier et al., 2012). Ces biais concernent environ 10% des patients, ils ne sont pas congruents avec les biais en modalités posturale et haptique (Pérennou et al., 2008) et sont de faible amplitude, à la différence des biais ipsilatéraux dans les lésions du tronc cérébral. La faible prévalence, la faible magnitude et la non-congruence avec les autres modalités ainsi qu'avec la latéropulsion,

laissent supposer l'existence de mécanismes physiopathologiques sous-jacents différents de ceux impliqués dans les biais contralésionnels après lésions hémisphériques (Pérennou et al., 2008).

Les biais contralésionnels de la VV après lésion hémisphérique sont proportionnels à la sévérité de la négligence spatiale (Kerkhoff & Zoelch, 1998; Yelnik et al., 2002; Saj et al., 2005; Bonan et al., 2006; Bonan et al., 2007) avec néanmoins des dissociations possibles. Le profil d'évolution des troubles de la perception de la VV après AVC hémisphérique, bien que peu rapporté et étudié (Brandt et al., 1994; Bonan et al., 2006) évoque celui de la négligence visuo-spatiale (Stone & Greenwood, 1991; Suchan & Karnath, 2011), avec des perturbations plus sévères et plus persistantes après lésion droite, à la fois en terme d'orientation et d'incertitude (Bonan et al., 2006). L'étude récente de Mansfield et al. (2015) comparant la perception de la verticale en modalité visuelle et posturale chez des patients en phase chronique d'un AVC, avec ou sans antécédent de syndrome pusher, retrouve significativement plus de biais de VV chez les patients ayant un antécédent de syndrome pusher. Ces patients étaient également ceux qui présentaient un syndrome de négligence spatiale plus sévère. Aucun biais de perception de la VP n'était retrouvé en phase chronique chez les deux groupes de patients argumentant, selon les auteurs, en faveur d'une récupération concomitante de la VP et du syndrome pusher (Mansfield et al., 2015). A noter qu'aucune mesure initiale de la perception de la verticale n'avait été réalisée dans cette étude, et que l'hypothèse de récupération des troubles de la perception de la verticale chez les patients pushers ne repose que sur un a priori théorique. Ces résultats sont néanmoins cohérents avec la faible corrélation retrouvée entre perception de la VV et troubles posturaux latéraux post-AVC (Pérennou et al., 2008). Toutefois, une altération de la perception de la VV

dans les trois premiers mois post-AVC serait significativement associée à de faibles capacités d'équilibre en phase initiale et à six mois post-AVC, ainsi qu'aux capacités d'indépendance fonctionnelle à six mois (Bonan et al., 2007).

### III. LA VERTICALE POSTURALE

Alors que la VV évalue essentiellement la graviception vestibulaire, la graviception somesthésique serait la principale afférence intervenant dans la perception de la VP (Bisdorff et al., 1996; Anastasopoulos et al., 1999; Barbieri et al., 2008; Pérennou et al., 2008; Joassin et al., 2010).

#### 1. LA MESURE

La perception posturale de la verticale est évaluée en demandant au sujet, en position assise, dans l'obscurité absolue, d'orienter verticalement son corps selon la direction qu'il perçoit verticale.

L'inclinaison corporelle est réalisée au moyen de différents dispositifs, « *wheel paradigm* » (Manckoundia et al., 2007; Barbieri et al., 2008; Pérennou et al., 2008; Barbieri et al., 2010; Joassin et al., 2010), chaises motorisées (Karnath et al., 2000; Mansfield et al., 2015); 3D Spacecurl (Bergmann et al., 2015), ces deux derniers étant peu adaptés à l'évaluation de patients cérébrolésés avec déficits moteurs et cognitifs sévères.

Le test de la roue, « *wheel paradigm* », (Pérennou et al., 2008) a été conçu pour une évaluation plus adaptée en routine clinique. Le patient est assis, la tête, le tronc et les membres inférieurs sont alignés et maintenus droits au moyen de sangles et de

coussins. La roue est tournée manuellement, à vitesse lente et constante ( $< 1,5^\circ/\text{sec}$ ) pour minimiser la stimulation des canaux semi-circulaires (Benson et al., 1989). Le choix d'un appareil non motorisé permet, d'une part, des rotations silencieuses excluant ainsi des biais liés à l'acoustique ou la vibration ; d'autre part, de limiter le caractère possiblement anxiogène du bruit. Durant l'évaluation, le patient est dans l'obscurité absolue, les yeux fermés avec un masque occultant sur les yeux pour limiter les phénomènes d'impersistence motrice, fréquents dans les pathologies neurologiques. Le paradigme permet de tester la perception de la VP dans le plan frontal (Mazibrada et al., 2008; Pérennou et al., 2008; Joassin et al., 2010) et dans le plan sagittal (Manckoundia et al., 2007; Barbieri et al., 2008; Barbieri et al., 2010).

Comme pour la VV (Baccini et al., 2014), l'évaluation consiste en des ajustements répétés à partir d'une inclinaison initiale déterminée selon un plan équilibré avant-arrière, afin de contrôler l'effet de l'inclinaison initiale sur la perception de la VP démontré dans le plan sagittal (Barbieri et al., 2010). Selon un principe de précaution mais aussi de généralisation, un plan équilibré droite-gauche est communément adopté (Pérennou et al., 2008) pour déterminer l'inclinaison initiale dans le plan frontal, bien qu'aucune étude n'ait étudié l'existence de cet effet dans ce plan.

Pour réaliser la tâche d'orientation, trois procédures ont été décrites. La procédure « stop and go » consiste à incliner le patient d'un côté et lui demander de guider l'examineur pour le retour à l'orientation qu'il considère verticale (Karnath et al., 2000; Mansfield et al., 2015). La procédure par choix forcé consiste à incliner le patient d'un côté, le ramener à vitesse lente et constante de l'autre côté et lui demander de répondre lorsqu'il passe sur la direction qu'il considère verticale (Lafosse et al., 2004; Pérennou et al., 2008; Mansfield et al., 2015). Enfin, une dernière procédure consiste à

incliner le sujet d'un côté, le ramener en direction de l'orientation verticale et lui demander, tout en poursuivant la rotation de la roue, d'indiquer lorsqu'il commence à se sentir vertical et lorsqu'il se sent de nouveau incliné, permettant ainsi d'identifier une zone de verticalité subjective appelée « cône de verticalité » (Bisdorff et al., 1996).

Sur les quelques études réalisées, le nombre d'essais varie de 6 (Lafosse et al., 2004; Volkening et al., 2014; Bergmann et al., 2015; Mansfield et al., 2015) à 10 (Karnath et al., 2000; Pérennou et al., 2008; Barbieri et al., 2010). Les limites de normalité, pour le « wheel paradigm » dans le plan frontal ont été établies entre  $-2,5^\circ$  et  $+2,5^\circ$  pour l'indice d'orientation estimé sur la base de 10 essais (Pérennou et al., 2008), aucune valeur seuil n'a été déterminée pour l'indice d'incertitude. Ce dernier est d'ailleurs peu rapporté dans la littérature (Joassin et al., 2010; Bergmann et al., 2015). Dans le plan sagittal, une influence du vieillissement normal sur les valeurs d'orientation et d'incertitude de la VP a été retrouvée (Barbieri et al., 2010) avec une légère inclinaison postérieure de la VP et une grande incertitude. De ce fait, les auteurs proposent des valeurs normatives en fonction de l'âge, comprises pour l'orientation entre  $-2,4^\circ$  et  $+1,5^\circ$  pour les sujets jeunes ( $< 50$ ans), et entre  $-3,95^\circ$  et  $1,65^\circ$  chez les sujets plus âgés ( $>50$ ans), avec une incertitude anormale au-delà de  $3,9^\circ$  (Barbieri et al., 2010).

## **2. LA VERTICALE POSTURALE APRÈS AVC**

L'absence de biais de la VP après lésion du tronc cérébral semble indiquer que la latéropulsion observée après AVC du tronc cérébral serait due à des mécanismes vestibulo-spinaux (Yi et al., 2007) et non à des processus de haut niveau en lien avec une représentation anormale de verticalité. L'existence d'une latéropulsion chez des sujets

sains induite par stimulation vestibulaire galvanique, sans modulation de la VP, supporte cette hypothèse (Bisdorff et al., 1996).

Les lésions hémisphériques induisent une inclinaison de la VP, dont la polarité reste encore à ce jour débattue (Karnath et al., 2000; Pérennou et al., 2008) et donne lieu à des interprétations différentes des troubles d'équilibre relatifs à l'orientation posturale. Attribués depuis le début du siècle dernier au déficit moteur (Beevor, 1909), les comportements de latéropulsion et de syndrome pusher observés après AVC hémisphérique sont maintenant attribués à l'existence d'une altération du sens de verticalité. Toutefois, la nature du mécanisme sous-tendant l'altération du sens de verticalité reste discutée (Pérennou et al., 1998; Karnath et al., 2000; Pérennou et al., 2008). En effet, les résultats des rares études divergent. Certaines études ne retrouvent pas de biais net de VP après AVC hémisphérique (Lafosse et al., 2004; Mansfield et al., 2015) alors que deux autres études décrivent des biais nets et sévères de la VP mais dans des directions opposées (Karnath et al., 2000; Pérennou et al., 2008). Karnath et al. (2000) rapportent un biais ipsilésionnel de la VP chez 5 patients présentant un syndrome pusher après un AVC et considèrent le syndrome pusher comme une compensation posturale d'une représentation erronée de la verticale, inclinée du côté ipsilésionnel. Selon cette hypothèse, le comportement pusher serait une réponse posturale idiosyncratique résultant d'un conflit entre un biais ipsilésionnel sévère de VP et une perception normale de la VV. A l'inverse, Pérennou et al. (2008) décrivent un biais contralésionnel de la VP chez 80 patients présentant un AVC hémisphérique, suggérant que le syndrome pusher serait une réponse posturale pour contrôler l'équilibre. Selon cette hypothèse, le patient pusher alignerait implicitement sa posture sur le référentiel erroné de verticalité, incliné du côté contralésionnel. En faveur de cette hypothèse,



plusieurs études ont en effet confirmé l'existence de biais de perception de la VV (Saj et al., 2005; Baier et al., 2012) voire l'existence de biais transmodaux (visuel, postural et haptique) contralésionnels chez les patients pushers (Pérennou et al., 2008). Une des explications avancées pour expliquer ces résultats contradictoires concernent les différences dans la procédure d'évaluation au regard de l'installation posturale des patients (Pérennou et al., 2008). L'entrée somatosensorielle étant une information clé dans la perception de la VP (Mittelstaedt, 1992; Mittelstaedt, 1998; Pérennou et al., 1998; Anastasopoulos et al., 1999; Barbieri et al., 2008), le non-maintien des membres inférieurs, et apparemment de la tête, durant l'évaluation de la VP (Karnath et al., 2000; Lafosse et al., 2004) pourrait avoir influencé certains résultats. Ces résultats divergents illustrent l'importance d'une standardisation des protocoles d'évaluation de la perception de la verticale en recherche et en pratique cliniques. La question de la polarité des biais de VP après AVC hémisphérique reste donc ouverte à l'heure actuelle et mériterait d'être résolue afin de mieux comprendre les inclinaisons latérales observées après AVC et guider leur rééducation.

Dans le sens antéro-postérieur (plan sagittal), la mesure de VP permettrait de comprendre les troubles posturaux de type rétropulsion (inclinaison postérieure de l'ensemble du corps) fréquemment observés chez les sujets âgés présentant un déclin postural (Manckoundia et al., 2007; Barbieri et al., 2010). Comme pour la latéropulsion après AVC, il a été montré que la rétropulsion des personnes âgées pourrait être l'expression d'une inclinaison postérieure du sens de verticalité, perturbé de façon transmodale chez les patients les plus sévères (Manckoundia et al., 2007).

Il n'existe pas actuellement de système commercialisé pour la mesure de la VP, hormis l'utilisation par certaines équipes de recherche du « *3D Space Curl* » (Volkening

et al., 2014; Bergmann et al., 2015) habituellement utilisé pour le travail de la coordination et de la posture dans le traitement des douleurs lombaires et chez les sportifs de haut niveau. Une adaptation des conditions de maintien postural serait nécessaire pour une utilisation de ce système dans le cadre de l'évaluation de la VP. L'utilisation en routine clinique de la VP est donc limitée, bien que cette mesure s'avère essentielle pour la compréhension des troubles posturaux secondaires à une perturbation du sens de verticalité après AVC (Pérennou et al., 2008; Mansfield et al., 2015), et dans le vieillissement normal (Manckoundia et al., 2007; Barbieri et al., 2010).

#### IV. SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE

L'intérêt des mesures du sens de verticalité pour une utilisation en routine clinique n'est plus à démontrer, notamment en rééducation neurologique. De nombreuses études récentes ont été consacrées à l'évaluation du sens de verticalité après AVC. Nous avons contribué à en faire une synthèse (Article 1). Néanmoins l'analyse de la littérature révèle une multitude de protocoles sans aucune étude des qualités psychométriques de ces évaluations, réduisant considérablement la portée clinique actuelle de ces mesures.

Une meilleure intégration dans le soin courant nécessiterait des protocoles d'évaluation standardisés avec des instructions d'évaluation et une connaissance des qualités psychométriques de ces dispositifs. C'est ce que nous nous proposons de faire au cours de la première partie de ce travail présentée dans les articles 2 à 7. Les études 2 à 4 sont consacrées à la mesure de la perception de la VV et s'attachent à investiguer l'influence des conditions d'installation posturale sur la mesure, à déterminer le nombre

d'essais nécessaires pour obtenir une mesure fiable et à étudier les qualités de fidélité intra- et inter-évaluateurs de la VV. L'article 5 synthétise l'ensemble de ces résultats dans une revue systématique de la littérature sur la perception de la VV après AVC, en regroupant les données méthodologiques concernant les atteintes hémisphériques mais également du tronc cérébral et du cervelet. Les études 6 et 7 sont consacrées à la mesure de la perception de la VP après AVC hémisphérique. L'étude 6 porte sur la méthodologie d'évaluation de la VP avec le test de la roue (« *wheel paradigm* ») et nous permet de répondre à la question de la polarité des biais de VP après lésion hémisphérique. L'étude 7 aborde la question de la fidélité inter-essais de la mesure de la VP.

## CHAPITRE II. CONTRIBUTION SCIENTIFIQUE

---

### JUSTIFICATION DES ÉTUDES

Après un premier article faisant une synthèse de l'intérêt des mesures de la perception de la verticale après AVC (article 1), une première partie de notre travail vise à déterminer des protocoles d'évaluation du sens de verticalité valides et adaptés au contexte clinique des patients cérébrolésés. Cette approche présente un double intérêt : constituer un préalable indispensable pour mener une approche plus fondamentale telle que nous le proposons en seconde partie, mais aussi espérer des retombées cliniques dans le soin courant par une meilleure intégration de ces mesures dans la prise en charge de troubles de l'équilibre après AVC.

Nos travaux se sont centrés essentiellement sur la perception de la VV, test le plus couramment utilisé en pratique et en recherche, du fait de la simplicité et du faible coût du matériel d'évaluation, répondant aux critères d'exigences fonctionnelles de la pratique clinique. Ils visent tout d'abord à déterminer les conditions d'installation du sujet lors de la mesure de la VV chez des patients en phase subaiguë d'un AVC, présentant fréquemment des troubles posturaux pouvant influencer la mesure (Article 2). Sur la base des résultats de cette première étude, nous déterminons le nombre d'essais nécessaires pour obtenir une haute fiabilité inter-essais de la mesure, tout en respectant les capacités attentionnelles des patients victime d'un AVC (Article 3). Enfin, nous proposons la première étude des qualités de fiabilité intra- et inter- évaluateurs de ce paradigme d'évaluation (Article 4). Une synthèse de l'ensemble de ces résultats est présentée au sein d'une revue systématique de la littérature sur la perception de la VV

après AVC (Article 5). Dans un second temps, cette démarche est en partie étendue à la modalité posturale (Articles 6 et 7), pour laquelle les estimations de perception de la verticale chez les patients ayant présenté un AVC hémisphérique restent controversées.

# ARTICLE 1

## ÉTAT DE L'ART SUR L'INTÉRÊT DES MESURES DE LA PERCEPTION DE LA VERTICALE APRÈS AVC

---

Aborder la méthodologie d'évaluation du sens de verticalité après AVC passe tout d'abord par la connaissance de son intérêt au regard de cette pathologie. Nous présentons une synthèse de la littérature sur la notion de verticalité après AVC en posant les questions suivantes : pourquoi et comment évaluer la perception de la verticale après AVC ? Cet article a fait l'objet d'une publication dans la revue *Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology*.

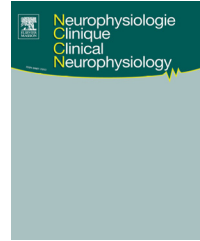


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com/en



REVIEW/MISE AU POINT

# Measuring verticality perception after stroke: Why and how?



*Mesurer la perception de la verticale après AVC, pourquoi et comment?*

D. Pérennou<sup>a,\*</sup>, C. Piscicelli<sup>a</sup>, G. Barbieri<sup>a</sup>, M. Jaeger<sup>a</sup>,  
A. Marquer<sup>a</sup>, J. Barra<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Clinique MPR-CHU, Laboratoire TIMC-IMAG CNRS 5525 Equipe Santé-Plasticité-Motricité, Université Grenoble 1, Hôpital Sud, CHU, avenue de Kimberley, BP 338, 38000 Grenoble, France

<sup>b</sup> Université Paris Descartes, laboratoire de Psychologie et Neuropsychologie Cognitive, FRE 3292, 71, avenue Edouard-Vaillant, 92100 Boulogne Billancourt, France

Received 12 October 2013; accepted 12 October 2013  
Available online 1 November 2013

## KEYWORDS

Postural vertical;  
Visual vertical;  
Haptical vertical;  
Lateropulsion;  
Pusher syndrome;  
Pushing behavior;  
Internal model;  
Plasticity;  
Neuromodulation;  
Rehabilitation

**Summary** About 80 papers dealing with verticality after stroke have been published in the last 20 years. Here we reviewed the reasons and findings that explain why measuring verticality perception after stroke is interesting. Research on verticality perception after stroke has contributed to improve the knowledge on brain mechanisms, which build up and update a sense of verticality. Preliminary research using modern techniques of brain imaging has shown that the posterior lateral thalamus and the parietal insular cortex are areas of interest for this internal model of verticality. How they interact and are critical remains to be investigated. From a clinical standpoint, it has now been clearly established that biases in verticality perception are frequent after a stroke, causing postural disorders. Measuring the postural vertical with the wheel paradigm has allowed elucidating the mechanisms of lateropulsion, leading or not to a pushing. Schematically, patients with a hemispheric stroke align their erect posture with an erroneous reference of verticality, tilted to the side opposite the lesion. In patients with a brainstem stroke lateropulsion is usually ipsilesional, and results rather from a pathological asymmetry of tone, through vestibulo-spinal mechanisms. These evolutions of concepts and measurement standards of verticality representation should guide the emergence of rehabilitation programs specifically dedicated to the sense of verticality after stroke. Indeed, several pilot studies using appropriate somatosensory stimulation suggest the possibility to recalibrate the internal model of verticality biased by the stroke, and to improve uprightness. Vestibular stimulations seem to be less relevant and efficient.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

\* Corresponding author.

E-mail address: [dperennou@chu-grenoble.fr](mailto:dperennou@chu-grenoble.fr) (D. Pérennou).

**MOTS CLÉS**

Verticale posturale ;  
 Verticale visuelle ;  
 Verticale haptique ;  
 Latéropulsion ;  
 Modèle interne ;  
 Plasticité ;  
 Rééducation

**Résumé** Environ 80 articles ont été publiés sur la notion de verticalité après l'accident vasculaire cérébral (AVC) au cours de ces 20 dernières années. Ici nous analysons cette littérature en posant les questions suivantes : pourquoi et comment évaluer la perception de la verticale après AVC ? Les recherches sur la perception de la verticale après AVC ont contribué à faire progresser les connaissances sur les mécanismes cérébraux qui sous-tendent la construction et la mise à jour d'un sens de verticalité. Les premières études ayant utilisé les techniques modernes d'analyse de l'imagerie cérébrale ont montré que le thalamus postérolatéral et le cortex pariéto-insulaire sont des zones d'intérêt pour le modèle interne de verticalité. Ces zones sont-elles critiques ? Quelles sont leurs interactions ? Ces questions demeurent ouvertes. D'un point de vue clinique, la grande fréquence des biais de perception de verticalité après AVC hémisphérique est maintenant bien établie. La mesure de la verticale posturale par le *wheel paradigm* a permis d'élucider le mécanisme de la latéropulsion et du comportement *pusher*. Schématiquement les patients avec une lésion hémisphérique alignent leur posture érigée sur une référence de verticalité erronée, inclinée du côté opposé à la latéropulsion. Chez les patients avec AVC du tronc cérébral, la latéropulsion est généralement ipsilésionnelle et résulte plutôt d'une asymétrie de tonus liée à des mécanismes vestibulo-spinaux. Ces évolutions de concept et de mesures de la représentation de la verticale devraient permettre d'émerger et guider des programmes de rééducation spécifiquement dédiés au sens de verticalité après AVC. Plusieurs études pilotes utilisant des stimulations somesthésiques appropriées suggèrent la possibilité de moduler les modèles internes de verticalité biaisés par l'AVC et, ainsi, d'améliorer transitoirement la posture érigée. Les stimulations vestibulaires semblent moins pertinentes et efficaces.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

The medical and scientific interest for verticality perception after stroke has incredibly increased for the last 15 years. This may be explained by at least 2 reasons. Firstly, a link has been shown between dramatic postural disorders and abnormal verticality perception. Secondly, stroke yields a model to analyze how the human brain builds up and updates a sense of verticality, and which neural bases underlie this function. In this paper, we reviewed this literature, by addressing the following questions: why and how measuring verticality perception after stroke?

## Why measuring verticality perception after stroke?

### To explain postural disorders

Postural disorders constitute a primary disability in patients who suffered a stroke, leading to a loss of autonomy and exposing patients to a risk of falling [57]. Although it has long been established that patients' perceptions of verticality can be altered after stroke, the demonstration of a link, presumably causal, between this altered perception of verticality and postural disability is recent [58]. A clinical feature in stroke is that erect sitting and/or standing posture can be compromised by 'lateropulsion', an active lateral tilt of the body (Fig. 1). Lateropulsion is usually ipsilesional in caudal brainstem strokes [19,24,34] and contralesional in rostral brain stem strokes [24,34,72] as well as in hemispheric strokes [13,20,56]. In some hemispheric strokes lateropulsion is associated with "pushing behaviour", which is characterized by patients resisting any attempt to correct their posture [20,31,40,53–55]. Strikingly, some of these patients ("pushers") push themselves away actively from

the non-paralysed side [2,32]. This behaviour is a major challenge for rehabilitation [4,31,54].

There is evidence that vestibular nuclear lesions (as seen in Wallenberg syndrome) or galvanic vestibular stimulations interfere with postural control via direct vestibulo-spinal mechanisms rather than via high-order representational mechanisms. Recent direct evidence of this has been provided by imaging [67]. Indirect evidence is given by verticality perception in subjects submitted to a vestibular stimulation and patients with a lesion of the vestibular nuclei. They usually show a tilt in their visual perception of the vertical (visual vertical [VV]) but not in the tactile perception of the vertical (haptic vertical, HV) or in the postural perception of the vertical (postural vertical [PV]) [17,27,49,50,58].

In contrast, in patients with a hemispheric stroke, lateropulsion responds to an attempt to align the body with an internal vertical reference, which is erroneously perceived to be tilted from true earth vertical [56,58]. In other words, patients with lateropulsion make a postural response in order to control their balance and so actively align their erect posture with a verticality reference tilted to the side opposite the stroke. A left hemiparetic pusher leans leftward. Pérennou et al. [58] designed the wheel paradigm to test PV in patients with severe motor and cognitive deficits. Subjects sit restrained in a drum-like framework facing along the axis of rotation (Fig. 2). They give estimates of their subjective postural vertical (PV) by signaling the point of feeling upright during slow drum rotation, which tilted them rightwards-leftwards, in complete darkness. Abnormal tilts were found in 34 of the 80 consecutive patients with a hemispheric stroke (42%), always contralesional (average  $-8.5 \pm 4.7^\circ$ , by convention a negative sign indicates a contralesional tilt). No ipsilesional tilt of PV was found. There was a continuum between normality, moderate and extreme tilts (Fig. 3), and a strong correlation



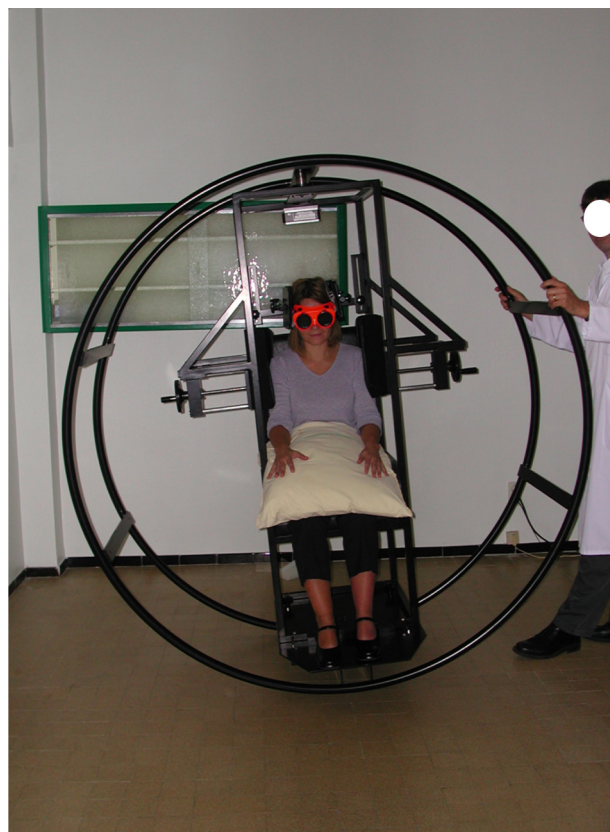


**Figure 1** Patient with right hemispheric stroke, left lateropulsion and active pushing.

between the magnitude of the PV tilt and lateropulsion severity ( $r = -0.71$ ,  $p < 10^{-6}$ ) assessed with the scale for contraversive pushing [40]. Patients without lateropulsion showed normal PV, those with a lateropulsion but no pushing showed moderate PV tilts (average about  $-7^\circ$ ) and those with lateropulsion plus pushing showed the most severe PV tilts (average about  $-10^\circ$ ). PV was more tilted in right than in left hemispheric strokes, which indicates that the right hemispheric plays a key role in the control of body orientation with respect to gravity. Some divergent findings were reported [40,44]. Because the legs, and apparently the head, were not restrained during the procedure for measuring the PV, technical issues may have marred results of these studies.

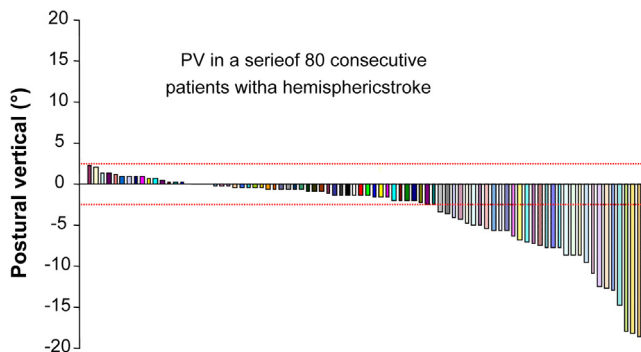
**To quantify improvement during rehabilitation**

In addition to postural and lateropulsion scales [3,14,30,39], assessments of verticality perception might yield objective measures and continuous variables for a follow-up during rehabilitation. However, the recovery of verticality perception after a stroke has little been analyzed. Bonan et al. [22] studied the recovery of 30 patients after a single hemispheric stroke (17 left and 13 right). The visual vertical (VV) was tested within 45 days of stroke, and then at 3 and 6 months. Subjects sat in a dark room and adjusted

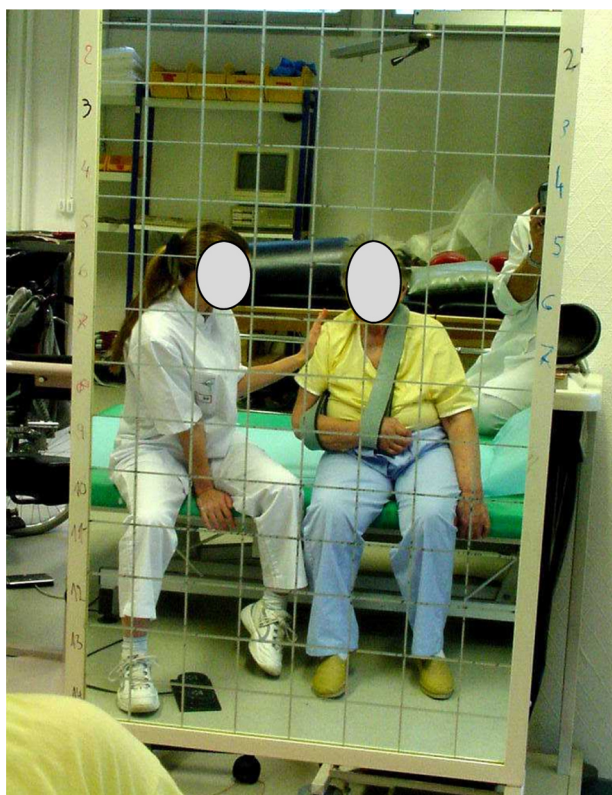


**Figure 2** The wheel paradigm for measuring the postural vertical.

a luminous rod to the vertical position. The differences between patients’ adjustments and vertical were calculated. Sixty percent of the recent stroke patients had an initial inaccurate perception of verticality, and 39% of these patients recovered during the first 3 months after stroke [22]. Unsigned median values were  $5.3^\circ$  at the first assessment,  $2.5^\circ$  at 3 months and  $=1.7^\circ$  at 6 months. VV better recovered in patients with a left stroke. The poor recovery of VV in some patients with a right stroke might be involved



**Figure 3** PV (individual data) in a serie of 80 consecutive patients tested 3 months after a first unilateral hemispheric stroke (Pérennou et al. Brain 2008). No ipsilesional tilt was found. A contralesional PV tilt was found in 42% of patients (average  $-8.5 \pm 4.7^\circ$ ).



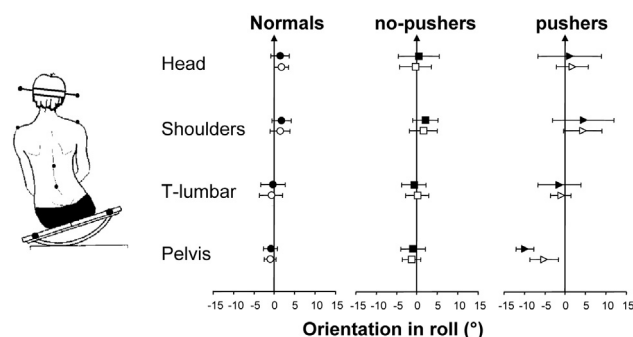
**Figure 4** Lateropulsion rehabilitation in front of a mirror.

in the poorer recovery of balance after right hemispheric stroke [22].

### To provide a theoretical background with rehabilitation

If no specific rehabilitation program dedicated to the sense of verticality has ever been validated in terms of efficacy [53], some tracks look interesting. Lateropulsion is not influenced by a deficit of the motor command (weakness) nor spastic overactivity of a hemibody [55,56]. Looking at lateropulsion and pushing throughout the prism of verticality perception allows pointing out possible sensory solutions to a motor problem. The fact that lateropulsion is more severe without vision [55] and that tilts in verticality estimates may be attenuated when visual clues are available [39] makes relevant the use of visual clues (indices of verticality in the surrounding) in rehabilitation of patients with a hemispheric stroke. This allows compensating for a problem bearing on graviception and attenuates lateropulsion. This confirms the usefulness of rehabilitation sessions in front of a mirror indexed with respect to vertical (Fig. 4).

Internal models serve sensory processing, sensori-motor integration, and motor control. They could be a way to construct and update a sense of verticality, by combining vestibular and somatosensory graviception. Using the Aubert Effect paradigm, i.e. the tilt of verticality estimates toward the side a subject is tilted, Barra et al. [9] recently investigated the interplay between vestibular and somatosensory graviception. They demonstrated the existence of a synthesis of vestibular and somatosensory graviception that



**Figure 5** Kinematic analysis of the segmental body orientation of pushers performing a self-regulated dynamic balance task in sitting (8 s). The head remained vertical. Given that head orientation is mainly supported by the vestibular information, this study supports the idea that the pushing behavior is not the result of a vestibular impairment due to a cortical lesion. According to Pérennou et al. Arch Phys Med Rehabil 2002.

corresponds to a primary property of internal models, and revealed that the thalamo-parietal projections play a major role in this synthesis. This study yields the theoretical bases for modulating verticality perception by sensory stimulations, privileging somatosensory stimulations. This approach is congruent with the fact that the origin of lateropulsion and pushing does not seem to be vestibular in patients with a hemispheric stroke [10,55]. Indeed, a kinematic analysis of the segmental body orientation of pushers (showing a severe body neglect) performing a dynamic balance task in sitting (8 s), revealed that the head remained vertical whereas lateropulsion was initiated from the pelvis (contralateral tilt) [55]. Pelvic tilts were more pronounced without vision (Fig. 5) and strongly influenced by spatial neglect. Given that head orientation is mainly supported by the vestibular information whereas trunk orientation is supported by the somatosensory information, this study revealed that the pushing behaviour is not the result of a vestibular impairment due to a cortical lesion, but is rather due to a disruption in the processing of the somatosensory graviceptive information. Interestingly vestibular stimulation does not seem effective to reduce lateropulsion in these patients [43]. In contrast, strong correlations have been found between sensory loss (hypoesthesia) and lateropulsion severity [45,55,56], and between PV tilts and lateropulsion severity [58]. Together with the powerful modulation of the PV by tendinomuscular vibration in healthy subjects [7], these findings are again in favor of a lateropulsion resulting from a problem on the somatosensory graviception in patients with a hemispheric stroke. Incorporating appropriate somatosensory manipulations in rehabilitation programs of patients with lateropulsion/pushing after a hemispheric stroke might be interesting. Studies which explored this track showed promising results. Pérennou et al. [56] submitted patients with lateropulsion to a transcutaneous electrical stimulation (TENS) applied onto the contralesional side of the neck, while performing a self-regulated balancing task in sitting on a seesaw. The mean orientation of the supporting surface during the task gave an indication of the behavioral vertical, quantifying lateropulsion magnitude [55,56]. Patients were tested TENS off and TENS on according to

an experimental plane. After some seconds of stimulation, the more severe patients who showed lateropulsion associated with spatial neglect and somatosensory loss did not feel the stimulation any longer. Patients were thus unaware of the condition of stimulation. TENS off, they displayed a quite constant contralesional tilt of the behavioral vertical (mean  $-2.6^\circ$ ), 8 of them showing a pathological lateropulsion (mean  $-5.5^\circ$ ). When they were subjected to TENS, body uprightness was especially improved in those who showed lateropulsion ( $-3.7^\circ$ ). TENS acted as a powerful substitution stimulus, presumably by reactivating or reorganizing damaged neural circuits involved in somaesthetic graviception, and thus improved body orientation with respect to gravity. Krewer et al. [43] investigated the immediate after-effects of machine-supported gait training and physiotherapy with visual feedback components. Study design was an observer-blinded crossover pilot study. Lateropulsion was assessed immediately before and after a single-session of the specific intervention. Compared to standard rehabilitation, gait assisted training had a significant effect on the Burke Lateropulsion Scale [30]. The authors concluded that forced control of the upright position during locomotion seemed to be an effective method for immediately reducing the pushing behavior of stroke patients, probably because it recalibrates a biased sense of verticality, via the somaesthetic graviception. Another way to manipulate the interplay between vestibular and somaesthetic graviception is to take advantage of the Aubert effect to recalibrate a biased verticality perception. Better than a head tilt [71], some minutes of whole body tilt in darkness induce a powerful bias in verticality perception in normals [8,9,11] as well as a transitory normalization of verticality perception in stroke patients when they have been tilted 10 mn at  $30^\circ$  to the ipsilesional side in darkness [8,9]. The effects of these somatosensory stimulations are transitory that limits their usefulness in clinical practice. Whether their repetition and association might induce cumulative and lasting effects and facilitate the recovery remains a challenging question.

### To contribute to basic research about the sense of verticality

Together with neurophysiological approaches in healthy subjects, stroke yields a model to analyze how the human brain builds up and updates a sense of verticality, and which neural bases underlie this function. The neurobiology of graviception is now thought in terms of internal models [9,46,58,69]. Internal models represent a general neural process used by the brain in order to resolve sensory ambiguity, integrate information from disparate sensory modalities, and combine efferent and afferent information [10,52]. The first demonstration of a synthesis of vestibular and somaesthetic graviception has been brought by an experimental study performed in paraplegic and patients with a stroke [9], submitted to the Aubert Effect. Studies in patients with a stroke have also contributed to our knowledge about the neural bases of verticality perception, pointing out the right hemispheric dominance for the representation of verticality [58], and the existence of two important brain areas, the posterior lateral thalamus [9,36,58] and the parietal insular cortex [5,9,25,59,71]. Further studies will have to clarify

how much these two areas are critical, and interact. Experimental studies of verticality perception in patients with a hemispheric stroke have also contributed to clarify the interplay between allocentric and egocentric coordinate systems [8,61–63,71].

### How measuring verticality perception after stroke?

Verticality can be perceived through different modalities: the 'visual' perception of the vertical that relies on visuo-vestibular information [23,27], the 'postural' perception of the vertical derived from graviceptive-somaesthetic information [1,7,18,47,51,58], and the tactile (haptic) vertical [27,37,41,42,58]. These modality-related perceptions of verticality provide convenient and complementary ways of drawing inferences about the sense of verticality in a given individual.

To assess the *visual vertical* (VV), the subject in darkness is asked to visually adjust a luminous rod to the estimated vertical direction. This assessment is normally very precise with errors of less than one degree [48]. The VV has been assessed for a long time in patients with a stroke [15,16,28,33,66], and has almost become a routine measurement. The direction of VV tilts depends on lesion location. Hemispheric stroke usually cause contralesional VV tilts, with a frequency estimated to 55% of patients seen in rehabilitation [58]. However a still not understood ipsilesional VV tilt may also be found (9%) in patients with a hemispheric stroke [25,58]. Pontomesencephalic lesions cause more often contralesional VV tilts [6,72] than ipsilesional VV tilts. Pontomedullary brainstem lesions cause ipsilesional VV tilts [24,58,68]. These directions follow the decussation of the vestibular tracts from the vestibular nuclei to the vestibular cortex, via the thalamus, and are congruent to that of lateropulsion. This apparent congruency lead to the view, predominant from the nineties to the twenties, that VV tilts reflected a bias in the representation of the vertical that explains lateropulsion. This view is now refuted. The construction of a referential of verticality appears much more polymodal that it was thought initially, with a major contribution of the somaesthetic graviception [7,9,18,26,58]. Although VV yield very interesting data on the vestibular pathways and cortex, the enthusiasm regarding usefulness of VV assessments after stroke has been tempered by the weak or even the lack of significant correlation between the magnitude of VV tilts and lateropulsion severity or more generally postural disorders [21,39,42,58]. The fact that VV tilts also reflects signs of vestibulo-ocular signs such as skew deviation or ocular torsion [27,35] which have nothing to do with the representation of the vertical must also be taken into account. Because they rely on different sensory information, and brain locations [58], biases in perceptual modalities are frequently dissociated after a stroke [58]. Pérennou et al. found dissociations between VV, PV and HV in 59% of 86 consecutive patients with a hemispheric or a brain stem stroke. They also found that VV and PV were independent and together accounted almost all the variance of the data on verticality perception. These findings clearly indicate that VV is not sufficient to explain disorders of verticality troubles and their postural consequences

after stroke, thus cannot be used in isolation as a guide to rehabilitation.

There is an increasing demand for routine measurement of the PV in neuro-rehabilitation context. For the assessment of the *postural vertical* [70], the subject seated on a tilting device in darkness is asked to set himself to vertical (Fig. 2). Normally with practice this *body adjustment* is remarkably accurate [29,48,65,70]. Since fly simulators or motorised gimbals used in research laboratories are not suitable for patients with severe motor and cognitive deficits, we designed the wheel paradigm [58]. Patients are strapped into a sitting position to a framework within a wheel, with the head, trunk and lower limbs aligned in an upright position. In order to determine the postural vertical, the subject is tilted to a given position to either side of the vertical. The wheel is then rolled towards the other side until the patient reports to have reached an upright position. The wheel is manually turned as gently and steadily as possible at a relatively low velocity ( $1.5^\circ/\text{s}$ ) to minimize semicircular canal stimulation [60,64]. The balanced design of the drum with a large radius ensures that the rotation is silent and smooth excluding bias from acoustic or vibration feedback. At the level of the head, tilting had both rotational and translational components. The latter component is weak (approximately  $0.3\text{ cm/s}$  for a  $1.8\text{ m}$  height subject) and below the stimulation threshold of the otoliths [38]. Hence all otolithic stimulations are due to gravitational tilt ( $4.9\text{ m/s}^2$  at  $30^\circ$  tilt from vertical). Ten unpredictable trials are performed, 5 from left to right, and 5 from right to left, the mean value yielding the PV, which explains lateropulsion and pushing much more than VV (see first chapter of this paper). Other devices and paradigms have been proposed to measure PV in patients with stroke [40,44], their data seems less clear than those obtained with the wheel paradigm, probably because the legs, and apparently the head, were not restrained during the procedure.

To assess the *haptic vertical*, the subject in darkness is asked to set a rotating bar to vertical using his tactile sense. Again this adjustment is precise, although subject to a possible directional hand-side effect [12]. The main interest of the assessment of the HV after stroke [27,37,41,58] is to yield a modality independent from vision to check whether troubles are transmodal (all modalities tilted). If so this indicates the existence of a bias in the representation of the vertical. Dissociations suggest different mechanisms, either ocular torsion or a trouble of a lower cognitive level limited to a sensory related perception. A principal component analysis on a series of 86 stroke patients showed that verticality troubles were much more explained by VV + PV than by VV + HV [58]. The clinical usefulness of HV would therefore hold in the possibility to propose an alternative to PV when this latter measurement is not available. The group of Rousseaux and Saj has carried out elegant researches using a visuo-haptic task. They recently evidenced a cortical dissociation for body-centered and gravitational representations biases, which may reflect the differential involvement of these brain regions in spatial information processing [59]. Brain areas underlying the visuo-haptic task were different from those found for VV [5,9], confirming that this visuo-haptic vertical must not be considered as a visual vertical. This might explain some results obtained with this task [62].

## Conclusion

Verticality can be perceived through different modalities: the 'visual' perception of the vertical (VV) that relies on visuo-vestibular information, the 'postural' perception of the vertical (PV) derived from graviceptive-somaesthetic information, and the tactile (haptic) vertical. PV and VV provide convenient and complementary ways of drawing inferences about the sense of verticality in patients with a stroke, i.e. their ability to explicitly perceive the direction of gravity, to build a mental representation of this direction and use the resulting representation to orient their body with respect to gravity. Measuring the postural vertical with the wheel paradigm has allowed elucidating the mechanisms of lateropulsion and pushing. Schematically, patients with a hemispheric stroke align their erect posture with an erroneous reference of verticality, tilted the side opposite the lesion. In patients with a brainstem stroke, lateropulsion is usually ipsilesional, and rather results from a pathological asymmetry of tone, via vestibulo-spinal mechanisms. In addition to postural and lateropulsion scales, assessments of verticality perception may yield objective measures and continue variables for a follow-up during rehabilitation. It now appears that the somesthetic graviception is very important for the construction of our reference of verticality and thus for uprightiness. A recent research in patients with a stroke has allowed demonstrating that somaesthetic and vestibular graviception are synthesized in the brain. This novel knowledge should be helpful to design rehabilitation programs specifically dedicated to the sense of verticality after stroke. Several pilot studies confirm the possibility to recalibrate a biased internal model of verticality and improve uprightiness after stroke, using appropriate somatosensory stimulations. Vestibular stimulations seem to be less relevant and efficient.

## Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts concerning this article.

## References

- [1] Anastasopoulos D, Bronstein A, Haslwanter T, Fetter M, Dichgans J. The role of somatosensory input for the perception of verticality. *Ann N Y Acad Sci* 1999;871:379–83.
- [2] Babyar SR, McCloskey KH, Reding M. Surface electromyography of lumbar paraspinal muscles during seated passive tilting of patients with lateropulsion following stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2007;21:127–36.
- [3] Babyar SR, Peterson MG, Bohannon R, Pérennou D, Reding M. Clinical examination tools for lateropulsion or pusher syndrome following stroke: a systematic review of the literature. *Clin Rehabil* 2009;23:639–50.
- [4] Babyar SR, White H, Shafi N, Reding M. Outcomes with stroke and lateropulsion: a case-matched controlled study. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22:415–23.
- [5] Baier B, Suchan J, Karnath HO, Dieterich M. Neural correlates of disturbed perception of verticality. *Neurology* 2012;78:728–35.
- [6] Baier B, Thomke F, Wilting J, Heinze C, Geber C, Dieterich M. A pathway in the brainstem for roll-tilt of the subjective

- visual vertical: evidence from a lesion-behavior mapping study. *J Neurosci* 2012;32:14854–8.
- [7] Barbieri G, Gissot AS, Fouque F, Casillas JM, Pozzo T, Pérennou D. Does proprioception contribute to the sense of verticality? *Exp Brain Res* 2008;185:545–52.
- [8] Barra J, Benaim C, Chauvineau V, Ohlmann T, Gresty M, Pérennou D. Are rotations in perceived visual vertical and body axis after stroke caused by the same mechanism? *Stroke* 2008;39:3099–101.
- [9] Barra J, Marquer A, Joassin R, Reymond C, Metge L, Chauvineau V, et al. Humans use internal models to construct and update a sense of verticality. *Brain* 2010;133:3552–63.
- [10] Barra J, Pérennou D. Is the sense of verticality vestibular? *Neurophysiol Clin* 2013;43:197–204.
- [11] Barra J, Pérennou D, Thilo KV, Gresty MA, Bronstein AM. The awareness of body orientation modulates the perception of visual vertical. *Neuropsychologia* 2012;50:2492–8.
- [12] Bauermeister M, Werner H, Wapner S. The effect of body tilt on tactual-kinesthetic perception of verticality. *Am J Psychol* 1964;77:451–6.
- [13] Beevor C. Remarks on the paralysis of the movements of the trunk in hemiplegia. *The British Medical Journal* 1909;10:881–5.
- [14] Benaim C, Pérennou DA, Villy J, Rousseaux M, Pélissier J. Validation of a standardized assessment of postural control in stroke patient: the PASS. *Stroke* 1999;30:1862–8.
- [15] Bender B, Teuber HL. Spatial organization of visual perception following injury to the brain. *Arch Neurol Psych* 1948;58:721–39 [et 39–62].
- [16] Birch H, Proctor F, Bortner M, Lowenthal M. Perception in hemiplegia: I. Judgment of vertical and horizontal by hemiplegic patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1960;41:19–27.
- [17] Bisdorff A, Bronstein A, Gresty M, Wolsley C. Subjective postural vertical inferred from vestibular-optokinetic vs. proprioceptive cues. *Brain Res Bull* 1996;40:413–5.
- [18] Bisdorff AR, Wolsley CJ, Anastasopoulos D, Bronstein AM, Gresty MA. The perception of body verticality (subjective postural vertical) in peripheral and central vestibular disorders. *Brain* 1996;119:1523–34.
- [19] Bjerver K, Silfverskiöld BP. Lateropulsion and imbalance in Wallenberg's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1968;44:91–100.
- [20] Bohannon R, Cook A, Larkin P, Dubuc W, Smith M, Horton M. The listing phenomenon of hemiplegic patients. *Neurology report* 1986;10:43–4.
- [21] Bonan IV, Guettard E, Leman MC, Colle FM, Yelnik AP. Subjective visual vertical perception relates to balance in acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:642–6.
- [22] Bonan IV, Leman MC, Legargasson JF, Guichard JP, Yelnik AP. Evolution of subjective visual vertical perturbation after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2006;20:484–91.
- [23] Brandt T, Dieterich M. Skew deviation with ocular torsion: a vestibular brainstem sign of topographic diagnostic value. *Ann Neurol* 1993;33:528–34.
- [24] Brandt T, Dieterich M. Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol* 1994;36:337–47.
- [25] Brandt T, Dieterich M, Danek A. Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol* 1994;35:403–12.
- [26] Bronstein AM. The interaction of otolith and proprioceptive information in the perception of verticality. The effects of labyrinthine and CNS disease. *Ann N Y Acad Sci* 1999;871:324–33.
- [27] Bronstein AM, Pérennou DA, Guerraz M, Playford D, Rudge P. Dissociation of visual and haptic vertical in two patients with vestibular nuclear lesions. *Neurology* 2003;61:1260–2.
- [28] Bruell JH, Peszcznski M, Albee GW. Disturbance of perception of verticality in patients with hemiplegia. A preliminary report. *Arch Phys Med Rehabil* 1956;37:677–9.
- [29] Clark B, Graybiel A. Perception of the postural vertical in normals and subjects with labyrinthine defects. *J Exp Psychol* 1963;65:490–4.
- [30] D'Aquila MA, Smith T, Organ D, Lichtman S, Reding M. Validation of a lateropulsion scale for patients recovering from stroke. *Clin Rehabil* 2004;18:102–9.
- [31] Danells CJ, Black SE, Gladstone DJ, McIlroy WE. Post-stroke "pushing": natural history and relationship to motor and functional recovery. *Stroke* 2004;35:2873–8.
- [32] Davies P. Step to follow: a guide to the treatment of adult hemiplegia. New York: Springer Verlag; 1985.
- [33] Derenzi E, Faglioni P, Scotti G. Judgement of spatial orientation in patients with focal brain damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:489–95.
- [34] Dieterich M, Brandt T. Wallenberg's syndrome: lateropulsion, cyclorotation, and subjective visual vertical in thirty-six patients. *Ann Neurol* 1992;31:399–408.
- [35] Dieterich M, Brandt T. Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs. *Ann Neurol* 1993;33:292–9.
- [36] Dieterich M, Brandt T. Thalamic infarctions: differential effects on vestibular function in the roll plane (35 patients). *Neurology* 1993;43:1732–40.
- [37] Gentaz E, Badan M, Luyat M, Touil N. The manual haptic perception of orientations and the oblique effect in patients with left visuospatial neglect. *Neuroreport* 2002;13:327–31.
- [38] Gianna C, Heimbrand S, Gresty M. Thresholds for detection of motion direction during passive lateral whole-body acceleration in normal subjects and patients with bilateral loss of labyrinthine function. *Brain Res Bull* 1996;40:443–7.
- [39] Karnath HO, Ferber S, Dichgans J. The neural representation of postural control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13931–6.
- [40] Karnath HO, Ferber S, Dichgans J. The origin of contraversive pushing: evidence for a second graviceptive system in humans. *Neurology* 2000;55:1298–304.
- [41] Kerkhoff G. Multimodal spatial orientation deficits in left-sided visual neglect. *Neuropsychologia* 1999;37:1387–405.
- [42] Kerkhoff G, Zoelch C. Disorders of visuospatial orientation in the frontal plane in patients with visual neglect following right or left parietal lesions. *Exp Brain Res* 1998;122:108–20.
- [43] Krewer C, Riess K, Bergmann J, Muller F, Jahn K, Koenig E. Immediate effectiveness of single-session therapeutic interventions in pusher behaviour. *Gait Posture* 2013;37:246–50.
- [44] Lafosse C, Kerckhofs E, Troch M, Santens P, Vandenbussche E. Graviceptive misperception of the postural vertical after right hemisphere damage. *Neuroreport* 2004;15:887–91.
- [45] Lafosse C, Kerckhofs E, Troch M, Vereeck L, Van Hoydonck G, Moeremans M. Contraversive pushing and inattention of the contralesional hemisphere. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005;27:460–84.
- [46] Lopez C, Lacour M, Ahmadi AE, Magnan J, Borel L. Changes of visual vertical perception: a long-term sign of unilateral and bilateral vestibular loss. *Neuropsychologia* 2007;45:2025–37.
- [47] Manckoundia P, Mourey F, Pfitzenmeyer P, Hoecke JV, Pérennou D. Is backward disequilibrium in the elderly caused by an abnormal perception of verticality? A pilot study. *Clin Neurophysiol* 2007;118:786–93.
- [48] Mann C, Berthelot-Berry N, Dauterive H. The perception of the vertical: I. Visual and non-labyrinthine cues. *J Exp Psychol* 1949;39:538–47.
- [49] Mars F, Popov K, Vercher JL. Supramodal effects of galvanic vestibular stimulation on the subjective vertical. *Neuroreport* 2001;12:2991–4.
- [50] Mars F, Vercher JL, Popov K. Dissociation between subjective vertical and subjective body orientation elicited by galvanic vestibular stimulation. *Brain Res Bull* 2005;65:77–86.

- [51] Mazibrada G, Tariq S, Pérennou D, Gresty M, Greenwood R, Bronstein AM. The peripheral nervous system and the perception of verticality. *Gait Posture* 2008;27:202–8.
- [52] Merfeld D, Zupan L, Peterka R. Humans use internal models to estimate gravity and linear acceleration. *Nature* 1999;398:615–8.
- [53] Paci M, Nannetti L. Physiotherapy for pusher behaviour in a patient with post-stroke hemiplegia. *J Rehabil Med* 2004;36:183–5.
- [54] Pedersen PM, Wandel A, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Ipsilateral pushing in stroke: Incidence, relation to neuropsychological symptoms, and impact on rehabilitation. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:25–8.
- [55] Pérennou D, Amblard B, Laassel EM, Benaïm C, Herisson C, Pelissier J. Understanding the pusher behavior of some stroke patients with spatial deficits: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:570–5.
- [56] Pérennou D, Amblard B, Leblond C, Pelissier J. Biased postural vertical in humans with hemispheric cerebral lesions. *Neurosci Lett* 1998;252:75–8.
- [57] Pérennou D, El Fatimi A, Masmoudi M, Benaïm C, Loigerot M, Didier JP, et al. Incidence, circumstances and consequences of falls in patients undergoing rehabilitation after a first stroke. *Ann Readapt Med Phys* 2005;48:138–45.
- [58] Pérennou DA, Mazibrada G, Chauvineau V, Greenwood R, Rothwell J, Gresty MA, et al. Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: a causal relationship? *Brain* 2008;131:2401–13.
- [59] Rousseaux M, Honore J, Vuilleumier P, Saj A. Neuroanatomy of space, body, and posture perception in patients with right hemisphere stroke. *Neurology* 2013.
- [60] Sadeghi SG, Chacron MJ, Taylor MC, Cullen KE. Neural variability, detection thresholds, and information transmission in the vestibular system. *J Neurosci* 2007;27:771–81.
- [61] Saj A, Honore J, Bernati T, Coello Y, Rousseaux M. Subjective visual vertical in pitch and roll in right hemispheric stroke. *Stroke* 2005;36:588–91.
- [62] Saj A, Honore J, Coello Y, Rousseaux M. The visual vertical in the pusher syndrome: influence of hemispace and body position. *J Neurol* 2005;252:885–91.
- [63] Saj A, Honore J, Davroux J, Coello Y, Rousseaux M. Effect of posture on the perception of verticality in neglect patients. *Stroke* 2005;36:2203–5.
- [64] Seemungal BM, Gunaratne IA, Fleming IO, Gresty MA, Bronstein AM. Perceptual and nystagmic thresholds of vestibular function in yaw. *J Vestib Res* 2004;14:461–6.
- [65] Solley C. Reduction of error with practice in perception of the postural vertical. *J Exp Psychol* 1956;52:329–33.
- [66] Teuber H, Mishkin M. Judgement of visual and postural vertical after brain injury. *Journal Psychology* 1954;38:161–75.
- [67] Thomke F, Marx JJ, Iannetti GD, Cruccu G, Fitzek S, Urban PP, et al. A topodiagnostic investigation on body lateropulsion in medullary infarcts. *Neurology* 2005;64:716–8.
- [68] Tilikete C, Rode G, Nighoghossian N, Boisson D, Vighetto A. Otolith manifestations in Wallenberg syndrome. *Rev Neurol* 2001;157:198–208.
- [69] Van Beuzekom AD, Van Gisbergen JA. Properties of the internal representation of gravity inferred from spatial-direction and body-tilt estimates. *J Neurophysiol* 2000;84:11–27.
- [70] Witkin HA, Asch SE. Studies in space orientation. III. Perception of the upright in the absence of a visual field. *J Exp Psychol* 1948;38:603–14.
- [71] Yelnik AP, Lebreton FO, Bonan IV, Colle FM, Meurin FA, Guichard JP, et al. Perception of verticality after recent cerebral hemispheric stroke. *Stroke* 2002;33:2247–53.
- [72] Yi HA, Kim HA, Lee H, Baloh RW. Body lateropulsion as an isolated or predominant symptom of a pontine infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:372–4.


## ARTICLE 2

### EFFET DES CONDITIONS D'INSTALLATION POSTURALE SUR LA MESURE DE LA VERTICALE VISUELLE APRÈS AVC

---

Compte tenu de l'absence de consensus au regard des conditions d'installation posturale du sujet pour la mesure de la perception de la VV alors que (i) la posture est connue pour influencer cette mesure et que (ii) les patients d'intérêt sont essentiellement ceux qui présentent des troubles de posture, nous avons comparé l'influence des conditions d'installation posturale (maintien tronc/ tête) sur la mesure de la VV chez une population de patients ayant fréquemment des troubles posturaux, des patients ayant été victimes d'un 1<sup>er</sup> AVC hémisphérique. Nous discutons l'influence de ces effets au regard des capacités posturales des patients. Ces données ont fait l'objet d'une publication dans la revue *Neurorehabilitation and Neural Repair*.

# Maintaining Trunk and Head Upright Optimizes Visual Vertical Measurement After Stroke

Neurorehabilitation and  
Neural Repair  
1–10  
© The Author(s) 2015  
Reprints and permissions:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1545968315583722  
nrr.sagepub.com  


Celine Piscicelli, MS<sup>1,2</sup>, Julien Barra, PhD<sup>3</sup>, Brice Sibille, MS<sup>1</sup>,  
Charlotte Bourdillon<sup>1</sup>, Michel Guerraz, PhD<sup>4</sup>, and  
Dominic Alain Pérennou, MD, PhD<sup>1,2</sup>

## Abstract

**Background.** Visual vertical (VV) measurement provides information about spatial cognition and is now part of postural disorders assessment. Guidelines for clinical VV measurement after stroke remain to be established, especially regarding the orientation settings for patients who do not sit upright. **Objectives.** We analyzed the need to control body orientation while patients estimate the VV. **Methods.** VV orientation and variability were assessed in 20 controls and 36 subacute patients undergoing rehabilitation after a first hemisphere stroke, in 3 settings: body not maintained (trunk and head free), partially maintained (trunk maintained, head free), or maintained (trunk and head). VV was analyzed as a function of trunk and head tilt, also quantified. **Results.** Trunk and head orientations were independent. The ability to sit independently was affected by a tilted trunk. The setting had a strong effect on VV orientation and variability in patients with contralesional trunk tilt ( $n = 11$ ; trunk orientation  $-18.4 \pm 11.7^\circ$ ). The contralesional VV bias was severe and consistent under partially maintained ( $-8.4 \pm 5.2^\circ$ ) and maintained ( $-7.8 \pm 3.5^\circ$ ) settings, whereas various individual behaviors reduced the mean bias under the nonmaintained setting ( $-3.6 \pm 9.3^\circ$ ,  $P < .05$ ). VV variability was lower under the maintained ( $1.5 \pm 0.2^\circ$ ) than nonmaintained ( $3.7 \pm 0.4^\circ$ ,  $P < .001$ ) and partially maintained ( $3.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $P < .001$ ) settings. In contrast, setting had no effect in patients with satisfactory postural control in sitting. **Conclusion.** Subject setting improves VV measurement in stroke patients with postural disorders. Maintaining the trunk upright enhances the validity of VV orientation, and maintaining the head upright enhances the validity of within-subject variability. Measuring VV without any body maintaining is valid in patients with satisfactory balance abilities.

## Keywords

verticality perception, visual vertical, body orientation, uprightiness, postural disorders, stroke, lateropulsion

## Introduction

The visual estimation of the vertical (visual vertical [VV]) is the most simple and widely used test to assess verticality perception in research and clinical practice. The recent evolution of knowledge of balance disorders after stroke<sup>1</sup> has progressively led to the use of VV as part of routine assessments.<sup>2–11</sup> VV assessment is now included as a basic measurement of spatial cognition in addition to other tests<sup>12–15</sup> and is used to better understand the specific part due to a biased internal model of verticality as a potential cause of balance disorders in brainstem<sup>2,16–18</sup> or hemisphere stroke.<sup>6,19,20</sup> Therefore, the measurement is useful to guide rehabilitation<sup>1</sup> and to follow recovery.<sup>5,20</sup>

However, this increasing use of VV for assessing spatial orientation after stroke is made without standardized protocol,<sup>2–11,19</sup> and our knowledge of the clinimetric characteristics of this test remains limited in this context. Furthermore,

major differences in methodological approach exist among studies. One of the most important differences in the assessment of stroke patients pertains to participant settings. In some studies, the positions of the trunk and head are free,<sup>3,5,8–10</sup> whereas in other studies, the trunk and/or the head are maintained in a fixed upright position.<sup>2,4,6,7,11,20</sup> This question is critical for stroke patients given (a) their frequent postural disorders, especially spontaneous lateral

<sup>1</sup>Grenoble University Hospital, Grenoble, France

<sup>2</sup>Grenoble-Alpes University, Grenoble, France

<sup>3</sup>Paris Descartes University, Paris, France

<sup>4</sup>Savoie University, Chambéry, France

## Corresponding Author:

Dominic Alan Pérennou, Clinique MPR-CHU, Laboratoire de Psychologie et Neurocognition CNRS UMR 5105, Grenoble Université, Avenue de Kimberley, Grenoble 38000, France.  
Email: DPereennou@chu-grenoble.fr



**Table 1.** Characteristics of Controls and Patients With Independent Sitting Posture (ISP) and Without Independent Sitting Posture (Non-ISP)<sup>a</sup>.

Group	Controls	ISP	Non-ISP
N	20	25	11
Age (years)	59.7 (10.7)	60.2 (11.7)	69.1 (11.5)
Gender	13 F/7 M	8 F/17 M	5 F/6 M
Lesion side	/	12 R/13 L	11 R/0 L
Etiology	/	2 H/23 I	2 H/9 I
Time since lesion (days)	/	69 (63)	93 (105)
PASS <sup>35</sup> score (0-36 [good postural control])	36	29.4 (5.2)	14.4 (4.9)
Spatial neglect, % present	0	40	90.9
Hemiparesis, % present		68	90.9
Somatosensory deficit, % present		60	90.9

Abbreviations: ISP, patients with independent sitting posture; non-ISP, patients without independent sitting posture; N, number of participants; F, female; M, male; R, right lesion side; L, left lesion side; H, hemorrhage; I, ischemia; PASS, Postural Assessment Scale for Stroke.

<sup>a</sup>Data are number or mean (SD) unless indicated.

whole body tilts, which may compromise their ability to sit on their own; (b) the well-known impact of body tilt on verticality perception.<sup>21-24</sup>

In this study, we analyzed the interest of controlling body orientation while stroke patients estimate VV. We hypothesized that to achieve valid results, maintaining the trunk upright might be useful, especially in stroke patients showing postural disorders. We also aimed to determine whether additional head maintaining would be beneficial. We measured VV in controls and stroke patients with or without postural disabilities, in 3 different settings: non-maintained body (trunk and head free), partially maintained body (trunk maintained and head free), and maintained body (trunk and head).

