



HAL
open science

Relation du système vestibulaire avec l'hippocampe

Martin Hitier

► **To cite this version:**

Martin Hitier. Relation du système vestibulaire avec l'hippocampe. Sciences agricoles. Normandie Université, 2017. Français. NNT: 2017NORMC426 . tel-03907318

HAL Id: tel-03907318

<https://theses.hal.science/tel-03907318>

Submitted on 20 Dec 2022

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.



Normandie Université

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Sciences de la vie et de la santé

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Relation du système vestibulaire avec l'hippocampe

**Présentée et soutenue par
Martin HITIER**

**Thèse soutenue publiquement le 19 décembre 2017
devant le jury composé de**

Mme Elisabeth VITTE	Maître de Conférence, HDR Université Paris-Diderot	Rapporteur
M. Mathieu BERANECK	Chargé de Recherche CNRS, HDR Université Paris Descartes	Rapporteur
M. Christian CHABBERT	Directeur de Recherche CNRS Université Aix Marseille	Examineur
M. Paul SMITH	Professor University of Otago Nouvelle Zélande	Examineur
M. Sylvain MOREAU	Professeur des Universités Université Caen Normandie	Examineur
M. Stéphane BESNARD	Maître de Conférence, HDR Université Caen Normandie	Directeur de thèse

**Thèse dirigée par M. Stéphane BESNARD
Laboratoire COMETE UMR 1075 Unicaen / INSERM**



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



COMETE
UMR 1075 UNICAEN / INSERM

Valorisation du travail de thèse

Article dans des revues internationales avec comités de lectures :

1. The ventrolateral surgical approach to labyrinthectomy in rats: anatomical description and clinical consequences. **Hitier M**; Besnard S, Vignaux G, Denise P, Moreau S. *Surg Radiol Anat.* 2010;32:835-42
2. Evaluation of the chemical model of vestibular lesions induced by arsenilate in rats. Vignaux G, Chabbert C, Gaboyard S, Travo C, Machado ML, Denise P, Comoz F, **Hitier M**, Landemore G, Philoxène B, Besnard S. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;258 :61-71.
3. Persistent stapedial arteries in human: from phylogeny to surgical consequences. **Hitier M**, Zhang M, Labrousse M, Barbier C, Patron V, Moreau S. *Surg Radiol Anat.* 2013 ;35 :883-91.
4. Jugular bulb abnormalities in patients with Ménière's disease using high-resolution computed tomography. **Hitier M**, Sato G, Moreau S, Patron V. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Apr 26.
5. Vestibular pathways involved in cognition. **Hitier M**, Besnard S, Smith PF. *Frontier in Neurosciences.* 2014 Jul 23;8:59. doi: 10.3389/fnint.2014.00059.
6. Lateral Semicircular canal asymmetry in Idiopathic Scoliosis: an early link between biomechanical, hormonal and neurosensory theories ? **Hitier M**, Hamon M, Lacoudre J, Thenint MA, Malle JF, Denise P, Quarck G *PLoS One.* 2015;10(7):e0131120.
7. What vestibular tests to choose in symptomatic patients after cochlear implant? A systematic review and meta-analysis. Abouzayd M, Smith PF, Moreau S, **Hitier M** *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Apr 8. Review.

8. Anatomy and surgical approach of rat's vestibular sensors and nerves. **Hitier M**, Sato G, Zhang YF, Zheng Y, Besnard S, Smith PF, Curthoys IS. *J Neurosci Methods*. 2016 May 19. pii: S0165-0270(16)30101-7. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.05.013. 2016.05.013.
9. Skew deviation: A posterior fossa stroke until proven otherwise, illustrated by two clinical cases. Bailleul H, Laville MA, Dennebouy M, **Hitier M**, Denion E. *J Fr Ophthalmol*. 2016 Nov 10. pii: S0181-5512(16)30197-8.
10. **Hitier M**, Moreau S, Patron V. Breaking the myth of central neurological complications in stapedial artery surgery. *Otol Neurotol* 2017 (in press)
11. En preparation : . Besnard S, Clement G, Le Gall A, **Hitier M**, Toulouse J, Gaucquelin-Koch G, Machado ML, Smith P. "Spatial Cognition in Space: The Vestibular Side", Review in preparation.

Livre

Le modèle de labyrinthectomie chez le rat : anatomie, techniques et conséquences. **Hitier M**..124p., 2013 : *Presses Académiques Francophones*.

Communication orale en langue française

1. Le département d'Anatomie de l'Université d'Otago : un exemple à suivre ? **Hitier M**, Zhang M, Moreau S. *96^e Congrès de l'Association des Morphologistes, Amien, 20 Mars 2014*.
2. Asymetrie du canal semicirculaire lateral : une anomalie précoce expliquant la scoliose idiopathique ? **Hitier M**, Hamon M, Denise P, Lacoudre J, Thenint M, Patron V, Moreau S. *121^e Congrès de la SFORL, Paris, 12 octobre 2015*.
3. Anatomie comparée du reflex vestibulo-oculaire selon chaque recepteur. **Hitier M**, Humbert M, Micault E, Patron V, Besnard S, Moreau S. *98^e Congrès de l'Association des Morphologistes, Toulouse, 18 Mars 2016*.

4. Anatomie et voie d'abord des senseurs vestibulaire chez le rat. **Hitier M.** *GDR Vertige, Marseille, 23 Septembre 2016.*
5. Que nous apprennent les modèles animaux sur le reflexe ampullo-oculaire ? **Hitier M,** Roussel LM, Humbert M, Patron V, Moreau S. *122^e Congrès de la SFORL, Paris, 10 octobre 2016.*
6. Exploration de la fonction otolithique. Hitier M, Denise P. *9^{ème} Otoforum, Nantes, 02 décembre 2016.*

Communication orale en langue anglaise

1. Anatomy and surgical technique in the rat inner ear. **Hitier M.** *Vestibular & Hearing groupe Seminar, University of Otago, Dunedin, NZ, Mars 15th 2013.*
2. The chemical model of vestibulectomy by Arsenilate : is it a good modele ? **Hitier M.** *Department of Pharmacology & Toxicology, University of Otago, Dunedin, NZ, May 22nd 2013.*
3. Eye movements induced by electric stimulation of inner ear receptors : interspecies differenties. **Hitier M.** *Vestibular & Hearing groupe Seminar, University of Otago, Dunedin, NZ, May 24th 2013.*
4. Eye movements during selective electrical vestibular stimulation. **Hitier M,** Sato G, Zhang Y, Zheng Y, Besnard S, Denise P, Smith P. *Austral-Asia Conference in Brain Research, Queenstown, NZ, August 27th 2013.*
5. Hippocampal mapping after selective vestibular electrical stimulation. **Hitier M,** Sato G, Besnard S, Smith PF. *Spring Hippocampal Research Conference, Taormina, June 10th 2015*
(Conferecier invité).
6. Limits of isolate vestibular test after cochlear implant. Abouzayd M, Moreau S, **Hitier M.** *European Symposium on Paediatric Cochlear Implant, Toulouse, 19th June 2015.*

7. Endovascular treatment of vertigo caused by jugular bulb abnormalities. **Hitier M**, Roussel LM, Humbert M, Moreau S, Courtheoux P, Patron V. *7th International Symposium on Menière's Disease and Inner Ear Disorders, Rome, 19th October 2015*
8. Hippocampus-Vestibular system: tight affinity. Besnard S, **Hitier M**, Zheng Y, Denise P, Smith PF. *Vestibule and Cognition, Bruxelles, 22th October 2015.*
9. How to diagnose and treat vertigo caused by Jugular Bulb Abnormalities. **M. Hitier**, Moreau, P. Courtheoux, V. Patron. *29th congress of the Barany Society, Séoul, June 7th 2016.*
10. Vestibular tests and cochlear implant : a systematic review and meta-analysis. **Hitier M**, Abouzayd M, Smith PF, Moreau S. *29th congress of the Barany Society, Séoul, June 7th 2016.*
11. How does vestibular input project to the hippocampus. Sato G, **Hitier M**, Smith PF. *Annual meeting of American Academy of Otolaryngology, San Diego, September 12th 2016.*

Communication Affichées Internationales

1. Functional relations between the vestibular system and the hippocampus. Zhang Y, **Hitier M**, Sato G, Zheng Y, Besnard S, Denise P, Smith P. *Austral-Asia Conference in Brain Research Queenstown, NZ, 26 August 2013.*
2. Effects of vestibular loss and parabolic flight on cell proliferation in the rat dentate gyrus. Gliddon CM, Zheng Y, **Hitier M**, Aitken P, Stiles L, Machado ML, Philoxene B, Denise, P, Smith PF, Darlington CL, and Besnard S. *Society For Neurosciences, Chicago, October 17th-21th 2015.*
3. Bilateral vestibular loss, but not parabolic flight, reduces cell proliferation in the rat dentate gyrus. Gliddon CM, Zheng Y, **Hitier M**, Aitken P, Stiles L, Machado ML, Philoxene B, Denise, P, Smith PF, Darlington CL, and Besnard S. *29th congress of the Barany Society, Séoul, June 9th 2016.*

Remerciements

He aha te mea nui o te ao
What is the most important thing in the world?

He tangata, he tangata, he tangata
It is the people, it is the people, it is the people

Proverbe Maori

Ce travail est avant tout une aventure humaine qui commence avec des rencontres, des valeurs, et des personnes qui suivent leur Passion. Sans elles il ne serait pas ce qu'il est et je voudrais ici leur témoigner ma profonde reconnaissance de m'avoir permis de réaliser cette thèse et d'avoir enrichi cette expérience.

- Mes premiers remerciements vont au Professeur Pierre Denise qui m'a accueilli dans son unité de recherche dès mon Master 2 et qui a bâti l'équipe Inserm COMETE. Je le remercie pour son soutien, sa passion pour le système vestibulaire et ses idées lumineuses. Son rôle a été décisif dans la réalisation de ce travail, en montant de main de Maître le projet SVETA qui facilita les collaborations internationales, et en particulier celles avec l'équipe du Professeur Paul Smith. J'ai beaucoup d'admiration pour ses talents de leader en tant que directeur de l'unité COMETE et en tant que doyen de la faculté de médecine.
- Je tiens à remercier chaleureusement le Docteur Stéphane Besnard d'avoir été mon directeur de thèse. J'ai rarement rencontré de personne partageant aussi bien mes centres d'intérêts

scientifiques. Son dynamisme a été un gros moteur pour cette thèse et travailler avec lui est un plaisir. Son goût pour les Aventures scientifiques (au sens figuré comme au sens propre) nous a entraîné jusqu'en Antarctique et en apesanteur. Les projets en cours sont tout aussi stimulants, tant au niveau clinique sur les vertiges et troubles sensoriels, que fondamentaux dans les environnements extrêmes. J'espère que notre collaboration continuera de s'étendre au-delà de cette thèse.

- Ce travail a été pour moi la chance de travailler avec le Professeur Paul Smith et son équipe à l'université d'Otago. Paul, I would like to thank you for the inspiration you give to me by reading your articles at the beginning, then working in your lab. I am grateful for your warm welcome and your support, your brightfull mind and your beautiful writing. I am thankful for you making me discover your wonderful country. Your involvement in this PhD is big, from the original idea to the funding, to gathering the team able to find the solutions and performe the experiment, and your statistical analysis of the results. It has been and is still an honor to work with you.
- J'aimerais également témoigner ma reconnaissance au Professeur Sylvain Moreau qui m'a encouragé et donner les moyens de réaliser cette thèse. Travailler dans son équipe est pour moi un bonheur.
- J'adresse un remerciement tout particulier au Docteur **Go** Sato (Université de Tokoshima) et au Docteur **Yanfeng** Zhang (Université d'Otago / Oxford) avec qui nous formions la « **GYM** Team ». Go a participé avec moi à toutes les expériences de stimulation des senseurs vestibulaires et enregistrements des mouvements oculaires. Il m'a enseigné ses techniques de perfusions et d'immunohistochimie et à réaliser une bonne partie des analyses histologiques. Go est aussi rigoureux et fiable qu'il est gentil et travailler avec lui fut un plaisir et une chance. Merci aussi à Yanfeng, notre électrophysiologiste qui nous a guidés pour la

conception de la multiélectrode et l'enregistrement des potentiels évoqués de l'hippocampe et qui a réalisé l'analyse des résultats.

- Je remercie sincèrement le Docteur Elisabeth Vitte qui m'a encouragé depuis le début de mes recherches sur le rat et mes études en anatomie. Ses travaux ont été pionniers dans les relations entre systèmes vestibulaires et hippocampe chez l'homme. Merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail.
- Merci au Docteur Mathieu Beraneck d'accepter d'évaluer ce travail avec son expertise des sciences vestibulaires.
- Merci au Docteur Christian Chabbert d'accepter de juger ce travail. Merci de m'avoir encouragé dès le début et merci d'avoir créé le GDR vertige qui est un formidable élan pour les sciences du vestibule en France.
- Merci au Professeur Ian Curthoys pour sa collaboration sur l'imagerie du labyrinthe du rat et ses précieux conseils. C'est un grand honneur pour moi d'avoir travaillé avec une telle légende des sciences vestibulaires
- Merci à Emmanuel Micaud pour son aide avec les logiciels de reconstructions 3D
- Merci au futur Docteur Anne Legall pour ses conseils pour gérer la phase finale de cette thèse.
- Merci aux désormais Docteurs Martina Foglizzo et Mahsa Moaddab pour l'équipe des 3M's que nous formions à Abbaye College (de loin les plus gros bosseurs 2013 !)
- Merci à Sophie Pedini pour la relecture de l'orthographe de ce manuscrit.
- Au Docteur Vincent Patron pour son soutien infaillible, ses conseils et son don pour me pousser en dehors de ma zone de confort
- Au Professeur Emmanuel Babin pour son soutien
- A l'équipe ORL du CHU de Caen, que j'ai un peu délaissé lors de ce travail
- A ma Famille qui m'a transmis les valeurs permettant ce travail et qui continue de me soutenir.

Table des matières

VALORISATION DE CE TRAVAIL

INTRODUCTION GENERALE

CADRE THEORIQUE

1	Le système vestibulaire	22
1.1	Evolution de l'organe vestibulaire : d'où venons-nous ?	22
1.2	Anatomie de l'organe vestibulaire du rat.....	27
1.2.1	Anatomie de l'organe vestibulaire et ses rapports chez le rat.....	27
1.2.2	Anatomie de l'oreille	27
	L'oreille moyenne du rat	27
	La bulle tympanique	27
	La membrane tympanique	28
	Les osselets.....	29
	L'artère stapédienne	31
	L'oreille interne	32
	L'organe de l'équilibre.....	33
	L'organe de l'audition.....	36
1.2.3	Anatomie des senseurs vestibulaires	38
1.3	Voies vestibulaires.....	40
1.3.1	Voies vestibulaires périphériques	40
1.3.2	Voies vestibulaires centrales	41
	Les noyaux vestibulaires.....	41
	Les afférences des noyaux vestibulaires	42
	Les efférences vestibulaires	45
1.4	Voies et reflex vestibulo-oculaire.....	48
1.4.1	Principe du reflex vestibulo-oculaire.....	48
1.4.2	Voies anatomiques du reflexe vestibulo-oculaire	49
1.4.3	Adaptation du reflex vestibulo-oculaire.....	51
1.5	Rôle cognitif du système vestibulaire.....	52

1.5.1	Evidence chez l'animal	52
1.5.2	Evidence chez l'Homme	54
2	L'hippocampe	56
2.1	Anatomie de la région hippocampique	56
2.1.1	Définition de la région hippocampique	56
2.1.2	Macroanatomie de la formation hippocampique et de la région parahippocampique	61
2.1.3	Microanatomie et connexions des éléments de la région hippocampique	65
2.1.4	Synthèse sur l'anatomie hippocampique : organisation en série, en parallèle et en réseau	87
2.2	Anatomie fonctionnelle de la région hippocampique	89
2.2.1	Implication de l'hippocampe dans la mémoire déclarative	89
2.2.2	Fonction spatiale de l'hippocampe	89
2.2.3	Représentation temporelle dans l'hippocampe	114
3	Synthèse du cadre théorique	116

TRAVAUX EXPERIMENTAUX

4	Introduction	118
5	ETUDE 1 / Mise au point d'un modèle de vestibulectomie chirurgicale chez le rat	119
5.1	Nécessité d'un modèle de lésion vestibulaire dans l'étude des relations vestibulo-hippocampique :	119
5.2	Résumé français	120
6	ETUDE 2 : Réflexion sur l'artère stapédienne et conséquences de sa coagulation	130
6.1	Résumé français	130
7	ETUDE 3 : Anatomie et voie d'abord sélectives des senseurs vestibulaires et de leurs nerfs	141
7.1	Résumé français	141
8	ETUDE 4 / Etude du reflexe vestibulo-oculaire par stimulation électrique chez le rat	150
8.1	Introduction	150
8.2	Matériel et méthode	151
8.2.1	Abord vestibulaire	151
8.2.2	Type de stimulation	153
8.2.3	Analyse des mouvements oculaires	155
8.3	Résultat	158
8.3.1	Orientation	158
8.4	Discussion	176
8.4.1	Synthèse sur le reflexe vestibulo-oculaire chez le rat :	176

8.4.2	Comparaison du eVOR ampullaire selon les espèces.....	178
8.4.3	Comparaison des voies vestibulo-oculomotrices.....	181
8.4.4	Particularité du système otolithique.....	196
8.4.5	Autres facteurs et biais pouvant influencer le eVOR canalaire ou otolithique.....	202
8.4.6	Interprétation physiologique du eVOR responsable de mouvements disconjugués..	208
9	ETUDE 5 : Orientation des muscles oculomoteurs du rat	211
9.1	Introduction.....	211
9.2	Matériel et méthode	211
9.3	Résultats	212
9.4	Discussion	214
10	ETUDE 6 / VOIES VESTIBULAIRES IMPLIQUEES DANS LA COGNITION.....	218
11	ETUDE 7 / ETUDE IMMUNOHISTOLOGIQUE DE L'ACTIVATION HIPPOCAMPIQUE LORS DE STIMULATION VESTIBULAIRE ELECTRIQUE	237
11.1	Introduction.....	237
11.2	Matériel et méthodes.....	238
11.3	Résultats	243
11.3.1	La stimulation vestibulaire induit FOS dans l'hippocampe dorsal et le gyrus denté dorsal	243
11.3.2	La stimulation vestibulaire active FOS principalement dans CA3-2 et le gyrus denté	244
11.3.3	La stimulation vestibulaire active des neurones matures dans l'hippocampe	245
11.4	Discussion	247
11.5	Conclusion	251

DISCUSSION GENERALE

ANNEXES

12	Etude des champs de potentiel locaux dans l'hippocampe par monoélectrode après stimulation vestibulaire sélective.....	288
13	Mapping des potentiel de champs électrique de champs locaux dans l'hippocampe par multiélectrode après stimulation vestibulaire sélective	292

Résumé

Le système vestibulaire est le seul sens ne possédant pas un cortex primaire mais plusieurs zones corticales rassemblées sous le terme « cortex vestibulaire ». Le rôle et le fonctionnement du cortex vestibulaire restent peu connus à l'état physiologique, et encore moins chez des personnes souffrant de pathologies vestibulaires ou de l'intégration multisensorielle. Parmi ces régions, l'hippocampe joue un rôle fondamental dans la cognition d'origine vestibulaire et en particulier dans l'orientation spatiale et la formation de carte cognitive. Le but de ce travail était d'étudier la répartition des influx vestibulaires au sein de l'hippocampe, chez le rat qui représente l'espèce où les connaissances sur l'hippocampe sont les plus développées. Pour cela nous avons mis au point une méthode de lésion labyrinthique chirurgicale et une méthode de stimulation électrique sélective de chaque senseur vestibulaire (3 ampoules canalaies, les macules utriculaires et sacculaires). Cette méthode a ensuite été appliquée pour étudier le reflex vestibulo-oculaire spécifique de chaque senseur du rat. Ce reflex vestibulo-oculaire a ensuite été utilisée comme témoin d'une stimulation efficace et sélective de chaque senseur vestibulaire. Nous avons enfin étudié la projection des influx vestibulaires au niveau de l'hippocampe par analyse immunohistochimique de la protéine cFOS, considéré comme un marqueur de l'activité neuronale. Les résultats retrouvent une prédominance de cFOS au niveau de l'hippocampe dorsal, dans la région CA2-CA3. Ces résultats sont cohérents avec l'implication de l'hippocampe dorsal dans la cognition et le rôle de CA3 dans l'encodage de nouvelles informations spatiales, dans la mémoire à court terme et dans la représentation spatiale géométrique de l'environnement.

Abstract

The vestibular system is the only sense that take a primary cortex but project to several cortical areas known as the "vestibular cortex". The roles and functioning of the vestibular cortex remain poorly known, neither in the physiological state, nor in pathologies involving the vestibular system. Among these cortices, the hippocampus plays a fundamental role in vestibular cognition and in particular in spatial orientation and cognitive map formation. The purpose of this work was to study the distribution of vestibular inputs within the rat's hippocampus, which represents the species where hippocampus is best known. For this purpose we have developed a method of surgical labyrinthectomy and a method of selective electrical stimulation of each vestibular sensor (3 canals ampullae, utricular and saccular maculae). This method was then applied to study the vestibulo-ocular reflex specific of each sensor in the rat. This vestibulo-ocular reflex was further used during electrical stimulation of each sensor to control the effectiveness and selectiveness of the stimulation. Finally, we studied the vestibular inputs in the hippocampus by immunohistochemical analysis of the cFOS protein, which is considered as a marker of neuronal activity. The results show a predominance of cFOS labelling in the dorsal hippocampus, in the CA2-CA3 region. These results are consistent with the role of the dorsal hippocampus in cognition and the role of CA3 encoding of new spatial information within short-term memory and in processing the geometry of the environment.

Introduction générale

Le système vestibulaire peut être considéré comme le « 6^{ème} sens », même si son rôle physiologique de détection du mouvement échappe à la conscience. Lorsqu'il est pathologique, les symptômes vestibulaires deviennent conscients et l'importance du système vestibulaire apparaît comme omniprésente. Ces symptômes vestibulaires peuvent se manifester par des sensations de vertiges (vertigo), de déséquilibre (unsteadiness) ou d'étourdissement (dizziness). Une récente étude française révèle que ces symptômes sont fréquents, survenant dans une population adulte (18-86 ans) avec une incidence de 48 % par an pour les vertiges, 39% par an pour les déséquilibre et 36% par an pour les étourdissements (Bisdorff et al. 2013). Une étude allemande interrogeant plus spécifiquement les symptômes vestibulaires retrouve une prévalence de vertiges vestibulaires chez 7.4 % de la population avec une incidence de 1.4% par an (Agrawal, Ward, and Minor 2013). Une autre étude basée sur l'interrogatoire retrouve que le vertige paroxystique positionnel bénin (VPPB) aurait à lui seul une prévalence de 2.4 % et une incidence annuelle de 0.6 % de nouveaux cas. L'examen clinique (test de Romberg modifié) retrouve des troubles de l'équilibre chez 35 % des plus de 40 ans et 85 % des plus de 80 ans (Agrawal et al. 2009). Les vertiges vestibulaires impactent considérablement la qualité de vie personnelle et professionnelle : Ainsi, 80 % des personnes vertigineuses sont contraintes d'interrompre leurs activités quotidiennes, de prendre des arrêts de travail ou de consulter un médecin (Neuhauser 2007). La moitié des personnes vertigineuses déclarent être moins efficaces au travail, 27% changent de travail et 21% abandonnent leur travail. Au niveau personnel , 57 % des personnes considèrent que les vertiges perturbent leur vie sociale, 50 % des personnes ont des difficultés en voyageant et 35 % ont des difficultés familiales (Bronstein et al. 2010). Dans la pathologie de Ménière active, le retentissement est majeur avec une qualité de vie estimée comme intermédiaire entre celle de la maladie d'Alzheimer hors institution et celle d'un patient atteint de cancer 6 jours avant sa mort (Agrawal, Ward, and Minor 2013).

D'autres études évoquent le retentissement des pathologies vestibulaires sur les fonctions cognitives comme l'orientation spatiale, mais aussi la mémoire de reconnaissance des objets, ou l'attention. Ces troubles cognitifs sont retrouvés, même en dehors des crises aiguës de vertiges chez des patients qui ont bien compensés leur équilibre (Paul F Smith et al. 2005; Semenov et al. 2015). D'autres phénomènes complexe, comme des sensations de sortie de son corps ont été décrits chez 14 % des patients présentant une pathologie vestibulaire objective (Christophe Lopez and Elzière 2017). D'autres études montrent l'influence des troubles vestibulaires sur les performances mathématiques (P. F. Smith 2012; Moser et al. 2017)

Ces données épidémiologiques montrent l'important retentissement et la complexité des troubles vestibulaires.

Cette complexité commence par la distribution corticale de l'influx vestibulaire, qui contrairement aux autres sens, ne se concentre pas initialement dans un cortex primaire, mais se distribue dans 9 régions corticales principalement (Brandt and Dieterich 1999; Christophe Lopez and Blanke 2011; C. Lopez, Blanke, and Mast 2012). Ces zones corticales vestibulaires jouent un rôle dans les fonctions cognitives , mais aussi possiblement dans la compensation de déficit vestibulaire ou l'absence de compensation conduisant à des troubles chroniques de l'intégration (i.e. Persistent postural perceptual dizziness) (Wurthmann et al. 2017).

Parmi ce cortex vestibulaire, nous avons décidé de nous intéresser à l'hippocampe. En effet, l'hippocampe est une structure fondamentale qui module les émotions et intervient dans de nombreuses fonctions cognitives (Fanselow and Dong 2010). Ces fonctions comprennent l'attention, les mouvements volontaires, les mémoires épisodiques et sémantiques, la navigation par intégration du trajet (i.e. path integration) et la construction de cartes cognitives (G. Buzsáki 2005).

L'influence du système vestibulaire sur l'hippocampe a été montré chez l'animal et chez l'homme, en utilisant soit des lésions, soit des stimulations vestibulaires (voir pour Review : (P F Smith 1997; P.F.

Smith et al. 2005; Paul F Smith, Darlington, and Zheng 2010, 200; Paul F. Smith, Darlington, and Zheng 2015; Paul F. Smith 2017).

Cependant, la projection et la somatotopie des influx vestibulaires au sein de l'hippocampe et leur traitement restent inconnus. On ignore par exemple s'il existe une zone privilégiée pour les influx vestibulaires dans l'hippocampe et si cette zone est identique ou spécifique à chaque senseur vestibulaire ?

Nous avons choisi d'étudier la distribution des informations vestibulaires chez le rat qui est l'espèce où la région hippocampique est la mieux connue. C'est par exemple chez le rat qu'ont été découvertes les cellules de lieu de l'hippocampe (i.e. place cells), les cellules en grilles (i.e. grid cells) et les cellules frontières (i.e. border cells) dont la découverte a été consacrée par la remise du prix Nobel de médecine 2014 à John O'Keefe, May-Britt Moser et Edvard Moser (Rondi-Reig 2015).

Contrairement à la région hippocampique, le système vestibulaire reste peu étudié chez le rat, d'autres espèces de plus grande taille, d'abord chirurgical plus facile, lui ayant été préférées comme le chat ou le singe. Pour comprendre le rôle spécifique des informations vestibulaire sur les fonctions cognitives spatiales, il est essentiel d'avoir des modèles chez le rat où les influx vestibulaires puissent être contrôlés précisément.

Nous avons en premier lieu mis au point deux modèles chez le rat : un modèle lésionnel, et un modèle de stimulation sélective de chacun des senseurs vestibulaires (i.e. récepteur sensoriel : ampoule et macule). Le modèle de lésion vestibulaire a l'intérêt majeur de mimer la pathologie vestibulaire comme on la rencontre chez le patient, et c'est aussi un modèle plus facile à réaliser comparé au modèle de stimulation sélective. Dans ce modèle, la lésion vestibulaire est réalisée chirurgicalement, et pose la question de préserver ou non l'artère stapédienne qui se trouve à la surface du vestibule du rat. Cette question a été argumentée ici par une étude bibliographique de l'embryologie et de l'anatomie comparée de cette artère.

Le modèle de stimulation sélective est essentiel pour comprendre précisément le fonctionnement physiologique du système vestibulaire et en particulier le rôle respectif de chacun des senseurs (i.e. 3 ampoules et 2 macules otolithiques). La mise au point de ce modèle a nécessité d'étudier l'anatomie des senseurs vestibulaires et de leurs nerfs chez le rat, afin de trouver une voie d'abord chirurgicale spécifique pour chacun d'eux tout en préservant leur fonctionnalité. Ce type de voie d'abord n'avait jamais été décrit ni réalisé chez le rat.

Ce travail a alors permis de mettre au point et réaliser un protocole de stimulation électrique sélective de chaque senseur vestibulaire dont les effets ont d'abord été mesurés par l'étude du réflexe vestibulo-oculaire. Ce réflexe vestibulo-oculaire est particulièrement important pour la mise au point des implants vestibulaires qui cherchent à recréer artificiellement une fonction vestibulaire en cas d'aréflexie vestibulaire bilatérale (destruction des deux organes vestibulaires). L'implant vestibulaire (à l'instar de l'implant cochléaire pour l'audition) correspond à un gyroscope implanté, capable de détecter les mouvements de la tête, de les coder et de stimuler sélectivement le nerf des senseurs vestibulaires pour donner au système vestibulaire central un tonus de base et des informations sur les mouvements de la tête (Guyot et al. 2016; Guinand et al. 2015; Perez Fornos et al. 2014).

Une fois mis au point, le modèle de stimulation vestibulaire sélective a été utilisé pour étudier comment se projetaient les informations vestibulaires au niveau de la région hippocampique. Ces influx vestibulaires ont été étudiés par méthode immunohistochimique en étudiant l'expression de la protéine cFOS après stimulation électrique des senseurs vestibulaires et par méthode électrophysiologique en enregistrant les champs de potentiels locaux à l'aide de 16 électrodes intracérébrales insérées dans l'hippocampe par stéréotaxie.

Ce travail est le résultat d'une collaboration fructueuse tant sur le plan humain que scientifique, réalisée au sein du laboratoire INSERM U1075 COMETE sous la direction du Dr Besnard, et au sein du département de pharmacologie de l'université d'Otago en Nouvelle-Zélande sous la direction du Prof Paul Smith dans le cadre d'un programme d'échange européen (*Marie Curie International Research Staff Exchange Scheme Fellowship within the 7th European Community Framework Program, #918980*). Lors de ce travail en Nouvelle Zélande, une collaboration étroite a été réalisée avec le Dr Go Sato de l'Université de Tokushima (Japon), pour les analyses immunohistochimique dans l'hippocampe et avec le Dr Yanfeng Zheng actuellement à l'Université d'Oxford, pour l'étude électrophysiologique dans l'hippocampe. Une collaboration avec le Prof. Ian Curthoys de l'Université de Sydney a également permis de nous transmettre sa technique de microCT de l'oreille interne avec imprégnation au tetroxyde d'osmium, que nous avons utilisé pour reconstruire en 3 Dimensions les senseurs vestibulaires, leurs nerfs et leurs rapports anatomiques.

Cadre Théorique

1 Le système vestibulaire

1.1 Evolution de l'organe vestibulaire : d'où venons-nous ?

“Ontogeny does not recapitulate phylogeny; rather it creates it.”

Garstang, W. The theory of recapitulation

L'oreille interne et l'organe vestibulaire sont probablement apparus avant la période de l'ordovicien (-488 million d'années), période où les invertébrés marins étaient la forme de vie prédominante (Baird, 1974). L'organe vestibulaire des invertébrés est formé d'une vésicule, le statocyste, dans lequel on retrouve une masse minérale, le statolithe qui représente le précurseur des organes otolithiques des vertébrés (Figure 1)

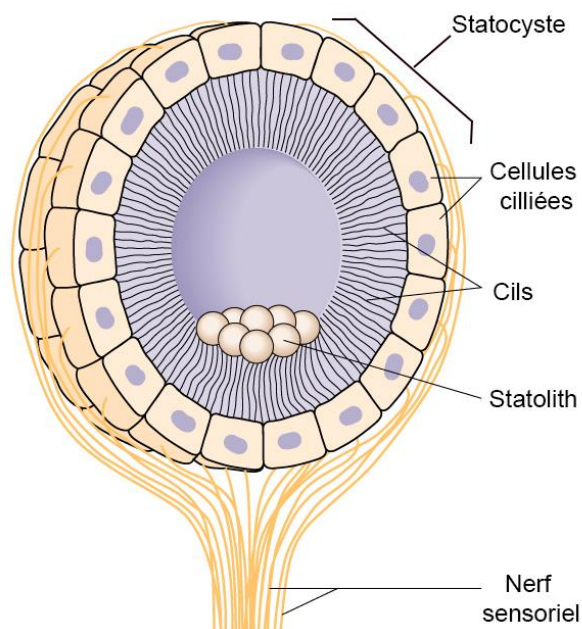


Figure 1 : Statocyste d'un invertébré, adapté d'après (Chen et al. 2017)

Dès -450 millions d'années, les premiers poissons utilisaient le reflex vestibulo-oculaire pour adapter le mouvement des yeux au mouvement de la tête lors de la nage (Land 2015).

Pendant longtemps, les biologistes ont expliqué la naissance de l'oreille interne comme une internalisation de la « ligne latérale » des poissons. Cet organe est formé de mécanorécepteurs (i.e. neuromast) alignés à la surface latérale de la tête et du corps et possède des cellules ciliées qui détectent les mouvements de l'eau. En fait, l'oreille interne dériverait plutôt d'un neuromast primitif -qui aurait évolué de façon indépendante pour former la ligne latérale chez certains , et l'oreille interne chez d'autres (Maisey 2001).

L'oreille interne des cyclostomes (agnathes) actuels s'apparente probablement à l'oreille primitive des premiers vertébrés : une vésicule para-méningée contenant les cellules ciliées, et communicant avec la surface de la tête. Parmi les cyclostomes actuels, le hagfish possède une oreille interne qui forme un torus (i.e. canal circulaire) avec 2 dilatations ou ampoules qui correspondent aux ampoules des canaux antérieurs et postérieurs des mammifères. A la base du torus se trouve une macula recouverte d'otolithe (i.e. Otoconie) (Beisel et al. 2005; Carey and Amin 2006). L'oreille du hagfish est ainsi sensible aux rotations et aux inclinaisons.(Carey and Amin 2006).

L'individualisation de deux canaux semi-circulaires verticaux est retrouvée chez l'Ostracoderme, un Agnathes fossile datant du Dévonien (-400 -350 Millions d'années). Ces canaux ne sont pas orientés dans l'axe de la tête, mais à 45° de l'axe de la tête (i.e. orientation diagonale). Cette paire de canaux semi-circulaires bilatéraux est encore présente chez les lamproies actuelles et l'orientation diagonale des canaux est restée conservée chez toutes les espèces (à l'exception du calamar) car elle reste la meilleur solution , d'un point de vue physique, pour optimiser le rapport signal / bruit (Graf and Klam 2006).

Un troisième canal semi-circulaire, le canal horizontal, apparait chez les poissons cartilagineux (Chondrichtyes) et les poissons osseux (Osteichtyes), par expression du gène Otx1 (Figure 2). On

retrouve ce gène chez les mammifères, et sa mutation expérimentale entraîne une disparition du canal semi-circulaire latéral chez la souris (Fritzsich and Beisel 2001). Ce troisième canal, en améliorant la détection tridimensionnelle du mouvement, pourrait constituer un avantage décisif dans le succès de ces lignées de vertébrés. (Graf and Klam 2006). Chez les poissons cartilagineux (comme le requin), le canal antérieur possède une crure commune avec le canal latéral, tandis que le canal postérieur communique avec le saccule. Chez les poissons osseux, le canal postérieur possède une crure commune avec le canal antérieur et les trois canaux communiquent avec l'utricule. Cette structure de l'oreille interne restera très conservée chez les descendants des poissons osseux, y compris les rongeurs et l'homme. Les autres éléments de l'oreille interne sont plus variables selon les espèces de vertébrés et seront impliqués dans la détection du son.

Ainsi chez les amphibiens, les vibrations sonores dans l'eau sont détectées par le saccule et les vibrations dans l'air par les papilles amphibiennes et papille basale. Chez le reptile, les sons restent détectés par le saccule et la papille basale au niveau de laquelle apparait une tonotopie. Chez les mammifères, la détection du son est optimisée au niveau de la papille basale, qui s'allonge et s'enroule, devenant la cochlée. Le saccule retrouve sa fonction principale de gravicepteur. Sa sensibilité au son est moindre mais reste utilisée de nos jours pour tester la fonction sacculaire lors des potentiels évoqués otolithiques myogéniques cervicaux.(Carey and Amin 2006).

Figure 2: Evolution de la morphologie de l'organe vestibulaire : apparition du canal horizontal chez les gnathostomes (i.e. poisson cartilagineux, poisson osseux et tétrapodes) grâce à l'apparition du gène Otx1. (d'après (B Fritsch and Beisel 2001))

La cellule sensorielle de l'oreille interne des vertébrés est la cellule ciliée, qui reste très conservée au cours de l'évolution que ce soit pour la détection des mouvements (système vestibulaire) ou la détection des sons (système auditif). Cette conservation peut-être expliquée par l'extrême performance de ces cellules, couvrant des fréquences de 0 à 20 Hz pour le système vestibulaire, jusqu'à des dizaines de milliers d'hertz pour le système auditif. Ces cellules sont aussi extrêmement

sensibles, capables de détecter des mouvements même plus petits que le propre mouvement brownien du stéréocil, et avec une latence de seulement 10 microsecondes.

Cette rapidité, sensibilité et diversité fréquentielle des cellules ciliées expliquent leur conservation et l'évolution conjointe du système vestibulaire et du système auditif.(Carey and Amin 2006).

Figure 3 : Evolution du vestibule et du reflexe vestibulo-oculaire (d'après (Bernd Fritzsche 1998)).

Dès la vie aquatique, la principale fonction du système vestibulaire est la stabilisation de la vision grâce au réflexe vestibulo-oculaire dont le nystagmus est à la base de l'évolution des autres mouvements oculaire (saccades et poursuite) (Land 2015) (Figure 3). L'apparition de la vie terrestre sollicite le système vestibulaire dans l'équilibration et la motricité mettant en jeu les voies vestibulo-spinales mais aussi le système extrapyramidal(Stiles and Smith 2015). Au niveau cellulaire, la conquête des milieux terrestres et aériens s'accompagne de l'apparition des synapses en calice entre les cellules ciliées vestibulaires et le neurone de premier ordre (Chabbert 2015). L'apparition précoce du système vestibulaire dans l'évolution peut expliquer son implication dans des fonctions primordiales comme le métabolisme osseux (Vignaux et al. 2013), les fonctions végétative (B J Yates 1998; Bill J. Yates and Bronstein 2005), l'horloge circadienne(Fuller and Fuller 2006; Martin et al. 2015), et son rôle - de manière non-consciente – dans des fonctions cognitives élaborées : l'orientation, la navigation et même l'attention (pour revue voir : (Stéphane Besnard et al. 2015)).

Nous nous attacherons ici à préciser l'anatomie et fonctionnalité du système vestibulaire du rat, espèce que nous avons choisie comme modèle d'étude dans cette thèse.

1.2 Anatomie de l'organe vestibulaire du rat

L'oreille interne des mammifères possède trois canaux semi-circulaires permettant la détection des rotations de la tête, et 2 senseurs otolithiques situés dans la cavité vestibulaire : l'utricule qui détecte les accélérations linéaires horizontales, et le saccule qui détecte les accélérations linéaires verticales.

Nous décrirons ici l'organe vestibulaire du rat qui constitue notre modèle expérimental (pour review complète voir (Martin Hitier 2012)).

1.2.1 Anatomie de l'organe vestibulaire et ses rapports chez le rat

1.2.2 Anatomie de l'oreille

Comme tous les mammifères, l'oreille du rat peut être anatomiquement définie par trois régions : l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne.

L'oreille moyenne du rat

La bulle tympanique

L'oreille moyenne du rongeur est contenue dans la bulle tympanique qui s'ouvre latéralement vers le conduit auditif externe dont elle est séparée par le tympan.

La partie dorsale de la bulle est appelée epitympanum (Figure 5C), la partie en regard du tympan est le mesotympanum (Figure 5 B), tandis que la partie ventrale se nomme hypotympanum (Figure 5 A). La limite entre epitympanum et mesotympanum est définie par une crête osseuse appelée éminence pyramidale, qui s'insère caudalement (Figure 5 (13)). Cette éminence pyramidale possède pour analogue la pyramide de la caisse du tympan en anatomie humaine.

La paroi médiale de la bulle appartient à l'os pétreux. A sa surface au niveau de l'hypotympanum se trouve un relief appelé promontoire, qui correspond au bombement de la cochlée (Figure 5 (12)).

La membrane tympanique

Sa forme est elliptique, avec une encoche dorsale. Elle mesure 6 mm sur 4 mm pour une épaisseur de 5 μ . Elle est orientée de 20° par rapport au plan horizontal.

La membrane tympanique est maintenue en périphérie par un anneau fibreux (annulus fibrosus) de 0,9 mm de diamètre qui fusionne avec le périoste du sulcus de la bulle tympanique. Comme chez l'homme, la partie inférieure du tympan, fixée au manche du malleus, est appelée pars tensa. La partie supérieure du tympan, en regard de l'epitympanum, est nommée pars flaccida (Figure 4). .

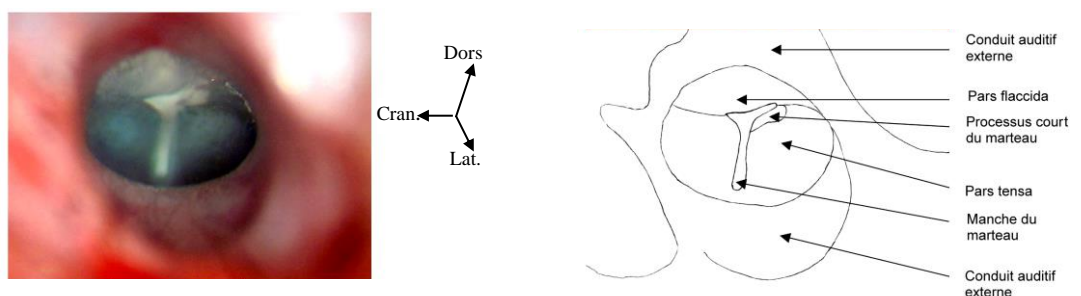


Figure 4: Vue otoscopique de l'oreille gauche du rat (X 40

Les osselets

Les osselets sont comparables à ceux de l'homme, avec un malleus, un incus et un stapes, dont les tailles sont en revanche 4 fois plus petites que dans l'espèce humaine.

Le malleus

Il mesure 3,5 mm de long, avec à sa partie inférieure un manche dont la face latérale est fixée à la membrane tympanique sur toute sa longueur (2 mm). Comme dans l'espèce humaine, le manche du malleus se prolonge par un col qui le relie à la tête du malleus.

A la jonction manche-col on observe trois reliefs :

- Caudalement naît une fine spicule osseuse nommée **processus folianus** (ou processus gracilis) qui s'attache dorsalement dans la fissure de Glaser (Figure 5 (4)).
- Ventral et caudal se trouve le **court processus du malleus**
- Médialement le **processus musculaire** est le site d'insertion du muscle tenseur du tympan. L'insertion proximale de ce muscle se situe sur la paroi de la bulle, dorsale au promontoire, et correspond chez l'homme au processus cochléariforme (canal du muscle tenseur du tympan).

La tête du malleus est située dans l'epitympanum et s'articule caudalement avec le corps de l'incus. La partie crâniale de la tête se prolonge pour former le processus céphalique (Figure 5 (3')) qui rejoint l'extrémité crâniale du processus folianus. L'espace entre la tête, le col et le processus folianus est formé d'une fine lamelle osseuse appelée lamina (Figure 5 (5)).

L'incus

La forme de l'incus du rat est similaire à celle de l'homme. Son corps s'articule rostralement avec la tête du malleus, et se prolonge par un court processus caudal. Ce processus caudal (correspondant à la branche horizontale chez l'homme) est relié à la paroi de la bulle par un ligament. L'incus présente également un processus ventral (correspondant à la branche verticale (i.e. longue apophyse) en anatomie humaine) qui s'articule avec le stapes par l'intermédiaire d'un petit *os lenticulaire* (apophyse lenticulaire chez l'homme).

Le stapes

Le stapes du rat a une forme semblable à celle de l'homme avec des dimensions réduites. Sa hauteur ainsi ne dépasse pas 0,8 mm et sa platine mesure 0,86 mm de long pour 0,48 mm de large. Sur la face caudale de sa tête, le stapes présente un très discret processus musculaire sur lequel s'insère le **muscle stapédien** qui naît médialement à l'éminence pyramidale. Ce muscle est innervé par le nerf facial dont le canal, contrairement à l'homme, ne saille pas dans l'oreille moyenne. La **corde du tympan**, branche gustative du nerf facial traverse en revanche l'oreille comme chez l'homme, en longeant la face médiale du malleus. Cette corde pénètre dans la bulle sous l'éminence pyramidale, ventrale au stapes, et distalement traverse la fissure de Glaser, à proximité du processus folianus.

Entre les branches du stapes, passe **l'artère stapédienne** ou **artère ptérygopalatine**.

L'artère stapédienne

L'artère stapédienne est une branche de la carotide interne qui pénètre la paroi ventro-caudale de la bulle, longe sa paroi médiale en passant au-dessus du promontoire et sur la fenêtre du vestibule (entre les branches du stapes) pour finalement quitter la bulle au niveau de la fissure pétro-tympanique. Elle régresse chez l'homme au cours de la 10^{ème} semaine embryonnaire. Chez certains rongeurs comme le rat, elle persiste à l'âge adulte où son territoire de perfusion est cependant progressivement suppléé par d'autres artères d'origine carotidienne.

Figure 5 : Schéma de l'oreille moyenne droite du Rat d'après Hebel (coloration M.Hitier)

A : Hypotympanum ; B : Mesotympanum ; C : Epitympanum ; D : Annulus de la membrane tympanique ; 1 : Malleus ; 2 : Manche du malleus ; 3 : Tête du malleus ; 3' : Processus céphalique ; 3'' : articulation Incudo-malléaire ; 4 : Processus Folianus ; 5 : Lamina ; 6 : Incus ; 7 : Stapes ; 8 : Muscle tenseur du tympan ; 9 : Muscle stapédien ; 10 : Fenêtre de la cochlée ; 11 : Ostium tympanique ; 12 : Promontoire ; 13 : Eminence pyramidale ; a : Art. stapédienne ; b : Nerf facial ; c : Corde du tympan.

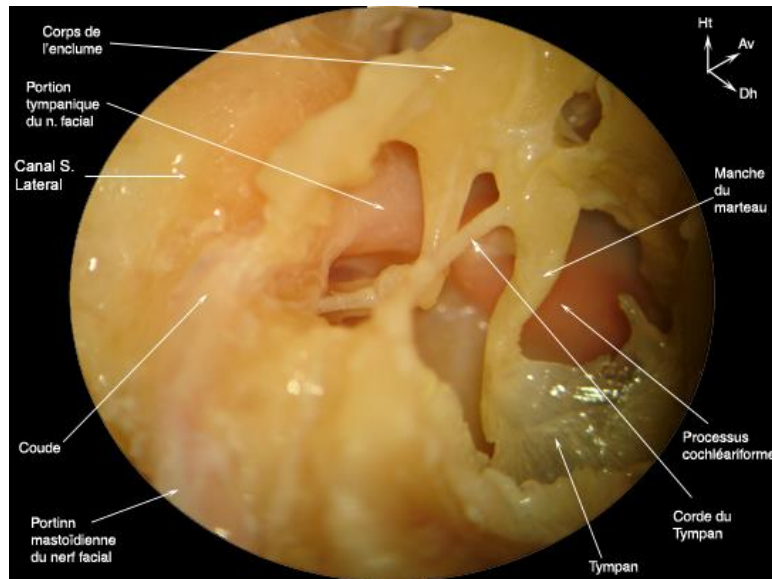


Figure 6 : Analogie avec l'anatomie humaine : oreille moyenne vue latérale postérieure, après dissection de la membrane tympanique et tympanotomie postérieure.(dissection M.Hitier)(M. Hitier et al. 2007)

Plusieurs auteurs recommandent de préserver cette artère lors de la chirurgie de l'oreille chez le rat tandis que beaucoup d'autres s'autorisent à l'électro-coaguler. Des travaux récents sont en faveur d'une absence de retentissement sur l'audition (évaluée par Potentiels Evoqués Auditif) en cas de coagulation de l'artère stapédienne (Lu et.al 2005). Cependant, aucuns travaux similaires, n'a à notre connaissance, été réalisés pour évaluer le retentissement sur la fonction vestibulaire.

L'oreille interne

Comme chez tous les mammifères, l'oreille interne du rat est constituée de 2 structures : un labyrinthe osseux, au sein duquel se trouve un labyrinthe membraneux. Ce labyrinthe possède 2 fonctions anatomiquement distinctes : l'équilibre dont l'organe se situe dans la partie caudale du labyrinthe chez le rat, et l'audition, située dans la partie rostrale.

L'organe de l'équilibre

Comme chez l'homme et les autres mammifères, l'organe de l'équilibre est formé de 3 canaux semi-circulaires, orientés dans les 3 plans de l'espace, et de 2 organes otolithiques : l'utricule et le saccule.

Les canaux semi-circulaires

Le canal semi-circulaire antérieur

Le canal semi-circulaire antérieur mesure 0,21 mm de diamètre pour 7 mm de longueur. Il est orienté de $27,2^\circ$ par rapport au plan sagittal et de $52,7^\circ$ par rapport au plan transversal. Son ampoule mesure 0,83 mm de long pour 0,61 mm de large et la crête ampullaire est orientée dorso-caudalement.

Le canal semi-circulaire postérieur

Il mesure 0,22 mm de diamètre pour 6 mm de longueur. Il est orienté de $27,6^\circ$ par rapport au plan sagittal et de $60,7^\circ$ par rapport au plan transversal. Le bord libre de la crête ampullaire est orienté caudo-dorsalement

Le canal postérieur possède avec le canal antérieur une crête commune qui constitue leur segment rostral. Ces deux canaux forment ensuite entre eux un angle de $102,3^\circ$.

Le canal semi-circulaire latéral

Ses dimensions sont semblables au précédent (0,21 mm de diamètre, 6,1 mm de long). Il forme un angle de $28,4^\circ$ avec le plan horizontal (défini par la pars horizontalis de l'os occipital). Le bord libre de la crête ampullaire est orienté caudalement.

Le canal latéral forme un angle de $89,7^\circ$ avec le canal antérieur, et de $89,8^\circ$ avec le canal postérieur.

Les organes otolithiques

Les organes otolithiques sont contenus dans le vestibule qui mesure 1,54 mm de long (1,4-1,8), 2,4 mm de large (2,1 à 2,6) pour une hauteur de 2,1 mm (1,9 à 2,2). Sur la face latérale du vestibule se trouve la fenêtre du vestibule (fenêtre ovale) qui accueille la platine du stapes. Les dimensions de cette fenêtre du vestibule sont évaluées chez le rat à 0,87 mm de long (0,8-1) pour 0,56 mm de large (0,5-0,65). Comme chez tous les mammifères, le labyrinthe du rat présente également une fenêtre cochléaire dont l'orientation par rapport à la fenêtre du vestibule varie selon les espèces. Chez le rat, les dimensions de cette fenêtre de la cochlée peuvent être plus petites ou plus grandes que celles de la fenêtre ronde, selon les individus.

L'utricule

L'utricule est situé entre l'ampoule des canaux semi-circulaires antérieur et latéral d'une part, et l'ampoule du canal postérieur et la cruce commune d'autre part. Il mesure 1,3 mm de long. Au niveau de sa face médiale, naît le canal endolymphatique qui chemine en direction

médiale et dorsale à travers l'aqueduc du vestibule. Peu après son origine, le canal endolymphatique donne naissance au ductus utriculo-saculaire qui se dirige ventralement et caudalement jusqu'au saccule. La macule de l'utricule est située sur la paroi ventrolatérale de l'utricule. Sa forme est sphéroïde et mesure environ 0,6 mm.

Le saccule

Le saccule possède une paroi latérale aplatie qui lui confère une forme triangulaire à la coupe. Il mesure 0,95 mm de long. Le ductus reuniens le relie à la cochlée et mesure 1 mm. La macule du saccule est située sur sa paroi ventromédiale.

L'organe de l'audition

L'axe de la cochlée est orienté dans le plan sagittal et horizontal. La cochlée s'enroule sur 2 tours $\frac{1}{4}$. Elle mesure 12,16 mm de long. La structure de la cochlée membraneuse du rat est identique à celle de tous les mammifères. Elle est divisée en 3 compartiments : la rampe vestibulaire (latérale), le canal cochléaire (intermédiaire) et la rampe tympanique (médiale). Le canal cochléaire contient l'organe de Corti où s'effectue la transduction du signal, et d'où naissent les fibres du nerf auditif.

Au final, la vision tridimensionnelle de l'oreille interne du rat est assez difficile à se représenter. Les principales données de la littérature rapportées ci-dessus sont anciennes (1924-1935) et établies sur des coupes en 2 dimensions. De ce fait, aucun schéma en 3 dimensions du labyrinthe du rat n'a été retrouvé dans la littérature. Cette carence en données anatomiques spatiales nous a motivé à explorer l'anatomie de l'oreille interne du rat à l'aide des méthodes d'imagerie moderne. Une tentative d'exploration tomodynamométrique par scanner multibarettes s'est révélée infructueuse : la taille du labyrinthe de l'animal était trop petite pour les performances de l'appareil. Pour augmenter les capacités de résolution, nous avons utilisé l'IRM, avec une machine particulièrement puissante (7 tesla) et un temps d'acquisition prolongé (10 h). En pratique, le modèle était une tête de rat conservée par du paraformaldehyde. L'acquisition a été réalisée par Simon Roussel au centre de recherche

CYCERON de Caen, en T2, séquence RARE 3D. La reconstruction des images en 3 Dimensions a été faite par le Dr Claire Boutet, radiologue au CHU de Caen.

Au final, cette analyse IRM visualise parfaitement l'anatomie du labyrinthe du rat et sa géométrie qui diffère sensiblement de celle de l'espèce humaine. L'axe de la cochlée est en effet beaucoup plus crânial chez le rat, alors qu'il est latéral (et supérieur) chez l'homme. Le vestibule apparaît plus médial, de même que le canal semi-circulaire latéral qui est plus médial et caudal chez le rat. Ainsi contrairement à l'homme, le relief du canal latéral du rat ne bombe pas dans l'oreille moyenne, et ne peut donc pas être utilisé comme repère chirurgical.

Figure 7

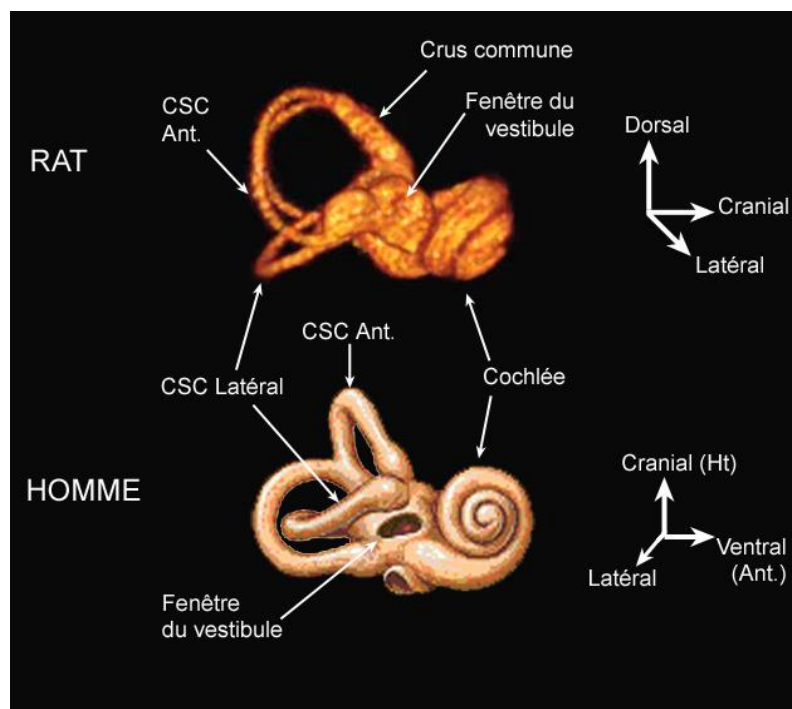


Figure 7 : comparaison des labyrinthes osseux du rat et de l'homme :

Image chez le rat obtenue par IRM 7 tesla séquence Rare 3D avec reconstruction surfacique ; dessin chez l'homme d'après Netter. (taille chez l'homme ramenée à la taille chez le rat).

1.2.3 Anatomie des senseurs vestibulaires

1.2.3.1 Crêtes ampullaires

Les crêtes ampullaires constituent, au niveau de chaque ampoule, un bourrelet perpendiculaire à l'axe du canal semi-circulaire, qui contient des cellules ciliées et des cellules de soutien. Entre la crête ampullaire et le toit de l'ampoule est tendue une membrane gélatineuse translucide, la cupule, dans laquelle sont engagées les extrémités des cils des cellules sensorielles (Wersäll, 1956). Entre la surface apicale des cellules ciliées et la cupule existe un espace libre dans lequel l'endolymphe peut circuler : l'espace sous-cupulaire. Lorsque la tête est mise en rotation, l'endolymphe, du fait de son inertie mécanique, tend à rester sur place dans l'espace. Par rapport à la tête, cette immobilité est équivalente à un flux d'endolymphe, en sens inverse du mouvement de la tête. Pour rendre compte de la manière dont ce flux d'endolymphe entraîne l'inclinaison des cils des cellules ciliées, plusieurs théories ont été proposées. La majorité de ces théories supposent un déplacement de la cupule dans le sens de l'endolymphe, déplacement entraînant une inclinaison des cils. Une théorie se distingue des autres : la théorie sous-cupulaire pour laquelle le flux d'endolymphe s'écoule essentiellement par l'espace sous-cupulaire. Dans cette théorie, ce serait le flux d'endolymphe qui mettrait directement en mouvement les stéréocil. Compte tenu de la structure anatomique des canaux semi-circulaires, ceux-ci sont sensibles aux accélérations angulaires. Cependant, la mécanique des canaux intègre le signal d'accélération en un signal de vitesse, en effet, la fréquence de décharge des neurones vestibulaires primaires est proportionnelle à la vitesse de rotation de la tête.

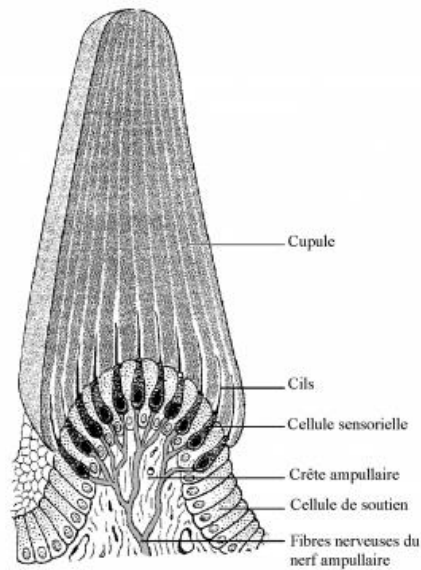


Figure 8: Schéma d'une crête ampullaire réalisé à partir d'une coupe histologique

1.2.3.2 Macules otolithiques

Comme dans les ampoules des canaux semi-circulaires, une portion épaissie de l'épithélium de l'utricule et du saccule forme les organes sensoriels (i.e. les macules). Cet épithélium, de structure similaire à celle des crêtes ampullaires, est formé de cellules ciliées, de cellules de soutien et de fibres nerveuses afférentes et efférentes. Chaque macule est divisée en deux par la striola, ligne au long de laquelle les cellules sensorielles sont plus espacées. De part et d'autre de la striola, les cellules ciliées ont une polarisation morphologique opposée. Les macules sont recouvertes par une membrane otolithique constituée d'une substance gélatineuse à la partie supérieure de laquelle sont inclus des cristaux de carbonate de calcium appelés otolithes (littéralement pierres d'oreille), statoconies (poussières d'équilibre) ou otoconies (poussières d'oreille). Du fait de la disposition anatomique, le stimulus spécifique est l'accélération linéaire. Il peut s'agir aussi bien d'une accélération inertielle résultant d'un déplacement linéaire accéléré de la tête que d'une accélération gravitationnelle. Lorsque la tête subit un déplacement linéaire accéléré, la membrane otolithique

étant d'une densité supérieure à celle de l'endolymphe tend à rester sur place (inertie). La membrane otolithique va donc se déplacer par rapport aux cellules ciliées (solidaires de la tête) et, en conséquence, les cils vont s'incliner.

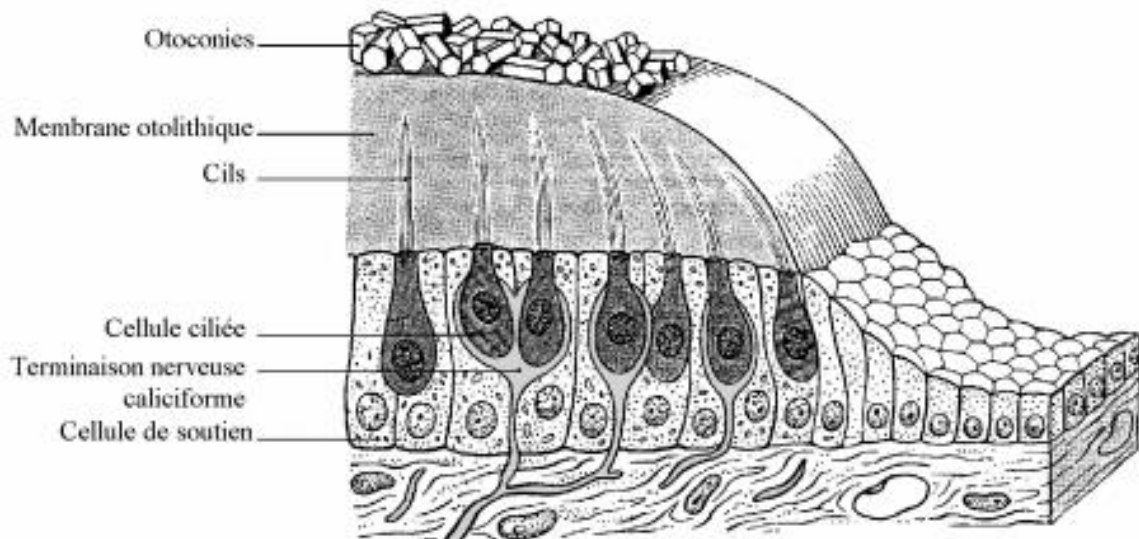


Figure 9: Schéma d'une macule otolithique, réalisée à partir d'une coupe histologique

1.3 Voies vestibulaires

L'anatomie fonctionnelle des voies nerveuses vestibulaires est commune chez les mammifères. La plupart des données anatomiques actuelles reposent sur des études réalisées chez différentes espèces : principalement le chat, mais également des rongeurs ou encore des primates.

1.3.1 Voies vestibulaires périphériques

Les signaux vestibulaires périphériques (canales et otolithiques) sont transmis aux noyaux vestibulaires du tronc cérébral par le nerf vestibulaire. Cette voie afférente est formée de neurones bipolaires dont les corps cellulaires sont rassemblés au niveau du ganglion de

Scarpa. Les dendrites de ces neurones innervent les cellules réceptrices vestibulaires, tandis que leurs axones se regroupent en trois rameaux qui forment le nerf vestibulaire :

- Le **rameau supérieur** (dorsal) (ou utriculo-ampullaire), rassemble les axones des neurones afférents de la macule utriculaire et des crêtes ampullaires des canaux semi-circulaires antérieur et latéral.
- Le **rameau inférieur** (ventral) contenant les axones d'origine sacculaire
- Le **rameau postérieur**, contenant les axones d'origine ampullaire postérieure.