## Methods

### Participants

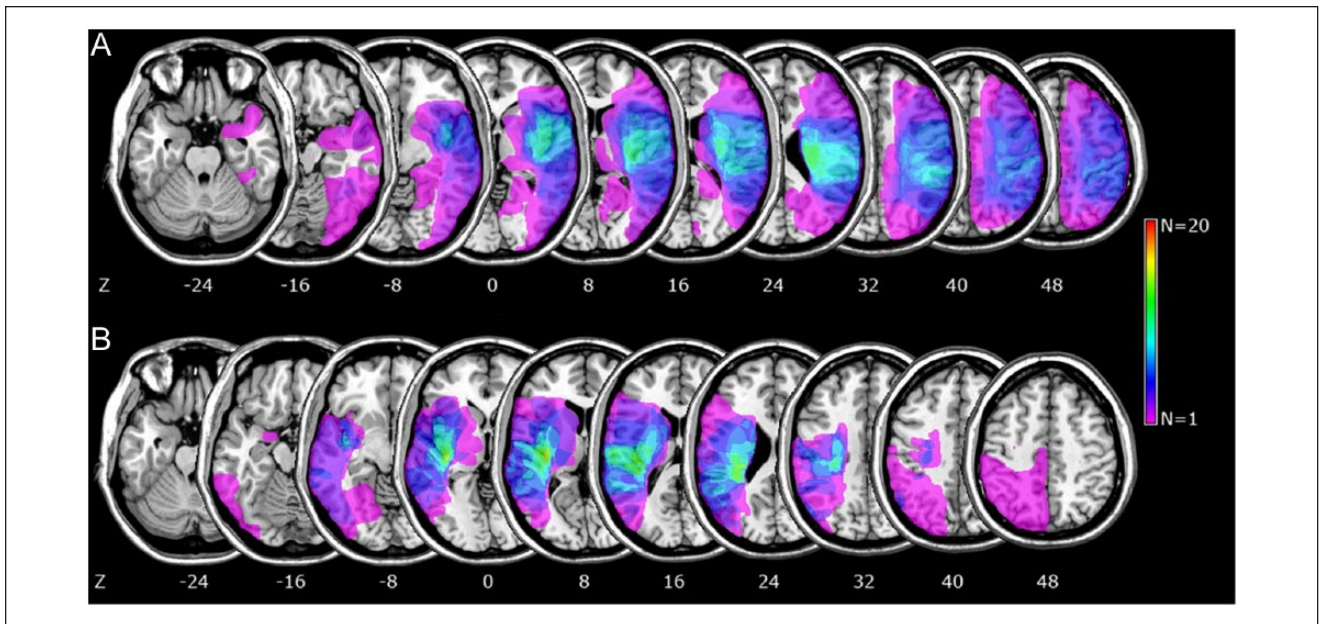
All participants gave their informed consent in accordance with the guidelines of the institutions' ethics committees. Table 1 presents the characteristics of the 56 participants of the study: 20 healthy controls without disorders affecting the nervous system or the skeleton and 36 consecutive hemisphere stroke patients recruited from a neurorehabilitation unit. Clinical examination included collection of data on motor weakness, sensory loss, and spatial neglect. Motor weakness was assessed by a standardized examination of muscle strength adapted for patients with central neurological disorders.<sup>25</sup> As proposed by Pérennou et al,<sup>26</sup> the somatosensory threshold was assessed by an investigation of pressure sensitivity using a Semmes-Weinstein aesthesiometer.<sup>27</sup> Pressure sensitivity was tested both at the pulp of the big toe and in the area of the second metacarpophalangeal joint. Spatial neglect was assessed by using bell cancellation,<sup>28</sup> the

ability to bisect two 200-mm length lines,<sup>29</sup> and the Catherine Bergego scale.<sup>30</sup> Patients were considered as having spatial neglect when performance was pathological in at least 2 of the 3 tests.

We focused on patients with subacute stroke who had experienced a first and solitary recent ( $2.5 \pm 2.6$  months) hemorrhagic or ischemic hemisphere stroke (Figure 1). Patients with brainstem or cerebellar strokes involving vestibulo-ocular signs were not included because of a different mechanism linking abnormal VV perception and lateral postural disorders.<sup>1,6,16,17,32-34</sup> Patients with neuropathy, psychiatric disorders, or major comprehension problems due to aphasia or dementia were not included, nor were those with unstable status.

Patients were classified into 2 groups according to their score for the "maintaining a sitting posture" item of the Postural Assessment Scale for Stroke<sup>35</sup> (PASS). A score of 3 defined an upright Independent Sitting Posture (ISP) classification and <3 a Non-Independent upright Sitting Posture (Non-ISP) classification. In total, 25 patients had a score of 3 for the PASS for an upright ISP classification, and 11 had a score <3 for a non-ISP classification. These latter patients were not able to maintain a sitting posture without support for 5 minutes (score = 2, n = 6) or at least 10 seconds (score = 1, n = 2) or required a support to sit (score = 0, n = 3). All these patients showed a net lateropulsion with an average Score for Contraversive Pushing (SCP) of  $3.97 \pm 1.4$ .<sup>36</sup>

The control group and patient groups did not differ in age ( $P = .98$  for ISP and  $P = .08$  for non-ISP; Table 1). The 2 groups of patients did not differ in age ( $P = .09$ ), time since stroke ( $P = .45$ ), gender ( $\chi^2 = 0.60$ ,  $P = .43$ ), or stroke etiology ( $\chi^2 = 0.80$ ,  $P = .37$ ). They differed in lesion side ( $\chi^2 = 7.92$ ,  $P = .004$ ) and size,  $t(34) = 2.43$ ,  $P < .05$ , with only right-sided and more extended lesions in non-ISP than ISP patients.



**Figure 1.** Overlapping lesion plots of the 23 right (A) and the 13 left (B) hemisphere strokes. The number of overlapping lesions is illustrated by different colors coding increasing frequencies from violet ( $n = 1$ ) to red ( $n = 20$ ). Talairach z-coordinates of each transverse slice are given.<sup>31</sup>

### Verticality Perception

VV perception was assessed by subjects who were in complete darkness with 10 adjustments of the direction of a luminous line (15-cm long, 2-mm wide) presented on a computer screen, at eye level. The initial orientation of the luminous line was randomly determined to be  $5^\circ$  to  $30^\circ$  for each trial. The side of the initial tilt of the line was randomized for the 10 trials, but the order was kept constant across participants. Participants were asked to verbally adjust the line to the vertical. Participants closed their eyes between adjustments. There was no time limitation or feedback. For each setting (nonmaintained, partially maintained, and maintained body), measurements started after 2 minutes in darkness. Between 2 settings, participants' eyes were open with the room lights on.

For each participant and each setting, VV orientation (mean) and VV variability (standard deviation) were calculated. By convention, after sign transformation depending on the lesion side, a negative value corresponded to a rotation relative to the true vertical toward the contralesional side for patients and toward the left for controls.

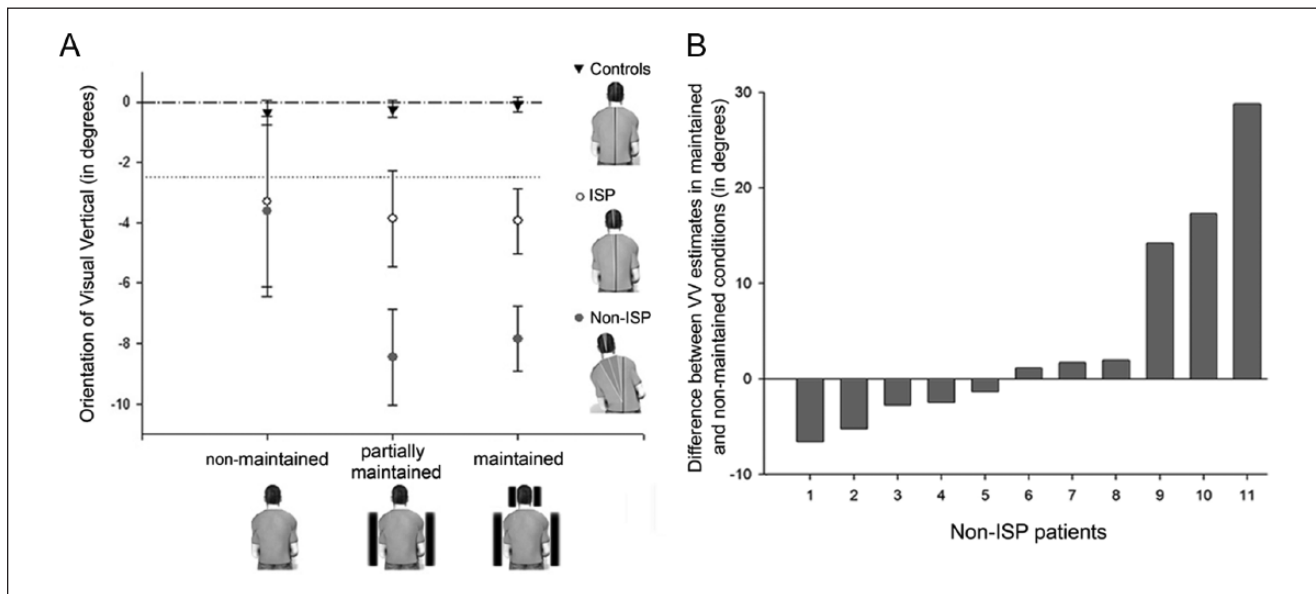
### Procedure

VV was assessed in 3 settings. In one setting, participants were without constraints on a bench with the trunk and head free (nonmaintained body). Patients who were not able to actively maintain a sitting position (non-ISP) seated themselves in a comfortable posture. An armrest was available to

prevent falling due to lateral postural disorders. In a second setting, the trunk was maintained upright by lateral devices,<sup>6,23</sup> preventing lateral tilts or rotations while the head was free (partially maintained body). In a third setting, participants were seated upright with the trunk and head restrained and maintained upright (maintained body). The order of the 3 settings was pseudorandomized because the partially maintained and maintained settings were always successive to limit the manipulation of patients. Four orders resulted from this control: maintained, partially maintained, nonmaintained; partially maintained, maintained, nonmaintained; nonmaintained, maintained, partially maintained; and nonmaintained, partially maintained, maintained. Each participant was randomly assigned to 1 of the 4 possible orders. The experiment lasted about 75 minutes.

### Spontaneous Trunk and Head Orientations

To precisely analyze the impact of body tilt on VV, the lateral body orientation of participants was measured in the nonmaintained and partially maintained settings (Figure 4). Trunk and head orientations were measured by use of an inclinometer (Pro 360 Digital Protractor) by a trained physiotherapist who was blinded to the study hypotheses and VV results. Trunk orientation in the roll plane was quantified by measuring the tilt of the axis colinear to the first thoracic vertebra and the fourth lumbar vertebra with respect to the vertical plane. Head orientation in the roll plane was quantified by measuring the tilt of the bipupillary



**Figure 2.** (A) Visual vertical (VV) orientation as a function of group (controls, patients with Independent Sitting Posture [ISP] and without [non-ISP]) and setting (nonmaintained body, partially maintained body, maintained body). The error bars represent the standard error of the mean. (B) Individual differences between VV estimates in the maintained and nonmaintained settings for the 11 non-ISP patients. Positive values indicate a more contralesionally biased VV and negative values an ipsilesional VV bias in the nonmaintained setting.

line with respect to the horizontal plane. Measurements were performed before and after VV estimates and averaged to provide segmental body orientation in roll (spatial resolution  $1^\circ$ ). By convention, a negative value corresponded to a leftward tilt in controls and a contralesional tilt in patients.

### Statistical Analyses

The normality of data distribution was tested by the Kolmogorov–Smirnov test. Regarding trunk and head orientations, given that distributions were normal in each group (all  $P > .1$ ), a 1-factor ANOVA was used for each setting (nonmaintained, partially maintained) with groups (controls, ISP, non-ISP) as between factors. Trunk and head orientations were analyzed by a 1-sample  $t$  test (against verticality [ $0^\circ$ ]). The predictive values of trunk tilt on the capacity to maintain an independent sitting posture were analyzed using a Fisher exact test. Because the distributions of these data were Gaussian, the range of normality of trunk orientation was defined as mean  $\pm 2$  SD in controls  $\pm 1^\circ$  of measurement accuracy. This precaution reduced the risk of classifying patients with marginal trunk orientation due to measurement uncertainty as tilted. Therefore, a trunk tilt was defined as a trunk orientation outside the defined range of normality.

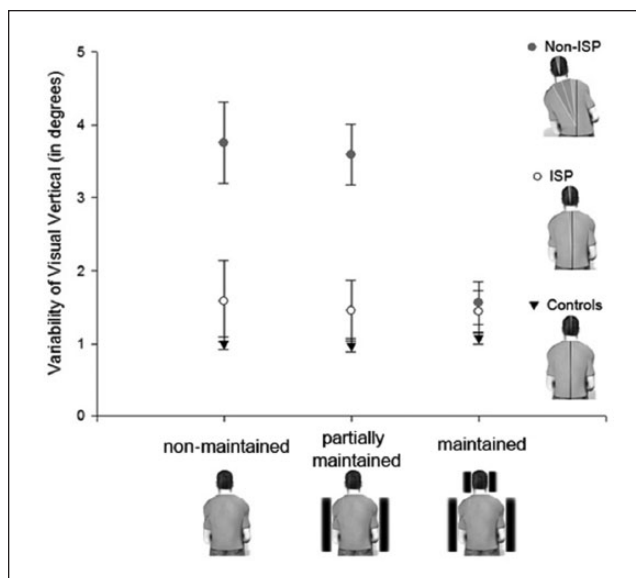
The distribution of VV orientation for the 3 settings was normal for each group (all Kolmogorov–Smirnov tests:  $P > .2$ ), and the distribution of the VV within-subject variability

was normalized after log transform (all Kolmogorov–Smirnov tests:  $P > .2$ ). A 2-way ANOVA was performed on both VV orientation and variability with groups (controls, ISP, non-ISP) as between factors and setting (nonmaintained, partially maintained, maintained) as a within factor. Tukey HSD tests were used for post hoc analyses. The  $\alpha$  risk was fixed at  $P < .05$ . The partial eta squared ( $\eta_p^2$ ) was used as indicator of effect size. Pearson correlation was used to test the potential link between head orientation in nonmaintained and partially maintained settings. Partial correlation was used to test the possible links between trunk orientation and PASS scores controlling for head orientation and between head orientation and PASS scores controlling for trunk orientation.

## Results

### VV Orientation (Figure 2A)

The 2-factor ANOVA (group, setting) showed group,  $F(2, 53) = 10.2$ ,  $P < .001$ ,  $\eta_p^2 = 0.28$ , and setting effects,  $F(2, 106) = 5.3$ ,  $P < .01$ ,  $\eta_p^2 = 0.10$ , with an interaction between these 2 factors,  $F(4, 106) = 3.3$ ,  $P = .01$ ,  $\eta_p^2 = 0.11$ . VV estimations were less accurate for ISP patients than controls ( $P < .05$ ), with no difference between settings for controls or ISP patients (all  $P > .06$ ). The interaction was due to a difference between settings for non-ISP patients: the VV was less tilted toward the contralesional side in the nonmaintained than partially maintained and maintained settings ( $-3.6 \pm 9.3^\circ$  vs  $-8.4$



**Figure 3.** VV variability as a function of group (controls, patients with Independent Sitting Posture [ISP] and without [non-ISP]) and setting (nonmaintained body, partially maintained body, maintained body). The error bars represent the standard error of the mean.

$\pm 5.2^\circ$ ,  $P < .01$ , and  $-7.8 \pm 3.5^\circ$ ,  $P < .05$ , respectively), with no difference between the latter settings ( $P = .99$ ). The apparently reduced VV orientation bias in the nonmaintained setting was not observed at the individual level. The mean individual difference between VV estimates in the maintained and nonmaintained settings was large in absolute value:  $7.6^\circ$ . This was due to very different individual behaviors as shown in Figure 2B. For 4/11 non-ISP patients, the VV did not substantially differ between the maintained and nonmaintained settings. For 4/11 patients, the VV was more contralesionally tilted in the nonmaintained than maintained setting. Finally, 3/11 patients set VV with a marked ipsilesional tilt ( $>5^\circ$ ) in the nonmaintained setting although they set VV with a contralesional tilt in the maintained setting.

### VV Variability (Figure 3)

The 2-factor ANOVA (group, setting) showed a difference between groups,  $F(2, 53) = 17$ ,  $P < .001$ ,  $\eta_p^2 = 0.39$ , a difference between settings,  $F(2, 106) = 13.3$ ,  $P < .001$ ,  $\eta_p^2 = 0.20$ , with an interaction between the 2 factors,  $F(4, 106) = 14$ ,  $P < .001$ ,  $\eta_p^2 = 0.34$ . Post hoc analysis showed no difference between settings for controls and ISP patients (all  $P > .24$ ). The interaction was due to a difference between settings for non-ISP patients, with VV variability 2 times lower in the maintained ( $1.5 \pm 0.9^\circ$ ) than the partially maintained ( $3.6 \pm 1.3^\circ$ ,  $P < .001$ ) and nonmaintained ( $3.7 \pm 1.8^\circ$ ,  $P < .001$ ) settings, with no difference between the latter settings ( $P = .99$ ).

### Spontaneous Segmental Body Orientation in Roll Trunk Orientation (Figure 4A)

In the nonmaintained setting,  $t$  tests against zero showed that the trunk was spontaneously upright for controls ( $0.01 \pm 1.5^\circ$ ),  $t(19) = 0.03$ ,  $P = .9$ , but tilted to the contralesional side for patients. Trunk contralesional tilts were slight for ISP patients ( $-1.8 \pm 2.6^\circ$ ),  $t(24) = -3.38$ ,  $P = .002$ , and pronounced for non-ISP patients ( $-18.4 \pm 11.7^\circ$ ),  $t(10) = -4.99$ ,  $P < .001$ , with an effect of group,  $F(2, 53) = 41.8$ ,  $P < .001$ ,  $\eta_p^2 = 0.61$ . Trunk tilt was greater for non-ISP than ISP patients and controls (both  $P < .001$ ), with no difference between the latter 2 groups ( $P = .53$ ).

### Head Orientation (Figure 4B and C)

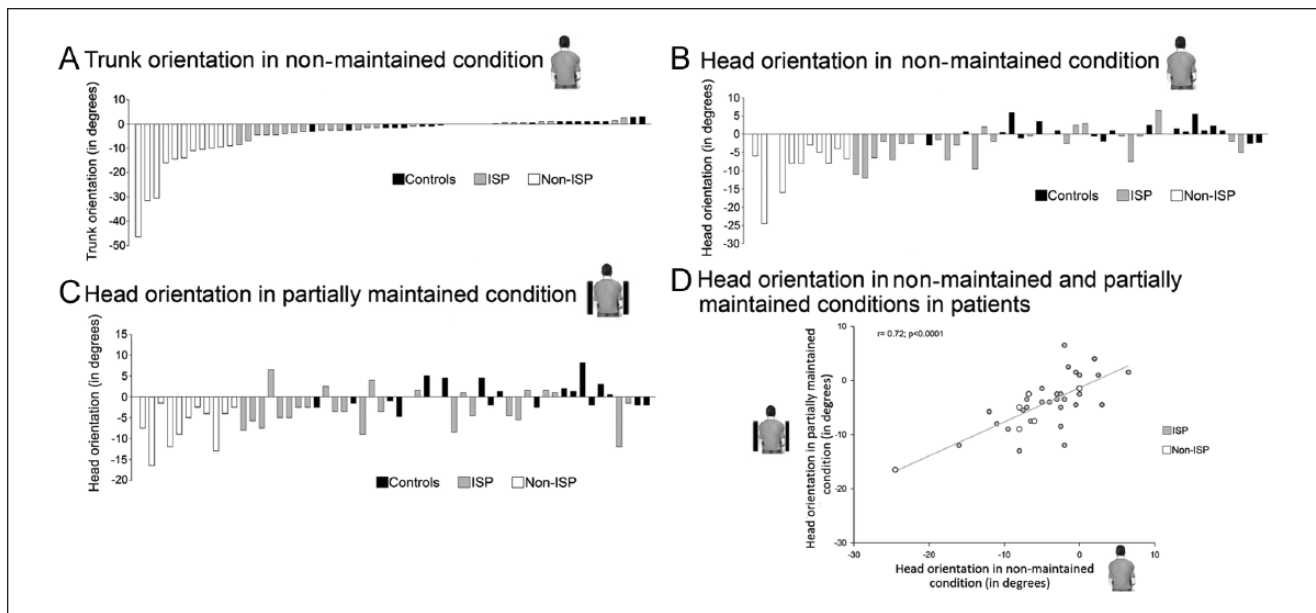
In the nonmaintained setting,  $t$  tests against zero showed that the head was spontaneously upright for controls ( $0.8 \pm 2.3^\circ$ ),  $t(19) = 1.5$ ,  $P = .15$ , but tilted to the contralesional side for patients, with a slight magnitude for ISP patients ( $-2.8 \pm 4.3^\circ$ ),  $t(24) = -3.2$ ,  $P < .01$ , and a pronounced magnitude for non-ISP patients ( $-8.1 \pm 6.4^\circ$ ),  $t(10) = -4$ ,  $P < .01$ , and a group effect,  $F(2, 53) = 14.4$ ,  $P < .001$ ,  $\eta_p^2 = 0.3$ . The head was more tilted toward the contralesional side for non-ISP than ISP patients ( $P = .005$ ) and controls ( $P < .001$ ) and more tilted for ISP patients than controls ( $P < .05$ ).

Similarly, in the partially maintained setting, the head was upright for controls ( $0.6 \pm 3.5^\circ$ ),  $t(19) = 0.8$ ,  $P = .44$ , but tilted to the contralesional side for patients, with a slight magnitude for ISP patients, ( $-2.9 \pm 4.4^\circ$ ),  $t(24) = -3.2$ ,  $P < .01$ , and a pronounced magnitude for non-ISP patients ( $-7 \pm 4.7^\circ$ ),  $t(10) = -4.7$ ,  $\eta_p^2 = 0.3$ ,  $P < .001$ , with an effect of group,  $F(2, 53) = 11.6$ ,  $P < .001$ . The head was more tilted toward the contralesional side for non-ISP than ISP patients ( $P < .05$ ) and controls ( $P < .001$ ) and more tilted for ISP patients than controls ( $P < .05$ ).

Head orientation did not differ between the nonmaintained and partially maintained settings for both non-ISP ( $P = .34$ ) and ISP patients ( $P = .93$ ). Furthermore, head orientation in these 2 settings was strongly correlated ( $r = .72$ ,  $P < .001$ ; Figure 4D). Therefore, head orientation was independent of trunk orientation.

### Influence of Spontaneous Body Orientation on Postural Disorders

Partial correlation analysis indicated a link between trunk orientation and PASS scores ( $r = .49$ ,  $P < .05$ ) when controlling for head orientation. Non-ISP patients had the greatest trunk tilt (Figure 4A). The positive predictive value of trunk tilt on the capacity to maintain an independent sitting posture was 69% (11/16) and the negative predictive value was 100% (20/20) (Fisher exact probability test:  $P < .001$ ; Table 2).



**Figure 4.** Individual mean orientations of (A) trunk axis and (B) head axis in nonmaintained setting, (C) head axis in partially maintained setting (trunk maintained). The data were classified from the most pronounced contralesional tilt (negative values) to the most pronounced ipsilesional tilt (positive values), for trunk orientation (A), and this order was maintained for the classification of head orientation data (B and C). Controls are in black, patients with Independent Sitting Posture (ISP) are in gray, patients with Non-Independent Sitting Posture (non-ISP) are in dark gray. (D) Correlation of head orientation of patients (ISP and non-ISP) between nonmaintained and partially maintained settings.

Partial correlation analysis of head orientation and PASS scores were not significant ( $r = .31$ ,  $P = .07$ ) when controlling for trunk orientation. Both ISP and non-ISP patients showed head tilt (Figure 4B and C).

## Discussion

Measurement of verticality perception is now part of the assessment of balance disorders in current clinical practice. Despite abundant literature, guidelines for clinical measurements, especially regarding participant settings for measuring VV, are lacking. We aimed to analyze the interest of controlling body orientation while stroke patients estimate VV. We quantified both trunk and head orientations and analyzed their association with patients' ability to sit on their own as well as the impact on VV.

Our study revealed that (a) trunk and head setting had a major impact on VV measurements, especially in patients with postural disorders, and (b) the recovery of a spontaneous upright trunk (and not head) orientation affected the recovery of an independent sitting posture in patients with subacute stroke.

### Influence of Setting on VV Orientation

In the maintained setting, most patients presented "severe" contralesional VV biases as expected and as reported in several studies.<sup>2-6,11,23</sup>

**Table 2.** Positive (69%) and Negative (100%) Predictive Values of Trunk Tilt on the Capacity to Maintain an Independent Sitting Posture<sup>a</sup>.

	Maintaining an Independent Sitting Posture	
	No (N = 16)	Yes (N = 20)
Trunk tilt	11	5
No trunk tilt	0	20
Total	11	25

<sup>a</sup>Fisher exact probability test:  $P < .0001$ .

Postural setting had no effect on VV orientation in controls and ISP patients, all able to sit upright. One may assume that the pressure exerted on the body (trunk and head) by the lateral wedges of the device was weak, rendering negligible the modulation of verticality representation by this additional element of somatosensory information.

In contrast, postural setting greatly affected VV orientation in non-ISP patients who were unable to sit. These patients, with severe postural disorders, all presented a right-sided lesion, in agreement with the literature.<sup>37-40</sup> Given this lateralization of the lesion and its large size in most cases, we would have predicted contralesional VV biases of great magnitude.<sup>6,10,11,23</sup> These expected results ( $-8^\circ$ ) were found only when the trunk was maintained. When neither the trunk nor the head was restrained (nonmaintained setting), the magnitude of contralesional VV

biases was halved ( $-3.6^\circ$ ) and similar to the magnitude found in ISP patients, regardless of testing conditions. The ANOVA showed that the nonmaintained setting did not discriminate the profiles of patients in terms of verticality perception on one hand and on the other hand induced unexpected behavior in terms of VV estimates in non-ISP patients. This result is robust, given that assumptions for ANOVA were met. This counterintuitive result was due to large-scale dispersion of individual behavior. When non-ISP patients had to actively maintain a seated posture, some showed an amplified or a stable contralesional VV bias and the others surprisingly showed a marked ipsilesional VV bias, whereas most of these patients presented the expected<sup>6,10,11,23</sup> severe contralesional VV tilts in trunk maintained settings. Therefore, VV perception was not improved when patients had to actively maintain their seated posture. These very different individual behaviors indicated that VV orientation assessed with the trunk not maintained upright was multidetermined and did not reflect just the internal model of verticality. Our study reveals that, in this setting, interpreting and determining what is really measured with VV estimates is difficult, so testing VV in a free sitting posture is not valid for stroke patients showing postural disorders and especially lateral trunk tilt, although these patients are the most interesting to investigate.<sup>6,20</sup> Assessing VV orientation in these patients requires maintaining the trunk.

### *Influence of Setting on VV Variability*

VV variability was low in all settings for both controls and ISP patients and twice as high for non-ISP patients in non-maintained or partially maintained settings. Therefore, VV estimates were consistent for controls and ISP patients but not non-ISP patients. In the latter, VV variability was as low as in controls and ISP patients only when both the trunk and head were maintained upright and thereby aligned. We assume that this congruency between the axes (ie, between somatosensory and vestibular graviception) optimizes the construction of the internal model of verticality, which becomes more robust (lower within-subject variability). This interpretation agrees with a previous study,<sup>23</sup> showing enhanced robustness of verticality representation when both somesthetic and vestibular graviceptive signals were available and congruent. Moreover, awareness of the body orientation itself modulates the perception of VV, thus leading to a reduced within-subject variability.<sup>41</sup> In our experiment, we may assume that because patients were aware of being upright in the maintained setting, their VV variability was lower. Limited variability is an essential criterion for the validity of a measurement.

### *Which Type of Setting Is Needed for Measuring VV in Clinical Practice?*

To perform this experiment, we used a device called the “wheel paradigm,” designed for measuring the postural perception of

the vertical,<sup>6</sup> which allows for precise control of trunk and head orientations. In patients with postural disorders, we showed that maintaining the trunk upright was a condition for the validity of results on VV orientation, the main criterion given by this test, if not the only criterion for clinical practice.<sup>2-6,9,10,16-18,20,23,33,34,41</sup> To maintain the body upright during VV assessment, most clinical teams or research laboratories use a chinrest with an adjustable height.<sup>2,7,16,20,33,34</sup> This setting is assumed to be sufficient to control the orientation of the trunk, ensuring a valid VV in stroke patients with lateral postural disorders. Beyond postural disorders, our experiment shows that measuring VV orientation without any body maintaining<sup>3,5,8-10</sup> is valid in subjects with satisfactory balance abilities and able to sit upright. The use of a chinrest for VV assessment in most previous studies<sup>2,7,16,20,33,34</sup> was probably sufficient to ensure the validity of the results in terms of VV orientation, because supporting the head maintains the trunk upright.

A complementary criterion of VV assessment is the within-subject variability.<sup>3,5,20,23,41</sup> We showed that to be valid, this criterion must be obtained with the head maintained upright. If a chinrest maintains the trunk upright and controls the head position on the vertical axis, it does not preclude any head rotation in roll. Our study suggests that valid within-subject VV variability requires maintaining the head upright with a suitable device.<sup>4,6,11</sup> This is not the usual situation. However, this criterion is poorly assessed<sup>3,20,23</sup> with a clinical usefulness that remains to be further investigated.

### *Trunk Orientation Affects a Patient's Ability to Sit*

Postural balance is ensured when the projection on the ground of the center of mass is inside the base of support. To reduce the destabilizing effect of gravity, the body must be oriented vertically (postural orientation) and the control of the oscillations around this orientation optimized (postural stabilization).<sup>42,43</sup> This conception, which involves dissociated postural control of the orientation and stabilization, allows for better understanding postural disorders in brain-damaged patients.

In our study, no patients with severe contralesional trunk tilt ( $>10^\circ$ ) were able to sit independently (Figure 4A). All patients with an upright trunk were able to sit independently. This finding confirmed for the first time the clinical intuition that spontaneous upright trunk orientation is necessary for recovering an independent sitting posture after stroke. Interestingly, our results revealed that a moderately tilted trunk (under  $10^\circ$ ) is not sufficient to compromise the ability to sit.

Regarding the organization of the postural control,<sup>42,43</sup> postural stabilization in sitting is not a challenging task, given the low height of the center of mass in terms of the base of support and its size. In contrast, orienting the body with a pronounced lateral trunk tilt in relation to a biased

verticality perception<sup>6</sup> shifts the center of mass toward the limit of stability. The lateral head tilt did not affect the ability to sit for stroke patients.

Our study suggests that postural orientation deficits, with a critical role of trunk orientation, are a major cause of lateral postural disorders after a stroke.

### *Dissociated Control for Trunk and Head Orientations*

When not maintained, the trunk and head were contralaterally tilted for both ISP and non-ISP patients. These tilts were more pronounced for non-ISP than ISP patients. Maintaining the trunk upright did not modulate the head orientation in space. The independence of trunk and head orientations in roll has been noted in stroke patients performing a dynamic sitting task on a laterally unstable seesaw.<sup>44</sup> Patients with “pusher behavior” presented a pronounced contralesional tilt of the trunk and a correct head orientation in space. Such dissociated control for trunk and head orientation is probably due to the different types of sensory information involved: mainly somatosensory information for the trunk and vestibular and visual information for the head.<sup>45-47</sup>

### *Limitations of the Study*

The perception of VV may be affected by ocular torsion. Although ocular torsion may occur spontaneously after vestibular lesion or in a small number of patients with hemisphere lesions,<sup>2</sup> our results should not have been affected by ocular torsion. Indeed, we did not include patients with signs of vestibular disorders, and our results mainly rely on the individual modulation of VV estimation according to postural settings.

Owing to the relatively small sample size of our study, we cannot draw any conclusions about the prevalence of trunk and head orientation biases after stroke. Studies with a larger sample based on quantitative analysis of lesion location are needed to further investigate the prevalence of head and trunk tilts after stroke as well as its anatomical correlates.

Trunk and head orientations were manually measured. However, these measurements were performed by one physiotherapist (BS) expert in stroke rehabilitation, who was trained to measure trunk and head orientations, was blinded to VV estimates and to the study hypotheses. Measurements accuracy was under 1°. The differences between groups and settings were >1°. In a clinical perspective, our study shows the clinical interest of such simple measurements of trunk and head orientations in stroke rehabilitation.

Head orientation in roll was estimated on the basis of the orientation of the bipupillary line with respect to the horizontal plane. The bipupillary line allows for good quantification

of the orientation of the head in roll except in patients with skew deviation due to vestibular disorders.<sup>2</sup> Patients with signs of vestibular disorders and especially skew deviation were not included in the study, which limited this possible methodological bias.

We used a blinding procedure for trunk and head orientation measurements (physiotherapist blinded to the study hypotheses and protocol) but not VV assessment (operator informed of experimental conditions and hypotheses). Nevertheless, the possible influence of the operator on VV estimations was limited because the operator ignored the patient's PASS scores determining the patient's group (ISP and non-ISP patients).

### **Conclusion**

This study reveals that participant setting strongly affects the estimation of VV in stroke patients who have difficulties maintaining a seated posture. Trunk and head maintained upright was the optimal setting for posture. Only this setting had good discriminative ability (able to distinguish profiles of patients based on VV orientation) and low variability. In addition, this setting is also interesting to quantify the changes of verticality perception regardless of patients' postural behavior, due to the mastering of both trunk and head orientations.

### **Acknowledgments**

The authors thank the team of physiotherapists of the neurorehabilitation unit of the University Hospital of Grenoble for help with data collection regarding motor weakness, sensory loss, balance, and lateropulsion scales.

### **Declaration of Conflicting Interests**

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### **Funding**

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was part of a project funded by La Fondation de l'Avenir, programs ETO-300 and ETA-382. CP was funded by a grant from “La Société Francophone Posture Equilibre Locomotion” (SOFPEL).

### **References**

1. Pérennou D, Piscicelli C, Barbieri G, Jaeger M, Marquer A, Barra J. Measuring verticality perception after stroke: why and how? *Neurophysiol Clin.* 2014;44:25-32.
2. Brandt T, Dieterich M, Danek A. Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol.* 1994;35:403-412.
3. Yelnik AP, Lebreton FO, Bonan IV, et al. Perception of verticality after recent cerebral hemispheric stroke. *Stroke.* 2002;33:2247-2253.

4. Saj A, Honoré J, Bernati T, Coello Y, Rousseaux M. Subjective visual vertical in pitch and roll in right hemispheric stroke. *Stroke*. 2005;36:588-591.
5. Bonan IV, Leman MC, Legargasson JF, Guichard JP, Yelnik AP. Evolution of subjective visual vertical perturbation after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006;20:484-491.
6. Pérennou DA, Mazibrada G, Chauvineau V, et al. Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: a causal relationship? *Brain*. 2008;131:2401-2413.
7. Utz KS, Keller I, Artinger F, Stumpf O, Funk J, Kerkhoff G. Multimodal and multispatial deficits of verticality perception in hemispatial neglect. *Neuroscience*. 2011;188:68-79.
8. Tesio L, Longo S, Rota V. The subjective visual vertical: validation of a simple test. *Int J Rehabil Res*. 2011;34:307-315.
9. Saeys W, Vereeck L, Truijen S, Lafosse C, Wuyts FP, Van de Heyning P. Influence of sensory loss on the perception of verticality in stroke patients. *Disabil Rehabil*. 2012;34:1965-1970.
10. Baier B, Suchan J, Karnath HO, Dieterich M. Neural correlates of disturbed perception of verticality. *Neurology*. 2012;78:728-735.
11. Rousseaux M, Honoré J, Vuilleumier P, Saj A. Neuroanatomy of space, body, and posture perception in patients with right hemisphere stroke. *Neurology*. 2013;81:1291-1297.
12. Richard C, Rousseaux M, Saj A, Honoré J. Straight ahead in spatial neglect: evidence that space is shifted, not rotated. *Neurology*. 2004;63:2136-2138.
13. Azouvi P, Bartolomeo P, Beis JM, Pérennou D, Pradat-Diehl P, Rousseaux M. A battery of tests for the quantitative assessment of unilateral neglect. *Restor Neurol Neurosci*. 2006;24:273-285.
14. Kerkhoff G, Bucher L. Line bisection as an early method to assess homonymous hemianopia. *Cortex*. 2008;44:200-205.
15. Saj A, Honoré J, Braem B, Bernati T, Rousseaux M. Time since stroke influences the impact of hemianopia and spatial neglect on visual-spatial tasks. *Neuropsychology*. 2012;26:37-44.
16. Dieterich M, Brandt T. Wallenberg's syndrome: lateropulsion, cyclorotation, and subjective visual vertical in thirty-six patients. *Ann Neurol*. 1992;31:399-408.
17. Bronstein AM, Pérennou DA, Guerraz M, Playford D, Rudge P. Dissociation of visual and haptic vertical in two patients with vestibular nuclear lesions. *Neurology*. 2003;61:1260-1262.
18. Yang TH, Oh SY, Kwak K, Lee JM, Shin BS, Jeong SK. Topology of brainstem lesions associated with subjective visual vertical tilt. *Neurology*. 2014;82:1968-1975.
19. Kerkhoff G. Multimodal spatial orientation deficits in left-sided visual neglect. *Neuropsychologia*. 1999;37:1387-1405.
20. Bonan IV, Hubeaux K, Gellez-Leman MC, Guichard JP, Vicaut E, Yelnik AP. Influence of subjective visual vertical misperception on balance recovery after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:49-55.
21. Aubert H. Eine scheinbare bedeutende Drehung von Objekten bei Neigung des Kopfes nach rechts oder links. *Virchows Arch*. 1861;20:381-393.
22. Guerraz M, Poquin D, Luyat M, Ohlmann T. Head orientation involvement in assessment of the subjective vertical during whole body tilt. *Percept Mot Skills*. 1998;87:643-648.
23. Barra J, Marquer A, Joassin R, et al. Humans use internal models to construct and update a sense of verticality. *Brain*. 2010;133:3552-3563.
24. Tarnutzer AA, Bockisch CJ, Straumann D. Roll-dependent modulation of the subjective visual vertical: contributions of head- and trunk-based signals. *J Neurophysiol*. 2010;103:934-941.
25. Held J, Pierrot-Desselligny E, Bussel B, et al. Devenir des hémipariétales vasculaires par atteinte sylvienne en fonction du côté de la lésion. *Ann Réadapt Méd Phys*. 1975;18:592-604.
26. Pérennou DA, Amblard B, Leblond C, Pélissier J. Biased postural vertical in humans with hemispheric cerebral lesions. *Neurosci Lett*. 1998;252:75-78.
27. Semmes J, Weinstein S, Ghent L, et al. *Somatosensory Changes After Penetrating Brain Wounds in Man*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1960.
28. Gauthier L, Dehaut F, Joannette Y. The Bells test for visual neglect: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int J Neuropsychol*. 1989;11:49-54.
29. Harvey M, Milner AD, Roberts RC. Differential effects of line length on bisection judgements in hemispatial neglect. *Cortex*. 1995;31:711-722.
30. Azouvi P, Marchal F, Samuel C, et al. Functional consequences and awareness of unilateral neglect: study of an evaluation scale. *Neuropsychol Rehabil*. 1996;6:133-150.
31. Talairach J, Tournoux P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. 1st ed. Stuttgart, Germany: Thieme; 1988.
32. Barra J, Pérennou D. Is the sense of verticality vestibular? *Neurophysiol Clin*. 2013;43:197-204.
33. Dieterich M, Brandt T. Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs. *Ann Neurol*. 1993;33:292-299.
34. Baier B, Thömke F, Wilting J, Heinze C, Geber C, Dieterich M. A pathway in the brainstem for roll-tilt of the subjective visual vertical: evidence from a lesion-behavior mapping study. *J Neurosci*. 2012;32:14854-14858.
35. Benaïm C, Pérennou DA, Villy J, Rousseaux M, Pélissier JY. Validation of a standardized assessment of postural control in stroke patients: the Postural Assessment Scale for Stroke Patients (PASS). *Stroke*. 1999;30:1862-1868.
36. Karnath HO, Ferber S, Dichgans J. The origin of contraversive pushing: evidence for a second graviceptive system in humans. *Neurology*. 2000;55:1298-1304.
37. Wade D, Langton Hower R, Wood V. Stroke: influence of patients sex and side of weakness on outcome. *Arch Phys Med Rehabil*. 1984;65:513-516.
38. Wade D, Wood V, Langton Hower R. Recovery after stroke—the first 3 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:7-13.
39. Bohannon RW, Smith MB, Larkin PA. Relationship between independent sitting balance and side of hemiparesis. *Phys Ther*. 1986;66:944-945.



40. Pérennou D, Benaim C, Rouget E, Rousseaux M, Blard J, Pélissier J. Postural balance following stroke: towards a disadvantage of the right brain-damaged hemisphere. *Rev Neurol*. 1999;55:281-290.
41. Barra J, Pérennou D, Thilo KV, Gresty MA, Bronstein AM. The awareness of body orientation modulates the perception of visual vertical. *Neuropsychologia*. 2012;50:2492-2498.
42. Amblard B, Cremieux J, Marchand AR, Carblanc A. Lateral orientation and stabilization of human stance: static vs dynamic cues. *Exp Brain Res*. 1985;61:21-37.
43. Horak F, MacPherson J. Postural orientation and equilibrium. In: Rowell LB, Sheperd JT, eds. *Handbook of Physiology*. New York, NY: Oxford University Press; 1996:255-292.
44. Pérennou DA, Amblard B, Laassel M, Benaim C, Hérisson C, Pélissier J. Understanding the pusher behavior of some stroke patients with spatial deficits: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83:570-575.
45. Pozzo T, Levik Y, Berthoz A. Head and trunk movements in the frontal plane during complex dynamic equilibrium tasks in humans. *Exp Brain Res*. 1995;106:327-338.
46. Massion J, Amblard B, Assaiante C, Mouchnino L, Vernazza S. Body orientation and control of coordinated movements in microgravity. *Brain Res Brain Res Rev*. 1998;28:83-91.
47. Borel L, Harlay F, Magnan J, Chays A, Lacour M. Deficits and recovery of head and trunk orientation and stabilization after unilateral vestibular loss. *Brain*. 2002;125:880-894.

## DISCUSSION

---

Cette étude posait la question de l'intérêt de contrôler l'installation posturale de patients présentant fréquemment des troubles de posture lors de l'évaluation de la VV, mesure sensible à l'inclinaison corporelle (Aubert, 1861; Müller, 1916; Guerraz et al., 1998; Tarnutzer et al., 2009; Barra et al., 2010; Funk et al., 2010; Tarnutzer et al., 2010; Tarnutzer et al., 2013). Des différences méthodologiques majeures existent entre les études concernant le maintien du tronc et/ou de la tête (Brandt et al., 1994; Yelnik et al., 2002; Saj et al., 2005; Bonan et al., 2006; Bonan et al., 2007; Pérennou et al., 2008; Tesio et al., 2011; Utz et al., 2011; Baier et al., 2012; Rousseaux et al., 2013). L'analyse des mesures de perception de la VV en fonction des conditions de maintien postural du tronc et/ou de la tête chez des sujets présentant différents profils de capacités posturales, nous a permis de montrer que l'installation posturale du sujet est un paramètre important à considérer lors de l'évaluation de patients présentant des altérations de la posture, à la fois en termes d'orientation et d'incertitude. Dans notre étude, le biais moyen de perception de la VV des patients présentant dans les suites d'un AVC des troubles de posture compromettant l'autonomie de la position assise, était plus faible en condition libre en comparaison aux conditions de maintien et était de même magnitude que celui des patients sans troubles posturaux. La différence de mesures entre les conditions de maintien et la condition libre suggère une influence de la manipulation des segments corporels (conditions de maintien) sur la mesure de la VV. Chez ces patients spontanément inclinés du côté contralésionnel, les conditions de maintien droit (tronc et/ou tête) consistaient en une inclinaison imposée et passive du corps en direction opposée à celle de l'inclinaison spontanée. Ce résultat pourrait donc

s'interpréter en termes d'effet Müller, compte tenu des valeurs limitées d'inclinaison corporelle spontanée des patients (<20°). Toutefois, l'absence de modulation de la mesure de VV par le maintien additionnel de la tête entre les deux conditions de maintien alors même que la tête est connue pour être le déterminant majeur des effets d'inclinaison corporelle (Guerraz et al., 1998; Tarnutzer et al., 2009; Tarnutzer et al., 2010), ainsi que la réduction du critère incertitude (variabilité inter-essais) en condition de maintien du tronc et de la tête (Lechner-Steinleitner, 1978; Tarnutzer et al., 2009), ne sont pas en faveur de cette hypothèse. L'apparente amélioration de la VV lorsque les patients avaient à maintenir activement la position assise (condition libre) suggérant que « we are most aware of our place in the world when about to fall » (Bray et al., 2004) semblerait en revanche conforter la théorie écologique (Stoffregen & Riccio, 1988). Toutefois, l'observation des comportements individuels révélait une grande dispersion des comportements dans cette condition, suggérant la mise en jeu de mécanismes différents voire la mise en place de diverses stratégies de résolution de la tâche lorsque ces patients avaient à intégrer leur inclinaison posturale lors de la tâche de jugement d'orientation de la verticale. Au-delà du fait que cette condition ne permettait pas de discriminer des profils de patients attendus comme différents au regard de la perception de la verticale (Pérennou et al., 2008), ces résultats suggèrent qu'il est difficile de savoir ce que l'on mesure réellement lorsqu'on évalue l'orientation de la VV sans maintien du tronc chez les patients susceptibles de présenter une altération de leurs capacités posturales. L'analyse des performances au regard du critère d'incertitude indiquait un bénéfice du maintien additionnel de la tête, avec une réduction de la variabilité inter-essais lorsque la tête et le tronc étaient maintenus droits. Les mesures cliniques de l'orientation de la tête que nous avons effectuées nous ont permis de confirmer un

contrôle dissocié de l'orientation de la tête et du tronc (Pérennou et al., 2002), le maintien du tronc ne modulant pas l'orientation de la tête. Ainsi, ces mesures de la posture, indiquent que le maintien additionnel de la tête assure non seulement l'orientation droite de la tête mais également l'alignement des deux segments corporels, tronc et tête. Ces données renforcent l'hypothèse d'une influence de la congruence des informations graviceptives vestibulaires et somesthésiques (Barra et al., 2010) sur la robustesse de la représentation interne de verticalité, mais également de l'influence de la conscience de l'orientation du corps (Barra et al., 2012). En effet, notre paradigme expérimental, par la manipulation des segments du corps, fournissait aux patients une information quant à l'orientation droite de leur corps en conditions de maintien. Ces considérations confortent la conception d'un modèle du sens de verticalité intégrant des influences bottom-up mais également top-down (Barra et al., 2012).

## ARTICLE 3

### ÉTUDE DU NOMBRE D'ESSAIS NÉCESSAIRES POUR UNE HAUTE FIABILITÉ INTER-ESSAIS DE LA MESURE DE LA VERTICALE VISUELLE APRÈS AVC

---

La VV consiste en des ajustements répétés de l'orientation d'une ligne lumineuse sur l'orientation de la verticale. Les indices d'orientation et d'incertitude, caractérisant la perception de la VV pour un individu donné, sont calculés sur la base des différents essais réalisés. Le nombre d'ajustements varie d'une étude à l'autre, sans aucun consensus ni justification du choix de ce paramètre. Dans cette étude observationnelle portant sur une large cohorte de patients présentant un 1<sup>er</sup> AVC hémisphérique, nous avons cherché à identifier le nombre d'essais nécessaires pour obtenir un résultat fiable de la VV tout en adaptant l'évaluation aux capacités attentionnelles des patients évalués en phase subaiguë d'un AVC. L'article relatif à ces données a fait l'objet d'une publication dans la revue *BMC Neurology*.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Assessing the visual vertical: how many trials are required?

C. Piscicelli<sup>1,2\*</sup>, S. Nadeau<sup>3</sup>, J. Barra<sup>4</sup> and D. Pérennou<sup>1,2</sup>

## Abstract

**Background:** The visual vertical (VV) consists of repeated adjustments of a luminous rod to the earth vertical. How many trials are required to reach consistency in this measure? This question has never been addressed despite the widespread clinical use of the measurement in stroke rehabilitation.

**Methods:** W perception was assessed (10 trials) in 117 patients undergoing rehabilitation after a first hemisphere stroke. The intraclass correlation coefficient (ICC) and standard error of measurement (SEM) were calculated for each patient category: with contralesional W bias ( $n = 48$ ), ipsilesional W bias ( $n = 17$ ) and normal W ( $n = 52$ ).

**Results:** For patients with W biases, 6 trials were required to reach high inter-trial reliability (contralesional: ICC = 0.9, SEM = 1.36°; ipsilesional: ICC = 0.896, SEM = 0.96°). For patients with normal W, a minimum of 10 trials was required (ICC = 0.728, SEM = 1.13°). A set of 6 trials correctly classified 96 % of patients.

**Conclusions:** In the literature, 10 is the most frequently used number of trials used to assess W orientation. Our study shows that 10 trials are required to adequately measure W orientation in non-selected subacute stroke patients. For complex protocols imposing a decrease in the number of trials in each condition, 6 trials are needed to identify W biases in most patients.

**Keywords:** Verticality perception, Spatial cognition, Stroke, Postural disorders, Repeatability, Measurement

## Background

Visual vertical (VV) measurement is the most commonly used test to identify altered verticality perception as a possible cause of postural disorders after stroke [1, 2]. The measurement consists of repeated adjustments of a luminous rod to the earth vertical in darkness from which the mean orientation perceived as vertical (VV orientation) is calculated [1–7].

After hemisphere stroke, biases of VV are mainly contralesional and are considered the consequence of a tilted verticality representation [8]. The main clinical manifestation of this contralesional bias of verticality perception is lateropulsion, an active lateral tilt of the body toward the side opposite the lesion [8]. Ipsilesional VV biases are less frequent (about 10 % of patients after hemisphere stroke) and smaller in magnitude [2, 3], and

their cause remains to be clarified. Patients with a hemisphere stroke who show an ipsilesional VV bias never show an ipsilesional bias of the postural vertical [2]. The observation of an ipsilesional VV bias might be influenced by the measurement setting – the head and trunk maintained upright or free [9].

In estimating these alterations in VV perception, the number of adjustments reported in the published studies varies from 2 [5] to 30 trials [10]. The number of adjustments, usually even [1–7, 11, 12], counterbalances the leftward and rightward initial tilt to reduce the effect of the initial tilt position of the rod on VV measurement [13]. There is no consensus on the number of adjustments used to assess VV in clinical and research trials, although 10 is often used [2–4, 6, 7]. Moreover, studies of stroke patients assessing VV with more than 10 trials are few [10, 12] because these patients often present high fatigability and limited attentional resources, which may compromise or limit clinical assessments. This situation is particularly true for subacute stroke patients in neuro-rehabilitation units, where a reliable measure of

\* Correspondence: CPiscicelli@chu-grenoble.fr

<sup>1</sup>Département de Rééducation Neurologique, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble, France

<sup>2</sup>Laboratoire de Psychologie et Neurocognition CNRS UMR 5105, Grenoble Université, Grenoble, France

Full list of author information is available at the end of the article

VV perception is of primary interest for a better understanding of mechanisms underlying postural disorders and for follow-up of patients with a tilted VV perception. The interpretation of repetitive assessments for this clinical follow-up requires reliable measures.

The number of adjustments required to achieve inter-trial reliability for VV perception measurement is uncertain. We addressed this issue in the present study of subacute stroke patients with normal VV perception or contralesional or ipsilesional VV biases.

## Methods

### Patients

We performed a prospective observational study including 117 consecutive subacute stroke patients ( $62.1 \pm 14$  years; 48 females, 69 males; 60 left- and 57 right-sided lesions) admitted to a neuro-rehabilitation unit over 3 years and assessed for the first time in VV perception. All patients included had experienced a single recent ( $7.2 \pm 6.6$  weeks) haemorrhagic (20) or ischemic (97) hemisphere stroke without any selection regarding the affected arterial territory. We excluded patients with neuropathy, psychiatric disorders, or major comprehension problems due to aphasia or dementia and those with unstable medical problems. The study was performed in compliance with the Helsinki Declaration. All subjects provided informed consent. According to French law, as a non-interventional (observational) study, this research did not require approval by an ethics committee.

### VV assessment

The assessment procedure was as previously described by Pérennou et al. [2]. VV perception was assessed in darkness by binocular visual adjustment of the direction of a bright line (15 cm long, 2 mm wide) presented on a computer screen at eye level. For patients with hemineglect or hemianopia, the computer screen could be moved a few centimeters so that the patient saw the entire line. After 2 training trials, 10 adjustments were performed with each patient, in agreement with the literature [2–4, 6, 7] and to reduce patients' fatigability. The initial orientation of the line, ranging from 5 to 30°, was randomly determined and the tilts of the line were presented in a fixed sequence balanced between leftward and rightward. To avoid any bias due to the setting [2, 7, 9, 14], patients were seated with their head and trunk maintained upright and straight by using lateral cushioning blocks. They were asked to verbally adjust the line to the vertical. There was no time limit or feedback from the examiner. The measures started after 2 min of darkness.

For each patient, we calculated the mean VV orientation [1–4, 6, 7] over the 10 trials. Consistent with standards, after sign transformation according to the lesion side, a negative value corresponded to a contralesional

bias. Patients were classified as having normal VV perception (from  $-2.5$  to  $2.5^\circ$ ) or contralesional ( $<-2.5^\circ$ ) or ipsilesional ( $>2.5^\circ$ ) bias according to normal ranges validated in a previous study [2].

### Statistical analysis

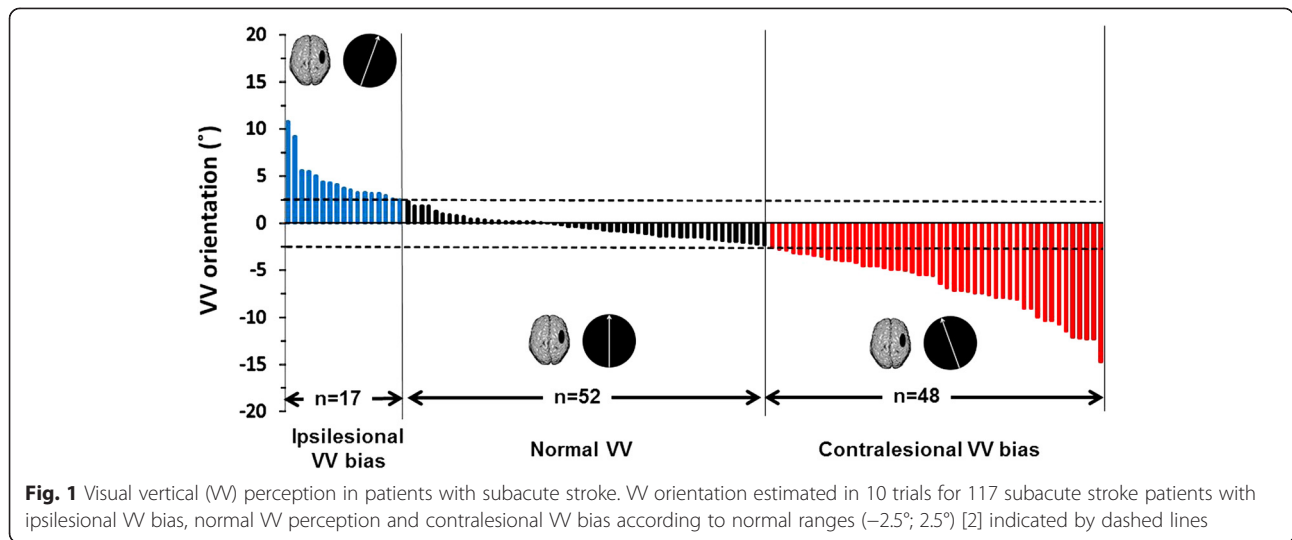
Descriptive statistics with mean  $\pm$  SD when relevant were used to characterize the study population. One-way ANOVA and chi-square statistics were used to compare the characteristics of the three patient subgroups: normal VV perception or contralesional or ipsilesional bias. VV orientation was statistically analyzed for each subgroup (contralesional VV bias, ipsilesional VV bias, normal VV perception). The distribution of VV orientation for the 10 trials were normal in each subgroup by Kolmogorov-Smirnov test. Inter-trial reliability, the consistency of the measures, was assessed for the first 2, 4, 6, 8, and 10 trials in each subgroup, in agreement with the literature [13]. Relative reliability was quantified by the intraclass correlation coefficient (ICC) [15]. The standard error of measurement (SEM =  $SD \times \sqrt{1 - ICC}$ ), indicating the precision of the measure, was expressed in degrees. The lowest number of trials meeting the criterion  $ICC \geq 0.9$  indicated the minimum number of trials required for high inter-trial reliability of VV perception. For each even number of trials (2, 4, 6 and 8), the number (percentage) of patients classified into subgroups (normal, contralesional or ipsilesional bias) other than the one established for 10 trials was calculated. Statistical analyses involved use of SPSS 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## Results

Among the 117 stroke patients, VV perception was normal for 52 (44.4 %) ( $-0.46^\circ \pm 1.1$ ) and was contralesionally tilted for 48 (41 %) ( $-6.7 \pm 3.1^\circ$ ) and ipsilesionally tilted for 17 (14.5 %) ( $4.5 \pm 2.3^\circ$ ) (Fig. 1). This pattern corresponds to that reported in the literature [2, 3]. The three patient subgroups did not differ in age ( $F(2, 114) = 1.026$ ,  $p = 0.36$ ), time since stroke ( $F(2, 114) = 0.36$ ,  $p = 0.69$ ), gender ( $p > 0.05$ ) or stroke etiology ( $p > 0.05$ ). They differed in lesion side, with more right-sided lesions in the contralesional bias than the normal VV subgroup ( $\chi^2 = 8.79$ ,  $p = 0.003$ ); the others did not differ (all  $ps > 0.09$ ).

### Inter-trial reliability for patient subgroups

For the 48 patients with contralesional VV bias, the ICC and SEM ranged from 0.382 to 0.933 and 3.08 to  $1.02^\circ$ , respectively (Fig. 2). For contralesional VV bias, assessment required 6 trials to obtain reliable VV orientation and the SEM was  $1.36^\circ$ . Corresponding values for the 17 patients with ipsilesional VV bias were 0.721–0.935 and  $1.62$ – $0.72^\circ$ , respectively (Fig. 2). For ipsilesional VV bias, assessment required a minimum of 6 trials to obtain reliable VV orientation, with a SEM of  $0.96^\circ$ . For the 52



patients with normal VV perception, the ICC and the SEM ranged from 0.029 to 0.728 and 2.34 to 1.13°, respectively (Fig. 2). For normal VV perception, assessment required >10 trials to obtain an ICC ≥0.9. The SEM was 1.13° with 10 trials.

**Concordance of patient classification based on number of trials**

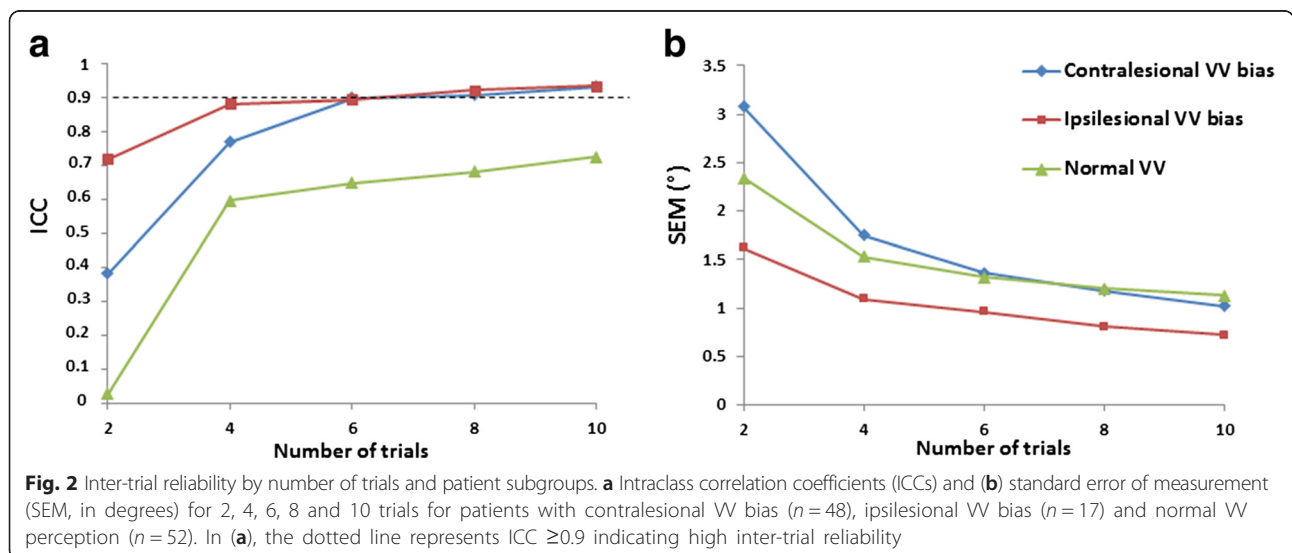
When VV orientation was estimated with 2 and 4 trials, 88 % (103/117) and 92 % (108/117) of patients were classified in the same subgroup as with 10 trials. With 6 and 8 trials, four patients were misclassified, for 96 % concordance of classification.

**Discussion**

The aim of this study was to determine how many trials are required to assess VV perception after stroke to

better adapt assessment to patient abilities and at the same time maintain good inter-trial reliability of the measure. Surprisingly, our study is the first to address the question of the number of trials sufficient for VV measurement.

To the best of our knowledge, among the myriad studies of VV perception using different numbers of trials, no studies have ever justified the choice of this number. Our study showed that the number of trials needed to reach high inter-trial reliability was a minimum of six for patients with contralesional and ipsilesional biases. For this number of trials, the SEM was slightly higher than 1° for the contralesional bias subgroup. For patients with normal VV perception, it seems that more than 10 trials are required, but the SEM (1.13°) with this number was as good as for the other subgroups. As compared with 10 trials, 6 and 8 trials allowed for a





correct identification of alterations in VV perception in most patients, with less than 5 % of the patients misclassified.

These findings are valid for the conditions under which VV was assessed in our study, (i.e., VV assessed with the method of adjustments [13] in subacute hemispheric stroke patients seated, with the trunk and head maintained upright [9]) and for a fixed criterion ( $ICC \geq 0.9$ ), guaranteeing, in our opinion, a high reliability of the measure in clinical practice.

In our study, the minimum number of trials identified was the same for the two subgroups of patients with biased verticality perception (contralesional or ipsilesional), even if the underlying mechanisms of these biases are probably different [2]. However, for similar SEMs for these two VV alterations, more trials (up to 10) are needed for patients presenting contralesional bias.

In patients with normal VV perception, VV orientation assessment required more than 10 trials to reach the  $ICC \geq 0.9$  cutoff. The lowest ICCs for this subgroup are certainly affected by the lower inter-subject variance (to  $-2.37^\circ$  from  $2.31^\circ$ ) as compared with other subgroups (to  $-14.72^\circ$  from  $-2.61^\circ$  and to  $2.51^\circ$  from  $10.79^\circ$  for contralesional and ipsilesional subgroups, respectively). Because ICC values are a ratio of the variance between subjects and the total variance, coefficients are systematically lower in homogeneous samples [16]. This argument is supported by the correct SEM ( $1.13^\circ$ ) value with 10 trials for this subgroup. Considering the large size of this subgroup ( $n = 52$ ) and that the inter-subject variance is limited by two boundaries, more than 10 trials may not contribute to significantly increasing the ICC.

### Study limitations

In our study, participants adjusted the luminous rod without a time limit as is usual in clinical practice. This situation respects both the capacity and strategy of every patient. However, if healthy participants spend more time on single adjustments, the trial becomes more accurate and precise [17]. Since the aim of this study was to generalize findings for clinical use in stroke rehabilitation, the procedure was similar to what we use in clinical practice.

We selected 10 trials as the maximum number of trials to assess VV perception in agreement with the literature on VV perception in stroke patients [2–4, 6, 7, 9] and to limit examination time due to fatigability in stroke patients. Fatigability was not quantified because the use of questionnaires is difficult with hemisphere stroke patients who frequently present aphasia and other cognitive disorders. However, the examiner ensured that patients felt able to complete the assessment and that their response did not become aberrant.