1.3.2 Voies vestibulaires centrales

Les noyaux vestibulaires

Le complexe des noyaux vestibulaires se situe à la jonction bulbo-protubérantielle, sous le plancher du 4^{ème} ventricule. Il se compose de 4 noyaux :

- Le **noyau supérieur** (NVS) ou noyau de Bechterev
- Le **noyau latéral** (NVL) ou noyau de Deiters
- Le **noyau médian** (NVM) ou noyau de Schwalbe
- Le **noyau inférieur** (NVI) ou noyau spinal ou encore noyau de Roller.

Parallèlement à ces noyaux, il existe des groupes cellulaires associés : f, g, x, y, z

Les afférences des noyaux vestibulaires

Afférences labyrinthiques

Les afférences vestibulaires se projettent sur l'ensemble des noyaux vestibulaires ipsilatéraux, à l'exception des parties dorsales du NVL, caudale du NVM, périphérique du NVS et des groupes f, x, et z. Les neurones d'origine utriculaire se projettent plus particulièrement au niveau de la zone rostro-ventrale du NVL. Ceux d'origine sacculaire se projettent sur cette même zone du NVL, sur la région latérale du NVI et sur le groupe y. Les afférences canalaire se projettent dans la partie centrale du NVS et dans le NVM (Figure 10).

Afférences commissurales

Les noyaux vestibulaires sont interconnectés aux noyaux vestibulaires contralatéraux par l'intermédiaire des commissures internucléaires ou de boucles cérébelleuses. Ce système commissural concerne tous les noyaux vestibulaires à l'exception du NVL où il semble être remplacé par des boucles indirectes relayant au niveau du cervelet ou de la substance réticulée. Le système commissural est formé de neurones vestibulaires de second ordre, inhibiteurs chez les mammifères, mais excitateurs chez les amphibiens.

Afférences intrinsèques

Il existe des connections d'un noyau à l'autre au sein du même complexe vestibulaire. Ces connections forment un ensemble de liaisons réciproques intéressant le NVS, le NVM, et le NVI. Le

groupe y établit également des connexions avec ces mêmes noyaux. Le NVL quant à lui recevrait des afférences du NVM.

Afférences cérébelleuses

Les projections cérébello-vestibulaires proviennent du cervelet vestibulaire (vestibulo-cerebellum), des régions vermiennes et du noyau fastigial. Le cervelet vestibulaire est représenté par les lobes flocculo-nodulaires. Au sein de ceux-ci, le flocculus établit des connexions avec tous les noyaux vestibulaires, y compris le groupe y. Des faisceaux issus du nodulus et de l'uvula se projettent plus spécifiquement sur le NVI et le NVM. Au niveau des régions vermiennes, les cellules de Purkinje de la zone A2 du cortex cérébelleux du lobe antérieur se projettent sur le NVM, tandis que celles de la zone B innervent le NVL. Ces influences cérébelleuses se doublent de projections fastigio-vestibulaires ipsilatérales et controlatérales qui atteignent l'ensemble des noyaux vestibulaires à l'exception du NVS.

Afférences spinales

Il existe d'importantes projections spino-vestibulaires, directes ou originaires de collatérales d'axones des faisceaux spino-cérébelleux. Ces projections atteignent principalement la partie dorsale du NVL, du NVM, du NVI, ainsi que le groupe x.

Autres afférences

Le complexe des noyaux vestibulaires est le site de convergences de multiples afférences en provenance de structures nerveuses comme le noyau interstitiel de Cajal, le thalamus,

l'hypothalamus, le locus coeruleus, la formation réticulée, les noyaux du raphé, le système optique accessoire, le noyau prepositus hypoglossi (NPH), et aussi des projections du cortex pariétal.

Ces afférences des noyaux vestibulaires peuvent schématiquement être impliquées dans deux types de fonctions :

- Le **codage visuel des mouvements** (ego- et exocentriques), qui impliquerait le cervelet, l'olive, le noyau réticulaire tegmentis ponti et le NPH.
- L'élaboration des **messages nerveux spécifiant la direction du regard**, qui ferait intervenir le noyau interstitiel de Cajal (pour la position de l'œil dans le plan vertical) et le NPH (pour sa position dans le plan horizontal).

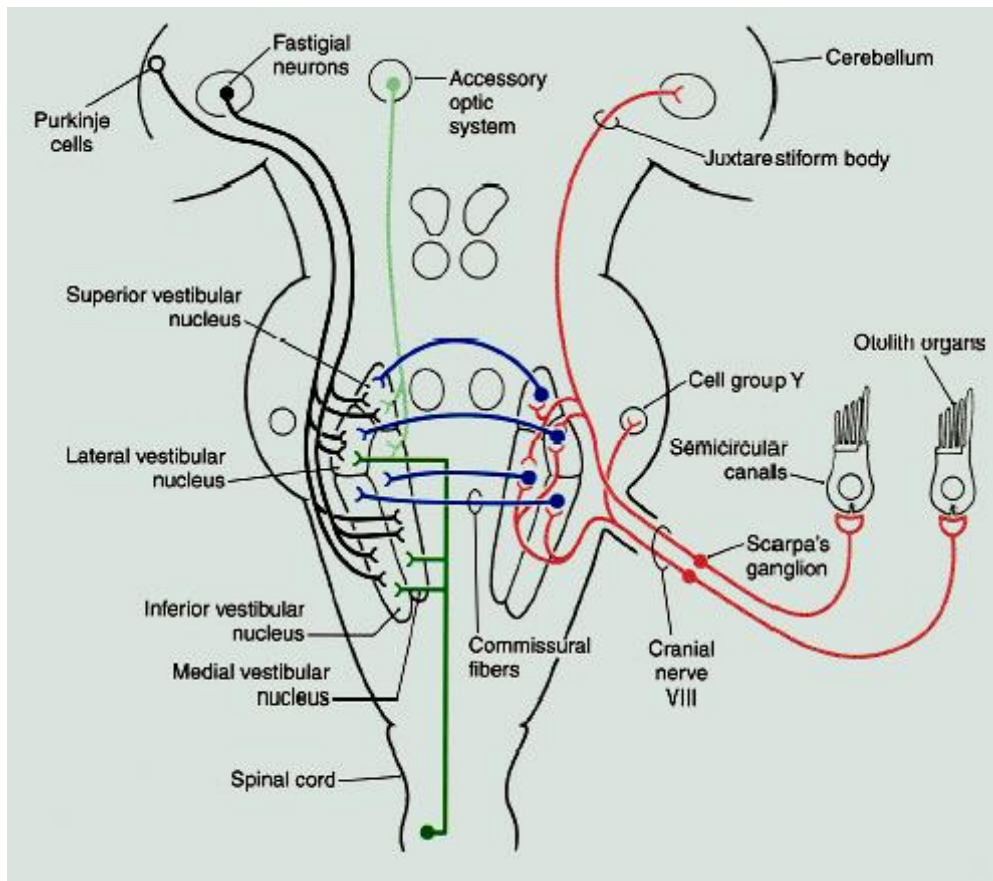


Figure 10 : Noyaux vestibulaires et leurs afférences (d'après David Dickman Laboratoire de Neurosciences Washington University St Louis)

Les efférences vestibulaires

Les efférences vestibulaires sont destinées principalement à la moelle, aux noyaux oculomoteurs, et à la substance réticulée :

Le système vestibulo-spinal

Il intervient dans les réactions d'orientation et de stabilisation de la tête et du corps dans l'espace. On lui distingue 3 faisceaux : un latéral, un médian et un caudal.

Le faisceau vestibulo-spinal latéral

Schématiquement, le faisceau vestibulo-spinal latéral (FVSL) est issu du NVL et véhicule des informations utriculaires et sacculaires. En pratique, il comporterait également un faible contingent de fibres issues du NVI, et véhiculerait également des informations d'origines canalaire.

Le FVSL se distribue ipsilatéralement à tous les étages médullaires où il fait synapse avec les motoneurones de la substance grise de la corne antérieure de la moelle. Cette distribution s'établit de façon somatotopique, à partir du NVL selon un axe dorso-ventral. Ainsi, les cellules dorsocaudales se projettent au niveau lombosacré. Tandis que les cellules rostro-ventrales se destinent aux niveaux cervico-thoraciques.

Le faisceau vestibulo-spinal médian

Le faisceau vestibulo-spinal médian (FVSM) naît du NVM et du NVI. Le NVL semble être également impliqué, mais dans une moindre mesure. Le FVSM chemine dans le faisceau longitudinal médian et se projette sur la moelle cervicale et thoracique haute. Il exerce alors des influences excitatrices et inhibitrices bilatérales sur les motoneurones α des muscles du cou et du dos. Le FVSM véhicule en majorité des informations vestibulaires d'origine ampullaires.

Le faisceau vestibulo-spinal caudal

Il naît dans le pôle caudal du NVM et du NVI (où convergent les afférences otolithiques et canales postérieures), et aussi du groupe f. Les axones du FVSC descendent ensuite jusqu'au niveau lombaire. Le rôle de ce faisceau reste actuellement à préciser.

Le système réticulo-spinal

Certaines afférences vestibulaires se projettent sur la substance réticulée mésencéphalique. Ces afférences se poursuivent vers la moelle via 2 faisceaux : le faisceau réticulo-spinal médian et le faisceau réticulo-spinal latéral. Ces faisceaux naissant de la formation réticulée ponto-médullaire se distribuent à tous les étages médullaires où ils exercent des influences réciproques de celles des faisceaux vestibulospinaux.

Le système vestibulo-oculomoteur

Les fibres vestibulaires secondaires ascendantes cheminent dans le faisceau longitudinal médian et se projettent sur les noyaux oculomoteurs : noyau oculomoteur commun (III), noyau trochléaire (IV) et noyau abducens (VI). Un faible contingent rejoint le noyau interstitiel de Cajal (noyau oculomoteur accessoire).

Il existe également des voies indirectes qui transmettent l'information vestibulaire aux noyaux oculomoteurs, en passant par le flocculus et la formation réticulée.

1.4 Voies et reflex vestibulo-oculaire

1.4.1 Principe du reflex vestibulo-oculaire

Lorsque la tête tourne dans l'obscurité, les canaux semi-circulaires mesurent sa vitesse de rotation et il se produit, idéalement, un mouvement des yeux à la même vitesse mais en sens inverse : le réflexe canaliculo-oculaire. Les yeux sont donc stabilisés par rapport à l'espace et l'image visuelle est maintenue fixe sur la rétine. Les performances visuelles se dégradent dès que le glissement rétinien dépasse quelques °/s. En l'absence de ce réflexe, toute vision précise devient impossible au moindre mouvement de la tête, même ceux que l'on effectue lors de la lecture. Lorsque le mouvement de la tête est de grande amplitude, en plus du mouvement lent compensateur, appelé phase lente, se produit un mouvement rapide, appelé phase rapide, en sens inverse du précédent, donc dans la même direction que le mouvement de la tête. L'alternance des phases lentes et rapides constitue le nystagmus. Les phases rapides font tourner l'œil dans le sens du mouvement de la tête, si bien que sa position moyenne (le champ de battement) est déviée dans le sens du mouvement. Les phases rapides constituent donc un mécanisme d'orientation permettant au sujet de regarder où il va, et non un simple mécanisme de rappel. Le réflexe canaliculo-oculaire est mis en jeu lors de rotation de la tête dans n'importe quel plan de l'espace. Les trois paires de canaux semi-circulaires permettent de détecter les rotations de la tête autour de n'importe quel axe. Les canaux semi-circulaires peuvent être regroupés en 3 paires situées dans des plans approximativement perpendiculaires, chacune étant à peu près dans la direction d'action de deux paires de muscles oculaires extrinsèques complémentaires : les canaux semi-circulaires horizontaux sont situés dans le plan des droits internes et externes; le canal semi-circulaire antérieur gauche et le canal semi-circulaire postérieur droit dans un plan proche de celui des droits supérieur et inférieur gauches et des obliques droits. Les voies vestibulo-oculaires les mieux connues sont celles intervenant dans le réflexe canaliculo-oculaire horizontal. Un mouvement de la tête vers la droite produit un mouvement oculaire vers la gauche.

Ce mouvement de tête augmente l'activité du nerf du canal semi-circulaire horizontal droit et diminue celle du nerf du canal semi-circulaire horizontal gauche. Ce changement d'activité est proportionnel à la vitesse de la tête (dans certaines limites). Ce signal en provenance des canaux est distribué aux muscles oculomoteurs par l'intermédiaire d'un réseau d'interneurones. Les motoneurones du droit externe sont directement commandés par les neurones vestibulaires secondaires des noyaux vestibulaires. Les motoneurones du droit interne sont contrôlés par l'intermédiaire d'interneurones situés dans le noyau du VI, et qui reçoivent le même signal que les motoneurones du VI et se projettent sur le III controlatéral. Les neurones vestibulaires envoient aux motoneurones oculomoteurs un signal de vitesse. L'activité des neurones oculomoteurs est, cependant, proportionnelle tant à la vitesse qu'à la position oculaire. Un signal de position oculaire (ou commande tonique) est nécessaire pour maintenir les yeux en place après leur déplacement par le réflexe vestibulo-oculaire (commande phasique). La production de ce signal est équivalente à une intégration, au sens mathématique, du signal de vitesse, réalisé par un « intégrateur neuronal » constitué du flocculus, du noyau vestibulaire médian et du noyau prepositus hypoglossi.

1.4.2 Voies anatomiques du réflexe vestibulo-oculaire

Les voies anatomiques vestibulo-oculomotrice ont été principalement décrites chez le chat (voir pour review (Uchino and Kushiro 2011))

Figure 11: Voies canalo-oculaire d'après Uchino et al. (2011) : (A) Voie du canal semi-circulaire horizontal. (B) Voie du canal semi-circulaire antérieur. (C) Voie du canal semi-circulaire postérieur.

Dans chaque figure, "1" indique le circuit synaptique excitateur et "2" indique le circuit synaptique inhibiteur. Les voies violettes sont excitatrices et les voies noires inhibitrices. ACN: nerf du canal semi-circulaire antérieur; ATD: tractus ascendante de Deiters'; CVTT: tractus tegmental ventral croisé; D: noyau vestibulaire descendant; Ext: muscle extenseur; HCN: nerf de canal semi-circulaire horizontal; IO: oblique inférieur

muscle; IR: muscle droit inférieur; LR: muscle droit latéral; L: noyau vestibulaire latéral; LVST: tractus vestibulospinal latéral; M: noyau vestibulaire médial; FML: fascicule longitudinal médian;; MR: muscle droit interne; PCN: nerf du canal semi-circulaire postérieur; S: noyau vestibulaire supérieur; SR: muscle droit supérieur; SO: muscle oblique supérieur; III: noyau oculomoteur; IV: noyau trochléaire; VI: noyau abducens

Figure 12: Voies utriculo-oculaire (A) et saculo-oculaire (B) d'après Uchino et al. (2011).

Dans chaque figure, "1" indique le circuit synaptique excitateur et "2" indique le circuit synaptique inhibiteur. Les voies violettes sont excitatrices et les voies noires inhibitrices.; IO: muscle oblique inférieur; IR: muscle droit inférieur; LR: muscle droit latéral;; FML: faisceau longitudinal médian;; MR: muscle droit interne; SAC: nerf sacculaire; muscle (muscle rotateur du cou); SR: muscle droit supérieur; SO: muscle oblique supérieur; UT: nerf utriculaire; III: noyaux oculomoteurs; IV: noyaux trochléaires; VI: noyaux abducens

1.4.3 Adaptation du reflexe vestibulo-oculaire

Le réflexe vestibulo-oculaire est modulé par un feedback visuel permettant de corriger et d'ajuster au mieux le mouvement de l'œil pour garder une vision nette. En pratique, les informations de déplacement de l'image au niveau de la rétine sont transmises via l'olive inférieure au cervelet où elles sont intégrées aux informations vestibulaires. Le résultat de cette intégration permet une modulation du réflexe vestibulo-oculomoteur, par action du cervelet au niveau du noyau vestibulaire médian, grâce à des modifications de transmission de la synapse entre le neurone de premier ordre et le neurone de deuxième ordre du réflexe vestibulo-oculaire (Carcaud et al. 2017)

Figure 13 : Adaptation du VOR grâce au feedback visuel (retinal slip) via l'olive inférieur et le cervelet (floccular complex), permettant une modulation de la synapse du neurone de premier ordre-neurone de deuxième ordre au niveau du noyau vestibulaire médian (d'après (Carcaud et al. 2017))

1.5 Rôle cognitif du système vestibulaire

1.5.1 Evidence chez l'animal

Le rôle du système vestibulaire dans les fonctions cognitives de représentation de l'espace peut paraître évident puisque le système vestibulaire est dédié à la détection du mouvement et donc des déplacements dans l'espace. Cependant, les premières preuves de ce rôle cognitif ont du

attendre la fin du 20ème siècle (L. V. Semenov and Bures 1989; Chapuis et al. 1992; P F Smith 1997).

1.5.1.1 Etudes lésionnelles

Dès les années 1980, des études chez le rat et le cobaye montrent qu'une lésion du système vestibulaire provoque des troubles de la navigation spatiale (Miller, Potegal, and Abraham 1983; Chapuis et al. 1992; Ossenkopp and Hargreaves 1993).

Les rats bilabyrinthectomisés mettent plus de temps à apprendre à se repérer dans un labyrinthe à 8 branches et font aussi plus d'erreurs que les rats contrôles. Ces résultats ne sont pas dus à un ralentissement lié au trouble de l'équilibre induit par le déficit vestibulaire, car les rats bilabyrinthectomisés sont plus actifs et localisent les récompenses aussi rapidement que les contrôles, malgré leurs erreurs plus nombreuses. (Russell et al. 2003). Ces différences persistent avec ou sans la présence de repères visuels. Les effets de la labyrinthectomie bilatérale sur l'orientation spatiale ont été aussi montrés en utilisant des labyrinthe en T à 3 semaines, 3 mois et 5 mois (Y. Zheng et al. 2007).

Les rats mettent aussi plus de temps à retrouver leur chemin de retour lors d'exercice de recherche de nourriture (Foraging task) dans le noir, 5 mois après labyrinthectomie bilatérale. La différence avec les rats témoins disparaît à la lumière, lorsque des repères visuels sont disponibles, ce qui signifie que les oscilopsies liées au déficit vestibulaire n'empêchent pas l'utilisation de repères visuels. (Yiwen Zheng et al. 2009; Wallace et al. 2002).

Ces troubles de l'orientation semblent indépendants de l'anxiété (souvent retrouvés dans les atteintes vestibulaire chez l'Homme), car les drogues anxiolytique ou anxiogéniques n'influencent pas les performances spatiales chez ces rats (M. L. Machado et al. 2012; Yiwen Zheng, Cheung, and Smith 2012)

Par contre, une autre étude utilisant le test de réaction à 5 choix (Five-choices serial-reaction time task) montre une diminution de l'attention chez les rats bilabyrinthectomisés lors de test d'orientation (Y. Zheng et al. 2009).

Enfin une altération de la reconnaissance des objets a été montrée chez des rats bilabyrinthectomisés (Y. Zheng, Darlington, and Smith 2004) mais n'a pas été confirmée lors d'une étude ultérieure (S Besnard et al. 2012).

1.5.2 Evidence chez l'Homme

Pour review, voir (Paul F. Smith 2017)

L'influence du système vestibulaire sur la cognition a été évoquée pour la première fois par un clinicien qui décrit chez ses patients présentant une fistule perilymphatique, des troubles de la mémoire et de l'attention ainsi que de l'anxiété et des syndromes dépressif (Grimm et al. 1989). Une étude récente confirme les troubles cognitifs et émotionnels chez les patients présentant des fistules perilymphatiques ou des déchiscences du canal supérieur et montrent que ces troubles s'améliorent après traitement chirurgical de la lésion (Wackym et al. 2016).

D'autres études épidémiologiques récentes, réalisées aux USA retrouvent une association significative entre les troubles cognitifs des personnes âgées et les dysfonctions vestibulaires (Y. R. Semenov et al. 2015; Bigelow et al. 2015).

La dysfonction vestibulaire serait ainsi responsable de 14% du déficit cognitif lié à l'âge. Les personnes souffrant de vertiges (vestibulaire) auraient 8 fois plus de risque de présenter des difficultés de concentration ou des troubles de mémoire et aussi 4 fois plus de risque de présenter des limitations d'activités liées à des troubles de mémoire ou une confusion (Bigelow et al. 2015).

Chez des personnes âgées en moyenne de 72 ans, une fonction vestibulaire altérée était associée à une altération de rotation visuelle mentale (Card rotation test), de la motricité fine (Purdue

Pegboard), de la mémoire visuelle (Benton visual retention test), et les fonctions exécutives (Trail Making Test).

Chez des patients proches de 40 ans, présentant une aréflexie vestibulaire bilatérale complète, un trouble de la mémoire spatiale et de la navigation a été mis en évidence en utilisant le test du labyrinthe aquatique de Morritz virtuel. Ces troubles fonctionnels étaient associés à une atrophie de l'hippocampe.(Brandt et al. 2005). Par ailleurs, des personnes présentant une atteinte vestibulaire bilatérale partielle, apprennent plus lentement à naviguer dans le labyrinthe aquatique de Morritz et présentent également une diminution de la matière grise de l'hippocampe et du parahippocampe postérieur (Kremmyda et al. 2016).

Les troubles de mémoires et d'attention rapportés par les astronautes en apesanteur, pourraient également être attribués à l'absence de stimulation vestibulaire (Watt 1997).

2 L'hippocampe

Scientists should "keep things as simple as possible, but no simpler." Albert Einstein

L'hippocampe est une des régions du cerveau la plus étudiée en raison de son implication dans des fonctions cognitives fondamentales, comme la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, les mouvements volontaires, l'attention ou l'orientation spatiale (Buzsáki 2005). Ces études ont permis de mieux comprendre cette région du cerveau et son rôle cognitif, mais aussi de découvrir des concepts cellulaires et moléculaires novateurs comme la potentialisation à long terme, les cellules impliquées dans l'orientation (place cells, grid cells, border cells) ou la neurogène à l'âge adulte.

Les fonctions de l'hippocampes sont multiples et élaborées, grâce à une anatomie particulièrement complexe. Nous proposons ici de résumer les connaissances anatomiques actuelles sur la région hippocampique, et son implication dans l'orientation spatiale.

2.1 Anatomie de la région hippocampique

2.1.1 Définition de la région hippocampique

2.1.1.1 Définition cytoarchitectonique

La **région** hippocampique est classiquement définie selon sa structure cytoarchitectonique (Cappaert, Van Strien, and Witter 2015) qui sépare la région en deux structures corticales : la **formation** hippocampique et la **région parahippocampique**. Ces deux structures se distinguent par leur nombre de couches cellulaires et leur connectivité générale. La formation hippocampique est

formée de 3 couches de cellules qui caractérisent l'archicortex, tandis que la région parahippocampique est formée de 3 à 5 couches de cellules (allocortex). (Figure 14 et Figure 15).

La formation hippocampique est ensuite subdivisée en trois parties cytoarchitectoniquement distinctes : le gyrus denté (DG), le subiculum, et l'hippocampe. L'hippocampe est divisé en trois sous-régions CA1, CA2 et CA3. (Figure 16)

La région parahippocampique est subdivisée en 5 parties : les cortex entorhinal (EC), périrhinal (PER) et postrhinal (POR), le présubiculum et le parasubiculum.

Figure 14 : Coupe axiale de l'hippocampe de rat montrant les couches histologiques (coloration de Nissl)

DG : gyrus denté (marron foncé) CA3 : champ Ammonien 3 (marron) CA1 : champ Ammonien 1 (orange) Sub :

Subiculum (jaune) PrS : présubiculum (bleu clair) PaS : Parasubiculum (bleu foncé) LEA : partie latérale du cortex entorhinal

(vert foncé) MEA : partie médiale du cortex entorhinal (vert clair) A35 et A36 : aire 35 (rose) et aire 36 (violet) de Brodmann

Les chiffres Romains I à VI indiquent les numéros des couches du cortex

gl : couche granulaire luc : stratum lucidum ml : couche moléculaire Or : Stratum oriens pyr : couche pyramidale

rad : stratum radiatum slm : couche lacunosum moléculaire exp : partie découverte du gyrus denté encl : partie enfouie du gyrus denté. (d'après (van Strien, Cappaert, and Witter 2009))

Figure 15 : Représentation schématique de la cytoarchitecture intra hippocampique. (coupe sagittale, d'après (Toni 2000))

DG : Gyrus denté ; CA : corne d'Ammon : CA1, CA2, CA3 ; EC : Cortex entorhinal ; pp : voie perforante ; sm : stratum moléculaire ; sg : stratum granulosum ; mf : fibres moussues, so : stratum oriens ; sp : stratum pyramidale ; sr : stratum radiatum ; sc : collatérales de Schaeffer ; S : subiculum ; f : fimbria ; a : alveus ; H : hilus

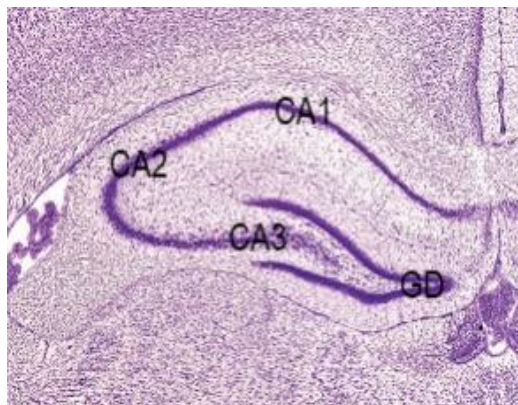


Figure 16: Coupe histologique sagittale de l'hippocampe de rat avec ses sous-régions : CA1, CA2, CA3 et gyrus denté (GD).

2.1.1.2 *Connexions unidirectionnelles dans la région hippocampique*

Les connexions de la région parahippocampique se distinguent par leur unidirectionnalité. Classiquement, les connexions cortico-corticales sont plutôt bidirectionnelles, c'est-à-dire que les neurones corticaux se projettent sur une autre région corticale, et reçoivent de cette région des projections en retour. Or dans la région hippocampique, les cellules de la couche superficielle du cortex entorhinal empruntent la voie perforante pour se projeter sur le gyrus denté, mais le gyrus denté ne renvoie pas de fibres vers le cortex entorhinal. De même, les cellules granulaires du gyrus denté, se projettent sur les cellules pyramidales de CA3, mais celles-ci ne renvoient pas de fibres vers les cellules granulaires. Les cellules pyramidales de CA3 se projettent de façon unidirectionnelle sur CA1 et CA1 se projettent de façon unidirectionnelle sur le subiculum. La région hippocampique est donc traversée par une voie unidirectionnelle : **Cortex entorhinal → Gyrus denté → CA3 → CA1 → Subiculum**

Cette voie unidirectionnelle a été nommée par certains « voie trisynaptique » en raison de ses 3 synapses au sein de la formation hippocampique (Cortex Entorhinal-Gyrus Denté dans le Gyrus Denté ; Gyrus denté-CA3 dans CA3 ; CA3-CA1 dans CA1). (Figure 17) En pratique, la voie unidirectionnelle « trisynaptique » comprend une quatrième synapse dans le subiculum (Andersen et al. 2007) (Figure 18)

Figure 17 : Coupe de l'hippocampe de rat montrant l'organisation architectonique et la connectivité intrinsèque (circuit tri-synaptique : vp : voie perforante ; fm : fibres moussues ; Sch : collatérale de Schaffer ; CE: cortex entorhinal ; Dentate Gyrus (gyrus denté) ; S: subiculum. (d'après (Burwell and Amaral 1998)

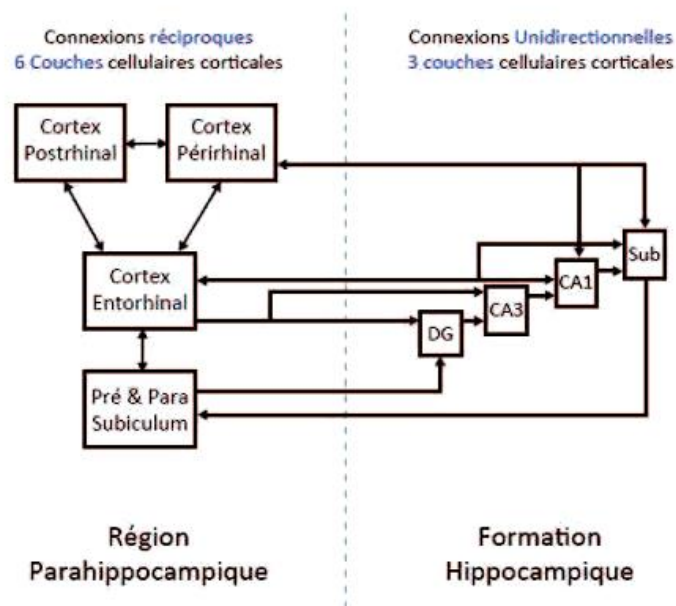


Figure 18 : Résumé des deux principaux critères utilisés pour définir la région parahippocampique et la formation hippocampique. : 1) Nombre de couche histologique et; 2) unidirectionnalité des connexions : La formation hippocampique est caractérisée par l'unidirectionnalité des connexions entre des régions allocorticales possédant 3 couches cellulaires. La région parahippocampique est définie comme étant un ensemble de structures corticales possédant 6 couches cellulaires et étant réciproquement connectés à la formation hippocampique et réciproquement interconnectées.

Abréviations : DG, gyrus denté; CA3 et CA1. Adapté de (Andersen et al. 2007)

2.1.2 Macroanatomie de la formation hippocampique et de la région parahippocampique

2.1.2.1 *Axe Septo-temporal et axe transverse*

La localisation tridimensionnelle de la formation hippocampique dans le cerveau du rat est assez complexe (Figure 19). La formation hippocampique apparaît comme une structure en forme de C allongé, partant rostro-dorsalement des noyaux septaux du prosencéphale, au-dessus et derrière le diencephale, et finit caudo-ventralement à la naissance du lobe temporal. Le plus long axe de la formation hippocampique est appelé **axe septo-temporal** : le pôle septal est donc médial, dorsal et rostral ; tandis que le pôle temporal est plus latéral, ventral et caudal.

L'**axe transverse** est par définition perpendiculaire à l'axe septo-temporal, et sa direction vers le gyrus denté est appelée « proximale » tandis que la direction inverse est appelée « distale ».

Figure 19: Représentation tridimensionnelle de la formation hippocampique et de la région parahippocampique du rat. La région hippocampique comprend le gyrus denté (DG), CA1, CA2, CA3 et le subiculum (Sub). La région parahippocampique comprend le présubiculum (PrS), le parasubiculum (PaS), le cortex entorhinal avec ses parties mediale (ME), centrale (CE), dorsolatérale (DLE), dorsale intermédiaire (DIE), ventrale intermédiaire (VIE), les aires 35 et 36 et le cortex postrhinal (POS) (D'après (Cappaert, Van Strien, and Witter 2015))

Par exemple, la portion de CA1 proche de CA2 sera appelée portion proximale, tandis que la portion plus proche du subiculum sera appelée portion distale. Il est moins évident de décrire la position des champs hippocampiques à partir de la vue extérieure de la formation hippocampique, car ceux-ci composent la structure à différents niveaux septo-temporaux (Figure 19). Aux niveaux septaux extrêmes, par exemple, seuls le gyrus denté et les champs CA1-3 de l'hippocampe sont présents. La région parahippocampique devrait être envisagée comme la partie la plus caudale et la plus ventrale du manteau cortical, enroulée autour des parties caudales et ventrales de la formation

hippocampique. Ainsi, les champs qui composent la région parahippocampique se trouvent situés caudalement et ventralement par rapport aux autres champs de la formation hippocampique. Le présubiculum et le parasubiculum forment le bord le plus médial de ce manteau cortical, dont la partie centrale est constituée par le cortex entorhinal. Les cortex périrhinal et postrhinal forment le bord latéral et caudodorsal externe. La frontière du cortex entorhinal avec les cortex périrhinal et postrhinal est approximativement située à hauteur du sulcus rhinal (Figure 19).

2.1.2.2 Hippocampe dorsal vs hippocampe ventral

L'anatomie tridimensionnelle de la formation hippocampique étant complexe, il est particulièrement difficile d'identifier les régions sur des coupes histologiques. Comme les études histologiques sont souvent réalisées sur coupes coronales, les analyses séparent souvent la formation hippocampique en 2 grandes parties : une dorsale et une ventrale.

Banasr et al. définissent ainsi la partie dorsale sur les coupes coronales jusqu'à 3.70 mm en avant de la ligne interaurale (Atlas Paxinos (Paxinos and Watson n.d.)), et la partie ventrale de l'hippocampe apparaît en arrière de 3.70 mm (Banasr et al. 2006).

Figure 20 : séparation de la formation hippocampique en dorsal vs ventral (d'après (Banasr et al. 2006))

Chez l'homme, du fait de la bipédie, l'hippocampe ventral du rongeur correspond à l'hippocampe antérieur et l'hippocampe dorsal à l'hippocampe postérieur (Evensmoen et al. 2013)

2.1.3 Microanatomie et connexions des éléments de la région hippocampique

Figure 21 : Circuiterie des connexions parahippocampique-hippocampiques (d'après (Van Strien, Cappaert, and Witter 2009))

2.1.3.1 Connexions du gyrus denté

Le gyrus denté forme la zone d'entrée principale des inputs de la formation hippocampique qui suivent la « voie trisynaptique » unidirectionnelle.

2.1.3.1.1 Connexions intrinsèque du gyrus denté

Le gyrus denté possède trois couches cellulaires :

- 1- -La couche granulaire qui contient les principales cellules du DG, les cellules granulaires ;
- 2- - La couche moléculaire, comparativement pauvre en corps cellulaires ;
- 3- - la couche polymorphique ou « hilus », contient des neurones aux corps cellulaires de grande taille, qui peuvent être confondus avec les cellules pyramidales de CA3 sur les colorations de Nissl classiques d'où le nom de CA4 qui lui avait été donné par Lorente de Nó.

Les cellules de la couche granulaire donnent naissance aux fibres moussues qui innervent principalement les cellules de CA3, mais se connectent également aux cellules de la couche polymorphique du gyrus denté via des collatérales. Au sein de la couche polymorphique, les collatérales innervent plusieurs types d'interneurones ainsi que les cellules moussues. Au niveau de la couche granulaire, les cellules granulaires sont soumises à un certain nombre de contrôles inhibiteurs en provenance des autres couches du gyrus denté. Pour un détail de ces boucles inhibitrices au sein du gyrus denté, voir la revue de Freund & Buzsáki (1996), et pour une description avancée des feedback de la couche polymorphique vers la couche moléculaire, voir Witter & Amaral (2004) ; Deller (1998).

2.1.3.1.2 Entrées et sorties du gyrus denté

Les principaux inputs proviennent du cortex entorhinal via la voie perforante qui forme des synapses avec les dendrites des cellules granulaires dans la couche moléculaire du DG. Cette voie perforante est la seule entrée d'origine corticale du DG, avec quelques collatérales des cellules pyramidales de CA3 (proximal) et CA2 qui atteignent la couche polymorphique du DG.

D'autres voies d'entrée, sous-corticales, proviennent des noyaux du septum, de la région supramammillaire de l'hypothalamus, et du tronc cérébral (en particulier du locus coeruleus et des noyaux du raphé qui intervient lors du sommeil pour générer l'onde ponto-geniculo-occipitale).

Les projections extrinsèques du gyrus denté sont formées exclusivement par les fibres moussues à destination de CA3 hippocampique.

2.1.3.2 Anatomie et connexions de l'hippocampe

2.1.3.2.1 Les six couches de l'hippocampe

L'hippocampe peut être subdivisé en deux régions principales, une région proximale possédant des cellules à large corps neuronal, une région distale possédant des corps neuronaux plus petits. Ramón y Cajal désigna ces deux régions sous les termes de région inférieure et région supérieure respectivement. La terminologie employée par Lorente de Nó est néanmoins quelque peu différente, mais est entrée dans l'usage courant. Cet auteur a divisé l'hippocampe en différents champs ammoniques, à savoir CA1, CA2 et CA3. Les champs CA3 et CA2 sont équivalents à la région inférieure de Ramón y Cajal et le champ CA1 est équivalent à la région supérieure. En plus de ces différences cytoarchitectoniques concernant la taille des cellules, les champs CA3 et CA1 se distinguent également sur la base de leur connectivité. Par exemple, les cellules de CA3 reçoivent une entrée importante d'informations en provenance du gyrus denté via les fibres moussues, alors que les cellules de CA1 ne sont pas concernées par cette projection. L'existence de CA2 a été l'objet de controverses. Tel que défini à l'origine par Lorente de Nó, CA2 est constitué d'une fine zone de cellules interposées entre CA1 et CA3, possédant des corps cellulaires de grande taille comme CA3, mais non innervées par les fibres moussues à l'instar de CA1. D'autres études montrent que la connectivité de cette région CA2 présente un certain nombre de différences vis-à-vis des autres

champs hippocampiques, et bien que certains auteurs pensent le champ CA2 comme une extension de CA3, il semble intéressant de les distinguer.

L'organisation lamellaire des différentes couches cellulaires est globalement la même pour tous les champs hippocampiques (Figure 22). La couche principale de cellules est appelée couche des cellules pyramidales (**stratum pyramidale**). La fine couche située en profondeur de cette couche pyramidale se nomme **stratum oriens** (cette couche contient peu de corps cellulaires). En dessous du stratum oriens, se trouve l'**alveus**, une couche qui ne contient que des fibres de passage.

Au-dessus de la couche pyramidale se trouve la couche **stratum lucidum** qui existe au niveau de CA3, mais pas de CA1 ni CA2. En effet, le stratum lucidum contient les axones de la projection des fibres mossues provenant du gyrus denté et se terminant dans CA3. Dans la terminaison distale de cette couche, on peut observer une densification de la projection des fibres mossues qui marque la délimitation entre les champs CA3 et CA2.

Superficiellement au stratum lucidum, au niveau CA3, et immédiatement au-dessus de la couche pyramidale, aux niveaux CA1 et CA2, se trouve le **stratum radiatum**. Cette couche peut être définie comme la région supra-pyramidale où se trouvent les connexions récurrentes CA3/CA3 et les connexions collatérales de Schaffer de CA3 vers CA1. La partie la plus superficielle de l'hippocampe est appelée **stratum lacunosum-moleculare**. C'est dans cette couche que se terminent les fibres de la voie perforante en provenance du cortex entorhinal; on y trouve également d'autres afférences telles que celles en provenance du nucleus reuniens.

Le principal type cellulaire des neurones hippocampiques est représenté par les cellules pyramidales qui se trouvent dans la couche pyramidale de l'hippocampe. Ces cellules pyramidales possèdent un arbre dendritique basal qui s'étend jusque dans le stratum oriens et un arbre dendritique apical qui s'étend jusqu'au niveau de la fissure hippocampique.

Figure 22: Représentation schématique de l'organisation et du contenu des couches de CA1 (d'après (Toni 2000))

o : stratum oriens p : couche pyramidale r : stratum radiatum l-m : stratum lacunosum moléculaire

2.1.3.2.2 Efférences de CA3

Les cellules pyramidales de CA3 donnent naissance à de nombreuses collatérales qui innervent de façon bilatérale CA3, CA2 et CA1 grâce à des projections commissurales. Les projections de CA3 à destination des cellules CA1 (collatérales de Schaffer) sont organisées topologiquement selon l'axe septo-temporal : les cellules CA3 proches du gyrus denté (proximales) ont tendance à innerver les cellules CA1 situées au niveau septal, alors que les cellules CA3 proches de CA1 (distales) ont

tendance à innover les cellules CA1 situées au niveau temporal (Figure 23). De même, les terminaisons de ces projections sont plus ou moins superficielles au sein du stratum radiatum suivant la localisation proximale/distale des cellules CA1 cibles. Les projections récurrentes de CA3 (collatérales axoniques reliant les cellules CA3 à d'autres cellules CA3) sont organisées également selon une distribution septo-temporale : les cellules CA3 proximales communiquent uniquement avec d'autres cellules CA3 proximales situées à un même niveau septo-temporal, tandis que les cellules CA3 plus distales ont tendance à innover d'autres cellules CA3 suivant un axe transverse et septo-temporal beaucoup plus large.

Figure 23: Représentation des projections de CA3 vers CA1. Sur le schéma du centre les triangles de 3 couleurs représentent 3 zones différentes de CA3 à l'origine des projections vers CA1. Les flèches partant de ces triangles indiquent la zone de projection au niveau de CA1. (d'après (Cappaert, Van Strien, and Witter 2015))

Les cellules pyramidales de CA3 (en particulier les proximales) envoient également des projections vers les neurones de la couche polymorphique du gyrus denté. En revanche, ces neurones de CA3 ne

semblent pas envoyer de projection vers le subiculum, présubiculum, parasubiculum, ni le cortex entorhinal.

2.1.3.2.3 Afférences et efférences de CA1

Afférences

CA1 reçoit principalement des afférences issues des cellules pyramidales de CA3 (voie collatérale de Schaffer). Les cellules CA1 reçoivent également une faible entrée en provenance du subiculum (Commins et al., 2002). Les projections récurrentes (collatérales d'axones de CA1 se projetant sur CA1) sont très rares dans CA1, contrairement à CA3. Elles concernent des axones de CA1 à destination du subiculum qui projettent des collatérales sur les dendrites basales d'autres cellules CA1, en particulier les cellules en panier du stratum oriens. Ces cellules en panier sont des interneurons inhibiteurs qui établissent un feed-back négatif sur les cellules pyramidales de CA1. CA1 reçoit également des afférences sous corticales du septum, du complexe amygdalaire et du thalamus. En particulier CA1 reçoit des projections du nucleus reuniens du thalamus qui passent à travers la capsule interne et le faisceau cingulaire (et non par le trajet classique de la fimbria du fornix). Cette projection est également organisée de manière topologique, la partie dorsale du nucleus reuniens ayant tendance à se projeter vers les parties septales de CA1, tandis que la partie ventrale se projette sur les parties plus temporales. Les fibres de la projection du nucleus reuniens forment des synapses excitatrices (asymétriques) tant au niveau des cellules principales que des interneurons.

Efferences

CA1 se projette principalement sur le subiculum, mais aussi sur CA3, le gyrus denté, les régions parahippocampiques et des noyaux sous corticaux. Les projections de CA1 sur le Subiculum, s'organisent selon une topographie en colonne suivant l'axe septo-temporal : la partie septale de CA1 se projette sur la partie septale du Subiculum, la partie intermédiaire sur la partie intermédiaire et la partie distale sur la partie distale. Selon l'axe transversal la topographie est plutôt organisée en miroir : les cellules CA1 proximales projettent vers la partie distale du subiculum, tandis que les cellules CA1 distales projettent sur la partie proximale. (Figure 24).

CA1 envoie également des afférences vers CA3 et le gyrus denté, via des interneurons inhibiteurs qui fournissent donc une feedback négatif à la voie unidirectionnelle « trisynaptique ».

Figure 24 : Projection de CA1 vers le Subiculum (d'après (Cappaert, Van Strien, and Witter 2015) : Sur le schéma de gauche, représentation selon l'axe proximo-distal, montrant que la zone CA1 proximale (triangle blanc) se projette sur le subiculum distal. Sur le schéma de droite, représentation de l'axe septo-temporal, montrant que la zone septale de CA1 se projette sur la zone septal du subiculum, vs. La zone temporale de CA1 se projette sur la zone temporale du subiculum.

Les projections de CA1 sur les régions parahippocampiques concernent les cortex entorhinal, périrhinal et postrhinal.

Le cortex entorhinal médial reçoit des projections de CA1 proximal, tandis que le cortex entorhinal latéral reçoit principalement des projections de CA1 distal (Witter 2000a). Ces projections de CA1 aboutissent dans la couche V (lamina dissecans) du cortex entorhinal (Cenquizca Swanson 2007). Les efférences destinées au cortex périrhinal proviennent principalement de la région septale de CA1 tandis que ceux destinées au cortex postrhinal proviennent principalement de la région temporale et intermédiaire de CA1. CA1 projette sur les régions sous-corticales de manière plus importante que CA3 ou CA2. Les projections sur le septum latéral suivent l'organisation topographique décrite pour les fibres de CA3 mais les fibres CA1 aboutissent plus rostralement que celles de CA3. CA1 septal se projette aussi sur le noyau de la bande diagonale de Broca et sur le nucleus accubens. La portion temporale de CA1 se projette aussi sur le noyau olfactif antérieur, sur l'hypothalamus latéral et ventromédiale, sur le thalamus, sur l'aire preoptique et sur l'amygdale.

2.1.3.3 Connexions du subiculum

La couche de cellules principales du subiculum est constituée de cellules pyramidales dont les dendrites apicales s'étendent jusque dans la couche moléculaire et les dendrites basales jusque dans les portions les plus profondes de la couche pyramidale. On y trouve également des neurones à petit corps cellulaire, probablement de type interneurone. D'un point de vue physiologique, on distingue deux classes de neurones dont le profil de décharge est de type regular firing ou bursting (O'Mara et al., 2001). La localisation de ces deux catégories cellulaires au sein des différentes couches du subiculum n'est pas clairement établie, de plus, une distinction proximale/distale vient complexifier cette tentative de classification. Néanmoins, il semblerait que les neurones de type bursting soient les seules à projeter vers le cortex entorhinal. De manière générale, les neurones du subiculum projettent principalement vers le présubiculum, le cortex entorhinal et, dans une moindre mesure, vers la région CA1.

2.1.3.3.1 Connexions afférentes

Afférences de la région hippocampiques

Le subiculum reçoit ses principales entrées hippocampiques en provenance de la région CA1. Le subiculum est également fortement innervé par les fibres des cortex entorhinal, périrhinal et postrhinal. Les entrées sont plus faibles en provenance du pré- et parasubiculum. Il n'existe aucunes interactions connues entre le subiculum et le gyrus denté ou encore entre le subiculum et les régions CA3/CA2 de l'hippocampe.

Autres afférences

La nature des afférences corticales à destination du subiculum est controversée, notamment en ce qui concerne les afférences du cortex cingulaire antérieur (aire 24) et celles du cortex rétrosplénial. En outre, il apparaît que les structures corticales qui projettent massivement sur le cortex entorhinal ne se retrouvent pas au niveau du subiculum. De fait, aucune preuve d'éventuelles afférences directes en provenance des aires pré- et infralimbique du cortex préfrontal médian à destination du subiculum n'a pu être démontrée. En revanche, les afférences en provenance des structures sous-corticales sont parfaitement documentées, le subiculum recevant des projections en provenance du complexe amygdalaire, du complexe septal et de structures thalamiques (comme p.ex. le nucleus reuniens).

2.1.3.3.2 Connexions efférentes

Efférences dans la région hippocampique

Le subiculum envoie de faibles projections vers le champ CA1 innervant aussi bien les cellules pyramidales que les interneurones. Les projections à destination des pré- et parasubiculum sont très largement réciproques et topologiquement organisées. Le subiculum envoie également des projections à destination des cortex entorhinal, périrhinal et postrhinal.

Autres efférences

Le subiculum est une des principales sorties de la formation hippocampique, et innerve un certain nombre de structures tant corticales que sous-corticales (Figure 25). Citons en particulier la projection à destination du cortex préfrontal médian comprenant les parties médiane et ventrale du cortex orbito-frontal ainsi que les aires pré- et infralimbique. Au niveau de l'aire prélimbique et du cortex orbitofrontal, le subiculum innerve principalement les couches profondes de ces structures, tandis que les couches superficielles sont également innervées au niveau de l'aire infralimbique. Il semblerait que le subiculum proximal dans sa partie septale (dorsale) projette préférentiellement vers l'aire prélimbique du cortex préfrontal médian, tandis que la partie temporale (ventrale) projette essentiellement vers l'aire infralimbique. Notons également une projection relativement faible vers le cortex cingulaire antérieur, plus importante pour le cortex rétrosplénial, et modérée vers les cortex périrhinal et postrhinal. Les principales projections sous-corticales concernent le complexe septal, le nucleus accumbens, les tubercules mamillaires ainsi que les régions hypothalamiques adjacentes. Les structures thalamiques (e.g. le nucleus reuniens) reçoivent également des projections subiculaires.

Figure 25: Schéma représentant l'origine des différentes projections du subiculum en fonction des axes septo-temporal (dorso-ventral) et transverse. Le subiculum peut être subdivisé en quatre régions principales, à savoir : dorsal-distal, dorsal-proximal, ventral-distal et ventral-proximal. DG, gyrus denté; LEC, cortex latéral entorhinal; V–VI, couches corticales profondes V et VI; III, couche corticale superficielle III; CM, caudomédian ; CL, caudolatéral ; RL, rostromatéral ; RM, rostromédian ; L, latéral. D'après Naber & Witter (1998).

2.1.3.4 Cortex entorhinal

2.1.3.4.1 Connexions avec la formation hippocampique

Le cortex entorhinal est la source principale d'informations en direction du gyrus denté (via la voie perforante) et l'une des plus importantes en direction de l'hippocampe et du subiculum.

Le cortex entorhinal est subdivisé en deux sous-régions : une région latérale (cortex latéral entorhinal ou LEA) qui reçoit des afférences du cortex postrhinal et une région médiane (cortex médian entorhinal ou MEA) qui reçoit des afférences du cortex prérhinal (Figure 26).

Afférences cortex entorhinal → formation hippocampique

La voie perforante naît dans le cortex entorhinal dans les couches II et III, et dans une moindre mesure les couches profondes (Wouterlood et al., 2004). Cette projection est principalement glutamatergique, et se projette de manière strictement unidirectionnelle sur toutes les subdivisions de la formation hippocampique (gyrus denté, hippocampe et subiculum,). Il existe néanmoins des différences subtiles dans l'innervation des différentes composantes de la formation hippocampique. En effet, tandis que les projections à destination du gyrus denté et des régions CA3/CA2 naissent des neurones de la couche II du cortex entorhinal, celles à destination de la région CA1 (et dans une moindre mesure, à destination du subiculum), naissent des neurones de la couche III du cortex entorhinal. Une autre différence fondamentale entre ces deux groupes (gyrus denté, CA3/CA2 d'un côté, et CA1/subiculum de l'autre), réside dans le fait que les informations en provenance du LEA et du MEA sont mélangées au niveau DG/CA3 mais restent ségréguées selon un axe transverse au niveau de CA1/subiculum.

Afférences formation hippocampique → cortex entorhinal

La région CA1 est également la première région de la formation hippocampique à envoyer une projection vers le cortex entorhinal, ce qui la différencie encore de la région CA3 et du gyrus denté. Ces projections naissent tout le long des axes septo-temporal et transverse, et terminent principalement dans le MEA plutôt que dans le LEA, préférentiellement dans la couche V. Le

subiculum est la deuxième région de la formation hippocampique à renvoyer une information vers le cortex entorhinal, avec une connectivité, là encore, proche de celle de CA1, et se terminant aussi majoritairement dans la couche V.

Figure 26: Projection des différentes régions du cortex entorhinal médial et latéral sur les régions dorsale et ventrale de l'hippocampe (d'après (Hargreaves et al. 2005))

2.1.3.4.2 Connexions avec la région parahippocampique

Le cortex entorhinal envoie des projections vers les cortex périrhinal et postrhinal. Ces projections prennent principalement naissance dans les couches profondes du cortex entorhinal, bien que celles envoyées vers l'aire 35 du cortex périrhinal prennent naissance à partir des couches superficielles du LEA. Les connexions les plus fortes semblent avoir pour origine les bords latéral et caudal du cortex entorhinal, c'est-à-dire les parties du LEA et du MEA adjacentes aux cortex périrhinal et postrhinal et qui sont réciproquement connectées à la partie septale de l'hippocampe. Les entrées principales du LEA proviennent majoritairement de l'aire périrhinal 35, alors que celles du MEA proviennent principalement du cortex postrhinal (Burwell & Amaral, 1998). Les projections en provenance des cortex périrhinal et postrhinal se terminent principalement dans la couche III du cortex entorhinal. Bien qu'il existe des projections en provenance des couches profondes du cortex entorhinal en direction du présubiculum et du parasubiculum, celles-ci sont relativement faibles comparativement aux projections réciproques, ce qui amènent Amaral et Witter à considérer ces structures comme structures d'entrée au niveau du cortex entorhinal et non l'inverse.

2.1.3.4.3 Connexions extrinsèques à la région hippocampique

Connexions afférentes d'origine corticales

Les afférences principales du cortex entorhinal proviennent des deux structures voisines : les cortex périrhinal et postrhinal, chacune recevant des afférences de structures corticales extrêmement diverses. Le cortex entorhinal reçoit également des entrées d'autres structures corticales (plus faibles que celles sus-mentionnées) incluant le bulbe olfactif, le noyau olfactif antérieur, le cortex piriforme, le cortex insulaire agrulaire, le cortex préfrontal médian (en particulier les aires prélimbique et infralimbique), les cortex cingulaire antérieur et postérieur (rétrosplénial), le cortex insulaire, le cortex ventro-temporal postérieur et le cortex pariétal postérieur. En plus de ces connexions

afférentes, le cortex entorhinal reçoit des projections de nombreuses structures sous-corticales, incluant le thalamus (en particulier du nucleus reuniens et du nucleus centralis medialis), le complexe septal médian, l'amygdale et l'hypothalamus (en particulier les noyaux supramamillaires et l'aire hypothalamique latérale). On trouve également des entrées monoaminergiques en provenance de l'aire tegmentale ventrale, du noyau raphé dorsal et du locus coeruleus.

Les afférences du cortex entorhinal peuvent être séparées en deux groupes : celles qui se projettent sur les couches superficielles (I–III), et celles qui se terminent préférentiellement dans les couches profondes (IV–VI) du cortex entorhinal.

- Afférences des couches superficielles

Les afférences des couches superficielles délivrent des informations aux neurones entorhinaux; qui rejoignent ensuite le gyrus denté, l'hippocampe et le subiculum. Les principales voies d'entrées des couches superficielles proviennent essentiellement des structures olfactives du télencéphale : bulbe olfactif, noyau antérieur olfactif et cortex piriforme.

- Afférences des couches profondes

Les afférences des couches profondes du cortex entorhinal reçoivent des informations en provenance des champs hippocampiques et projettent à leur tour vers des structures corticales. Les afférences corticales des couches profondes du cortex entorhinal proviennent d'aires corticales appartenant aux cortex limbique et paralimbique. On compte parmi ces aires corticales : le cortex insulaire agranulaire, qui se distribue préférentiellement sur la partie ventrale du sulcus rhinal (cortex périrhinal), le cortex rétrosplénial, qui se distribue dans la portion la plus caudale du MEA, et enfin le cortex préfrontal, tant dans sa composante médiane que orbito-frontale. Les entrées en provenance du cortex préfrontal à destination du LEA et du MEA composent environ 10% des entrées corticales du système. Néanmoins, la composition de ces entrées est assez hétérogène. Les entrées à destination du LEA incluent les régions médiane et orbitale alors que celles à destination du

MEA proviennent majoritairement de la région orbito-médiane. La majorité de ces entrées provient de la couche II, bien que les couches V et VI de la région orbito-médiane, y contribuent également (Burwell & Amaral, 1998)

Connexions sous-corticales afférentes

Le cortex entorhinal reçoit des afférences en provenance de structures sous-corticales également impliquées dans l'innervation des structures hippocampique et parahippocampique. Une des connexions les plus importantes provient du **complexe septal médian**, là encore avec une distribution légèrement différente entre le MEA et le LEA. Le cortex entorhinal reçoit également une projection du **complexe amygdalaire**, en particulier des noyaux latéral, basal, basal accessoire, médian et cortical postérieur. En ce qui concerne les entrées **thalamiques**, elles proviennent essentiellement des noyaux central médian et reuniens (RE). Il est intéressant de noter que les neurones du RE projettent non seulement vers le cortex entorhinal, mais aussi vers le champ CA1 hippocampique et le subiculum. Pour finir, le cortex entorhinal reçoit des projections de nombreuses structures appartenant à l'**hypothalamus** (noyaux supramamillaires et tubéromamillaires, aire hypothalamique latérale, aire tegmentale ventrale et noyau dorsal du raphé) et au tronc cérébral (région pontine).

Connexions efférentes

Les principales projections efférentes du cortex entorhinal en direction de l'ensemble des régions de la formation hippocampique proviennent des couches II et III, formant ainsi la voie perforante. Les projections en retour de l'hippocampe se distribuent largement dans la couche V du cortex entorhinal. Les cellules principales de la couche II, les cellules stellaires, sont organisées en amas,

tandis que les cellules des autres couches sont organisées de manière plus diffuse. De manière schématique, les projections corticales efférentes du cortex entorhinal atteignent les régions corticales limbiques, paralimbiques et olfactives. Ces projections sont principalement dédiées au cortex périrhinal et postrhinal, en provenance des couches profondes du cortex entorhinal. Le cortex périrhinal et postrhinal envoient à leur tour des projections vers les aires sensorielles unimodales et les aires associatives multimodales. De plus, des projections directes vers les aires du cortex olfactif, prélimbique (cortex préfrontal médian), orbitofrontal agranulaire insulaire et rétrosplénial ont également été décrites. Les projections sous-corticales sont destinées majoritairement au septum, à l'amygdale et au nucleus accumbens (striatum ventral).

Connexions sous-corticales efférentes

A l'image de la formation hippocampique, le cortex entorhinal projette vers la région septale. Ces fibres en provenance du cortex entorhinal se terminent préférentiellement dans la partie latérale du complexe septal, bien que la partie médiane soit également innervée dans une moindre mesure. On trouve également des projections très importantes en direction du complexe amygdalaire, notamment vers le noyau basal, les parties médianes du noyau latéral, le noyau basal accessoire et le noyau cortical postérieur. Aucune de ces projections ne semble émerger du MEA, mais prend plutôt naissance dans la couche V du LEA. Le cortex entorhinal projette également bilatéralement vers le striatum, en particulier dans sa partie ventrale, c.-à-d. vers le nucleus accumbens et les parties adjacentes aux tubercules olfactifs. Les projections entre le cortex entorhinal et le nucleus accumbens sont organisées topologiquement, de sorte que les parties médianes du MEA et du LEA projettent sur les parties caudomédianes du nucleus accumbens, tandis que les parties plus latérales du cortex entorhinal projettent sur des parties plus latérales du nucleus accumbens. Finalement, aucune projection du cortex entorhinal vers le thalamus ou le tronc cérébral n'a été décrite dans la littérature.

2.1.3.5 *Cortex périrhinal et postrhinal*

La différence entre les cortex périrhinal et postrhinal a été établie que récemment (Burwell et al., 1995). A l'origine, ces deux aires corticales étaient vues comme appartenant à la même structure, à savoir le cortex périrhinal; cette structure étant composée des aires 35 et 36 (ou encore aire 35 et cortex entorhinal 8). Les cortex périrhinal et postrhinal, globalement agranulaires, sont, comme leurs noms l'indiquent, situés à proximité de la fissure rhinale. La frontière entre ces deux structures, longtemps sujette à controverse, ne fut clairement définie que très récemment (Burwell, 2000 ; Burwell & Amaral, 1998 ; Burwell et al., 1995). Les connexions intrinsèque et extrinsèque des cortex périrhinal et post rhinal sont résumées dans les Figure 27 et Figure 28

2.1.3.5.1 *Connexions hippocampiques et parahippocampiques*

Il est clairement établi aujourd'hui que ni le cortex périrhinal ni le cortex postrhinal ne projettent vers CA3 ou le gyrus denté (Canning & Leung, 1997 ; Naber et al., 1999). En revanche, ces deux structures donnent naissance à des projections à destination de la région CA1 et du subiculum (Naber et al., 2001a,b), qui possèdent également des connexions réciproques avec le cortex périrhinal et le cortex postrhinal (Kloosterman et al., 2003b). Il est particulièrement intéressant de noter, là encore, une certaine organisation topologique des projections du PER et du POR, proche de celle observée pour les projections entorhino-hippocampiques. Ces projections terminent préférentiellement dans les deux-tiers dorsaux de l'hippocampe (région septale), les projections en provenance du cortex périrhinal innervent le subiculum proximal et la région CA1 distale selon l'axe transverse, tandis que celles du cortex postrhinal innervent le subiculum distal et la région CA1 proximale. L'organisation transverse de ces connexions est donc à rapprocher directement de celles observées entre le cortex périrhinal et le cortex entorhinal latéral d'une part, et le cortex postrhinal

et le cortex entorhinal médian d'autre part. Il existe également des connexions directes en provenance de CA1 et du subiculum à destination des cortex périrhinal et postrhinal. Aucune connexion n'a été mise en évidence entre les cortex périrhinal et postrhinal d'une part, et le pré- et parasubiculum d'autre part.

2.1.3.5.2 Connexions extrinsèques

Les entrées corticales des cortex périrhinal et postrhinal n'ont été étudiées de manière systématique que récemment (Burwell & Amaral, 1998). En ce qui concerne le cortex périrhinal, les aires 35 et 36 reçoivent des informations corticales de nature complètement différente : l'aire 36 reçoit surtout des informations en provenance du cortex ventro-temporal, alors que l'aire 35 reçoit surtout des connexions en provenance des cortex piriforme, latéral entorhinal et insulaire. Pour le cortex postrhinal, les principales entrées, par ordre décroissant d'importance, proviennent des cortex visuel associatif, pariétal, rétrosplénial et ventro-temporal. De même que pour le cortex périrhinal, les connexions du cortex postrhinal sont très largement réciproques. Les connexions sous-corticales des cortex périrhinal et postrhinal sont moins bien documentées que les connexions corticales, néanmoins, on sait que ces deux structures possèdent des connexions réciproques avec l'amygdale ainsi que les structures thalamiques. (Figure 28)

Figure 27 : Connection intrinsèque de la région parahippocampique (schéma de gauche) ; et interconnexion du cortex postrhinal (POS), avec le cortex périrhinal (aire 35 et 36 de Brodmann) et le cortex entorhinal latéral (LEC) et médial (MEC) claires (d'après (Cappaert, Van Strien, and Witter 2015))

Figure 28 : Principales afférences (A1) et efférences (A2) du cortex entorhinal latéral (LEC) et médial (MEC) ; afférences (B1) et efférences (B2) du cortex périrhinal (aires 35 et 36 de Brodmann) ; et afférences et efférences (C) du cortex postrhinal (POR). Les connections les plus fortes sont représentées par les flèches de couleur foncées, les plus légères par les flèches les plus claires (d'après (Cappaert, Van Strien, and Witter 2015))

2.1.4 Synthèse sur l'anatomie hippocampique : organisation en série, en parallèle et en réseau

L'énorme travail réalisé en neuroanatomie de la région hippocampique (principalement chez le rat), révèle une incroyable complexité de connexion, à la fois au sein de cette région (connexions intrinsèques) et entre cette région et les autres régions cortico-sous-corticales (connexions extrinsèques). Les connexions intrinsèques peuvent converger vers une région spécifique, mais d'autres divergent de façon importante permettant une importante connexion des régions entre elles. Les cellules localisées dans un point précis du cortex entorhinal peuvent influencer en une à 2 synapses 75 % des neurones du gyrus denté réparties sur l'axe septo-temporal.(Andersen et al. 2007).

Au final la forme macroscopique et les connexions microscopiques représentent un réseau de connexions tridimensionnelles.

L'existence de connexion selon l'axe transverse évoque la possibilité de voies d'information organisées en couche. Par exemple les cellules CA3 proximales projettent sur la partie distale de CA1 (couche superficielle) et CA3 distal se projette sur CA1 proximal (couche profonde) (Figure 23). De plus le caractère unidirectionnel de la voie trisynaptique de l'hippocampe, évoque un fonctionnement en série, partant du cortex entorhinal vers le gyrus denté, puis CA3, puis CA1 et enfin le subiculum.