## Conclusion

According to the context of assessment and patients' profiles, 6–10 trials are needed to obtain reliable VV orientation in subacute stroke patients.

### Abbreviations

VV: Visual vertical; ICC: Intraclass correlation coefficient; SEM: Standard error of measurement.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Authors' contributions

CP conceived the study, participated in its design, performed the measurements and statistical analysis and drafted the manuscript. SN participated in the design of the study, performed the statistical analysis and drafted the manuscript. JB participated in the design of the study and helped draft the manuscript. DP conceived the study, participated in its design and coordination and helped to write and revise the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

### Acknowledgments

CP was funded by a grant from "La Société Francophone Posture Equilibre Locomotion" (SOFPEL).

### Author details

<sup>1</sup>Département de Rééducation Neurologique, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble, France. <sup>2</sup>Laboratoire de Psychologie et Neurocognition CNRS UMR 5105, Grenoble Université, Grenoble, France. <sup>3</sup>École de réadaptation, Université de Montréal and Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation (CRIR), Québec, Canada. <sup>4</sup>Laboratoire Vision, Action, Cognition, Université Paris Descartes, Paris EA7326, France.

Received: 24 May 2015 Accepted: 6 October 2015

Published online: 22 October 2015

### References

- Bonan IV, Hubeaux K, Gellez-Leman MC, Guichard JP, Vicaut E, Yelnik AP. Influence of subjective visual vertical misperception on balance recovery after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:49–55.
- Pérennou DA, Mazibrada G, Chauvineau V, Greenwood R, Rothwell J, Gresty MA, et al. Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: a causal relationship? *Brain*. 2008;131:2401–13.
- Brandt T, Dieterich M, Danek A. Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol*. 1994;35:403–12.
- Kerkhoff G. Multimodal spatial orientation deficits in left-sided visual neglect. *Neuropsychologia*. 1999;37:1387–405.
- Yelnik AP, Lebreton FO, Bonan IV, Colle FM, Meurin FA, Guichard JP, et al. Perception of verticality after recent cerebral hemispheric stroke. *Stroke*. 2002;33:2247–53.
- Saj A, Honoré J, Bernati T, Coello Y, Rousseaux M. Subjective visual vertical in pitch and roll in right hemispheric stroke. *Stroke*. 2005;36:588–91.
- Barra J, Marquer A, Joassin R, Reymond C, Metge L, Chauvineau V, et al. Humans use internal models to construct and update a sense of verticality. *Brain*. 2010;133:3552–63.
- Pérennou D, Piscicelli C, Barbieri G, Jaeger M, Marquer A, Barra J. Measuring verticality perception after stroke: why and how? *Neurophysiol Clin*. 2014;44:25–32.
- Piscicelli C, Barra J, Sibille B, Bourdillon C, Guerraz M, Pérennou D. Maintaining trunk and head upright optimizes visual vertical measurement after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;22.
- Mansfield A, Fraser L, Rajachandrakumar R, Danells CJ, Knorr S, Campos J. Is perception of vertical impaired in individuals with chronic stroke with a history of 'pushing'? *Neurosci Lett*. 2015;590:172–7.
- Barra J, Pérennou D, Thilo KV, Gresty MA, Bronstein AM. The awareness of body orientation modulates the perception of visual vertical. *Neuropsychologia*. 2012;50:2492–8.
- Baier B, Suchan J, Karnath HO, Dieterich M. Neural correlates of disturbed perception of verticality. *Neurology*. 2012;78:728–35.

13. Baccini M, Paci M, Del Colletto M, Ravenni M, Baldassi S. The assessment of subjective visual vertical: comparison of two psychophysical paradigms and age-related performance. *Atten Percept Psychophys*. 2014;76:112–22.
14. Tarnutzer AA, Bertolini G, Bockisch CJ, Straumann D, Marti S. Modulation of internal estimates of gravity during and after prolonged roll-tilts. *PLoS One*. 2013. doi:10.1371/journal.pone.0078079.
15. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979;86:420–42.
16. Tesio L. Outcome measurement in behavioural sciences: a view on how to shift attention from means to individuals and why. *Int J Rehabil Res*. 2012;35:1–12.
17. Tarnutzer AA, Fernando DP, Kheradmand A, Lasker AG, Zee DS. Temporal constancy of perceived direction of gravity assessed by visual line adjustments. *J Vestib Res*. 2012;22:41–54.

**Submit your next manuscript to BioMed Central  
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## DISCUSSION

---

Cette étude avait pour objectif de déterminer le nombre d'essais nécessaires pour obtenir une mesure fiable de l'orientation de la VV. La question de la fidélité inter-essais d'une mesure imposant des ajustements répétés, bien que basique, n'a jamais été soulevée pour les évaluations du sens de verticalité. Nous avons montré que l'évaluation de la VV dans les conditions d'installation posturale tronc et tête maintenus droits chez les patients victimes d'un AVC, requiert un nombre d'essais compris entre 6 et 10 pour assurer une haute fiabilité inter-essais de la mesure. Ces données apportent une validation méthodologique à ce qui a été fait de manière plutôt empirique et intuitive dans la plupart des études évaluant le sens de verticalité après AVC (Brandt et al., 1994; Kerkhoff & Zoelch, 1998; Kerkhoff, 1999; Anastasopoulos & Bronstein, 1999; Bronstein et al., 2003; Saj et al., 2005a; Saj et al., 2005b; Saj et al., 2005c; Saj et al., 2006; Bonan et al., 2006; Johannsen et al., 2006; Bonan et al., 2007; Pérennou et al., 2008; Barra et al., 2010; Funk et al., 2011; Utz et al., 2011; Baier et al., 2013; Rousseaux et al., 2013). Par ailleurs, nous espérons que ces résultats pourront être utiles aux cliniciens mais aussi aux chercheurs lors de paradigmes d'évaluation complexes requérant plusieurs conditions expérimentales, pour établir un compromis entre une bonne fiabilité inter-essais et la fatigabilité des patients.

## ARTICLE 4

### ÉTUDE DE FIDÉLITÉ INTRA- ET INTER-ÉVALUATEURS DE LA MESURE DE LA VERTICALE VISUELLE APRÈS AVC

---

La contribution de la mesure de VV, en tant que mesure complémentaire de la cognition spatiale, dans l'évaluation clinique des troubles de l'équilibre en pathologie neurologique a séduit plusieurs équipes qui ont intégré cette mesure en pratique clinique courante. Toutefois, le développement de cette pratique dans le soin courant s'est fait sans connaissance des qualités psychométriques de la mesure. Ces données manquent particulièrement dans le contexte de la neuro-rééducation où des évaluations répétées sont menées pour guider et justifier la rééducation et suivre l'évolution du patient. Nous rapportons les données issues de la première étude de reproductibilité de la VV chez les patients victimes d'un AVC. Ces données ont fait l'objet d'une publication dans la revue *Stroke*.

## Inter- and Intra-Rater Reliability of the Visual Vertical in Subacute Stroke

Celine Piscicelli, MS; Julien Barra, PhD; Patrice Davoine, MD; Anne Chrispin, MD; Sylvie Nadeau, PhD; Dominic Pérennou, MD, PhD

**Background and Purpose**—Visual vertical (VV) has been being increasingly used as a routine clinical assessment to identify alteration of verticality perception as a possible cause of postural disorders after stroke. This study aims to determine whether the reliability of VV is sufficient to support a wide clinical use in neurorehabilitation for monitoring of patients with stroke.

**Methods**—Twenty patients with subacute stroke in neurorehabilitation unit were tested after a first and unique hemispheric stroke. To evaluate the inter-rater reliability, VV was assessed the same day by 2 examiners whose degrees of expertise differed. The second examiner repeated the test the next day to investigate intrarater reliability. VV orientation (mean, primary criterion) and uncertainty (SD, secondary criterion) were calculated for 10 trials. Their reliability was quantified by the intraclass correlation coefficient, Bland–Altman plots, and the minimal detectable change. The concordance between 2 examiners was quantified by Cohen's  $\kappa$  coefficients ( $\kappa$ ).

**Results**—About VV orientation, inter- and intrarater reliability were excellent (intraclass correlation coefficient, 0.979 and 0.982). The Bland–Altman plots and the minimal detectable change revealed a difference inferior to 2° between 2 tests. The concordance between 2 assessments for the diagnosis of abnormal VV orientation was absolute for the same examiner ( $\kappa=1$ ;  $P<0.05$ ) and excellent between 2 examiners ( $\kappa=0.92$ ;  $P<0.05$ ). As for VV uncertainty the intrarater reliability was satisfactory (intraclass correlation coefficient, 0.836) but the inter-rater reliability was poor (intraclass correlation coefficient, 0.211).

**Conclusions**—The orientation of the VV is a highly reliable criterion, which may be used both in research and in routine clinical practice. (*Stroke*. 2015;46:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009610)

**Key Words:** posture ■ rehabilitation ■ reliability ■ stroke



In stroke rehabilitation, verticality perception has been progressively integrated into routine assessments<sup>1</sup> as a basic spatial cognition measurement to complement other tests.<sup>2</sup> Assessing verticality perception is considered clinically relevant to guide poststroke rehabilitation<sup>1</sup> and monitor postural recovery<sup>3</sup> because it informs the causes of the body's misorientation with respect to vertical (lateropulsion). The visual vertical (VV) is the most commonly used test to assess verticality perception both in research and in clinical practice.<sup>3–10</sup> It is a simple test that consists of adjusting a luminous rod to the vertical in darkness. VV perception is estimated by 2 measures: VV orientation,<sup>3–6,8–10</sup> which reflects the direction perceived as vertical by individuals, and VV uncertainty,<sup>3,8,10,11</sup> which reflects the robustness of the internal model of verticality.<sup>8,11</sup>

Although VV has been progressively generalized for post-stroke assessment, with a bewildering array of paradigms,<sup>3–6,8–10</sup>

its psychometric properties remain to be established. Thus, the aim of this study was to determine whether VV measurements have enough reliability to support the use both in research and in routine clinical practice. We hypothesized that using a previously validated methodological approach for VV assessment,<sup>5,8</sup> VV orientation and VV uncertainty would be reliable measures with higher intrarater than inter-rater reliability.

### Materials and Methods

#### Patients

We assessed 20 consecutive patients with subacute stroke (64±15 years; 8 women, 12 men; 8 left- and 12 right-sided lesions) admitted in a neurorehabilitation unit for a single recent (5.3±2.6 weeks) hemorrhagic (7/20) or ischemic (13/20) hemispheric stroke. Demographic and clinical data gathered dealt with stroke features, functional outcome, postural behavior, spatial neglect, aphasia, and

Received April 8, 2015; final revision received April 8, 2015; accepted April 14, 2015.

From the Clinique MPR-CHU, Grenoble, France (C.P., P.D., A.C., D.P.); Laboratoire de Psychologie et Neurocognition CNRS UMR 5105, Grenoble Université, Grenoble, France (C.P., D.P.); Laboratoire Vision, Action, Cognition, Université Paris Descartes, EA7326, Paris, France (J.B.); and École de réadaptation, Université de Montréal, Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation (CRIR), Québec, Canada (S.N.).

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.115.009610/-/DC1>.

Correspondence to Dominic Pérennou, MD, PhD, Clinique MPR-CHU, Laboratoire de Psychologie et Neurocognition CNRS-UMR 5105, Grenoble Université, Grenoble, France. E-mail DPereennou@chu-grenoble.fr

© 2015 American Heart Association, Inc.

*Stroke* is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009610

depression. Individual and mean data are shown in Supplement Data I in the online-only Data Supplement (Figure I in the online-only Data Supplement and Table I in the online-only Data Supplement). Patients were excluded if they had brain stem or cerebellar strokes involving vestibulo-ocular symptoms because in those patients a different mechanism is involved in abnormal VV perception.<sup>5-7</sup> We also excluded patients with neuropathy, psychiatric disorders, or major comprehension problems because of aphasia or dementia and those with unstable medical problems. Participants gave their informed consent according to the guidelines of the institutions' ethics committees.

### Setup for VV Measurement

VV perception was assessed in darkness by 10 adjustments of the direction of a bright line (15 cm long, 2 mm wide) presented on a computer screen, at eye level, using a previously validated methodological approach for VV assessment.<sup>5,8</sup> Patients were seated with their head and trunk maintained upright<sup>5,11</sup> and were asked to verbally adjust the line to the vertical. There was no time limit or feedback from the examiner. The measures started after 2 minutes of darkness. For each patient and each session, we calculated 2 criteria for the 10 trials: the mean VV orientation as a primary criterion<sup>3-6,8-10</sup> and the mean VV uncertainty (within-subject SD) as a secondary criterion.<sup>3,8,10,11</sup> According to standards, after sign transformation according to the lesion side, a negative value corresponded to a contralesional tilt. Patients were categorized as having normal VV perception (from  $-2.5^\circ$  to  $2.5^\circ$ ), contralesional ( $<-2.5^\circ$ ), or ipsilesional ( $>2.5^\circ$ ) bias according to normal ranges validated in a previous study.<sup>5</sup>

### Procedure

VV was assessed 3 times. In the first session, 2 examiners (A and B), whose degrees of expertise differed (a novice versus an expert in VV assessment), performed independent successive measurements (A1 and B1) with a 5-minute resting period in between. During the resting period, patients kept their eyes open in a lit environment and could adopt a spontaneous sitting position. Each examiner had to install the patients before each measurement recording. The order of assessment by examiners A and B was counterbalanced between patients. The examiner was blinded to the patients' VV estimates measured by the other examiner. In the second session, the next day at the same time, examiner B repeated the entire procedure (B2 measure).

### Statistical Analysis

The distribution of VV orientation and VV uncertainty tested using Kolmogorov–Smirnov test was normal allowing the use of parametric statistics.

Inter-rater reliability (examiners A1 versus B1) and intrarater reliability (same examiner B1 versus B2) were determined by calculating the intraclass correlation coefficient (ICC).<sup>12</sup> Absolute reliability was assessed with the Bland–Altman method with 95% confidence intervals,<sup>13</sup> and with the SE of measurement ( $SEM=SD_x \times \sqrt{1-ICC}$ ).<sup>14</sup> SEM was then used to estimate the minimal detectable change ( $MDC_{95}=1.96 \times SEM \times \sqrt{2}$ )<sup>14</sup> for 95% degree of confidence on VV, the amount by which a patient's score needs to change to ensure that the change is greater than measurement error (see details in Supplementary Data II).

In addition, we used Cohen's  $\kappa$  coefficient ( $\kappa$ ) to calculate the percentage agreement between the 2 examiners for the classification of VV perception for patients (contralesional bias, ipsilesional bias, no bias) in regards to normative data.<sup>5</sup> A  $\kappa$  or ICC was considered in term of agreement: under 0.6, questionable; 0.6 to 0.79, moderate; and  $>0.8$ , high.<sup>15</sup>

Statistical tests were performed with SPSS 21 (IBM Corporation, Armonk, NY). The  $\alpha$  risk was set at  $P \leq 0.05$ . Unless other indication, data are presented in the form mean  $\pm$  SD.

## Results

The average VV orientation was  $-3^\circ$  and the average VV uncertainty was  $1.6^\circ$  (first assessment regardless of

examiner). VV perception was normal for 8 patients (40%) and was abnormally tilted to the contralesional side for 9 (45%;  $-7.2 \pm 2.8^\circ$ ) and toward the ipsilesional side for 3 (15%;  $2.8 \pm 0.1^\circ$ ). Individual data for each examiner and each measurement are shown in the Table (Supplementary Data I in the online-only Data Supplement).

## VV Orientation

### Inter-Rater Reliability

The inter-rater reliability was excellent, with an ICC of 0.979 (Table; Figure 1A). The Bland–Altman plots (Figure 1B) showed that all of the differences but one were within the 95% limits of agreement ( $-2.3^\circ$  to  $2.6^\circ$ ). The mean difference between A1 and B1 measurements was small ( $0.1 \pm 1.2^\circ$ ), meaning that differences between the 2 examiners were acceptable for VV orientation. The  $MDC_{95}$  indicated that a change of  $\geq 1.85^\circ$  was required to be 95% certain that the change was not because of measurement error.

The agreement was excellent between the 2 examiners in discriminating normal from abnormal VV perception ( $\kappa=0.89$ ;  $P<0.05$ ) and more precisely in discriminating contralesional, ipsilesional, and no VV bias ( $\kappa=0.92$ ;  $P<0.05$ ).

### Intrarater Reliability

The intrarater reliability was excellent, with an ICC of 0.982 (Figure 1C). The Bland–Altman plots (Figure 1D) showed that all the differences were within the 95% limits of agreement ( $-2^\circ$  to  $1.9^\circ$ ) with a low mean difference between B1 and B2 measurements ( $-0.05 \pm 1^\circ$ ), meaning that when retested, the VV orientation measure was similar. The  $MDC_{95}$  was  $1.74^\circ$ .

The agreement between the 2 measurements from a same examiner (B1 and B2) was absolute in discriminating normal from abnormal VV perception ( $\kappa=1$ ;  $P<0.05$ ) and more precisely in discriminating contralesional, ipsilesional, and no VV bias ( $\kappa=1$ ;  $P<0.05$ ).

## VV Uncertainty

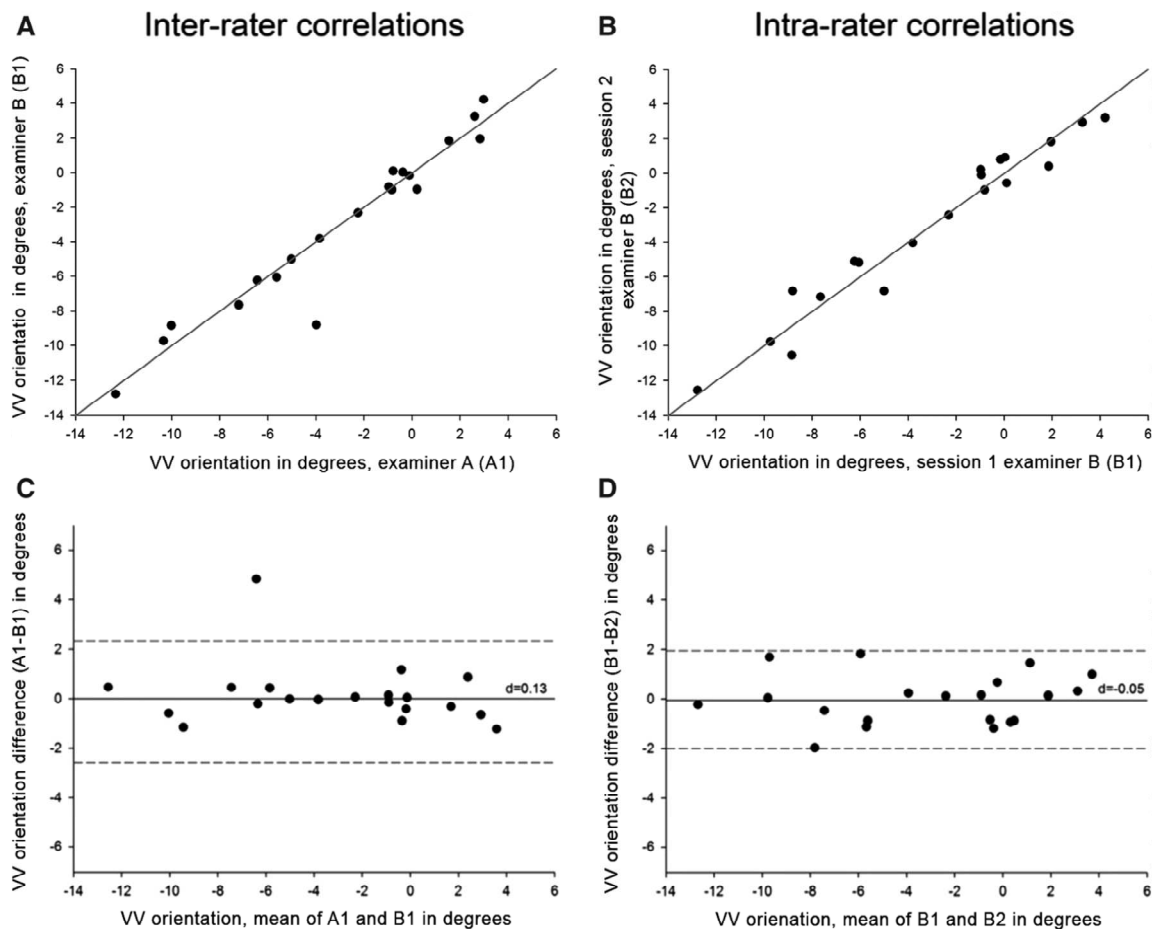
### Inter-Rater Reliability

Although the inter-rater reliability (Table; Figure 2A) was poor as determined by an ICC of 0.21, the Bland–Altman

**Table. Inter- and Intrarater Reliability Values for VV Orientation and VV Uncertainty**

	ICC	SEM	MDC 95%	MDC 90%
VV orientation				
Inter-rater reliability (A1 vs B1)	0.979	0.67°	1.85°	1.56°
Intrarater reliability (B1 vs B2)	0.982	0.63°	1.74°	1.46°
VV uncertainty				
Inter-rater reliability (A1 vs B1)	0.211	0.94°	2.62°	2.2°
Intrarater reliability (B1 vs B2)	0.836	0.55°	1.54°	1.3°

ICC indicates intraclass correlation coefficient; MDC, minimal detectable change; SEM, standard error of measurement; and VV, visual vertical.



**Figure 1.** Scatter plots illustrate the correlation between (A) visual vertical (VV) orientation measured by examiners A1 and B1; (B) Bland–Altman<sup>13</sup> plots of VV orientation measured by examiners A1 and B1; (C) Correlation between VV orientation measured by the same examiner in sessions B1 and B2; (D) Bland–Altman<sup>13</sup> plots of VV orientation measured by the same examiner in sessions B1 and B2. As for Bland–Altman plots, *d* corresponds to the mean difference between the different measures vs the mean of the measurements. The 95% limits of agreement are represented by the short gray dashed line.

plots (Figure 2B) showed that all of the differences but one were within the 95% limits of agreement ( $-2.6^{\circ}$  to  $1.6^{\circ}$ ). The mean difference between A1 and B1 uncertainty measures was small ( $-0.5 \pm 1.08^{\circ}$ ) meaning that differences between 2 examiners were clinically acceptable for VV uncertainty. The  $MDC_{95}$  was  $2.62^{\circ}$ .

#### Intrarater Reliability

Intrarater reliability (Figure 2C) was excellent ( $ICC=0.836$ ). The Bland–Altman plots (Figure 2D) showed that most differences were within the 95% limits of agreement ( $-1.03^{\circ}$  to  $1.33^{\circ}$ ) with a small mean difference between B1 and B2 uncertainty measures ( $0.15 \pm 0.6^{\circ}$ ). This meant that when retested, the VV uncertainty was similar. The  $MDC_{95}$  was  $1.54^{\circ}$ .

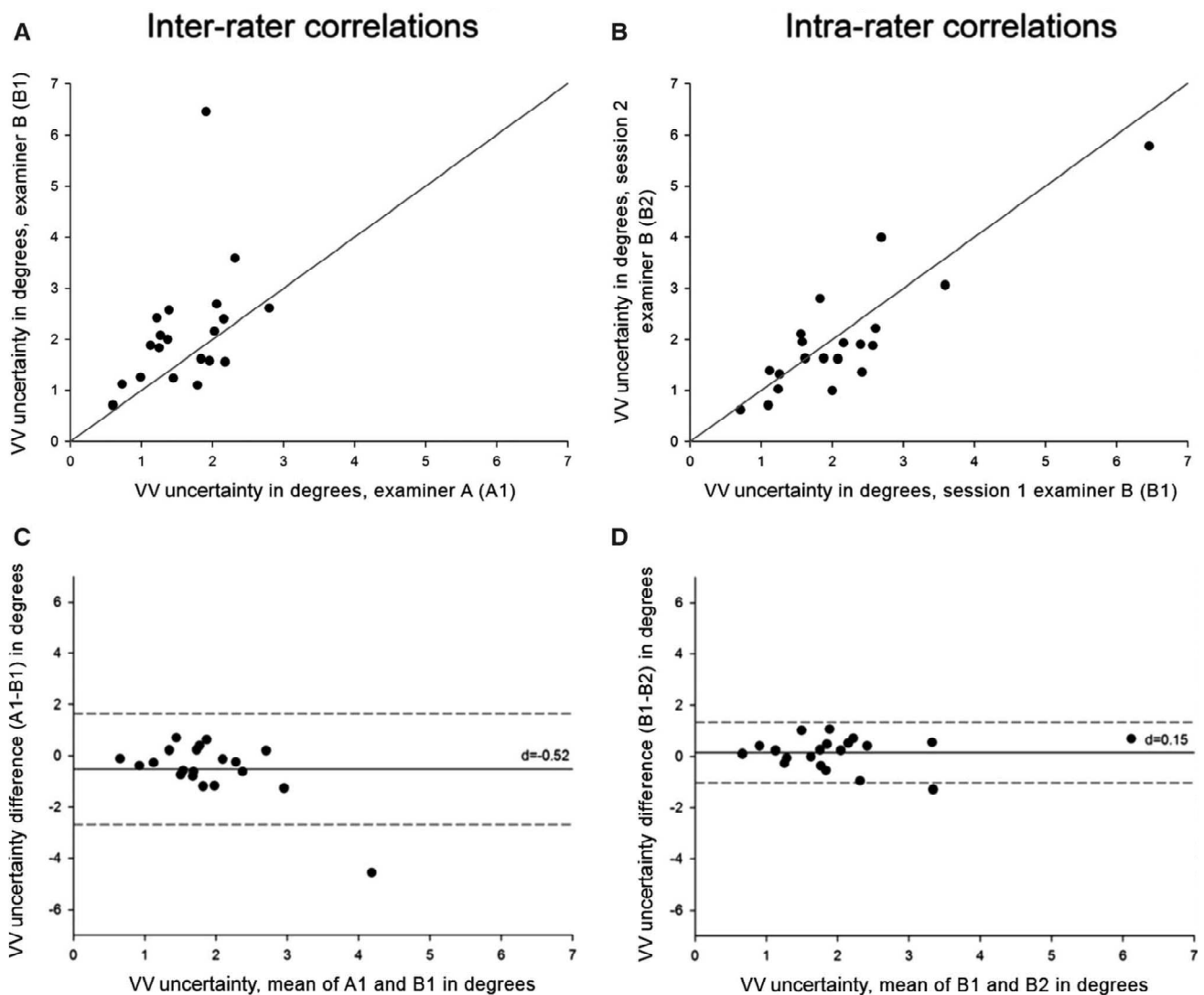
### Discussion

The clinical characteristics of our patients and the frequency and magnitude of VV perception were representative of those previously reported in the literature for a large cohort of patients with stroke.<sup>5,6,10</sup>

Our study showed that VV orientation is a reliable measure for patients with subacute stroke and has excellent inter- and intrarater reliability ( $ICCs > 0.98$ ) and acceptable

measurement error ( $< 0.7^{\circ}$ ). We found an  $MDC < 2^{\circ}$ , which means that a change  $\geq 2^{\circ}$  can be interpreted with 95% confidence as a real change. This threshold is critical for clinical rehabilitation settings in the follow-up of patients with stroke with a tilted perception of verticality but also for clinical stroke trials to analyze the responsiveness to a specific rehabilitation program.

For VV uncertainty, our results revealed a poor relative reliability about ICC values, especially for inter-rater reliability. Yet, absolute reliability (Bland–Altman analysis<sup>13</sup> and SEM<sup>14</sup>) remained clinically satisfactory. In the present study, the 2 examiners had different degrees of expertise, which might explain their different VV uncertainties and affect the reliability of this measure. This suggests that clear guidelines for patients' installation, instructions, and handling, as well as training would benefit examiners. Lastly, the lowest ICCs for the VV uncertainty is also affected by the lower intersubject variance (to  $0.6^{\circ}$  from  $3.9^{\circ}$ ) as compared with VV orientation (to  $-12.8^{\circ}$  from  $4.2^{\circ}$ ). ICC values are the ratio of the variance between subjects and the total variance and thus coefficients are systematically lower in homogeneous samples.<sup>14</sup> This also explained why the outsider had more influence on VV uncertainty than VV orientation.



**Figure 2.** Scatter plots illustrate the correlation between (A) visual vertical (VV) uncertainty measured by examiners A1 and B1; (B) Bland–Altman plots of VV uncertainty measured by examiners A1 and B1; (C) Correlation between VV uncertainty measured by the same examiner in sessions B1 and B2; (D) Bland–Altman plots of VV uncertainty measured by the same examiner in sessions B1 and B2. As for Bland–Altman plots,  $d$  corresponds to the mean difference between the different measures vs the mean of the measurements. The 95% limits of agreement are represented by the short gray dashed line. One patient was outside the 95% limits of agreement. Removing this patient increased the intraclass correlation coefficient to 0.52.

### Limitations

These findings are valid for the conditions under which VV was assessed in our study, that is, patients with subacute hemispheric stroke seated with trunk and head maintained upright. Moreover, in our study, patients verbally adjusted the visual line to the vertical. In some studies, patients estimated VV by manipulating a remote control.<sup>6,7</sup> Similar to others<sup>3,4</sup> we preferred using the verbal modality to circumvent possible biases because of handedness, apraxia, learning, or executive dysfunctions. The verbal modality does not preclude testing aphasic patients, because a code answer can easily be set up for these patients.

### Conclusions

Our study reveals that inter- and intrarater reliability of the VV orientation is excellent as a measure of verticality perception in patients with subacute hemispheric stroke.

### Acknowledgments

We thank the neuropsychologist student and clinicians of the neurorehabilitation unit of the University Hospital of Grenoble.

### Sources of Funding

This work has been supported by a grant from La Société Francophone Posture Equilibre Locomotion.

### Disclosures

None.

### References

1. Pérennou D, Piscicelli C, Barbieri G, Jaeger M, Marquer A, Barra J. Measuring verticality perception after stroke: why and how? *Neurophysiol Clin*. 2014;44:25–32. doi: 10.1016/j.neucli.2013.10.131.
2. Azouvi P, Bartolomeo P, Beis JM, Perennou D, Pradat-Diehl P, Rousseaux M. A battery of tests for the quantitative assessment of unilateral neglect. *Restor Neurol Neurosci*. 2006;24:273–285.



3. Bonan IV, Hubeaux K, Gellez-Leman MC, Guichard JP, Vicaut E, Yelnik AP. Influence of subjective visual vertical misperception on balance recovery after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:49–55. doi: 10.1136/jnnp.2006.087791.
4. Kerkhoff G. Multimodal spatial orientation deficits in left-sided visual neglect. *Neuropsychologia*. 1999;37:1387–1405.
5. Pérennou DA, Mazibrada G, Chauvineau V, Greenwood R, Rothwell J, Gresty MA, et al. Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: a causal relationship? *Brain*. 2008;131(Pt 9):2401–2413. doi: 10.1093/brain/awn170.
6. Brandt T, Dieterich M, Danek A. Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol*. 1994;35:403–412. doi: 10.1002/ana.410350406.
7. Bronstein AM, Pérennou DA, Guerraz M, Playford D, Rudge P. Dissociation of visual and haptic vertical in two patients with vestibular nuclear lesions. *Neurology*. 2003;61:1260–1262.
8. Barra J, Marquer A, Joassin R, Reymond C, Metge L, Chauvineau V, et al. Humans use internal models to construct and update a sense of verticality. *Brain*. 2010;133(Pt 12):3552–3563. doi: 10.1093/brain/awq311.
9. Saj A, Honoré J, Bernati T, Coello Y, Rousseaux M. Subjective visual vertical in pitch and roll in right hemispheric stroke. *Stroke*. 2005;36:588–591. doi: 10.1161/01.STR.0000155740.44599.48.
10. Yelnik AP, Lebreton FO, Bonan IV, Colle FM, Meurin FA, Guichard JP, et al. Perception of verticality after recent cerebral hemispheric stroke. *Stroke*. 2002;33:2247–2253.
11. Barra J, Pérennou D, Thilo KV, Gresty MA, Bronstein AM. The awareness of body orientation modulates the perception of visual vertical. *Neuropsychologia*. 2012;50:2492–2498. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.06.021.
12. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979;86:420–428.
13. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1:307–310.
14. Tesio L. Outcome measurement in behavioural sciences: a view on how to shift attention from means to individuals and why. *Int J Rehabil Res*. 2012;35:1–12. doi: 10.1097/MRR.0b013e32834f8e89.
15. Prince B, Makrides L, Richman J. Research methodology and applied statistics. Part 2: the literature search. *Physiother Can*. 1980;32:201–206.



# Stroke

---

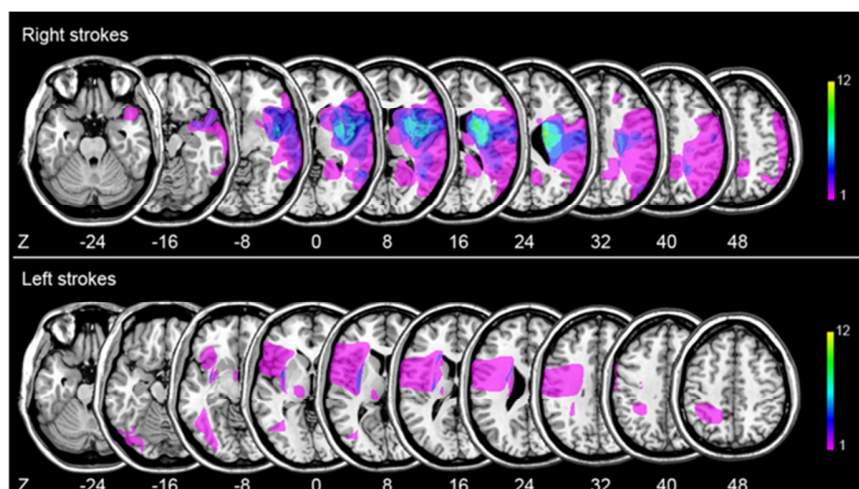
## Supplemental Material

### Supplementary Data I

Demographic and clinical data gathered dealt with stroke features, functional outcome, postural behaviour, spatial neglect, aphasia and depression (Figure and Table). The mean score of disability for the 20 stroke patients was  $3.5 \pm 1.05$  as assessed with the modified Rankin Scale, ranging from 0 (no symptoms) to 5 (severe disability)<sup>(1)</sup>. Postural behavior was assessed with the Postural Assessment Scale for Stroke Patients (PASS),<sup>(2)</sup> ranging from 0 (no postural control) to 36 (good postural control); the mean score was  $30 \pm 6.5$ . Gait, assessed with the Lindmark scale,<sup>(3)</sup> ranging from 0 (no gait) to 6 (independent gait), categorizing the patients as able to walk with help (mean score:  $3.25 \pm 2.5$ ). Spatial neglect was diagnosed when scores for at least two tests were abnormal among the three following tests<sup>(4)</sup>: the bells cancellation test, the line bisection test and the Catherine Bergego behavioral Scale. According to this criterion, 7/20 patients (35%) had clinical signs of spatial neglect. Depression was assessed with the Aphasic Depression Rating Scale for stroke patients in subacute stage,<sup>(5)</sup> ranging from 0 (no depression) to 32 (severe depression); the mean score for the 20 stroke patients was  $9.8 \pm 4.8$ . All measures, including the VV, were performed under conditions of the clinical daily routine.

For each patient, the rehabilitation therapy lasted about 3-4 hours a day, with exercises graduated according to their impairments and recovery and mainly focused on language, spatial neglect, cognitive impairment, swallowing, balance, gait and prehension. No patient had undergone any type of sensory manipulation or stimulation and their sense of verticality was never assessed prior to the study.

## Supplemental Figure



**Supplemental Figure I.** Overlapping lesion plots for the 12 right-hemisphere and 8 left-hemisphere stroke patients. The number of overlapping lesions is illustrated by different color-codes with increasing frequencies ranging from violet ( $n = 1$ ) to yellow ( $n = \text{max}$ ).

**Supplemental Table I:** Individual clinical data

Patient	Age (yrs)	Gender	Lesion side	I/H	Delay (wks)	Rankin 0-5	PASS 0-36	GaitLH 0-6	Neglect	Aphasia	ADRS 0-32	VV Orientation			VV Uncertainty		
												A	B1	B2	A	B1	B2
14	44	M	Right	H	8	5	20	0	1	0	10	-	-9.7°	-9.8°	2.8°	2.6°	2.2°
19	83	F	Right	H	4	5	22	0	0	0	9	-1.0°	-0.8°	-1.0°	2.3°	3.6°	3.1°
8	74	M	Right	I	4	2	36	6	1	0	5	-0.4°	0.04°	0.9°	1.8°	1.1°	0.7°
17	35	M	Right	I	8	2	36	6	0	0	2	-5.6°	-6.1°	-5.2°	0.6°	0.7°	0.6°
10	72	M	Right	I	4	3	32	6	0	0	8	-5.0°	-5.0°	-6.8°	1.1°	1.9°	1.6°
18	64	F	Right	I	4	3	32	3	1	0	16	-	-12.8°	-	1.3°	2.1°	1.6°
1	67	M	Right	I	4	4	32	6	0	0	13	-4.0°	-8.8°	-6.8°	1.9°	6.4°	5.8°
3	52	M	Right	I	8	4	29	2	1	0	18	-	-8.9°	-	2.1°	2.7°	4.0°
7	42	F	Right	I	4.5	4	23	1	0	0	11	-6.4°	-6.2°	-5.1°	1.2°	2.4°	1.4°
9	75	F	Right	I	12	4	21	2	0	0	9	3.0°	4.2°	3.2°	1.8°	1.6°	1.6°
15	82	F	Right	I	4	4	36	4	0	0	15	0.2°	-1.0°	-0.1°	2.2°	1.6°	2.1°
20	42	F	Right	I	12	5	29	0	1	0	11	-7.2°	-7.7°	-7.2°	2.0°	1.6°	2.0°
6	63	M	Left	H	4	2	36	6	0	0	14	1.5°	1.9°	0.4°	1.5°	1.2°	1.0°
4	84	M	Left	H	4	3	35	6	0	1	7	-2.3°	-2.3°	-2.4°	2.2°	2.4°	1.9°
12	69	M	Left	H	4	3	29	3	0	1	6	-0.8°	-1.0°	0.2°	0.7°	1.1°	1.4°
13	73	M	Left	H	4	3	36	6	0	0	0	2.8°	2.0°	1.8°	1.3°	1.8°	2.8°
2	56	F	Left	H	4	4	30	2	0	0	9	2.6°	3.3°	3.0°	1.4°	2.6°	1.9°
16	61	M	Left	I	3	2	36	6	0	1	6	-0.8°	0.1°	-0.6°	1.4°	2.0°	1.0°
11	56	M	Left	I	4	3	36	6	1	1	10	-0.1°	-0.2°	0.8°	1.0°	1.3°	1.3°
5	87	F	Left	I	4	5	14	0	1	1	17	-3.8°	-3.8°	-4.0°	2.0°	2.2°	1.9°

Yrs= Years; M=Male; F= Female; I=Ischemia; H=Haemorrhagia; wks=Weeks; PASS= Postural Assessment Scale for Stroke; GaitLH= Lindmark Scale; ADRS= Aphasic Depression Rating Scale; A= rater A; B1= rater B session 1; B2= rater B session 2. Neglect and Aphasia were reported as 0= absence and 1 = presence.

Patients were ordered according to first the side of the lesions; secondly the stroke etiology and finally the Rankin score. The patients' number corresponded to the chronological order of inclusion.

## Supplementary Data II: Analysis

**Bland-Altman plots** are constructed by plotting the between-session difference versus the mean value of the 2 sessions for each variable. These plots, along with the 95% confidence intervals calculated for the between-session differences, are then used to visualize systematic variations across the zero line<sup>(6)</sup>.

**Standard error of measurement** (SEM), assessing how precisely a test measures a subject's true score, is obtained by:

$$\text{SEM} = \text{SD}_x \times \sqrt{1 - \text{ICC}} \quad (7)$$

**Minimal detectable change (MDC)**, a threshold to determine true differences between successive measurements,<sup>(8)</sup> is calculated for two degrees of confidence:

$$\text{MDC}_{95} = 1.96 \times \text{SEM} \times \sqrt{2}$$

$$\text{MDC}_{90} = 1.65 \times \text{SEM} \times \sqrt{2}$$

## References:

1. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the Modified Rankin Scale : implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007;38:1091-1096.
2. Benaim C, Pérennou DA, Villy J, Rousseaux M, Pelissier JY. Validation of a standardized assessment of postural control in stroke patients: the Postural Assessment Scale for Stroke Patients (PASS). *Stroke*. 1999;30:1862–1868.
3. Lindmark B, Hamrin E. Evaluation of functional capacity after stroke as a basis for intervention: presentation of a modified chart for motor capacity assessment and its reliability. *Scand J Rehabil Med*. 1988;20:103–109.
4. Azouvi P, Bartolomeo P, Beis J, Pérennou D, Pradat-diehl P, Rousseaux M. A battery of tests for the quantitative assessment of unilateral neglect. *Restor Neurol Neurosci*. 2006; 24:273–285.
5. Benaim C, Cailly B, Pérennou D, Pelissier J. Validation of the Aphasic Depression Rating Scale. *Stroke*. 2004; 35:1692–1697.
6. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1:307-310.
7. De Vet HCW, Terwee CB, Knol DL, Bouter LM. When to use agreement versus reliability measures. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:1033-1039.
8. Beckerman H, Roebroek ME, Lankhorst GJ, Becher JG, Bezemer PD, Verbeek AL. Smallest real difference, a link between reproducibility and responsiveness. *Qual Life Res*. 2001;10:571-578.

## DISCUSSION

---

Sur la base d'un protocole d'évaluation établi d'après les résultats des études 1 et 2, nous avons proposé la première étude des qualités psychométriques de la mesure afin de déterminer si la mesure de la VV est une mesure fiable pour une utilisation en pratique clinique dans le cadre du suivi des patients victimes d'un AVC. Notre étude révèle que l'orientation de la VV est une mesure fiable avec une haute reproductibilité intra- et inter-évaluateurs pour le suivi de patients en phase subaiguë d'un AVC hémisphérique. Dans le cadre de ce suivi clinique, nous avons déterminé, pour la première fois, un critère objectif de changement (*Minimal Detectable Change*)  $< 2^\circ$  qui devrait permettre au clinicien d'interpréter les changements de score entre des mesures répétées comme reflétant un réel changement et non une erreur de mesure. Le calcul de cette valeur seuil devrait également ouvrir la voie à de futures recherches portant sur l'évolution de la perception de la VV après AVC, pour laquelle nos connaissances sont particulièrement limitées. Bien que dès leurs premiers travaux, Brandt et al. (Brandt et al., 1994) rapportaient des données cliniques sur l'évolution de la VV chez 8 des 21 patients testés, par la suite seule l'étude de Bonan et al. (Bonan et al., 2006) s'est réellement intéressée à cette question permettant notamment d'identifier des patterns de récupération différents selon la latéralité lésionnelle. Une des perspectives de ces futures études sera de déterminer la signification clinique de cette valeur seuil.

## ARTICLE 5

### MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION DE LA PERCEPTION DE LA VERTICALE VISUELLE APRÈS AVC

---

L'utilisation de plus en plus répandue de la mesure de la VV en routine clinique pour la prise en charge des patients victimes d'un AVC, requiert une standardisation des procédures d'évaluation et une meilleure connaissance des qualités psychométriques de cette mesure. Nous présentons une revue de la littérature sur la perception de la VV après AVC, mettant en exergue la multitude d'approches méthodologiques qui coexistent à ce jour, avec un double objectif: celui de faire une synthèse des connaissances méthodologiques et celui de proposer des recommandations pour contribuer à la standardisation de la mesure. Ce travail est en révision en vue d'un numéro spécial « Cognition spatiale » dans la revue *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*.



# Visual verticality perception after stroke: a systematic review of methodological approaches and suggestions for standardization

C. Piscicelli and D. Pérennou

*Review article, submitted for the special issue 'Spatial cognition', due to be published in Avril 2016 in Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.*

## ABSTRACT

**Objective:** Visual vertical (VV) measurements have been being increasingly used as a routine clinical assessment of spatial cognition, to investigate the otolithic vestibular function and identify alteration of verticality perception as a possible cause of postural disorders after stroke. The objective of this paper was to synthesize knowledge on assessment methodologies for testing VV after stroke.

**Methods:** A systematic review was performed, following Prisma statements, on articles referenced in MEDLINE up to November 2015, crossing the search terms: visual vertical or verticality perception, with stroke. Additional 'hand' research was also performed. Only case or group studies on VV perception after hemisphere, brainstem or cerebellar strokes were included in this qualitative analysis. Independent extraction of a piece of information in each article was made by the 2 authors: stroke patients' characteristics, characteristics of VV assessment procedure, outcome measures, ranges of normality and psychometrical properties.

**Results:** 61 studies were selected dealing with VV in hemisphere (n=43), brainstem (n=18) or cerebellar (n=8) strokes, gathering 1982 patients. VV assessment procedures are varied in terms of paradigm, type of stimulus, patients' postural setting, number of trials and outcome measures. However, some guidelines emerge recommending to assess VV in absolute darkness, with an even number of trials ranging from 6 to 10, with the body maintained upright (at least the trunk). Under these conditions, VV orientation (mean of VV estimates) can be considered as normal between  $-2.5^{\circ}$  to  $2.5^{\circ}$  and highly reliable for a use in clinical practice and research. A difference  $\geq 2^{\circ}$  between repeated measures of a given patient can be interpreted as a real change in VV perception. Beyond these landmarks, a myriad of protocols have been proposed for which psychometrical properties must be better analyzed.

**Conclusion:** This first review on the methodologies of VV measurement after stroke shows a great heterogeneity of procedures, and points out some tracks for standardization.

**Keywords:** Visual vertical, spatial cognition, hemisphere stroke, brainstem stroke, cerebellar stroke, psychometrical properties.

## INTRODUCTION

The visual estimation of the vertical (visual vertical, VV) is the most commonly used test to assess verticality perception in research and clinical practice. This measure provides information about vestibular contribution to spatial cognition. The recent evolution of knowledge on balance disorders in neurological diseases, and especially after stroke[1], has progressively led to integrate this test into routine assessments to better understand the specific part due to a biased internal model of verticality as a potential cause of balance disorders in brainstem [2–5] or hemisphere stroke [6–8]. Therefore, the measurement is useful to guide rehabilitation [1] and to follow recovery [6,7].

VV perception test consists of adjusting a luminous line to the vertical in darkness. This simple test requires a sufficient visual capacity to perceive and align to the vertical the luminous stimulus, but VV does not assess the visual contribution to the internal representation of verticality. On the contrary, during the assessment, all visual orientation cues in the environment are suppressed and subjects tested in absolute darkness. VV perception assesses mainly the contribution of the vestibular graviception to the construction and updating of the sense of verticality [1].

Thus, VV is considered as a reference test to investigate vestibular otolithic function [9–12], and one clinical sign of a vestibular tone imbalance in the roll plane is the tilt of the VV perception, whereas the other modalities of verticality perception (postural, haptic) are not impaired in peripheral vestibular dysfunction. The direction of VV tilts (ipsilesional versus contralesional) depends on lesion location and thus participates in the topographic diagnostic. Peripheral and central pontomedullary brainstem lesions cause large ipsilesional VV tilts due to ocular torsion induced by asymmetrical tonus in torsional vestibulo-ocular pathways [2–4,12]. Upper brainstem lesions, pontomesencephalic, cause more often contralesional VV tilts than ipsilesional VV tilts due to the decussation of the vestibular tracts from the vestibular nuclei to the vestibular cortex, via the thalamus [3,5,13–15]. In hemispheric lesions, VV perception are mainly contralesionally biased, even if ipsilesional VV tilts may also be found. These ipsilesional VV tilts are less frequent, found in about 10% of patients [3,8,16–19], smaller in magnitude and their cause remains to be clarified. Patients with a hemisphere stroke who show an ipsilesional VV tilt never show an ipsilesional tilt of the postural

vertical [8]. On the basis of their low frequency, small magnitude and non-congruency with postural vertical tilts, one can assume that ipsilesional VV tilts depend on different underlying mechanisms from those involved in contralesional VV tilts after hemisphere stroke. On a series of 117 subacute hemisphere stroke patients, we showed that patients with contralesional (n= 48) and ipsilesional (n=17) VV tilts differed in terms of lesion side with more right sided lesions in patients with contralesional tilt and no hemispheric predominance in patients with ipsilesional VV tilt [18]. Ipsilesional tilts do not seem to be a lateralized phenomenon, in contrast with the dominance of the right hemisphere for contralesional VV tilts in this study and more generally for spatial cognition. In cerebellar strokes, contralesional [20–24] and ipsilesional [20–23] VV tilts were described. The lesion of specific structures might determine the direction of VV tilts, as the lesion of the dentate nucleus associated with contralesional VV tilts whereas in ipsilesional VV tilts the dentate nucleus was spared [20,21].

Since VV is increasingly used in clinical routine after stroke, a standardization of assessment procedures and a better knowledge of its psychometrical properties are required. Indeed, major differences in methodological approaches exist among the myriad of protocols used. We herein conducted a systematic review of the literature on VV perception in stroke patients in order to synthesize knowledge on the methodologies used to assess VV, and propose recommendations for standardization.

## **METHODS**

### **Eligibility criteria**

The systematic review was performed, as much as possible by following PRISMA Statement [25,26], on articles written in English, without publication date or status restrictions. Eligibility criteria included group or case studies on the visual perception of verticality in stroke patients of any age and of any lesion location (brainstem, hemisphere and cerebellar). Studies of patients with brain neurodegenerative lesions or traumatic lesions were excluded.

## **Information sources and search**

Studies were identified by searching electronic databases and consultation with experts in the field. This search was performed in MEDLINE database, the last time on the 4 November 2015, without limitation in the past, crossing the search terms visual vertical or verticality perception with stroke, regardless of the nature of articles.

## **Study selection and data collection process**

Eligibility assessment mainly based on titles and abstracts was performed independently in an unblinded standardized manner by 2 reviewers (CP and DP) whose few disagreements were resolved by consensus (Figure 1).

We developed a data extraction sheet. One author extracted the following data from included studies and the second author checked the extracted data. Disagreements were resolved by discussion and consensus between both authors of the present study. For each paper included, the following pieces of information were extracted: (i) characteristics of stroke patients including lesion side and localization, and post-stroke delay, (ii) characteristics of VV assessment procedure, including patients' postural setting, the characteristics of the test stimulus, the type of paradigm, the task, the response modality and the number of trials; (iii) the type of outcome measures; (iv) the ranges of normality used or defined, and (v) the psychometrical properties.

\*\*\*\*\* *Insert Figure 1* \*\*\*\*\*

## **RESULTS**

### **Study selection and characteristics**

The flow diagram for study selection is presented in figure 1. The electronic search of Medline (until November 2015) returned a total of 142 citations. Hand-searching identified 26 additional eligible articles, hence leaving a total of 168 articles. After adjusting for duplicates, 143 remained. Of these, 75 studies were discarded as

irrelevant or obviously not meeting the selection criteria after screening titles and abstract. The full text of the remaining 68 citations was examined in more details. It appeared that 7 studies did not meet the inclusion criteria to be analyzed, mainly because they consisted in synthesis articles or were based on degenerative brain-damaged patients. We selected a total of 61 studies comprising 58 group studies and three case studies

Selected studies dated from 1970 to 2015, with an increased frequency over the years from one study in both the 1970s and 1980s to 9 studies in the 1990s, 23 in the 2000s and 27 in the 2010s (Figure 2).

\*\*\*\*\* *Insert Figure 2*\*\*\*\*\*

### **Participants in the selected studies**

A total of 1982 patients have been tested in these 61 papers. Forty-three articles reported VV perception after a hemisphere stroke [3,6–8,10,16–19,22,27–59], 18 after a brainstem stroke [2,4,5,8,12–15,21,22,27,48,60–65] and 8 after cerebellar lesions [20–24,27,63,66]. VV perception was mainly assessed at acute (n=19 studies) [2,3,5,10,13,15,17,21–24,33,47,50,52,62,65,66,39] or subacute stages (n=37) [2,3,6–8,12,14,16,18,19,22,28,29,32–38,41–49,51,54,55,57–59,61], less frequently at the chronic stages (n=8) [12,14,28,29,31,32,45,56]. This data was missing in 8 studies. In 11 studies [24,33–36,40,49,54,55,57,59], only patients with right-sided hemisphere lesions were assessed (Table 1).

\*\*\*\*\* *Insert Table 1*\*\*\*\*\*

### **Characteristics of the VV assessment procedure**

#### Patients' postural setting

In all the studies, patients were in sitting position. The seated position is safe, comfortable and allows assessing all patients, even those who could not stand alone. However, one of the most important differences in the assessment of stroke patients pertains to participant settings. In some studies, the positions of the trunk and head are

free [4,16,23,27,28,31,33,37,38,41,48,51,62–64,39] whereas in other studies, the head are maintained in a fixed upright position by a chinrest [2,3,5–7,10,12–15,17,20–22,24,29,32,45–47,50,52,53,55,57,60,61,65,66] or even both the trunk and the head were maintained upright [8,18,19,30,34,36,40,42–44,49,54,56,59]. This question is critical for stroke patients given (i) their frequent postural disorders, especially spontaneous lateral whole body inclination, which may compromise their ability to sit on their own; (ii) the well-known impact of body tilt on verticality perception. Indeed, a recent study revealed that postural setting had a major impact on VV measurements in patients with postural disorders who were unable to sit [58]. In these patients, maintaining the trunk and the head upright enhances the validity of VV orientation and uncertainty (Figure 3). Measuring VV without any body maintaining is valid only in participants with satisfactory balance abilities. Beyond ensuring the validity of the measurement in stroke patients with postural disorders; maintained the body upright presents the advantage of standardizing the VV assessment conditions between patients, as well as for a same patient between repeated measures. Such a standardization of postural settings would allow (i) comparing estimates of a given patient relative to the reference population from which the standards have been established (ii) the comparison with itself in the context of repeated measures for the follow up and (iii) the comparison of results between studies, in clinical research setting.

\*\*\*\*\* *Insert Figure 3*\*\*\*\*\*

#### Characteristics of the test stimulus

The visual stimulus can be a metal or plastic luminescent rod [2–4,10,12,13,15,17,20,21,49,50,52,53,60,61], a metal rod with lighted leds [34–36,40,54,55,59] or a luminous line either presented on a computer screen [5,8,16,18,19,23,29,32,33,41–46,48,57,58,64,65,39] or projected on a wall [7,22,24,30,51,56]. We clearly identified two types of paradigm: a mechanical VV assessment procedure and an electronical procedure. This latter presents the advantage of an automatic recording of the data into the computer without the intervention of the rater, allowing a fast edition of the results what is useful in a clinical context, and a data export for research.

The line's length varies from less than 10 cm [23,30,33,41,64,39] to 90-100cm [14,57,66]. A recent study on healthy participants showed that this parameter has no influence on VV perception measures [67]. However, the initial tilt of the line, in terms of side and angle magnitude, influences VV perception assessed with the adjustment method procedure [67]. Most studies did not specify the magnitude of the initial tilt of the line. Among the studies which reported this parameter, the maximum angle of initial tilt mostly varied from 30° to 60° [4,6,16–19,22,24,30,33–36,40–44,54,55,57–59,39]. Only one study [48] proposed a protocol of VV assessment with a low magnitude of initial tilt (6°).

### Type of paradigm

A myriad of protocols have been used to assess VV perception after stroke. The paradigms include the *Hemispheric Dome method* [2,3,10,12,13,15,17,20,21,50,52,53,60,61], where patients looked into a hemispheric dome, 60 cm in diameter, whose the surface extended over the entire visual field and was covered with a random pattern of colored dots, providing no cues to gravitational orientation. A linear target is fixed on the shaft of a servomotor. The dome and the target may be rotated. A computer recorded the difference between the adjusted orientation and the true vertical. In the *bucket test* [62,63], patients estimate the vertical orientation by attempting to properly align a straight line visible on bottom of a bucket that is rotated at random by the examiner. The *computerized "visual-spatial perception" program* [29,32,41,45,46,57] is a computer program for detailed analysis of visual-spatial perception [68] where the VV measurement consists to orient vertically an oblique white line presented on a dark background. The *visuo-haptic vertical* [34–36,40,54,55,59] consists to orient manually a metal rod with ten red diodes fixed on a metal disk and placed before a vertical black panel. A potentiometer displayed the angle between the true vertical and the perceived vertical. The *Rod and Frame Test* [38] requires to orient vertically a luminous line with a distractor visual background, static or dynamic, allowing to test visual cues influence on VV perception. Finally, various home-made protocols have been used with a mechanical luminescent rod [4] or a luminous line projected either on a wall by a videoprojector or presented on a PC screen [5–8,18,19,22–24,30,33,37,42–44,48,49,51,56,58,64–66,39]. Only Zwergal et al. [62]

analyzed the diagnostic validity of given methods, by comparing the *bucket* to the *Hemispheric Dome methods*. They showed no difference in the distribution of VV values while using the *Hemispheric dome* or the *bucket* method with a high concordance ( $r=0.89$ ).

### The task

Except in one study [47], VV perception was always assessed by asking patients to adjust the visual stimulus to the vertical. This procedure may be assimilated to the method of adjustment: the patient is asked to control and adjust the orientation of a test stimulus (the luminous line) until it feels it vertical. Only the study of Paci et al. [47] assessed VV with a « two-alternative forced choice » procedure requiring patients to report between two alternative stimuli briefly presented, the stimulus as being tilted clockwise or counterclockwise. These two procedures seem to give comparable results [67]. However, the method adopted to adjust the stimulus is not consistent among studies and might affect the measure.

### Response modality

Two main types of response modality can be identified. Patients performed the adjustment task by indicating the operator with verbal instructions how to adjust the stimulus to the vertical [6–8,17–19,32,33,41–46,48,55–59,62,39]. An alternative consists to ask patients to manipulate themselves the stimulus with a joystick [5,15,30,61], a remote control as a potentiometer or a knob [2–4,10,12–14,16,22,24,27,31,37,51,60,66], a computer mouse [23,64], by rotating the bucket in the *bucket test* [63] or by rotating the luminous rod in the *visuo-haptic vertical* task [34–36,40,54]. The influence of the response modality on VV measures has not been investigated. Some authors argue that the verbal modality allows circumventing possible biases due to handedness, apraxia, learning or executive dysfunctions in stroke patients. The verbal modality does not preclude testing aphasic patients, since a code answer can easily be set-up for these patients. The assessment of stroke patients, presenting a set of various deficits, should take into account these characteristics and should adapt to their capacities, especially



their cognitive capacities. In the same way, another important issue is the assessment duration that can be adapted to attentional resources of the stroke patients.

### Number of trials

The number of trials should be preferably even, counterbalancing the leftward and rightward initial tilt in order to reduce the influence of the starting position of the line on VV estimates [67]. Few studies assessed VV with an odd number of trials [20,50,63,65]. There is no consensus or justification on the number of adjustments used to assess VV, although 10 is often used (n=27/61 studies) [2,3,5,8,10,12–14,19,27,29,32–34,42–46,57,58,60–62,66,39]. A lower number of 6 trials is less frequently used (n=12/61 studies) [4,28,30,31,35–37,40,41,49,51,54]. Some studies assessed VV perception in stroke patients with more than 10 trials [17,22,24,56,59]. Because of high fatigability and limited attentional resources of these patients, a too high number of trials might alter the results in acute or subacute stroke patients, and few studies used extreme number of trials, ranging from 2 [16] to 30 trials [56]. In a recent study on 117 patients assessed in a subacute stage of a hemisphere stroke, we addressed the question of the number of trials required to reach consistency in VV measure [18]. We showed that 10 trials are required to adequately measure VV orientation in non-selected subacute hemisphere stroke patients. However, for complex protocols imposing a decrease in the number of trials in each condition, 6 trials are needed to identify VV biases in 96% of the patients.

### **Type of outcome measure**

The VV perception has been mainly estimated by the orientation criterion, which reflects the direction perceived as vertical by individuals. This criterion also named bias or constant error [29,32,45,46,57] was usually calculated by averaging results (deviations from gravitational vertical of the VV perceived) from the n trials performed by the patient [3–5,8,10,12,13,16,18,19,22–24,33–36,39–44,54,58–60,62–66]. Some authors calculated as VV perception estimations the mean absolute error [6,7,28,37,49,51,61]. This unsigned mean error in rod alignment to the vertical has been also reported by some authors as an estimation of the uncertainty criterion [48,49],

which reflects the robustness of the internal representation of verticality, enhanced by the congruency of somaesthetic and vestibular graviceptive signals [44,58] and the awareness of body orientation [69]. It is a secondary criterion, little reported in the literature [6,7,16,19,22,44,58] and, contrary to the orientation criterion, no agreement exists about the best way of estimating the uncertainty in the perception of verticality. When it has been considered, this criterion has been mainly expressed as the standard deviation of the mean error [6,7,19,22,44,58]. However, uncertainty was sometimes calculated by the maximum difference between the counterclockwise and clockwise adjustments [16,37] or the absolute mean error [48,49]. Also, in the *computerized "visual-spatial perception" program*, an interval of uncertainty is determined indicating the complete range during which the subject considers the displayed line as exactly vertical within each trial. From this value the uncertainty criterion named specifically "the difference threshold" is calculated as one half of the interval of uncertainty [29,32,45,57].

### **Ranges of normality**

Despite the variability of the protocols, the ranges of normality only slightly differed between studies. For VV orientation criterion, VV perception is usually considered as normal for orientation values between  $-2.5^\circ$  and  $2.5^\circ$  [3,8,12,15,17-21,42,44,50,52,53,58] according to robust normal ranges validated congruently on 110 healthy participants aged from 20 years to above 60 years with 10 subjects for the decade 10-20 years with the *Hemispheric Dome method* [13] and 33 healthy participants (age  $48.8 \pm 10.8$  years) with a computerized VV perception task [8]. In some studies, the cutoff value was fixed to  $2^\circ$  [4,12,27,57,66] according to Dichgans et al. [71] or to  $3^\circ$  [5-7,16,37,65]. Some other studies used other ranges of normality [28,31,40,59,63,64] adapted to the protocol used. For VV uncertainty criterion, two studies used a cutoff value of  $8^\circ$  obtained from a sample on 20 healthy participants [5,16], whereas others used a cutoff value of  $3^\circ$  validated on a total of 40 healthy subjects [6,7]. Whereas VV orientation does seem to be influenced by normal aging, VV uncertainty is increased with the advancing age [68].

## Psychometrical properties

Our knowledge on psychometrical properties of VV assessment is undeniably limited.

Regarding the diagnostic validity property, only Zwergal et al. [62] investigated this property of their protocol, the *Bucket test*.

The convergent validity has little been investigated. A concordance between VV and haptic vertical perceptions was showed in right-brain damaged patients with neglect [32,55] but not in a non-selected hemisphere stroke patients [59]. However, in this latter study, Rousseaux et al. [59] showed a concordance between VV and visuo-haptic vertical tilts with common brain structures involved. Pérennou et al. [8] showed also a correlation between VV and postural vertical perceptions with many cases of dissociations between these two modalities underpinned by common but also specific brain structures.