Mais les connexions existent également entre 2 zones non-consécutives de la voies trisynaptique (par exemple du cortex entorhinal vers CA3, sans passer par le gyrus denté), permettant également un fonctionnement en parallèle. (Figure 29)

Figure 29 : Résumé de l'organisation du réseau de la région hippocampique, montrant un système en série (grosse flèche partant du cortex entorhinal (EC)), représentant la « voie trisynaptique », mais aussi un système en parallèle par exemple entre le cortex entorhinal couche II et CA3, et le cortex entorhinal couche III et CA1 (Schéma d'après (Andersen et al. 2007))

Les connexions extrinsèques de ce réseau laissent supposer que sa partie septale est plus impliquée dans les informations sensorielles extéroceptives, tandis que la partie temporale concernerait plutôt les informations sensorielles intéroceptives et émotionnelles.

Dans l'état des connaissances actuelles, la complexité neuroanatomique de l'hippocampe est unique, rendant son fonctionnement tout aussi singulier.

2.2 Anatomie fonctionnelle de la région hippocampique

2.2.1 Implication de l'hippocampe dans la mémoire déclarative

Une des fonctions les plus connues de l'hippocampe est son rôle dans la mémoire déclarative. La mémoire déclarative concerne la mémoire des faits et des événements (mémoire épisodique) et la mémoire liée aux connaissances générales (mémoire sémantique). L'hippocampe intervient dans la phase initiale de consolidation du souvenir qui est ensuite stocké dans le néocortex. La mémoire déclarative est une mémoire consciente chez l'homme. (voir pour review (Andersen et al. 2007))

Des expériences chez le rat montrent une altération de la reconnaissance des objets après labyrintectomie bilatérale, évoquant une altération de la mémoire épisodique. Cependant la reconnaissance des objets est plus liée au cortex périrhinal qu'à l'hippocampe (Y. Zheng, Darlington, and Smith 2004). En revanche le rôle du système vestibulaire est beaucoup mieux établi dans la mémoire spatiale, qui appartient également à la mémoire épisodique (voir ci-dessous).

2.2.2 Fonction spatiale de l'hippocampe

"Space, plays a role in all our behavior. We live in it, move through it, explore it, defend it ...yet we find it extraordinarily difficult to come to grips with space." O'Keefe and Nadel (1978, p. 5),

2.2.2.1 Le concept de Carte cognitive

Le concept de carte cognitive est développé par Toldman dès 1948 (Toldman E.C. 1948). En se basant sur des observations chez le rat, il suppose que les déplacements de l'animal impliquent une représentation mentale de l'environnement spatial qu'il nomme « carte cognitive » (i.e. cognitive map). Selon Toldman, cette carte cognitive devrait présenter 3 caractéristiques :

- 1) La carte cognitive résulte d'un traitement central de l'information spatiale.
- 2) L'information est sélectionnée et organisée pour établir des relations spatiales entre des éléments variés de l'environnement.
- 3) La carte cognitive permet une grande variété de comportement et d'adaptation de l'animal.

La carte cognitive s'élabore en intégrant une quantité importante d'informations, ce qui implique une exploration préalable de l'environnement et une mémorisation progressive de la carte. L'acquisition de cette carte cognitive permet à l'animal de s'adapter à des buts différents, ou à des modifications partielles de l'environnement.

Tolman théorise l'existence d'une carte cognitive en observant l'adaptation des rats lors de changement partiel de l'environnement (Tolman 1948). Dans l'expérience du labyrinthe à 3 voies, Tolman observe la capacité des rats à choisir le chemin le plus court, évoquant une représentation mentale correcte de cet environnement (Figure 30)

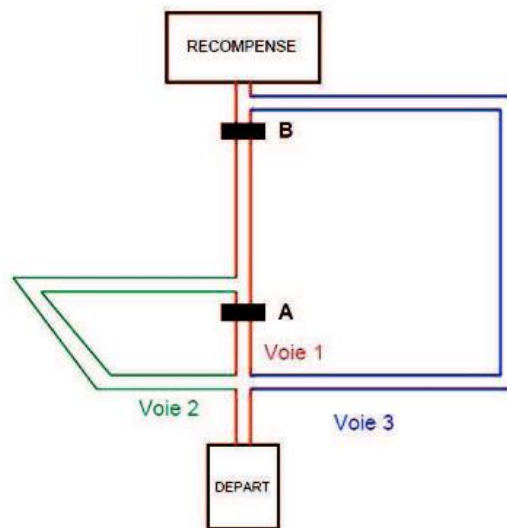


Figure 30 : Le labyrinthe à 3 voies de Tolman : Après explorations, les rats utilisent la voie directe (Voie 1) pour accéder à la récompense. En cas d'apparition d'un barrage en A, ils choisiront la voie 2 (raccourci le plus court) mais en cas de barrage apparaissant en B, ils choisiront la voie 3. Ces résultats évoquent à Tolman l'existence d'une carte cognitive. (Tolman 1948)

2.2.2.2 Avantages de la navigation basées sur une carte cognitive par rapports aux autres stratégies de navigation

La navigation d'après une carte cognitive n'est pas la seule stratégie de navigation dans le monde animal.

Suivi de trace

La stratégie du « **suivi de trace** » permet par exemple aux fourmis de retrouver leur chemin de retour grâce au marquage de leur trace à l'aller par des phéromones (hydrocarbure non-volatile). Cette stratégie est célèbre dans la mythologie (fils d'Ariane permettant à Thésée de retrouver sa trace dans le labyrinthe du Minotaure) ou dans le conte du petit Poucet qui sème des cailloux pour retrouver son chemin dans la forêt.

Guidage

Dans la stratégie du « **guidage** » la navigation vers un but se fait grâce à des repères intermédiaires (ou balise). Cette stratégie est utilisée par exemple chez les gerboises du désert (*Meriones unguiculatus*). On peut ainsi entraîner des gerboises à s'orienter vers une lumière à proximité de laquelle se trouve des graines de tournesols. Si lors de leur trajet l'ampoule s'éteint alors qu'une ampoule éloignée s'allume, la plupart des gerboises s'orienteront vers cette nouvelle ampoule (Collett 1987). Figure 31



Figure 31 : Stratégie de guidage. Exemple de guidage par la lumière chez la gerboise : la ligne bleue indique le trajet initial de l'animal lorsque la lumière est au niveau du rond blanc. Le trait bleu représente le changement de trajet en cours de route, lorsque la lumière est placée au niveau du rond noire (d'après (Collett 1987))

Stéréotypies motrices

La stratégie des « **stéréotypies motrices** » entraîne un trajet par réalisation d'une séquence apprise de mouvement (ex. tourner à droite... droite..., gauche..., droite...). Les stéréotypies motrices sont

particulièrement adaptées dans les environnements canalisés, comme un terrier, un labyrinthe de voie, un bâtiment avec des couloirs (Figure 32)

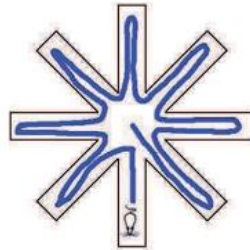


Figure 32 : Représentation du trajet réalisé par un rat utilisant une stratégie motrice stéréotypée dans un labyrinthe radial : l'animal tourne systématiquement à droite après avoir visité un bras du labyrinthe, réalisant ainsi une exploration exhaustive de l'environnement.

Cette stratégie de stéréotypies, contrairement au suivi de trace ou au guidage, nécessite un apprentissage mais peut ensuite être réalisée de façon automatique.

Dans les stéréotypies motrices, chaque mouvement est dépendant du mouvement précédent et l'animal aura du mal à retrouver son chemin s'il est placé directement au milieu du parcours.

Les stéréotypies motrices font appel à la mémoire procédurale, impliquant le striatum. Lors de lésion vestibulaire bilatérale chez le rat, c'est cette mémoire procédurale qui est toujours utilisée pour se repérer dans un labyrinthe en T (M.-L. Machado et al. 2014)

Route

Dans la stratégie de « **la route** » au contraire, le mouvement est associé à une balise, le rendant indépendant du mouvement précédent. Autrement dit, c'est une série de stratégies de guidage où un mouvement est réalisé après chaque balise. Cette stratégie de la route est la plus utilisée pour

indiquer un chemin (allez tout droit jusqu'au parc, puis tournez à gauche, arrivez à la pharmacie prenez à droite...).

Intégration du trajet

La stratégie de la route (ou du guidage) nécessite des repères extérieurs (i.e. repère allothétiques : visuel, olfactif, auditif ou tactile). En cas d'absence de tels repaires, la navigation peut s'appuyer sur des repaires idiothétiques provenant du système vestibulaire, de la proprioception ou du système moteur. Ces éléments évaluent un vecteur de déplacement (angle et distance parcouru) et la somme de ces vecteurs forment « **l'intégration du trajet** » (i.e. path integration = « dead reckoning » : calcul déduit). Cette stratégie de l'intégration du trajet est décrite par Charles Darwin (1873) chez les natifs de Sibérie du Nord, capables de garder leur orientation sur de grandes distances en l'absence de repère visuels. L'intégration du trajet est également utilisée par les fourmis du désert, capables de retrouver leur chemin direct de leur nid après un long trajet irrégulier. (Figure 33)

*Figure 33 : Intégration des trajets chez la fourmi *Cataglyphis fortis*.*

A : Déplacement tortueux de la fourmis à la recherche de nourriture (environnement sansrepère) puis retour direct au nid par integration du trajet initial. B : Contournement d'obstacle sur le chemin de retour et adaptation de la trajectoire, grâce à l'integration dutrajét. C :Une fois arrivée au point F, l'experimentateur déplace passivement la fourmis de 20 m vers l'ouest : contrairement au contournement d'obstacle, ici la fourmism n'adapte pas sa trajectoire et reviens en N' au lieu de N.. (d'après Wehner et Wehner 1990,et. Wehner et Srinivasan 1981)

(Pour review voir (Etienne and Jeffery 2004)

Par rapport à ces différentes stratégies de navigation, la carte cognitive est plus complexe à établir et plus lente à utiliser, mais elle a l'avantage d'être indépendante d'un but (et donc peut être utilisée pour des buts différents) et de pouvoir s'adapter à des modifications de l'environnement (ex expérience de Tolman) Tableau 1

Tableau 1 : Comparaison d'une orientation selon la route par rapport à une orientation grâce à une carte cognitive (d'après (Tolman 1948; Zhu, Wang, and Wang 2013)

	ROUTE	CARTE COGNITIVE
Motivation	Le stimulus final est le but (la route est indissociable de ce but)	La carte est construite indépendamment du but
Flexibilité	Peu flexible : retentissement en cas d'altération	Très flexible : peu influencé par le bruit et les altérations
Vitesse	Rapide	Faible
Information	Peu de contenu	Beaucoup de contenu
Usage	Facile	Complexe (codage multiple et complexe)
Manipulation	Faible	Possibilité de comparaison des cartes et des lieux

2.2.2.3 *La carte cognitive est formée et stockée dans la région hippocampique*

2.2.2.3.1 Base cellulaire de la carte cognitive

Le concept de carte cognitive a été renforcé par la découverte successive de 4 types de cellules sensibles aux informations spatiales et toutes situées dans la région hippocampique :

- Les place cells ou cellules de lieu, s'activent lorsque l'animal se situe dans une zone particulière de l'espace.(O'Keefe 1976). Les cellules de lieu sont présentes principalement dans CA1 (pyramidal cells), et CA3 (pyramidal cells), mais aussi le gyrus denté (granule cells), le subiculum (pyramidal cells), le parasubiculum, le cortex entorhinal et le cortex postrhinal (Brown and Taube 2007) (Figure 34 et Figure 35)
- Les grid cells ou cellules en grilles s'activent lorsque l'animal est situé dans plusieurs zones de l'environnement situées à équidistance les unes des autres et forment un maillage de triangle équilatéraux.(Fyhn et al. 2004). Les grid cells ont été trouvés dans le cortex entorhinal médial et latéral. (Figure 34 et Figure 35)
- Les border cells ou cellules frontières s'activent lorsque l'animal approche un des bords de son environnement.(Solstad et al. 2008). Elles sont trouvées dans le cortex entorhinal médial, le parasubiculum et le postsubiculum. (Figure 35)
- Les head direction cells ou cellules d'orientation de la tête s'activent lorsque la tête est orientée dans une direction particulière (Taube 1998). Les cellules d'orientation de la tête sont retrouvées dans le cortex entorhinal médial, le parasubiculum et le postsubiculum, mais aussi le thalamus (noyau anterodorsal, laterodorsal, anteroventral) et les cortex postérieur pariétal, rétrosplénial et préfrontal médial. (Taube 2007)

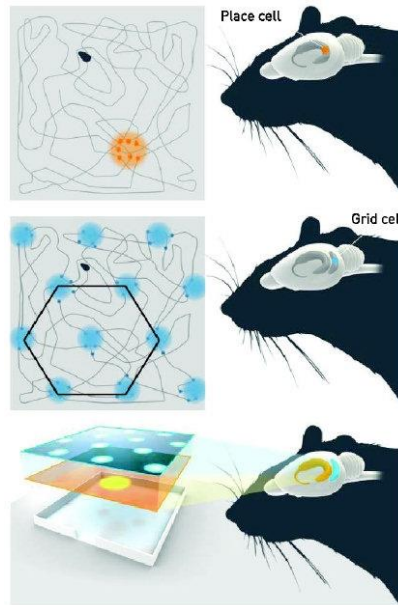


Figure 34 : Représentation des cellules de lieu de l'hippocampe (place cells) et des cellules en grille (Grid cells) du cortex entorhinal et formation des cartes cognitive par la région hippocampique (d'après Nobelprize.org)

Figure 35 : Représentation des zones de l'environnement où s'activent 3 types de cellules impliquées dans les cartes cognitives : A : Cellules de lieu enregistré dans CA1, s'activent à un seul endroit ; B : Cellules en grill du cortex entorhinal s'activant selon un schéma de triangle équilatéraux ; C : Cellule frontière s'activant en bordure de l'environnement. Les limite de la zone d'activation sont rectiligne lorsque l'environnement est carré (carré orange) et deviennent arrondi lorsque l'environnement est circulaire (cercle bleu) (d'après (Bush, Barry, and Burgess 2014))

2.2.2.3.1.1 Les cellules de lieu

Les cellules de lieu (Place cells) découvertes en 1971 par John O'Keefe et John Dostrovsky (O'Keefe & Dostrovsky, 1971), constituent encore aujourd'hui l'argument majeur de l'implication de l'hippocampe dans le traitement des informations spatiales. Ces cellules pyramidales des champs CA1 et CA3 sont des sortes de « cellules GPS » qui déchargent dans une zone spécifique de l'environnement où se trouve l'animal.

La zone de l'environnement où la cellule de lieu s'active est appelée « champs de lieu » (place field) par analogie aux champs récepteurs des cellules du cortex visuel décrites par Hubel & Wiesel (1959). Mais dans le cas du champ récepteur visuel le stimulus visuel est clairement à l'origine de l'activation, tandis que dans le cas des cellules de lieu, c'est la localisation de l'animal et non un stimulus sensoriel précis qui est responsable de l'activation. Les premières études visant à isoler ces caractéristiques montrent clairement la complexité et la diversité des réponses enregistrées (O'Keefe & Conway, 1978), ce qui reflète la diversité des entrées du système hippocampique, mettant en évidence l'intégration multimodale qui prédomine dans cette structure. S'il est encore difficile aujourd'hui d'expliquer de manière exhaustive "why place cells fire where they fire ?" (O'Keefe & Conway, 1978), plus de trente ans de recherche sur ce modèle cellulaire ont permis d'établir les caractéristiques essentielles de la décharge de ces neurones pyramidaux.

2.2.2.3.1.1.1 Propriétés des cellules de lieu

Les cellules de lieu représenteraient 40 à 70% des cellules pyramidales de l'hippocampe (Muller et al., 2001). La proportion de cellules pyramidales de CA1 actives et spatialement sélectives dans un environnement donné est de l'ordre de 30 à 40% (Wilson & McNaughton, 1993). Ces cellules se trouvent aussi bien dans les champs ammoniques CA1 et CA3 de l'hippocampe dorsal (O'Keefe and Dostrovsky 1971) que dans ceux de l'hippocampe ventral (Poucet, Thinus-Blanc, and Muller

1994)(Poucet et al., 1994 ; Jung et al., 1994). Ces cellules de lieu possèdent une signature électrophysiologique particulière décrite par Ranck (1973) sous le terme de complex spike cells, c.-à-d. que ces cellules pyramidales émettent des bouffées de deux à sept potentiels d'action avec des intervalles interspike variant de 1.5 à 6 ms, durant lesquelles l'amplitude des potentiels émis décroît. Bien que ces bouffées d'activité peuvent ne pas être observées durant les périodes d'enregistrement (et notamment pendant que l'animal est éveillé). L'autre population neuronale que l'on trouve au niveau hippocampique, la population de cellules thêta (classe fonctionnelle correspondant aux interneurons hippocampiques d'un point de vue morphologique), ne présente pas ces caractéristiques.

2.2.3.1.1.2 Caractéristiques et distribution des champs d'activité

Une cellule de lieu présente généralement un seul champ de lieu dans un environnement ouvert et relativement simple, telle une arène circulaire, mais dans des dispositifs plus complexes, tels les labyrinthes radiaux, il n'est pas rare de trouver des cellules possédant plusieurs champs d'activité (Muller et al., 1994). Ces champs peuvent être de forme et de taille extrêmement variées, ces deux aspects étant directement dépendants de la structure du dispositif et de la position du champ à l'intérieur de ce même dispositif. Dès lors, on trouve des champs en forme de croissant lorsque la cellule est enregistrée dans une arène circulaire et que le champ est collé à la paroi, et, lorsque le dispositif est rectangulaire, les champs adoptent une forme plus allongée (Muller & Kubie, 1987 ; O'Keefe & Burgess, 1996). De même, la proximité d'objets influe sur la fréquence de décharge des cellules de lieu, ces dernières ayant une fréquence de décharge plus élevée que les cellules de lieu dont le champ est éloigné de cet indice (Olypher et al., 2002).

2.2.2.3.1.1.3 Contrôle sensoriel de l'activité des cellules de lieu

La nature du contrôle sensoriel sur l'activité des cellules de lieu reste incomplètement résolue. Néanmoins, de nombreuses études ont montré que cette activité était contrôlée par la présence d'indices dans l'environnement de l'animal, quelle que soit la nature de ces indices. Il semblerait que le système hippocampique soit hautement opportuniste pour ancrer une représentation spatiale d'un environnement donné. Le premier travail visant à explorer de manière systématique le contrôle multisensoriel de l'activité des cellules de lieu est celui de O'Keefe & Conway (1978). Ces auteurs ont enregistré l'activité des cellules de lieu alors que l'animal devait se rendre dans un bras particulier d'un labyrinthe en forme de T, avec quatre indices de nature différente (à savoir, une lumière, une carte, un ventilateur et un haut-parleur) placés autour du dispositif. Ce travail montre pour la première fois qu'une rotation complète des indices entraîne une rotation équivalente des champs d'activité. Ces mêmes champs sont également sensibles au retrait des indices dont la suppression totale entraîne une perturbation profonde de l'activité, tandis que la suppression partielle des indices, quelle que soit leur nature, ne provoque pas de modification. Autrement dit, ce travail princeps ne parvient pas à démontrer la prévalence d'une modalité sensorielle particulière dans le contrôle de l'activité des cellules de lieu. Dans ce type d'étude, tous les indices permettent un contrôle en ligne de l'activité des cellules de lieu, c.-à-d. que les indices sont toujours présents alors que l'animal est en train de résoudre la tâche spatiale. Si l'on s'intéresse maintenant à la capacité des cellules de lieu à traiter ce type de tâche uniquement sur la base d'informations mnésiques (et non plus simplement sensorielles, du fait du retrait de tous les indices environnementaux), on constate que les champs d'activité restent stables au cours du temps, pourvu que l'animal ait été confronté lors du premier essai à un environnement structuré. Ce type d'expérience a été réalisé par O'Keefe & Speakman (1987), et ces auteurs montrent clairement que les cellules de lieu peuvent utiliser des informations d'origine purement mnésique pour résoudre une tâche spatiale.

Les informations visuelles

Toujours dans l'optique d'isoler les modalités sensorielles capables d'orienter l'activité des cellules de lieu, Muller & Kubie (1987) ont développé un modèle comportemental extrêmement simple, consistant à enregistrer l'activité hippocampique alors que l'animal explore le sol d'une arène circulaire à la recherche de nourriture. Le seul indice visuel orientant la représentation de l'environnement consiste en une carte blanche située à la périphérie de l'arène et couvrant 100°. Le dispositif est isolé du reste de la pièce par un rideau, permettant ainsi de minimiser les autres indices contenus dans la pièce. La rotation de cet indice est suffisante pour entraîner une rotation des champs d'activité équivalente, permettant ainsi de conclure que cette carte exerce un contrôle sur l'activité des cellules de lieu. Une autre étude menée par Cressant et al. (1997) montre que ce contrôle peut être exercé par une configuration triangulaire isocèle d'objets, mais uniquement lorsque ceux-ci sont placés en périphérie du dispositif. En effet, lorsque les objets sont placés, toujours suivant une configuration isocèle, mais cette fois au centre de l'arène, les champs d'activité deviennent indépendants de cette configuration, laissant penser que le système hippocampique n'utilise plus ces indices pour ancrer la représentation spatiale de l'environnement. L'arrangement géométrique des indices est également important pour assurer un contrôle sur les champs d'activité. Si les objets sont placés non plus en triangle isocèle mais en configuration équilatérale, alors certains champs développent une instabilité vis-à-vis de cette configuration (Cressant et al., 1999). Ces résultats suggèrent que la présence de plusieurs axes de symétrie rend ambiguë la discrimination spatiale des cellules de lieu, comme si les caractéristiques intrinsèques des objets n'étaient pas prises en compte. L'asymétrie de la configuration d'objet permet alors un meilleur ancrage de la décharge positionnelle des cellules de lieu.

Les informations olfactives et tactiles

Les informations visuelles semblent être utilisées de manière prépondérante par le système de cellules de lieu. Cependant, quand ces informations ne sont pas présentes, les cellules de lieu utilisent d'autres modalités sensorielles pour ancrer leur activité spatiale. Ainsi, si l'animal se trouve dans un environnement éclairé, le passage à l'obscurité n'entraîne pas de modifications systématiques de l'activité des cellules de lieu. La position des champs d'activité peut demeurer stable pendant un certain laps de temps, ce qui implique l'utilisation d'autres sources d'informations ou l'expression de la mémoire pour compenser l'absence d'informations visuelles (Quirk et al., 1990). L'utilisation des informations olfactives apparaît comme primordiale pour compenser le déficit d'informations visuelles afin d'assurer la stabilité des champs d'activité. L'étude de Save et al. (2000) montre que les informations idiothétiques (liées au mouvement propre de l'animal) à elles seules, en l'absence d'informations visuelles et olfactives, ne suffisent pas à maintenir stables les champs d'activité. De même, les informations tactiles peuvent être suffisantes pour générer une activité de type cellule de lieu en l'absence d'informations visuelles. L'étude de Save et al. (1998) montre que ces informations sont suffisantes chez des rats aveugles (énucléés avant l'ouverture des yeux), qui ont tendance, par rapport à des animaux normaux, à faire plus de contacts avec les objets permettant d'orienter l'environnement.

Les informations idiothétiques

Les informations fournies par les mouvements propres de l'animal lors de ses déplacements dans son environnement jouent également un rôle important sur l'activité des cellules de lieu hippocampiques. Ces informations sont complémentaires des autres informations sensorielles. Le lien entre les cellules de lieu et l'utilisation des informations idiothétiques a été établi en montrant

que leur activité pouvait être contrôlée par des informations d'origine vestibulaire (Hill & Best, 1981 ; Sharp et al., 1995 ; Knierim et al., 1998). Lors de l'établissement d'un conflit entre les informations vestibulaires et visuelles, les champs d'activité des cellules de lieu peuvent changer de position (Rotenberg & Muller, 1997). Des expériences plus spécifiques ont permis de mettre en évidence que l'activité des cellules de lieu pouvait être contrôlée par plusieurs cadres de référence, en particulier par le point de départ de l'animal dans le dispositif. Dans ce dernier cas, chaque visite au point de départ permet à l'animal de corriger les erreurs de calcul entre la position mémorisée et la position réelle (Gothard et al., 1996). Ainsi, l'utilisation de l'intégration de trajet doit permettre à l'animal de maintenir la stabilité spatiale des champs d'activité par rapport à un point de référence, en l'absence d'informations allothétiques. Lorsque les repères environnementaux sont enlevés du dispositif, ou lorsque la pièce expérimentale est plongée dans l'obscurité, la position des champs d'activité peut rester stable pendant plusieurs minutes (O'Keefe & Conway, 1978 ; Muller & Kubie, 1987 ; O'Keefe & Speakman, 1987 ; Quirk et al., 1990). Cette conservation temporaire de l'activité de décharge suggère que les rats utilisent des informations d'origine vestibulaire et proprioceptive liées à leurs mouvements. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, les animaux doivent aussi disposer d'informations allothétiques (visuelles, tactiles ou olfactives) permettant la correction des erreurs computationnelles inhérentes au système de calcul de la position, reposant sur les informations de mouvement, de manière à maintenir à jour leur position dans le dispositif (Save et al., 1998, 2000 ; Paz-Villagrán et al., 2006).

En conclusion, l'ensemble de ces études montre clairement que le système des cellules de lieu intègre des informations multimodales et qu'il est capable de réaliser des traitements complexes lui permettant une utilisation flexible des indices environnementaux dont il dispose. Ce système fortement opportuniste est donc capable d'élaborer et de maintenir les représentations de la position de l'animal, spécifique à chaque environnement. L'ensemble de ces remarques sur le contrôle sensoriel de l'activité des cellules de lieu montre que cette activité émerge sur la base d'interactions multimodales ; la seule question d'importance à ce sujet aujourd'hui est de

savoir comment ces modalités interagissent pour générer une activité aussi complexe que celle des cellules de lieu.

2.2.2.3.1.2 Cellules de direction de la tête

Les cellules de direction de la tête (HD) constituent la seconde grande classe de cellules dont l'activité est spatialement modulée. Ces cellules de direction ont été initialement découvertes par James B. Ranck Jr. (Ranck, 1984) dans les couches profondes du présubiculum dorsal, et possèdent la particularité de ne décharger que suivant la direction dans laquelle la tête de l'animal se trouve dans le plan horizontal, quelle que soit sa position.

2.2.2.3.1.2.1 Propriétés des cellules de direction de la tête

La propriété fondamentale de ces cellules est donc d'être purement directionnelle, leur pic d'activité n'étant pas limité à un endroit particulier de l'environnement, mais se trouvant en tout point de l'espace, suggérant un mode de fonctionnement de type compas. Dans le présubiculum dorsal, les cellules de direction déchargent sur un intervalle de ≈ 90 centré sur la direction préférée et présentent des préférences réparties de façon homogène pour toutes les directions de l'environnement (Taube et al., 1990a). La figure 2.4 montre un exemple de cellule de direction, le schéma de gauche (Figure 36 A) représente un environnement cylindrique utilisé pour l'enregistrement de cette activité. Cette cellule décharge chaque fois que le rat est orienté dans une direction spécifique, sans que sa position dans le dispositif importe. Le schéma du milieu (Figure 36 B) montre une représentation graphique de l'activité de décharge de la cellule (nombre de potentiels d'action émis par seconde en fonction de la direction de la tête de l'animal). Cette cellule a une forte activité de décharge quand la tête du rat est orientée dans une direction comprise entre 180° et 270° (avec un pic à 245°), mais est silencieuse quand la tête est orientée vers les autres directions.

L'activité de décharge peut être aussi représentée en utilisant un graphique polaire comme on peut voir dans le schéma de droite (Figure 36 C)

Figure 36: Exemple de cellule de direction de la tête. A Schéma représentant l'environnement servant à l'enregistrement de l'activité d'une cellule de direction. Dans cette tâche l'animal doit explorer son environnement à la recherche de nourriture distribuée de manière aléatoire sur le sol de l'arène. B Graphique représentant l'activité de décharge d'une cellule de direction suivant les différents angles de la tête. Cette cellule montre une décharge privilégiée pour un angle de 245°. C Graphique polaire de l'activité de décharge de la même cellule que précédemment. Modifié d'après Sharp et al. (2001)

En résumé, le système de cellules de direction de la tête contient des cellules qui répondent fortement à la direction à laquelle l'animal fait face, et peut donc servir comme une représentation directionnelle qui permet à l'animal de s'orienter dans l'espace.

2.2.2.3.1.2.2 Circuit des cellules de direction de la tête

Bien que les cellules de direction de la tête aient été initialement découvertes dans le présubiculum dorsal (Ranck, 1984 ; Taube et al., 1990a,b), d'autres études, plus récentes, ont montré l'existence de cellules aux propriétés comparables au niveau de régions étroitement connectées avec le présubiculum dorsal : le noyau thalamique anterodorsal (Taube, 1995a), le noyau thalamique laterodorsal (Mizumori & Williams, 1993), les noyaux mamillaires latéraux (Stackman & Taube, 1998),

et, plus récemment, le noyau tegmental dorsal de Gudden (DTN) (Sharp et al., 2001 ; Bassett & Taube, 2001), ainsi que dans des régions corticales connues pour jouer un rôle important dans les comportements spatiaux : le cortex pariétal (Chen et al., 1994a,b ; Chen & Nakamura, 1998) et le cortex rétrosplénial (Cho & Sharp, 2001 ; Chen et al., 1994b,a) (Figure 37.) De petites populations de cellules de direction de la tête ont également été observées dans le champ CA1 de l'hippocampe (Leutgeb et al., 2000) et le striatum (Wiener, 1993 ; Mizumori et al., 2000). Certains auteurs ont également rapporté une activité similaire dans le cortex cingulaire antérieur dorsal (CgAd) et dans l'aire précentrale motrice (Fr2) (Guazzelli et al., 2000). L'ensemble des travaux réalisés séparément par Jeffrey S. Taube et Patricia E. Sharp, a permis de mieux comprendre le sens du flux d'information entre les différentes structures cérébrales impliquées dans le système de direction de la tête. Des lésions bilatérales des noyaux mamillaires latéraux (LMN) suppriment le signal HD au niveau du noyau thalamique anterodorsal (ATN) (Blair et al., 1998, 1999 ; Tullman & Taube, 1998). De plus, des lésions du ATN suppriment à leur tour les signaux HD au niveau du présubiculum dorsal (Goodridge & Taube, 1997). Ces données suggèrent que le signal HD du LMN est crucial pour les aires se trouvant en aval de cette structure. Notons également que des lésions du présubiculum dorsal laissent intact le signal HD au niveau du ATN (Goodridge & Taube, 1997). D'autre part, des lésions du noyau vestibulaire suppriment également toute activité directionnelle au niveau du ATN (Stackman & Taube, 1997). Le rôle d'autres structures dans l'activité des cellules de direction de la tête est moins clair : des lésions du noyau thalamique laterodorsal ne suppriment pas l'activité des cellules dans le présubiculum dorsal (Golob et al., 1998). De même, les cellules de direction du noyau thalamique anterodorsal fonctionnent encore après des lésions du cortex rétrosplénial, mais leur stabilité directionnelle est altérée (Bassett & Taube, 1999). Un argument supplémentaire que le LMN et le DTN génèrent le signal des cellules de direction de la tête, provient de l'analyse des dynamiques temporelles de ces signaux entre différentes structures. Plus spécifiquement, les cellules de direction du ATN sont légèrement anticipatrices (20 ms) de la direction future de la tête de l'animal (Blair & Sharp, 1995). De manière intéressante, les cellules du présubiculum dorsal ne présentent pas cette

activité anticipée ; elles apparaissent bien mieux corrélées avec la direction instantanée de la tête de l'animal (Blair & Sharp, 1995). En conclusion, les cellules HD dans le LMN présentent une anticipation plus élevée que celle observée pour les cellules HD du ATN. Ces cellules anticipent la future direction de 40 ms à 95 ms (Blair et al., 1998 ; Stackman & Taube, 1998). De fait, au cours de la voie LMN – présubiculum dorsal en passant par le ATN, on observe un degré d'anticipation de l'activité des cellules de direction de moins en moins important. Ces résultats semblent donc indiquer que le signal de direction prendrait naissance dans les connexions existant entre le noyau tegmental dorsal (DTN) et les noyaux mamillaires latéraux (LMN), ce signal serait transmis par la suite au noyau thalamique anterodorsal et finalement au présubiculum dorsal. Du point de vue des réponses neuronales rencontrées dans ces structures, on peut noter que le LMN possède, en plus de cellules de direction de la tête définies au sens classique, des cellules combinant une information directionnelle et une information sur la vélocité angulaire de la tête de l'animal (Stackman & Taube, 1998). Ces cellules, aujourd'hui appelées AHV (Angular Head Velocity), présentent une sélectivité directionnelle combinée à une fréquence de décharge différentielle selon que le mouvement est horaire ou antihoraire (voir pour exemple la figure 5 de Sharp et al. (2001)). Les cellules AHV sont également présentes au niveau du DTN, du noyau prepositus et du noyau vestibulaire médian (Figure 37) (pour revue, voir (Taube 2007; Cullen and Taube 2017)).

Figure 37 : Représentation des régions contenant des cellules de direction de la tête (HD cells) et des cellules de vélocités angulaire de la tête (AHV) à l'origine du signal de direction de la tête (d'après (Cullen and Taube 2017))

2.2.2.3.1.2.3 Influence des informations sensorielles sur l'activité des cellules de direction de la tête

Tout comme les cellules de lieu, les cellules de direction de la tête sont sensibles aux manipulations environnementales. Par exemple, dans un dispositif similaire à celui utilisé pour l'enregistrement de l'activité des cellules de lieu, une rotation de l'indice visuel réalisée en l'absence de l'animal entraîne une rotation équivalente de l'angle de décharge préféré des cellules de direction de la tête (Taube et

al., 1990b). Il existe néanmoins une différence majeure concernant les expériences de remapping. Les cellules de direction de la tête sont par exemple plus stable que les cellules de lieu lorsque l'environnement change : deux cellules de lieu actives dans un environnement, peuvent décharger de façon toutes deux différentes dans un autre environnement. Pour les cellules de direction de la tête, même si leur direction préférée change, l'angle entre la direction préférée des deux cellules restera le même quel que soit l'environnement. De plus, à la différence des cellules de lieu, les cellules de direction ne sont jamais silencieuses dans un nouvel environnement. En revanche, une rotation passive de l'animal maintenu en contention par l'expérimentateur provoque une absence totale de décharge des cellules de direction de la tête, ce qui suggère la nécessité d'une entrée motrice volontaire pour activer ces cellules (Knierim et al., 1995). Ce résultat est comparable à celui déjà observé pour les cellules de lieu (Foster et al., 1989). Les cellules de direction intègrent également des informations angulaires liées au mouvement de la tête, Stackman & Taube (1998) ayant montré que des lésions du système vestibulaire provoquent une perte du signal directionnel au niveau des cellules thalamiques. Certains auteurs parlent d'intégration de trajet angulaire par analogie à l'intégration de trajet (path integration) utilisée par certains animaux pour naviguer dans leur environnement. En effet, Blair & Sharp (1996) ont montré que dans un environnement visuellement ambigu, dont les indices visuels situés en périphérie ne renvoient aucune information directionnelle, les cellules de direction de la tête déchargent toujours suivant une direction privilégiée, mais avec un décalage angulaire suivant le point d'entrée de l'animal dans le dispositif (Figure 38).

Figure 38 : En l'absence de repères visuels clairs, la cellule de direction de la tête s'active en fonction du lieu d'entrée dans l'environnement. En bleu, le rat commence à droite (3 heure) et la cellule s'active pour une orientation de la tête à 20°; en rouge le rat commence à 6 heure (vers le bas sur le schéma vu du haut) et la même cellule s'active pour une orientation de tête vers 120°.

2.2.2.3.1.2.4 Relations entre les cellules de direction de la tête et les cellules de lieu hippocampiques

Comme nous l'avons vu plus haut, les cellules de lieu et les cellules de direction de la tête sont sensibles aux manipulations environnementales, reposant essentiellement sur des informations de nature visuelle ou idiothétique. De manière plus générale, l'ensemble des travaux électrophysiologiques conduits sur ces deux types cellulaires montrent de nombreuses similitudes entre ces deux populations neuronales. Les travaux de James J. Knierim (Knierim et al., 1995, 1998) permettent de montrer que les manipulations environnementales perturbent de manière coordonnée l'activité des cellules de lieu et celle des cellules de direction, laissant supposer que ces deux systèmes font partie d'un seul et même réseau fonctionnel global de traitement des informations spatiales.

2.2.2.3.1.3 Grid cells du cortex entorhinal

Les populations neuronales représentées par les cellules de lieu et les cellules de direction de la tête, possèdent toutes deux une activité spatiosélective bien déterminée, chacune d'entre elles agissant de concert au sein d'un réseau neuronal incluant de nombreuses structures, tant corticales que sous-corticales. Les deux types de cellule présentent des propriétés complémentaires dans l'établissement d'une représentation spatiale de l'environnement, mais le fait que des signaux de nature positionnelle et directionnelle soient générés dans des structures séparées suggère qu'une troisième structure pourrait combiner ces deux types d'information. Des études récentes, conduites au Centre de Biologie de la Mémoire à Trondheim sous la direction de Edvard I. et May-Britt Moser, ont démontré l'implication du cortex entorhinal, et plus particulièrement de l'aire médiane (MEA), dans une telle fonction (Fyhn et al., 2004 ; Hafting et al., 2005 ; Sargolini et al., 2006b).

2.2.2.3.1.3.1 Propriétés des grid cells

Les premières études visant à montrer une activité spatiosélective au sein du cortex entorhinal (Quirk et al., 1992) ont rapporté l'existence de cellules dont les champs d'activité étaient faibles et diffus, suggérant que les signaux de type cellule de lieu observés au niveau hippocampique (présentant une modulation spatiale beaucoup plus fine) étaient générés au sein même de ce réseau hippocampique. Les cellules entorhinales enregistrées dans cette étude étaient situées exclusivement dans la partie ventrale-intermédiaire du cortex entorhinal médian. Les études plus récentes de Fyhn et al. (2004) montrent en revanche une activité spatiosélective importante des cellules du cortex entorhinal médian, mais localisée cette fois-ci dans la partie dorso-médiane. Ces

cellules, aujourd'hui appelées grid cells, présentent un pattern régulier d'activation dans lequel les multiples champs d'activité d'une cellule sont disposés de manière à former une grille à maille triangulaire, couvrant ainsi l'ensemble de l'environnement exploré par l'animal. (Witter & Moser, 2006)

Les grilles de cellules voisines sont légèrement excentrées les unes par rapport aux autres, de telle sorte que toutes les localisations potentielles au sein d'un environnement donné sont représentées par un sous-ensemble de grid cells. Les grid cells co-localisées possèdent un espacement entre les champs et une orientation de grille identiques, mais l'espacement augmente progressivement le long de l'axe dorso-ventral du cortex entorhinal médian. Contrairement aux propriétés d'espacement et d'orientation des grilles, la phase (i.e. le décalage relatif entre les sommets (vertices) des grilles de différentes cellules co-localisées), est distribuée de manière aléatoire. Ces différences de phase pourraient être à l'origine de l'absence de topologie observée pour des cellules de lieu hippocampiques enregistrées sur une même électrode (Sargolini & Moser, 2007 ; Redish et al., 2001). Néanmoins, cette différence de phase est constante, et donc indépendante de la nature de l'environnement dans lequel l'animal se trouve (Fyhn et al., 2007), suggérant ainsi l'utilisation de ces représentations comme système de coordonnées universelles. Ce type de représentation dynamique de la position dans l'espace nécessite l'intégration de données portant à la fois sur la localisation, la direction et la distance. Les cellules du cortex entorhinal médian présentent des caractéristiques pouvant répondre à ces trois critères, Sargolini et al. (2006b) ayant montré que cette structure possède aussi bien des grid cells, des cellules de direction de la tête, que des cellules combinant les deux propriétés. Ces dernières cellules, appelées conjunctive cells, et les cellules de direction de la tête sont situées principalement dans les couches III et V du cortex entorhinal médian. Ces couches sont une des cibles principales des projections en provenance du présubiculum (Wouterlood et al., 2004) qui sont probablement à l'origine du signal directionnel observé au niveau du MEA. Ces trois types cellulaires sont également sensibles à la vitesse de déplacement de l'animal (Sargolini et al., 2006b). En d'autres termes, le cortex entorhinal médian reçoit et exprime toutes les composantes

translationnelles et directionnelles indispensables au calcul d'une représentation métrique de la position dans l'espace continuellement mise à jour.

2.2.2.3.1.3.2 Influence des informations sensorielles sur l'activité des grid cells

Une des propriétés fondamentales des grid cells réside dans leur activation universelle, indépendamment de la nature de l'environnement dans lequel se trouve l'animal. Contrairement aux cellules de lieu, les champs d'activité des cellules entorhinales présentent le même pattern quels que soient les repères environnementaux, suggérant l'utilisation d'une seule et même représentation neuronale dans tous les environnements. Ces champs d'activité se maintiennent également en l'absence totale de lumière et apparaissent quasi instantanément lorsque l'animal est introduit dans un environnement. Néanmoins, une rotation des indices visuels placés en périphérie du dispositif d'enregistrement entraîne une rotation équivalente de l'orientation générale des grilles d'activité. Il apparaît donc que les repères environnementaux sont pris en compte par le système des grid cells pour aligner et orienter leurs représentations, permettant ainsi d'assurer la stabilité des représentations au cours des présentations successives d'un même environnement. Il semblerait que ce sont les paramètres de distance et de direction du mouvement propre de l'animal qui sont à la base des calculs positionnels du système. En résumé, la structure régulière des champs d'activité des grid cells, ainsi que leur relative indépendance vis-à-vis des repères environnementaux, permettent de fournir une métrique à un système global de navigation (Hafting et al., 2005 ; Fuhs & Touretzky, 2006 ; McNaughton et al., 2006). Ce calcul des distances serait basé sur l'intégration de trajet, ce que confirment les études de Parron & Save (2004) mettant en évidence une incapacité des animaux lésés au niveau entorhinal à retrouver un chemin de retour sur la base de cette intégration.

2.2.2.4 L'intégration du trajet dépend-elle des cartes cognitives ?

Les relations entre le système d'orientation par intégration du trajet et les cartes cognitives hippocampiques est encore sujet à débat. D'un côté l'intégration du trajet fait appel à l'orientation de la tête dont les cellules prédominent dans la région hippocampique (Taube 1998, 2007) et l'intégration du trajet est perturbée en cas de lésion du fornix ou de l'hippocampe (Whishaw, Cassel, and Jarrad 1995; Maaswinkel, Jarrad, and Whishaw 1999; Whishaw et al. 2001) ; mais d'autres études retrouvent une bonne intégration du trajet chez des animaux hippocampectomisés (Alyan and McNaughton 1999)

(voir pour Review (Etienne and Jeffery 2004))

2.2.3 Représentation temporelle dans l'hippocampe

Le premier élément évoquant une représentation du temps dans l'hippocampe, est l'implication fondamentale de cette région du cerveau dans la mémoire épisodique et donc une représentation des évènements comme appartenant au passé (Barbas 2000). Plus précisément, la notion d'une représentation du *temps relatif* apparaît en découvrant que des activités séquentielles de cellules de lieu étaient stockées dans l'hippocampe, "compressées" par les oscillation thêta et pouvaient être rejouées durant certains stades de sommeil ou certains état de conscience éveillée (O'Neill et al. 2010; Carr, Jadhav, and Frank 2011). Enfin des "cellule de temps" ont été découvertes dans l'hippocampe (Pastalkova et al. 2008; Itskov et al. 2011). Ces cellules de temps représentent le temps qui s'écoule en s'activant régulièrement selon une séquence qui leur est propre. Cette activité régulière n'est pas isolée dans la cellule comme le serait le pacemaker du tissu nodal ou une horloge, mais s'organise en réseau au sein de l'hippocampe (Figure 39).

Les cellules en grilles pourraient également jouer un rôle dans la représentation du temps, lors du déplacement de l'animal (Kraus et al. 2015). En effet, les cellules en grilles pouvant donner une évaluation de la vitesse et les cellules de lieu une évaluation de la distance, une notion de durée peut apparaître (durée du temps = distance / vitesse). Le fait que la représentation du temps et de l'espace puisse avoir lieu dans la même région du cerveau et utiliser des mécanismes communs rendrait l'espace et le temps biologiquement indissociables. Ce concept rappelle fondamentalement celui d'Espace-temps conceptualisé en physique par Albert Einstein dans sa théorie de la relativité (Friedman 2014).

Figure 39 : En faisant courir des rat sur un tapis roulant, (Kraus et al. 2013) montrent que les "cellule de temps de l'hippocampe répondent bien à la durée, et non à la distance parcourue. Illustration d'après (Rowland and Moser 2013)

3 Synthèse du cadre théorique

La région hippocampique est une structure anatomique complexe et fascinante dont la connaissance a explosé ces 50 dernières années grâce l'étude approfondie de sa microanatomie, de la physiologie de ses cellules et de sa fonction. La complexité des connexions intrinsèques et extrinsèques à la région hippocampique, reste difficile à comprendre. L'influence du système vestibulaire sur l'hippocampe est démontré par plusieurs études, mais le mécanisme de cette influence a été encore peu étudié et reste donc mystérieux. Notre travail cherche à développer de nouveaux outils d'étude du système vestibulaire chez le rat, pour étudier la distribution de ses informations au niveau de l'hippocampe.

Travaux Expérimentaux

4 Introduction

Les travaux de cette thèse sont rassemblés en 7 études, présentées sous forme d'articles, dont 4 ont déjà été publiés :

- L'étude 1 présente le modèle de lésion vestibulaire chirurgicale chez le rat
- L'étude 2 discute le risque de coaguler l'artère stapédienne, dans le modèle animal chez le rat, mais aussi en cas de persistance de cette artère chez l'homme.
- L'étude 3 décrit l'anatomie et les voies d'abord sélectives des senseurs vestibulaires chez le rat
- L'étude 4 établit le modèle de stimulation électrique sélective des senseurs vestibulaires et étudie le réflexe vestibulo-oculaire spécifique de chaque senseur chez le rat.
- L'étude 5 cherche à démontrer une hypothèse évoquée dans l'étude 4, en mesurant l'angle entre le muscle oblique supérieur et l'axe optique de l'œil du rat.
- L'étude 6 synthétise les connaissances actuelles sur les voies anatomiques vestibulaires impliquées dans la cognition
- L'étude 7 étudie la projection des influx vestibulaires dans la région hippocampique, en analysant l'expression de la protéine cFOS par immunohistochimie.

5 ETUDE 1 / Mise au point d'un modèle de vestibulectomie chirurgicale chez le rat

5.1 Nécessité d'un modèle de lésion vestibulaire dans l'étude des relations vestibulo-hippocampique :

Les modèles lésionnels ont été une des premières techniques de traçage en neuroanatomie en étudiant la dégénération des fibres (Golgi 1879; Fink and Heimer 1967).

Actuellement, les techniques d'histochimie permettent d'analyser les modifications cellulaires dans une zone précise du système nerveux. Ainsi les modifications histochimiques de l'hippocampe suite à une lésion vestibulaire montrent l'influence du système vestibulaire sur les neurones ou les cellules gliales hippocampiques (Ping Liu et al. 2004; Y. Zheng, Smith, and Darlington 1999b; Lindsay et al. 2005).

Enfin le modèle lésionnel vestibulaire permet d'étudier l'influence du système vestibulaire sur les comportements liés à la région hippocampique. Ainsi les modifications de la mémoire spatiale ou des stratégies de navigations ont été étudiées grâce aux modèles de lésions vestibulaires chez le rat. (M.-L. Machado et al. 2014; Besnard et al. 2012; M. L. Machado et al. 2012; Y. Zheng, Darlington, and Smith 2004; Russell et al. 2003; Goddard et al. 2008; Y. Zheng, Darlington, and Smith 2006; Paul F Smith et al. 2010; Baek et al. 2010) pour review (Paul F. Smith, Darlington, and Zheng 2015)

La mise au point d'un modèle de lésion vestibulaire chirurgicale chez le rat a posé les bases du développement d'un modèle de lésion vestibulaire chimique chez le rat (Vignaux et al. 2012), facilitant la réalisation d'étude lésionnelle. Le développement de la chirurgie de l'oreille interne du

rat a également permis de développer secondairement un modèle de stimulation sélective des senseurs vestibulaires du rat.

5.2 Résumé français

La labyrinthectomie chez le rat a été réalisée la première fois en 1936 mais la technique de réalisation n'est pas clairement décrite ni les symptômes témoignant du succès de la technique. Ici nous proposons de décrire la technique de labyrinthectomie chez le rat en utilisant une voie d'abord ventrolatérale, avec préservation de l'artère stapédienne.

Méthodes

Vingt-cinq rats Wistar ont été opérés par voie d'abord ventrolatérale droite de la bulle tympanique, suivie d'une labyrinthectomie avec conservation de l'artère stapédienne. Les animaux ont été observés et testés cliniquement pendant 24 heures. Le lendemain de la chirurgie droite, la labyrinthectomie était répétée du côté controlatéral, suivi de 24h d'observation et de tests cliniques. Parallèlement, 25 autres rats ont servi de contrôle où la voie d'abord ventrale était réalisée, sans labyrinthectomie. Une analyse histologique du nerf vestibulaire a été réalisée chez 6 rats, 3 ou 7 jours après la labyrinthectomie, avec coloration argentique à la recherche d'une dégénérescence axonale.

Résultats

L'approche ventrolatérale a permis d'atteindre l'oreille moyenne et l'oreille interne en préservant les éléments nerveux et vasculaires tels que le nerf facial et l'artère stapédienne.

La labyrinthectomie unilatérale provoquait une skew déviation oculaire (e.i. œil ipsilatéral dévié ventralement / œil controlatéral dévié dorsalement), une torsion cervicale et une hypotonie homolatérale des membres avec hypertonie controlatérale. Les rats présentaient également des signes dynamiques marqués initialement par un roulement du côté de la lésion, puis des mouvements de rotation qui s'accroissaient lorsque l'animal était suspendu par la queue. La labyrinthectomie bilatérale entraînait une instabilité majeure, avec des oscillations amples du corps et de la tête. De plus les rats présentaient des comportements moteurs stéréotypés : ils cambraient leur tête vers l'arrière en étendant leurs membres antérieurs et réalisaient parfois dans cette position, une marche arrière rapide.

Conclusion

L'approche ventrolatérale est une technique efficace pour réaliser une chirurgie chez le rat. Les nombreux signes cliniques décrits dans les suites de cette technique, permettent à l'opérateur de contrôler l'efficacité de sa lésion.

The ventrolateral surgical approach to labyrinthectomy in rats: anatomical description and clinical consequences

M. Hitier · S. Besnard · G. Vignaux ·
P. Denise · S. Moreau

Received: 8 November 2009 / Accepted: 21 June 2010 / Published online: 4 July 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract Destruction of the inner ear in rats for medical research has been performed since 1936. Nevertheless, descriptions of the technique used and clinical analysis are poor and often involve coagulation of the stapedia artery. We suggest a description of a surgical ventrolateral approach to labyrinthectomy in rats, with preservation of the stapedia artery.

Methods Twenty-five Wistar rats were operated on via a right ventrolateral approach to the bulla, followed by labyrinthectomy with preservation of the stapedia artery. Clinical observation and tests were carried out from the time of the surgery until day one. Twenty-four hours after the surgery on the right side, the same surgery was performed on the left side, followed by clinical observation. Twenty-five other rats were used as controls, with sham surgery. Histologic analysis of the vestibular nerve with silver staining was performed in six rats 3 or 7 days after the labyrinthectomy.

Results The ventrolateral approach made it possible to reach the middle- and inner-ear with preservation of nervous and vascular elements such as the facial nerve and

stapedial artery. Unilateral labyrinthectomy induced ocular skew deviation, head torsion and limb asymmetry. Dynamic signs were first rolling, then rotation, which increased considerably during tail suspension. Bilateral labyrinthectomy produces instability with major body oscillation. Animals show head and neck dorsiflexion with limb extension, sometimes followed by fast backward walking.

Conclusion The ventrolateral approach is an efficient technique for surgical labyrinthectomy with stapedia artery preservation. Clinical analysis shows a wide range of signs to evaluate the functional destruction of the vestibular organ.

Keywords Anatomy · Rat · Ear · Labyrinthectomy · Vestibular syndrome · Lesion model

Introduction

The phylogenetic origin of the labyrinth probably comes from the protochordata's balance organ discovered in *Amphioxus*. The two vertical semi-circular canals appeared with agnathes (vertebrates without jaws), such as Ostracoderm fossils in the Devonian period (from –400 to –350 million years). The third canal (horizontal) also appeared in the Devonian period, with Gnathostomes (vertebrates with jaws). From these, two different evolutionary processes occurred: the first resulted in cartilaginous fish, such as sharks, with a common crus between the anterior and lateral canals. The second includes humans, from osseous fish with a common crus between the anterior and posterior canals [3].

To understand the vestibular system, animal models in which the vestibular organ is destroyed are needed.

M. Hitier (✉) · S. Moreau
Department of Anatomy, Medical School, University
of Basse-Normandie, Av cote de nacre, 14000 Caen, France
e-mail: hitier-m@chu-caen.fr

M. Hitier · S. Besnard · G. Vignaux · P. Denise
INSERM, ERI27, Univ Caen, 14000 Caen, France

S. Besnard · P. Denise
CHRU Caen, Explorations Fonctionnelles, 14000 Caen, France

M. Hitier · S. Moreau
ENT Head and Neck Surgery, University Hospital,
14000 Caen, France

This destruction can be performed either chemically, or with a surgical lesion, which is more specific.

Surgical labyrinthectomy was first described in pigeons in the nineteenth century by Pierre Flourens, a French anatomist and physiologist [2]. This kind of bird gave him easy access to the labyrinth, a very superficial organ in this species. In mammals, the vestibular organ is deeper and included within the petrous bone, requiring a much more difficult to master surgical approach. Nevertheless, Flourens succeeded in performing labyrinthectomies on young rabbits because of petrous bone that had not yet ossified [2].

In rodents, the first labyrinthectomy was performed in rats by T'ang and Wu [21]. In this species, the inner ear is surrounded by the stapedial artery during embryogenesis and this persists in adulthood [4]. Without a microscope, but using a basic spectacle frame and an electric lamp, T'ang succeeded in destroying the inner ear with a small chisel. Despite a prophylactic ligation of the common carotid artery, there was usually some bleeding. Most of the rats presented facial paralysis and some of them flocculus and paraflocculus lesions. Although T'ang described the clinical consequences of the labyrinthectomy very precisely, such surgical procedures cannot be considered specific to the labyrinth. Since T'ang, several studies have performed labyrinthectomies in rats, but the technique used and clinical analysis remain poorly described in the literature. Only one author has illustrated his technique [18], using a dorsal approach. But the latter required coagulation of the stapedial artery and "use of two different specific electrodes". Clinical analysis is restricted to basic (with facial nerve paralysis) and bilateral lesions [18]. A caudal approach has also been used by several authors, also with coagulation of the stapedial artery [8, 9, 11, 12, 15, 23]. The ventrolateral approach was probably used, with preservation of the stapedial artery [7, 10], but with poor description of the surgical procedure (limited to a dissection between "the digastricus posterior belly and stylohyoideus, without nerve section") [7]. Here we report labyrinthectomies in rats, with preservation of the stapedial artery, induced by ventrolateral surgery, and completed by a clinical evaluation of the symptoms after a uni or bilateral lesion.

Materials and methods

Animals

Experiments were carried out in accordance with the European Communities Council Directive 86/609/EEC as well as French law. Fifty male Wistar rats (245–385 g, Janvier, France) were group housed (5–6) under conditions

of constant temperature ($21 \pm 1^\circ\text{C}$) and humidity under a 24 h light–dark cycle (lights on 08:00–20:00) with food and water freely available. The rats were anesthetized with intra-peritoneal injections of ketamine (75 mg/kg) and diazepam (2.5 mg/kg) and additional doses were administered depending on whether there was any reappearance of the withdrawal reflex. The rats breathed spontaneously under anesthesia, and their body temperature was kept at 37°C using a rectal probe connected to a heating pad (Panlab, HB 101).

General procedure

All animals first underwent a right labyrinthectomy followed by clinical evaluation. A left labyrinthectomy was then performed 1 day later with clinical observation. A control group composed of 25 rats underwent the same surgical approach up to the opening of the bulla and removing the ossicles, but with no labyrinthectomy.

Surgical labyrinthectomy

We used the following surgical tools: scissors, microscissors, tissue forceps, microforceps, Paufigue forceps, Bonn forceps, pick, ear hook, microdrill, ear suction tube, blepharostat and baby-Surgical (FCI, Paris, France). The procedure was performed under binocular control (Leica S6D, Leica microsystems Ltd, Heerbrugg) and the images were taken using a digital analog Camera (Leica DFC 280).

The incision was made ventrally and slightly caudally from the auricle. The parotid gland was visualized and carefully moved to the anterior part of the incision (Fig. 1a). This foreground approach prevented lesions to the facial nerve (VIIth cranial nerve), which is located more dorsally and does not cross the parotid in rats.

A dissection was then made along the anterior border of the sternomastoid muscle down to the posterior digastric belly. During this dissection the facial nerve was located, in the caudal to cranial direction (Fig. 1b). The posterior facial vein and external carotid artery could also be seen in an anterior position. The paramastoid process of the occipital bone was located, as was the caudal insertion of the digastric posterior belly. The tympanic bulla (corresponding to the middle ear) was situated just anterior to this process. The ventral part of the bulla was partially hidden by the stylohyoid muscle, which had to be reclinated. The incision in the dorsolateral border of the bulla made it possible to open the external acoustic meatus below the facial nerve and to visualize the tympanic membrane (Fig. 1c).

The lateral wall of the tympanic bulla was then drilled, showing the inside of the middle ear, with the incus, stapes,

Fig. 1 **a** Left side: incision and dissection posterior to the parotid gland. **b** Left side: approaching the bulla between the caudal sternomastoid muscle (*SMM*) and posterior ventral digastric muscle (*DM*). The facial nerve (*FN*) is dorsal to the bulla. (*GAN* great auricular nerve). **c** Left side: incision in the dorsolateral border of the bulla opening the external acoustic meatus and making it possible to visualize the tympanic membrane

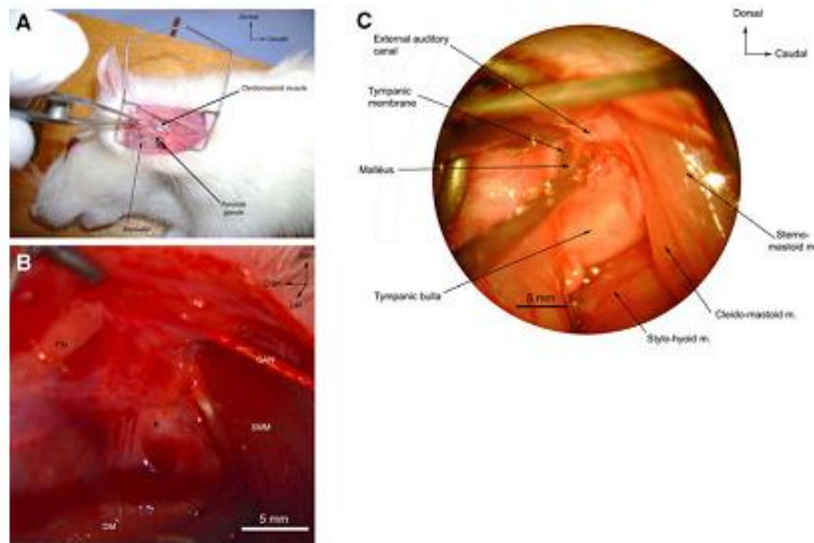
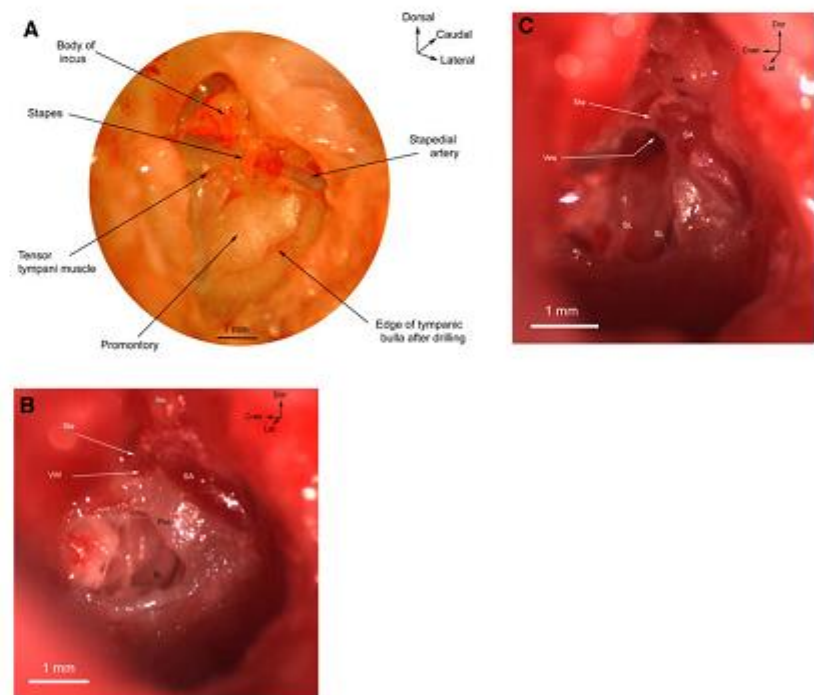


Fig. 2 **a** Inside the left tympanic bulla after drilling and removing the malleus. **b** Left side: drilling the promontory (*Pro*) showing inside the cochlea with the spiral lamina (*SL*). Dorsally is the vestibular window (*VW*), stapedial artery (*SA*) going through the stapes arch (*Sta*), articulated with the incus (*Inc*). **c** Left side: drilling under the stapes (*Sta*) and vestibular window leads to the vestibule (*Vex*) with preservation of the stapedial artery (*SA*)



stapedial artery, tensor tympani muscle and promontory (Fig. 2a).

The malleus was removed. The inner ear was then drilled starting from the promontory (Fig. 2b) and leading to the vestibule behind the vestibular window

(fenestra vestibuli) (Fig. 2c). Destruction of the membranous labyrinth was completed with a surgical hook. At the end, the vestibule was filled with oxidized cellulose polymer (Surgicel, Ethicon) and the skin sutured.

Clinical evaluation of the vestibular syndrome

Observation of the animals was carried out from the time of surgery to the day after. Several tests were performed, such as tail suspension, air righting reflex and contact inhibiting reflex [14].

Histological study of the vestibular system and VIIIth cranial nerve after surgery

At 3 and 7 days after the second labyrinthectomy, 6 rats were deeply anesthetized with urethane (150 mg/kg). Each animal was then intracardially perfused with 200 mL of phosphate-buffered saline (PBS; 0.1 M, pH 7.4) followed by 200 mL of 4% paraformaldehyde in phosphate buffer. Bony labyrinth was opened and examined with binocular loupe looking for residual membranous vestibule. The vestibular organs and brains were carefully removed. The vestibular organs were then stored in phosphate buffer solution pH = 7.4. The brains were postfixed in paraformaldehyde 4% for 2 h and then in sucrose solution 30%. The neural tissues were cut into 20- μ m coronal sections on a cryostat at -24°C and stored in a small box filled with PBS. Silver staining detected any degenerating somata, axons and terminals of the neurons as they became particularly argyrophilic. A silver staining kit (FD Neurosilver Kit II, FD Neurotechnologies) was used on free-floating sections, mounted on slices (Ultra Frost) with gelatin (Porcin Gelatin, Sigma) and observed with an analog microscope using an analog color camera (Zeiss Aviovert 135, Axovision 4.4 and CCD Camera Sony).