Regarding the reliability property, ensuring that VV measurements are reliable to support a wide clinical use in clinical practice, we investigated for the first time the inter- and intra-rater reliability of VV in hemisphere stroke patients [19]. VV was assessed on 10 trials by asking patients, seated with their trunk and head maintained upright, to verbally adjust a luminous line presented on a computer [8,18,44,58]. Our study showed that VV orientation is a reliable measure for subacute hemisphere stroke patients and has excellent inter- and intra-rater reliability (intraclass correlation coefficients  $> 0.98$ ) (Figure 4). In addition, we calculated the minimal detectable change (MDC) to examine the variability of the score caused by random measurement error between repeated measurements for an individual. Both clinicians and researchers can use the MDC as a threshold to determine whether the change in score on a measure of a patient has reached a real improvement (or deterioration) or is due to random measurement error. Now, this threshold is available to interpret VV evolution after stroke in order to interpret a difference between several measures as resulting from a clinical change (recovery) or possibly as a measurement error. Previous findings suggested a tendency toward recovery of normal VV within weeks or months for most hemisphere stroke patients [3,37]. We found a MDC  $< 2^\circ$ , which suggests that a change of  $\geq 2^\circ$  can be interpreted as a real change with 95% confidence in subacute hemisphere stroke patients. This threshold is critical for clinical rehabilitation settings in the follow-

up of stroke patients with a tilted perception of verticality but also for clinical stroke trials to study the responsiveness to a specific rehabilitation program. One further step in assessing the psychometric properties of VV perception would be to determine the clinical significance of a change of  $\geq 2^\circ$  in clinical practice. For VV uncertainty, our results revealed a less satisfactory reliability, especially for inter-rater reliability. In our study, the two examiners had different degrees of expertise in VV assessment (novice vs expert) so as to simulate more closely the assessment conditions of clinical practice or clinical trials where measurements are frequently taken by different clinicians with different level of training. This choice might explain the low inter-rater reliability for VV uncertainty.

\*\*\*\*\* *Insert Figure 4*\*\*\*\*\*

Regarding the responsiveness, few data are available. In brainstem strokes, Dieterich et al. [2] investigated the time course of recovery and showed that spontaneous reduction in the VV tilts occurred over periods ranging from weeks to months with the most dramatic improvements occurring exponentially within the first four weeks. Interestingly, the time course of lateropulsion was approximately similar. In hemisphere lesions, only Bonan et al. [37] investigated the evolution of VV tilts after stroke. In this study, 60 % of the 30 recent stroke patients had an initial VV tilt and 39% of these patients recovered during the first three months after stroke. The evolution of VV tilt depended on the side of the lesion with better recovery in left brain-damaged patients. This poorer recovery of vertical perception after right-side stroke might be involved in the poorer recovery of balance after stroke in right-brain damaged patients.

Although the predictive value of VV on postural and gait recovery after stroke remains to be formally investigated, relationships have been tested between VV and gait and postural disorders [2,6–8]. Dieterich et al. [2] interpreted the lateropulsion in patients with Wallenberg's syndrome after a brainstem stroke as a postural consequence of an abnormal tilt of the internal representation of orientation in space assessed by the VV. In hemisphere strokes, Bonan et al. [7] showed that initial alteration of verticality perception (within three months after stroke) was related to a poor score for balance, assessed by the Postural Assessment Scale for Stroke (PASS) [71], at six months after stroke. This relationship seemed to be independent of motricity and

neglect. However, on a series of 80 hemisphere stroke patients, the correlation between VV estimates and the degree of lateropulsion, assessed by the Scale for Contraversive Pushing (SCP) [33], was weak ( $r = -0.33$ ) [8]. Tilts of the postural vertical were more closely related to postural disorders than VV tilts [8].

## **DISCUSSION**

This first systematic review on the visual verticality perception after stroke aimed to synthesize knowledge on VV assessment methodology in order to help clinicians and researchers to establish guidelines for a rigorous and more homogeneous use of this measure in clinical and research practices. This review suggests that clear guidelines for patients' setting, instructions, and handling, as well as training would benefit examiners.

The review was performed on 61 studies assessing VV perception after stroke and reporting data for 1982 stroke patients, mainly after a hemisphere stroke (70.5%) and also after brainstem (29.5%) and cerebellar lesions (13.1%). This reflects the growing interest for this topic, especially in the last 20 years. Because the study designs, patients' characteristics, paradigms for VV assessment, settings and reported outcome measures markedly varied, we focused on a qualitative synthesis of the data collected. This is a direct evidence of the heterogeneity of the VV assessment methodology and argues for the standardization of some aspects of VV measurements. It is also clear that the psychometric properties of VV must be further analyzed, taken into account types of paradigms and task.

At the light of this analysis, we recommend the electronic assessment procedure whose direct and automatic recording of data circumvents measurement bias due to the operator intervention. This imposes to mask the edges of the computer screen. Maintaining the trunk upright is a condition for the validity of results on VV orientation, the main criterion given by this test, if not the only criterion for clinical practice. This maintaining of the body upright during VV assessment is mostly achieved by using a chinrest with an adjustable height [2,3,5-7, 10,12-15,17,20-22,24,29,32,45-47,50,52,53,55,57,60,61,65,66]. This setting is assumed to be sufficient to control the orientation of the trunk because supporting the head maintains the trunk upright.

However, an additional valid result on VV uncertainty requires maintaining the head upright with a suitable device since a chinrest maintains the trunk upright and controls the head position on the vertical axis, but does not preclude any head rotation in roll. Measuring VV without any body maintaining is valid only in participants with satisfactory balance abilities. The verbal modality response seems to be a good way to assess stroke patients who potentially have motor disorders giving rise to problems related to the handedness, and cognitive disorders such apraxia, learning or executive dysfunctions compromising the learning and the use of a response device. A verbal code answer can easily be set-up for aphasic patients. Moreover, it is recommended to assess VV perception with an even number of trials to master the starting position of the line influence on the VV measure [68], between 6 to 10 trials to obtain reliable VV orientation in subacute stroke patients [18]. Under these conditions, the orientation of the VV is a highly reliable criterion, which may be used both in research and routine clinical practice [19]. The consensual values to consider VV orientation as normal are between  $-2.5^{\circ}$  and  $2.5^{\circ}$  and  $\leq 3^{\circ}$  for VV uncertainty. The threshold of  $\geq 2^{\circ}$  can be used to interpret changes in VV perception between repeated measurements for clinical rehabilitation settings in the follow-up of stroke patients with a tilted perception of verticality but also for clinical stroke trials to analyze the responsiveness to a specific rehabilitation program. Indeed, clinical trials are probably the future step in the study of VV perception after stroke. A rigorous and standardized measurement of VV perception should guide the emergence of rehabilitation programs specifically dedicated to the sense of verticality after stroke.

## **CONCLUSION**

VV is more and more assessed after stroke and appears to be a valid assessment tool, provided the way of performing this assessment is suited. This paper points out tracks to standardize the protocols in order to limit measurement errors and better interpret the results.

## **Disclosures**

The authors report no disclosures relevant to the manuscript.

## References

1. Pérennou D, Piscicelli C, Barbieri G, Jaeger M, Marquer A, Barra J. Measuring verticality perception after stroke: Why and how? *Neurophysiol Clin. Elsevier Masson SAS*; 2014;44(1):25–32.
2. Dieterich M, Brandt T. Wallenberg's syndrome: Lateropulsion, cyclorotation, and subjective visual vertical in thirty-six patients. *Ann Neurol*. 1992;31:399–408.
3. Brandt T, Dieterich M, Danek A. Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol*. 1994;35:403–12.
4. Bronstein A, Pérennou D, Guerraz M, Playford D, Rudge P. Dissociation of visual and haptic vertical in two patients with vestibular nuclear lesions. *Neurology*. 2003;61:1260–2.
5. Yang T, Oh S, Kwak K, Lee J, Shin B, Jeong S. Topology of brainstem lesions associated with subjective visual vertical tilt. *Neurology*. 2014;82:1968–75.
6. Bonan I, Guettard E, Leman M, Colle F, Yelnik A. Subjective visual vertical perception relates to balance in acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(5):642–6.
7. Bonan I, Hubeaux K, Gellez-Leman M, Guichard J, Vicaut E, Yelnik A. Influence of subjective visual vertical misperception on balance recovery after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:49–55.
8. Pérennou D, Mazibrada G, Chauvineau V, Greenwood R, Rothwell J, Gresty M, et al. Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: A causal relationship? *Brain*. 2008;131:2401–13.
9. Gresty M, Bronstein A, Brandt T, Dieterich M. Neurology of Otolith Function: peripheral and central disorders. *Brain*. 1992;115:647–73.
10. Dieterich M, Brandt T. Thalamic infarctions: differential effects on vestibular function in the roll plane (35 patients). *Neurology*. 1993;43(9):1732–40.
11. Brandt T, Dieterich M. Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol*. 1994;36:337–47.
12. Brandt T, Dieterich M. Cyclorotation of the Eyes and Subjective Visual Vertical in Vestibular Brain Stem Lesions. *Ann New York Acad Sci*. 1992;656(22):537–49.
13. Dieterich M, Brandt T. Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs. *Ann Neurol*. 1993;33:292–9.
14. Yi H, Kim H, Lee H, Baloh R. Body lateropulsion as an isolated or predominant symptom of a pontine infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:372–4.
15. Baier B, Thomke F, Wilting J, Heinze C, Geber C, Dieterich M. A Pathway in the Brainstem for Roll-Tilt of the Subjective Visual Vertical: Evidence from a Lesion-Behavior Mapping Study. *J Neurosci*. 2012;32(43):14854–8.
16. Yelnik A, Lebreton F, Bonan I, Colle F, Meurin F, Guichard J, et al. Perception of

- verticality after recent cerebral hemispheric stroke. *Stroke*. 2002;33:2247–53.
17. Baier B, Suchan J, Karnath H, Dieterich M. Neural correlates of disturbed perception of verticality. *Neurology*. 2012;78:728–35.
  18. Piscicelli C, Nadeau S, Barra J, Pérennou D. Assessing the visual vertical: how many trials are required? *BMC Neurol*. 2015;22(15):215.
  19. Piscicelli C, Barra J, Davoine P, Chrispin A, Nadeau S, Pérennou D. Inter- and Intra-Rater Reliability of the Visual Vertical in Subacute Stroke. *Stroke*. 2015;46(7):1979–83.
  20. Baier B, Bense S, Dieterich M. Are signs of ocular tilt reaction in patients with cerebellar lesions mediated by the dentate nucleus? *Brain*. 2008;131:1445–54.
  21. Baier B, Dieterich M. Ocular tilt reaction: a clinical sign of cerebellar infarctions? *Neurology*. 2009;72:572–3.
  22. Tarnutzer A, Schuknecht B, Straumann D. Verticality perception in patients with lesions along the graviceptive pathways. *Schweizer Arch Für Neurol und Psychiatr*. 2011;162(2):60–5.
  23. Choi S, Lee S, Kim J, Kim J. Impaired Modulation of the Otolithic Function in Acute Unilateral Cerebellar Infarction. *The cerebellum*. 2014;13(3):362–71.
  24. Tarnutzer A, Wichmann W, Straumann D, Bockisch C. The Cerebellar Nodulus: Perceptual and Ocular Processing of Graviceptive Input. *Ann Neurol*. 2015;77:343–7.
  25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses : The PRISMA Statement. *PLOS Med*. 2009;6(7).
  26. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions : Explanation and Elaboration. *PLOS Med*. 2009;6(7).
  27. Friedmann G. The judgement of the visual vertical and horizontal with peripheral and central vestibular lesions. *Brain*. 1970;93:313–28.
  28. Choy N. The relationship of the vestibular and proprioceptive systems to dysfunction in verticality perception, posture and movement, after stroke. *Aust J Physiother* [Internet]. Australian Physiotherapy Association; 1978;26(1):5–16.
  29. Kerkhoff G, Zoelch C. Disorders of visuospatial orientation in the frontal plane in patients with visual neglect following right or left parietal lesions. *Exp Brain Res*. 1998;122:108–20.
  30. Anastasopoulos D, Bronstein A, Haslwanter T, Fetter M, Dichgans J. The role of somatosensory input for the perception of verticality. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999. p. 379–83.
  31. Anastasopoulos D, Bronstein A. A case of thalamic syndrome: somatosensory



- influences on visual orientation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:390–4.
32. Kerkhoff G. Multimodal spatial orientation deficits in left-sided visual neglect. *Neuropsychologia*. 1999;37:1387–405.
  33. Karnath H, Ferber S, Dichgans J. The origin of contraversive pushing: evidence for a second graviceptive system in humans. *Neurology*. 2000;55:1298–304.
  34. Saj A, Honoré J, Bernati T, Coello Y, Rousseaux M. Subjective visual vertical in pitch and roll in right hemispheric stroke. *Stroke*. 2005;36:588–91.
  35. Saj A, Honoré J, Davroux J, Coello Y, Rousseaux M. Effect of posture on the perception of verticality in neglect patients. *Stroke*. 2005;36:2203–5.
  36. Saj A, Honoré J, Coello Y, Rousseaux M. The visual vertical in the pusher syndrome: Influence of hemispace and body position. *J Neurol*. 2005;252:885–91.
  37. Bonan I, Leman M, Legargasson J, Guichard J, Yelnik A. Evolution of subjective visual vertical perturbation after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006;20:484–91.
  38. Bonan I, Derighetti F, Gellez-Leman M, Bradai N, Yelnik A. Visual dependance after recent stroke. *Ann Readapt Med Phys*. 2006;49(4):166–71.
  39. Johannsen L, Fruhmann Berger M, Karnath HO. Subjective visual vertical (SVV) determined in a representative sample of 15 patients with pusher syndrome. *J Neurol*. 2006;253:1367–9.
  40. Saj A, Honoré J, Rousseaux M. Perception of the vertical in patients with right hemispheric lesion: Effect of galvanic vestibular stimulation. *Neuropsychologia*. 2006;44:1509–12.
  41. Lafosse C, Kerckhofs E, Vereeck L, Troch M, Van Hoydonck G, Moeremans M, et al. Postural abnormalities and contraversive pushing following right hemisphere brain damage. *Neuropsychol Rehabil*. 2007;17(3):374–96.
  42. Barra J, Benaïm C, Chauvineau V, Ohlmann T, Gresty M, Pérennou D. Are rotations in perceived visual vertical and body axis after stroke caused by the same mechanism? *Stroke*. 2008;39:3099–101.
  43. Barra J, Oujamaa L, Chauvineau V, Rougier P, Pérennou D. Asymmetric standing posture after stroke is related to a biased egocentric coordinate system. *Neurology*. 2009;72:1582–7.
  44. Barra J, Marquer A, Joassin R, Reymond C, Metge L, Chauvineau V, et al. Humans use internal models to construct and update a sense of verticality. *Brain*. 2010;133:3552–63.
  45. Funk J, Finke K, Müller H, Utz K, Kerkhoff G. Effects of lateral head inclination on multimodal spatial orientation judgments in neglect: Evidence for impaired spatial orientation constancy. *Neuropsychologia*. 2010;48:1616–27.
  46. Funk J, Finke K, Müller H, Utz K, Kerkhoff G. Visual context modulates the subjective vertical in neglect: Evidence for an increased rod-and-frame-effect.

- Neuroscience [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;173:124–34.
47. Paci M, Matulli G, Megna N, Baccini M, Baldassi S. The subjective visual vertical in patients with pusher behaviour: A pilot study with a psychophysical approach. *Neuropsychol Rehabil.* 2011;21(4):539–51.
  48. Tesio L, Longo S, Rota V. The subjective visual vertical. *Int J Rehabil Res.* 2011;34:307–15.
  49. Utz K, Keller I, Artinger F, Stumpf O, Funk J, Kerkhoff G. Multimodal and multispatial deficits of verticality perception in hemispatial neglect. *Neuroscience.* 2011;188:68–79.
  50. Baier B, Janzen J, Müller-Forell W, Fechir M, Müller N, Dieterich M. Pusher syndrome: Its cortical correlate. *J Neurol.* 2012;259(2):277–83.
  51. Saeys W, Vereeck, Truijen S, Lafosse C, Wuyts F, Van de Heyning P. Influence of sensory loss on the perception of verticality in stroke patients. *Disabil Rehabil.* 2012;34:1965–70.
  52. Baier B, Eulenburg PZ, Best C, Dieterich M, Geber C, Müller-Forell W, et al. Posterior insular cortex - a site of vestibular-somatosensory interaction? *Brain Behav.* 2013;3:519–24.
  53. Baier B, Conrad J, Zu Eulenburg P, Best C, Müller-Forell W, Birklein F, et al. Insular strokes cause no vestibular deficits. *Stroke.* 2013;44(9):2604–6.
  54. Rousseaux M, Honoré J, Vuilleumier P, Saj A. Neuroanatomy of space, body, and posture perception in patients with right hemisphere stroke. *Neurology.* 2013;81:1–7.
  55. Braem B, Honoré J, Rousseaux M, Saj A, Coello Y. Integration of visual and haptic informations in the perception of the vertical in young and old healthy adults and right brain-damaged patients. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 2014;44(1):41–8.
  56. Mansfield A, Fraser L, Rajachandrakumar R. Neuroscience Letters Is perception of vertical impaired in individuals with chronic stroke with a history of “ pushing ”? *Neurosci Lett.* 2015;590:172–7.
  57. Oppenländer K, Utz K, Reinhart S, Keller I, Kerkhoff G, Schaadt A. Subliminal galvanic-vestibular stimulation recalibrates the distorted visual and tactile subjective vertical in right-sided stroke. *Neuropsychologia* 2015;74:178–83.
  58. Piscicelli C, Barra J, Sibille B, Bourdillon C, Guerraz M, Pérennou DA. Maintaining Trunk and Head Upright Optimizes Visual Vertical Measurement After Stroke. 2015;22:pii: 1545968315583722.
  59. Rousseaux M, Braem B, Honoré J, Saj A. An anatomical and psychophysical comparison of subjective verticals in patients with right brain damage. *Cortex.* 2015;69:60–7.
  60. Dieterich M, Bense S, Stephan T, Brandt T, Schwaiger M, Bartenstein P. Medial Vestibular Nucleus Lesions in Wallenberg ’ s Syndrome Cause Decreased Activity of the Contralateral Vestibular Cortex. *Ann New York Acad Sci.* 2005;383:368–83.

61. Cnyrim C, Rettinger N, Mansmann U, Brandt T, Strupp M. Central compensation of deviated subjective visual vertical in Wallenberg's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:527–8.
62. Zwergal A, Rettinger N, Frenzel C, Dieterich M, Brandt T, Strupp M. A bucket of static vestibular function. *Neurology*. 2009;72:1689–92.
63. Frisé L. Ocular torsions and the subjective visual vertical with central vestibulo-ocular system lesions: Independence disproved. *Acta Neurol Scand*. 2012;126:205–9.
64. Kim H, Hee J, Kim J. Ocular vestibular evoked myogenic potentials to head tap and cervical vestibular evoked myogenic potentials to air-conducted sounds in isolated internuclear ophthalmoplegia. *Clin Neurophysiol*. 2014;125:1042–7.
65. Choi J, Seo J, Choi Y, Kim M, Kim H, Kim J, et al. Inferior cerebellar peduncular lesion causes a distinct vestibular syndrome. *Eur J Neurol*. 2015;0:1–6.
66. Kim H, Lee H, Yi H, Lee S, Lee S, Baloh R. Pattern of otolith dysfunction in posterior inferior cerebellar artery territory cerebellar infarction. *J Neurol Sci* 2009;280(1-2):65–70.
67. Baccini M, Paci M, Del Colletto M, Ravenni M, Baldassi S. The assessment of subjective visual vertical: comparison of two psychophysical paradigms and age-related performance. *Atten Percept Psychophys*. 2014;76:112–22.
68. Kerkhoff G, Marquardt C. VS--a new computer program for detailed offline analysis of visual-spatial perception. *J Neurosci Methods*. 1995;63:75–84.
69. Barra J, Pérennou D, Thilo K, Gresty M, Bronstein A. The awareness of body orientation modulates the perception of visual vertical. *Neuropsychologia*. 2012;50:2492–8.
70. Dichgans J, Held R, Young LR, Brandt T. Moving visual scenes influence the apparent direction of gravity. *Science*. 1972;178:1217–9.
71. Benaim C, Pérennou D a, Villy J, Rousseaux M, Pelissier JY. Validation of a standardized assessment of postural control in stroke patients: the Postural Assessment Scale for Stroke Patients (PASS). *Stroke*. 1999;30:1862–8.

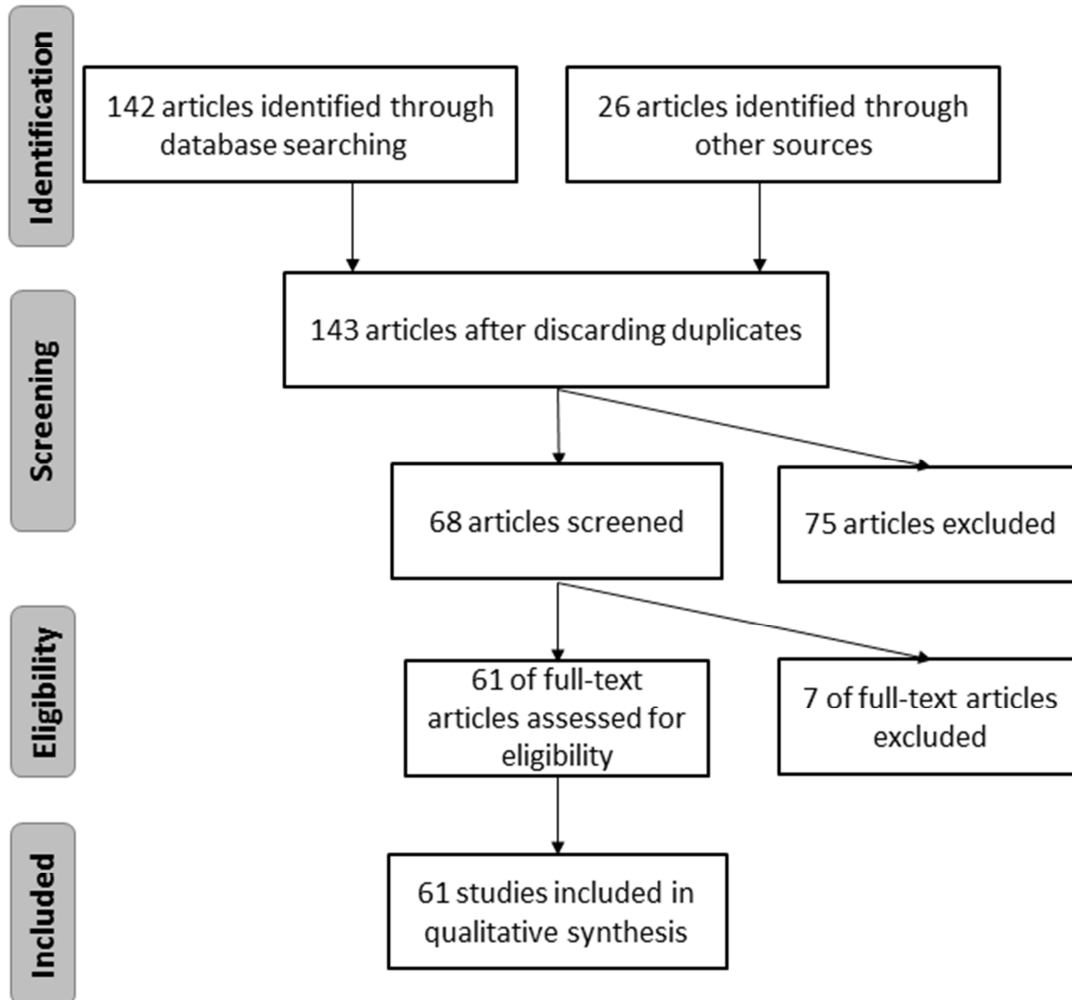
**Table 1.** Stroke localization, post-stroke delay, number of patients and controls reported in the 61 selected studies on visual vertical perception after stroke.

Authors	Journal	Date	Stroke location	Post-stroke delay	Number of patients	Number of controls
Friedman	<i>Brain.</i>	1970	Brainstem, Cerebellar and Hemisphere	-	67	-
Choy	<i>Aust J Physiother.</i>	1980	Hemisphere	Subacute and chronic	40	22
Brandt & Dieterich	<i>Ann N Y Acad Sci.</i>	1992	Brainstem	Subacute and chronic	95	-
Dieterich & Brandt	<i>Ann Neurol.</i>	1992	Brainstem	Acute and subacute	36	-
Dieterich & Brandt	<i>Ann Neurol.</i>	1993	Brainstem	Acute	111	110
Dieterich & Brandt	<i>Neurology.</i>	1993	Hemisphere	Acute	35	-
Brandt et al.	<i>Ann Neurol.</i>	1994	Hemisphere	Acute and subacute	71	-
Kerkhoff & Zoelch	<i>Exp Brain Res.</i>	1998	Hemisphere	Subacute and chronic	41	12
Anastasopoulos & Bronstein	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i>	1999	Hemisphere	Chronic	1	22
Anastasopoulos et al.	<i>Ann N Y Acad Sci.</i>	1999	Hemisphere	-	8	20
Kerkhoff et al.	<i>Neuropsychologia.</i>	1999	Hemisphere	Subacute and chronic	34	22
Karnath et al.	<i>Neurology.</i>	2000	Hemisphere	Acute and subacute	10	5
Yelnik et al.	<i>Stroke.</i>	2002	Hemisphere	Subacute	40	20
Bronstein et al.	<i>Neurology.</i>	2003	Brainstem	-	2	20
Dieterich et al.	<i>Ann N Y Acad Sci.</i>	2005	Brainstem	-	3	-
Saj et al.	<i>Stroke.</i>	2005	Hemisphere	Subacute	8	6
Saj et al.	<i>Stroke.</i>	2005	Hemisphere	Subacute	8	4
Saj et al.	<i>J Neurol.</i>	2005	Hemisphere	Subacute	16	6
Bonan et al.	<i>Neurorehabil Neural Repair.</i>	2006	Hemisphere	Subacute	30	-
Bonan et al.	<i>Arch Phys Med Rehabil.</i>	2006	Hemisphere	Subacute	30	20
Bonan et al.	<i>Ann Readapt Med Phys.</i>	2006	Hemisphere	Subacute	30	23
Johannsen et al.	<i>J Neurol.</i>	2006	Hemisphere	Acute	15	10
Saj et al.	<i>Neuropsychologia.</i>	2006	Hemisphere	Subacute	12	8
Bonan et al.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i>	2007	Hemisphere	Subacute	28	20
Cnyrim et al.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i>	2007	Brainstem	Subacute	50	-
Lafosse et al.	<i>Neuropsychol Rehabil.</i>	2007	Hemisphere	Subacute	37	8
Yi et al.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i>	2007	Brainstem	Subacute and chronic	8	20
Baier et al.	<i>Brain.</i>	2008	Cerebellar	-	31	-

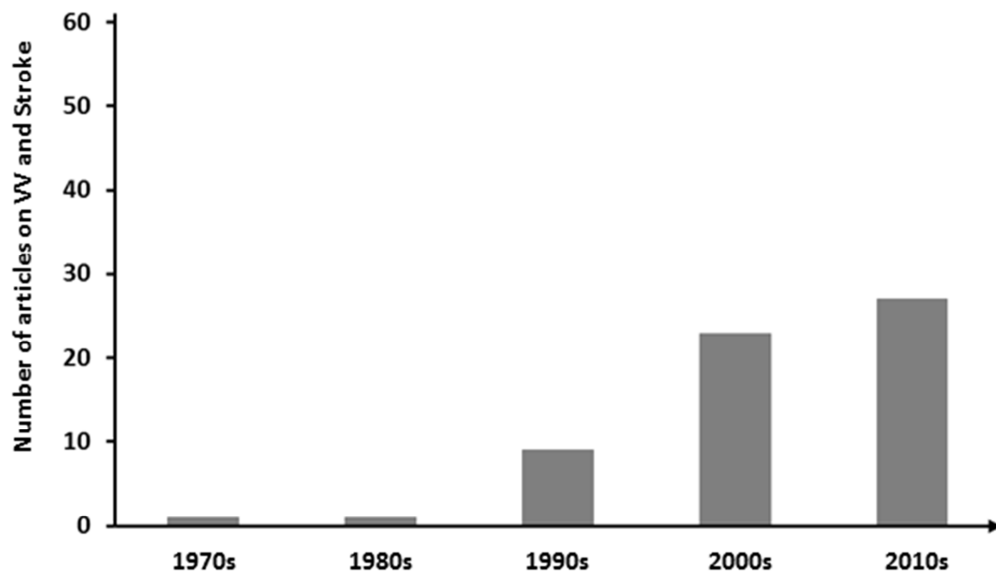
Barra et al.	<i>Stroke.</i>	2008	Hemisphere	Subacute	15	12
Pérennou et al.	<i>Brain.</i>	2008	Brainstem and Hemisphere	Subacute	86 (6/80)	33
Baier et al.	<i>Neurology.</i>	2009	Brainstem + Cerebellar and Cerebellar	Acute	56 (13/43)	-
Barra et al.	<i>Neurology.</i>	2009	Hemisphere	Subacute	22	-
Kim et al.	<i>J Neurol Sci.</i>	2009	Cerebellar	Acute	14	-
Zwergal et al.	<i>Neurology.</i>	2009	Brainstem	Acute	12	30
Barra et al.	<i>Brain.</i>	2010	Hemisphere	Subacute	23	27
Funk et al.	<i>Neuropsychologia.</i>	2010	Hemisphere	Subacute and chronic	24	8
Funk et al.	<i>Neuroscience.</i>	2011	Hemisphere	Subacute	36	12
Paci et al.	<i>Neuropsychol Rehabil.</i>	2011	Hemisphere	Acute and subacute	8	10
Tarnutzer et al.	<i>Schweizer Arch Für Neurol und Psychiatr.</i>	2011	Brainstem, Cerebellar and Thalamus	Acute and subacute	6	7
Tesio et al.	<i>Int J Rehabil Res.</i>	2011	Brainstem and Hemisphere	Subacute	3 (1/2)	22
Utz et al.	<i>Neuroscience.</i>	2011	Hemisphere	Subacute	34	16
Baier et al.	<i>J Neurosci.</i>	2012	Brainstem	Acute	79	-
Baier et al.	<i>J Neurol.</i>	2012	Hemisphere	Acute	66	-
Baier et al.	<i>Neurology.</i>	2012	Hemisphere	Acute	54	-
Frisen et al.	<i>Acta Neurol Scand.</i>	2012	Brainstem and Cerebellar	-	35	10
Saeys et al.	<i>Disabil Rehabil.</i>	2012	Hemisphere	Subacute	32	-
Baier et al.	<i>Brain Behav.</i>	2013	Hemisphere	Acute	27	-
Baier et al.	<i>Stroke.</i>	2013	Hemisphere	-	10	-
Rousseaux et al.	<i>Neurology.</i>	2013	Hemisphere	Subacute	42	-
Braem et al.	<i>Neurophysiol Clin.</i>	2014	Hemisphere	Subacute	16	29
Choi et al.	<i>Cerebellum.</i>	2014	Cerebellar	Acute	27	51
Kim et al.	<i>Clin Neurophysiol.</i>	2014	Brainstem	-	12	-
Yang et al.	<i>Neurology.</i>	2014	Brainstem	Acute	82	-
Choi et al.	<i>Eur J Neurol.</i>	2015	Brainstem	Acute	6	-
Mansfield et al.	<i>Neurosci Lett.</i>	2015	Hemisphere	Chronic	14	10
Oppenländer et al.	<i>Neuropsychologia.</i>	2015	Hemisphere	Subacute	24	-
Piscicelli et al.	<i>Neurorehabil Neural Repair.</i>	2015	Hemisphere	Subacute	36	20
Piscicelli et al.	<i>BMC Neurol.</i>	2015	Hemisphere	Subacute	117	-
Piscicelli et al.	<i>Stroke.</i>	2015	Hemisphere	Subacute	20	-
Rousseaux et al.	<i>Cortex.</i>	2015	Hemisphere	Subacute	46	-
Tarnutzer et al.	<i>Ann Neurol.</i>	2015	Cerebellar	Acute	1	11

Data were ordered according to the date and secondly the authors' name presented in alphabetical order.

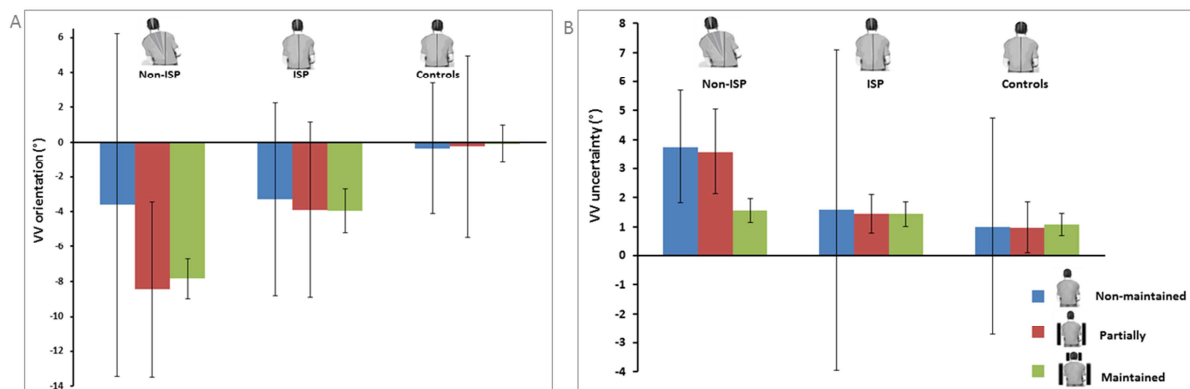
## Figures



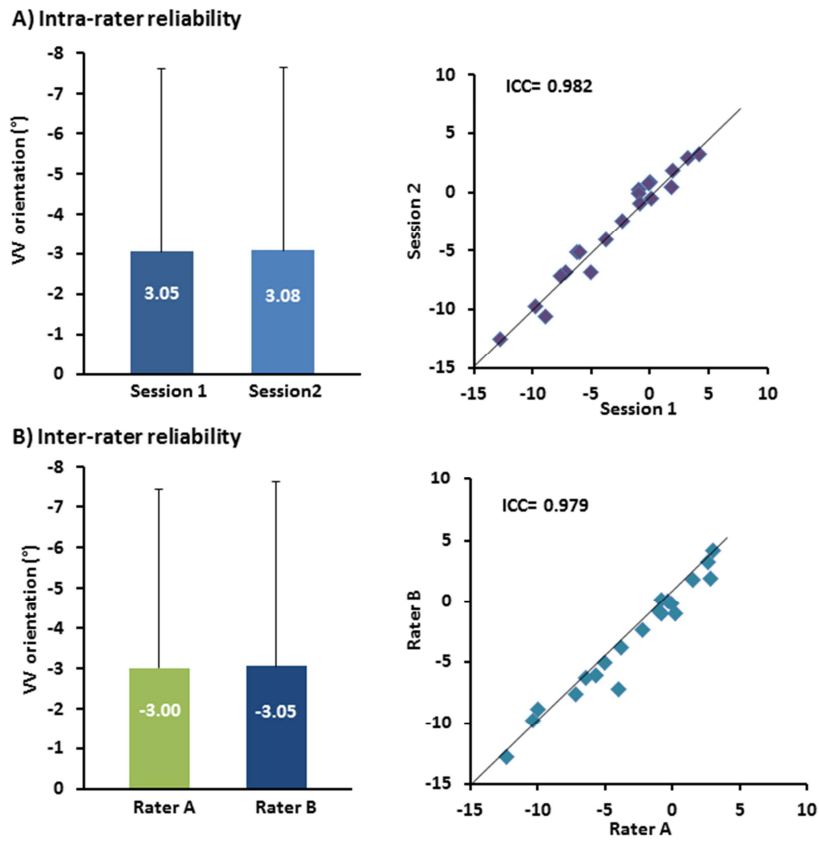
**Figure 1.** Flow diagram



**Figure 2.** Frequency of published studies on VV after stroke over the years, expressed in decades.



**Figure 3.** (A) Visual vertical (VV) orientation and (B) VV uncertainty as a function of different groups of subjects (controls, patients with Independent Sitting Posture [ISP] and without Independent Sitting Posture due to contralesional lateropulsion [Non-ISP]) and different postural setting (non-maintained body, partially maintained body (trunk maintained upright), maintained body (trunk and head maintained upright)). The error bars represent the standard error of the mean. Adapted from Piscicelli et al. [58].



**Figure 4.** (A) Intra-rater reliability and (B) inter-rater reliability of the Visual vertical (VV) orientation assessed on 20 subacute hemisphere stroke patients. The error bars represent the standard error of the mean. ICC= Intraclass Correlation Coefficient. Adapted from Piscicelli et al. [19].



## ARTICLE 6

### PERCEPTION DE LA VERTICALE POSTURALE CHEZ LES PATIENTS PUSHERS APRÈS AVC HÉMISPHERIQUE : POLARITÉ DES BIAIS ET ANALYSE DE L'INCERTITUDE

---

Parmi les différentes modalités d'évaluation du sens de verticalité, les mesures de la perception de la VP sont celles qui sont le mieux corrélées aux troubles de posture, présentant donc un intérêt tout particulier dans l'évaluation des troubles de l'équilibre après AVC. Toutefois, cette mesure est peu utilisée en pratique clinique. A la différence de la VV, les données de la littérature sont divergentes quant à la polarité des biais de perception de la VP après AVC hémisphérique et le débat reste entier, impactant l'interprétation des mécanismes sous-tendant les troubles posturaux de ces patients tels que le syndrome pusher. Une meilleure compréhension de ces mécanismes s'avère pourtant primordiale pour une prise en charge adaptée de ces troubles. Il est intéressant de noter que parmi les quelques études évaluant la perception posturale de la verticale après AVC, seul l'indice d'orientation est analysé sans prise en compte de l'incertitude. Nous rapportons les estimations de la perception de la VP chez 88 patients évalués en phase subaiguë d'un AVC hémisphérique, en analysant pour la première fois, en parallèle, l'orientation et l'incertitude. La VP est mesurée au moyen du *test de la roue* avec une procédure d'évaluation optimisée pour favoriser son intégration dans le soin courant. L'article relatif à ces données est en préparation.

# Postural vertical in pushers after stroke: the bias is not ipsilesional but contralesional, and the uncertainty does not matter

C. Piscicelli, A. Bronstein, D. Pérennou

## ABSTRACT

**Background and aims:** First studies provided opposite results regarding the side of postural vertical (PV) biases in pushers. One common limitation of these studies is that data analysis only concerned PV orientation, and not PV uncertainty. Here we hypothesized that a weak uncertainty is required in pushers, in addition to their huge PV bias, to elicit their imperious need to align their body onto a wrong reference of verticality.

**Methods:** In a first study in 58 healthy participants, we standardized the procedure regarding the starting positions of the device (angle and side) and established normative data for PV orientation (mean of 10 PV estimates) and uncertainty (within subject variability). In a second study, PV orientation and uncertainty were investigated in 88 subacute hemisphere stroke patients.

**Results:** In controls, PV estimates were influenced by the angles ( $F(1, 19)=12.2;p=0.002$ ) and the side ( $F(1,19)=24.7;p<0.001$ ) of starting positions. These findings led to standardize the procedure and normality ranges were: PV orientation from  $-2.5^\circ$  and  $2.5^\circ$ , PV uncertainty below  $3^\circ$ , whatever the age. Three impaired profiles of PV perception emerged after stroke: only abnormal PV uncertainty (24%), only contralesional PV bias (9%) and contralesional PV bias with abnormal uncertainty (18%). No ipsilesional PV bias was found. PV orientation and uncertainty were correlated ( $r=-0.59$ ). However, the contribution of PV uncertainty was not significant to classify patients as pushers (regression coefficient 0.18; $p=0.62$ ) whereas PV orientation contributed to diagnose the pusher behavior (regression coefficient -0.90; $p=0.002$ ), classifying alone correctly 97% of patients.

**Conclusion:** This study proposed a rationale standardized procedure for PV with normative data for orientation and uncertainty criteria, confirmed the contralesional PV biases in hemisphere stroke patients with and without pusher syndrome, without modulation of this latter by PV uncertainty.

**Keywords:** Spatial cognition, stroke, verticality perception, postural disorders, normative data.

## Introduction

In clinical practice, measuring the sense of verticality is becoming part of postural disorders assessments of neurological diseases. If the visual vertical is the most used test to analyze verticality perception [1–7], there is a recent and growing interest for the postural vertical test (PV), due to a strong relationship with postural disorders [5,8], not found with other modalities [9], PV assessment consists of repeated adjustments of body orientation to the vertical in darkness.

A biased PV is supposed to cause the contralesional lateropulsion, a frequent postural behavior after hemisphere stroke (for a review see [9]). Patients align their erect posture on a wrong reference of verticality. In some cases, lateropulsion is associated with a pushing behavior, which is characterized by patients pushing themselves with the strong upper or lower limb to the side opposite the stroke, and by a resistance to any attempt to make them more upright [10], Although an emerging view is that pushing corresponds to the most dramatic postural consequence of an enormous tilt in the postural perception of the vertical [5,11,12], studies by Karnath et al. [11] and Pérennou et al. [5] have reported contradictory results regarding the direction of the PV bias in pushers. In the study by Karnath et al. [11], 5 pushers tested 13 days after stroke experienced their body as ‘upright’ when tilted  $18^\circ$  to the non-hemiparetic (ipsilesional) side of the hemisphere stroke. In the study by Pérennou et al. [5], 6 pushers tested 3 months after stroke felt upright when tilted at  $8.5^\circ$  to the hemiparetic side (side opposite the stroke). Mansfield et al. [12], tested 7 patients with a history of pushing 2.5 years after stroke. Only one displayed a PV bias, contralesional and moderate.

Several explanations may account for these discrepancies. The delay between the stroke and PV testing may explain that the magnitude of PV biases decreases as a

function of time, which would make congruent the three studies by Karnath et al. [11], Pérennou et al. [5] and Mansfield et al. [12]. Patients setting are very different. Body movements were restrained and the body made solidary with the device during the test in Pérennou and Mansfield studies [5,12], whereas legs were freely hanging in Karnath study [11]. This major technical difference might explain the unexpected polarity of PV biases in Karnath study [11], with patients necessarily experiencing different orientation for head, trunk and lower limbs when tilted. Incongruent body segment orientations have been showed to induce aberrant data of verticality perception [7]. Starting tilts from which patients are moved to the opposite side also differed between the three studies, which also might have influenced the results [13–15]. In order to disentangle these discrepancies and clarify the cause of the pushing to propose a rational for rehabilitation, it appears necessary to standardize PV testing and investigate more pushers.

One common limitation of the three studies having assessed PV in pushers or ex-pushers is that data analysis only concerned PV orientation with respect to the lesion side, which reflects the direction perceived as vertical by individuals, and not PV uncertainty (within-subject variability), which reflects the robustness of the internal model of verticality [9]. Analyzing PV uncertainty might explain why some patients show a huge contralesional PV bias, without showing a pushing behavior [5]. Indeed, one cannot exclude that the cause of the pusher behavior could be a pronounced and consistent bias of PV estimates. This low variability (uncertainty), making the PV bias very robust, could be required to elicit the imperious need of pushers to align their body onto a wrong reference of verticality. By definition patients with a huge variability in their PV estimates experience their body upright for various body tilts, so that their need to push themselves away from the Earth vertical could be much less imperious. This

issue was the main objective of the present study in which we investigated both PV orientation and uncertainty in a new series of subacute hemisphere stroke patients, including pushers.

A second objective of the present study was to standardize the procedure used to test PV with the wheel test [5], for a wider use by other teams in clinical and research settings. Since it is known that the angle and the side of the starting position influence PV measure [13–15], one may hypothesize that the estimate of feeling upright should be influenced by the magnitude of the initial tilt from which the wheel is rolled toward the other side, with a symmetrical side effect. Answering this question and determining which starting tilts (angles) are the most relevant for the procedure is an important step to standardize the wheel test for measuring PV. In the seminal study [5], two operators participated to the testing procedure. A third objective of the present study was to simplify the test and look at whether similar results may be found by a unique operator.

These questions were addressed by 2 studies. The methodological issues were investigated in 58 healthy participants, leading to normative values for PV orientation and uncertainty, obtained from a standardized protocol. The clinical issues were addressed by testing a new series of 88 patients (including 8 pushers) as soon as possible after a first hemisphere stroke, and by analyzing in parallel PV orientation and uncertainty for the first time.

## **General method**

### **The wheel test**

The postural perception of the vertical was assessed with the device and the paradigm described in details in Pérennou et al. [5], and now termed the wheel test. Subjects are asked to seat restrained in a wheel like framework and facing along the axis

of rotation in darkness and to estimate their PV by signaling the whole body orientation for which they feel upright, during slow wheel rotations which tilt them rightwards or leftwards (Figure 1). The wheel was manually turned by one operator (DP or CP). After 2 practice trials, 10 PV estimates trials were performed with different starting tilted positions from which the wheel was rolled to the other side, with a same number of trials from the left and from the right. This number of trials correspond to the maximal number of trials used in PV perception studies with stroke patients [5,11,12]. The orientation of the PV was measured by means of an inclinometer with a resolution of 0.5°, indicating 0° for the gravitational vertical, negative values for leftward orientation and positive values for rightward orientation. Two criteria were calculated for each participant: PV orientation and PV uncertainty. PV orientation was calculated by averaging postural orientation perceived as vertical [5] over the 10 trials and PV uncertainty was obtained by averaging the standard deviation of the five trials from left to right and that of the five trials from right to left [14].

\*\*\*\*\*Insert figure 1 about here\*\*\*\*\*

## **Statistical analyses**

Statistical analyses were performed using SPSS 21 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Descriptive statistics were used to characterize the study population using means and SDs when relevant. PV estimates' differences from the vertical (zero) were tested using one sample t-test. The distributions of PV orientation and uncertainty being normal in each study (Kolmogorov-Smirnov test), data were analyzed with parametric statistics. The  $\alpha$  risk was fixed at  $p < 0.05$ . The comparisons between conditions, groups or categorical variables were tested using t tests, ANOVAs or chi-square statistics. The

relationship between continuous variables were analyzed with Pearson correlation, and a logistic regression analysis was run to explain the existence of a pusher behavior from PV orientation and uncertainty.

## **Study 1- Standardization of PV measurements**

### **Participants**

Fifty-eight healthy participants ( $48 \pm 15$  years; 30 males/28 females), without history of neurological or vestibular diseases, volunteered to participate in this study. Their mean weight and height were  $68 \pm 12$  kg (from 45 to 95 kg) and  $171 \pm 9$  cm (from 157 to 188 cm), respectively. All gave their informed consent in accordance with the guidelines of the institutions' ethics committees in accordance with the declaration of Helsinki.

### **Standardisation for PV measurements**

The influence of the starting tilts on PV estimates was tested in the first 20 healthy participants ( $41.6 \pm 12.4$  years; 12 males/ 8 females). Given that the initial tilts used to test PV in the frontal plane vary from  $10^\circ$  to  $50^\circ$  [5,11,12,16–19], two sessions of ten trials were compared, one with small starting tilts (between  $10^\circ$  and  $20^\circ$ ) and the other with big starting tilts (between  $30^\circ$  and  $50^\circ$ ).

To test the influence of starting angles, data were converted before analysis so that a negative value corresponded to a PV estimates tilted in the direction opposite the side of the starting position. This conversion allowed to control the side effect experimentally combined with the magnitude effect.

As for PV orientation, a two-factor ANOVA (magnitudes of starting tilts/sides of starting tilts) showed a positive interaction between the factors 'magnitude' and 'side' of

the starting tilts ( $F(1, 19)=11.01;p=0.004$ ), due to a greater attraction of PV estimates to the side of the initial tilts for big angles. Separate analyses were required for each factor. They showed that both magnitudes and side of the starting positions influenced PV estimates. PV estimates were attracted towards the side of the initial tilt, without asymmetry ( $F(1,19)=24.7;p<0.001$ ;  $-1.3\pm 1.2^\circ$  for left vs  $1.2\pm 1.2^\circ$  for right starting positions), and more tilted when trials started with big angles than with small angles ( $F(1, 19)=12.2;p=0.003$ ;  $1.5\pm 1.4^\circ$  vs  $0.8\pm 0.9^\circ$ ).

As for PV uncertainty, the two-factor ANOVA did not find any effect of starting tilts' magnitude ( $F(1, 19)=1.03;p=0.32$ ) or side ( $F(1, 19)=0.20;p=0.65$ ), without interaction between these two factors ( $F(1, 19)=3.9;p=0.07$ ).

This methodological study confirmed for the PV perception, the well-known modulation of the verticality perception by body inclination [13–15,20–22]. This must be mastered when measuring the PV, by balancing the number of trials starting from left and right tilted positions, as well as the magnitude of these tilts. Starting positions extremely tilted may bias the results and must be therefore avoided.

These findings led us to propose a standardized protocol for measuring PV, with subjects passively tilted to right and left sides alternatively, between  $\pm 15^\circ$  to  $\pm 45^\circ$ , since the magnitude of PV biases over  $15^\circ$  are not so frequent (5). For these particular patients the protocol must be slightly adapted with greater angles for starting positions.

### **Ranges of normality for PV orientation and uncertainty**

The mean PV orientation was  $-0.2\pm 0.8^\circ$  in the 58 healthy participants (min  $-1.9^\circ$  and max  $1.6^\circ$ ), which did not differ from the earth vertical ( $t = -0.81;p=0.42$ ). PV orientation was not influenced by gender ( $F(1, 56)=0.22;p=0.63$ ), age ( $r=0.20;p=0.12$ ),



weight ( $r=0.03$ ;  $p=0.77$ ) or height ( $r=0.04$ ;  $p=0.74$ ) of participants. One thus may propose ranges of normality covering the entire adulthood (22- 87 years) regardless gender or anthropometric characteristics. In order to reduce the risk of classifying some patients with marginal estimates of verticality perception as abnormal due to measurement error, normality ranges of PV orientation was established as  $\text{mean} \pm 2\text{SD} \pm$  measurement accuracy. This normality ranged from  $-2.5^\circ$  to  $+2.5^\circ$  for PV orientation.

The mean PV uncertainty was  $1.7 \pm 0.7^\circ$  in the 58 healthy participants (min  $0.7^\circ$  and max  $4.6^\circ$ ). PV uncertainty was not influenced by gender ( $F(1, 56)=3.85$ ;  $p=0.06$ ), age ( $r=0.04$ ;  $p=0.75$ ), weight ( $r=0.10$ ;  $p=0.43$ ) or height ( $r=0.24$ ;  $p=0.06$ ) of participants. These results allowed to propose a cut-off value of normality covering the entire adulthood (22- 87 years) regardless gender or anthropometric characteristics. In order to reduce the risk of classifying some patients with marginal PV uncertainty as abnormal due to measurement error, the cut-off value of normality for PV uncertainty was determined at the 90<sup>th</sup> percentile + measurement accuracy<sup>o</sup>. This cut off value was  $3^\circ$ .

## **Discussion**

This study yields normative values for both PV orientation and PV uncertainty with the wheel test and a framework to standardize the procedure in the frontal plane. Regarding PV orientation, we confirmed the range of normality obtained from a smaller sample [5]. Regarding PV uncertainty, we determined the cut-off value at  $3^\circ$ . This value is similar to that proposed by Bonan et al. [4] as cut-off value for the uncertainty of the visual vertical. These normative data are valid for common anthropometric features and whatever the subject's gender, from 20 to 75 years old, in agreement with a previous study [19].

## **Study 2- PV orientation and uncertainty in pushers and non-pushers**

This study aimed at investigating PV perception in terms of orientation and uncertainty in a new series of subacute hemisphere stroke patients, including pushers, tested by one operator only.

### **Methods**

This is a retrospective analysis of data of 88 patients undergoing neuro-rehabilitation after a hemisphere stroke, and in whom PV was routinely tested prospectively by the same operator (CP). According to French law, as a non-interventional (observational) study on patients, this research did not require approval by an ethical committee.

All patients included for the analysis had experienced a single recent ( $5.6 \pm 2.6$  weeks) haemorrhagic (25) or ischemic (63) hemisphere stroke as demonstrated by MRI, without any selection regarding the affected arterial territory. Eight patients showed a contralesional pusher behaviour according to Davies [10]. Patients with neuropathy, psychiatric disorders, or major comprehension problems dementia were not included, nor were those with unstable medical problems. For aphasic patients, a code answer was easily set-up to circumvent verbal response modality.

PV perception was assessed with the standardized procedure determined in the first study of this paper. We were able to measure PV in 88/98 (89.8%) consecutive stroke patients tested ( $61.5 \pm 14$  years; 57 males / 31 females; 48 left - and 40 right-sided lesions). Among the 10 patients in whom we failed to measure PV; 2 patients refused to be tested because of nyctophobia; 3 could not be correctly installed due to postural deformities, despite physiotherapist assistance; 3 appeared spatially lost with aberrant data and 2 were not evaluable due to severe Wernicke aphasia. This high percentage of

patients tested with reliability confirms that testing PV with the wheel paradigm is possible in most subacute stroke patients. After sign transformation according to the lesion side in patients, a negative PV value corresponded to a rotation relative to the true vertical toward the side opposite the stroke. Patients were categorized as having normal or abnormal PV perception, first in orientation (from  $-2.5^{\circ}$  to  $2.5^{\circ}$ ) and secondary in uncertainty ( $> 3^{\circ}$ ), according to normal ranges obtained in study 1.

## Results

### *Four patterns of PV abnormalities*

Individual data ranked according to normative data for PV orientation and uncertainty are shown in Figure 2. Within the 88 patients tested, 27% showed an abnormal PV orientation and 42.1% showed an abnormal PV uncertainty (Table 1). Among the 64 (73%) patients with normal PV orientation, most (43, 67%) also showed normal PV uncertainty (mean PV orientation  $-0.01 \pm 0.8^{\circ}$  and uncertainty  $1.6 \pm 0.5^{\circ}$ ) but 21 (33%) showed an increased PV uncertainty (mean PV orientation  $-0.1 \pm 1.4^{\circ}$  and uncertainty  $3.8 \pm 0.7^{\circ}$ ). Twenty-four patients (27%) showed a tilted PV orientation always towards the side opposite the hemisphere stroke (average  $-6 \pm 2.8^{\circ}$ ); 8 (9.1%) without increase in PV uncertainty (mean PV orientation  $-4.8 \pm 1.5^{\circ}$  and uncertainty  $2.1 \pm 0.7^{\circ}$ ), and 16 (18.2%) with an increased PV uncertainty (mean PV orientation  $-6.9 \pm 3^{\circ}$  and uncertainty  $5.2 \pm 1.4^{\circ}$ ). No ipsilesional PV bias was found. Table 1 presents the features of the four patients' sub-groups broke down according to PV patterns. These 4 groups did not differ in age ( $F(3, 84)=0.46; p=0.70$ ), gender (all  $p>0.08$ ), stroke etiology (all  $p>0.5$ ) or time since stroke ( $F(3, 84)=1.63; p=0.18$ ). They differed in lesion side, with more right-sided lesions in patients with contralesional PV bias and abnormal

uncertainty than in other patients sub-groups (all  $p < 0.01$ ); the others sub-groups did not differ (all  $p > 0.25$ ).

\*\*\*\*\* Insert figure 2 and table 1 about here\*\*\*\*\*

The covariation between PV orientation and uncertainty are presented in Figures 3 and 4. Both variable were inversely correlated ( $r = -0.59$ ;  $p < 0.001$ ), one explaining alone 34.8% of the variance of the other variable. The uncertainty was more frequently abnormal (16/24 vs. 21/64;  $\chi^2 = 8.21$ ;  $p = 0.004$ ) and greater ( $4.2 \pm 1.9^\circ$  vs  $2.3 \pm 1.2^\circ$ ;  $F(1, 86) = 29.06$ ;  $p < 10^{-4}$ ) in patients with a biased PV than in patients with a normal PV orientation. However normalizing PV uncertainty according to PV orientation considerably decreased the variations of PV uncertainty between patients. These results attenuated the relevance of analyzing PV uncertainty in addition to PV orientation. (Figure 4)

\*\*\*\*\* Insert figures 3 and 4 about here\*\*\*\*\*

#### *PV in pushers*

All eight patients with a pusher behavior showed a contralesional PV bias meaning that they experienced upright when tilted to the hemiparetic side, associated with an increased uncertainty for 7 of them (see Figure 3). PV orientation was much more tilted in the 8 pushers ( $-8.8 \pm 2.9^\circ$ ) than in the 80 other patients ( $-1.1 \pm 2.2^\circ$ ;  $t(86) = 9.2$ ;  $p < 0.001$ ) and twice more tilted than in the other 16 patients with a PV bias but without pusher behavior ( $-4.9 \pm 1.5^\circ$ ,  $t(22) = 4.4$ ;  $p < 0.001$ ). Interestingly, PV uncertainty was greater in pushers ( $5.4 \pm 2.1^\circ$ ) than in other patients ( $5.4 \pm 2.1^\circ$  vs

$2.6 \pm 1.3^\circ$ ;  $t(86) = -5.3$ ;  $p < 0.001$ ) and also greater in pushers than in other patients with a biased PV but without pusher behavior ( $3.6 \pm 1.5^\circ$ ;  $t(22) = -2.42$ ;  $p = 0.02$ ).

When PV orientation of pushers and non-pushers was compared by controlling for PV uncertainty (covariate), PV remained more tilted in pushers than in the 80 patients without pusher behavior ( $F(1,85) = 44.2$ ;  $p < 0.001$ ), and also more tilted in pushers than in the 16 other patients with a biased but PV without pusher behavior ( $F(1,21) = 11.3$ ;  $p = 0.002$ ). This is a first indication that the pushing behavior results from an abnormal PV orientation and not from an abnormal PV uncertainty. To better understand whether or not PV uncertainty bring some additional information to explain the pusher behavior, we run a backward stepwise logistic regression testing the relative contributions of PV orientation and uncertainty to classify patients as pushers or non-pushers. The contribution of PV uncertainty was not significant to classify patients as pushers (regression coefficient 0.18;  $p = 0.62$ ). Only PV orientation contributed to diagnose the pusher behavior (regression coefficient -0.90;  $p = 0.002$ ), classifying alone correctly 97% of patients.

## **Discussion**

In this large series of consecutive in-patients undergoing rehabilitation after a hemisphere stroke, we were able to measure PV in 90%. This indicates the very good feasibility of the wheel test, in sitting. If one combines our seminal study [5] with the present one, the PV has been assessed with the wheel test in 168 hemisphere subacute stroke patients by four different evaluators in four different hospitals of two countries (UK and France) participated to these assessments. This makes our results robust.

When present, biases of PV are always contralesional in non-pushers as in pushers with a hemisphere stroke, indicating that patients experience upright tilted to

the hemiparetic side. Mansfield et al. [12] also reported a contralesional PV bias in stroke patients tested at a chronic phase, including one patient with a history of pushing. This contralesional bias of the PV is congruent with that found for the visual vertical in almost all studies [1–7]. This is also congruent with studies having reported a backward tilt in the PV of subjects showing a natural [8] or an experimental [23] retropulsion. These findings invalidated the interpretation given by Karnath et al. of the pusher behavior [11], as well as subsequent hypothesis driven recommendations for rehabilitation. Pushers don't push themselves away from their subjective vertical to make an idiosyncratic postural response. They make a postural response in order to control their balance and so actively align their erect posture with a verticality reference tilted to the side opposite the stroke [5,24,25].

Due to difficulty experienced in making a clinical diagnosis of pushing since the subjective manual assessment of the pushing and of the resistance is a potential cause of error [26], we identified 'pushers' as patients who clearly met the three criteria initially defined by Davies [10]: they showed a whole body lean (lateropulsion), used their non-paretic limbs to actively push their body into a tilted position, and resisted any attempted to make them upright. Beyond the pusher behavior, the present study confirmed the existence of a continuum in PV orientation after hemisphere stroke, from mild to pronounced bias [5]. However, although we used similar ranges of normality for PV orientation as Pérennou et al. [5], contralesional PV biases were less frequent in the present study (27.2% vs 42.5 %). This lower frequency was probably due to a lower prevalence of right hemisphere strokes in the present study (45.4% vs 67.5%), known to cause more frequent and severe PV biases than left hemisphere stroke [5].

The novelty of the present study was to analyzed PV uncertainty as a possible modulator of the pushing behavior, for a given PV bias. We hypothesized that, in

addition to a pronounced contralesional bias in PV estimates, the cause of the pusher behavior could require low within-subject variability, meaning that the PV bias is very consistent. This might have been a condition to elicit the imperious need of pushers to align their body onto a wrong reference of verticality. Indeed patients with a huge variability in their PV estimates experience their body upright for various body tilts, so that their need to push themselves away from the Earth vertical might be much less imperious. This study did not confirm this hypothesis since the logistic regression run to explain the pusher behavior showed an exclusive contribution of PV orientation, and no significant contribution of PV uncertainty. We also showed that PV uncertainty was partly mathematically related to PV orientation, the within-subject variability of PV estimated logically increasing with the magnitude of the PV bias. This is an intuitive result for patients with a huge bias, for whom the variations between estimates might be interpreted with respect to the magnitude of the bias. Variations of  $3^\circ$  around  $15^\circ$  of PV and variations of  $3^\circ$  around the Earth vertical must not be interpreted as the same manner.

Regardless of any PV bias, many patients of the present study showed an increased PV uncertainty. Further studies will have to take this finding into account, and explore what is the consequence of an isolated PV uncertainty on postural and gait recovery.

## **General discussion**

The two companion studies gathered in this paper brought novel findings on the way to measure the PV after hemisphere stroke, and on the way to interpret the results. In addition, this study replicated our first one [5] with the added value of analyzing in parallel PV orientation and uncertainty. Our results showed that PV biases were always

contralesional and that pushing may not be explained by a PV uncertainty. No ipsilesional PV bias was found within 168 patients tested in these two studies taken together, which should definitively close the debate regarding the polarity of PV bias after a hemisphere stroke [5,11].

The confirmation of the polarity of PV bias after hemisphere stroke and especially of the existence of severe contralesional PV bias in patients with pusher syndrome is a key finding that clarifies the underlying mechanisms of this postural behavior. Pushers make a postural response in order to control their balance and so actively align their erect posture with a verticality reference tilted to the side opposite the stroke.

Future research on PV perception after stroke can rely on more standardized assessment procedure with the wheel test which requires a symmetric assessment protocol, balanced regarding the magnitude of the initial tilt of the wheel with angles between 15° to 45° to master the influence of the starting position. These angle values seem coherent since in the 168 patients tested with the wheel test, only few patients (5%) presented a PV bias greater than the minimum angle value of 15° [5]. In these rare cases, the protocol must be adapted. In these assessment conditions, normative data for PV orientation, established on a large sample were confirmed ranging from -2.5° to 2.5° and specified for PV uncertainty with a cut-off value of 3°. These ranges of normality hold for subjects aged between 20 to 75 years old, with common height and weight, whatever the gender.

## **Conclusion**

The two studies presented in this paper contributed to optimize the procedure for assessing PV perception, confirmed the contralesional PV biases after hemisphere



stroke in patients with and without pusher syndrome, and revealed that PV uncertainty has no influence on the modulation of the pusher behavior. PV uncertainty bring however some additional information on the sense of verticality which impact on balance and gait recovery after stroke should be further investigated

### **Disclosure**

The authors report no disclosures relevant to the manuscript.

### **Source of Funding**

No

## References

- [1] Brandt T, Dieterich M, Danek A. Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol* 1994;35:403–12.
- [2] Kerkhoff G. Multimodal spatial orientation deficits in left-sided visual neglect. *Neuropsychologia* 1999;37:1387–405.
- [3] Saj A, Honoré J, Bernati T, Coello Y, Rousseaux M. Subjective visual vertical in pitch and roll in right hemispheric stroke. *Stroke* 2005;36:588–91.
- [4] Bonan I, Hubeaux K, Gellez-Leman M, Guichard J, Vicaud E, Yelnik A. Influence of subjective visual vertical misperception on balance recovery after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:49–55.
- [5] Pérennou D, Mazibrada G, Chauvineau V, Greenwood R, Rothwell J, Gresty M, et al. Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: A causal relationship? *Brain* 2008;131:2401–13.
- [6] Baier B, Suchan J, Karnath H, Dieterich M. Neural correlates of disturbed perception of verticality. *Neurology* 2012;78:728–35.
- [7] Piscicelli C, Barra J, Sibille B, Bourdillon C, Guerraz M, Pérennou DA. Maintaining Trunk and Head Upright Optimizes Visual Vertical Measurement After Stroke 2015;22.
- [8] Manckoundia P, Mourey F, Pfitzenmeyer P, Hoecke J Van, Pérennou D. Is backward disequilibrium in the elderly caused by an abnormal perception of verticality? A pilot study. *Clin Neurophysiol* 2007;118:786–93.
- [9] Pérennou D, Piscicelli C, Barbieri G, Jaeger M, Marquer A, Barra J. Measuring verticality perception after stroke: Why and how? *Neurophysiol Clin* 2014;44:25–32.
- [10] Davies P. *Step to follow: a guide to the treatment of adult hemiplegia*, 1985, p. New

York: Springer.

- [11] Karnath H, Ferber S, Dichgans J. The origin of contraversive pushing: evidence for a second graviceptive system in humans. *Neurology* 2000;55:1298–304.
- [12] Mansfield A, Fraser L, Rajachandrakumar R. Is perception of vertical impaired in individuals with chronic stroke with a history of “ pushing ”? *Neurosci Lett* 2015;590:172–7.
- [13] Bisdorff A, Wolsley C, Anastasopoulos D, Bronstein A, Gresty M. The perception of body verticality (subjective postural vertical) in peripheral and central vestibular disorders. *Brain* 1996;119:1523–34.
- [14] Barbieri G, Gissot AS, Pérennou D. Ageing of the postural vertical. *Age* 2010;32:50–60.
- [15] Barra J, Pérennou D, Thilo K, Gresty M, Bronstein A. The awareness of body orientation modulates the perception of visual vertical. *Neuropsychologia* 2012;50:2492–8.
- [16] Clark B, Graybiel A. Perception of the postural vertical in normals and subjects with labyrinthine defects. *J Exp Psychol* 1963;65:490–4.
- [17] Anastasopoulos D, Bronstein A, Haslwanter T, Fetter M, Dichgans J. The role of somatosensory input for the perception of verticality. *Ann N Y Acad Sci* 1999;871:379–83.
- [18] Joassin R, Bonniaud V, Barra J, Marquer A, Pérennou D. Somaesthetic perception of the vertical in spinal cord injured patients: a clinical study. *Ann Phys Rehabil Med* 2010;53:568–74.
- [19] Bergmann J, Kreuzpointner M, Krewer C, Bardins S, Schepermann A, Koenig E, et al. The subjective postural vertical in standing: reliability and normative data for healthy subjects. *Atten Percept Psychophys* 2015;77:953–60.

- [20] Barra J, Marquer A, Joassin R, Reymond C, Metge L, Chauvineau V, et al. Humans use internal models to construct and update a sense of verticality. *Brain* 2010;133:3552–63.
- [21] Tarnutzer A, Bockisch C, Straumann D. Roll-dependent modulation of the subjective visual vertical: contributions of head- and trunk-based signals. *J Neurophysiol* 2010;103:934–41.
- [22] Guerraz M, Navarro J, Ferrero F, Cremieux J, Blouin J. Perceived versus actual head-on-trunk orientation during arm movement control. *Exp Brain Res* 2006;172:221–9.
- [23] Barbieri G, Gissot AS, Fouque F, Casillas JM, Pozzo T, Pérennou D. Does proprioception contribute to the sense of verticality? *Exp Brain Res* 2008;185:545–52.
- [24] Pérennou D, Amblard B, Leblond C, Pélissier J. Biased postural vertical in humans with hemispheric cerebral lesions. *Neurosci Lett* 1998;252:75–8.
- [25] Pérennou DA, Amblard B, Laassel EM, Benaim C, Heacuterisson C, Peacutelissier J. Understanding the pusher behavior of some stroke patients with spatial deficits: A pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:570–5.
- [26] Baccini M, Paci M, Nannetti L, Biricolti C, Rinaldi L a. Scale for contraversive pushing: cutoff scores for diagnosing “pusher behavior” and construct validity. *Phys Ther* 2008;88:947–55.

## Table

**Table 1.** Characteristics of the 88 hemisphere stroke patients classified according PV orientation and uncertainty criteria

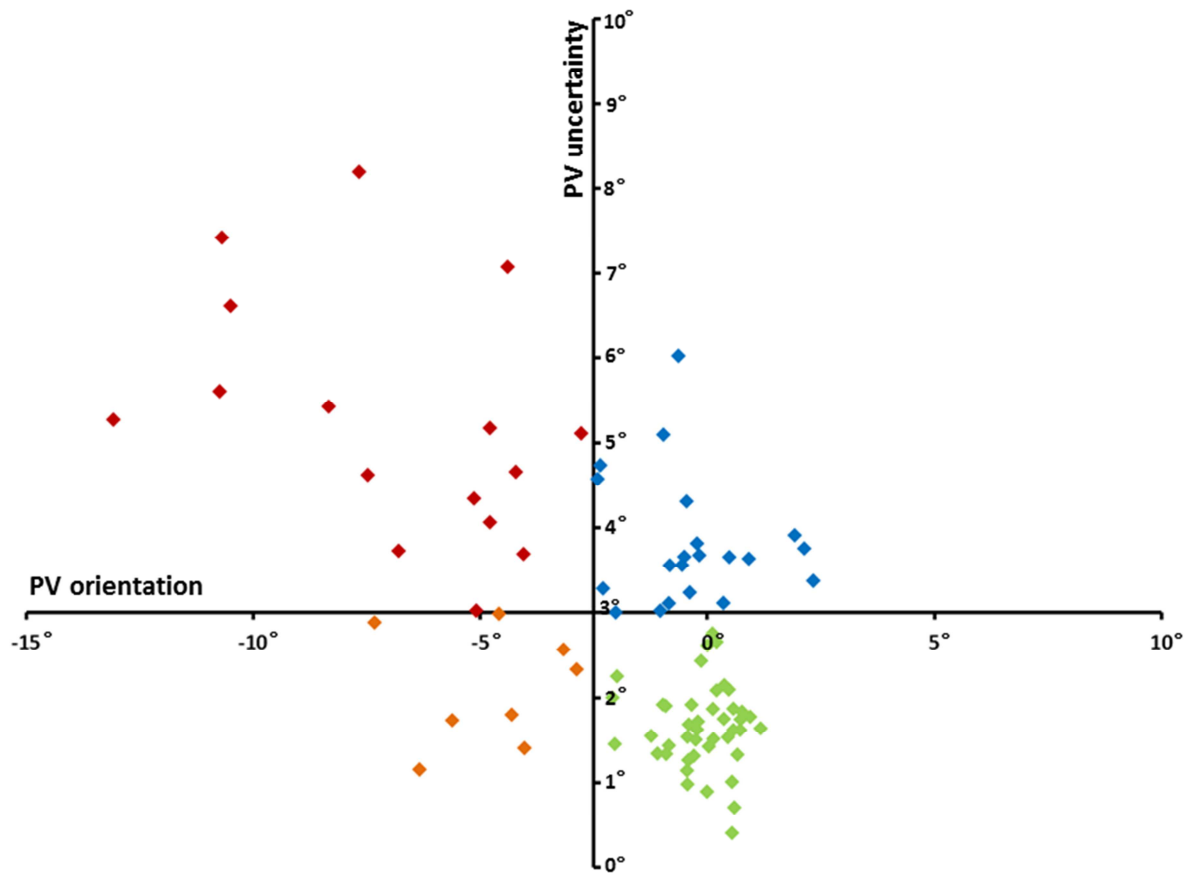
PV Orientation	No bias (73%)		Contralesional bias (27%)		Ipsilesional bias (0%)	
	Normal	Abnormal	Normal	Abnormal	Normal	Abnormal
PV uncertainty						
Number of patients (%)	43 (48.8)	21 (23.9)	8 (9.1)	16 (18.2)	0 (0)	0 (0)
Age (years)	59.7 (13)	63.1 (18)	61.7 (10.8)	64 (18)	-	-
Gender	13F/30M	11F/10M	2F/6M	5F/11M	-	-
Lesion side	14R/29L	10R/11L	2R/6L	14R/2L	-	-
Etiology	12H/31I	6H/15I	2H/6I	5H/11I	-	-
Time since lesion (weeks)	5.3(2.3)	5.1 (2.3)	7 (4.6)	6.3 (2.9)	-	-
Pushing, prevalence (%)	0	0	12.5	43.75	-	-
Mean PV orientation (°)	-0.01(0.08)	-0.1 (1.4)	-4.8 (1.5)	-6.9 (3.1)	-	-
Mean PV uncertainty (°)	1.6 (0.5)	3.8 (0.7)	2.1 (0.7)	5.2 (1.4)	-	-

Data are number or mean (SD) unless indicated. No bias: PV orientation between  $-2.5^{\circ}$  and  $2.5^{\circ}$ ; Contralesional bias: PV orientation  $<-2.5^{\circ}$ ; Ipsilesional bias: PV orientation  $> 2.5^{\circ}$ ; Normal: PV uncertainty  $< 3^{\circ}$ ; Abnormal: PV uncertainty  $> 3^{\circ}$ ; F: female; M: male; R: right lesion side; L: left lesion side; H: hemorrhage; I: ischemia.

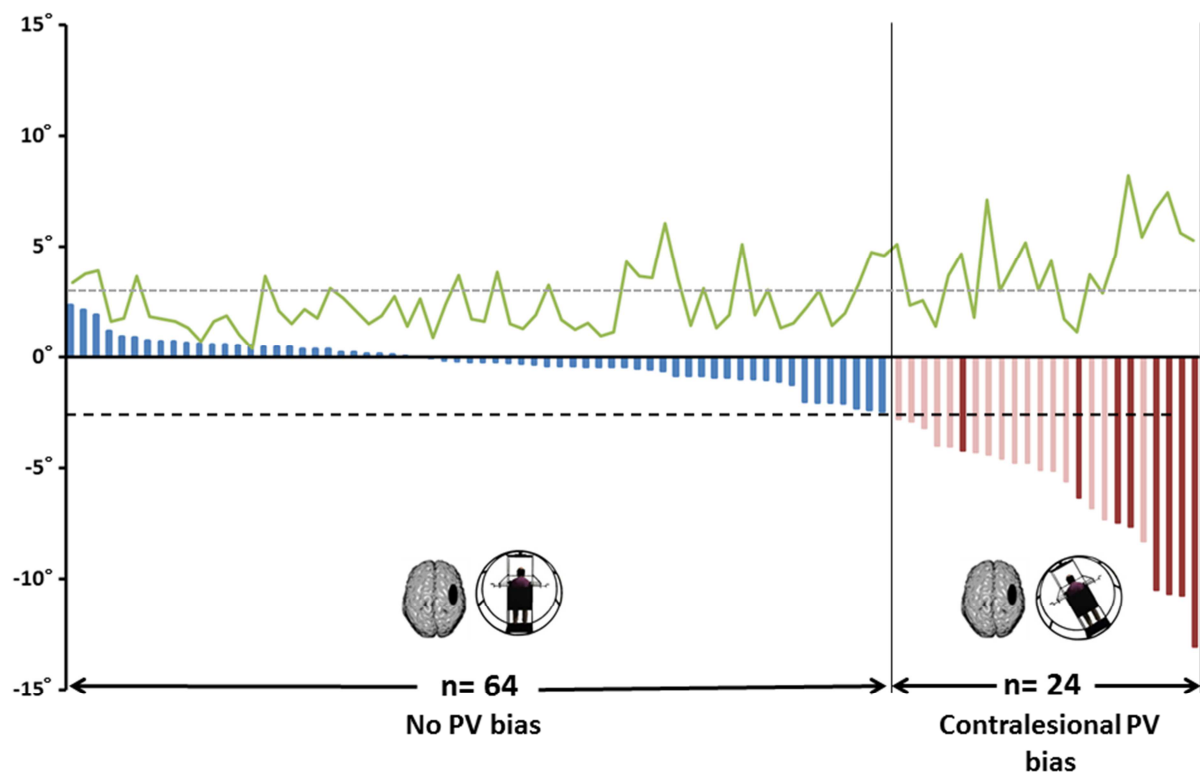
## Figures



**Figure 1.** The wheel test for measuring PV. For more details see Pérennou et al. [5].

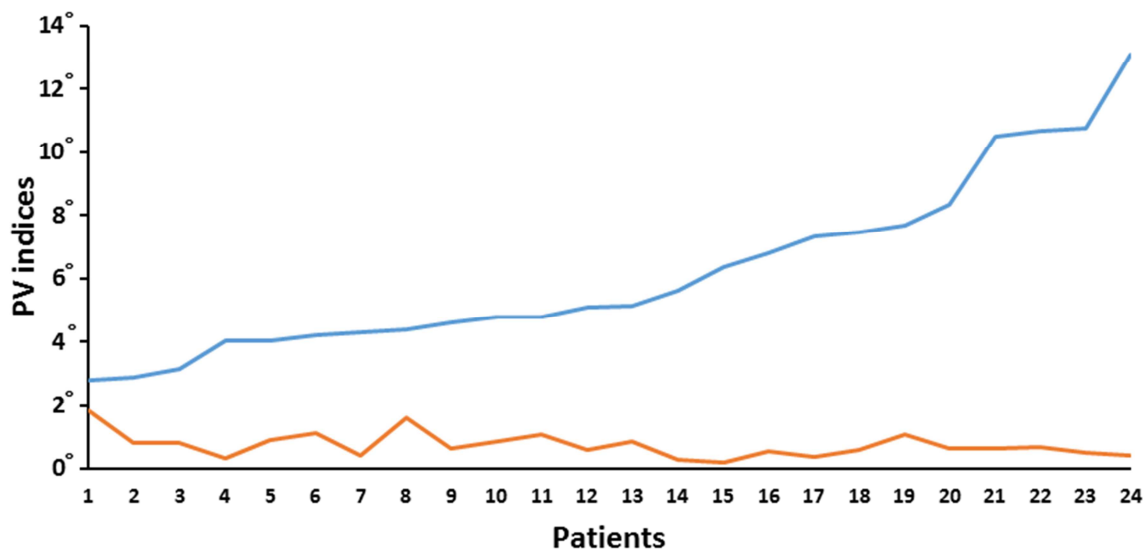


**Figure 2.** Four patterns of PV perception. Individual data ranked according to normative data for PV orientation (x-axis) and PV uncertainty (y-axis) expressed in degrees. Patients with normal PV perception (orientation and uncertainty) are represented in green. Patients with abnormal PV orientation and uncertainty are in red. Patients with uncertain PV perception without bias are represented in blue. Patients with contralesional biased PV without abnormal uncertainty are represented in orange.



**Figure 3.** Individual data combining PV orientation and uncertainty in 88 subacute hemisphere stroke patients. Patients are categorized as having normal PV perception (in blue) or contralesional PV bias (in light pink) according to normality ranges indicated by dark dashed line ( $-2.5^\circ$ ). The eight patients showing a pusher behavior are represented by red bars. Corresponding values of PV uncertainty are presented by the green curve with the cut-off value of normality indicated by gray dashed line ( $3^\circ$ ).





**Figure 4.** Ratio PV uncertainty/ PV orientation (in orange) as a function of PV orientation (in blue) in the 24 patients with a PV bias (expressed in absolute error). Normalizing PV uncertainty according to the magnitude of PV biases considerably decreased the variations of PV uncertainty patients. PV indices=ratio PV uncertainty/PV orientation.

## DISCUSSION

---

La perception posturale de la verticale a été relativement peu étudiée après AVC (Karnath et al., 2000 ; Lafosse et al., 2004 ; Pérennou et al., 2008 ; Mansfield et al., 2015), d'une part car les paradigmes d'évaluation sont moins accessibles à la pratique clinique mais aussi car, sur les rares études, les données sont divergentes donnant lieu à des interprétations différentes des mécanismes sous-tendant la latéropulsion et le syndrome pusher (Karnath et al., 2000; Pérennou et al., 2008). Dans notre étude, nous confirmons l'existence de biais contralésionnels de la perception de la VP, sans aucun biais ipsilésionnel retrouvé chez une large cohorte de patients victimes d'un AVC hémisphérique. Ces données devraient permettre de clore le débat concernant la polarité des biais de VP après AVC hémisphérique (Karnath et al., 2000; Pérennou et al., 2008) et confortent l'interprétation des troubles posturaux latéraux après AVC (Pérennou et al., 1998; Pérennou et al., 2008). Le syndrome pusher serait la manifestation clinique d'un biais contralésionnel du sens de verticalité (Pérennou et al., 1998; Pérennou et al., 2008), le patient alignant inconsciemment son corps sur une représentation contralésionnellement biaisée de la verticale. Le caractère novateur de notre étude était d'analyser le critère incertitude comme un facteur pouvant moduler la manifestation du syndrome pusher. Nous faisons l'hypothèse que le syndrome pusher résulterait d'un biais de la VP sévère mais également consistant (faible incertitude de VP). Nos analyses ne confirment pas cette hypothèse, avec une contribution non significative du critère incertitude à l'existence d'un syndrome pusher, à la différence de l'indice d'orientation.

La fréquence des biais contralésionnels dans notre étude est toutefois moindre que dans l'étude de Pérennou et al. (Pérennou et al., 2008) probablement du fait d'une proportion plus équilibrée entre les lésions droites et gauches dans notre étude. On peut supposer que l'organisation de l'urgence vasculaire ces dernières années avec la thrombolyse, améliorant le pronostic clinique, permet de tester des patients qui antérieurement n'auraient probablement pas été évaluables du fait de la sévérité des séquelles notamment langagières.

Dans un objectif de pouvoir développer l'utilisation de cette mesure en routine clinique pour l'évaluation des troubles de l'équilibre en pathologie neurologique, nous avons proposé une procédure d'évaluation impliquant un plan équilibré droite-gauche et contrebalançant des angles entre 15° et 45° pour contrôler l'effet de la position de départ sur la mesure. Nous avons identifié pour ce protocole d'évaluation des valeurs normatives, qui confirment les rangs de normalité de l'indice d'orientation (Pérennou et al., 2008) et spécifient pour la première fois, une valeur seuil pour interpréter le critère incertitude. Les valeurs proposées semblent valables quels que soient l'âge, le genre, le poids et la taille des sujets. Nos conclusions sont en accord avec celles d'une étude récente évaluant la VP en position debout (Bergmann et al., 2015). Toutefois, le vieillissement physiologique des systèmes visuels, vestibulaires et somesthésiques (Lord et al., 1996), impliqués dans la construction et la mise à jour du sens de verticalité, appelle à approfondir ces premières données. L'AVC étant une maladie frappant majoritairement les sujets âgés, l'étude de larges cohortes de sujets d'âges différents et notamment d'âges avancés, permettrait de conforter ces conclusions. L'analyse des comportements au regard de ces données normatives permet d'identifier des profils d'altération différents intégrant pour la première fois la notion de robustesse du modèle

interne de verticalité, dont la signification clinique reste cependant à déterminer. Parmi ces différents profils, on retrouve une prédominance nette de lésions droites chez les patients avec le profil d'altération le plus sévère, incluant un biais et une incertitude anormale de la VP, alimentant l'idée d'une spécialisation hémisphérique droite du sens de verticalité.

## ARTICLE 7

### ÉTUDE DU NOMBRE D'ESSAIS NÉCESSAIRES POUR UNE HAUTE FIABILITÉ INTER-ESSAIS DE LA MESURE DE LA VERTICALE POSTURALE APRÈS AVC

---

La VP consiste en des ajustements répétés de l'orientation du corps sur l'orientation de la verticale. Les indices d'orientation et d'incertitude, caractérisant la perception de la VP pour un individu donné, sont calculés sur la base des différents essais réalisés. Parmi les quelques études évaluant la VP dans le plan frontal après AVC, le nombre d'ajustements varie entre 6 et 10 essais, sans aucun consensus ni justification du choix de ce paramètre. Dans cette étude observationnelle portant sur une large cohorte de patients présentant un 1<sup>er</sup> AVC hémisphérique, nous avons cherché à identifier le nombre d'essais nécessaires pour obtenir un résultat fiable de la VP tout en adaptant l'évaluation aux capacités attentionnelles des patients évalués en phase subaiguë d'un AVC. L'article relatif à ces données a été soumis sous la forme d'une *Technical Note*.

# Assessing the postural vertical: how many trials are required?

C. Piscicelli, S. Nadeau, J. Barra, D. Pérennou

## ABSTRACT

**Background:** The postural vertical (PV) consists of repeated adjustments of body orientation to the vertical in darkness. How many trials are required to reach consistency in this measure? This question must be addressed to use PV with reliability, especially to understand lateropulsion and pushing behaviors after stroke.

**Methods:** PV perception was assessed (10 trials) in 100 patients undergoing rehabilitation after a first recent hemisphere stroke. The intraclass correlation coefficient (ICC) and standard error of measurement (SEM) were calculated.

**Results:** PV assessment required 10 trials to reach high inter-trial reliability in patients with contralesional PV bias (n= 24, mean PV  $-6.2 \pm 2.8^\circ$ , ICC=0.90, SEM=2.59°) and in patients with normal PV orientation (n= 76, mean PV  $-0.15 \pm 1.03^\circ$ , ICC=0.86, SEM=1.31°). With a minimum of 6 trials, less than 10% of patients were misclassified. Under 6 trials there is a risk of aberrant result: we found several ipsilesional biases which disappeared when 10 estimates were averaged.

**Conclusions:** Ten trials are required to adequately measure PV orientation in subacute hemisphere stroke patients.

**Keywords:** verticality perception, spatial cognition, stroke, postural disorders, repeatability.

## **Background**

Verticality perception measurement has been being increasingly used as a routine clinical assessment to identify alteration of verticality perception as a possible cause of postural disorders after stroke [1]. The postural vertical (PV) is the modality of verticality perception which is the most closely related to postural disorders [2,3]. PV assessment consists of repeated adjustments of body orientation to the vertical in darkness from which the mean orientation perceived as vertical (PV orientation) is calculated [2–5].

After hemisphere stroke, PV perception has been assessed either with 6 [3,6] or 10 trials [2,4]. No studies have ever justified the choice of these numbers except for using even trials allowing to counterbalance the leftward and rightward initial tilt to reduce the effect of the body starting position on PV measurement [7,8].

The purpose of this study was to determine the number of adjustments required to achieve a high inter-trial reliability for PV perception measurement, on 100 hemisphere stroke patients. This will allow recommending a specific standardized protocol providing reliable PV perception measure for clinical practice and research.

## **METHODS**

### **Patients**

We performed a prospective observational study including 100 consecutive subacute stroke patients ( $62 \pm 14$  years; 32 females, 68 males; 55 left- and 45 right-sided lesions) admitted to a neuro-rehabilitation unit over 3 years and assessed for the first time in PV perception. All patients included had experienced a single recent ( $5.6 \pm 2.6$  weeks) haemorrhagic (26) or ischemic (74) hemisphere stroke without any selection regarding the affected arterial territory. The study was performed in compliance with the Helsinki Declaration. All patients provided informed consent. According to French law, as a non-interventional (observational) study, this research did not require approval by an ethics committee.

### **PV assessment**

PV was assessed with the device and the paradigm described in details in Pérennou et al.[2]. Subjects sat restrained in a wheel like framework in darkness and they were asked to estimate their PV by signaling the whole body orientation for which

they feel upright. The wheel was slowly and manually turned by one operator (CP), to right and left sides alternatively, between  $\pm 15^\circ$  to  $\pm 45^\circ$ . After two training trials, ten trials were performed in agreement with the literature [2–4]. PV orientation was measured by means of an inclinometer with a resolution of  $0.5^\circ$ , indicating  $0^\circ$  for the gravitational vertical, negative values for leftward orientation and positive values for rightward orientation.

For each patient, we calculated the mean PV orientation [2] over the 10 trials. Consistent with standards, after sign transformation according to the lesion side, a negative value corresponded to a contralesional bias. Patients were classified as having normal PV perception (from  $-2.5^\circ$  to  $2.5^\circ$ ) or contralesional ( $<-2.5^\circ$ ) or ipsilesional ( $>2.5^\circ$ ) bias according to normal ranges validated in a previous study [2].

### **Statistical analysis**

Descriptive statistics with mean $\pm$ SD allowed to characterize the study cohort. T-test and chi-square statistics were used to compare the characteristics of each patient subgroups: normal or biased PV orientation. The distribution of PV orientation for the 10 trials was normal in each subgroup by Kolmogorov-Smirnov test. In order to control the starting initial position effect on PV measure [8], PV orientation was statistically analyzed for each patients' subgroup, after sign transformation so that a negative value corresponded to a PV estimates tilted in the opposite direction to the side of the starting position. Inter-trial reliability, the consistency of the measures, was assessed for the first 2, 4, 6, 8, and 10 trials in each subgroup, using intraclass correlation coefficients (ICCs) and the standard error of measurement ( $SEM=SD\times\sqrt{1-ICC}$ ) expressed in degrees. An ICC of 0.90 was characterized to be highly reliable for decision making [9]. A SEM value  $\leq 2.5^\circ$ , indicating the precision of the measure, was selected as acceptable for PV measure. Therefore, the lowest number of trials meeting the criteria ( $ICC\geq 0.9$ ,  $SEM\leq 2.5^\circ$ ) could be specified, indicating the minimum number of trials required for high inter-trial reliability of PV perception.

For each even number of trials (2, 4, 6 and 8), the number (percentage) of patients classified into subgroups (normal or biased PV orientation) other than the one established for 10 trials was calculated. Statistical analyses involved use of SPSS 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).



## RESULTS

Individual data ranked according to normative data for PV orientation are shown in Figure 1. Among the 100 stroke patients, PV perception was normal for 76/100 of the patients ( $-0.15 \pm 1.03^\circ$ ) and was contralesionally biased for 24/100 ( $-6.2 \pm 2.8^\circ$ ). No ipsilesional bias was found (Figure 1 and Table 1).

\*\*\*\* Insert Figure 1 and Table 1 \*\*\*\*

### *Inter-trial reliability for patient subgroups*

For the 24 patients with contralesional PV bias, the ICC and the SEM varied from 0.57 to 0.90 and  $5.17^\circ$  to  $2.59^\circ$ , respectively. Ten trials were required to obtain high reliable PV orientation with a SEM near  $2.5^\circ$  (Figure 2). For the patients with normal PV orientation, the ICC and the SEM ranged from 0.51 to 0.86 and  $2.71^\circ$  to  $1.31^\circ$ , respectively. Ten trials were required to reach high reliable PV orientation with a SEM under  $2.5^\circ$  (Figure 2).

\*\*\*\* Insert Figure 2 \*\*\*\*

### *Concordance of patient classification based on number of trials*

When PV orientation was estimated with 2 and 4 trials, 75% and 86% of patients were classified in the same subgroup as with 10 trials. With 6 and 8 trials, 9 and 6 patients were misclassified, for 91 and 94% concordance of classification respectively. (Figure 1)

Interestingly, the number aberrant ipsilesional trials inversely evolved with the number of trials: no ipsilesional PV bias for 10 trials, 1 ipsilesional bias for 8 trials, 2 for 6 trials, 5 and 12 ipsilesional PV biases for 4 and 2 trials respectively.

## DISCUSSION

The aim of this study was to determine how many trials are required to assess PV perception after stroke, to better adapt assessment to patient abilities and at the same time reach high inter-trial reliability of the measure.

Our study showed that, as for the visual vertical [10], 10 trials are needed to reach a high inter-trial reliability for patients with contralesional PV bias and normal PV

orientation. With 10 trials, the ICC reached 0.9 and the SEM was closed to 2.5°, which is very satisfactory for an assessment tool. When PV was assessed with only 6 trials, less than 10% of the patients could be misclassified with a risk of aberrant results. The question of the existence of ipsilesional bias of PV is debated. In this study we showed that the number of trials used to average PV estimates may be an issue regarding this question. When PV orientation was assessed with 10 trials, no ipsilesional PV bias was found, in agreement with the only large series of stroke patients tested for PV [2].

For patients with normal PV orientation, the ICC value with 10 trials was 0.86 which differed slightly from our 0.9 threshold fixed for high inter-trial reliability. We think that doing 10 trials is still acceptable considering that the SEM value is very low (1.31°). The ICC values are a ratio of the variance between subjects and the total variance. In the normal subgroup, since the subjects' values were limited by two boundaries (-2.5° to 2.5°), this reduced the between subjects variability. Considering the slope of the ICC from 8 to 10 trials, 12 trials might not add relevant information on PV perception.

### **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

### **Authors' Contributions**

CP conceived the study, participated in its design, performed the measurements and statistical analysis and drafted the manuscript. SN participated in the design of the study, performed the statistical analysis and drafted the manuscript. JB participated in the design of the study and helped draft the manuscript. DP conceived the study, participated in its design and coordination and helped to write and revise the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## References

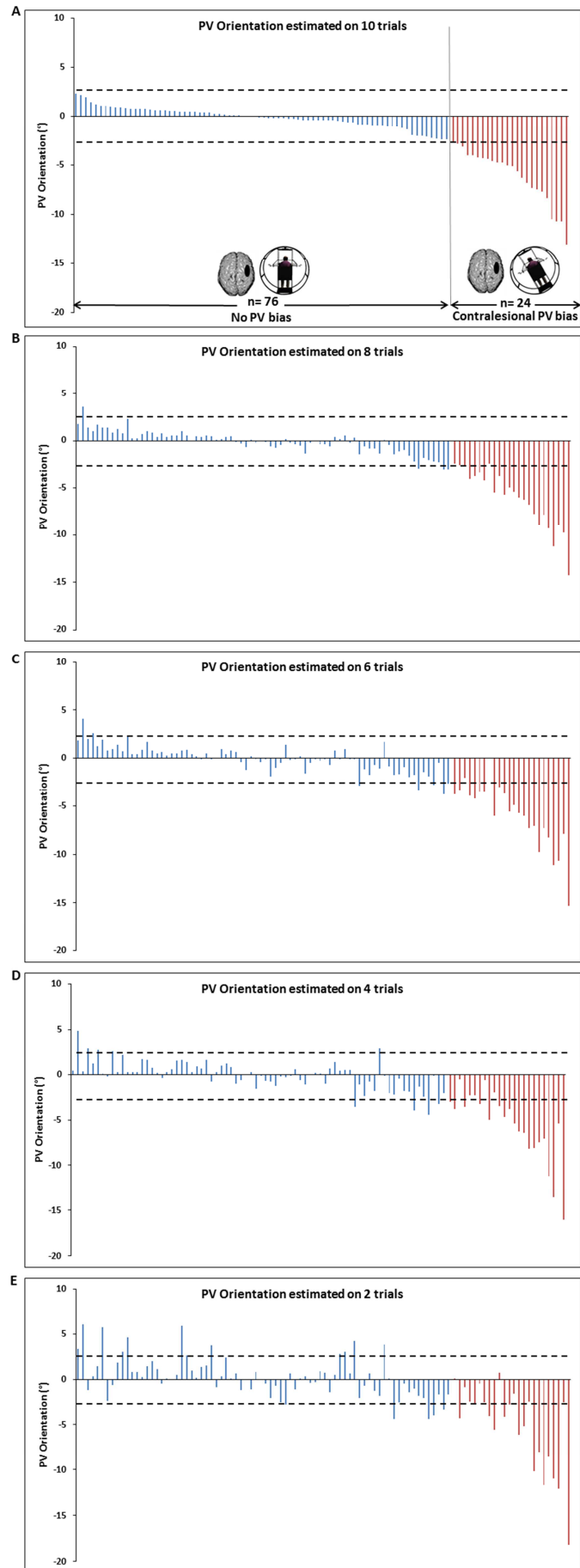
- [1] Pérennou D, Piscicelli C, Barbieri G, Jaeger M, Marquer A, Barra J. Measuring verticality perception after stroke: Why and how? *Neurophysiol Clin* 2014;44:25–32.
- [2] Pérennou D, Mazibrada G, Chauvineau V, Greenwood R, Rothwell J, Gresty M, et al. Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: A causal relationship? *Brain* 2008;131:2401–13.
- [3] Mansfield A, Fraser L, Rajachandrakumar R. Is perception of vertical impaired in individuals with chronic stroke with a history of “ pushing ”? *Neurosci Lett* 2015;590:172–7.
- [4] Karnath H, Ferber S, Dichgans J. The origin of contraversive pushing: evidence for a second graviceptive system in humans. *Neurology* 2000;55:1298–304.
- [5] Bergmann J, Kreuzpointner M, Krewer C, Bardins S, Schepermann A, Koenig E, et al. The subjective postural vertical in standing: reliability and normative data for healthy subjects. *Atten Percept Psychophys* 2015;77:953–60.
- [6] Lafosse C, Kerckhofs E, Troch M, Santens P, Vandebussche E. Graviceptive misperception of the postural vertical after right hemisphere damage. *Neuroreport* 2004;15:887–91.
- [7] Bisdorff A, Wolsley C, Anastasopoulos D, Bronstein A, Gresty M. The perception of body verticality (subjective postural vertical) in peripheral and central vestibular disorders. *Brain* 1996;119:1523–34.
- [8] Barbieri G, Gissot AS, Pérennou D. Ageing of the postural vertical. *Age (Omaha)* 2010;32:50–60.
- [9] Shrout P, Fleiss J. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979;86:420–8.
- [10] Piscicelli C, Nadeau S, Barra J, Pérennou D. Assessing the visual vertical: how many trials are required? *BMC Neurol* 2015;22:215.

## Table

**Table 1.** Characteristics of the 100 hemisphere stroke patients classified according PV orientation.

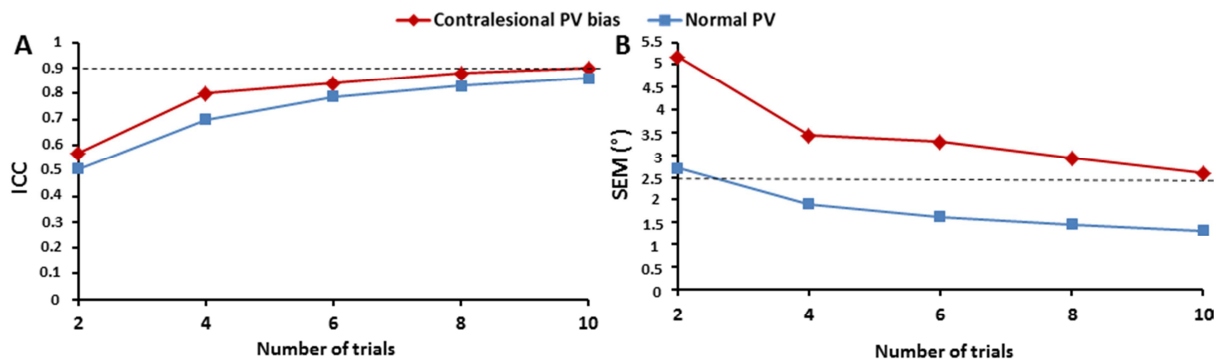
Groups	Normal PV	Contralesional PV bias	
<b>N</b>	76	24	
<b>Age (years)</b>	61.5 (14.7)	63.2 (12.1)	t(98)=0.51; p=0.61
<b>Gender (F/M)</b>	25/51	7/17	$\chi^2=0.12$ ; p=0.73
<b>Lesion side (R/L)</b>	29/47	16/8	$\chi^2=5.99$ ; p=0.01*
<b>Aetiology (H/I)</b>	19/57	7/17	$\chi^2=0.16$ ; p=0.68
<b>Time since lesion (weeks)</b>	5.3 (2.3)	6.6 (3.2)	t(98)=2.08; p=0.03*
<b>PV Orientation (°)</b>	-0.15 (1.03)	-6.2 (2.8)	
<b>PV Uncertainty (°)</b>	2.3 (1.1)	4.2 (1.9)	

Data are number or mean (SD). Normal PV: patients with Normal PV orientation [-2.5°;2.5°]; Contralesional PV bias: patients with contralesionally biased PV orientation (<-2.5°); N: number of patients; F: female; M: male; R: right lesion side; L: left lesion side; H: hemorrhage; I: ischemia; PV Orientation: mean PV orientation on 10 trials (expressed in degrees); PV Uncertainty : within-subject variability on 10 trials (expressed in degrees). The symbol \* indicated statistically significant differences.



**Figure 1.** Postural vertical (PV) perception in patients with hemisphere subacute stroke.

PV orientation estimated in 10, 8, 6, 4 and 2 trials for 100 subacute hemisphere stroke patients. Normal ranges (-2.5° to 2.5°) [2] were indicated by the two dashed lines. The data were classified in decreasing order according normal PV orientation and contralesional PV bias for PV estimated with 10 trials (A), and this order was maintained for the classification of PV orientation data estimated with less than 10 trials (B to E). When PV orientation was estimated with less than 10 trials (B to E), some patients with normal PV orientation were wrongly classified as having ipsilesional PV bias. No ipsilesional bias was identified with 10 trials.



**Figure 2** Inter-trial reliability by number of trials and patient subgroups. A) Intraclass correlation coefficients (ICCs) and B) standard error of measurement (SEM, in degrees) for 2, 4, 6, 8 and 10 trials for patients with contralesional PV bias (n=24), and normal PV orientation (n=76). In A) and B) the dotted line represents respectively ICC ≥ 0.9 and SEM ≤ 2.5° indicating high inter-trial reliability.

## DISCUSSION

---

Cette étude avait pour objectif de déterminer le nombre d'essais nécessaires pour obtenir une mesure fiable de l'orientation de la VP chez les patients victimes d'un AVC hémisphérique. La question de la fidélité inter-essais d'une mesure imposant des ajustements répétés, bien que basique, n'a jamais été soulevée pour les évaluations du sens de verticalité. Nous montrons que l'évaluation de la VP au moyen du test de la roue, avec une procédure d'évaluation visant à réduire l'effet de la position initiale de l'inclinaison corporelle sur la mesure (Article 6), requiert un nombre de 10 essais pour assurer une haute fiabilité inter-essais de l'orientation de la VP. Comme pour la mesure de la VV (Article 3), ces données apportent une validation méthodologique à des pratiques cliniques jusqu'alors empiriques concernant le nombre d'essais nécessaires pour mesurer de façon robuste la perception posturale de la verticale (Karnath et al., 2000; Pérennou et al., 2008).

De manière intéressante, nous montrons que l'évaluation de la VP avec un nombre d'essais inférieur à 10 induit une classification différente des patients avec des résultats peu fiables notamment chez les patients identifiés comme ayant une perception normale de la VP en termes d'orientation. Parmi ces patients, certains pourraient en effet être identifiés à tort comme ayant un biais ipsilésionnel de la VP. Aucun biais ipsilésionnel de VP n'est observé lorsque la perception posturale de la verticale est estimée sur la base de 10 ajustements, en accord avec la littérature (Pérennou et al., 2008) et avec notre précédente étude (Article 6).

## CHAPITRE III. SYNTHÈSE ET CONCLUSION

---

L'absence de standardisation des procédures d'évaluation et d'études des qualités psychométriques des mesures du sens de verticalité laisse le clinicien souvent démuni face à l'abondance et la grande variabilité de la littérature, limitant l'intégration de ces mesures en routine clinique. Au-delà de la rigueur méthodologique qu'impose toute démarche d'évaluation, certaines lacunes peuvent soulever la question de la validité des mesures et de l'interprétation des données sur lesquelles reposent des réflexions plus fondamentales en recherche clinique.

C'est ce constat qui a motivé la première partie de ce travail portant sur la méthodologie d'évaluation du sens de verticalité abordée majoritairement à travers l'évaluation de la VV. Nos travaux visaient à répondre à trois questions qui nous semblaient principales : (1) l'installation posturale des patients est-elle un paramètre pouvant influencer la mesure ? ; (2) combien d'essais sont nécessaires pour obtenir une mesure fiable de l'orientation de la VV ? (3) ; la mesure de la VV est-elle une mesure fiable pour une utilisation en pratique clinique dans le cadre du suivi des patients après un AVC ? Nos données révèlent qu'une évaluation optimale de la VV après AVC requiert le maintien droit du tronc et de la tête chez les patients avec troubles posturaux afin de mesurer l'orientation et l'incertitude sur la base de 10 essais, permettant ainsi de suivre de manière fiable l'évolution de la mesure dans le temps, avec un critère de changement considéré significatif à partir de 2°.

Dans un second temps, cette démarche a été étendue à l'évaluation de la VP au moyen du *test de la roue*. Nous proposons une procédure d'évaluation reposant sur 10



essais, impliquant un plan équilibré droite-gauche et contrebalançant des angles entre  $15^\circ$  et  $45^\circ$ . Dans ces conditions, les valeurs normatives sont établies entre  $-2,5^\circ$  et  $2,5^\circ$  pour l'indice d'orientation et sont supérieures à  $3^\circ$  pour l'indice d'incertitude, quels que soient l'âge, le genre, le poids et la taille des sujets.

Les résultats de ces études, contribuant à la fiabilité des mesures de la perception de la verticale, nous permettent de pouvoir envisager une seconde approche, plus fondamentale, visant à investiguer les bases cérébrales du sens de verticalité.

# BASES NEURALES DU SENS DE VERTICALITÉ

# CHAPITRE I. ETAT DE L'ART

---

## I. INTRODUCTION

Les bases neurales du sens de verticalité ont été relativement peu étudiées, avec pendant longtemps des données issues de la neurologie avec des approches lésionnelles qualitatives (Bender & Yung, 1948; Brandt et al., 1994; Yelnik et al., 2002) ou quantitatives par régions anatomiques (Pérennou et al., 2008) suggérant un rôle majeur du réseau cortical vestibulaire et notamment de la région insulaire. La difficulté voire l'impossibilité d'investiguer le sens de verticalité au moyen des techniques d'imagerie fonctionnelle classiquement utilisées explique probablement ce manque de connaissances. En effet, les techniques telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ou la tomographie par émissions de positons (TEP), imposent une position allongée qui interfère avec la tâche de perception de verticalité (Lopez et al., 2008; Barra et al., 2010; Tarnutzer et al., 2010). De plus, la structure ferromagnétique des dispositifs d'évaluation (*wheel paradigm*,...) est une contre-indication au champ magnétique. Seules trois études ont été réalisées sur des sujets sains au moyen de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) par stimulation theta burst (Kheradmand et al., 2013; Fiori et al., 2015) et de l'électroencéphalographie (Lopez et al., 2011), permettant d'investiguer le rôle de structures cérébrales spécifiques dans la perception de la verticale. A ce jour, le modèle lésionnel reste donc le plus approprié pour étudier le sens de verticalité. L'AVC en causant une lésion cérébrale ictale et focale, responsable d'altérations sévères de la perception de la verticale, identifiée par neuroimagerie

anatomique, apparaît être un modèle privilégié pour évaluer le sens de verticalité chez l'homme.

Des études récentes basées sur la méthode d'analyse lésionnelle ont donc identifié les bases neurales de la perception de la verticale, dans sa modalité visuelle (Barra et al., 2010; Baier et al., 2012; Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015) et haptique (Rousseaux et al., 2015), avec une approche statistique de type Voxel-based Lesion Symptom Mapping (VLSM) reposant sur l'analyse d'imageries anatomiques.

Dans ce chapitre, après une brève description des différentes approches d'analyse de la relation structure-fonction, permettant un éclairage des études des bases neurales de la perception de la verticale, nous synthétiserons les résultats des études sur les corrélats anatomo-cliniques des altérations de la verticale au niveau du tronc cérébral mais surtout, compte tenu de notre objet d'étude, au niveau hémisphérique. Dans un second temps, ces résultats seront mis en parallèle avec les bases cérébrales du cortex vestibulaire humain.

## II. ÉTUDE DES RELATIONS STRUCTURE — FONCTION

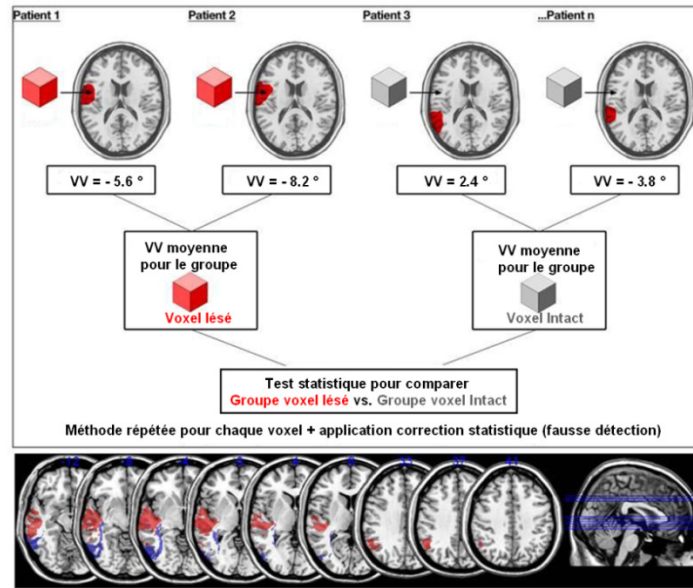
Historiquement, notre connaissance de la fonction cérébrale naît essentiellement de l'observation des conséquences comportementales des lésions cérébrales focales. En partant du postulat que la lésion est la cause du déficit comportemental, les régions lésées sont considérées comme essentielles pour le processus cognitif impliqué dans la tâche. Cette approche d'inférence de fonction repose sur l'étude des perturbations

cérébrales, structurelles avec les méthodes d'étude lésionnelle mais également artificielles avec la SMT. Ces méthodes d'analyse lésionnelle ont été délaissées ces dernières années pour les techniques d'activation cérébrale, bénéficiant du développement d'outils statistiques, offrant une meilleure résolution temporelle (Rorden et al., 2007) et contournant les problèmes de vulnérabilité différentielle, de plasticité cérébrale et de dysconnexion associés aux techniques d'étude des perturbations (Rorden & Karnath, 2004). Néanmoins, les techniques d'activation cérébrale offrent un niveau d'inférence causale moindre que celui des méthodes lésionnelles (Rorden & Karnath, 2004) en ne révélant que les régions impliquées dans une tâche, à la différence des techniques d'analyse lésionnelle qui identifient les régions cruciales pour la tâche (Rorden et al., 2007; Kimberg et al., 2007). On observe donc depuis quelques années un regain d'intérêt pour les méthodes d'inférence, sous l'impulsion des progrès en imagerie cérébrale mais également en analyse statistique des données lésionnelles.

En effet, les méthodes d'analyse lésionnelle traditionnelles impliquaient une forme de réduction des données en reposant sur un classement a priori des patients, d'après la lésion ou d'après le comportement (Kimberg et al., 2007). Dans l'approche définie par la lésion, les patients étaient regroupés selon l'implication d'une région cérébrale d'intérêt et leurs performances comportementales étaient comparées à celles d'un groupe contrôle. En établissant une cartographie de différence de chevauchement, cette méthode permet d'étudier l'implication d'une région d'intérêt mais induit une perte de l'information structurelle en ne permettant pas d'identifier d'autres aires cérébrales potentiellement impliquées. Dans l'approche définie par le comportement, les patients étaient regroupés selon la présence d'un déficit comportemental, des méthodes

de superposition puis de soustraction des cartographies cérébrales lésionnelles, contrastant le groupe expérimental et le groupe contrôle, étaient utilisées pour identifier les régions cérébrales impliquées dans le comportement d'intérêt. Cette méthode permet d'identifier un ensemble d'aires cérébrales mais induit une perte d'information des données comportementales : les patients sont classés a priori en deux groupes, ce qui impose d'établir un score seuil et de transformer les scores comportementaux continus en données binaires.

Des approches plus modernes comme l'analyse VLSM (Bates et al., 2003), inspirées des outils statistiques d'analyse d'imagerie issus des techniques d'activation notamment en IRMf, proposent de cartographier les relations entre la lésion et le comportement sur la base d'une analyse statistique voxel par voxel. Cette approche s'affranchit des limites inhérentes aux approches lésionnelles traditionnelles telles que le traitement des données comportementales continues sans a priori clinique et sans dichotomie binaire, mais aussi le traitement des données lésionnelles sans prédiction a priori sur la localisation spatiale du comportement étudié (Bates et al., 2003; Rorden & Karnath, 2004; Kimberg et al., 2007; Rorden et al., 2007). Succinctement, pour chaque voxel les patients sont divisés en deux groupes selon la présence ou l'absence de lésion affectant ce voxel. Les scores comportementaux de ces deux groupes (« voxel lésé » vs « voxel sain ») sont alors comparés au moyen d'un t-test pour les variables continues ou d'un test binomial pour les données binaires (Baldo et al., 2012). En résulte une cartographie cérébrale mettant en évidence par un code-couleur les voxels associés significativement à la mesure comportementale (Figure 6).



**Figure 6. Représentation schématique des étapes de l'analyse VLSM. Tirée de Baldo et al., 2012.**

Cette analyse présente une meilleure résolution spatiale que l'approche traditionnelle en permettant de visualiser un réseau entier plutôt que de se focaliser sur une région d'intérêt. En revanche, elle souffre d'un problème de puissance statistique du fait des comparaisons multiples, nécessitant l'application de corrections statistiques pour éviter les faux positifs (Rorden & Karnath, 2004). Par ailleurs, la qualité de l'analyse repose grandement sur les étapes de prétraitement à savoir la normalisation et la segmentation de la lésion. Dans l'analyse VLSM, ces deux étapes sont combinées puisque les lésions doivent être reconstruites (segmentation) et standardisées (normalisation) dans un espace stéréotaxique commun. Des algorithmes de segmentation et de normalisation automatisés ont été développés mais ne semblent pas, à ce jour, aussi fiables que la reconstruction manuelle des lésions par un évaluateur expert (Kimberg et al., 2007). Ceci est d'autant plus vrai chez une population de patients victimes d'un AVC, potentiellement âgée, qui présente des modifications cérébrales

structurelles notamment des ventricules plus larges et plus variables du fait de l'atrophie liée à l'âge et à la lésion cérébrale (Rorden & Karnath, 2004). Cette normalisation des données lésionnelles présente l'intérêt de pouvoir comparer et intégrer les données issues des études d'analyse lésionnelle aux données issues de la TEP ou de l'IRMf, en apportant des informations complémentaires sur la relation structure-fonction. Néanmoins, à la différence des études en IRMf, les scanners ou les imageries par résonance magnétique (IRM) anatomiques indiquent les régions structurellement lésées ou intactes mais n'apportent aucune information fonctionnelle puisque ces données ne capturent pas les connexions neurales. Une région cérébrale structurellement intacte peut être fonctionnellement altérée par dysconnexion ou diaschisis. A l'inverse, les données lésionnelles recueillies en phase aiguë soulèvent la question de régions qui apparaissent structurellement atteintes par œdème et effet de masse alors qu'elles sont fonctionnellement intactes. Les données recueillies en phase chronique s'affranchissent de ce problème initial, mais sont confrontées aux problèmes de réorganisation fonctionnelle liée à la plasticité cérébrale (Rorden & Karnath, 2004). Néanmoins, étant donné que l'atteinte cérébrale perturbe le flux sanguin régional, les analyses d'activation peuvent s'avérer peu adaptées pour l'étude de ces patients (Rorden & Karnath, 2004).

Compte tenu de la difficulté voire de l'impossibilité de recourir à ce jour à l'IRMf ou à la TEP pour évaluer le sens de verticalité, notre connaissance des bases neurales du sens de verticalité repose donc essentiellement sur des méthodes d'analyse lésionnelle.



### III. NEUROANATOMIE DU SENS DE VERTICALITÉ

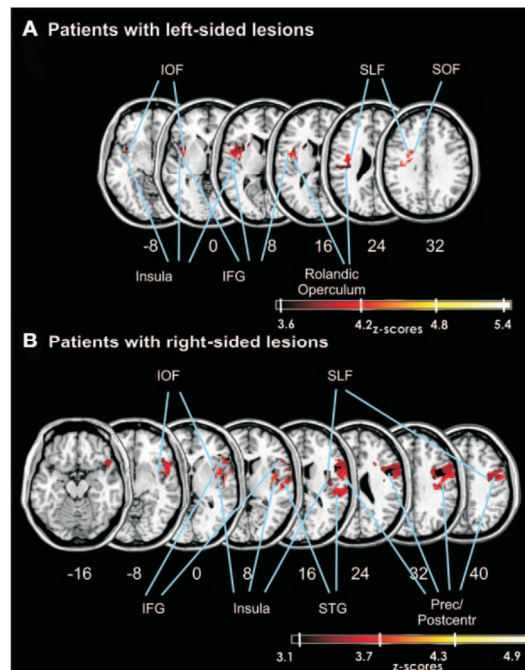
Au niveau du tronc cérébral, les structures impliquées dans la perception de la verticale ont été bien documentées par des données relativement consensuelles (Friedmann, 1970; Brandt & Dieterich, 1994; Baier et al., 2012; Yang et al., 2014). Les lésions du tronc cérébral perturbent la perception de la verticale, uniquement en modalité visuelle, par asymétrie du tonus vestibulo-oculaire. L'orientation du biais de VV (ipsilésionnel vs contralésionnel) participe au diagnostic topographique au niveau du tronc cérébral (Dieterich & Brandt, 1992; Brandt & Dieterich, 1993; Dieterich & Brandt, 2015). Les lésions du tronc cérébral au niveau pontomédullaire induisent des déviations ipsilésionnelles de la VV; tandis que les lésions au niveau pontomésencéphalique induisent principalement des déviations contralésionnelles (Brandt & Dieterich, 1993; Brandt & Dieterich, 1994; Cnyrim et al., 2007; Pérennou et al., 2008; Baier et al., 2012) du fait d'une décussation du faisceau longitudinal médian au niveau du pont (Baier et al., 2012c; Yang et al., 2014). Ces effets ont été récemment confirmés par analyse VLSM (Baier et al., 2012; Yang et al., 2014): les lésions du noyau interstitiel rostral du faisceau longitudinal médian, du noyau interstitiel de Cajal et du faisceau longitudinal médian dans sa portion supérieure à la décussation, sont associées à des biais contralésionnels de VV, tandis que les déviations ipsilésionnelles sont associées à des lésions pontomédullaires affectant notamment les noyaux vestibulaires médians et inférieurs.

Au niveau hémisphérique, les corrélats anatomo-cliniques entre les localisations lésionnelles et les altérations de la perception de la VV ont été rapportés dans des études déjà anciennes (Bender & Yung, 1948; Teuber & Mishkin, 1954; Friedmann, 1970; Dieterich & Brandt, 1993; Brandt et al., 1994) donnant lieu à des résultats non

homogènes, avec des descriptions peu précises des localisations lésionnelles en l'absence des techniques d'imagerie actuelles. Bender et Jung (1948) cités par Teuber et Mishkin (1954) montrent que des patients cérébrólésés vétérans de la 2<sup>nd</sup>e guerre mondiale avec atteintes localisées au niveau des régions frontales, rolandiques et pariétales font plus d'erreurs lors de la perception de la VV que les patients avec lésions temporales et occipitales. D'autres ne retrouvent pas de correspondance entre localisations lésionnelles et altération de la VV (Teuber & Mishkin, 1954) voire d'altération de la VV après lésions corticales (Friedmann, 1970). La nature chronique des lésions (plus de 10 ans dans l'étude de Teuber et Mishkin, 1954) et l'hétérogénéité de l'échantillon étudié en termes d'étiologie (Friedmann, 1970) peuvent expliquer ces résultats. Toutefois, l'étude plus récente de Yelnik et al. (2002) n'identifie pas de régions spécifiques associées aux biais de VV, parmi l'étude de 11 sites lésionnels chez 40 patients évalués à moins de 3 mois d'un AVC hémisphérique. Les auteurs interprètent ce résultat par la nature même du sens de verticalité, multisensorielle, impliquant donc des régions cérébrales variées. D'autres observations cliniques (Brandt et al., 1994; Von Cramon & Kerkhoff, 2003) suggèrent que le cortex insulaire, en tant que région centrale du réseau d'aires corticales vestibulaires, jouerait un rôle essentiel dans la perception de la verticalité, de même que le gyrus temporal supérieur (Dieterich & Brandt, 1993; Brandt et al., 1994), le gyrus temporal transverse (Brandt et al., 1994), le lobule pariétal inférieur (Von Cramon & Kerkhoff, 2003), le gyrus postcentral (Von Cramon & Kerkhoff, 2003) et le thalamus postérolatéral (Dieterich & Brandt, 1993). Le développement des techniques d'imagerie a donné lieu à une localisation plus précise des lésions impliquées dans les altérations du sens de verticalité (Yelnik et al., 2002; Bonan et al., 2006; Bonan et al., 2007; Pérennou et al., 2008) confortant l'implication de lésions pariétales (Bonan

et al., 2007; Pérennou et al., 2008) et temporales (Bonan et al., 2007), et identifiant des structures plus profondes telles que le thalamus (Pérennou et al., 2008) ou le striatum (Bonan et al., 2006) dans les biais d'orientation de la VV (Bonan et al., 2006; Bonan et al., 2007; Pérennou et al., 2008) et de la VP (Pérennou et al., 2008). La SMT par stimulation theta burst de la jonction temporo-pariétale (Kheradmand et al., 2013; Fiori et al., 2015), et plus particulièrement au niveau de la partie postérieure du gyrus supramarginal (Kheradmand et al., 2013), module la perception de la VV. La jonction temporo-pariétale, identifiée comme une région répondant à la fois à des informations visuelles et vestibulaires, jouerait un rôle spécifique dans les altérations de la perception de la VV en termes d'incertitude (Bonan et al., 2006; Bonan et al., 2007).

La première étude de cartographie cérébrale des aires impliquées dans la VV a été proposée par Barra et al. (2010), sur la base d'une analyse lésionnelle définie par le comportement. Cette étude a ouvert la voie aux approches statistiques de type VLSM (Baier et al., 2012; Baier et al., 2013; Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015) portant sur la perception visuelle (Baier et al., 2012; Baier et al., 2013; Rousseaux et al., 2015), visuo-haptique (Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015) et haptique (Rousseaux et al., 2015). L'implication d'un réseau centré autour de la région insulaire (Barra et al., 2010; Baier et al., 2012; Baier et al., 2013), corroborant les observations cliniques plus anciennes, a été identifiée pour la perception de la verticale en modalité visuelle (Figure 7).

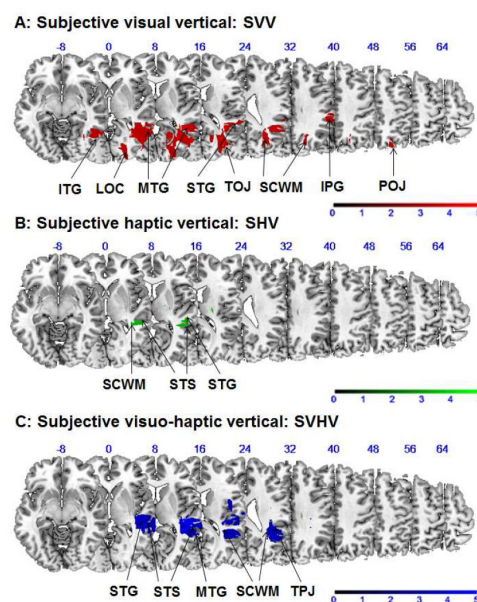


**Figure 7. Résultats de l'analyse VLSM de la verticale visuelle. Tirés de Baier et al., 2012.**

L'insula est perçue comme la région nodale de ce réseau en tant que région d'intégration multisensorielle, vestibulaire (Mazzola et al., 2014) mais également somatosensorielle (Baier et al., 2013; Mazzola et al., 2014). C'est essentiellement la partie postérieure du gyrus long de l'insula qui semblerait impliquée dans les biais de VV (Barra et al., 2010; Baier et al., 2012; Baier et al., 2013), ainsi que l'opercule pariétal (Barra et al., 2010; Baier et al., 2012), le lobule pariétal inférieur (Baier et al., 2012; Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015), le gyrus frontal inférieur (Baier et al., 2012), le gyrus temporal transverse (Barra et al., 2010), le gyrus temporal supérieur (Barra et al., 2010; Baier et al., 2012; Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015), et les gyri pré- et post-centraux (Baier et al., 2012). L'implication de structures sous-corticales, putamen et noyau caudé, a été identifiée essentiellement dans les altérations de la VV après AVC hémisphérique gauche (Baier et al., 2012). La modulation de la VV par l'information graviceptive somesthésique (effet Aubert) requiert l'intégrité du

thalamus postérolatéral, impliqué dans le traitement de l'information graviceptive vestibulaire (Dieterich et al., 2005) et somesthésique (Pérennou et al., 2008). Une étude récente de Baier et al. (soumis, cité par Conrad et al., 2014) identifie des aires anatomiques distinctes au niveau thalamique associées à des profils spécifiques d'altération de la VV, contralesionnelle ou ipsilésionnelle.

L'identification d'un réseau « plus postérieur » (Figure 8) est rapporté dans des tâches de verticale visuo-haptique (Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015), haptique (Rousseaux et al., 2015) mais aussi visuelle (Rousseaux et al., 2015; Lopez et al., 2011) avec l'implication des régions temporales telles que les gyri temporaux supérieur et médian et des régions plus occipitales telles que le cortex occipital latéral et les jonctions pariéto-occipitale et temporo-occipitale (Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015), cohérentes avec les régions activées en électrophysiologie chez le sujet sain (Lopez et al., 2011).



**Figure 8. Résultats de l'analyse VLSM pour la verticale visuelle (SVV), la verticale haptique (SVH) et la verticale visuo-haptique (SVHV). Tirés de Rousseaux et al., 2015.**

Quels sont les différents facteurs qui pourraient expliquer ces discordances ?

Nous les développons ci-dessous.

Tout d'abord, ces résultats pourraient être liés à la nature différente des tâches, exclusivement perceptive avec la modalité visuelle (Barra et al., 2010; Baier et al., 2012; Baier et al., 2013; Rousseaux et al., 2015), ou perceptive et motrice avec la modalité visuo-haptique (Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015) et exclusivement haptique (Rousseaux et al., 2015). L'existence de dissociations entre ces différentes modalités (Bronstein et al., 2003; Pérennou et al., 2008) soutient l'existence d'aires cérébrales spécifiques à chaque modalité, en relation avec des aires cérébrales communes sous-tendant un sens de verticalité polymodal. Les aires impliquées dans les altérations de la verticale visuo-haptique ne se chevauchent que partiellement avec celles impliquées dans la VV et la verticale haptique, sans aires communes entre ces deux dernières modalités (Rousseaux et al., 2015).

D'importantes variations dans la localisation et la taille de l'AVC pourraient également expliquer les discordances entre les études. La taille de la lésion influence la fréquence et la sévérité des biais de la VV (Bonan et al., 2006; Pérennou et al., 2008; Barra et al., 2010; Baier et al., 2013), avec une fréquence et une sévérité moindres des inclinaisons de VV lorsque les lésions sont localisées à la région insulaire et péri-insulaire (Baier et al., 2013). Pour maîtriser ce possible facteur de confusion et aussi parce que les études anciennes de référence n'avaient pas identifié d'inclinaison de VV après AVC dans les territoires des artères cérébrales antérieure (ACA) et postérieure (ACP) (Brandt et al., 1994), la plupart des équipes retiennent comme critère d'inclusion topographique, soit uniquement les AVC limités au territoire de l'artère cérébrale moyenne (ACM) pour analyser le rôle des cortex pariétal, temporal et insulaire (Baier et

al., 2012 ; Baier et al., 2013), soit les AVC du territoire de l'ACM étendus au territoire vasculaire profond pour analyser le rôle des noyaux gris (Barra et al., 2010). Ne pas exclure les AVC touchant les lobes occipitaux expose à un risque d'erreur induit par la taille de la lésion dans le cas des AVC hémisphériques étendus. En effet, l'approche VLSM peut être biaisée par des effectifs très différents entre les groupes de patients (voxel « lésé » vs « non lésé ») (Kimberg et al., 2007). Le risque de conclure à tort est important si l'on compare par technique VLSM, quelques patients qui ont une inclinaison sévère de VV et une atteinte occipitale ou frontale, du fait d'une lésion hémisphérique étendue, à plusieurs dizaines de patients avec des inclinaisons moins sévères de VV du fait d'une lésion de plus petite taille, limitée à un territoire vasculaire précis. Pour cette raison, les résultats de l'étude de Rousseaux et al. (2013, 2015) mériteraient d'être confirmés.

L'intégrité du parenchyme cérébral en dehors de l'AVC est également très diversement maîtrisée alors qu'il pourrait s'agir d'un important facteur de confusion. Dans les études de Barra et al. (2010) et de Rousseaux et al. (2013), l'imagerie cérébrale était analysée à partir d'IRM et aussi de scanners dont la résolution spatiale est bien moindre pour pouvoir de façon fiable exclure les patients avec microangiopathie, lacunes multiples ou lésions associées du tronc cérébral.