Results

Surgical procedure: ventral approach

The technical difficulty with the ventral approach is limited to positioning the retractor in such a way as to allow good exposure. With the blepharostat retractor, the ventral approach was performed in all 50 rats without any particular difficulties. Two major anatomical risks must be taken into account during this approach: the first is lesions to the facial nerve, which crosses the proximal part of the lateral side of the external auditory canal and must be carefully pushed aside. The second is lesions to the stapedia artery running along the caudal wall of the bulla and through the stapes. The ventral approach allowed us to open the bulla far from the stapedia artery and to check its position before opening the labyrinth. No cases of postoperative facial paralysis or hemorrhage were observed in any of the 50 rats.

Vestibular clinical symptoms after unilateral labyrinthectomy

Several signs were observed after unilateral labyrinthectomy: ocular signs, postural signs and dynamic signs.

Ocular signs

Two different ocular signs were observed: skew deviation and nystagmus.

Skew deviation Immediately after manual destruction of the labyrinth, 92% of the rats presented with skew deviation: the eye on the side with the lesion rose ventrally, while the opposite eye rose considerably in the dorsal direction (*Hertwig–Magendie phenomenon*) (Fig. 3a). This phenomenon occurred very early, even though the animals were under anesthesia. The skew deviation appeared very quickly after the lesion and could be used as an effective clinical sign of otolithic organ lesion [1]. The skew deviation was heightened if the animal was lying down on the non-operated side.

Nystagmus After recovery from anesthesia, nystagmus appeared in 46% of cases. The rapid phase of the nystagmus was rostral and dorsal for the eye on the lesioned side, and caudal and ventral for the opposite eye.

Postural signs

Postural signs were observed from head to tail: When the rats (88%) emerged from anesthesia, they presented head torsion with the operated ear tilted toward the ground (Fig. 3b). The head and neck also bent laterally, with the snout oriented toward the shoulder of the lesioned ear in 68% of the animals. This bending appeared with little delay after the head tilt. The head tilt observed in this case was also present in the trunk if the rat was maintained head down by the pelvis. The rat's body then twisted like a spiral around the axial axis. A few hours after the labyrinthectomy, the rats presented limb asymmetry (72%): on the labyrinthectomy side, limbs were in flexion and adduction while on the non-operated side there was extension and abduction of the limbs (Fig. 3b). The limb asymmetry was particularly evident if the rats were held by the pelvis with the head down. In this position, the animals also presented counterclockwise rotation of the tail.

Dynamic signs

Once the rats returned to a wake state, they exhibited a rolling motion toward the operated side (64%). This rolling started with head torsion followed by rotation of

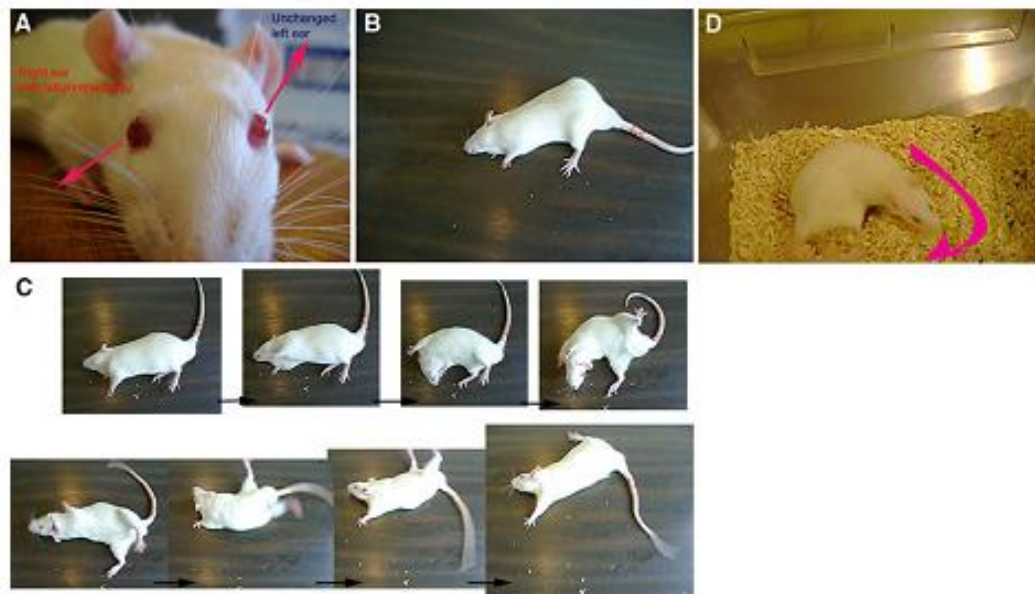


Fig. 3 **a** Ocular skew deviation after right labyrinthectomy. **b** Right labyrinthectomy: head torsion with the operated ear tilted toward the ground, and left limbs in extension and abduction. **c** Rolling motion

toward the operated side starting with head torsion followed by the upper thoracic area. **d** Right labyrinthectomy: rotation centered toward the operated side

the upper part of the thorax (Fig. 3c). The rolling motion started a few hours after the anesthesia, and disappeared when the animals were able to stand on their limbs again. Moreover, once the rats started walking again, they made a rotation centered on the operated side in 64% of cases (Fig. 3d).

Tail-hanging induced strong counterclockwise rotation in 96% of animals (Fig. 4a). Rotation was related to repetitive asymmetric ventroflexion, much stronger on the non-operated side (Fig. 4b).

Vestibular clinical symptoms after bilateral labyrinthectomy

Once the animals had awoken after the bilateral labyrinthectomy, their center of gravity was lower than in the controls, closer to the ground, exhibiting adduction of all four limbs. The first time they stood after recovering from the anesthesia, they were “drunk-like”, with considerable body oscillation, falling alternatively to the right or left. When the animals had just started walking, their feet stayed close to the ground, like a plantigrade, and with their limbs still in adduction. The animals presented broad, anarchic movements of the head and neck, sometimes stopped by fast hypertonic head dorsiflexion. With the latter occurring with the bilateral anterior and posterior limbs in extension, this induced fast backward walking (70%) (Fig. 5).

The tail-hanging test after the bilateral labyrinthectomy led to symmetric ventroflexion (Fig. 4c) which was maintained for several months after the surgery. However, if the anterior limbs touched the ground during the tail-hanging test, ventroflexion was inhibited.

Moreover, bilaterally labyrinthectomized rats showed inhibition of the air righting reflex (72%): when falling supine through the air, the control rats turned back around, landing on their feet [13, 14]. The rats with lesions stayed in the supine position and fell on their backs. These rats also presented a contact righting reflex change: when lying on their back with their feet touching an upper surface, normal rats will turn to stand back on their feet. After bilateral labyrinthectomy, the rats stayed on their backs.

Control group

No similar signs were reported in any of the 25 rats in the control group, after either unilateral or bilateral sham surgery.

Degeneration of the vestibular system and VIIIth cranial nerve vestibular system

Membranous labyrinth

No residual membranous vestibules were observed with binocular loupe.



Fig. 4 **a** Right labyrinthectomy: tail suspension triggering counterclockwise rotation. **b** Right labyrinthectomy: tail suspended rotation starts with an asymmetric ventroflexion. **c** Bilateral labyrinthectomy: ventroflexion



Fig. 5 Bilateral labyrinthectomy: head dorsiflexion occurred with bilateral anterior and posterior limb extension, sometimes followed by fast backward walking

VIIIth cranial nerve

Low to moderate metallic grains (silver staining) were observed all along the neuronal pathway within the brain stem projecting to the vestibular nuclei at 3 and 7 days

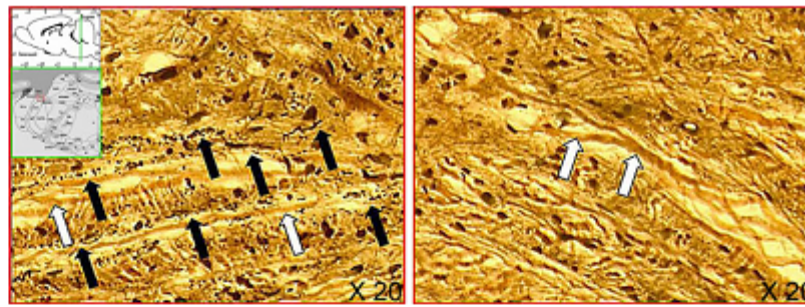
after the labyrinthectomy (Fig. 6). This finding showed that little axonal degeneration had occurred on this portion of the VIIIth cranial nerve driving vestibular inputs.

Discussion

Surgical approach

This study gives a precise description of a surgical technique for labyrinthectomies in rats. The ventral approach makes possible good exposure of the labyrinth, preserves the stapedia artery and seems to have been used frequently in previous studies requiring middle ear surgery in rats [6, 7, 10, 17, 19]. These three aspects lead us to believe that the ventral procedure is the most useful for labyrinthectomies in rats. Qiu [19] recently described a variant of the ventral approach with a paramedian skin incision. It induced more muscle trauma than our approach, which preserved all the muscles. This author retracted the submandibular gland laterally and went between the masseteric muscle rostrally and the pectoralis muscle caudally, cutting the digastric muscle in order to expose the bony wall of the tympanic bulla.

Fig. 6 Argylloric grains of silver staining (*black arrows*) observed 7 days after surgical labyrinthectomy at the level of the vestibular nuclei (*left picture*) and compared to controls (*right picture*). Notice the mix of degenerated (*black arrows*) and functional neurons (*white arrows*) (*left picture*) compared to the controls (*right picture*)



Two other approaches have been published in rats: a caudal approach and a dorsal approach. The caudal approach is similar to the posterior approach in man and has also been frequently used [8, 9, 11, 12, 15, 23]. In this procedure, the major disadvantage is the coagulation of the stapedia artery. The skin incision is caudal to the auricle and the sternomastoid insertion is removed to expose the mastoid. The mastoid is then drilled to open the caudal wall of the bulla. The stapedia artery is then coagulated. The opening of the vestibule usually starts at the lateral and superior ampulla [9, 11, 23]. Certain authors remove the stapes to facilitate access to the vestibule [8, 9, 23].

The last approach reported is the dorsal approach, described by Potegal [18]. The skin incision is performed at the most ventral point of the external auditory meatus, just anterior to the tragus. The cartilage is cut and the dissection exposes the tympanic membrane and ossicles, which are removed. The dorsal-caudal wall of the bulla is then drilled and the stapedia artery also coagulated. Potegal introduced an electrode into the vestibular window to destroy the vestibule. The major risk of this approach is the facial nerve during the blunt dissection. Potegal [18] effectively described several cases of facial paralysis in his experiment, attributed to dissection or coagulation.

Preserving the stapedia artery

Most authors coagulated the stapedia artery during the vestibulectomy. Nevertheless, the role of this artery in the inner ear and even the central nervous system remains unclear and poorly studied. During embryology, this branch of the internal carotid artery supplies part of the pyramidal tract in the region of the geniculate ganglion, as well as part of the medial lemniscus and trapezoid body [22]. The role of the stapedia artery decreases later and even disappears in certain species, such as anthropoid primates (including humans). In rats, the stapedia artery is maintained and plays a part in vascularizing the cochlea and surrounding bone [22]; and perhaps more. As the consequences of coagulating this artery in rats are not still

clear, we preferred to preserve it using our ventral approach.

Clinical analysis of unilateral labyrinthectomy

Most of the clinical signs of unilateral vestibular syndrome were already observed by T'ang in 1936, using a less selective technique, and by numerous authors in rats and other species. Ocular skew deviation is currently reported as a sign of otolithic organ lesion [1]. It has also been described after labyrinthectomy in mammals and lower mammals such as frogs. On the other hand, ocular nystagmus has not been observed in lower mammals [20]. Certain species, such as guinea pigs, also developed nystagmus of the head [20]. In our case, the bending and rotation of the head and neck observed were not specific to the surgical labyrinthectomy using the ventral approach, because they have also been reported subsequent to chemical labyrinthectomy [5]. In other species, such as cats, eye closing increases limb asymmetry, a process that is not observed in rats or rabbits [13]. The rotation of the tail has been reported in cats. According to Magnus, it may be related to the effect of head torsion and ventroflexion on the tail muscles.

The rolling motion was described by T'ang but has not been reported by all authors and was not always observed in our study (64%). The rolling seems more frequent and lasts longer if Scarpa's ganglion is destroyed [10]. The rotation induced by tail-hanging is a very sensitive sign. It was clearly present in all the animals but one in this study and remained present 3 months after surgery (data not published). However, this sign is cited in only one study [5]. This hanging rotation cannot be the result of tail rotation because a spontaneous counterclockwise rotation of the tail would lead to a clockwise body rotation after tail-hanging. The counterclockwise body rotation observed is instead induced by the asymmetric ventroflexion that we have already described (Fig. 4b). As it is easy to test, is common and lasts over time, this sign is of special interest in rats compared to other species (such as guinea pigs) used as models for labyrinthectomy.

Clinical analysis of bilateral labyrinthectomy

The ventroflexion induced by suspension after bi-labyrinthectomy was described by Pellis [16], as was its inhibition through anterior limb contacts. Moreover, a lesion to the lateral thalamus increases this ventroflexion. The fast backward walking has never previously been described in the literature to our knowledge and requires additional behavioral studies.

Histological study of the vestibular system and VIIIth cranial nerve

Surgical labyrinthectomy destroyed both the labyrinthine and some dendritic afferences of the VIIIth nerve connected to hair cells without damaging the Scarpa's ganglia located close to the endocranium. The lack of lesion on the soma within the Scarpa's ganglia explains the low quantity of neurons completely degenerated until the vestibular nuclei. Surgical labyrinthectomy therefore did not induce complete neuronal loss of the VIIIth nerve.

Conclusion

The ventral approach is a good technique for performing labyrinthectomies in rats, preserving the stapedia artery and all muscles. The skew deviation and rotation induced by the tail-hanging test are simple and reproducible signs that quickly confirm the vestibular destruction. This kind of labyrinthectomy seems very useful for studying all aspects of vestibular deficiency and how to treat it.

References

1. Brodsky MC, Donahue SP, Vaphiades M, Brandt T (2006) Skew deviation revisited. *Surv Ophthalmol* 51:105–128
2. Flourens M (1824) *Recherches experimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux dans les animaux vertébrés*. Crevot, Paris
3. Graf W, Klam F (2006) Le système vestibulaire: anatomie fonctionnelle et comparée, évolution et développement. *C. R. Palevol* 5:637–655
4. Hebel R (1976) Sensory organs. In: Hebel R (ed) *Anatomy of the laboratory rat*. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 145–152
5. Hunt MA, Miller SW, Nielson HC, Horn KM (1987) Intratympanic injection of sodium arsenite (atoxyl) solution results in postural changes consistent with changes described for labyrinthectomized rats. *Behav Neurosci* 101:427–428
6. Judkins RF, Li H (1997) Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117:438–447
7. Kasri M, Picquet F, Falempin M (2004) Effects of unilateral and bilateral labyrinthectomy on rat postural muscle properties: the soleus. *Exp Neurol* 185:143–153
8. Kitahara T, Takeda N, Emson PC, Kubo T, Kiyama H (1997) Changes in nitric oxide synthase-like immunoreactivities in unipolar brush cells in the rat cerebellar flocculus after unilateral labyrinthectomy. *Brain Res* 765:1–6
9. Kitahara T, Takeda N, Uno A, Kubo T, Mishina M, Kiyama H (1998) Unilateral labyrinthectomy downregulates glutamate receptor delta-2 expression in the rat vestibulocerebellum. *Brain Res Mol Brain Res* 61:170–178
10. Li H, Godfrey DA, Rubin AM (1995) Comparison of surgeries for removal of primary vestibular inputs: a combined anatomical and behavioral study in rats. *Laryngoscope* 105:417–424
11. Liu P, Zheng Y, King J, Darlington CL, Smith PF (2003) Long-term changes in hippocampal *N*-methyl-D-aspartate receptor subunits following unilateral vestibular damage in rat. *Neuroscience* 117:965–970
12. Lozada AF, Aarnisalo AA, Karlstedt K, Stark H, Panula P (2004) Plasticity of histamine H3 receptor expression and binding in the vestibular nuclei after labyrinthectomy in rat. *BMC Neurosci* 5:32
13. Magnus R (1924) *Körperstellung*. Springer, Berlin
14. Masuda K, Yamaguchi T (2000) Abnormal air-righting reflex in striatal rats. *Jpn J Physiol* 50:163–166
15. Ohno K, Takeda N, Kiyama H, Kubo T, Tohyama M (1994) Occurrence of galanin-like immunoreactivity in vestibular and cochlear efferent neurons after labyrinthectomy in the rat. *Brain Res* 644(1):135–143
16. Pellis SM, Pellis VC, Teitelbaum P (1991) Labyrinthine and other supraspinal inhibitory controls over head-and-body ventroflexion. *Behav Brain Res* 46:99–102
17. Pinilla M, Ramirez-Camacho R, Jorge E, Trinidad A, Vergara J (2001) Ventral approach to the rat middle ear for otologic research. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124:515–517
18. Potegal M, Abraham L, Gilman S, Copack P (1975) Technique for vestibular neurotomy in the rat. *Physiol Behav* 14:217–221
19. Qiu J, Olivius P, Tong B, Borg E, Duan M (2007) Ventral approach to rat inner ear preserves cochlear function. *Acta Otolaryngol* 127:240–243
20. Schaefer KP, Meyer DL (1974) Compensation of vestibular lesions. In: Kornhuber HH(ed) *Handbook of sensory physiology* Springer, Berlin, pp 463–490
21. Tang Y, Wu CF (1936) The effects of unilateral labyrinthectomy in the albino rat. *Chin J Physiol* 10:571–598
22. Yamamoto H, Tominaga M, Sone M, Nakashima T (2003) Contribution of stapedia artery to blood flow in the cochlea and its surrounding bone. *Hear Res* 186:69–74
23. Zheng Y, Darlington CL, Smith PF (2004) Bilateral labyrinthectomy causes long-term deficit in object recognition in rat. *Neuroreport* 15:1913–1916

6 ETUDE 2 : Réflexion sur l'artère stapédienne et conséquences de sa coagulation

Dans la technique de labyrinthectomie par voie ventrolatérale, nous recommandons de préserver l'artère stapédienne, en raison du risque de complication évoqué par certains auteurs.

Cette question est en fait importante lors de toutes procédures expérimentales sur l'oreille moyenne du rat, où une lésion accidentelle de l'artère stapédienne est toujours possible. Dans ce cas, quelles sont les conséquences physiologiques ? Et peut-on garder l'animal dans le protocole expérimental ?

La coagulation de l'artère stapédienne peut aussi être discutée pour développer d'autres modèles chez le rat, par exemple des voies d'abord sélectives des récepteurs ampullaires (Cf. Expérience 2 : Anatomie et voie d'abord sélective des récepteurs vestibulaires chez le rat).

Enfin, chez l'homme, l'artère stapédienne peut exister à l'âge adulte et causer des symptômes (acouphènes, surdité de transmission). Dans ce cas, le risque d'une coagulation de l'artère doit être évalué pour proposer le meilleur traitement.

Une étude approfondie de la littérature nous permet maintenant de conclure que la coagulation de l'artère stapédienne - chez le rat comme chez l'homme – est sans conséquence sur l'oreille interne ou le système nerveux central.

6.1 Résumé français

L'artère stapédienne est une artère embryonnaire qui disparaît chez l'humain durant la 10^{ème} semaine in utero. Durant sa courte vie, cette artère conforme le stapes, et transpose l'artère

méningée moyenne d'une collatérale de l'artère carotide interne à une collatérale du système carotide externe. Néanmoins l'artère stapédienne peut persister à l'âge adulte chez 0.2 à 4.8 / 1000 humain. Cette persistance de l'artère est le plus souvent asymptomatique, mais peut parfois causer des acouphènes pulsatiles ou des surdités de transmission. Malgré les risques de paralysie faciale, de surdité et même d'hémiplégie, des chirurgiens ont réussi à coaguler l'artère stapédienne chez l'humain, sans aucun effet secondaire.

En effectuant une revue de la littérature, nous cherchons à synthétiser les connaissances actuelles sur l'artère stapédienne et évaluer les risques de complication en cas de coagulation, chez l'homme et l'animal.

Les études embryologiques expliquent les 4 formes d'artères stapédienne persistantes : 1- l'artère hyoïdo-stapédienne, 2- l'artère pharyngo-stapédienne, 3- l'artère pharyngo-hyo-stapédienne et 4- l'artère carotide interne aberrante avec artère stapédienne.

Les études phylogénétiques retrouvent des artères stapédiennes persistantes à l'âge adulte chez beaucoup de vertébrés de lignée différente. La disparition de l'artère chez certaines espèces serait donc soit liée au hasard, soit une convergence adaptative.

En pratique, le risque de coaguler une artère stapédienne paraît limité car l'artère vascularise principalement la méninge et non le système nerveux central. De plus, l'artère stapédienne présente des anastomoses (avec l'artère stylomastoïdienne par exemple) pouvant faire office de suppléance. Le risque d'hémiplégie rapporté dans la littérature correspond en fait à une extrapolation à partir de variation anatomique sans rapport direct avec l'artère stapédienne, chez quelques embryons de rat.

Au vue de ces éléments, nous considérons que l'artère stapédienne peut être coagulée chez le rat, ou lorsqu'elle persiste chez l'humain.

Persistent stapedia arteries in human: from phylogeny to surgical consequences

Martin Hitier · M. Zhang · M. Labrousse ·
C. Barbier · V. Patron · S. Moreau

Received: 18 February 2013 / Accepted: 22 April 2013 / Published online: 3 May 2013
© Springer-Verlag France 2013

Abstract The stapedia artery is an embryonic artery which disappears during the tenth week in utero, in human species. During its short life, this artery shapes the stapes and transforms the middle meningeal artery from the internal carotid artery to a branch of the external carotid system. Nevertheless, a persistent stapedia artery is seen in 0.2–4.8 per thousand of human adults. This persistence is usually asymptomatic but can sometimes cause pulsatile tinnitus or conductive hearing loss. Despite the risk of facial palsy, hearing loss and even hemiplegia argued by several authors, some surgeons have succeeded in coagulation without side effects. Reviewing the literature, we seek to enlighten the actual knowledge about the persistent stapedia artery to evaluate the risk to coagulate it. Embryologic studies explain the four types of persistent stapedia arteries: the hyoido-stapedial artery, the pharyngo-stapedial artery, the pharyngo-hyo-stapedial artery and aberrant internal carotid with persistent stapedia

artery. Phylogenetic studies show that the stapedia artery persists in adulthood in many vertebrates. Its disappearance is therefore either a random effect or an adaptative convergence. This adaptation could be partially linked to the negative allometry of the stapes. Practically, the risk to coagulate a stapedia artery seems limited thanks to anastomoses, for example with the stylomastoid artery. The risk of hemiplegia reported is in fact an extrapolation of variation in rats' embryos. A persistent stapedia artery can therefore reasonably be coagulated, with special attention to the facial nerve, because the facial canal is always dehiscence where the artery penetrates.

Keywords Stapedia artery · Embryology · Phylogenetic · Otology · Surgery

Introduction

A persistent stapedia artery (SA) is a rare anatomic variation which is often discovered fortuitously. But it also can be responsible for pulsatile tinnitus or conductive hearing loss [12, 28]. In those cases, the surgeon faces the benefit-

Part of this work was presented at the: 91^{ème} Congrès de l'Association des Morphologistes, Bruxelles, 23th May 2009; 116^{ème} Congrès de la Société Française d'ORL, Paris, 4th October 2009; and Société anatomique de Paris, 26th November 2010.

M. Hitier · V. Patron · S. Moreau
Department of Anatomy, Normandie University, UNICAEN,
Caen, France

M. Hitier · V. Patron · S. Moreau
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
CHU de Caen, 14000 Caen, France

M. Hitier · M. Zhang
Department of Anatomy, University of Otago,
Dunedin, New Zealand

M. Hitier
U 1075 COMETE, Inserm, 14032 Caen, France

M. Hitier (✉)
Department of Pharmacology & Toxicology,
University of Otago, Dunedin, New Zealand
e-mail: mart1_hit@yahoo.fr

M. Labrousse
Department of Anatomy, University of Reims
Champagne-Ardenne, Reims, France

C. Barbier
Department of Neuroradiology, CHU de Caen,
14000 Caen, France

risk of coagulating this artery. Preservation of this artery has been recommended for a long time because of its important role during embryogenesis [17]. But more than 15 successful coagulations have been published since the 1990's. A review of current anatomic knowledge about this anatomical variation seems necessary to enlighten the surgical decision.

The first case of the stapedia artery (SA) in humans has been described by Hyrtl in 1836 [20]. But it is more than a century later that the Altman hypothesis of an embryonic artery persisting in adulthood (paedomorphosis) was proposed. He was in fact studying embryology in rats in which SA is an embryonic artery persisting normally throughout life. This hypothesis of paedomorphosis in humans was quickly confirmed by Padgett [30]. Since Hyrtl's first description, more than 60 cases have been published, and the prevalence of SA is estimated to be between 0.02 and 0.48 % [12, 26]. But behind the name of the stapedia artery, there are in fact 4 anatomic variations which are rarely distinguished in clinical articles. To evaluate the risk of coagulation of a persistent SA, we wanted to precisely identify the origin of this artery, not only from an embryologic point of view but also from a phylogenetic point of view.

Embryology

The SA is normally an only embryonic artery in humans. During embryogenesis, it shapes the stapes and transforms some arterial branches of the internal carotid artery to branches of the external carotid artery. The SA originates from the second aortic arch (pharyngeal arch) (Fig. 1a). During the 14th stage of Carnegie (5–6 mm embryo), the dorsal part of this arch becomes the hyoid artery, when its ventral part disappears (Fig. 1b). During the fifth week of gestation (7–12 mm embryo, Carnegie stage 15–17), this Hyoid artery gives rise to the SA from its proximal part which rises from the dorsal aorta (future internal carotid artery) [25] (Fig. 1c). It is around this SA that the primordium of the stapes will progressively be shaped during the 16th–20th stage of Carnegie (9–18 mm embryo) [33]. The SA next divides into 2 branches: the superior branch (or supraorbital) which will become the future middle meningeal artery, and an inferior branch (or infraorbital) which will provide the infraorbital and the inferior alveolar arteries (12–14 mm embryo, stage 17) [25, 35] (Fig. 4d). In parallel, the ventral aorta becomes successively the ventral pharyngeal arteries. Those arteries rise in fact from the aortic sac (fusion of the right and the left ventral aorta). The pharyngeal arteries form the ventral part of pharyngeal arches (embryo of 4–5 mm, stage 12) [24] (Fig. 1a), the first ventral pharyngeal artery, gives rise to the external

carotid artery and the primitive mandibular artery (future internal maxillary artery) (Fig. 1b). This mandibular artery will anastomose with the ventral branch of the SA linking the external carotid system to the internal carotid system (embryo 20–24 mm, stage 20–21) (Fig. 1c). The foramen spinosum results from the formation of the skull base around this anastomosis (Fig. 1d). During the 10th week of gestation (40 mm embryo), the SA trunk disappears and the obturator foramen of the stapes remains empty. The terminal branches of the SA (i.e., middle meningeal artery, infraorbital artery, inferior alveolar artery) belong, therefore, to the external carotid system through the maxillary artery (Fig. 1e).

Anatomic variation

Stapedial arteries can persist as four types of anatomic variations.

The hyoido-stapedial artery

This is the typical form of persistent SA which has been most described: the failing anastomosis between the mandibular artery and the ventral branch of the SA leads to the persistence of the SA trunk (hyoid artery) and agenesis of the spinosum foramen (Fig. 1f).

In adulthood, the hyoido-stapedial artery goes along the promontory, in a bony canal or a mucous fold. It follows through the obturator foramen of the stapes and enters the tympanic portion of the facial canal just behind the cochleariform process. It follows the facial canal and usually enlarges it to emerge 2 mm posterior to the geniculate ganglion and become the middle meningeal artery [16, 24] (Fig. 2). The maxillo-mandibular artery is therefore typically a branch of the external carotid but rises sometimes from the SA and emerges in this case from the skull through the spinosum foramen [32].

The three other types of persistent SA include the inferior tympanic artery. This branch of the ventral pharyngeal artery anastomoses with the carotico-tympanic artery, which is a branch of the hyoid artery rising before the stapes. During adulthood, the inferior tympanic artery rises from the ascending pharyngeal artery and enters the skull base through the tympanic foramen (i.e., Jacobsen's canal).

The pharyngo-stapedial artery

The pharyngo-stapedial artery results from the regression of the hyoid artery with a persistent SA. This SA is supplied by the inferior tympanic artery, which comes from the pharyngeal artery [27, 34] (Fig. 4g).

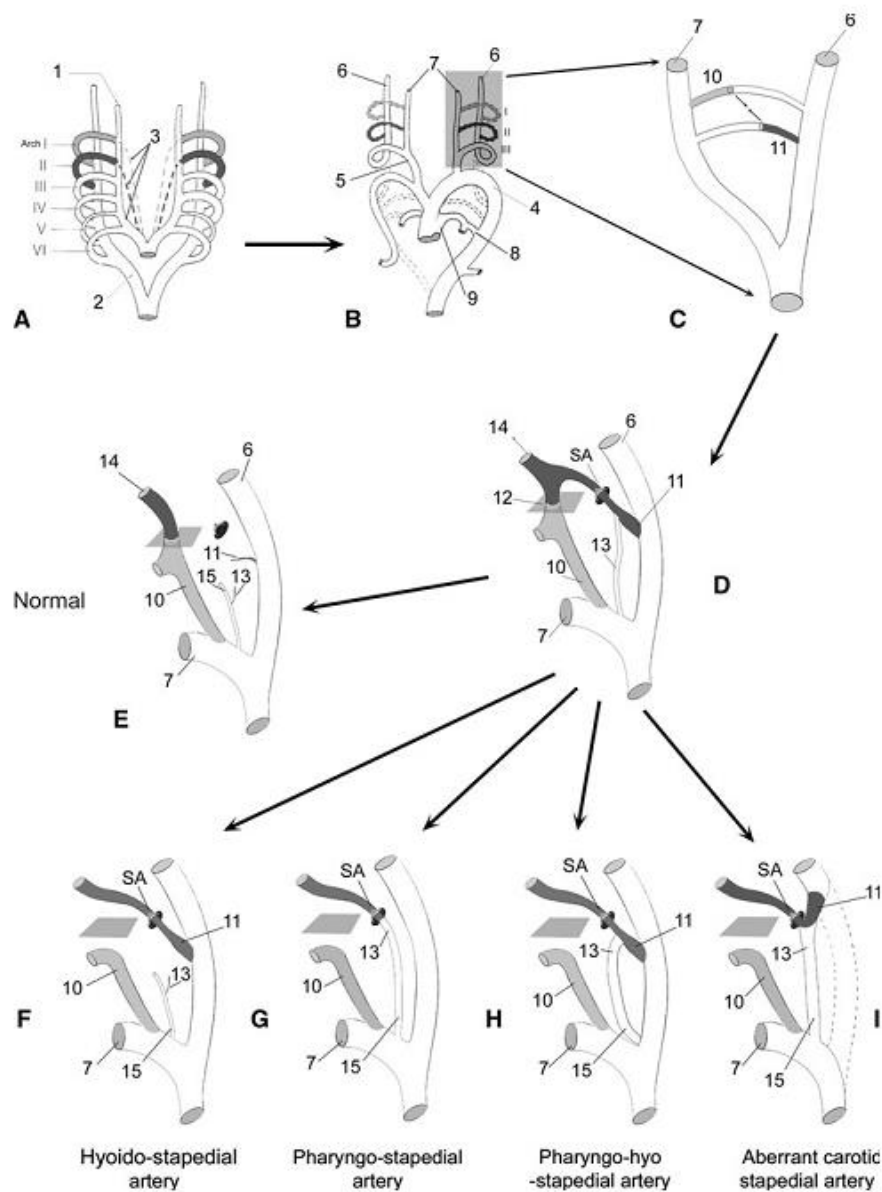


Fig. 1 Embryology of the stapedia artery and resulting anatomic variations: **a** The six aortic arches (I–VI), i.e., pharyngeal arches, appear successively between the ventral aorta (1) and the dorsal aorta (2). The ventral part of each successive pharyngeal arch is named “pharyngeal artery” (3). **b** Formation of the arch of the aorta, the common (5), the internal (6) and the external (7) carotid artery. First (I) and second (II) pharyngeal arches link the internal and external carotid artery [(8) arterial canal; (9) aortic sac]. **c** Ventral part of the first arch (10), i.e., pharyngeal artery merges with the dorsal part of the second arch (11), i.e., hyoid artery. **d** Stapedial artery (SA) prolong the hyoid artery (11) and going through the stapes. The spinosum foramen (12) is shaped around the anastomosis between the inferior branch of the SA and the pharyngeal artery (10). Downstream the SA becomes the middle meningeal artery (14). Besides the

inferior tympanic artery (13) anastomoses with the hyoid artery. **e** Normal evolution: disappearance of the SA. Middle meningeal artery (14) becomes a collateral of the internal maxillary artery (10), i.e., previous pharyngeal artery, going through the spinosum foramen [(13) inferior tympanic artery; (15) ascendant pharyngeal artery]. **f** Persistent stapedial artery (SA) forming a hyoido-stapedial artery, from the internal carotid artery, with no spinosum foramen. **g** Persistent stapedial artery from the ascendant pharyngeal artery (15) forming a pharyngo-stapedial artery. **h** Persistent stapedial artery from ascendant pharyngeal artery (15) and hyoid artery (11) forming a pharyngo-hyo-stapedial artery. **i** Persistent stapedial artery with an aberrant carotid artery, substituted by inferior tympanic and hyoid artery

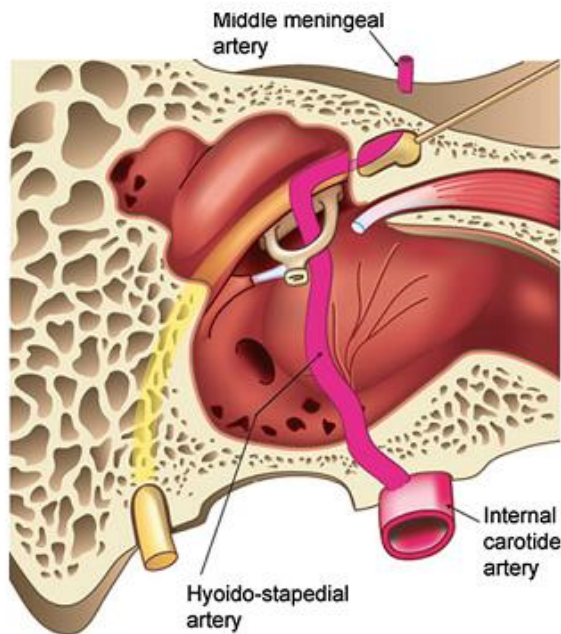


Fig. 2 Hyoido-stapedial artery coming from the internal carotid artery through the stapes and the tympanic part of the facial canal, up to the geniculate ganglion to become the middle meningeal artery (from [16])

The stapedial artery with aberrant carotid artery

Sometimes a persistent SA can be associated with an agenesis of the cervical part of internal carotid artery and carotid foramen. The intracranial carotid is therefore supplied by the inferior tympanic artery. This artery enters the skull through the tympanic canal, passes through the middle ear and joins the horizontal intrapetrous part of the carotid artery through the intermediary of the hyoid artery. This situation is named a persistent stapedial artery with aberrant internal carotid artery [8] (Fig. 1i).