Des délais post-AVC très variables pourraient aussi expliquer certaines discordances entre les études. L'évaluation de patients en phase aiguë (5,7 ±2,7 jours post-AVC) dans l'étude de Baier et al. (2012) contraste avec l'évaluation en phase subaiguë ou chronique des patients dans les autres études (Barra et al., 2010; Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015). Une évaluation en phase aiguë présente l'avantage de limiter les processus de réorganisation cérébrale et ainsi de mieux analyser les conséquences directes de la lésion. Toutefois, elle exclut les patients les plus sévères, ce

qui pourrait expliquer une fréquence des biais de VV plus faible dans l'étude de Baier et al. (2012) en comparaison aux données de la littérature (Brandt et al., 1994; Yelnik et al., 2002; Bonan et al., 2006; Bonan et al., 2007; Pérennou et al., 2008).

La question des effectifs peut aussi être posée. Certaines études ont été réalisées sur de faibles échantillons de patients présentant des biais contralésionnels de VV après AVC hémisphérique: uniquement 14 patients sur 23 dans l'étude de Barra et al. (2010) et 11/54 dans l'étude de Baier et al. (2012).

Par ailleurs, la prise en compte de la latéralité lésionnelle est également variable. Les lésions gauches et droites étaient parfois traitées séparément (Baier et al., 2012), parfois appariées (Barra et al., 2010) et dans d'autres études, seules les lésions droites étaient considérées (Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015).

La question de la dominance hémisphérique du sens de verticalité, souvent débattue, reste ouverte. La revue de la littérature montre des résultats contradictoires qui opposent l'absence de dominance hémisphérique (Friedmann, 1970; Brandt et al., 1994; Barra et al., 2010; Lopez et al., 2011; Baier et al., 2012; Baier et al., 2013) à l'existence d'une dominance hémisphérique droite du sens de verticalité (Bender & Yung, 1948; Pérennou et al., 2008). Alors que les altérations de la perception de la VV ne semblent pas être un phénomène latéralisé (Brandt et al., 1994; Pérennou et al., 2008; Barra et al., 2010; Lopez et al., 2011; Baier et al., 2012; Baier et al., 2013), une asymétrie gauche-droite est très nettement observée pour la modalité posturale et les atteintes transmodales de la perception de la verticale (Pérennou et al., 2008), pouvant contribuer à la faible récupération de l'équilibre après AVC droit (pour revue, Pérennou et al., 1999). Les rares données portant sur l'évolution des biais de VV dans le temps



(Bonan et al., 2006) apportent un éclairage complémentaire à la question de la dominance hémisphérique du sens de verticalité. En phase aigüe, la fréquence et la sévérité des biais de VV ne seraient pas différentes entre lésions gauches et lésions droites. Toutefois, les biais de perception de la VV seraient plus durables et resteraient plus sévères après lésion droite. Cette meilleure récupération des biais de VV après lésion gauche pourrait expliquer les différences de prévalence des biais de VV entre les études, mais aussi l'asymétrie gauche/droite qui varie dans la littérature, dépendant du temps écoulé depuis la lésion (Bonan et al., 2006). La faible récupération des biais après AVC droit renforcerait le rôle prédominant de l'hémisphère droit dans la cognition spatiale et n'est pas sans rappeler le pattern de récupération observé pour le syndrome de négligence spatiale (Stone & Greenwood, 1991; Suchan & Karnath, 2011), fréquemment décrit comme associé à un biais de VV (Kerkhoff & Zoelch, 1998; Yelnik et al., 2002; Saj et al., 2005; Bonan et al., 2006; Bonan et al., 2007). Par ailleurs, les biais de perception de la VV étant considérés comme un signe de dysfonction vestibulaire otolithique, la dominance hémisphérique droite du cortex vestibulaire chez les sujets droitiers (Fasold et al., 2002; Dieterich et al., 2003; Zu Eulenburg et al., 2012; Kirsch et al., 2015) est un argument indirect en faveur d'une dominance hémisphérique droite du sens de verticalité. D'ailleurs, les régions identifiées comme impliquées dans la perception de la VV semblent proches de celles impliquées dans le cortex vestibulaire humain. Toutefois, aucune étude n'a, à ce jour, comparé directement les bases cérébrales impliquées dans la perception de la VV à celles du cortex vestibulaire, alors que le système vestibulaire fournit des informations essentielles à la construction du sens de verticalité. Le cortex vestibulaire a été identifié chez le singe assez tôt mais son

identification chez l'homme est très récente et apporte des informations importantes pour comprendre les bases cérébrales du sens de verticalité.

#### IV. LE CORTEX VESTIBULAIRE HUMAIN

Le cortex vestibulaire regroupe l'ensemble des aires corticales recevant des signaux vestibulaires. A la différence des descriptions assez abouties des cortex sensorimoteurs primaires, le cortex vestibulaire est un cortex relativement mal connu chez l'Homme du fait des limites méthodologiques pour le stimuler dans des appareillages de neuroimagerie traditionnels. Les techniques d'imagerie telles que l'IRMf et la TEP imposent une immobilité de la tête, alors que le système vestibulaire est naturellement stimulé par les mouvements de rotation et de translation de celle-ci. L'impossibilité à ce jour d'étudier l'activation des aires corticales vestibulaires par stimulation vestibulaire naturelle et physiologique (accélérations angulaires et linéaires de la tête), nécessitant le recours aux stimulations vestibulaires artificielles, a limité nos connaissances sur le cortex vestibulaire humain. De plus, la comparaison des études ayant recours aux différentes techniques de stimulation vestibulaire est difficile. Trois techniques de stimulation artificielle du système vestibulaire humain sont classiquement utilisées : les stimulations vestibulaires calorique, galvanique et sonore. La stimulation vestibulaire calorique (*caloric vestibular stimulation* CVS) consiste en l'injection d'eau chaude ou froide, de gaz ou d'air dans le canal auditif externe, stimulant essentiellement les canaux semi-circulaires. La stimulation vestibulaire galvanique (*galvanic vestibular stimulation* GVS) consiste en l'application d'un courant constant de faible intensité entre deux électrodes placées sur la peau qui module le niveau

d'hyperpolarisation des neurones vestibulaires primaires, augmentant le seuil de détection des afférences vestibulaires du côté de la cathode et diminuant le seuil du côté de l'anode, stimulant les récepteurs canaux et otolithiques. Les stimulations sonores consistent en des *clicks* (des sons de 102 dB présentés pendant 1 ms) et des *short tone bursts* (des sons de 10 ms à 500 Hz) activant les récepteurs otolithiques sacculaires. Ces trois techniques diffèrent par au moins trois aspects : la nature des récepteurs vestibulaires stimulés (canaux semi-circulaires vs otolithes), la nature du mouvement corporel perçu (rotation, translation ou inclinaison du corps) et la stimulation concomitante d'autres systèmes sensoriels par conséquence des effets de la stimulation (pour une revue, Lopez, 2015).

L'étude des aires cérébrales dévolues au traitement des informations vestibulaires a très nettement bénéficié des données des approches électrophysiologiques chez l'animal. Une série d'études anatomiques et électrophysiologiques menées chez plusieurs espèces de singes du Nouveau et de l'Ancien Monde (Akbarian et al., 1993; Guldin & Grüsser, 1998) ont mis en avant un réseau cortical vestibulaire centré sur une région pariéto-insulaire, localisée dans la partie la plus postérieure du sillon latéral, dénommée « cortex vestibulaire pariéto-insulaire » (parieto-insular vestibular cortex, PIVC). Parallèlement à cette région nodale, de nombreuses aires corticales multisensorielles ont été identifiées comme recevant des informations vestibulaires chez plusieurs espèces animales impliquant le sillon intrapariétal, le cortex pariétal, des aires frontales, temporales mais également cingulaires et hippocampiques. Des aires relativement similaires ont été objectivées chez l'homme plus récemment (pour une revue, Lopez & Blanke, 2011).

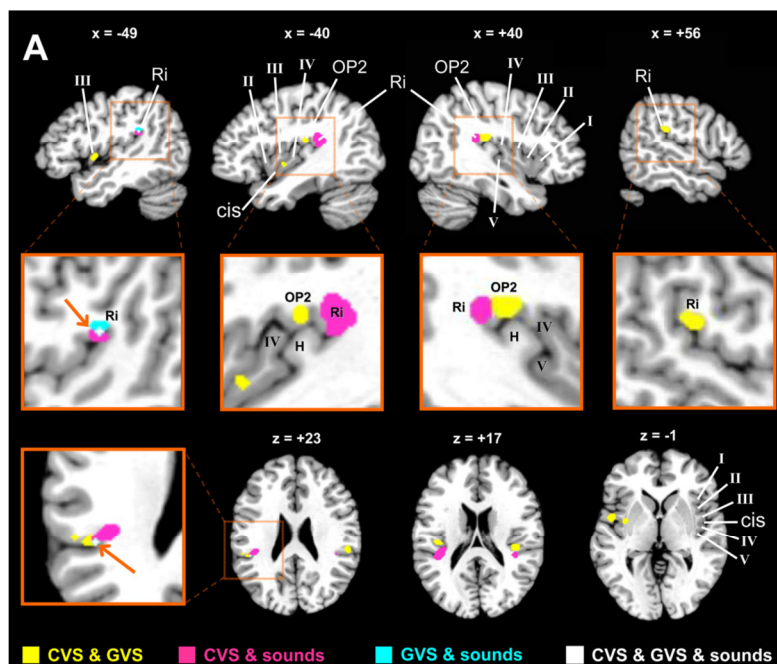
## 1. TRAITEMENT CORTICAL DES INFORMATIONS VESTIBULAIRES CHEZ L'HOMME

Les observations de patients épileptiques évaluant l'effet de stimulation électrique invasive, couplées aux études du changement du métabolisme cérébral en lien avec des stimulations vestibulaires artificielles chez des volontaires sains, ont permis d'identifier un réseau cortical vestibulaire étendu. Le cortex vestibulaire impliquerait des projections au niveau pariéto-insulaire, de la jonction temporo-pariétale, du cortex somatosensoriel primaire, du cortex pariétal inférieur, du cortex frontal, du cortex visuel extrastrié, du cortex cingulaire et de l'hippocampe.

Deux récentes études utilisant l'algorithme de méta-analyse ALE (*activation likelihood estimation meta-analysis*), analysant les coordonnées d'activations cérébrales rapportées dans différentes études de neuroimagerie, ont permis de déterminer le recouvrement anatomique entre les activations induites par les différentes stimulations vestibulaires (calorique, galvanique et sonore) (Lopez et al., 2012; Zu Eulenburg et al., 2012), avec l'assomption que les zones de recouvrement spatial entre ces différentes méthodes de stimulation reflèteront les régions cérébrales les plus cruciales pour le traitement des informations vestibulaires.

Dans l'étude de Lopez et al. (2012), les principales régions activées par les stimulations vestibulaires caloriques, galvaniques et sonores étaient localisées au niveau de l'insula, du cortex rétroinsulaire, de l'opercule pariétal, des gyri temporaux supérieur et transverse, des gyri pré- et post-centraux, de l'opercule frontal et du gyrus cingulaire, avec une activation spécifique des ganglions de la base et du thalamus postérieur par CVS (Figure 9). La zone de convergence entre les trois types de stimulation vestibulaire était localisée au niveau du cortex rétroinsulaire, à la jonction entre le lobule pariétal inférieur et le gyrus temporal supérieur. Les régions répondant à la fois aux stimulations

vestibulaires caloriques et galvaniques se situaient également au niveau de la vallée sylvienne, dans l'insula postérieure et antérieure, de l'aire cytoarchitectonique OP2 de l'opercule pariétal et du cortex rétroinsulaire. Les zones de convergence entre stimulations vestibulaires caloriques et sonores étaient localisées dans le cortex rétroinsulaire, en arrière de l'OP2. Les stimulations galvaniques et sonores activaient communément une région dans le cortex rétroinsulaire gauche. Néanmoins, les résultats en lien avec les activations par stimulations vestibulaires sonores sont à considérer avec précaution puisque l'analyse révélait moins de clusters significatifs (3 versus 8 pour CVS et 12 pour GVS) et ne portait que sur trois études.



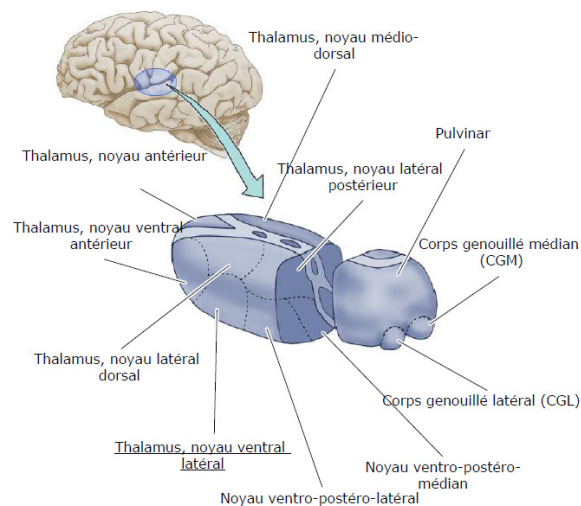
**Figure 9.** Chevauchement spatial entre les aires activées par les stimulations vestibulaires caloriques (CVS), galvaniques (GVS) et les stimulations sonores (sounds). I, II, III, IV et V : gyri insulaires ; Ri : Cortex rétroinsulaire ; CIS : sillon insulaire central ; H : gyrus de Heschl ; OP2 : aire cytoarchitectonique 2 de l'opercule pariétal. Tiré de Lopez et al. 2012.

En utilisant la même approche, Zu Eulenberg et al. (2012) identifient une zone de convergence plus antérieure au cortex rétroinsulaire, l'aire cytoarchitectonique OP2 de l'opercule pariétal. Ainsi, en conformité avec les données chez l'animal, la localisation exacte du PIVC humain bien qu'encore débattue, se situerait au niveau du cortex rétroinsulaire (Lopez et al., 2012) ou de l'opercule pariétal (OP2 : Eickhoff et al., 2006; Eickhoff et al., 2010 ; Zu Eulenberg et al., 2012), tandis que les données de la neurologie suggèrent l'implication de la jonction temporo-pariétale (Kahane et al., 2003) ou de l'insula postérieure (Brandt et al., 1994; Brandt & Dieterich, 1999). L'implication de l'insula dans le traitement vestibulaire est controversée (Kahane et al., 2003; Baier et al., 2013), toutefois, une étude récente de Mazzola et al. (Mazzola et al., 2014) révèle l'existence de représentations vestibulaires localisées essentiellement dans la partie postérieure de l'insula et plus précisément au niveau de la région cytoarchitectonique du gyrus long postérieur de l'insula (Ig2). Ces données sont issues de l'analyse des réponses vestibulaires lors de stimulations électriques de l'insula chez une cohorte importante de patients épileptiques (219 patients) candidats à une évaluation pré-chirurgicale de l'épilepsie. La majorité des sensations vestibulaires induites par les stimulations n'étaient pas associées à d'autres sensations sensorielles. Cependant, de manière intéressante, 10 % des sensations vestibulaires étaient associées à des sensations somesthésiques uniquement après stimulation du cortex insulaire droit. Ce résultat est en accord avec le fait que l'insula dans l'hémisphère droit est une région nodale d'intégration multisensorielle, somesthésique et vestibulaire (Baier et al., 2013).

## 2. TRAITEMENT SOUS-CORTICAL DES INFORMATIONS VESTIBULAIRES CHEZ L'HOMME

De nombreux noyaux thalamiques sont impliqués dans le traitement vestibulaire en traitant et relayant les signaux vestibulaires, proprioceptifs et visuels vers le cortex vestibulaire.

Le thalamus est un complexe nucléaire subdivisé en de nombreux noyaux (Figure 10), constituant des centres-relais hautement spécifiques dans leurs connections avec des zones distinctes du cortex cérébral (Zhang et al., 2010). L'anatomie structurelle et fonctionnelle du thalamus est particulièrement complexe avec des classifications diverses identifiant parfois jusqu'à plus d'une soixantaine de noyaux (Hassler, 1965; Hirai & Jones, 1989). Les patterns de connectivité corticale spécifiques sont utilisés pour identifier des sous régions (Behrens et al., 2003; Johansen-Berg et al., 2005). En effet, chaque noyau thalamique a un pattern de connectivité corticale et sous-corticale distinct (Behrens et al., 2003; Johansen-Berg et al., 2005; Zhang et al., 2008; Zhang et al., 2010). Les études en neuroimagerie de sujets sains et les observations cliniques de patients épileptiques et cérébrolésés identifient le thalamus postérolatéral comme une station-relais d'afférences multisensorielles vers de multiples aires corticales vestibulaires (pour revues Lopez & Blanke, 2011; Conrad et al., 2014). En se référant à la classification anglo-américaine (Hirai & Jones, 1989), le thalamus postérolatéral inclut le noyau ventropostérolatéral (VPL) (correspondant au noyau ventrocaudalis externus - Vce, selon la classification de Hassler et al., 1965), le thalamus ventropostérieur médian (VPM) (ou ventrocaudalis internus - Vci), le thalamus ventrolatéral postérieur (VLp) (ou ventro-oralis intermedius - Vim) et le noyau latéral postérieur (LP) (ou dorsocaudalis - Dc).



**Figure 10. Anatomie des noyaux thalamiques présentée selon la classification anglo-américaine (Hirai & Jones, 1989). Tirée de Purves et al., 2005**

Parmi les patients avec lésions thalamiques unilatérales, seules les lésions de la région postérolatérale causent des déficits vestibulaires tels que des déviations contralésionnelles ou ipsilésionnelles de la VV (Dieterich and Brandt, 1993). Au sein de cette région postérolatérale, des noyaux thalamiques distincts apparaissent impliqués dans le traitement de l'information vestibulaire. Les biais contralésionnels de la VV seraient observés après lésion des noyaux VPL, VPM et VL. Les lésions impliquées dans les biais ipsilésionnels de la VV seraient localisées au niveau des noyaux parafasciculaires inférieurs, ainsi qu' au niveau de la zone de jonction avec le noyau rouge du tegmentum et avec le pédoncule cérébelleux supérieur (Baier et al. soumis, cité par Conrad et al., 2014). Les études en neuroimagerie par stimulations vestibulaires, galvanique (Bense et al., 2003; Dieterich et al., 2003) ou calorique (Dieterich et al., 2005), confirment le rôle du thalamus postérolatéral comme structure-relais de l'information vestibulaire. Toutefois, cette structure est également impliquée dans le



traitement de l'information somesthésique en lien avec la graviception (Pérennou et al., 2008; Barra et al., 2010) et la posture (Karnath et al., 2000; Karnath et al., 2005; Johannsen et al., 2006; Ticini et al., 2009). Le thalamus postérolatéral est donc identifié comme une structure d'intégration des voies de la graviception (Barra et al., 2010), avec une connectivité structurelle avec le cortex somatosensoriel (Behrens et al., 2003; Zhang et al., 2008; Zhang et al., 2010), l'opercule pariétal (OP1) (Eickhoff et al., 2006; Eickhoff et al., 2010), la partie postérieure de l'insula (Kirsch et al., 2015) et le cortex rétroinsulaire (Ceballos-Baumann et al., 2001). Chez des patients implantés par stimulation cérébrale profonde (SCP) au niveau du VLp (ou Vim selon Hassler et al., 1965) pour le traitement d'un tremblement essentiel, la stimulation du VLp induit une diminution du volume sanguin régional au niveau des aires corticales rétroinsulaires contralatérales et pourrait expliquer la sensation de déséquilibre induite par la stimulation (Ceballos-Baumann et al., 2001). Dans une étude récente, Baier et al. (soumis, cité par Conrad et al., 2014) révèlent une modulation de la VV par SCP du VLp. Au-delà de l'intérêt fondamental, ces travaux suggèrent une possible neuro-modulation du sens de verticalité et ouvrent la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques des altérations du sens de verticalité, pouvant s'étendre à d'autres pathologies neurologiques.

## V. SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Parce que le système vestibulaire est le seul capteur sensoriel spécifique au codage de l'accélération gravitationnelle, le cortex vestibulaire est communément considéré comme le substrat neural privilégié pour supporter le sens de verticalité. Les

bases neurales du sens de verticalité ont été analysées essentiellement par la modalité visuelle (VV) avec des résultats contradictoires et aucune confrontation de ces bases neurales n'a été faite avec une cartographie précise du cortex vestibulaire. Par ailleurs, il est à présent admis que l'information graviceptive somesthésique serait intégrée à l'information graviceptive vestibulaire (Merfeld et al., 1999; Barra et al., 2010) pour la construction de modèles internes du sens de verticalité impliqués dans le contrôle postural (Pérennou et al., 2008) et la prédiction du mouvement des objets par rapport à la gravité (McIntyre et al., 2001; Angelaki et al., 2004; Indovina et al., 2005). Aucune étude n'a investigué les bases cérébrales de la VP, évaluant essentiellement la contribution graviceptive somesthésique à la perception de la verticale. En conséquence, les bases cérébrales du sens de verticalité ne sont, à ce jour, pas clairement identifiées.

Dans la deuxième partie de ce travail (article 8), nous avons pour objectifs d'investiguer les bases neurales du sens de verticalité, que nous définissons comme les régions communes à la perception visuelle et posturale de la verticale, et de proposer la première comparaison des bases neurales du sens de verticalité à celles du cortex vestibulaire humain.

## CHAPITRE II. CONTRIBUTION SCIENTIFIQUE

---

### JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE

Par la difficulté ou l'impossibilité de recourir aux techniques d'imagerie fonctionnelle traditionnelles, le modèle lésionnel reste à ce jour le plus approprié pour étudier les bases neurales du sens de verticalité. L'AVC, en causant une lésion cérébrale ictale et focale responsable d'altérations sévères de la perception de la verticale, est le modèle privilégié pour évaluer le sens de verticalité chez l'homme. Sous l'impulsion des progrès en imagerie cérébrale mais également en analyses statistiques, les méthodes d'analyse lésionnelle par approche statistique de type VLSM ont induit un intérêt croissant pour les bases neurales du sens de verticalité. Les quelques études réalisées n'offrent cependant qu'une connaissance partielle des bases neurales du sens de verticalité, limitée essentiellement à la perception visuelle de la verticale (Barra et al., 2010; Baier et al., 2012; Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015). Alors que la perception de la VV repose principalement sur les informations visuo-vestibulaires, il a été démontré que l'estimation de la VP (Bisdorff et al., 1996; Anastasopoulos et al., 1997; Pérennou et al., 1998; Manckoundia et al., 2007; Barbieri et al., 2008; Mazibrada et al., 2008) évaluant la graviception somesthésique, apporte des informations complémentaires à l'évaluation du sens de verticalité (Pérennou et al., 1998; Manckoundia et al., 2007; Barbieri et al., 2008). L'existence de dissociations entre les verticales visuelle et posturale suggère l'existence de réseaux cérébraux différents sous-tendant ces deux perceptions (Bisdorff et al., 1996; Pérennou et al., 2008). A notre connaissance, aucune étude n'a investigué les bases cérébrales de la VP. En conséquence,

les bases cérébrales du sens de verticalité, référentiel spatial multiréférencé, ne semblent pas encore totalement identifiées.

En nous appuyant sur l'approche méthodologique des évaluations du sens de verticalité décrite en première partie, nous rapportons les résultats de la première étude des bases neurales de la VP qui, couplés à ceux de la VV, nous ont permis d'identifier les aires polymodales du sens de verticalité. Dans un second temps, nous comparons les résultats de l'analyse VLSM des aires polymodales du sens de verticalité à une cartographie du cortex vestibulaire humain établie d'après une méta-analyse d'études en neuro-imagerie de stimulations vestibulaires galvaniques et caloriques (Lopez et al., 2012) (Article 8).

## ARTICLE 8

### ÉTUDE DES BASES NEURALES DU SENS DE VERTICALITÉ

Sur la base d'une approche statistique de type VLSM, nous décrivons les lésions impliquées dans les altérations de la perception de la verticale, évaluée en modalités visuelle (VV) et posturale (VP), et identifions les régions communes de ce réseau décrites comme des aires polymodales du sens de verticalité. Dans un second temps, nous comparons le chevauchement anatomique entre ces aires polymodales du sens de verticalité et celles impliquées dans le cortex vestibulaire humain (Lopez et al., 2012). L'article relatif à ces données est en préparation.

## **Polymodal areas in the right brain support the human sense of upright**

C. Piscicelli, J. Barra, O. Detante, A. Krainik, C. Lopez, D. Pérennou

**The sense of upright –the unified sense of one’s body orientation against gravity and verticality representation on Earth– is fundamental for Human bipedal behaviour and spatial cognition<sup>1</sup>. Vestibular processing in the parieto-insular or temporal cortex have traditionally deemed crucial<sup>2,3</sup> for developing a sense of upright as vestibular organs directly encode gravitational acceleration<sup>4</sup>. However our current knowledge on the neural bases of the sense of upright is limited to the visual perception of gravitational motion<sup>5</sup> and orientation<sup>6-9</sup> of objects in space . Where the fusion of information related to the upright of the environment and that of the body operates in the brain remains to be discovered, so as the overlap with the vestibular cortex. Here we analyse the neural correlates of altered sense of upright (visual and postural vertical perception) in brain-damaged patients, as neuroimaging techniques imposing supine position in scanners preclude testing participants in explicit vertical perception tasks. We identify the operculo-insular cortex and posterolateral thalamus as the core polymodal regions for the human sense of upright, with clear right hemisphere predominance. The overlap with vestibular areas is partial but centred on structures identified as the core of the vestibular cortex<sup>11,12</sup>. Our results demonstrate that the right cerebral hemisphere harbours the Human postural brain. We speculate that such hemispheric lateralization has paralleled the emergence of**

**the language in the left hemisphere and is the result of the various anatomical and functional adaptations that have contributed to the emergence of bipedalism in Hominoids.**

Animals<sup>13,14</sup> as well as plants<sup>15</sup> leaving under the constant acceleration of gravity have developed mechanisms to encode the direction of the gravitational pull and adapt their posture accordingly. In Humans, the conscious experience of being oriented with respect to gravity can be directly investigated. Healthy persons are very accurate in aligning a visual object or their whole body with the physical vertical, showing that they accurately integrate vestibular, visual, somatosensory and interoceptive signals<sup>4,16</sup>. Brain lesions in the brainstem, thalamus and cortex can induce abnormal perception of the visual and postural vertical<sup>6-8,17-19</sup>. Abnormal perception of verticality has long been considered a neurological sign of vestibular otolithic dysfunction<sup>2</sup>, a view favoured by the fact that assessments of verticality were mostly limited to the study of extracorporeal object orientation rather than the own body orientation. There is a lack of information about the neural bases of a more global sense of upright. In particular, it remains unknown what brain regions are associated with the conscious experience of being vertically oriented.

This study is the first to investigate brain regions involved in explicit judgements of the body orientation with respect to the physical vertical. The upright of the body (i.e. judgement of the *postural vertical*: PV) was tested in total darkness with a specific device<sup>19</sup> (see supplementary material). In a sitting position, patients indicated the body orientation they experienced as vertically oriented in the frontal plane. The upright of the environment (i.e. judgement of the *visual vertical*: VV) was also tested in a same session (8±5 weeks post-stroke). In a sitting upright position patients oriented a visual line with the perceived direction of gravity<sup>19-21</sup>. Sixty-six patients (age: 58±15 years) out of 410 admitted over a 4-year period for rehabilitation in our Department met the inclusion criteria: they had a first and solitary stroke in the left (25) or right (41) cerebral hemisphere with intact brain parenchyma outside the stroke, were medically stable to be tested, had a morphologic MRI

(9±11 weeks post-stroke) for brain mapping. Verticality perception was abnormally tilted in 40 (61%) patients. While PV tilts were always contralesional, and found in 42% of patients, VV tilts were either contralesional (45%) or ipsilesional (9%). Regarding contralesional tilts, isolated PV tilts were observed in 15% of patients, isolated VV tilts in 18%, and transmodal deficits (i.e. association of PV and VV tilts) in 27%.

Behavioural data revealed clear right hemisphere predominance for the sense of upright, with a higher prevalence and a greater magnitude of biases. First, transmodal tilts of vertical perception were more frequent after right (16/41, 39%) than left hemisphere lesions (2/25, 8%,  $\chi^2 = 6.05$ ,  $p=0.014$ ). PV tilts were also more frequent after right (25/41 patients, 60%) than left (3/25, 12%) lesions ( $\chi^2=13.31$ ,  $p=0.0003$ ). The frequency of VV tilts was 51% (21/41) after right lesions, and 36% (9/25) after left lesions ( $\chi^2=0.9$ ;  $p=0.34$ ). Second, right hemisphere lesions induced significantly greater tilts of vertical estimates than left lesions. This held both for PV (right lesion:  $-5\pm 4.4^\circ$  vs. left lesion:  $-0.7\pm 1.9^\circ$ ;  $t(64)=-4.57$ ;  $p<0.01$ ) and VV (right:  $-4.2\pm 5.4^\circ$  vs. left:  $-1.7\pm 3.2^\circ$ ;  $t(64)=-2.11$ ;  $p=0.03$ ). This hemispheric dominance, that was not due to different lesion size in both hemispheres ( $t(64)=0.77$ ;  $p=0.44$ ), justified separate analyses for right and left brain lesions.

Neural bases of verticality perception were identified using a voxel-wise lesion-symptom mapping (VLSM) and localized with respect to probabilistic cytoarchitectonic maps of the cortex using the SPM Anatomy Toolbox<sup>22</sup> (Supplementary Tables 1-3). A novel finding of the present study was the description of areas supporting PV perception (Fig. 1b). In the right cerebral hemisphere, damage to the inferior and middle frontal gyri, pre- and post-central gyri, inferior parietal cortex, parietal operculum, insula, pallidum, putamen and thalamus (prefrontal, parietal and somatosensory projections) was responsible for abnormal PV perception. Key areas for VV perception in the right hemisphere were the inferior and middle frontal gyri, pre- and post-central gyri, inferior parietal cortex, parietal operculum, superior temporal cortex, insula and thalamus (prefrontal and parietal projections) (Fig. 1c). 6.1% of the right hemisphere volume was involved in the sense of upright (lesions evoking VV or PV tilts), with a similar volume for PV (22 031 voxels) and VV (25 276 voxels).



Polymodal brain regions supporting both PV and VV perceptions represented 12.7% of all brain areas involved in verticality perception in the right hemisphere. Fig 2a shows that lesions evoking PV and VV tilts overlap in the inferior parietal cortex, parietal operculum (cytoarchitectonic areas OP1 to OP4)<sup>23</sup>, posterior part of the long insular gyrus (granular field Ig2 as defined in Ref.<sup>24</sup>), precentral gyrus, postcentral gyrus and the posterolateral thalamus (prefrontal and parietal projections<sup>25</sup>).

We calculated the extent to which these polymodal areas overlap with a meta-analytic mapping of the vestibular cortex<sup>12</sup> (Fig 2b). The inferior parietal cortex, parietal operculum (OP1 to OP4), posterior part of the long insular gyrus (granular field Ig2) and posterolateral thalamus (parietal projections) were commonly involved in the sense of upright and vestibular processing. Yet, vestibular areas overlapped with 15% of the regions involved in PV and VV perception.

Regarding the consequences of left brain damage, the fact that only 3 patients (Fig. 3a) presented a deviation of PV precluded any VLSM analysis on this modality. Left brain regions responsible for VV tilts included the inferior frontal gyrus, postcentral gyrus, inferior parietal cortex, parietal operculum, temporal gyrus, posterior insula, putamen and caudate nucleus (Fig. 3b). The volume of the lesions causing VV tilts was four times smaller in the left (6 221 voxels) than right hemisphere (25 973 voxels). Only 5% of these areas overlapped with vestibular areas, including the inferior parietal cortex, parietal operculum (OP1 to OP3), posterior insula (Ig2) and putamen (Fig. 3c).

Our study first reveals that the perception of the body upright (PV) relies on neural circuits involving many subcortical (putamen, pallidum, posterolateral thalamus) and cortical (parietal operculum, posterior insula, inferior parietal cortex and pre/postcentral gyri) structures. The anatomical proximity and functional connectivity between these areas, as recently demonstrated between the posterolateral thalamus and area OP1<sup>26</sup>, posterior insula<sup>27</sup> and somatosensory cortex<sup>25,28-29</sup>, as well as between the posterior insula and somatosensory cortex<sup>30</sup>, may support the contribution of this network to PV perception. We propose that these areas are the neural bases of somaesthetic graviception as the test used

to measure PV relied mainly on tactile, muscular proprioceptive and interoceptive signals<sup>4,8,19</sup>. This is supported by the implication of the inferior parietal, insular and pre/postcentral cortex in processing internal bodily signals and self-consciousness<sup>31,32</sup>, and by the role of the posterolateral thalamus in somaesthetic-vestibular integration<sup>8</sup>. Somesthetic graviception might be a universal property of graviception neurobiology as proprioception contribution has also been shown for gravitropism in plants<sup>33</sup>.

Another important finding of this study is that part of the network involved in PV perception also contributed to VV perception, including the inferior parietal cortex, operculo-insular complex (OP1-OP4 and Ig2), the pre/postcentral gyrus and the posterolateral thalamus. We propose these regions constitute the core polymodal areas underpinning the human 'sense of upright', which construct and update internal models of verticality by merging information about the upright of the body and environment. Interestingly, the insula, retroinsular cortex and temporo-parietal junction model the physical laws of gravity<sup>5,34</sup>. This leads us to propose that they are the core regions for internal models of verticality involved in perceptions (body and environment), actions (especially postural control) and predictions of physical laws of motion within the gravitational field. The awareness that the self is oriented vertically might be another important function of the internal model harboured by these regions. In line with this view are the findings that the vestibular and interoceptive signals are processed in the operculo-insular complex<sup>35,36</sup>, electrical stimulation of the insula and temporo-parietal junction evoke conscious perceptions of own body motion and tilt<sup>3,37</sup>, and out-of-body experiences are reported by patients with lesions of the temporo-parietal junction<sup>38</sup>.

Comparison of the areas involved in VV and PV with the meta-analytic definition of the vestibular cortex<sup>12</sup> revealed a partial overlap, which seems in contradiction with the emphasis traditionally put on vestibular signals in determining which way is up and in orienting visual lines according to the physical vertical. Yet, we note that the overlapping structures in the posterior insula (Ig2) and parietal operculum (OP1 to OP4) have been proposed as the human homologue of the monkey "parieto-insular vestibular cortex"<sup>11,39</sup>, which is considered the core region of the cortical vestibular network in monkeys<sup>40</sup> and humans<sup>11,12</sup>.

The present data also showed more frequent and greater tilts of the perceived direction of verticality after right strokes, demonstrating a predominance of the right hemisphere for the sense of upright, congruent with the right predominance of the vestibular cortex<sup>11,27,41</sup>. Various cognitive, sensory and motor functions are lateralized in the human brain very early in life<sup>42</sup>. The present findings lead us to propose that the right hemisphere is the *postural brain*. We speculate that the crucial involvement of the right operculo-insular complex, inferior parietal cortex, pre/postcentral gyrus, and posterolateral thalamus for the sense of upright may result from the development of the erect bipedal posture and locomotion in humans. Similar to the fact that bipedal locomotion has changed the structure of the vertical semicircular canals detecting head accelerations during locomotion<sup>43</sup>, it has very likely shaped functional organization of the right cerebral hemisphere. In particular, lateralization of the sense of upright in the right hemisphere may have paralleled the emergence of language in the left hemisphere.

## **Methods**

### ***Participants***

Exclusion criteria were postural instability, neuropathy, vestibular disorders, major comprehension problems due to aphasia, dementia and psychiatric disorders, or MRI contraindication. Patients with brainstem lesions, bilateral brain lesions, cerebral microangiopathy step 2 or 3, and cortical atrophy were not included in the study.

### ***Clinical investigation***

PV and VV were measured as described previously<sup>8,19</sup> (see Supplementary Materials).

## ***Lesion analysis***

Brain lesions were identified by computerized MRI performed either with a 1.5 T Magnetom Vision Plus MRI (Siemens, Erlangen, Germany) or 1.5 T Achieva MRI (Philips, Amsterdam, The Netherlands). Lesions were reconstructed with MRICro<sup>44</sup> from the patients' MRI axial slices (axial AC-PC, T2 flair, 4 mm thickness). Lesions were drawn manually by a first operator on axial slices of a T1-weighted MRI template from the Montreal Neurological Institute ([www.bic.mni.mcgill.ca/cgi/icbm\\_view](http://www.bic.mni.mcgill.ca/cgi/icbm_view)) normalized to Talairach's space, and controlled by a second operator, a neurologist. Both operators were blind to the patients' PV and VV. Individual brain lesions were superimposed using MRICro<sup>44</sup>. To evaluate the relation between lesion location and abnormal tilts of PV and VV (tilts magnitude > 2.5°), a VLSM analysis was performed using MRICro<sup>44</sup>. Multiple comparisons were corrected using a 1% false discovery rate (FDR).

We calculated the spatial overlap between the sites of brain lesions evoking abnormal VV and PV and the vestibular cortex identified by a meta-analysis<sup>12</sup>. Vestibular areas were identified by calculating the spatial convergence of 319 activation foci reported in 13 neuroimaging studies using coordinate-based activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis (GingerALE software, BrainMap). Activation of vestibular receptors or nerve were obtained by caloric (n=9) and galvanic (n=4) vestibular stimulations performed in 143 neurologically normal participants. A statistical ALE map was calculated using a minimum cluster size of 100 mm<sup>3</sup> and a FDR correction for p<0.05.

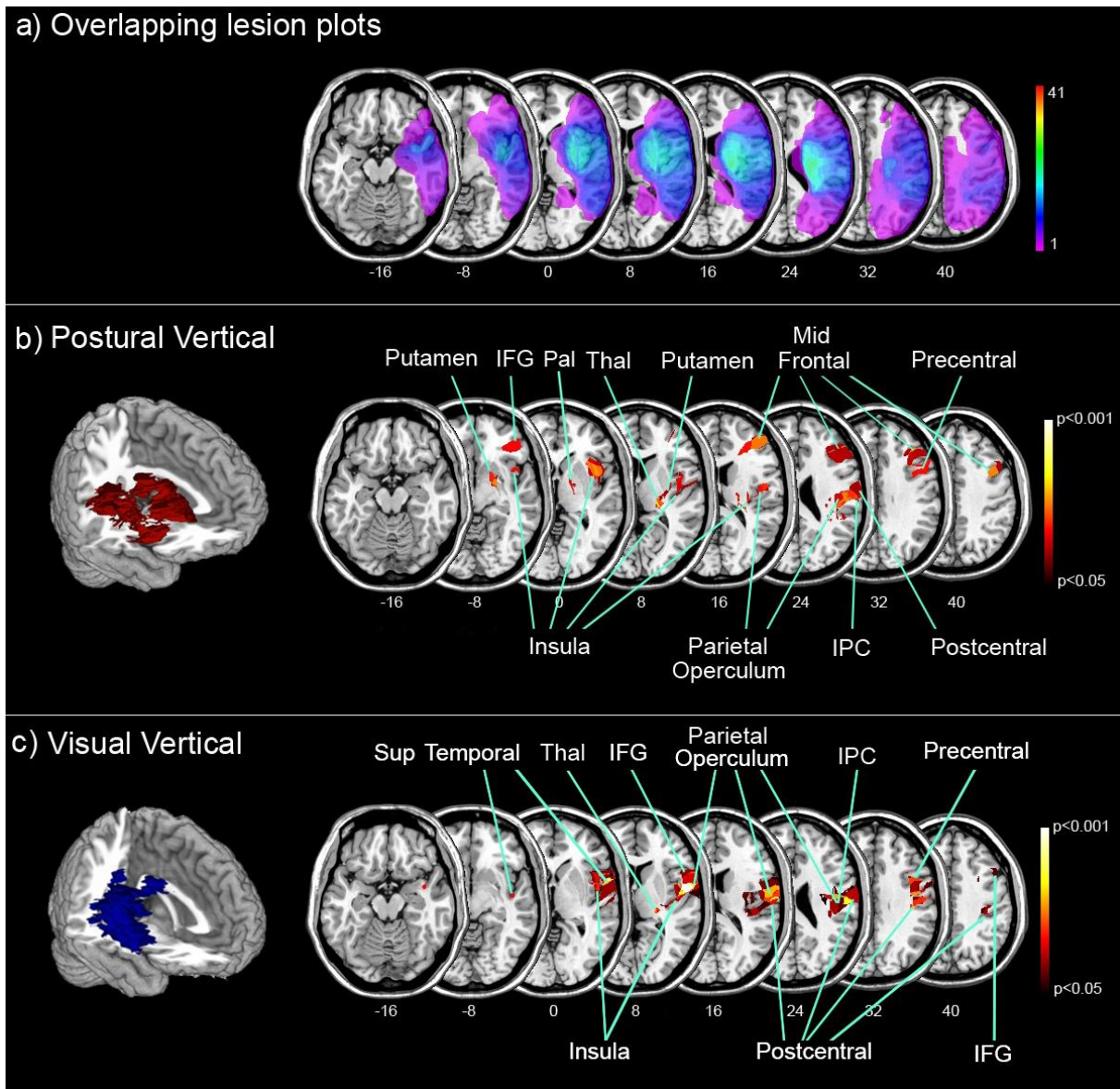
## References

1. McIntyre, J., Zago, M., Berthoz, A. & Lacquaniti, F. Does the brain model Newton's laws? *Nat Neurosci* **4**, 693–4 (2001).
2. Brandt, T. & Dieterich, M. Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol* **36**, 337–47. (1994).
3. Blanke, O., Ortigue, S., Landis, T. & Seeck, M. Stimulating illusory own-body perceptions. *Nature* **419**, 269–70 (2002).
4. Mittelstaedt, H. Somatic versus vestibular gravity reception in man. *Ann N Acad Sci* **656**, 124–39 (1992).
5. Indovina, I. *et al.* Representation of visual gravitational motion in the human vestibular cortex. *Science* **308**, 416–9 (2005).
6. Baier, B., Suchan, J., Karnath, H.-O. & Dieterich, M. Neural correlates of disturbed perception of verticality. *Neurology* **78**, 728–735 (2012).
7. Rousseaux, M., Honoré, J., Vuilleumier, P. & Saj, A. Neuroanatomy of space, body, and posture perception in patients with right hemisphere stroke. *Neurology* **81**, 1291–1297 (2013).
8. Barra, J. *et al.* Humans use internal models to construct and update a sense of verticality. *Brain* **133**, 3552–63 (2010).
9. Kheradmand, A., Lasker, A. & Zee, D. S. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) of the Supramarginal Gyrus: A Window to Perception of Upright. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* (2013). doi:10.1093/cercor/bht267
10. Rousseaux, M., Braem, B., Honoré, J., Saj, A. An anatomical and psychophysical comparison of subjective verticals in patients with right brain damage. *Cortex* **69**, 60–67 (2015).
11. Zu Eulenburg, P., Caspers, S., Roski, C. & Eickhoff, S. B. Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex. *NeuroImage* **60**, 162–169 (2012).
12. Lopez, C., Blanke, O. & Mast, F. W. The vestibular cortex in the human brain revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuroscience* **212**, 159–79 (2012).
13. Kamikouchi, A. *et al.* The neural basis of *Drosophila* gravity-sensing and hearing. *Nature* **458**, 165–171 (2009).
14. Angelaki, D. E., Shaikh, A. G., Green, A. M. & Dickman, J. D. Neurons compute internal models of the physical laws of motion. *Nature* **430**, 560–4 (2004).
15. Bastien, R., Bohr, T., Moullia, B. & Douady, S. Unifying model of shoot gravitropism reveals proprioception as a central feature of posture control in plants. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **110**, 755–760 (2013).

16. Vaitl, D., Mittelstaedt, H. & Baisch, F. Shifts in blood volume alter the perception of posture. *Int J Psychophysiol* **27**, 99–105 (1997).
17. Brandt, T., Dieterich, M. & Danek, A. Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol* **35**, 403–12. (1994).
18. Karnath, H. O., Ferber, S. & Dichgans, J. The neural representation of postural control in humans. *Proc Natl Acad Sci U A* **97**, 13931–6. (2000).
19. Perennou, D. A. *et al.* Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: a causal relationship? *Brain* **131**, 2401–13 (2008).
20. Piscicelli, C. *et al.* Maintaining Trunk and Head Upright Optimizes Visual Vertical Measurement After Stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* (2015). doi:10.1177/1545968315583722
21. Piscicelli, C. *et al.* Inter- and Intra-Rater Reliability of the Visual Vertical in Subacute Stroke. *Stroke* **46**, 1979–1983 (2015).
22. Eickhoff, S. B. *et al.* A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage* **25**, 1325–1335 (2005).
23. Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Zilles, K. & Amunts, K. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb Cortex* **16**, 254–67 (2006).
24. Kurth, F. *et al.* Cytoarchitecture and probabilistic maps of the human posterior insular cortex. *Cereb Cortex* **20**, 1448–61 (2010).
25. Behrens, T. E. *et al.* Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci* **6**, 750–7 (2003).
26. Eickhoff, S. *et al.* Anatomical and Functional Connectivity of Cytoarchitectonic Areas within the Human Parietal Operculum. *The Journal of neuroscience* **30**, 6409–6421(2010).
27. Kirsch, V. *et al.* Structural and functional connectivity mapping of the vestibular circuitry from human brainstem to cortex. *Brain Struct. Funct.* (2015). doi:10.1007/s00429-014-0971-x
28. Zhang, D. *et al.* Intrinsic functional relations between human cerebral cortex and thalamus. *Journal of Neurophysiology* **100**, 1740–1748 (2008).
29. Zhang, D. *et al.* Noninvasive functional and structural connectivity mapping of the human thalamocortical system. *Cerebral Cortex* **20**, 1187–1194 (2010).
30. Deen, B., Pitskel, N. & Pelphrey, K. Three Systems of Insular Functional Connectivity Identified with Cluster Analysis. *Cerebral Cortex* **21**, 1498–1506 (2011).
31. Blanke, O. Multisensory brain mechanisms of bodily self-consciousness. *Nat. Rev. Neurosci.* **13**, 556–571 (2012).
32. Craig, A. D. How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev*

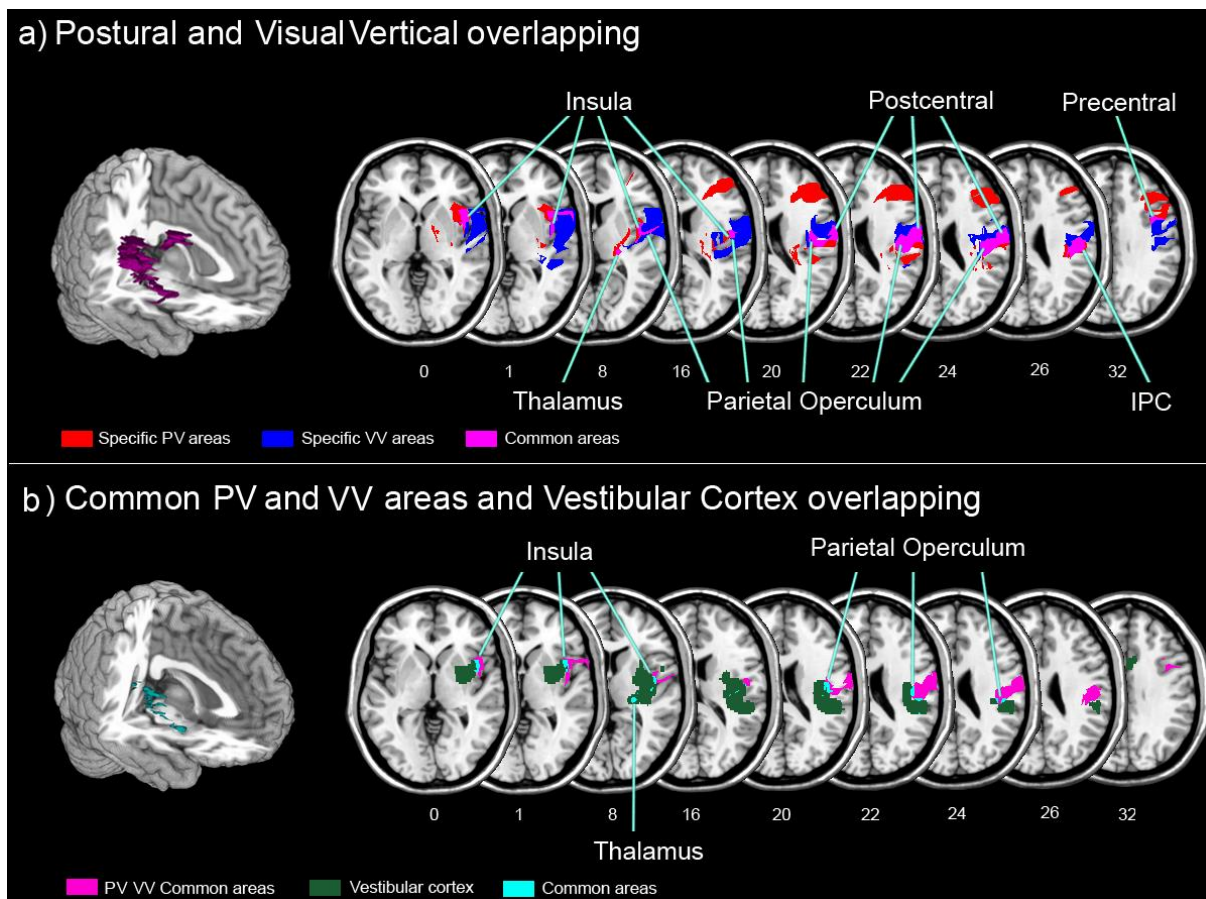
*Neurosci* **10**, 59–70 (2009).

33. Bastien, R., Bohr, T., Moullia, B. & Douady, S. Unifying model of shoot gravitropism reveals proprioception as a central feature of posture control in plants. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **110**, 755–760 (2013).
34. Bosco, G., Carrozzo, M. & Lacquaniti, F. Contributions of the human temporoparietal junction and MT/V5+ to the timing of interception revealed by transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* **28**, 12071–84 (2008).
35. Zu Eulenburg, P., Baumgärtner, U., Treede, R.-D. & Dieterich, M. Interoceptive and multimodal functions of the operculo-insular cortex: tactile, nociceptive and vestibular representations. *NeuroImage* **83**, 75–86 (2013).
36. Bense, S., Stephan, T., Yousry, T. A., Brandt, T. & Dieterich, M. Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J Neurophysiol* **85**, 886–99. (2001).
37. Mazzola, L. *et al.* Vestibular responses to direct stimulation of the human insular cortex. *Ann. Neurol.* **76**, 609–619 (2014).
38. Ionta, S. *et al.* Multisensory mechanisms in temporo-parietal cortex support self-location and first-person perspective. *Neuron* **70**, 363–74 (2011).
39. Eickhoff, S. B., Weiss, P. H., Amunts, K., Fink, G. R. & Zilles, K. Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping. *Hum Brain Mapp* **27**, 611–21 (2006).
40. Guldin, W. O. & Grüsser, O. J. Is there a vestibular cortex? *Trends Neurosci* **21**, 254–9. (1998).
41. Dieterich, M. *et al.* Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb Cortex* **13**, 994–1007 (2003).
42. Rogers, L. J., Vallortigara, G. & Andrew, R. J. *Divided brains. The biology and behaviour of brain asymmetries.* (Cambridge University Press, 2013).
43. Spoor, F., Wood, B. & Zonneveld, F. Implications of early hominid labyrinthine morphology for evolution of human bipedal locomotion. *Nature* **369**, 645–8 (1994).
44. Rorden, C. & Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol* **12**, 191–200 (2000).

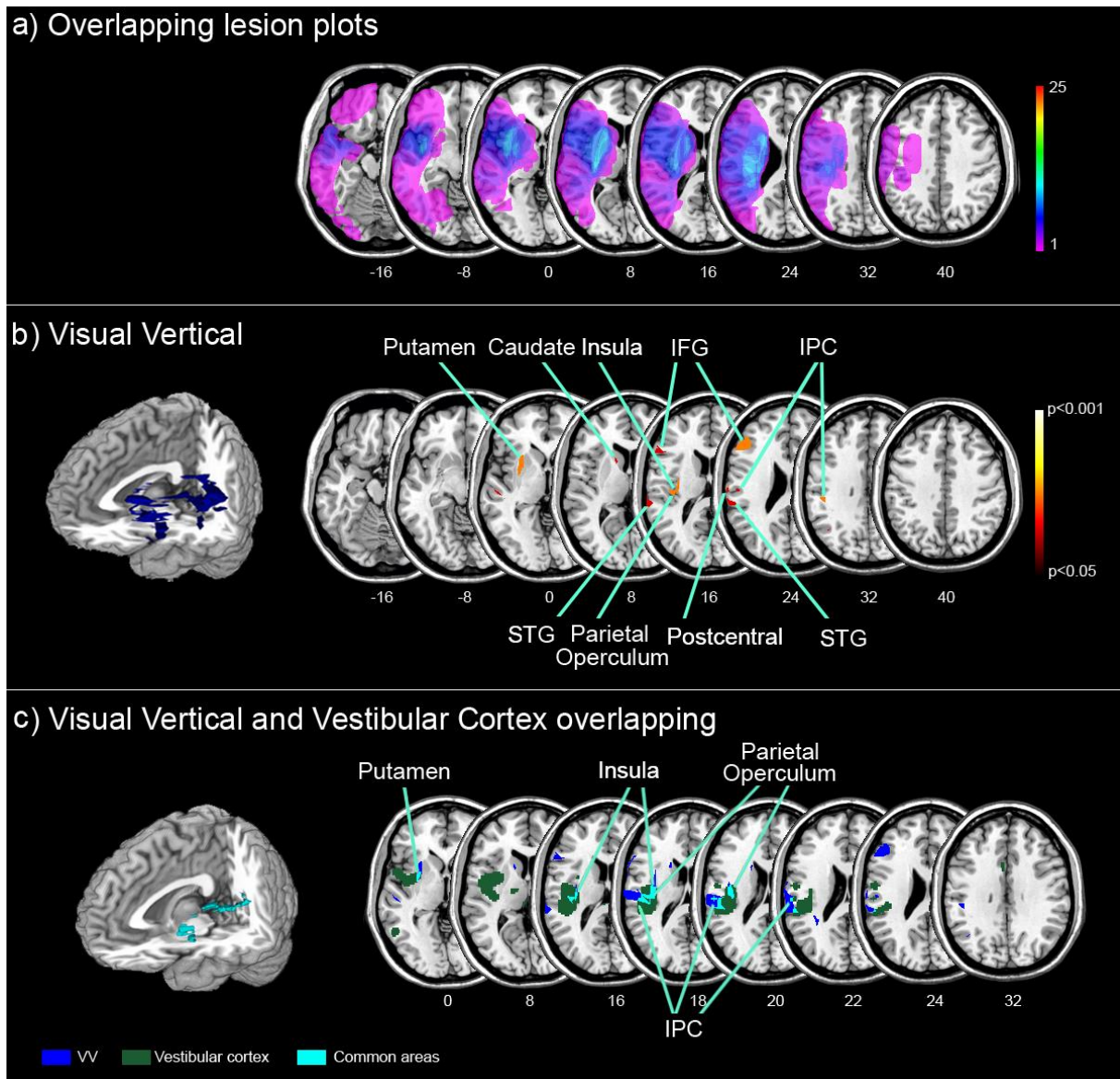


**Figure 1** Voxel-based symptom lesion mapping (VLSM) of verticality perception in right brain damaged (RBD) patients. **(a)** Overlay lesion plots. The number of overlapping lesions is illustrated by different colors coding increasing frequencies from violet ( $n = 1$ ) to red ( $n = 41$ ). Statistical VLSM analysis plots of the 41 RBD patients with respect to **(b)** postural vertical (PV) and **(c)** visual vertical (VV) estimates ( $t$  test statistic). Presented are all voxels that survived a correction for multiple comparisons using a 1% false discovery rate cutoff threshold. IFG, inferior frontal gyrus; IPC, inferior parietal cortex; Mid Frontal, middle frontal gyrus; Pal, pallidum; Postcentral, postcentral gyrus; Precentral, precentral gyrus; Sup Temp, superior temporal gyrus; Thal, thalamus.



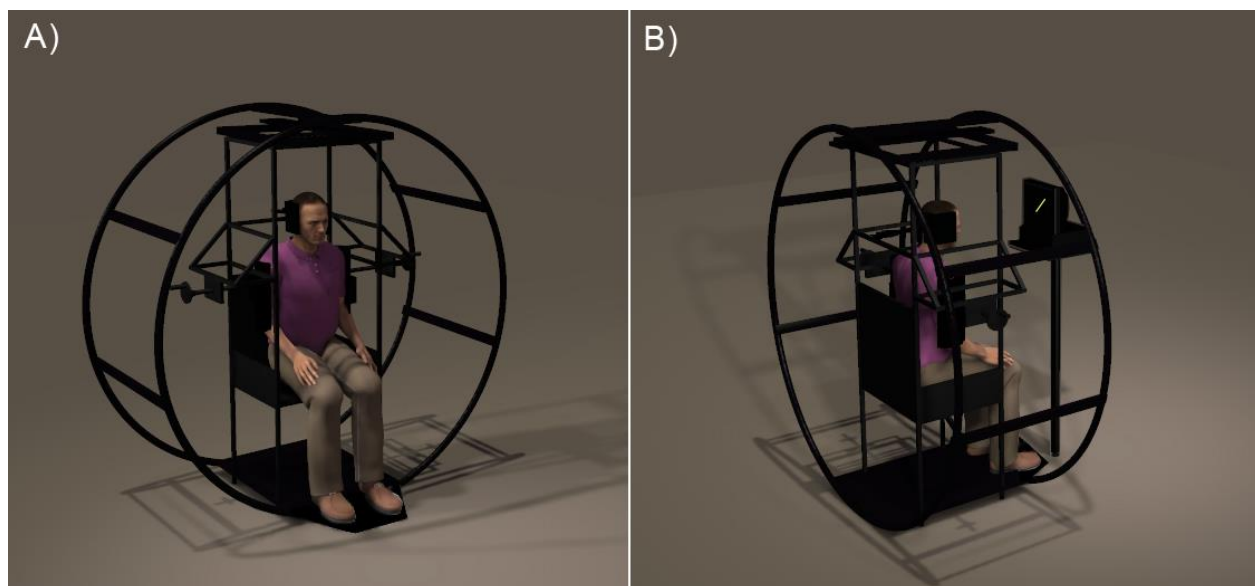


**Figure 2** Overlapping of postural vertical (PV), visual vertical (VV) and vestibular areas in right brain damaged patients. **(a)** Overlay of the areas underpinning PV perception shown in Figure 1b (in homogenous red color) and the areas underpinning VV perception shown in Figure 1c (in homogenous blue color). Overlapping regions are shown in pink. **(b)** Overlay of the spatial overlapping map of lesions responsible for PV and VV tilts shown in Figure 2a (in homogenous pink color) and the meta-analytic cartography of the vestibular cortex<sup>12</sup> (in homogenous green color). Overlapping regions are shown in cyan. IPC, inferior parietal cortex; Precentral, precentral gyrus; Postcentral, postcentral gyrus.



**Figure 3** Voxel-based symptom lesion mapping (VLSM) of verticality perception in left brain damaged (LBD) patients. **(a)** Overlay lesion plots. The number of overlapping lesions is illustrated by different colors coding increasing frequencies from violet ( $n = 1$ ) to red ( $n = 25$ ). **(b)** Statistical VLSM analysis plots of the 25 LBD patients with respect to visual vertical (VV) tilts ( $t$  test statistic). Presented are all voxels that survived a correction for multiple comparisons using a 1% false discovery rate cutoff threshold. **(c)** Overlay of the spatial overlapping map of lesions responsible for VV tilts shown in Figure 3b (in homogenous blue color) and the meta-analytic cartography of the vestibular cortex<sup>12</sup> (in homogenous green color). Overlapping regions are shown in cyan. Caudate, caudate nucleus; IFG, inferior frontal gyrus; IPC, inferior parietal cortex; Postcentral, postcentral gyrus; STG, superior temporal gyrus.

## Supplementary material



**Additional Figure.** Assessment of the sense of upright. (A) Assessment of the upright of the body with the judgement of the *postural vertical*: PV<sup>19</sup>. (B) Assessment of the upright of the environment with the judgement of the *visual vertical*: VV.<sup>19</sup>

Postural Vertical					Visual Vertical					Postural Vertical and Visual Vertical				
	Number of voxels	MNI coordinates	Structures	Cytoarchitectonic or Brodmann areas		Number of voxels	MNI coordinates	Structures	Cytoarchitectonic or Brodmann areas		Number of voxels	MNI coordinates	Structures	Cytoarchitectonic or Brodmann areas
<b>Cluster 1</b>		<b>48 9 -8</b>			<b>Cluster 1</b>		<b>45 -10 -8</b>			<b>Cluster 1</b>		<b>42 -14 6</b>		
	497		Parietal Operculum	OP 1		900		Parietal Operculum	OP 1		202		Parietal Operculum	OP 1
	87		Parietal Operculum	OP 2		293		Parietal Operculum	OP 2		403		Parietal Operculum	OP 3
	724		Parietal Operculum	OP 3		1039		Parietal Operculum	OP 3		718		Parietal Operculum	OP 4
	915		Parietal Operculum	OP 4		2962		Parietal Operculum	OP 4		711		Inferior Parietal Cortex	PFop
	18		Insula	Ig2		78		Insula	Ig1		45		Inferior Parietal Cortex	PfT
	1191		Inferior Parietal Cortex	PFop		389		Insula	Ig2		166		Postcentral Gyrus	BA 1
	260		Inferior Parietal Cortex	PFcm		175		Thalamus	Th-Parietal		136		Postcentral Gyrus	BA 3a
	20		Inferior Parietal Cortex	PF		724		Inferior Parietal Cortex	PFop		629		Postcentral Gyrus	BA 3b
	140		Inferior Parietal Cortex	PFt		42		Inferior Parietal Cortex	PFcm		47		Precentral Gyrus	BA 4p
	212		Postcentral Gyrus	BA 1		238		Inferior Parietal Cortex	PFt	<b>Cluster 2</b>	<b>565</b>	<b>49 6 -1</b>	<b>Insula Lobe</b>	
	21		Postcentral Gyrus	BA 2		630		Superior temporal Cortex	TE 1	<b>Cluster 3</b>	<b>19</b>	<b>37 -21 11</b>	<b>Insula Lobe</b>	<b>Ig2</b>
	159		Postcentral Gyrus	BA 3a		76		Superior temporal Cortex	TE 1.1	<b>Cluster 4</b>	<b>16</b>	<b>36 -19 14</b>	<b>Parietal Operculum</b>	<b>OP 2</b>
	645		Postcentral Gyrus	BA 3b		625		Superior temporal Cortex	TE 1.2	<b>Cluster 5</b>	<b>38</b>	<b>42 -9 17</b>	<b>Parietal Operculum</b>	<b>OP 3</b>
	47		Precentral Gyrus	BA 4p		310		Superior temporal Cortex	TE 3	<b>Cluster 6</b>	<b>103</b>	<b>24 -21 2</b>	<b>Thalamus</b>	<b>Th-Parietal</b>
	17		Precentral Gyrus	BA 6		418		Postcentral Gyrus	BA 1	<b>Cluster 7</b>	<b>14</b>	<b>23 -29 10</b>	<b>Thalamus</b>	<b>Th-Parietal</b>
	157		Inferior Frontal Gyrus	BA 44		78		Postcentral Gyrus	BA 2	<b>Cluster 8</b>	<b>25</b>	<b>13 -10 2</b>	<b>Thalamus</b>	<b>Th-Prefrontal</b>
	16		Inferior Frontal Gyrus	BA 45		752		Postcentral Gyrus	BA 3a	<b>Cluster 9</b>	<b>17</b>	<b>47 6 30</b>	<b>Inferior Frontal Gyrus</b>	<b>BA 44</b>
<b>Cluster 2</b>	<b>4016</b>	<b>44 14 29</b>	<b>Inferior Frontal Gyrus</b>	<b>BA 48</b>		2168		Postcentral Gyrus	BA 3b					
<b>Cluster 3</b>	<b>1038</b>	<b>33 28 -10</b>	<b>Inferior Frontal Gyrus</b>	<b>BA 47</b>		204		Precentral Gyrus	BA 4p					
<b>Cluster 4</b>	<b>35</b>	<b>44 25 12</b>	<b>Inferior Frontal Gyrus</b>	<b>BA 45</b>		356		Precentral Gyrus	BA 6					
<b>Cluster 5</b>	<b>596</b>	<b>21 -30 10</b>	<b>Thalamus</b>	<b>Th-Parietal</b>		2752		Inferior Frontal Gyrus	BA 44					
<b>Cluster 6</b>	<b>586</b>	<b>22 -21 2</b>	<b>Thalamus</b>	<b>Th-Somatosensory</b>		123		Inferior Frontal Gyrus	BA 45					
<b>Cluster 7</b>	<b>173</b>	<b>18 -6 -4</b>	<b>Thalamus</b>	<b>Th-Prefrontal</b>	<b>Cluster 2</b>	<b>600</b>	<b>49 10 40</b>	<b>Middle Frontal Gyrus</b>	<b>BA 44</b>					
<b>Cluster 8</b>	<b>66</b>	<b>32 -14 1</b>	<b>Putamen</b>	<b>BA 48</b>	<b>Cluster 3</b>	<b>290</b>	<b>50 -33 10</b>	<b>Superior Temporal Gyrus</b>	<b>BA 41</b>					
<b>Cluster 9</b>	<b>45</b>	<b>33 -18 -1</b>	<b>Putamen</b>	<b>BA 48</b>	<b>Cluster 4</b>	<b>19</b>	<b>51 -40 22</b>	<b>Superior Temporal Gyrus</b>	<b>BA 48</b>					
<b>Cluster 10</b>	<b>29</b>	<b>24 -6 -3</b>	<b>Pallidum</b>		<b>Cluster 5</b>	<b>63</b>	<b>46 -32 61</b>	<b>Postcentral Gyrus</b>	<b>BA 1</b>					
					<b>Cluster 6</b>	<b>9</b>	<b>47 3 25</b>	<b>Precentral Gyrus</b>	<b>BA 6</b>					
						<b>25</b>	<b>13 -10 2</b>	<b>Thalamus</b>	<b>Th-Prefrontal</b>					
					<b>Cluster 7</b>	<b>12</b>	<b>39 9 -6</b>	<b>Insula Lobe</b>						
					<b>Cluster 8</b>	<b>122</b>	<b>43 -5 -12</b>	<b>Insula Lobe</b>						

Postural Vertical / Vestibular Cortex					Visual Vertical / Vestibular Cortex					Postural Vertical / Visual Vertical / Vestibular Cortex						
	Number of voxels	MNI coordinates	Structures	Cytoarchitectonic or Brodmann areas		Number of voxels	MNI coordinates	Structures	Cytoarchitectonic or Brodmann areas		Number of voxels	MNI coordinates	Structures	Cytoarchitectonic or Brodmann areas		
Cluster 1	258	42 -15 6	Parietal Operculum	OP 1	Cluster 1	134	46 11 -1	Insula Lobe		Cluster 1	134	46 11 -1	Insula Lobe			
	86		Parietal Operculum	OP 2	Cluster 2	19	34 -21 4	Insula Lobe	Ig1	Cluster 2	104	42 -15 8	Insula Lobe	Ig2		
	473		Parietal Operculum	OP 3	Cluster 3	104	42 -15 8	Insula Lobe	Ig2	Cluster 3	58	42 -14 6	Insula Lobe	Ig2		
	69		Parietal Operculum	OP 4	Cluster 4	58	42 -14 6	Insula Lobe	Ig2	Cluster 4	19	37 -21 11	Insula Lobe	Ig2		
	18		Insula		Cluster 5	19	37 -21 11	Insula Lobe	Ig2	Cluster 5	13	23 -28 10	Thalamus	Th-Parietal		
	110		Thalamus	Th-Parietal	Cluster 6	13	23 -28 10	Thalamus	Th-Parietal	Cluster 6	81	24 -26 4	Thalamus	Th-Parietal		
	196		Inferior Parietal Cortex	PFcm	Cluster 7	81	24 -26 4	Thalamus	Th-Parietal	Cluster 7	18	50 -25 22	Parietal Operculum	OP 1		
	31		Inferior Parietal Cortex	PFop	Cluster 8	18	50 -25 22	Parietal Operculum	OP 1	Cluster 8	16	36 -19 14	Parietal Operculum	OP 2		
	Cluster 2		825	41 10 -8	Insula Lobe		Cluster 9	16	36 -19 14	Parietal Operculum	OP 2	Cluster 9	176	50 -13 18	Parietal Operculum	OP 3
	Cluster 3		26	34 -21 4	Insula		Cluster 10	176	50 -13 18	Parietal Operculum	OP 3	Cluster 10	30	42 -9 17	Parietal Operculum	OP 3
Cluster 4	21	37 -21 11	Insula		Cluster 11	30	42 -9 17	Parietal Operculum	OP 3	Cluster 11	36	47 -27 24	Inferior Parietal Cortex	PFop		
Cluster 5	50	32 -23 16	Parietal Operculum	OP 2	Cluster 12	36	47 -27 24	Inferior Parietal Cortex	PFop							
Cluster 6	10	51 6 3	Parietal Operculum	OP4												
Cluster 7	5	48 -29 27	Inferior Parietal Cortex	PFop												
Cluster 8	420	23 -26 4	Thalamus	Th-Parietal												
Cluster 9	114	20 -28 10	Thalamus	Th-Parietal												
Cluster 10	17	24 -4 -3	Pallidum													

Visual Vertical					Visual Vertical / Vestibular Cortex						
	Number of voxels	MNI coordinates	Structures	Cytoarchitectonic or Brodmann areas		Number of voxels	MNI coordinates	Structures	Cytoarchitectonic or Brodmann areas		
<b>Cluster 1</b>	636	-37-21 15	Parietal Operculum	OP 1	<b>Cluster 1</b>	280	-34 -20 18	Parietal Operculum	OP 1		
	76		Parietal Operculum	OP 2		76		Parietal Operculum	OP 2		
	317		Parietal Operculum	OP 3		293		Parietal Operculum	OP 3		
	177		Parietal Operculum	OP 4		101		Inferior Parietal Cortex	PFop		
	747		Inferior Parietal Cortex	PFop		56		Inferior Parietal Cortex	PFcm		
	470		Inferior Parietal Cortex	PF		56		Inferior Parietal Cortex	PF		
	274		Inferior Parietal Cortex	PFT		13		Insula Lobe	Ig2		
	110		Inferior Parietal Cortex	PFcm		<b>Cluster 2</b>		<b>14</b>	<b>-34 -6 13</b>	<b>Insula Lobe</b>	
	30		Postcentral Gyrus	BA 2		<b>Cluster 3</b>		<b>11</b>	<b>-36 0 -9</b>	<b>Insula Lobe</b>	
	68		Postcentral Gyrus	BA 3a		<b>Cluster 4</b>		<b>10</b>	<b>-41 -2 14</b>	<b>Rolandic Operculum</b>	
	46		Postcentral Gyrus	BA 3b		<b>Cluster 5</b>		<b>278</b>	<b>-27 10-3</b>	<b>Putamen</b>	
<b>Cluster 2</b>	<b>469</b>	<b>-54 6 2</b>	<b>Inferior Frontal Gyrus</b>	<b>BA 45</b>							
<b>Cluster 3</b>	<b>199</b>	<b>-58 27 13</b>	<b>Inferior Frontal Gyrus</b>	<b>BA 44</b>							
<b>Cluster 5</b>	<b>111</b>	<b>-54 6 -3</b>	<b>Superior Temporal Gyrus</b>								
<b>Cluster 6</b>	<b>97</b>	<b>-19 -25 0</b>	<b>Middle Temporal Gyrus</b>	<b>TE 3</b>							
<b>Cluster 7</b>	<b>89</b>	<b>-66 -33 15</b>	<b>Superior Temporal Gyrus</b>								
<b>Cluster 8</b>	<b>82</b>	<b>-41 -2 14</b>	<b>Parietal Operculum</b>	<b>OP 1</b>							
<b>Cluster 9</b>	<b>676</b>	<b>-31 -10 -3</b>	<b>Putamen</b>								
<b>Cluster 10</b>	<b>157</b>	<b>-14 10 8</b>	<b>Caudate Nucleus</b>								
<b>Cluster 11</b>	<b>26</b>	<b>-34 -17 13</b>	<b>Insula Lobe</b>	<b>Ig2</b>							

## CHAPITRE III. DISCUSSION

---

Sur la base des résultats de l'approche méthodologique, la seconde partie de ce travail doctoral visait à identifier les bases neurales du sens de verticalité, appréhendées à partir de l'évaluation de la VV et de la VP. Concevoir l'existence d'un modèle interne de verticalité (Mittelstaedt, 1983; Brandt et al., 1994; Lopez et al., 2007; Pérennou et al., 2008; Barra et al., 2010; Barra et al., 2012) implique l'existence de structures capables de faire des synthèses sensorielles, de lever des ambiguïtés et d'avoir une représentation explicite et implicite pour l'action (Merfeld et al., 1999). Tandis que les bases neurales du sens de verticalité ont été essentiellement investiguées à partir de la modalité visuelle (Barra et al., 2010; Lopez et al., 2011; Baier et al., 2012; Baier et al., 2013; Kheradmand et al., 2013; Rousseaux et al., 2013; Fiori et al., 2015; Rousseaux et al., 2015), généralisées à tort à la notion de transmodalité, les bases cérébrales impliquées dans la perception posturale de la verticale n'ont jamais été étudiées.

### I. BASES NEURALES DE LA PERCEPTION POSTURALE ET VISUELLE DE LA VERTICALE

L'existence de double dissociations comportementales entre la perception visuelle et la perception posturale (Bisdorff et al., 1996; Pérennou et al., 2008) suggère l'existence de structures spécifiques à chacune de ces modalités. Nous décrivons pour la première fois, les régions impliquées dans les altérations de la perception posturale de la verticale impliquant des structures sous-corticales (putamen, pallidum, thalamus postérolatéral) et corticales (opercule pariétal, insula postérieure, cortex pariétal inférieur et gyri pré-/post-centraux), caractérisées par une proximité anatomique et une

connectivité fonctionnelle (Behrens et al., 2003; Eickhoff et al., 2006; Zhang et al., 2008; Eickhoff et al., 2010; Zhang et al., 2010; Deen et al., 2011). L'implication du cortex pariétal inférieur, du cortex insulaire et des gyri pré- et post-centraux dans le traitement des signaux internes du corps et de la conscience de soi (Blanke, 2012), ainsi que le rôle du thalamus postérolatéral dans l'intégration vestibulo-somesthésique (Barra et al., 2010) confortent le rôle fonctionnel de ces aires dans la graviception somesthésique.

Les aires identifiées comme impliquées dans les biais de la perception visuelle de la verticale sont globalement cohérentes avec les résultats d'études précédentes (Barra et al., 2010; Baier et al., 2012) malgré le fait que ces conclusions reposent sur des délais différents entre la survenue de la lésion et l'étude. En effet, les données de Baier et al. (Baier et al., 2012) reposent sur une analyse en phase aiguë, majorant le risque de considérer atteintes des régions fonctionnellement intactes. A l'inverse, notre étude ainsi que celle de Barra et al. (Barra et al., 2010) reposent sur une analyse en phase subaiguë, confrontant les conclusions aux problèmes de réorganisation fonctionnelle liée à la plasticité cérébrale (Rorden & Karnath, 2004). Toutefois, les régions identifiées sont similaires et incluaient les gyri frontaux moyens et inférieurs (Baier et al., 2012), les gyri pré- et post-centraux (Baier et al., 2012), le cortex pariétal inférieur (Baier et al., 2012), l'opercule pariétal (Barra et al., 2010), le cortex temporal supérieur (Barra et al., 2010; Baier et al., 2012; Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015), l'insula (Barra et al., 2010; Baier et al., 2012) et le thalamus postérolatéral (Barra et al., 2010). La cohérence des données entre notre étude et les études précédentes (Barra et al., 2010; Baier et al., 2012), malgré des différences méthodologiques majeures au regard de la méthode d'analyse, renforce la robustesse de ces résultats. En revanche, nos données réfutent l'existence d'un réseau « plus postérieur » (Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et



al., 2015) alors même que l'argument de la sélection du territoire artériel, avancé par les auteurs pour justifier les résultats contradictoires, n'est plus valide. Les critères d'inclusion reposaient sur la présence d'un AVC hémisphérique, sans aucun critère concernant le territoire artériel affecté.

L'ensemble des aires que nous avons identifiées constitue un réseau étendu, de manière cohérente avec ce qui avait pu être pointé par d'autres auteurs (Bonan et al., 2006; Barra et al., 2010; Baier et al., 2013) et explique probablement les potentialités de récupération des troubles posturaux chez les patients victimes d'un AVC.

## II. BASES NEURALES DU SENS DE VERTICALITÉ

De manière intéressante, les aires impliquées dans les biais de la VP se chevauchent avec celles impliquées dans les biais de la VV. Nous identifions ces aires de chevauchement comme des aires polymodales, impliquées dans l'intégration graviceptive vestibulaire (sous-tendant le sens de verticalité de l'environnement) et graviceptive somesthésique (sous-tendant le sens de verticalité du corps), composant les régions nodales du sens de verticalité. L'identification de telles aires renforce l'existence d'un modèle interne de verticalité, démontré jusque-là sur la base d'arguments comportementaux (Lopez et al., 2007; Pérennou et al., 2008; Barra et al., 2010). Le sens de verticalité se construit par l'intégration d'informations multisensorielles au sein d'un réseau d'aires cérébrales à présent identifié au niveau de l'insula postérieure, de l'opercule pariétal, des gyri pré- et post-centraux et du thalamus postérolatéral. L'étude spécifique des régions cérébrales impliquées dans les biais transmodaux aurait permis de conforter ces résultats et devra être envisagée dans une

étude ultérieure, avec l'hypothèse sous-jacente d'une implication systématique des aires polymodales dans les lésions de patients présentant à la fois des troubles de la perception de la VV et de la VP.

Nos conclusions contrastent avec celles de Rousseaux et al. (Rousseaux et al., 2015) qui n'identifient pas de chevauchement entre les aires impliquées dans les biais de VV et celles impliquées dans les biais de verticale haptique. Ces résultats alimentent l'idée selon laquelle la perception haptique de la verticale implique d'autres processus que la perception de la verticale, tels que le codage de la position des différents segments corporels et des processus moteurs par la préhension et la manipulation de la baguette qu'impose la tâche.

### **III. CONTRIBUTION NEURALE VESTIBULAIRE AU SENS DE VERTICALITÉ**

Le chevauchement partiel des aires polymodales du sens de verticalité avec les aires du cortex vestibulaire humain que nous avons mis en évidence semble en contradiction avec la prééminence de la contribution vestibulaire classiquement admise. Toutefois, notre étude visait à investiguer ce que représentent les aires corticales vestibulaires au sein des aires polymodales du sens de verticalité, sans remettre en cause la contribution indéniable de la graviception vestibulaire à la construction et à la mise à jour du sens de verticalité. De plus, la méthodologie par superposition et calcul du chevauchement spatial sur la base d'un réseau d'aires corticales établi par méta-analyse (Lopez et al., 2012) impose une prudence quant à l'interprétation de ces données sur une base uniquement quantitative. Néanmoins, cette méthode présente le mérite de proposer la première étude de la contribution neurale vestibulaire au sens de verticalité.

Mais, plus que la prudence face à une éventuelle limite méthodologique, l'analyse spécifique des structures amène à opposer à l'argument de la quantité l'argument de la qualité. Les structures de chevauchement identifiées, impliquant le gyrus long de l'insula (Ig2), l'opercule pariétal (OP1 à OP4) et le thalamus postérolatéral, sont des régions nodales du cortex vestibulaire humain (Brandt et al., 1994; Bense et al., 2003; Dieterich et al., 2003; Kahane et al., 2003; Dieterich et al., 2005; Eickhoff et al., 2006; Eickhoff et al., 2010; Lopez & Blanke, 2011; Zu Eulenburg et al., 2012; Baier et al., 2013; Conrad et al., 2014; Mazzola et al., 2014). L'opercule pariétal, et plus spécifiquement l'aire cytoarchitectonique OP2, sont considérés par certains comme l'équivalent humain du PIVC (Eickhoff et al., 2006; Zu Eulenburg et al., 2012); tandis que la région cytoarchitectonique du gyrus long postérieur de l'insula (Ig2) a été identifiée comme le cœur des représentations vestibulaires au niveau insulaire (Mazzola et al., 2014). Dans cette étude, 10 % des sensations vestibulaires induites par stimulation de l'insula étaient associés à des sensations somesthésiques uniquement après stimulation du cortex insulaire droit (Mazzola et al., 2014). Le rôle fonctionnel du cortex insulaire droit comme région nodale d'intégration multisensorielle, somesthésique et vestibulaire (Baier et al., 2013; Mazzola et al., 2014), est en accord avec la mise en évidence dans notre étude d'une prédominance hémisphérique droite du sens de verticalité.

#### IV. PRÉDOMINANCE HÉMISPHERIQUE DROITE DU SENS DE VERTICALITÉ

La question de la prédominance hémisphérique du sens de verticalité est depuis longtemps débattue (Teuber & Mishkin, 1954; Friedmann, 1970; Brandt et al., 1994; Pérennou et al., 2008; Barra et al., 2010; Lopez et al., 2011; Baier et al., 2012; Baier et al.,

2013). L'existence d'aires plurimodales dans l'hémisphère droit supportant le sens de verticalité est en accord avec la prédominance hémisphérique droite observée antérieurement au niveau comportemental pour les biais de VP et les biais transmodaux (Pérennou et al., 2008). Notre étude réplique ces résultats avec une nouvelle série de patients. Nos données concernant la perception visuelle de la verticale sont également cohérentes avec la littérature (Bonan et al., 2006) qui objective des biais plus sévères et plus durables de la VV après lésion droite, comme cela a pu être observé pour le syndrome de négligence spatiale (Stone & Greenwood, 1991; Suchan & Karnath, 2011). Sur un plan anatomique, nous observons que les biais de VV impliquent des structures sensiblement homologues dans les hémisphères droit et gauche, comme cela est également le cas pour la négligence spatiale (Suchan & Karnath, 2011), avec un réseau toutefois moins étendu dans l'hémisphère gauche. Ces données peuvent suggérer l'existence de pattern de latéralisation inversé chez ces patients. Il aurait été intéressant pour tester cette hypothèse d'analyser la co-occurrence entre les biais de VV et un syndrome aphasique après lésion hémisphérique gauche. Une autre explication, fondée sur la non-latéralisation de la cognition spatiale chez les primates (pour une revue Oleksiak et al., 2010), suggère que les représentations spatiales dans l'hémisphère gauche chez l'humain seraient des vestiges phylogénétiques, puisqu'elles restent moins fréquentes chez la majorité des individus (Suchan & Karnath, 2011). Toutefois, au-delà de ces spéculations en termes de latéralisation hémisphérique des grandes fonctions cognitives, les données indiquent au sein même de la cognition spatiale, et plus spécifiquement du sens de verticalité, une moindre spécificité de la VV. Sur la base des études montrant que la modalité posturale est la modalité la plus associée aux troubles posturaux (Pérennou et al., 2008; Mansfield et al., 2015), on peut faire l'hypothèse selon

laquelle le sens de verticalité de l'environnement (la perception de la VV) serait un processus impliqué dans des tâches de cognition spatiale plus diverses incluant l'orientation du corps, mais également l'orientation de scènes visuelles et notamment l'orientation des objets par l'activité manuelle. Le sens de verticalité du corps (la perception de la VP) serait un processus plus spécifique à l'orientation du corps dans l'espace, fondamental pour la posture érigée, sur la base d'une intégration multisensorielle pondérée, conférant à l'hémisphère droit le statut d'hémisphère de la posture.

## V. CONCLUSION ET LIMITES

Ces travaux ont permis de renforcer l'idée d'un modèle interne de verticalité avec l'identification d'aires d'intégration multisensorielle, reposant sur un réseau d'aires corticales et sous-corticales latéralisé dans l'hémisphère droit, impliquant en partie des aires corticales vestibulaires. L'existence de ces aires apporte un argument anatomique à étendre cette approche novatrice des troubles de la posture à d'autres pathologies induisant des troubles de la posture par dysfonctionnements corticaux et sous-corticaux. Toutefois, ces données bien que prometteuses, ne sont qu'une première étape dans l'étude d'un modèle cérébral du sens de verticalité et présentent toutes les limites propres à l'approche lésionnelle, notamment celles d'être dans une approche localisationniste. Les études ultérieures devront s'attacher à considérer ces données en conjonction avec l'étude des dysconnexions des voies associatives de substance blanche pour fournir une image plus complète des réseaux neuronaux sous-tendant le sens de verticalité.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

## I. CONCLUSION GÉNÉRALE

---

La double approche du sens de verticalité que nous avons adoptée montre tout le caractère indissociable qu'il existe entre la clinique et la recherche, l'une et l'autre s'influençant et s'enrichissant mutuellement. Le développement des connaissances sur les mécanismes qui sous-tendent la construction et la mise à jour du sens de verticalité a permis d'apporter, ces dernières années, un regard nouveau dans la compréhension des troubles posturaux après AVC, qui appelle à présent à des retombées cliniques. A travers, l'approche méthodologique des évaluations du sens de verticalité, nous avons souhaité contribuer à l'intégration de ces mesures dans le soin courant. Dans l'ensemble, les résultats de nos études fournissent des lignes directrices pour une évaluation standardisée de la perception de la VV et de la VP chez des patients victimes d'un AVC. En retour, améliorer les évaluations du sens de verticalité a permis d'envisager une approche plus fondamentale. La force des inférences identifiant les bases neurales du sens de verticalité dépend, en effet, de manière cruciale de la qualité des évaluations comportementales (Rorden & Karnath, 2004). L'analyse des lésions de patients évalués en VV et VP après un AVC hémisphérique, nous a permis d'identifier un réseau d'aires corticales et sous-corticales, prédominant à droite, impliqué dans les altérations du sens de verticalité. Ces données offrent des bases solides pour de futures recherches basées sur des méthodes complémentaires d'étude du fonctionnement cérébral ou sur d'autres modèles lésionnels, comme en témoigne le projet IPOLAP présenté par la suite.

## II. PERSPECTIVES

---

La première partie de nos travaux (Articles 1 à 5) devrait contribuer à optimiser les évaluations du sens de verticalité pour favoriser leur intégration dans le soin courant afin d'envisager de nouvelles prises en charge des troubles posturaux dans les services de rééducation neurologique. Toutefois, cette approche novatrice se limite à ce jour à évaluer la contribution d'une altération de la perception de la verticale dans les troubles de l'équilibre, laissant par la suite le clinicien démuni en termes d'interventions thérapeutiques. L'étude du sens de verticalité doit à présent élargir son champ d'intervention en envisageant des stratégies thérapeutiques et rééducatives des troubles posturaux axées sur la recalibration du sens de verticalité. Au-delà d'élargir son champ d'intervention, cette approche devrait également étendre son champ d'application à d'autres pathologies neurologiques induisant des altérations posturales. La seconde partie de nos travaux (Article 8), identifiant un réseau d'aires corticales et sous-corticales impliqué dans les altérations de la perception de la verticale, est venue alimenter cette perspective et nous amène à considérer la Maladie de Parkinson (MP) comme un modèle privilégié pour répondre à ces deux objectifs : généraliser l'apport de la cognition spatiale à la compréhension des troubles de l'équilibre en pathologie neurologique et envisager des stratégies thérapeutiques à travers la neuro-modulation par stimulation cérébrale profonde (SCP).

Pour ce faire, nous avons entrepris une nouvelle étude, en collaboration avec l'équipe du Pr Krack (Unité des troubles du mouvement- CHU de Grenoble), intitulée IPOLAP: Inclinaisons POsturales LATérales dans la maladie de Parkinson. Cette étude



menée auprès de patients parkinsoniens présentant des troubles posturaux et traités par SCP bilatérale, vise trois objectifs : investiguer spécifiquement le sens de verticalité chez ces patients, étudier la neuro-modulation du sens de verticalité au moyen de la SCP et, dans un projet de plus grande envergure, caractériser les mécanismes physiopathologiques à l'origine des déviations posturales latérales dans la MP, en étudiant le rôle des ganglions de la base (GdB) dans leur installation. Sur la base des données de la littérature et d'arguments anatomiques et cliniques, nous confrontons trois hypothèses physiopathologiques : celle d'une altération du sens de verticalité, celle d'une altération de l'axe longitudinal du corps et enfin l'hypothèse d'un trouble du tonus.

## **I. LE SENS DE VERTICALITÉ DANS LA MALADIE DE PARKINSON**

Le sens de verticalité a été peu investigué chez les patients parkinsoniens (Proctor et al., 1964; Danta & Hilton, 1975; Bronstein et al., 1996; Barnett-Cowan et al., 2010; Pereira et al., 2014; Scocco et al., 2014) en comparaison à l'abondante littérature chez le patient victime d'un AVC. La perception de la verticale a été essentiellement appréhendée dans sa modalité visuelle (VV) avec des données souvent contradictoires. Seules deux études ont investigué le sens de verticalité chez les patients parkinsoniens dans sa modalité posturale avec une méthodologie d'évaluation de la VP (Proctor et al., 1964) qui appelle à une certaine précaution dans l'interprétation des résultats. L'analyse des différents résultats semble toutefois indiquer que les perceptions visuelle et posturale de la verticale ne seraient pas biaisées mais uniquement incertaines chez les patients parkinsoniens (Proctor et al., 1964; Danta & Hilton, 1975; Bronstein et al., 1996; Barnett-Cowan et al., 2010; Pereira et al., 2014; Scocco et al., 2014), suggérant une

incongruence entre les informations graviceptives vestibulaires et somesthésiques (Danta & Hilton, 1975; Barnett-Cowan et al., 2010; Pereira et al., 2014) pour une représentation robuste de verticalité (Barra et al., 2010; Barra et al., 2012). Un déficit d'intégration proprioceptive a été décrit chez les patients parkinsoniens présentant des troubles de l'orientation posturale (Vaugoyeau et al., 2007; Vaugoyeau et al., 2011). Une seule étude (Scocco et al., 2014) investigate plus particulièrement l'association entre inclinaison latérale du tronc et altération de la perception de la VV chez un petit nombre de patients parkinsoniens (n=8). Les patients présentant une déviation posturale latérale présenteraient un biais de VV (4°) du côté de l'inclinaison corporelle, sans modification de ce biais par la position corporelle (position assise libre ou allongée). Sur la base de l'ensemble de ces données, notre premier objectif est d'investiguer l'existence d'une altération du sens de verticalité dans la MP en ciblant spécifiquement des patients présentant des troubles posturaux latéraux. Au-delà des données de la littérature, les similarités anatomiques entre les régions corticales et sous-corticales impliquées dans les boucles des ganglions de la base (GdB) du contrôle du mouvement et celles impliquées dans le réseau d'aires cérébrales du sens de verticalité (Article 8), argumentent en faveur d'une altération du sens de verticalité dans la MP. En effet, la MP se caractérise par une dégénérescence progressive des neurones à dopamine de la substance noire pars compacta, conduisant à un dysfonctionnement des boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales impliquées notamment dans le contrôle du mouvement. Les afférences corticales des boucles des GdB projetant sur le striatum impliquent le cortex moteur, gyrus post-central, et le cortex somatosensoriel, impliquant notamment le gyrus pré-central ; deux structures que nous avons identifiées comme impliquées dans les aires polymodales du sens de verticalité (Article 8). Au niveau sous-

cortical, la porte d'entrée des boucles des GdB, le striatum, composé du putamen et du noyau caudé, est également une structure décrite dans les études de corrélats anatomo-cliniques de la perception de la VV (Baier et al., 2012) et identifiée comme impliquée dans les biais de la VP (Article 8). Enfin, le noyau thalamique VL, projetant sur les neurones moteurs corticaux, est également une structure composant le thalamus postérolatéral, structure-relais des voies de la graviception somesthésique et vestibulaire (Dieterich & Brandt, 1993; Ceballos-Baumann et al., 2001; Dieterich et al., 2005; Pérennou et al., 2008; Barra et al., 2010; Lopez & Blanke, 2011; Conrad et al., 2014) et constituant une des structures nodales des aires polymodales du sens de verticalité (Article 8).

## II. NEURO-MODULATION DU SENS DE VERTICALITÉ

La modulation électrique des circuits neuronaux est une stratégie thérapeutique de plus en plus utilisée pour traiter des pathologies impliquant des dysfonctionnements cérébraux dont les symptômes répondent insuffisamment aux thérapeutiques classiques. L'indication originelle et principale reste le traitement des symptômes cardinaux de la MP, à travers un mécanisme d'action qui reste à ce jour encore assez énigmatique. Le noyau thalamique VLp (ou Vim) a été une des premières cibles visées par la SCP, en remplacement de la thalamotomie, pour la prise en charge thérapeutique du tremblement. La SCP du VLp semble moduler la perception de la VV (Baier et al., cité par Conrad et al., 2014) mais améliore cependant peu l'akinésie, la rigidité et la marche chez les patients parkinsoniens, à la différence de la stimulation du GPi et du NST qui améliore l'ensemble de la triade parkinsonienne (pour une revue Ferraye et al., 2008).

Aujourd'hui, la stimulation du NST est considérée comme un des traitements chirurgicaux privilégiés des symptômes lévodopa-sensibles de la MP au stade des fluctuations motrices (Ferraye et al., 2008). Dans notre étude, les patients parkinsoniens évalués sont des patients traités par SCP bilatérale au niveau du NST. Au-delà d'être un outil thérapeutique, nous appréhendons la SCP comme un moyen d'étudier le fonctionnement cérébral en créant des perturbations comportementales réversibles. La comparaison des estimations du sens de verticalité en condition *Off* stimulation versus *On* stimulation nous permet directement de tester l'hypothèse d'une neuro-modulation du sens de verticalité. La SCP bilatérale, en offrant la possibilité de provoquer de façon réversible un syndrome asymétrique par perturbation unilatérale des GdB, nous permet également de répondre à un troisième objectif, celui de caractériser les mécanismes physiopathologiques sous-tendant les troubles posturaux latéraux des patients parkinsoniens.

### III. LES TROUBLES POSTURAUX DANS LA MALADIE DE PARKINSON

La symptomatologie de la MP est dominée par un tremblement de repos, une rigidité musculaire (hypertonie) et une akinésie (blocage à l'initiation du mouvement). A cette triade parkinsonienne s'associe une posture caractéristique, voutée vers l'avant, avec hanches et genoux fléchis. Un nombre significatif de patients présente de plus, des déviations axiales bien plus sévères à la fois dans le plan sagittal et dans le plan frontal, qui s'installent et s'intensifient inexorablement avec la progression de la maladie, y compris chez des patients traités par SCP (pour revues, Benatru et al., 2008; Doherty et al., 2011). Leur réponse aux traitements, médicamenteux ou chirurgicaux, est

insatisfaisante et leur physiopathologie reste mal connue, particulièrement dans le cas des déviations posturales latérales, appelées syndrome de Pise, qui n'ont guère été étudiées. L'étude IPOLAP cible spécifiquement les patients parkinsoniens présentant un syndrome de Pise et vise à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

La pathogénèse du syndrome de Pise dans la MP a fait l'objet d'un article de synthèse (Article 9, en annexe) publié dans la revue *Movement Disorders*. Les mécanismes discutés réfèrent soit à une origine centrale soit à une origine périphérique, de type myosite ou myopathie. Parmi les hypothèses centrales, nous faisons l'hypothèse d'une asymétrie de la perception de l'espace par asymétrie de la lésion nigrostriatale.

## 1. HYPOTHÈSE D'UNE ALTÉRATION DU SENS DE VERTICALITÉ

Parmi les mécanismes physiopathologiques sous-tendant les déviations posturales latérales dans la MP, l'existence d'une altération du sens de verticalité pourrait être en cause. Le syndrome de Pise pourrait, en effet, s'apparenter à la latéropulsion observée après AVC et interprétée comme la manifestation clinique d'une altération contralésionnelle du sens de verticalité (Pérennou et al., 2008). Toutefois, l'observation des patients parkinsoniens avec syndrome de Pise révèle un comportement postural différent de celui des patients victimes d'un AVC. Alors que l'inclinaison latérale concerne le corps entier dans la latéropulsion de l'AVC, l'inclinaison dans le syndrome de Pise semble concerner essentiellement le tronc, la tête restant la plupart du temps droite et compensant l'inclinaison du corps. On a donc tout lieu de penser que l'intégration graviceptive vestibulaire, essentiellement évaluée par la VV, ne

serait pas impliquée dans les altérations posturales du patient parkinsonien mais que les perturbations porteraient au niveau de la VP, évaluant la graviception somesthésique. Cette hypothèse serait en accord avec l'existence d'un déficit du traitement des informations sensorielles d'origine proprioceptive chez les patients parkinsoniens présentant des troubles de l'orientation posturale (Vaugoyeau et al., 2007; Vaugoyeau et al., 2011). Toutefois, alors que la latéropulsion consiste en une inclinaison contralésionnelle, l'inclinaison dans le syndrome de Pise est essentiellement ipsilatérale à la lésion nigrale la plus sévère (Di Matteo et al., 2011), suggérant l'implication de mécanismes différents. Nous émettons de ce fait, une seconde hypothèse physiopathologique impliquant un autre référentiel spatial, celui de l'axe longitudinal du corps (Axe-Z)

## **2. ALTÉRATION DE LA PERCEPTION DE L'AXE LONGITUDINAL DU CORPS**

Les déviations posturales latérales pourraient être la manifestation clinique d'un biais, non pas du référentiel de verticalité, mais de l'axe longitudinal du corps, qui serait incliné controlatéralement à la lésion la plus sévère. Le syndrome de Pise consisterait en une réponse posturale à un mécanisme de compensation visant à aligner inconsciemment l'axe longitudinal du corps (incliné du côté controlatéral à la lésion la plus sévère) sur le référentiel sain de verticalité, expliquant ainsi l'inclinaison latérale posturale ipsilatérale à la dénervation nigrale prédominante. Cette hypothèse prédit une perception normale de la VV et de la VP chez les patients mais un biais controlatéral à la lésion nigrale la plus sévère de l'axe longitudinal du corps. Pour tester cette hypothèse,

nous incluons au sein de l'étude IPOLAP une évaluation de l'axe longitudinal du corps (Barra et al., 2007; Barra et al., 2009).

### 3. TROUBLE DU TONUS

Enfin une troisième hypothèse physiologique évoquée dans la littérature serait l'implication de mécanismes de type dystonique (Di Matteo et al., 2011) et concevrait le syndrome de Pisa comme la conséquence d'un trouble du tonus. Toutefois, la plupart des patients parkinsoniens s'inclinent du côté le moins rigide (Di Matteo et al., 2011), alors qu'on s'attendrait à une inclinaison du côté hypertonique si un mécanisme reposant sur le déséquilibre bilatéral du tonus était en cause.

Dans notre étude, la manipulation des paramètres de stimulation de la SCP en faveur de stimulation unilatérale du NST nous permet de mimer un modèle d'hémi-parkinsonisme. Si l'asymétrie de la dégénérescence dopaminergique est en cause dans le syndrome de Pisa, alors les troubles de l'orientation posturale devraient être majorés lorsque le NST du côté de la lésion la moins sévère (côté controlatéral aux symptômes les moins marqués) est stimulé unilatéralement. En effet, cette stimulation unilatérale « devrait diminuer » encore davantage la lésion du côté stimulé, par rapport au côté où la lésion est la plus sévère, non stimulé. La comparaison des deux conditions de stimulation unilatérale devrait montrer une modulation de la déviation posturale en lien avec une modulation des mesures du sens de verticalité et de l'axe-Z, permettant ainsi de tester nos trois hypothèses.

#### IV. LE PROJET IPOLAP

Le projet IPOLAP visait l'inclusion de 20 patients parkinsoniens présentant une déviation posturale latérale et traités par SCP bilatérale du NST, comparés à 20 participants sains appariés en âge et en genre. Les patients ont été évalués sur 4 demi-journées en condition *off medication* et selon 4 conditions de stimulation (stimulation bilatérale *On/On*, stimulation bilatérale *Off/Off*, stimulation unilatérale *On/Off*, stimulation unilatérale *Off/On*) dont l'ordre était randomisé et contrebalancé entre les patients. Les évaluations ont été réalisées en double aveugle et impliquaient une radio du rachis, une évaluation de l'état moteur au moyen de la partie III de l'échelle standardisée UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Fahn & Elton, 1987), une mesure de l'amplitude angulaire de la déviation latérale à l'aide du système Verticam (Gissot et al., 2007), une évaluation de la VV et de la VP et une évaluation de l'axe longitudinal du corps (Barra et al., 2007; Barra et al., 2009).

La file active des patients éligibles nous a permis d'inclure 18 patients au terme de cette étude, associés à 20 participants sains. Le traitement de ces données va pouvoir débiter.

Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine des déviations posturales latérales aux stades avancés de la MP devrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients présentant ces symptômes. Une évaluation périodique du sens de verticalité et/ou de l'axe longitudinal du corps pourrait être



introduite en clinique, afin de détecter le plus précocement possible l'apparition d'un trouble de l'orientation posturale et mettre en place une stratégie de rééducation préventive. Concernant les patients bénéficiant d'une SCP du NST, en fonction des résultats de l'étude, des procédures de stimulation asymétriques pourraient être à l'avenir privilégiées pour le réglage de la stimulation afin de prévenir l'installation d'une déviation posturale.

De plus, une meilleure connaissance des possibilités de neuro-modulation du sens de verticalité, nous permettra d'envisager des stratégies de modulation du sens de verticalité par stimulation sensorielle en vue de programmes de rééducation spécifiques du sens de verticalité. Un protocole d'étude de différentes stratégies thérapeutiques de recalibration du sens de verticalité par manipulation somatosensorielle chez les patients ayant été victimes d'un AVC est en projet au sein de notre équipe.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Akbarian, S., Grüsser, O. & Guldin, W. (1993). Corticofugal projections to the vestibular nuclei in squirrel monkeys: Further evidence of multiple cortical vestibular fields. *The Journal of Comparative Neurology*; 332:89–104.
- Anastasopoulos, D., Haslwanter, T. & Bronstein, A. (1997). Dissociation between the perception of body verticality and the visual vertical in acute peripheral vestibular disorder in humans. *Neuroscience Letters*; 233:151–153.
- Anastasopoulos, D., Bronstein, AM., Haslwanter, T., Fetter, M., Dichgans, J. (1999). The role of somatosensory input for the perception of verticality. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 871:379–383.
- Anastasopoulos, D. & Bronstein, A. (1999). A case of thalamic syndrome: somatosensory influences on visual orientation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 67:390–394.
- Angelaki, D., Shaikh, AG., Green, AM., Dickman, JD. (2004). Neurons compute internal models of the physical laws of motion. *Nature*; 430:560–564.
- Asch, S. & Witkin, H. (1948). Studies in space orientation. I. Perception of the upright with displaced visual fields. *Journal of Experimental Psychology*; 38:325–337.
- Aubert, H. (1861). Eine scheinbare bedeutende Drehung von Objekten bei Neigung des Kopfes nach rechts oder links. *Virchows Arch*; 20:381–393.
- Baccini, M., Paci, M., Del Colletto, M., Ravenni, M., Baldassi, S. (2014). The assessment of subjective visual vertical: comparison of two psychophysical paradigms and age-related performance. *Attention, Perception & Psychophysics*; 76:112–122.
- Bagust, J. (2005). Assessment of verticality perception by a rod-and-frame test: Preliminary observations on the use of a computer monitor and video eye glasses. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*; 86:1062–1064.
- Baier, B., Suchan, J., Karnath, HO., Dieterich, M. (2012). Neural correlates of disturbed perception of verticality. *Neurology*; 78:728–735.
- Baier, B., Thomke, F., Wilting, J., Heinze, C., Geber, C., Dieterich, M. (2012). A Pathway in the Brainstem for Roll-Tilt of the Subjective Visual Vertical: Evidence from a Lesion-Behavior Mapping Study. *Journal of Neuroscience*; 32: 14854–14858.
- Baier, B., Janzen, J., Müller-Forell, W., Fechir, M., Müller, N., Dieterich, M. (2012). Pusher syndrome: Its cortical correlate. *Journal of Neurology*; 259:277–283.
- Baier, B., Zu Eulenburg, P., Best, C., Dieterich, M., Geber, C., Müller-Forell, W., Birklein, F. (2013). Posterior insular cortex - a site of vestibular-somatosensory interaction? *Brain and Behavior*; 3:519–524.

- Baldo, J., Wilson, S. & Dronkers, N. (2012). Uncovering the neural substrates of language: A voxel-based lesion symptom mapping approach. In *Advances in the Neural Substrates of Language: Toward a Synthesis of Basic Science and Clinical Research*. M. Faust (Ed.). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Barbieri, G., Gissot, AS., Fouque, F., Casillas, JM., Pozzo, T., Pérennou, D. (2008). Does proprioception contribute to the sense of verticality? *Experimental Brain Research*; 185:545–552.
- Barbieri, G., Gissot, AS. & Pérennou, D. (2010). Ageing of the postural vertical. *Age*; 32:50–60.
- Barnett-Cowan, M., Dyde, RT., Fox, SH., Moro, E., Hutchison, WD., Harris, LR. (2010). Multisensory determinants of orientation perception in Parkinson's disease. *Neuroscience*; 167:1138–1150.
- Barra, J., Chauvineau, V., Ohlmann, T., Gresty, M., Pérennou, D. (2007). Perception of longitudinal body axis in patients with stroke: a pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*;78:43–48.
- Barra, J., Oujamaa, L., Chauvineau, V., Rougier, P., Pérennou, D. (2009). Asymmetric standing posture after stroke is related to a biased egocentric coordinate system. *Neurology*; 72:1582–1587.
- Barra, J., Marquer, A., Joassin, R., Reymond, C., Metge, L., Chauvineau, V., Pérennou, D. (2010). Humans use internal models to construct and update a sense of verticality. *Brain*; 133:3552–3563.
- Barra, J., Pérennou, D., Thilo, KV., Gresty, MA., Bronstein, AM. (2012). The awareness of body orientation modulates the perception of visual vertical. *Neuropsychologia*; 50:2492–2498.
- Barra, J. & Pérennou, D.(2013). Is the sense of verticality vestibular? *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*; 43:197–204.
- Bates, E., Wilson, SM., Saygin, AP., Dick, F., Sereno, MI., Knight, RT., Dronkers, NF. (2003). Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nature Neuroscience*; 6:448–450.
- Beevor, C. (1909). Remarks on the paralysis of the movements of the trunk in hemiplegia. *The British Medical Journal*; 10:881–885.
- Behrens, TEJ., Johansen-Berg, H., Woolrich, MW., Smith, SM., Wheeler-Kingshott, CAM., Boulby, PA., et al. (2003). Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nature Neuroscience*; 6:750–757.
- Benaim, C., Pérennou, DA., Villy, J., Rousseaux, M., Pelissier, JY. (1999). Validation of a standardized assessment of postural control in stroke patients: the Postural Assessment Scale for Stroke Patients (PASS). *Stroke*; 30:1862–1868.

- Benatru, I., Vaugoyeau, M. & Azulay, J. (2008). Postural disorders in Parkinson's disease. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*; 38:459–465.
- Bender, M. & Yung, R. (1948). Abweichungen der subjektiven optischen Vertikalen und Horizontalen bei Gesunden und Hirnverletzten. *Arch.f. Psychiatr. u. Z. Neurol*; 181:193–212.
- Bense, S., Bartenstein, P., Lutz, S., Stephan, T., Schwaiger, M., Brandt, T. et al. (2003). Three determinants of vestibular hemispheric dominance during caloric stimulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 1004: 440–445.
- Benson, A., Hutt, E. & Brown, S. (1989). Thresholds for the perception of whole body angular movement about a vertical axis. *Aviat Space Environ Med*; 60: 205–213.
- Bergmann, J., Kreuzpointner, MA., Krewer, C., Bardins, S., Schepermann, A., Koenig, E. et al. (2015). The subjective postural vertical in standing: reliability and normative data for healthy subjects. *Attention, Perception & Psychophysics*; 77:953–960.
- Bisdorff, A., Wolsley, CJ., Anastasopoulos, D., Bronstein, AM., Gresty, MA. (1996). The perception of body verticality (subjective postural vertical) in peripheral and central vestibular disorders. *Brain*; 119:1523–1534.
- Blanke, O. (2012). Multisensory brain mechanisms of bodily self-consciousness. *Nature Reviews. Neuroscience*; 13: 556–571.
- Bonan, I., Leman, M., Leman, MC., Legargasson, JF., Guichard, JP., Yelnik, AP. (2006). Evolution of subjective visual vertical perturbation after stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*; 20: 484–491.
- Bonan, I., Guettard, E., Leman, MC., Colle, FM., Yelnik, AP. (2006). Subjective visual vertical perception relates to balance in acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil*; 87: 642–646.
- Bonan, I., Hubeaux, K., Gellez-Leman, MC., Guichard, JP., Vicaut, E., Yelnik, AP. (2007). Influence of subjective visual vertical misperception on balance recovery after stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 78: 49–55.
- Borel, L., Harlay, F., Magnan, J., Lacour, M. (2001). How changes in vestibular and visual reference frames combine to modify body orientation in space. *Neuroreport*; 12: 3137–3141.
- Borel, L., Lopez, C., Péruch, P., Lacour, M. (2008). Vestibular syndrome: A change in internal spatial representation. *Neurophysiologie Clinique*; 38: 375–389.
- Braem, B., Honoré, J., Rousseaux, M., Saj, A., Coello, Y. (2014). Integration of visual and haptic informations in the perception of the vertical in young and old healthy adults and right brain-damaged patients. *Neurophysiologie Clinique*; 44: 41–48.

- Brandt, T. & Dieterich, M. (1992). Cyclorotation of the Eyes and Subjective Visual Vertical in Vestibular Brain Stem Lesions. *Annals of New York Academy of Sciences*; 656: 537–549.
- Brandt, T. & Dieterich, M. (1993). Skew deviation with ocular torsion: a vestibular brainstem sign of topographic diagnostic value. *Annals of Neurology*; 33: 528–534.
- Brandt, T., Dieterich, M. & Danek, A. (1994). Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Annals of Neurology*; 35: 403–412.
- Brandt, T. & Dieterich, M. (1994). Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Annals of Neurology*; 36: 337–347.
- Brandt, T. & Dieterich, M. (1999). The vestibular cortex: Its locations, functions, and disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 871: 293–312.
- Bray, A., Subanandan, A., Isableu, T., Ohlmann, T., Gresty, MA. (2004). We are most aware of our place in the world when about to fall. *Current Biology*; 14: 609–610.
- Bronstein, A., Yardley, L., Moore, AP., Cleeves, L. (1996). Visually and posturally mediated tilt illusion in Parkinson's disease and in labyrinthine defective subjects. *Neurology*; 47: 651–656.
- Bronstein, A., Pérennou, DA., Guerraz, M., Playford, D., Rudge, P. (2003). Dissociation of visual and haptic vertical in two patients with vestibular nuclear lesions. *Neurology*; 61: 1260–1262.
- Ceballos-Baumann, A., Boecker, H., Fogel, W., Alesch, F., Bartenstein, P., Conrad, B. et al. (2001). Thalamic stimulation for essential tremor activates motor and deactivates vestibular cortex. *Neurology*; 56: 1347–1354.
- Cnyrim, CD., Rettinger, N., Mansmann, U., Brandt, T., Strupp, M. (2007). Central compensation of deviated subjective visual vertical in Wallenberg's syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 78: 527–528.
- Cohen, H.S. & Sangi-Haghpeykar, H. (2012). Subjective visual vertical in vestibular disorders measured with the bucket test. *Acta Oto-laryngologica*; 132: 850–854.
- Conrad, J., Baier, B. & Dieterich, M. (2014). The role of the thalamus in the human subcortical vestibular system. *Journal of Vestibular Research*; 24: 375–385.
- Von Cramon, D. & Kerkhoff, G. (2003). On the cerebral organization of elementary visuospatial perception. In *Gulyas, B., Ottoson, D., Roland, P. (Eds) Functional organization of the human visual cortex*. pp. 211–231. Pergamon, Oxford.
- Danta, G. & Hilton, R. (1975). Judgment of the visual vertical and horizontal in patients with parkinsonism. *Neurology*; 25: 43–47.

- Davies, P. (1985). Step to follow: a guide to the treatment of adult hemiplegia. In p. New York: Springer.
- Deen, B., Pitskel, N. & Pelphrey, K. (2011). Three Systems of Insular Functional Connectivity Identified with Cluster Analysis. *Cerebral Cortex*; 21: 1498–1506.
- Dichgans, J., Held, R., Young, LR., Brandt, T. (1972). Moving visual scenes influence the apparent direction of gravity. *Science*; 178: 1217–1219.
- Dieterich, M. & Brandt, T. (1992). Wallenberg's syndrome: Lateropulsion, cyclorotation, and subjective visual vertical in thirty-six patients. *Annals of Neurology*; 31: 399–408.
- Dieterich, M. & Brandt, T. (1993). Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs. *Annals of Neurology*; 33: 292–299.
- 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: 994–1007.
- Dieterich, M., Bartenstein, P., Spiegel, S., Bense, S., Schwaiger, M., Brandt, T. (2005). Thalamic infarctions cause side-specific suppression of vestibular cortex activations. *Brain*; 128: 2052–2067.
- Dieterich, M. & Brandt, T. (2015). The bilateral central vestibular system : its pathways , functions , and disorders. *Annals of New York Academy of Sciences* : 1–17.
- Dietz, V., Gollhofer, A., Kleiber, M., Trippel, M. (1992). Regulation of bipedal stance: dependency on "load" receptors. *Experimental Brain Research*; 89: 229–231.
- Dietz, V. & Colombo, G. (1996). Effects of body immersion on postural adjustments to voluntary arm movements in humans : role of load receptor input. *Journal of Physiology*; 497: 849–856.
- Di Matteo, A., Fasano, A., Squintani, G., Ricciardi, L., Tommaso, B., Fiaschi, A. et al. (2011). Lateral trunk flexion in Parkinson' s disease : EMG features disclose two different underlying pathophysiological mechanisms. *Journal of Neurology*; 258: 740–745.
- Docherty, S. & Bagust, J. (2010). From line to dots: an improved computerised rod and frame system for testing subjective visual vertical and horizontal. *BMC research notes*; 3: 9.
- Doherty, K., Van de Warrenburg, BP., Peralta, MC., Silveira-Moriyama, L., Azulay, JP., Gershanik, OS. (2011). Postural deformities in Parkinson' s disease. *Lancet Neurology*; 10: 538–549.
- Eickhoff, S., Schleicher, A. & Zilles, K. (2006). The Human Parietal Operculum . I . Cytoarchitectonic Mapping of Subdivisions. *Cerebral Cortex*; 16: 254–267.

- Eickhoff, S., Amunts, K. & Mohlberg, H. (2006). The Human Parietal Operculum . II . Stereotaxic Maps and Correlation with Functional Imaging Results. *Cerebral Cortex*; 16: 268–279.
- Eickhoff, S., Jbabdi, S., Caspers, S., Laird, AR., Fox, PT., Zilles, K., Behrens, TEJ. (2010). Anatomical and Functional Connectivity of Cytoarchitectonic Areas within the Human Parietal Operculum. *The Journal of Neuroscience*; 30: 6409–6421.
- Fahn, S. & Elton, R. (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In *In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. Recent developments in Parkinson's disease.* pp. 153–163; Florham Park, NJ: MacMillan Health Care I.
- Fasold, O., Von Brevern, M., Kuhberg, M., Ploner, CJ., Villringer, A., Lempert, T., Wenzel, R. (2002). Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage*; 17: 1384–1393.
- Ferraye, M., Debû, B. & Pollak, P. (2008). Deep brain stimulation effect on freezing of gait. *Movement Disorders*; 23: 489–494.
- Fiori, F., Candidi, M., Acciarino, A., David, N., Aglioti, SM. (2015). The right temporo parietal junction plays a causal role in maintaining the internal representation of verticality. *Journal of Neurophysiology*. DOI: 10.1152.
- Friedmann, G. (1970). The judgement of the visual vertical and horizontal with peripheral and central vestibular lesions. *Brain*; 93: 313–328.
- Frisén, L. (2012). Ocular torsions and the subjective visual vertical with central vestibulo-ocular system lesions: Independence disproved. *Acta Neurologica Scandinavica*; 126: 205–209.
- Funk, J., Finke, K., Müller, HJ., Utz, KS., Kerkhoff, G. (2010). Effects of lateral head inclination on multimodal spatial orientation judgments in neglect: Evidence for impaired spatial orientation constancy. *Neuropsychologia*; 48: 1616–1627.
- Funk, J., Finke, K., Müller, HJ., Utz, KS., Kerkhoff, G. (2011). Visual context modulates the subjective vertical in neglect: Evidence for an increased rod-and-frame-effect. *Neuroscience*; 173: 124–134.
- Gibson, J. (1952). The relation between visual and postural determinants of the phenomenal vertical. *Psychological Review*; 59: 370–375.
- Gibson, J. (1979). The ecological approach to visual perception. In Boston: Houghton-Mifflin.
- Gissot, AS., Barbieri, G., Iacobellis, M., Paindavoine, M., Pérennou, D. (2007). Measuring trunk orientation with a CMOS camera: Feasibility and accuracy. *Gait and Posture*; 26: 603–606.

- Gosselin, G. & Fagan, M.J. (2014). Effects of cervical muscle fatigue on the perception of the subjective vertical and horizontal. *SpringerPlus*; 3: 78.
- Gresty, M., Bronstein, AM., Brandt, T., Dieterich, M. (1992). Neurology of Otolith Function: peripheral and central disorders. *Brain*; 115: 647–673.
- Guerraz, M., Poquin, D., Luyat, M., Ohlmann, T (1998). Head orientation involvement in assessment of the subjective vertical during whole body tilt. *Percept Mot Skills*; 87: 643–647.
- Guerraz, M., Poquin, D. & Ohlmann, T. (1998). The role of head-centric spatial reference with a static and kinetic visual disturbance. *Perception & Psychophysics*; 60: 287–295.
- Guerraz, M. Yardley, L., Bertholon, P., Pollak, L., Rudge, P., Gresty, MA., Bronstein, AM. (2001). Visual vertigo : symptom assessment , spatial orientation and postural control. *Brain*; 124: 1646–1656.
- Guldin, W. & Grüsser, O. (1998). Is there a vestibular cortex? *Trends in Neurosciences*; 21: 254–259.
- Hassler, R. (1965). Anatomy of the Thalamus. In *In G. Schaltenbrand and P. Bailey (Eds.), Introduction to Stereotaxis with an Atlas of the Human Brain.* pp. 230–290. Thieme, Stuttgart.
- Hirai, T. & Jones, E. (1989). A new parcellation of the human thalamus on the basis of histochemical staining. *Brain Research Reviews*; 14: 1–34.
- Indovina, I., Maffei, V., Bosco, G., Zago, M., Macaluso, E., Lacquaniti, F. (2005). Representation of visual gravitational motion in the human vestibular cortex. *Science*; 308: 416–419.
- Joassin, R., Bonniaud, V., Barra, J., Marquer, A., Pérennou, D. (2010). Somaesthetic perception of the vertical in spinal cord injured patients: a clinical study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*; 53: 568–574.
- Johannsen, L., Broetz, D., Naegele, T., Karnath, HO. (2006). “Pusher syndrome” following cortical lesions that spare the thalamus. *Journal of Neurology*; 253: 455–463.
- Johannsen, L., Fruhmann Berger, M. & Karnath, H.O. (2006). Subjective visual vertical (SVV) determined in a representative sample of 15 patients with pusher syndrome. *Journal of Neurology*; 253: 1367–1369.
- Johansen-Berg, H., Behrens, TEJ., Sillery, E., Ciccarelli, O., Thompson, AJ., Smith, SM., Matthews, PM. (2005). Functional-Anatomical Validation and Individual Variation of Diffusion Tractography-based Segmentation of the Human Thalamus. *Cerebral Cortex*; 15: 31–39.



- Kahane, P., Hoffmann, D., Minotti, L., Berthoz, A. (2003). Reappraisal of the human vestibular cortex by cortical electrical stimulation study. *Annals of neurology*; 54: 615–624.
- Karnath, HO, Ferber, S. & Dichgans, J. (2000). The neural representation of postural control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 97: 13931–13936.
- Karnath, HO, Ferber, S. & Dichgans, J. (2000). The origin of contraversive pushing: evidence for a second graviceptive system in humans. *Neurology*; 55: 1298–1304.
- Kerkhoff, G. (1999). Multimodal spatial orientation deficits in left-sided visual neglect. *Neuropsychologia*; 37: 1387–1405.
- Karnath, HO., Johannsen, L., Broetz, D., Küker, W. (2005). Posterior thalamic hemorrhage induces “pusher syndrome”. *Neurology*; 64: 1014–1019.
- Kerkhoff, G. & Marquardt, C. (1995). VS--a new computer program for detailed offline analysis of visual-spatial perception. *Journal of neuroscience methods*; 63: 75–84.
- Kerkhoff, G. & Zoelch, C. (1998). Disorders of visuospatial orientation in the frontal plane in patients with visual neglect following right or left parietal lesions. *Experimental Brain Research*; 122: 108–120.
- Kheradmand, A., Lasker, A. & Zee, D.S. (2013). Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) of the Supramarginal Gyrus: A Window to Perception of Upright. *Cerebral Cortex* ; 25: 765–771.
- Kimberg, D., Coslett, H. & Schwartz, M. (2007). Power in Voxel-based Lesion – Symptom Mapping. *Journal of Cognitive Neuroscience*; 19: 1067–1080.
- Kirsch, V., Keeser, D., Hergenroeder, T., Erat, O., Brandt, T., Dieterich, M. (2015). Structural and functional connectivity mapping of the vestibular circuitry from human brainstem to cortex. *Brain Structure and Function*. [Epub ahead of print]
- Kottner, J., Audigé, L., Brorson, S., Donner, A., Gajewski, BJ., Hrobjartsson, A., Roberts, C., Shoukri, M., Streiner, DL. (2011). Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed. *Journal of Clinical Epidemiology*; 64: 96–106.
- Lafosse, C., Kerckhofs, E., Troch, M., Santens, P., Vandebussche, E. (2004). Graviceptive misperception of the postural vertical after right hemisphere damage. *Neuroreport*; 15: 887–891.
- Lechner-Steinleitner, S. (1978). Interaction of labyrinthine and somatoreceptor inputs as determinants of the subjective vertical. *Psychological Research*; 40: 65–76.

- Lopez, C., Lacour, M., Ahmadi, A., Magnan, J., Borel, L. (2007). Changes of visual vertical perception: A long-term sign of unilateral and bilateral vestibular loss. *Neuropsychologia*; 45: 2025–2037.
- Lopez, C., Lacour, M., Léonard, J., Magnan, J., Borel, L. (2008). How body position changes visual vertical perception after unilateral vestibular loss. *Neuropsychologia*; 46: 2435–2440.
- Lopez, C., Mercier, MR., Halje, P., Blanke, O. (2011). Spatiotemporal dynamics of visual vertical judgments: Early and late brain mechanisms as revealed by high-density electrical neuroimaging. *Neuroscience*; 181: 134–149.
- Lopez, C. & Blanke, O. (2011). The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain Research Reviews*; 67: 119–146
- Lopez, C., Blanke, O. & Mast, FW. (2012). The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuroscience*; 212: 159–179.
- Lopez, C. (2015). Vestibular Cortex. In: Arthur W. Toga, editor. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. Elsevier Inc., pp. 305–312. Academic Press: Elsevier.
- Lord, S., Lloyd, D. & Li, S. (1996). Sensori-motor function, gait patterns and falls in community-dwelling women. *Age and Ageing*; 25: 292–299.
- Manckoundia, P., Mourey, F., Pfitzenmeyer, P., Van Hoecke, J., Pérennou, D. (2007). Is backward disequilibrium in the elderly caused by an abnormal perception of verticality? A pilot study. *Clinical Neurophysiology*.118: 786–793.
- Mansfield, A., Fraser, L. & Rajachandrakumar, R. (2015). Neuroscience Letters Is perception of vertical impaired in individuals with chronic stroke with a history of “pushing”? *Neuroscience Letters*; 590: 172–177.
- Mars, F., Popov, K. & Vercher, JL. (2001). Supramodal effects of galvanic vestibular stimulation on the subjective vertical. *Neuroreport*; 12: 2991–2994.
- Mars, F., Vercher, JL. & Popov, K. (2005). Dissociation between subjective vertical and subjective body orientation elicited by galvanic vestibular stimulation. *Brain Research Bulletin*; 65: 77–86.
- Mast, F., Kosslyn, S. & Berthoz, A. (1999). Visual mental imagery interferes with allocentric orientation judgements. *Neuroreport*; 10: 3549–3553.
- Mazibrada, G., Tariq, S., Pérennou, D., Gresty, M., Greenwood, R., Bronstein, AM. (2008). The peripheral nervous system and the perception of verticality. *Gait and Posture*; 27: 202–208.

- Mazzola, L., Lopez, C., Faillenot, I., Chouchou, F., Mauguière, F., Isnard, J. (2014). Vestibular responses to direct stimulation of the human insular cortex. *Annals of Neurology*; 3: 1–11.
- McIntyre, J., Zago, M., Berthoz, A., Lacquaniti, F. (2001). Does the brain model Newton's laws? *Nature Neuroscience*; 4: 693–694.
- Merfeld, DM., Zupan, L. & Peterka, RJ. (1999). Humans use internal models to estimate gravity and linear acceleration. *Nature*; 398: 615–618.
- Mertz, S. & Lepecq, JC. (2001). Imagined body orientation and perception of the visual vertical. *Psychological Research*; 65: 64–70.
- Mittelstaedt, H. (1992). Somatic versus vestibular gravity reception in man. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 656:124–139.
- Mittelstaedt, H. (1983). A new solution to the problem of the subjective vertical. *Naturwissenschaften*; 70: 124–139.
- Mittelstaedt, H. (1998). Origin and processing of postural information. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*; 22: 473–478.
- Müller, G. (1916). Ueber das Aubertsche Phaenomenon. *Z Psychol Physiol Sinnesorg*; 49: 109–246.
- Oleksiak, A., Postma, A., Van der Ham, IJM., Klink, C., Van Wezel, RJA. (2010). A review of lateralization of spatial functions in nonhuman primates. *Brain Research Reviews*. doi:10.1016.
- Paci, M., Matulli, G., Megna, N., Baccini, M., Baldassi, S. (2011). The subjective visual vertical in patients with pusher behaviour: A pilot study with a psychophysical approach. *Neuropsychological Rehabilitation*; 21: 539–551.
- Pagarkar, W., Bamiou, DE., Ridout, D., Luxon, LM. (2008). Subjective Visual Vertical and Horizontal. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*; 134: 394–401.
- Pereira, C., Kanashiro, AK., Maia, FM., Barbosa, ER. (2014). Correlation of impaired subjective visual vertical and postural instability in Parkinson ' s disease. *Journal of the Neurological Sciences*; 346: 60–65.
- Pérennou, D., Amblard, B., Leblond, C., Pélissier, J. (1998). Biased postural vertical in humans with hemispheric cerebral lesions. *Neuroscience Letters*; 252: 75–78.
- Pérennou, D., Bénéaim, C., Rouget, E., Rousseaux, M., Blard, JM., Pélissier, J. (1999). Posture et équilibre après accident vasculaire cérébral: désavantage de l'hémisphère droit. *Revue Neurologique*; 155: 281–290.

- Pérennou, DA., Amblard, B., Laassel, EM., Benaim, C., Hérisson, C., Pélissier, J. (2002). Understanding the pusher behavior of some stroke patients with spatial deficits: A pilot study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*; 83: 570–575.
- Pérennou, D., Mazibrada, G., Chauvineau, V., Greenwood, R., Rothwell, J., Gresty, MA., Bronstein, AM. (2008). Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: A causal relationship? *Brain*; 131: 2401–2413.
- Pizzamiglio, L., Vallar, G. & Doricchi, F. (1995). Gravity and hemineglect. *Neuroreport*; 7: 370–371.
- Proctor, F., Riklan, M., Cooper, IS., Teuber, HL. (1964). Judgment of Visual and Postural Vertical by Parkinsonian Patients. *Neurology*; 14: 287–293.
- Purves, D., Augustine, GJ., Fitzpatrick, D., Hall, WC. (2005). *Neurosciences*. De Boeck (Eds)
- Rode, G., Tiliket, C. & Boisson, D. (1997). Predominance of postural imbalance in left hemiparetic patients. *Scand J Rehabil Med*; 29: 11–16.
- Rorden, C. & Karnath, H. (2004). Using human brain lesions to infer function : a relic from a past era in the fMRI age ? *Nature Reviews. Neuroscience*; 5: 3–9.
- Rorden, C., Karnath, H. & Bonilha, L. (2007). Improving Lesion – Symptom Mapping. *Journal of Cognitive Neuroscience*; 19: 1081–1088.
- Rousseaux, M., Honoré, J., Vuilleumier, P., Saj, A. (2013). Neuroanatomy of space, body, and posture perception in patients with right hemisphere stroke. *Neurology*; 81: 1–7.
- Rousseaux, M., Braem, B., Honoré, J., Saj, A. (2015). An anatomical and psychophysical comparison of subjective verticals in patients with right brain damage. *Cortex*; 69: 60–67.
- Saborowski, R., Vaitl, D. & Stark, R. (2002). Perception of posture and cerebral blood flow. *International Journal of Psychophysiology*; 43: 167–175.
- Saeyns, W., Vereeck, L., Truijen, S., Lafosse, C., Wuyts, FP., Van de Heyning, P. (2012). Influence of sensory loss on the perception of verticality in stroke patients. *Disability and Rehabilitation*; 34: 1965–1970.
- Saj, A., Honoré, J., Davroux, J., Coello, Y., Rousseaux, M. (2005). Effect of posture on the perception of verticality in neglect patients. *Stroke*; 36: 2203–2205.
- Saj, A., Honoré, J., Bernati, T., Coello, Y., Rousseaux, M. (2005). Subjective visual vertical in pitch and roll in right hemispheric stroke. *Stroke*; 36: 588–591.

- Saj, A., Honoré, J., Coello, Y., Rousseaux, M. (2005). The visual vertical in the pusher syndrome: Influence of hemispace and body position. *Journal of Neurology*; 252: 885–891.
- Saj, A., Honoré, J. & Rousseaux, M. (2006). Perception of the vertical in patients with right hemispheric lesion: Effect of galvanic vestibular stimulation. *Neuropsychologia*; 44: 1509–1512.
- Scocco, D., Wagner, JN., Racosta, J., Chade, A., Gershanik, OS. (2014). Parkinsonism and Related Disorders Subjective visual vertical in Pisa syndrome. *Parkinsonism and Related Disorders*; 20: 878–883.
- Stoffregen, T. & Riccio, G. (1988). An ecological theory of orientation and the vestibular system. *Psychological Review*; 95: 3–14.
- Stone, S. & Greenwood, R. (1991). Assessing neglect in stroke patients. *Lancet*, 337: 114.
- Suárez, H., Geisinger, D., Ferreira, E., Suárez, A., San Román, C., Sotta, G. (2012). Visual gravitational vertical perception in peripheral vestibular hypofunction. *Acta Otolaryngologica*; 132: 415–419.
- Suchan, J. & Karnath, H. (2011). Spatial orienting by left hemisphere language areas: A relict from the past? *Brain*; 134: 3059–3070.
- Tardy-Gervet, M. & Séverac-Cauquil, A. (1998). Effects of Galvanic Vestibular Stimulation on Perception of Subjective Vertical In Standing Humans. *Perceptual and Motor Skills*; 86: 1155–1161.
- Tarnutzer, A., Bockisch, C. & Straumann, D. (2009). Head roll dependent variability of subjective visual vertical and ocular counterroll. *Experimental Brain Research*; 195: 621–626.
- Tarnutzer, A., Bockisch, C. & Straumann, D. (2010). Roll-dependent modulation of the subjective visual vertical: contributions of head- and trunk-based signals. *Journal of Neurophysiology*; 103: 934–941.
- Tarnutzer, A., Bertolini, G., Bockisch, CJ., Straumann, D., Marti, S. (2013). Modulation of Internal Estimates of Gravity during and after Prolonged Roll-Tilts. *PLoS ONE*; 8:1–19.
- Tesio, L., Longo, S. & Rota, V. (2011). The subjective visual vertical. *International Journal of Rehabilitation Research*; 34: 307–315.
- Teuber, H. & Mishkin, M. (1954). Judgment of visual and postural vertical after brain injury. *The journal of Psychology*; 38: 161–175.

- Ticini, LF., Klose, U., Nägele, T., Karnath, HO. (2009). Perfusion imaging in pusher syndrome to investigate the neural substrates involved in controlling upright body position. *PLoS ONE*; 44(5): e5737. doi:10.1371.
- Trousselard, M., Barraud, PA., Nougier, V., Raphel, C., Cian, C. (2004). Contribution of tactile and interoceptive cues to the perception of the direction of gravity. *Cognitive Brain Research*; 20: 355–362.
- Utz, KS., Keller, I., Artinger, F., Stumpf, O., Funk, J., Kerkhoff, G. (2011). Multimodal and multispatial deficits of verticality perception in hemispatial neglect. *Neuroscience*; 188: 68–79.
- Vaitl, D., Mittelstaedt, H. & Baisch, F. (1997). Shifts in blood volume alter the perception of posture. *International Journal of Psychophysiology*; 27: 99–105.
- Vaitl, D., Mittelstaedt, H., Saborowski, R., Stark, R., Baisch, F. (2002). Shifts in blood volume alter the perception of posture: Further evidence for somatic graviception. *International Journal of Psychophysiology*; 44: 1–11.
- Vaugoyeau, M., Viel, S., Assaiante, C., Amblard, B., Azulay, JP. (2007). Impaired vertical postural control and proprioceptive integration deficit in Parkinson's disease. *Neuroscience*; 146: 852–863.
- Vaugoyeau, M., Hakam, H. & Azulay, J. (2011). Proprioceptive impairment and postural orientation control in Parkinson's disease. *Human Movement Science*; 30: 405–414.
- Volkening, K., Bergmann, J., Keller, I., Wuehr, M., Müller, F., Jahn, K. (2014). Neuroscience Letters Verticality perception during and after galvanic vestibular stimulation. *Neuroscience Letters*; 581: 75–79.
- Writer, HS. & Arora, RD. (2012). Vestibular Rehabilitation: An Overview. *Int J Otorhinolaryngol Clin* ; 4:54-69.
- Yang, TH., Oh, SY, Kwak, K., Lee, JM., Shin, BS., Jeong, SK. (2014). Topology of brainstem lesions associated with subjective visual vertical tilt. *Neurology*; 82: 1968–1975.
- Yardley, L. (1990). Contribution of somatosensory information to perception of the visual vertical with body tilt and rotating visual field. *Perception & psychophysics*; 48: 131–134.
- Yelnik, A., Lebreton, FO., Bonan, IV., Colle, FMC., Meurin, FA., Guichard, JP., Vicaut, E. (2002). Perception of verticality after recent cerebral hemispheric stroke. *Stroke*; 33: 2247–2253.
- Yi, HA., Kim, HA., Lee, H., Baloh, RW. (2007). Body lateropulsion as an isolated or predominant symptom of a pontine infarction. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 78: 372–374.

- Young, L. (1984). Perception of the body in space: Mechanisms. In *Handbook of Physiology - The nervous system; vol. 3*. pp. 1023–1066. New–York : Academic Press.
- Zhang, D., Snyder, AZ., Fox, MD., Sansbury, MW., Shimony, JS., Raichle, ME. (2008). Intrinsic functional relations between human cerebral cortex and thalamus. *Journal of Neurophysiology*, 100: 1740–1748.
- Zhang, D., Snyder, AZ., Shimony, JS., Fox, MD., Raichle, ME. (2010). Noninvasive functional and structural connectivity mapping of the human thalamocortical system. *Cerebral Cortex*; 20: 1187–1194.
- Zu Eulenburg, P., Caspers, S., Roski, C., Eickhoff, SB. (2012). Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex. *NeuroImage*; 60: 162–169.
- Zwergal, A., Rettinger, N., Frenzel, C., Dieterich, M., Brandt, T., Strupp, M. (2009). A bucket of static vestibular function. *Neurology*; 72: 1689–1692.

# ANNEXES



### ARTICLE 9

#### PATHOGÉNÈSE DU SYNDROME DE PISE DANS LA MALADIE DE PARKINSON

---

Chez de nombreux patients parkinsoniens, des troubles de la posture s'installent puis s'aggravent inexorablement avec la progression de la maladie, ayant un impact important sur la qualité de vie des patients. Leur physiopathologie reste mystérieuse, particulièrement dans le cas des déviations posturales latérales, nommées syndrome de Pise, qui n'ont guère été étudiées. Elles sont pourtant à l'origine de douleurs et de perturbations de la motricité des patients. Leur prise en charge reste un challenge, puisque leur réponse aux traitements, qu'ils soient médicamenteux ou chirurgicaux, est insatisfaisante. Améliorer les stratégies de prise en charge de ces troubles requiert une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Nous présentons une synthèse des connaissances actuelles sur la pathogénèse du syndrome de Pise dans la MP, qui a fait l'objet d'une publication dans la revue *Movement Disorders*.

## The Pathogenesis of Pisa Syndrome in Parkinson's Disease

Anna Castrioto, MD, PhD,<sup>1,2\*</sup> Céline Piscicelli,<sup>3</sup> Dominic Pérennou, MD, PhD,<sup>3,4</sup> Paul Krack, MD, PhD,<sup>1,2,4</sup> and Bettina Debû, PhD<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Grenoble University Hospital, Psychiatry and Neurology Dept., Grenoble, France

<sup>2</sup>Grenoble Institute of Neuroscience, INSERM-UJF-CEA U836, Grenoble, France

<sup>3</sup>Grenoble University Hospital, Physical Medicine and Rehabilitation Dept., Grenoble, France

<sup>4</sup>Grenoble-Alpes University, Grenoble, France

**ABSTRACT:** Postural abnormalities such as postural deviations affect nearly all patients with advanced Parkinson's disease and represent an important source of disability. Although their existence has long been known, their management remains a challenge as they respond poorly to medication, brain surgery, or physiotherapy. Improving management strategies will require better understanding of the mechanisms underlying such postural deformities.

In this review on the pathophysiology of Pisa syndrome, we examine the data supporting the central and peripheral hypotheses that attempt to explain these lateral trunk deviations. Although the pathophysiology is very

probably multifactorial, the bulk of the data supports central, rather than peripheral, hypotheses. The central hypotheses that are best supported by both animal studies and clinical data include asymmetry of basal ganglia output and abnormalities in the central integration of sensory information. Further studies are needed to elucidate the pathophysiology underlying Pisa syndrome. © 2014 International Parkinson and Movement Disorder Society

**Key Words:** Parkinson's disease; postural deviation; basal ganglia; sensory integration; verticality

Abnormal postures are a part of the clinical picture of Parkinson's disease (PD), especially in the advanced stages. Virtually all PD patients develop postural abnormalities in the course of the disease, with severity ranging from mild to severe. The clinical phenotype of abnormal posture is variable. Some patients bend forward, others lean to one side, and in most cases they present with a combination of the two directions of deviation. Lateral deviations of the trunk include Pisa syndrome and scoliosis (Fig. 1).

Unlike most symptoms of PD, which can be satisfactorily controlled by medication, surgery, or physio-

\*Correspondence to: Anna Castrioto, Pavillon de Neurologie, CHU de Grenoble, B.P. 217, 38043 Grenoble Cedex, France, E-mail: ACastrioto@chu-grenoble.fr

**Funding agencies:** This study was supported by grants from France Parkinson Association.

**Relevant conflicts of interest/financial disclosures:** Nothing to report. Full financial disclosures and author roles may be found in the online version of this article.

**Received:** 29 March 2014; **Revised:** 17 April 2014; **Accepted:** 27 April 2014

Published online 00 Month 2014 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.25925

therapy, the management of postural deviations remains a challenge. Postural abnormalities have therefore recently attracted increasing attention, because they can represent an important source of disability for patients.<sup>1</sup>

Postural trunk deviations in Parkinson's disease were described by James Parkinson himself.<sup>2</sup> Richer and Meige<sup>3</sup> provided evidence of a typical stooped posture with flexion of the neck, trunk, knees, and elbows (Fig. 2). Sicard and Alquier<sup>4</sup> later observed postural abnormalities of the trunk in 12 of 17 parkinsonian patients, eight of whom were reported to present a so-called scoliosis. Scoliosis has also been described in patients with postencephalitic parkinsonism.<sup>5,6</sup> Although we have known of the existence of these deviations for a long time, no consensus has yet been reached on their definition or diagnostic criteria, and our understanding of their characteristics and underlying causes remains limited.<sup>1</sup>

Lateral deviation in Pisa syndrome may be reducible, especially when the patient lies supine and is free of any mechanical or vertebral restriction. Because of the lack of epidemiological studies in both healthy and



**FIG. 1.** These four pictures represent examples of Pisa syndrome in three patients (**A** and **B**, different views of the same patient; **C** and **D**, other two patients more severely affected).

PD populations, the cutoff between physiological versus pathological lateral inclination of the trunk is somewhat arbitrary. Bonanni et al.<sup>7</sup> suggested a deviation of 15 degrees or more as a diagnostic criterion for Pisa syndrome. More recently, Doherty and colleagues<sup>1</sup> attempted to refine the classification further, to distinguish between Pisa syndrome and scoliosis. They suggested defining Pisa syndrome as being a marked lateral tilt of the trunk (at least 10°), typically reducible (by passive mobilization or when the patient lies down), and scoliosis as being the combination of lateral trunk deviation and vertebral rotation, whose diagnosis requires radiological confirmation.<sup>8</sup> Although this can now be used as a working definition, numerous studies from the last century labeled lateral deviations of the trunk as scoliosis despite the absence of any radiological evaluation.<sup>9</sup>

The lack of consensus on diagnostic criteria and definition contributes to the paucity of epidemiological data and also to the huge difference in reported prevalence, which ranges from 2% to 90%.<sup>7,9-12</sup> Further inconsistencies between studies stem from the inclusion of other parkinsonisms and postencephalitic syndromes in addition to patients with PD.<sup>5-7,9</sup>

The term *Pisa syndrome* was first used to describe the occurrence of lateral trunk deviation in a non-parkinsonian patient treated with neuroleptics.<sup>13</sup> Descriptions of cases resulting from exposure to other drugs such as cholinesterase inhibitors, and in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, PD, and multiple system atrophy followed.<sup>14-17</sup> In some cases, the onset of Pisa syndrome was subacute, following a change in antiparkinsonian treatment, such as the introduction of a novel treatment (i.e., rasagiline, dopamine agonists, cholinesterase inhibitor), an increase in dopaminergic treatment dosage, or, on the contrary, the introduction of cen-

tral dopamine receptor blockers such as antipsychotic agents.<sup>18-22</sup> In some cases, normal posture was recovered on removal of the causative agent.<sup>19</sup> In others, patients were unable to put a date on the onset of the tilting, because they did not initially notice that they were leaning to one side. In such instances, progression is slow, and identification of causative factors is not possible.<sup>23</sup> In our experience, the tilt is sometimes first visible when sitting in this latter category of patient. With time, trunk deviation also persists when standing and walking. At this stage, the curvature may become more complex, with the upper and lower trunk often leaning in opposite directions, as if to compensate for the initial tilt.

The lack of consistent diagnostic criteria in the literature, the paucity of data, and the fact that the data result from retrospective studies or case reports greatly contribute to our poor understanding of the pathophysiological mechanisms. However, both clinical and animal studies have generated a number of hypotheses that can, broadly speaking, be classified into “central” versus “peripheral.” Central hypotheses refer to basal ganglia dysfunction and abnormal integration of sensory information. Peripheral hypotheses advocate an alteration of the musculoskeletal system, such as myopathy of the paraspinal muscles. Here, we review the evidence supporting the possible pathophysiological mechanisms underlying Pisa syndrome.

## Central Hypotheses

### Asymmetry of Basal Ganglia Outflow

The key role of the basal ganglia in the pathogenesis of Pisa syndrome is supported by both animal studies and clinical data.

Image Not Available

**FIG. 2.** In this statue, Paul Richer shows a 61-year-old woman suffering from Parkinson's disease. Note that the patient is slightly leaning to the left. Reprinted by permission from the Musées Nationaux. At the time this manuscript was accepted and published, "La Parkinsonienne" by Richer was on display at Beaux-arts de Paris, l'école nationale supérieure [http://www.ensba.fr/ow2/catzarts/voir.xsp?id=00101-38041&qid=sd\\_x\\_q3&n=1&e=](http://www.ensba.fr/ow2/catzarts/voir.xsp?id=00101-38041&qid=sd_x_q3&n=1&e=)

### Animal Models

Asymmetric functioning of the nigrostriatal dopaminergic projections leading to lateral postural deviations is supported by several animal studies. As early as 1925, Delmas-Marsalet (cited by Martin, 1965<sup>24</sup>) described postural deviation and a persistent tendency to turn in the direction of the lesion in dogs that had undergone unilateral ablation of the head of the caudate nucleus. Conversely, electrical and chemical stimulation (using cholinergic reagents) of this nucleus induced a contralateral rotation. Such observations suggested that the caudate nucleus influences posture and locomotion through striatal cholinergic interneurons, which are under dopaminergic control. Similarly, striatal stimulation has been found to induce contralateral turning in cats.<sup>25-27</sup>

More robust data point to a contribution of lesions of the substantia nigra and the interruption of dopaminergic nigro-striatal projections. Unilateral intrastriatal injections of dopamine and apomorphine (a D1/D2 dopamine agonist) induce asymmetric postures and turning contralateral to the side of injection in intact rats.<sup>28</sup> These effects can be blocked by prior injection of chlorpromazine (a dopaminergic antagonist), whereas unilateral injection of chlorpromazine alone induces ipsilateral turning.<sup>28</sup> Rats with unilateral 6-hydroxydopamine (6-OHDA) nigrostriatal lesions develop axial postural deviations at rest (Fig. 3) and a turning behavior toward the denervated side (i.e., the non-parkinsonian side of the body).<sup>29,30</sup> The greater the dopaminergic denervation, the greater the number of rotations and the more severe the postural deviation.<sup>30</sup> When treated with injections of apomorphine, unilaterally denervated rats switch their turning behavior to the contralateral side.<sup>30</sup> This effect has been attributed to hypersensitization of the denervated dopaminergic receptors, leading to asymmetric dopaminergic stimulation.<sup>31</sup>

Furthermore, postural deviations resulting from 6-OHDA unilateral nigrostriatal lesions have been shown to be reversed and even overcorrected by subthalamic nucleus lesion ipsilateral to the denervated striatum in both rats<sup>32</sup> and marmosets.<sup>33</sup> Finally, in nonparkinsonian primates, unilateral subthalamic nucleus lesion alone can induce postural deviation contralateral to the lesioned side, that is, toward the clinically hypotonic/dyskinetic side.<sup>34</sup>

Animal model studies therefore suggest that asymmetry of dopaminergic activity between the two sides of the basal ganglia loop leads to rotational behavior and postural deviation with curvature toward the more dopamine-depleted striatum, that is, toward the less akineto-rigid hemibody.

### Clinical Data in PD

Clinical observations and self-reports of PD patients swimming in circles, deviating from a straight line when crawling on all fours, especially when blindfolded, and stumbling in the direction of the leaning side when walking, in addition to lateral flexion of the trunk, are all reminiscent of animal data.<sup>6,9,35</sup> Swimming in circles was reported by some of our patients as their first motor sign, several years before diagnosis of PD.

Numerous clinical observations support the role of an imbalance in basal ganglia functioning in the pathogenesis of Pisa syndrome. As with the tilting in the direction of the denervated striatum in hemiparkinsonian animal models, most parkinsonian patients with Pisa syndrome tilt toward the less affected side of the body (i.e., toward the more denervated striatum) (Fig. 4), whereas 30% tilt to the other side (Table 1). A recent study confirmed that PD patients with Pisa



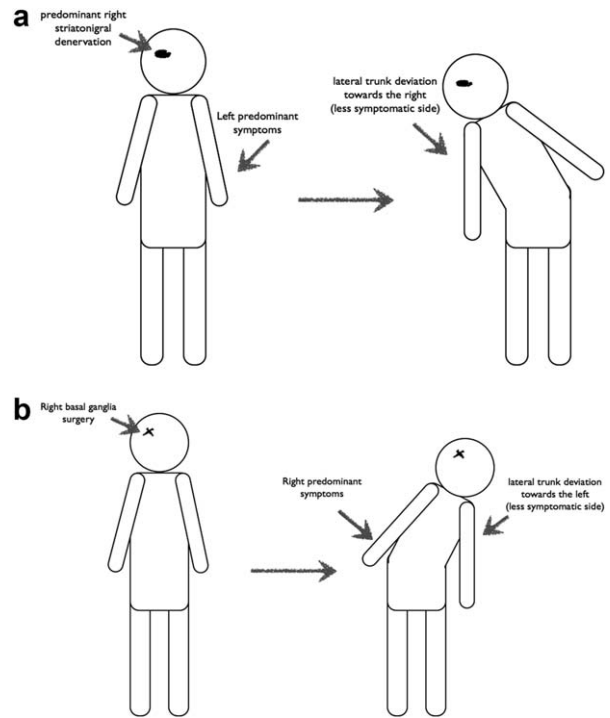
**FIG. 3.** Radiogram of a unilateral right 6-OHDA lesioned rat showing scoliosis toward the denervated side. Reproduced from Herrera-Marschitz M, Utsumi H, Ungerstedt U. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:39-43; with permission of BMJ Publishing Group Ltd.

syndrome present with greater motor symptom asymmetry.<sup>36</sup>

In addition, postural deviations are also seen in patients on whom unilateral pallidotomy, subthalamotomy, or ventrolateral thalamotomy has been performed to alleviate contralateral parkinsonian symptoms.<sup>37-40</sup> In these patients, lateral trunk deviation is directed contralateral to the side of surgery. Therefore, it appears that patients who develop Pisa syndrome after surgical lesion of the basal ganglia lean toward the side of the body less affected by PD (Fig. 4). Interestingly, a second subthalamotomy contralateral to the first surgery, which reduced the asymmetry of parkinsonian signs, also corrected the postural deviation in the two cases described by Su et al.<sup>40</sup>

The involvement of the dopaminergic system in the pathogenesis of Pisa syndrome is supported by the description of its occurrence after neuroleptic, that is, dopaminergic antagonist, exposure.<sup>13,14</sup> Moreover, in PD the introduction, increase, or reduction of dopaminergic medication can induce or reverse Pisa syndrome,<sup>19,23</sup> reinforcing the hypothesis that asymmetry in the functioning of basal ganglia loop might contribute to the development of the syndrome. The addition of a dopaminergic drug might therefore alter the balance between the two striata, leading to a lateral deviation resulting from an increased response in the sensitized, more denervated, striatum, as described in animal models.<sup>29,31</sup>

All patients do not, however, lean toward the less affected side of the body, and some patients present a postural deviation even in the absence of clear symp-



**FIG. 4.** Schematic representation of patients with Parkinson's disease and lateral trunk deviation. (A) Patient with a dominant right striatonigral denervation, inducing more severe left-sided symptoms and ultimately a lateral deviation to the right. (B) Patient with right-sided basal ganglia surgery (i.e., pallidotomy, subthalamotomy, or thalamotomy) who developed a lateral trunk deviation toward the left (i.e., less affected) side of the body, after surgical treatment.

tom asymmetry (Table 1). This suggests that asymmetry of basal ganglia functioning is not the only underlying mechanism. The occurrence of Pisa syndrome as a side effect of cholinesterase inhibitors also points to the contribution of other circuits. Such an effect is not surprising in view of the presence of cholinergic neurons in the striatum and in pontomesencephalic structures, such as the pedunculopontine nucleus (PPN), which are involved in postural control. Interestingly, unilateral PPN stimulation was recently reported to improve Pisa syndrome in one patient.<sup>41</sup> Given the role of the PPN area in postural muscle tone regulation,<sup>42,43</sup> one might hypothesize that any asymmetry or dysregulation in the input to this region might result in asymmetric alteration of the tone of the trunk muscles. Such a mechanism could explain why Pisa syndrome subsides when patients are supine, i.e. when antigravity extensor muscle tone decreases.

In addition to asymmetry in basal ganglia output, mechanisms such as the abnormal integration of sensory information could play a key role in the pathophysiology of Pisa syndrome.

### Abnormal Sensorimotor Integration Vestibular Information

Although investigation of vestibular function in PD without Pisa syndrome has produced contradictory

**TABLE 1.** Reported direction of lateral trunk deviation in Parkinson's disease

Study	Pisa Syndrome	Direction of Pisa Syndrome (N.)		
		Contralateral	Ipsilateral	Uncertain
Richer & Meige, 1895 <sup>3</sup>	1	1	-	-
Sicard & Alquier, 1905 <sup>4</sup>	8	4	2	2
Onuaguluchi, 1964 <sup>5,a</sup>	5	3	1	1
Martin, 1965 <sup>5,a</sup>	7	5	-	2
Duvoisin & Marsden, 1975 <sup>9,b</sup>	19	16	3	-
Grimes et al., 1986 <sup>12,c</sup>	62	35	27	-
Gambarin et al., 2006 <sup>20</sup>	1	1	-	-
Kim et al., 2007 <sup>21</sup>	2	1	1	-
Cannas et al., 2009 <sup>19</sup>	8	1	7	-
Baik et al., 2009 <sup>11</sup>	32	16	16	-
Vitale et al., 2011 <sup>54</sup>	11	11	-	-
Di Matteo et al., 2011 <sup>72,c</sup>	10	7	2	1
Tassorelli et al., 2012 <sup>36,c</sup>	20	13	5	2
Tinazzi et al., 2013 <sup>73</sup>	13	6	4	3
Total N (%)	199	120 (60.3)	68 (34.2)	11 (5.5)

<sup>a</sup>These studies included post-encephalitic parkinsonism.

<sup>b</sup>It included 17 PD and 4 post-encephalitic parkinsonism.

<sup>c</sup>Side of onset was considered.

results,<sup>44-53</sup> some data have suggested a link between vestibular dysfunction and lateral trunk deviations.

The involvement of the basal ganglia in the processing of vestibular inputs was advocated by Mamo et al.,<sup>38</sup> who observed transient contralateral trunk deviation and contralateral deviation when walking after unilateral subthalamotomy and thalamotomy. Vestibular abnormalities were found in all patients both before and after surgery, irrespective of whether they had initially presented with a postural deviation. The authors concluded that vestibular dysfunction, although necessary, was not sufficient to induce postural abnormalities.

A recent study on PD patients with and without Pisa syndrome focused specifically on the relationship between vestibular function and lateral trunk deviation.<sup>54</sup> Impairment in vestibular function ipsilateral to the leaning side was found in all patients with Pisa syndrome. Interestingly, 4 of 11 patients without Pisa syndrome presented impairments in vestibular function, and two of them later developed ipsilateral Pisa syndrome. Thus, vestibular dysfunction might precede the development of Pisa syndrome, as suggested by Mamo et al.<sup>38</sup>

### Abnormal Spatial Cognition

Maintaining erect posture requires correct body orientation in relation to gravity<sup>55</sup> and relies on the integration of information from visual, vestibular, and somesthetic sources.<sup>56-59</sup> Impaired sensory integration in PD patients<sup>60-64</sup> could therefore favor an alteration of internal representations of verticality or of the body schema, leading to lateral body deviation. This could explain why parkinsonian patients with moderate Pisa

syndrome perceive themselves as standing up straight, and feel as if they are leaning to the contralateral side when corrected.<sup>9,23</sup>

Alterations in perception of postural verticality have been reported in PD patients. Proctor and colleagues<sup>65</sup> assessed 38 PD patients undergoing unilateral thalamotomy before and after surgery. They<sup>65</sup> found abnormal perception of postural verticality in PD, suggesting an alteration in vestibular or proprioceptive integration resulting from basal ganglia disorders. Similarly, Bisdorff et al.<sup>66</sup> found decreased accuracy in the perception of postural verticality in 10 PD patients, compared with a control group. They concluded that patients with PD have decreased sensitivity of their postural orientation. Furukawa (1986) cited by Yokochi<sup>23</sup> described the so-called "oblique sign" in PD patients, that is, their tendency to lean to one side when sitting or lying down. Patients were unaware of this tendency and also presented alterations in postural verticality compared with controls. Such findings lend support to the hypothesis that PD patients with Pisa syndrome have an abnormal perception of their verticality,<sup>23,65,67</sup> and this may contribute to lateral trunk deviation. However, whether such impairment is the cause, or the result, of the syndrome is not clear.

## Peripheral Hypothesis

### Role of the Musculoskeletal System

Although we lack robust data in support of the musculoskeletal hypothesis, some authors have argued that postural abnormalities in PD result from a primary alteration of the musculoskeletal system.<sup>68,69</sup>

The small number of neuropathological studies that have examined this hypothesis were performed on PD patients with camptocormia.<sup>68,70,71</sup> Paraspinal muscle biopsies showed unspecific myopathic changes with type 1 fiber hypertrophy, type 2 fiber loss, loss of oxidative enzyme activity, and myofibrillar disorganization.<sup>68</sup> Similar myopathic changes have been found in patients with tenotomy, suggesting that they could be secondary to altered proprioception in PD and result from, rather than induce, chronic postural deviations.

Unlike camptocormia, to the best of our knowledge, there have been no neuropathological studies on Pisa syndrome. Electromyographic (EMG) recording of paraspinal muscles failed to show any pattern of denervation or myopathy,<sup>36,72,73</sup> except in 2 of 26 patients in one study.<sup>7</sup> Very few imaging studies have been performed on the paraspinal muscles. An early study using lumbar computed tomography scan showed atrophy of the lumbar paraspinal muscles with fatty degeneration, which was more pronounced on the side affected by deviation.<sup>72</sup> More recently, a magnetic resonance imaging study showed bilateral paraspinal lumbar muscle atrophy that was unrelated to the side affected by the deviation, and more pronounced in hypoactive muscles as shown by EMG recordings.<sup>73</sup> Although these data are difficult to interpret, they do not support the notion that musculoskeletal mechanisms play a primary role in Pisa syndrome. Moreover, primary myopathy would also be incompatible with the rapid onset of Pisa syndrome seen after medication changes or surgical treatment for PD. Muscular atrophy is therefore more probably the consequence of chronically altered posture rather than the causative factor, explaining both later-stage worsening and tardive resistance to levodopa.

## Controversy in Phenomenology: Is It Dystonia?

The dystonic hypothesis is based on the analogy with camptocormia, tardive dystonia (the occurrence of a number of cases after neuroleptic exposure), EMG findings of tonic activation of paraspinal muscles ipsilateral to the side affected by deviation, and reports of improvement after botulinum toxin injection.<sup>7</sup> However, EMG findings are not conclusive. Two studies on patients with Pisa syndrome who were standing up found an EMG pattern compatible with dystonia, with continuous activity either in the paraspinal muscles or in the abdominal oblique muscles ipsilateral to the leaning side.<sup>7,36</sup> However, other studies have found contradictory patterns of EMG activity: hyperactivity of paraspinal muscles ipsilateral to the leaning side versus tonic hyperactivity contralateral to the side affected by deviation.<sup>72,73</sup> Methodological issues (muscles examined, recording protocol) make it

difficult to compare EMG studies and might account for the discrepancies in the results. In addition, clinical characteristics (disease duration, Pisa syndrome duration, pharmacological treatment) also may influence the pattern of muscle hyperactivity. Tinazzi et al., for example, reported a trend toward a different pattern of muscular atrophy and paraspinal muscle activation depending on the evolution rate of Pisa syndrome.<sup>73</sup> Asymmetry in EMG activity also may be explained by asymmetry in rigidity or could be related to attempts at compensating for the inclination.

The semiology and natural history of Pisa syndrome are often not suggestive of dystonia: the posture is static, neither fixed or mobile; there is no overflow, twisting or twitching, no aggravation with movement, and no sensory tricks. In our experience, patients are often unaware and do not experience pain at the onset of deviation. Early on the deviation is often first visible when sitting and can easily be corrected without inducing any of the features of mobile dystonia. The semiology therefore suggests that sensorimotor integration, rather than the dystonic process, plays a central role. In a recent study, Doherty et al.<sup>74</sup> described how patients with Pisa syndrome, when asked to stand up straight, experienced difficulty in recruiting paraspinal muscles and tended to push down on their knees or to hyperextend their neck.<sup>74</sup> The authors stressed the likely contribution of impaired postural tone and altered proprioception in the genesis of Pisa syndrome, which is congruent with the involvement of basal-ganglia-brainstem cholinergic systems in the onset of the syndrome.

Although the arguments supporting a dystonic mechanism are as yet unconvincing, further studies are needed to rule out this hypothesis.

## Conclusion

The bulk of the data strongly favors the central hypotheses. Both animal and clinical studies support the key role of asymmetric basal ganglia functioning in the pathogenesis of Pisa syndrome. Such asymmetric functioning could lead directly to asymmetric regulation of postural muscle tone through the basal ganglia-brainstem system, and to the altered integration of sensory information. This would in turn induce a misperception of body orientation and the adoption of an asymmetric posture. The installation of a chronic deviation could thus be part of a vicious circle, in which adaptation of sensory processing reinforces the imbalance in basal ganglia output and subsequently the asymmetric posture itself.

Confirmation of the major role played by asymmetry in basal ganglia output and altered sensorimotor integration in the onset of Pisa syndrome could open the way to new therapeutic strategies. ■

## References

1. Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, et al. Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2011;10:538-549.
2. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neely, and Jones; 1817.
3. Richer P, Meige H. Etude morphologique sur la Maladie de Parkinson. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière* 1895;8:361-371.
4. Sicard JA, Alquier L. Les déviations de la colonne vertébrale dans la maladie de Parkinson. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*. 1905;16:377-384.
5. Onuaguluchi G. Parkinsonism. London: Butterworth; 1964.
6. Martin JP. Curvature of the spine in post-encephalitic parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965;28:395-400.
7. Bonanni L, Thomas A, Varanese S, Scorrano V, Onofrij M. Botulinum toxin treatment of lateral axial dystonia in Parkinsonism. *Mov Disord* 2007;22:2097-2103.
8. Perennou D, Marcelli C, Herisson C, Simon L. Adult lumbar scoliosis. Epidemiologic aspects in a low-back pain population. *Spine* 1994;19:123-128.
9. Duvoisin RC, Marsden CD. Note on the scoliosis of Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:787-793.
10. Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2006;21:1856-1863.
11. Baik JS, Kim JY, Park JH, Han SW, Lee MS. Scoliosis in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurol* 2009;5:91-94.
12. Grimes JD, Hassan MN, Trent G, Halle D, Armstrong GWD. Clinical and radiographic features of scoliosis in Parkinson's disease. In: Yahr MD, Bergmann KJ, eds. *Advances in Neurology*. New York: Raven Press; 1986:353-355.
13. Ekblom K, Lindholm H, Ljungberg L. New dystonic syndrome associated with butyrophenone therapy. *Zeitschrift fur Neurologie*. 1972;202:94-103.
14. Suzuki T, Matsuzaka H. Drug-induced Pisa syndrome (pleurothotonus): epidemiology and management. *CNS Drugs* 2002;16:165-174.
15. Patel S, Tariot PN, Hamill RW. Pisa syndrome without neuroleptic exposure in a patient with dementia of the Alzheimer type. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991;4:48-51.
16. Colosimo C. Pisa syndrome in a patient with multiple system atrophy. *Mov Disord* 1998;13:607-609.
17. Kwak YT, Han IW, Baik J, Koo MS. Relation between cholinesterase inhibitor and Pisa syndrome. *Lancet* 2000;355:2222.
18. Villarejo A, Camacho A, Garcia-Ramos R, Moreno T, Penas M, Juntas R, et al. Cholinergic-dopaminergic imbalance in Pisa syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:119-121.
19. Cannas A, Solla P, Floris G, et al. Reversible Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease on dopaminergic therapy. *J Neurol* 2009;256:390-395.
20. Gambarin M, Antonini A, Moretto G, et al. Pisa syndrome without neuroleptic exposure in a patient with Parkinson's disease: case report. *Mov Disord* 2006;21:270-273.
21. Kim JS, Park JW, Chung SW, Kim YI, Kim HT, Lee KS. Pisa syndrome as a motor complication of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:126-128.
22. Fasano A, Di Matteo A, Vitale C, Squintani G, Ferigo L, Bombieri F, et al. Reversible Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease on rasagiline therapy. *Mov Disord* 2011;26:2578-2580.
23. Yokochi F. Lateral flexion in Parkinson's disease and Pisa syndrome. *J Neurol* 2006;253(Suppl 7):VII17-20.
24. Delmas-Marsalet P. Contribution expérimentale à l'étude des fonctions du noyau caudé [Doctoral thesis]: University of Bordeaux; 1925.
25. Hassler R. [The central apparatus of turning movements. II. Neuronal apparatus of vestibular correcting turning-motions and opposite movements]. *Arch Psychiatrie und Nervenkrankheiten, vereinigt mit Zeitschrift fur die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1956;194:481-516. Die zentralen Apparate der Wendebewegungen. II. Die neuronalen Apparate der vestibularen Korrekturwendungen und der Adversivbewegungen.
26. Laursen AM. Movements evoked from the region of the caudate nucleus in cats. *Acta Physiol Scand* 1962;54:175-184.
27. Laursen AM. Corpus STRIATUM. *Acta Physiol Scand Suppl* 1963(Suppl 2)11:1-106.
28. Ungerstedt U, Butcher LL, Butcher SG, Anden NE, Fuxe K. Direct chemical stimulation of dopaminergic mechanisms in the neostriatum of the rat. *Brain Res* 1969;14:461-471.
29. Ungerstedt U. Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed by rotational behaviour. *Acta Physiol Scand Suppl* 1971;367:49-68.
30. Herrera-Marschitz M, Utsumi H, Ungerstedt U. Scoliosis in rats with experimentally-induced hemiparkinsonism: dependence upon striatal dopamine denervation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:39-43.
31. Ungerstedt U. Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1971;367:69-93.
32. Henderson JM, Annett LE, Ryan LJ, et al. Subthalamic nucleus lesions induce deficits as well as benefits in the hemiparkinsonian rat. *Eur J Neurosci* 1999;11:2749-2757.
33. Henderson JM, Annett LE, Torres EM, Dunnett SB. Behavioural effects of subthalamic nucleus lesions in the hemiparkinsonian marmoset (*Callithrix jacchus*). *Eur J Neurosci* 1998;10:689-698.
34. Andren PE, Levin ED, Liminga U, Gunne L. Behavioral and neurochemical consequences of ibotenic acid lesion in the subthalamic nucleus of the common marmoset. *Brain Res Bull* 1995;36:301-307.
35. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009;373:2055-2066.
36. Tassorelli C, Furnari A, Buscone S, et al. Pisa syndrome in Parkinson's disease: clinical, electromyographic, and radiological characterization. *Mov Disord* 2012;27:227-235.
37. van de Warrenburg BP, Bhatia KP, Quinn NP. Pisa syndrome after unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: an unrecognized, delayed adverse event? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:329-330.
38. Mamo H, Dondey M, Cophignon J, Pialoux P, Fontelle P, Houdart R. [Transitory latero-pulsion after subthalamic and thalamic coagulations in parkinsonism patients]. *Rev Neurologique* 1965;112:509-520. Latero-pulsion transitoire au decours de coagulations sous-thalamiques et thalamiques chez des parkinsoniens.
39. Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Olvera A. Neglect induced by thalamotomy in humans: a quantitative appraisal of the sensory and motor deficits. *Neurosurgery* 1986;19:744-751.
40. Su PC, Tseng HM, Liou HH. Postural asymmetries following unilateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:191-194.
41. Shih LC, Vanderhorst VG, Lozano AM, Hamani C, Moro E. Improvement of pisa syndrome with contralateral pedunculopontine stimulation. *Mov Disord* 2013;28:555-556.
42. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:1767-1783.
43. Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience* 2003;119:293-308.
44. Reichert WH, Doolittle J, McDowell FH. Vestibular dysfunction in Parkinson disease. *Neurology* 1982;32:1133-1138.
45. Stamboulis E, Tsakanikas C, Scarpalezos S. [Subclinical vestibular abnormalities in Parkinson's disease (author's transl)]. *Rev Neurologique* 1981;137:211-216. Troubles vestibulaires infracliniques dans la maladie de Parkinson.
46. Montgomery P, Silverstein P, Wichmann R, Fleischaker K, Andberg M. Spatial updating in Parkinson's disease. *Brain and Cognition* 1993;23:113-126.
47. Pollak L, Prohorov T, Kushnir M, Rabey M. Vestibulocervical reflexes in idiopathic Parkinson disease. *Clin Neurophysiol* 2009;39:235-240.
48. Potter-Nerger M, Reich MM, Colebatch JG, Deuschl G, Volkman J. Differential effect of dopa and subthalamic stimulation on vestibular activity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:1268-1275.



49. Pastor MA, Day BL, Marsden CD. Vestibular induced postural responses in Parkinson's disease. *Brain* 1993;116:1177-1190.
50. Nakamura T, Bronstein AM. The perception of head rotation in Parkinson's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995;520:387-391.
51. Nakamura T, Bronstein AM, Lueck C, Marsden CD, Rudge P. Vestibular, cervical and visual remembered saccades in Parkinson's disease. *Brain* 1994;117:1423-1432.
52. Bronstein AM, Yardley L, Moore AP, Cleves L. Visually and posturally mediated tilt illusion in Parkinson's disease and in labyrinthine defective subjects. *Neurology* 1996;47:651-656.
53. Barnett-Cowan M, Dyde RT, Fox SH, Moro E, Hutchison WD, Harris LR. Multisensory determinants of orientation perception in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2010;167:1138-1150.
54. Vitale C, Marcelli V, Furia T, et al. Vestibular impairment and adaptive postural imbalance in parkinsonian patients with lateral trunk flexion. *Mov Disord* 2011;26:1458-1463.
55. Amblard B, Cremieux J, Marchand AR, Carblanc A. Lateral orientation and stabilization of human stance: static versus dynamic visual cues. *Exp Brain Res* 1985;61:21-37.
56. Mittelstaedt H. Somatic versus vestibular gravity reception in man. *Ann N Y Acad Sci* 1992;656:124-139.
57. Barbieri G, Gissot AS, Fouque F, Casillas JM, Pozzo T, Perennou D. Does proprioception contribute to the sense of verticality? *Exp Brain Res* 2008;185:545-552.
58. Barra J, Marquer A, Joassin R, et al. Humans use internal models to construct and update a sense of verticality. *Brain* 2010;133:3552-3563.
59. Barra J, Pérennou D. Is the sense of verticality vestibular? *Neurophysiol Clin* 2013;43:197-204.
60. Almeida QJ, Frank JS, Roy EA, et al. An evaluation of sensorimotor integration during locomotion toward a target in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2005;134:283-293.
61. Lim VK, Hamm JP, Byblow WD, Kirk IJ. Decreased desynchronization during self-paced movements in frequency bands involving sensorimotor integration and motor functioning in Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2006;71:245-251.
62. Boonstra TA, van der Kooij H, Munneke M, Bloem BR. Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2008;21:461-471.
63. Vaugoyeau M, Hakam H, Azulay JP. Proprioceptive impairment and postural orientation control in Parkinson's disease. *Hum Mov Sci* 2011;30:405-414.
64. Konczak J, Sciutti A, Avanzino L, et al. Parkinson's disease accelerates age-related decline in haptic perception by altering somatosensory integration. *Brain* 2012;135:3371-3379.
65. Proctor F, Riklan M, Cooper IS, Teuber HL. Judgment of visual and postural vertical by parkinsonian patients. *Neurology* 1964;14:287-293.
66. Bisdorff AR, Bronstein AM, Gresty M, Anastasopoulos D. Subjective postural vertical in peripheral and central vestibular disorders and Parkinson's disease. In: Taguchi KIM, Mori S, eds. *Vestibular and Neural Front: Excerpta Medica*; 1994, p. 615-618.
67. Metzler E, Milios E, Pfeiffer S. Correlative investigations on the inclination of the subjective vertical and horizontal before and after stereotaxic procedures, with special regard to the target point. *Confinia Neurologica* 1966;27:208-212.
68. Wrede A, Margraf NG, Goebel HH, Deuschl G, Schulz-Schaeffer WJ. Myofibrillar disorganization characterizes myopathy of camptocormia in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2012;123:419-432.
69. Deuschl G, Margraf N, Spuler S, Kupsch A, Schulz-Schaeffer WJ. Camptocormia and myopathy. *Mov Disord* 2010;25:2689-2690.
70. Margraf NG, Wrede A, Rohr A, et al. Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a focal myopathy of the paravertebral muscles. *Mov Disord* 2010;25:542-551.
71. Spuler S, Krug H, Klein C, et al. Myopathy causing camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. *Mov Disord* 2010;25:552-559.
72. Di Matteo A, Fasano A, Squintani G, et al. Lateral trunk flexion in Parkinson's disease: EMG features disclose two different underlying pathophysiological mechanisms. *J Neurol* 2011;258:740-745.
73. Tinazzi M, Juergenson I, Squintani G, et al. Pisa syndrome in Parkinson's disease: an electrophysiological and imaging study. *J Neurol* 2013;260:2138-2148.
74. Doherty KM, Davagnanam I, Molloy S, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Pisa syndrome in Parkinson's disease: a mobile or fixed deformity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1400-1403.

CURRICULUM VITAE

# Céline PISCICELLI

## Contact

---

*Adresse professionnelle*

Clinique de MPR Neurologique – CHU Grenoble  
Avenue de Kimberley  
38434 ECHIROLLES

*Téléphone*

(+33) 0476766060

*Email*

[CPiscicelli@chu-grenoble.fr](mailto:CPiscicelli@chu-grenoble.fr)

*Site Web*

[http://webcom.upmf-grenoble.fr/LPNC/membre\\_celine\\_piscicelli](http://webcom.upmf-grenoble.fr/LPNC/membre_celine_piscicelli)

## Informations personnelles

---

Française

Née le 12 Août 1984

## PARCOURS UNIVERSITAIRE

---

- Depuis 2011 **Préparation d'une thèse d'université en Psychologie Cognitive**  
*Décembre* Ecole doctorale : Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement (EDISCE).  
Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition UMR5105–Equipe Perception et Sensori-Motricité (C. Peyrin)  
Direction : Pr D. Pérennou (MD, PhD CHU Grenoble, Université de Grenoble II) et J. Barra (MCU, Université Paris Descartes)
- 2009 **Master 2 Recherche Modélisation Cognitive, Neuro-cognition et Cognition sociale**  
Université de Grenoble II (UPMF), Grenoble, France.
- 2007 **Master 2 professionnel Neuropsychologie**  
Université de Savoie (LLSH), Chambéry, France.
- 2006 **Master 1 Psychologie Cognitive**  
Université de Grenoble II (UPMF), Grenoble, France.
- 2005 **Licence de Psychologie (option cognitive)**  
Université de Grenoble II (UPMF), Grenoble, France.

## PUBLICATIONS

---

### Publications scientifiques

**Piscicelli C**, Nadeau S, Barra J, Pérennou D. (2015). Assessing the visual vertical: how many trials are required? *BMC Neurology*; 15:215.

**Piscicelli C**, Barra J, Davoine P, Chrispin A, Nadeau S, Pérennou D. (2015). Inter- and intra-rater reliability of the visual vertical in subacute stroke *Stroke*;46 (7):1979-83.

**Piscicelli C**, Barra J, Sibille B, Bourdillon C, Guerraz M, Pérennou D. (2015). Maintaining trunk and head upright optimizes visual vertical measurement after stroke, *Neurorehabil Neural Repair*. 2015 Apr 22.

Benaim C, Barnay JL, Wauquiez G, Bonnin-Koang HY, Anquetil C, Pérennou D, **Piscicelli C**, Lucas-Pineau B, Muja L, le Stunff E, de Boissezon X, Terracol C, Rousseaux M, Bejot Y, Antoine D, Binquet C, Devilliers H. (2015) The Cognitive Assessment scale for Stroke Patients (CASP) vs. MMSE and MoCA in non-aphasic hemispheric stroke patients. *Ann Phys Rehabil Med*.

Barnay JL, Wauquiez G, Bonnin-Koang HY, Anquetil C, Pérennou D, **Piscicelli C**, Lucas-Pineau B, Muja L, le Stunff E, de Boissezon X, Terracol C, Rousseaux M, Bejot Y, Binquet C, Antoine D, Devilliers H, Benaim C. (2014). Feasibility of the Cognitive Assessment scale for Stroke Patients (CASP) vs. MMSE and MoCA in aphasic left hemispheric stroke patients. *Ann Phys Rehabil Med*.;57(6-7):422-35.

Castrioto A, **Piscicelli C**, Pérennou D, Krack P, Debû B. (2014). The pathogenesis of Pisa syndrome in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 29(9):1100-7.

Pérennou D, **Piscicelli C**, Barbieri G, Jaeger M, Marquer A, Barra J. (2014). Measuring verticality perception after stroke: why and how? *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology*. 44(1):25-32.

Barra J, Marquer A, Joassin R, **Reymond C**, Chauvineau V, Metge L, Pérennou D. (2010). Humans use internal models to construct and update a sense of verticality. *Brain* 133:3552-63.

### Publications pédagogiques

**Piscicelli C**, Pérennou D. (2015). Fiabilité et validité des mesures de perception de la verticale en routine. Massion edit, 2015, Dir D. Pérennou, G. Rode, Ph. Azouvi, V. Brun.

Pérennou D, Jaeger M, **Piscicelli C**, Guerraz M, Barra J. (2015). Référentiels spatiaux et troubles de l'équilibre. Massion edit, Dir D. Pérennou, G. Rode, Ph. Azouvi, V. Brun.

**Reymond C**, Barra J, Pérennou D (2012). L'imagerie mentale permet-elle de moduler les référentiels spatiaux biaisés par un AVC ? A propos de la négligence spatiale et du sens de verticalité. *Imagerie mentale- Thérapie en miroir : application en rééducation*. Massion edit, Dir P Codine, J Froger, I Laffont, C Hérisson.

## ACTES DE CONGRES

---

### CONGRES INTERNATIONAUX

#### Communications orales

**C.Piscicelli**, J. Barra, O. Detante, C. Lopez, D. Pérennou. Polymodal areas in the right brain support the human sense of upright. The 2014 World Congress of the International Society for Posture and Gait Research (ISPGR), Canada (Vancouver), June 29 - July 03 2014.

D. Pérennou, **C.Piscicelli**, J. Barra, O. Detante, C. Lopez, A. Bronstein. The sense of upright is altered after right hemisphere stroke. 8th World Congress for NeuroRehabilitation, Turkiye (Istanbul), April 8-12 2014.

#### Communications affichées

**C.Piscicelli**, J. Barra, B. Sibille, C. Bourdillon, M. Guerraz, D. Pérennou. Maintaining the body upright optimizes visual vertical measurement after stroke. International Congress on NeuroRehabilitation and Neural Repair, The Netherlands (Maastricht), May 21-22th 2015.

J. Barra, **C. Reymond Piscicelli**, P. Rougier, D. Pérennou. Asymmetric standing posture after stroke is related to a biased egocentric coordinate system. Joint World Congress of ISPGR and Gait & Mental Function, Norway (Trondheim), June 24-28th 2012.

J. Barra, **C. Reymond Piscicelli**, A. Marquer, D. Pérennou. Vestibular and somaesthetic graviception synthesis in the posterolateral thalamus responds to properties of internal model of verticality. Joint World Congress of ISPGR and Gait & Mental Function, Norway (Trondheim), June 24-28th 2012.

D. Pérennou, A. Marquer, **C. Reymond Piscicelli**, V. Chauvineau, J. Barra. Aubert effect: neural bases and clinical implications in recalibrating verticality perception after stroke. 1<sup>st</sup> European NeuroRehabilitation Congress, Italy (Merano), October 20-22th 2011.

### CONGRES NATIONAUX

#### Communications orales

**C.Piscicelli**, J. Barra, S. Nadeau, D. Pérennou. Etude de fiabilité de la Verticale Visuelle chez les patients AVC. 30<sup>e</sup> Congrès de Médecine Physique et de Réadaptation SOFMER, France (Montpellier), 09-10 Octobre 2015.

**C.Piscicelli**, J. Barra, B. Sibille, C. Bourdillon, M. Guerraz, D. Pérennou. Maintenir le corps droit optimise l'évaluation de la verticale visuelle après AVC. 30<sup>e</sup> Congrès de Médecine Physique et de Réadaptation SOFMER, France (Montpellier), 09-10 Octobre 2015.

**C. Piscicelli**, D. Pérennou. Fiabilité des mesures de perception de la verticale en routine. 43<sup>e</sup> Entretiens de Médecine Physique et Réadaptation (EMPR), France (Montpellier), 06 Mars 2015.

D. Pérennou, M. Jaeger, **C. Piscicelli**, M. Guerraz, J. Barra. Référentiels spatiaux et troubles de l'équilibre. 43<sup>e</sup> Entretiens de Médecine Physique et Réadaptation (EMPR), France (Montpellier), 06 Mars 2015.

**C.Piscicelli**, J. Barra, B. Sibille, M. Guerraz, D. Pérennou. Maintenir le corps droit optimise la mesure de la VV après AVC. XXI<sup>e</sup> Congrès de la Société Francophone Posture, Equilibre, Locomotion (SOFPEL), France (Rennes), 05-06 Décembre 2014.

**C.Piscicelli**, J. Barra, O. Detante, C. Lopez, D. Pérennou. Polymodal areas in the right brain support the human sense of upright. 19<sup>th</sup> European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine (ESPRM) and 29<sup>TH</sup> annual Congress of the French Society of Physical and Rehabilitation Medicine, France (Marseille), May 26- 31 2014.

**C.Piscicelli**, J. Barra, O. Detante, C. Lopez, D. Pérennou. Bases neurales de la perception de la verticalité après AVC hémisphérique. XX<sup>e</sup> Congrès de la Société Francophone Posture, Equilibre, Locomotion (SOFPEL), Suisse (Genève), 29-30 Novembre 2013

**C.Piscicelli**, J. Barra, C. Benaïm, O. Detante, C. Lopez, D. Pérennou. Bases neurales de la Verticale Visuelle après AVC hémisphérique. 28<sup>e</sup> Congrès de Médecine Physique et de Réadaptation SOFMER, France (Reims), 17-19 Octobre 2013

M. Jaeger, A. Admirat, A. Marquer, A. Chrispin, P. Davoine, **C.Piscicelli**, D. Pérennou. Etude clinimétrique de la mesure de latéropulsion post AVC par Verticam. 28<sup>e</sup> Congrès de Médecine Physique et de Réadaptation SOFMER, France (Reims), 17-19 Octobre 2013.

J. Barra, V. Chauvineau, **C. Reymond Piscicelli**, J. Pélissier, JP Micallef, Ch. Benaim, D. Pérennou. Recalibrer la verticale biologique améliore l'équilibre dynamique après AVC. XIX<sup>e</sup> Congrès de l'Association Posture Equilibre (APE) et 1<sup>er</sup> Congrès de la Société Francophone Posture, Equilibre, Locomotion (SOFPEL), France (Marseille), 30 Novembre -1<sup>er</sup> Décembre 2012.

**C. Piscicelli**, P. Davoine, B. Sibille, M. Guerraz, D. Pérennou. Verticale visuelle après AVC : Analyse métrologique. 27<sup>e</sup> Congrès de Médecine Physique et de Réadaptation SOFMER, France (Toulouse), 18-20 Octobre 2012.

J. Barra, A. Marquer, R. Joassin, **C. Reymond Piscicelli**, V. Chauvineau, D. Pérennou. Rôle des informations somato-sensorielles dans la construction et la mise à jour du sens de verticalité. XVII<sup>e</sup> Congrès de l'Association Posture Equilibre (APE), France (Grenoble), 3-4 Décembre 2010.

### Communications affichées

**C.Piscicelli**, S. Nadeau, J. Barra, D. Pérennou. Evaluation de la perception de la verticale visuelle : nombre d'essais nécessaires pour la mesure. XXII<sup>e</sup> Congrès de la Société Francophone Posture, Equilibre, Locomotion (SOFPEL), France (Paris), 04-05 Décembre 2015.

**C.Piscicelli**, J. Barra, P. Davoine, A. Chrispin, S. Nadeau, D. Pérennou. Fidélité inter- et intra-évaluateurs de la Verticale Visuelle chez les patients AVC. XXII<sup>e</sup> Congrès de la Société Francophone Posture, Equilibre, Locomotion (SOFPEL), France (Paris), 04-05 Décembre 2015.

**C.Piscicelli**, J. Barra, C. Benaïm, O. Detante, C. Lopez, D. Pérennou. Bases neurales de la Verticale Visuelle après AVC hémisphérique. Journée de la Recherche Médicale, France (Grenoble), 07 Juin 2013.

## AUTRES COMMUNICATIONS ORALES

**C. Piscicelli.** Troubles de la posture : physiopathologie et prise en charge. Séminaire Laboratoire UCB Pharma. Prise en charge globale de la maladie de Parkinson idiopathique : Rééducation et réadaptation dans la maladie de Parkinson. France (Grenoble), 22 Septembre 2015.

**C. Reymond Piscicelli, A. Castrioto.** Evaluation des référentiels spatiaux & application dans la maladie de Parkinson. Conférence Laboratoire Lundbeck, France (Le Touvet), 29 Mai 2012.

## COLLABORATIONS SCIENTIFIQUES

---

- Aix Marseille Université, CNRS, NIA UMR 7260, 13331, Marseille, France : **Christophe Lopez**
- École de réadaptation, Université de Montréal et Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation(CRIR), Québec, Canada : **Pr. Sylvie Nadeau**
- Université de Chambéry, Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition : **Pr. Michel Guerraz**
- Département de Neuroradiologie et IRM, CHU de Grenoble : **Pr. Alexandre Krainik**
- Département de Neurologie Vasculaire, CHU de Grenoble : **Dr. Oliver Detante**
- Département de Neurologie Unité des troubles du mouvement, CHU de Grenoble : **Pr. Paul Krack, Pr. Bettina Debû et Dr A. Castrioto.**

## PRIX - BOURSES

---

2013 Novembre **Prix Recherche Professionnel de santé Société Francophone Posture Equilibre Locomotion 2013 (SOFPEL)**

## ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT

---

Depuis 2010 **Master II professionnel** : Psychologie clinique et psychopathologie mention neuropsychologie

*Université de Savoie, Chambéry*

- Formation aux tests neuropsychologiques (TP - 7h)
- Pratique en neuropsychologie : la rééducation (CM - 3h)
- Etude de cas cliniques (TD - -7h)
- Neuropsychologie de la SEP (CM - 3h)

**DIU Posturologie clinique** Séminaire Grenoble : Evaluation et Rééducation en Pathologies Neurologique et Gériatrique

*Université Joseph-Fourier, Grenoble*

**DES de MPR** Séminaire Grenoble: modules d'évaluation de la perception de la verticale

2009 **Licence 1ère année : Psychologie**

## **ACTIVITES PROFESSIONNELLES**

---

- Depuis 2012 **Co- animation de groupes de parole** pour patients nouvellement diagnostiqués d'une SEP.  
CHU de Grenoble, Neurologie et AREN
- Depuis 2009 **Neuropsychologue** (poste en CDI, temps de travail 100%)  
CHU de Grenoble, Clinique de Rééducation Neurologique (Pr. D. Pérennou)
- 2007 à 2009 **Neuropsychologue** (statut de collaboratrice, temps de travail 20 %)  
Cabinet de bilans pluridisciplinaires pour enfants- Lyon 69 006
- 2008-2009 **Neuropsychologue** (poste en CDI, temps de travail 20%)  
CHU de Grenoble, Service de Pédopsychiatrie (*Dr A. Laurent*)
- 2008 **Neuropsychologue** (poste de remplacement Février à Août 2008, temps de travail 50 %)  
CHU de Grenoble, Centre du Langage (*Dr N'Guyen-Morel*)





## RÉSUMÉ

---

Le sens de verticalité constitue un référentiel spatial fondamental pour percevoir et agir dans l'espace. Il permet notamment de déterminer la position de notre corps par rapport à la direction de la gravité et participe à l'organisation du contrôle postural chez l'homme. L'évaluation du sens de verticalité pour une meilleure compréhension des troubles posturaux et spatiaux de patients ayant présentés un accident vasculaire cérébral (AVC) devient pratique courante. Cependant, l'absence de standardisation et de connaissances des qualités psychométriques des mesures de la perception de la verticale limite considérablement l'utilisation clinique de ces outils et l'élaboration d'essais thérapeutiques pour le suivi des troubles posturaux en pathologie neurologique. L'AVC constitue également le modèle lésionnel humain privilégié pour l'étude du sens de verticalité. L'identification des aires cérébrales sous-tendant les processus d'intégration multisensorielle du sens de verticalité repose majoritairement sur des techniques modernes d'analyse lésionnelle. Cependant, les connaissances des bases cérébrales de la construction et de la mise à jour du sens de verticalité sont encore partielles et appellent à des travaux complémentaires. Nos travaux de recherche visaient à améliorer notre compréhension du sens de verticalité par l'étude de ces altérations en pathologie vasculaire cérébrale, selon une double approche méthodologique et physiopathologique. Nous avons montré que l'évaluation de la perception visuelle de la verticale dans les suites d'un AVC requiert une installation précise des patients (maintien droit du tronc et de la tête chez les patients présentant des troubles posturaux) et doit être basée sur un minimum de 10 essais pour assurer une fidélité inter-essais élevée. Dans ces conditions d'évaluation, l'orientation de la verticale visuelle présente une excellente fidélité inter- et intra-évaluateur, garantissant la fiabilité de cette mesure pour la pratique et la recherche cliniques. Concernant la perception posturale de la verticale, nous proposons une procédure simplifiée et standardisée du test de la roue pour l'évaluation des biais contralésionnels de la verticale posturale après AVC hémisphérique. Enfin, nous identifions au moyen d'une analyse statistique lésionnelle un réseau d'aires corticales et sous-corticales impliqué dans la perception visuelle et posturale de la verticale. Le cœur de ces régions polymodales du sens de verticalité est centré sur le cortex operculo-insulaire et le thalamus postérolatéral, avec une nette prédominance hémisphérique droite et un chevauchement des aires nodales du cortex vestibulaire. Nos résultats nous permettent de mieux comprendre les bases cérébrales du sens de verticalité et constituent des guides importants pour l'utilisation clinique de la mesure du sens de verticalité.

**Mots clés:** Sens de verticalité, AVC, méthodologie d'évaluation, bases neurales, cortex vestibulaire

## ABSTRACT

---

The sense of verticality is a major spatial referential for perception and action in space. It allows determining our body position relatively to the gravity and it contributes to the organization of the postural control in humans. The assessment of the sense of verticality for a better understanding of postural and spatial disorders in stroke patients becomes common practice. However, the lack of standardization and psychometrical studies of the verticality perception assessment limits considerably the clinical integration of these tools and the development of therapeutic clinical trials for the follow-up of postural disorders in neurological diseases. Stroke is also the primary model for studying the sense of verticality. The identification of neural bases underlying the multisensory integration processes of the sense of verticality is based essentially on modern techniques of lesion analysis. However, our knowledge of the neural bases of the construction and updating of the sense of verticality are partial and require further studies. Our research aimed to improve our understanding of the sense of verticality through study of these disorders after stroke, according to a methodological and physiopathological dual approach. We showed that the assessment of the visual vertical perception after stroke requires a specific postural setting (the trunk and the head maintained upright in stroke patients with postural disorders) and should be based on 10 trials to achieve a high inter-trials reliability. Under these conditions, visual vertical orientation has excellent inter- and intrarater reliability, ensuring the reliability of this measure for both clinical practice and research. For the postural perception of the vertical, we proposed a simplified and standardized procedure with the wheel test to assess contralesional postural vertical biases after hemispheric stroke. Finally, by means of a lesional statistical analysis, we identified a cortical and subcortical areas network of the visual and postural vertical perception. The polymodal regions of the sense of verticality are centered on the operculo-insular cortex and the posterolateral thalamus, with a right hemisphere predominance and a partial overlap with the core regions of the vestibular cortex. Our results provide a better understanding of the neural bases of the sense of verticality in humans and constitute guidelines for the clinical use of the verticality perception measures.

**Keywords:** Sense of verticality, stroke, assessment methodology, neural bases, vestibular cortex.