The pharyngo-hyo-stapedial artery

Finally, the SA can persist with supply from the inferior tympanic artery and the hyoid artery, which rises from a normal internal carotid artery. This is named a pharyngo-hyo-stapedial artery (Fig. 4h). In the only case described by Lefournier et al. [22], the ascendant pharyngeal artery (which provides the inferior tympanic artery) has an abnormal origin from the internal carotid artery (Fig. 3).

Other stapedial arteries

A branch of the stylomastoid artery going through the arch of the stapes in adult has been described by several authors

and called “stapedial artery” [1, 2, 7, 19, 23, 39]. This artery has also been described in chimpanzee [4]. But referring to Bossy [6], the SA as a branch of the stylomastoid artery has no relation with the embryologic SA which gives the shape of the stapedial arch.

Phylogenesis

Persistence of SA remains unusual in humans, but is considered as normal in many species. All of the mammals have indeed an embryonic SA (i.e., hyoido-stapedial artery), and many keep it during adulthood: for example, most of the rodents (e.g., mice, rats, hamsters) [15], but not the guinea pig [13].

Persistent SA is also found in Insectivora such as Talpidae (i.e., moles), Erinaceidae (e.g., Hedgehog) and Chiroptera (i.e., Bats) [13, 31]. But the SA disappears in adulthood in Marsupials (e.g., Kangaroo) and Monotremes (e.g., Echidna), except the Monotreme *Ornithorhynchus* (i.e., duck-bill platypus). In *Ornithorhynchus*, the SA goes initially through the stapes blastema but is then excluded from it to finally persist posterior to the stapes [10]. Stapedial branch does not occur in any living carnivore and was probably lost in all members of the order by the beginning of the Oligocene Epoch, about 35 million years ago [18]. In primates, the SA disappears effectively in humans and apes (i.e., Hominoidea) but persists in adult prosimian (e.g., lemurs, lorises, tarsiers) [11, 37] (Fig. 4a).

The SA also exists and persists in adulthood in some non-mammalian vertebrates, even if the shape of their ear bones corresponds to a columella in tetrapods (or the Hyomandibula in fish) rather than a stapes: e.g., Lungfish or Cartilaginous fishes (i.e., *Chondrichthyes*) such as skates, sharks or ratfish.

In reptiles (i.e., Lepidosaurian), the SA also exists during adulthood, either posterior to the stapes, through it (e.g., Slowworm, some gecko) or anterior to it (e.g., snake, flat-footed lizards, some geckos). The SA also exists in adulthood in Chelonians (e.g., turtles) and Archosaurs (i.e., crocodylians and bird) [10, 14] (Fig. 4b).

Theories about the disappearance of SA

A persistent SA in adulthood is therefore ubiquitous among vertebrates (homology), without clear evolutionary pattern. In consequence, the disappearance of the SA is probably not inherited as a characteristic from a common ancestor (i.e., not a synapomorphy). Hence this disappearance is either a random effect or an adaptive convergence (i.e., acquisition of the same biological trait in unrelated lineages). Two theories have been elaborated to hypothesize

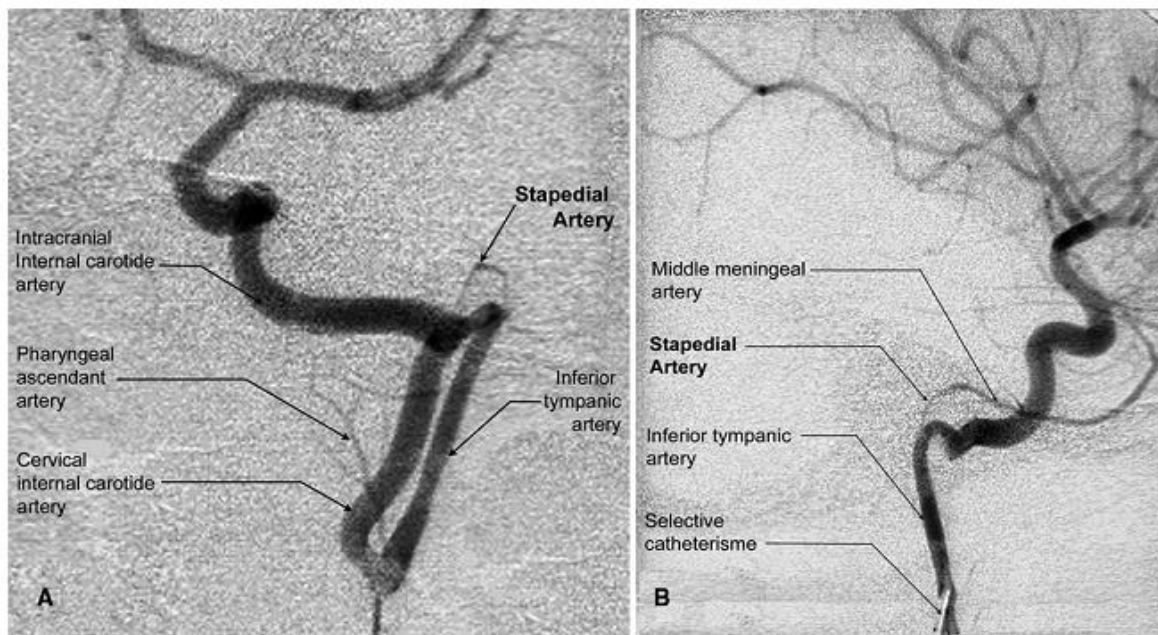


Fig. 3 **a** Digital subtraction angiogram: *oblique view*, shows “duplication” aspect of the left internal carotid artery. The inferior tympanic artery courses parallel lateral and posterior to the internal carotid artery. The ascending pharyngeal artery comes here from the internal

carotid artery. **b** Lateral subtraction angiogram of selective inferior tympanic artery from which the stapedial artery arises, further supplying the middle meningeal artery. (Courtesy of Dr Lefournier V., and *AJNR* [22])

an adaptative convergence and explain the disappearance of the SA.

The constraints of stapes size

The growth of the inner ear and ear bones are particular as they already reach their adult size in the embryo while the body (including cranium and meninx) keeps growing until adulthood: This phenomenon is known as negative allometry of the stapes.

The SA needs, therefore, another source of supply downstream from the stapes, because the surface of the meninx increases and the growing of the SA is limited by the size of the stapes. If this source of supply becomes predominant, then the SA plays a negligible role and disappears [10]. This negative allometry of the stapes is more important in species of bigger size. According to Conroy [9], the SA needs another source of supply when an animal is over 7 kg. But this theory is not sufficient: e.g., the Pygmy Marmoset (*Cebuella pygmaea*) weighs only 150 g but loses its SA. On the contrary, the armadillo (*Dasypus novemcinctus*) weighs 50–70 kg and keeps its SA. In large animals with a persistent SA, a coarctation of the SA has been observed in the stapes, allowing a wider artery

diameter downstream [10]. This coarctation of the SA has also been observed in humans with persistent SA [10].

Another question is why does the SA go through the stapes in mammals when it runs outside the columella in many vertebrates with no constraint to artery growth? One hypothesis is that the SA can pulse in the center of the stapes without disturbing sound transmission because pulsatile vibrations are transmitted equally to both crus of the stapes [10].

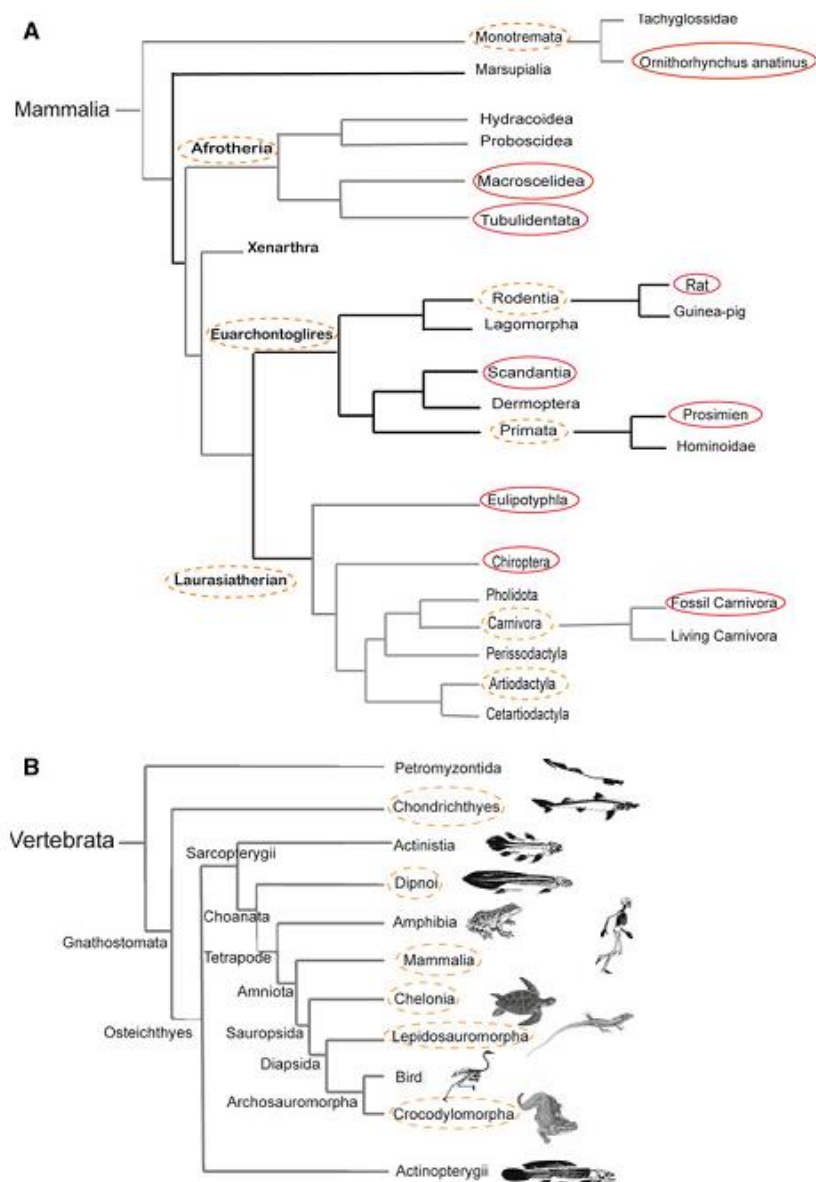
Saving blood for the brain

The disappearance of the SA also permits vascularization of the meninx from the external carotid artery and therefore saves the blood of the internal carotid artery for the brain.

Physiopathology of the persistent SA in human

There is still some discussion about the cause of the persistence of SA in some humans: in some case it could be a missing division of ventral pharyngeal artery or a non-sufficiency of the inferior branch of the SA [3, 36]. Every missing anastomosis between the inferior branch of the SA and the superior branch of the pharyngeal artery leads to a

Fig. 4 a Phylogenetic tree of mammals: *Red circle* showing taxons with persistent stapedia artery in adult. *Orange dotted circle* showing taxons with some disappearance of stapedia artery in adult. No circle represents absence of stapedia artery for the entire taxon (phylogenetic tree built from [5], stapedia artery data from [10, 13, 18, 37])
b Phylogenetic tree of vertebrates: *Orange dotted circle* showing subclass with persistent stapedia artery in adult [10, 13, 14, 31] (color figure online)



persistent SA or a supply of the middle meningeal artery by the ophthalmic artery [29].

Clinical management of SA

A persistent SA can be symptomatic with pulsatile tinnitus or conductive hearing loss. An association with dizziness or vertigo has also been described [35]. Other clinical concern can be asymptomatic persistent SA but perturbing any other ear surgery needed for another cause, as reported below.

Case report

A 40-year-old woman presented a unilateral hearing loss. Otoscopic examination was normal and the audiogram showed a right conductive hearing loss with no right stapedia reflex. A diagnosis of right otosclerosis was made and confirmed by a CT-scan. This imaging also revealed an absence of the right foramen spinosum (Fig. 5a). Surgical exploration confirmed a fixation of the stapes (otosclerosis) but also an abnormal artery going through the obturator foramen of the stapes (stapedial

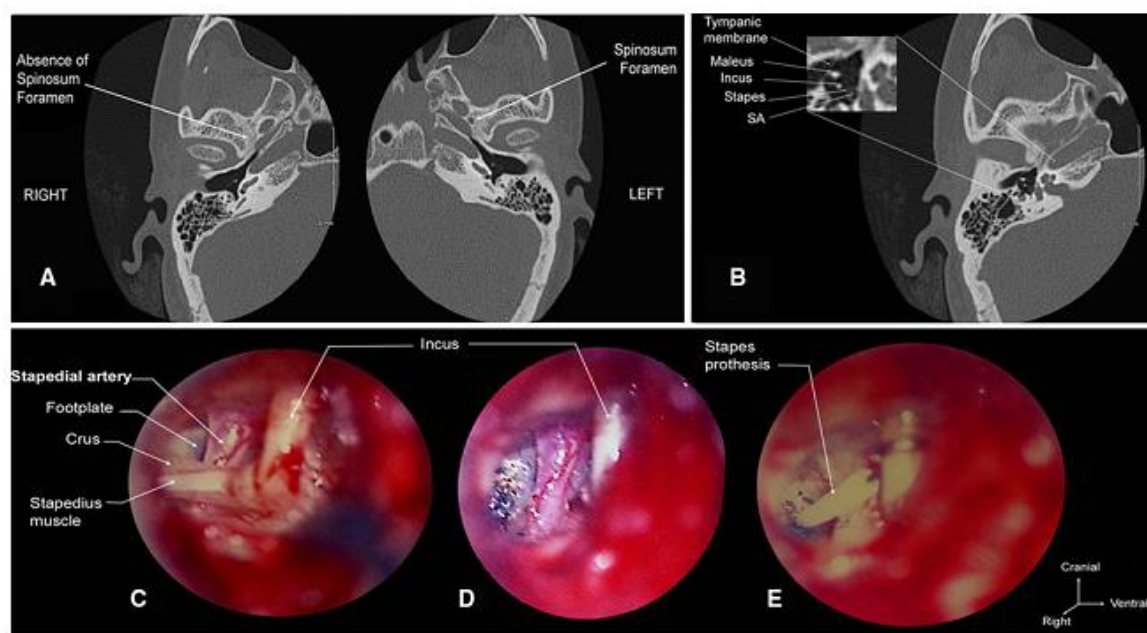


Fig. 5 Petrous CT-scan showing an absence of spinosum foramen on the right, with a visible foramen spinosum on the left (a); persistent stapedial artery (SA) through the obturator foramen of the right stapes

in CT-scan (b) and under surgical microscope (c); after removing the crus of the stapes (d); stapes prosthesis after artery coagulation (e)

artery). This stapedial artery was in fact visible on the CT-scan (Fig. 5b).

This artery made it impossible to pursue surgery, therefore, we decided to coagulate it using a laser (Fig. 5c, d). This coagulation allowed a wide exposition of stapes foot plate and to place a prosthesis between the long process of the incus and a platinotomy (Fig. 5e). The surgery resulted in a complete hearing recovery without any complications.

Radiology of the SA

The presence of a persistent stapedial artery, may be recognized with CT, MRI or angiography [35, 38]. Most of diagnoses are made with CT with enlargement of tympanic portion of the facial canal and absence of the foramen spinosum. Nevertheless, this sign is non-specific, occurring in up to 3 % of the population, particularly when the meningeal artery takes its origin from the ophthalmic artery [21]. On the other hand, persistent SA can also be associated with a foramen spinosum when the maxillo-mandibular artery rises from the SA [32]. Visualization of the SA with CT-scan such as in our case has never been previously reported, neither with nor without injection. Several cases of visualization of the artery with 1.5 and 3 T angio MRI have been reported [21, 38]. Nevertheless, because of the small diameter of the artery (0.4–2 mm), the best exam to

detect the artery remains the arteriography [35]. Differential diagnosis includes glomus tympanicum tumor, aberrant carotid artery or high rising jugular bulb in the case of vascular mass in the middle ear, or facial nerve schwannoma in the case of facial nerve enlargement [35].

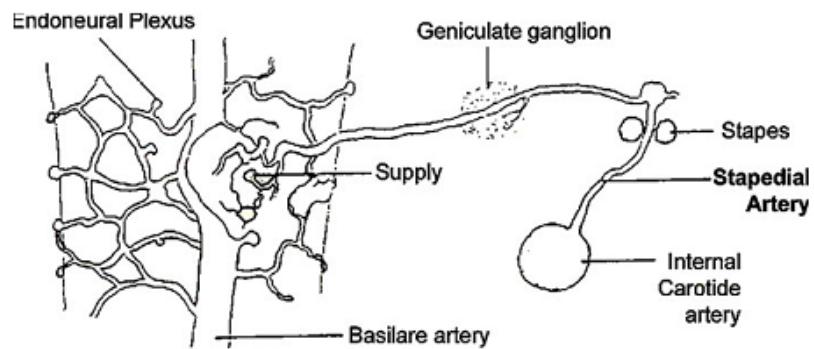
Surgical management of SA

As persistent SA can be symptomatic or disturb any middle ear surgery, we need to evaluate the risk to coagulate or suppress this artery. Concern about coagulation of the SA used to be commonplace because of the risk of facial palsy, hearing loss, hemiplegia and even tabetic syndrome [17]. Nevertheless, more than 10 coagulations of SA have been published since 1990 without any complications [12, 28].

Risk of facial palsy

The facial nerve is partially vascularized by the superior petrous artery which rises from the middle meningeal artery and can therefore come from a persistent SA [16]. But histological studies of persistent SA have shown some anastomosis between the SA and the stylomastoid artery [24]. The supply from this stylomastoid artery is probably sufficient to avoid ischemia and facial palsy as observed in the case of coagulation of the SA.

Fig. 6 Deficient basilar artery supplied by a persistent stapedial artery, as thought by Hogg et al. [17], leading to the theoretical risk of hemiplegia in case of coagulation (Courtesy of *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*)



Risk of hearing loss

The risk of hearing loss due to ischemia of the inner ear is improbable as there is no indication of vascularization of the inner ear by the SA during embryogenesis [17].

Risk of hemiplegia and tabetic syndrome

The risk of hemiplegia and tabetic syndrome comes from embryologic studies in rats. Hogg et al. [17] in 1972 described in some rat embryos a partial dysgenesis of the basilar artery with a primitive vascular plexus vascularizing the brainstem. Because this primitive vascular plexus was anastomosed with the SA, Hogg et al. supposed that a persistent SA in humans could partially vascularize the brainstem if associated with a basilar artery dysgenesis (Fig. 6). In this theoretical case, a coagulation of the SA could induce an ischemia of the pyramidal tract (ischemia), of the lemniscal tract (tabetic syndrome) but also the trapezoid body with central auditory and vestibular impairment [17].

This theory is highly speculative and cannot guide the surgeon unless employing a very extreme precautionary principle. Since the Hogg et al. article, there have been no other arguments, neither embryological, anatomical nor clinical, to reinforce his theory.

We therefore believe that a persistent SA can be coagulated with appropriated tools. The major risk of this coagulation remains a facial palsy because the facial canal always loses its bone structure where the SA penetrates or even sometimes for all its tympanic segment [12]. The surgeon must also remember that a persistent SA can be associated with an aberrant carotid artery. In this case, the internal carotid artery emerges in the hypotympanum with no bony canal and is then exposed to surgical trauma [8].

No case of endovascular treatment of SA has ever been published in the literature. The only indication of endovascular treatment of a persistent stapedial artery would be possibly some case of pulsatile tinnitus. Embolisation of the artery with coils could be possible if the diameter and the orientation of the artery are favorable. Nevertheless, the

risks of this technique include accidental embolisation of the internal carotid artery, and also conductive hearing loss by stiffening the artery inside the stapes. Those risks seem, therefore, higher than a surgical coagulation of the artery.

Conclusion

The stapedial artery in humans is first dedicated to the vascularized meninx and disappears as the middle meningeal artery becomes a branch of the maxillary artery. The stapedial artery persists when the maxillary artery fails to supply meningeal vascularization. It is usually but not always associated with an absence of the spinosum foramen. A persistent stapedial artery can be coagulated if needed, as the artery is usually of small diameter. Nevertheless, if some other malformations are detected (e.g., dysmorphic stapes with a large persistent stapedial artery), an arteriography is useful before any surgical decision.

Acknowledgments We thank Pr Paul F. Smith, from the University of Otago School of Medical Sciences, for his revision of the English language of this article.

Conflict of interest None.

References

1. Adachi B, Hasebe K (1928) *Arteriensystem der Japaner*. Verlag der Kai serlich-Japanische Universität zu Kyoto, Kyoto
2. Alexander G (1899) Ein Fall von Persistenz der Arteria Stapedia beim Menschen. *Monatsschr Ohrenheilkd Laryngorhinol* 33:273–276
3. Altman F (1947) Anomalies of the internal carotid artery and its branches; their embryological and comparative anatomical significance: report of a new case of persistent stapedial artery in man. *Laryngoscope* 57(5):313–339
4. Ardouin P (1934) Considérations anatomiques sur les osselets de l'ouïe chez certains singes anthropomorphes. *Bulletins et Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris* 5(1):20–47
5. Bininda-Emonds ORP, Cardillo M, Jones KE, MacPhee RDE, Beck RMD, Grenyer R et al (2007) The delayed rise of present-day mammals. *Nature* 446:507–512

6. Bossy J (1959) Recherches sur les vestiges de l'artere stapedienne chez l'homme. *Arch Anat Histol Embryol(Strasb)* 42:145–150
7. Brock W (1922) Drei neue Faelle von persistierender arteria stapedia beim menschen. *Monatsschrift für Ohrenheilkunde* 56:683–685
8. Celebi I, Oz A, Yildirim H, Bankeroglu H, Basak M (2012) A case of an aberrant internal carotid artery with a persistent stapedia artery: association of hypoplasia of the A1 segment of the anterior cerebral artery. *Surg Radiol Anat* 34:665–670
9. Conroy GC, Armstrong E, Falk D (1982) Primate brain evolution. Plenum, New York
10. Diamond MK (1989) Coarctation of the stapedia artery: an unusual adaptive response to competing functional demands in the middle ear of some eutherians. *J Morphol* 200(1):71–86
11. Friderun A-S (2000) Primate anatomy: an introduction. London Academic Press, London
12. Govaerts PJ, Marquet TF, Cremers C, Offeciers FE (1993) Persistent stapedia artery: does it prevent successful surgery? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 102:724–728
13. Grassé P-P (1954) Vertébrés : embryologie, grands problèmes d'anatomie comparée, caractéristiques biochimiques, in *Traité de Zoologie, anatomie, systématique, biologie*, vol XII. Masson, Paris, pp 1503–15011
14. Hanken J, Hall BK (1993) Functional and evolutionary mechanisms, in *The skull*. University of Chicago Press, Chicago
15. Hitier M, Besnard S, Vignaux G, Denise P, Moreau S (2010) The ventrolateral surgical approach to labyrinthectomy in rats: anatomical description and clinical consequences. *Surg Radiol Anat* 32:835–842
16. Hitier M, Edy E, Salame E, Moreau S (2007) Anatomie du nerf facial. *EMC-Oto-rhino-laryngologie* 36:1–16
17. Hogg ID, Stephens CB, Arnold GE (1972) Theoretical anomalies of the stapedia artery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 81:860–870
18. Hunt RM (2005) The auditory bulla in Carnivora: an anatomical basis for reappraisal of carnivore evolution. *J Morphol* 143:21–75
19. Hyrtl J (1845) Vergleichend-anatomische Untersuchungen über das innere Gehörorgan des Menschen und der Säugethiere. F. Ehrlich, Prag
20. Hyrtl J (1836) Neue beobachtungen aus dem gebiete der menschlichen und vergleichenden anatomie. *Medizinische Jahrbucher oesterreich states* 10:457–466
21. Kwok KY, Lo SSM, Tsang TK, Fan TW, Kwan TL (2010) Persistent stapedia artery: computed tomography and magnetic resonance imaging features. *J HK Coll Radiol* 12:139–142
22. Lefournier V, Vasdev A, Bessou P, Boubagra K (1999) A persistent pharyngohyostapedial artery: embryologic implications. *AJNR Am J Neuroradiol* 20:271–274
23. Lewin L (1906) Das Vorkommen von Persistenz der A. Stapedia beim Menschen und die vergleichend anatomische und entwicklungsgeschichtliche Bedeutung dieses Phänomens. *Arch f Ohrenlieilk* 70:28
24. Marion M, Hinojosa R, Khan AA (1985) Persistence of the stapedia artery: a histopathologic study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93:298
25. McEachen JC, Obrzut M, Bokhari SJ (2009) A rare combination of carotid artery congenital abnormalities: understanding the embryology and clinical associations. *Emerg Radiol* 16:411–414
26. Moreano EH, Paparella MM, Zelterman D, Goycoolea MV (1994) Prevalence of facial canal dehiscence and of persistent stapedia artery in the human middle ear: a report of 1000 temporal bones. *Laryngoscope* 104:309–320
27. Moret J, Delvert JC, Bretonneau CH, Lasjaunias P (1982) Vascularization of the ear: normal-variations-glioma tumors. *J Neuro-radiol* 9:209–260
28. Murphy MP, Seidman MD, Baugh RF (1995) Can a persistent stapedia artery be safely and effectively removed? A case report with therapeutic implications. *Int Tinnitus J* 1:147–152
29. Nikolova SY, Toneva DH, Yordanov YA, Lazarov NE (2012) Absence of foramen spinosum and abnormal middle meningeal artery in cranial series. *Anthropol Anz* 69:351–366
30. Padgett DH (1948) The development of the cranial arteries in the human embryo. *Am J Anat* 32:205–261
31. Perrier E (1932) *Traité de Zoologie*. Masson, Paris
32. Rodesch G, Choi IS, Lasjaunias P (1991) Complete persistence of the hyoido-stapedial artery in man. *Surg Radiol Anat* 13:63–65
33. Rodríguez-Vázquez JF (2005) Development of the stapes and associated structures in human embryos. *J Anat* 207:165–173
34. Sénécaïl B, Meriot P, Letourmy JM, Forlodou P, Nonent M (2004) Persistence of the stapedia artery: three cases. *Morphologie* 88:139–144
35. Silbergleit R, Quint DJ, Mehta BA, Patel SC, Metes JJ, Noujaim SE (2000) The persistent stapedia artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:572–577
36. Steffen TN (1968) Vascular anomalies of the middle ear. *Laryngoscope* 78(2):171–197
37. Wible JR (2008) The eutherian stapedia artery: character analysis and implications for superordinal relationships. *Zool J Linn Soc* 91:107–135
38. Yilmaz T, Bilgen C, Savas R, Alper H (2003) Persistent stapedia artery: MR angiographic and CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:1133–1135
39. Zuckerkandl E (1873) Über die Arteria stapedia des Menschen. *Monatsschr f Ohrenheilkunde* 7:5–7

7 ETUDE 3 : Anatomie et voie d'abord sélectives des senseurs vestibulaires et de leurs nerfs

7.1 Résumé français

Le rat est l'une des espèces les plus utilisées dans les neurosciences, mais aucune technique permettant d'atteindre sélectivement chacun des 5 senseurs vestibulaires n'a jamais été décrite. Parallèlement, de nouvelles fonctions du système vestibulaire ont été récemment découvertes chez le rat impliquant les fonctions végétatives, circadiennes ou cognitives. Mais les voies nerveuses centrales permettant ces fonctions et le rôle de chaque senseur vestibulaire restent à préciser.

Dans ce travail, nous cherchons à décrire l'anatomie et l'abord direct des senseurs vestibulaires afin de pouvoir étudier l'anatomie et la physiologie des voies vestibulaires centrales.

Matériel et méthode

Nous avons étudié 10 rats par microtomographie imprégnés au tetroxyde d'osmium, par histologie avec coloration hématoxyline-éosine-safran et par microdissections chirurgicales.

Résultats

La microtomographie permet une reconstruction 3D des 5 senseurs vestibulaires et de leurs nerfs ainsi que des repères anatomiques alentours. Les analyses histologiques en 2 dimensions confirment

la nature de ces structures. Ces éléments nous guident pour atteindre chirurgicalement chacun des 5 senseurs vestibulaires et leurs nerfs correspondants.

Conclusion

Chaque senseur vestibulaire peut être abordé par une approche chirurgicale sélective chez le rat. Cette avancée permet l'application de nouvelles techniques comme l'électrophysiologie ou le neurotraçage pour l'étude des voies vestibulaires centrales. Cela indique également le rat comme un éventuel nouveau modèle pour le développement d'implant vestibulaire destiné à rétablir artificiellement la fonction vestibulaire des patients aréflexiques.



Anatomy and surgical approach of rat's vestibular sensors and nerves



Martin Hitier^{a,b,c,d,*}, Go Sato^{d,e}, Yan-feng Zhang^d, Yiwen Zheng^d, Stephane Besnard^a, Paul F. Smith^d, Ian S. Curthoys^f

^a U 1075 COMETE, INSERM, Caen, 14032, France

^b Department of Anatomy, UNICAEN, Caen, 14032, France

^c Department of Otolaryngology—Head and Neck Surgery, CHU de Caen, Caen, F-14000, France

^d Department of Pharmacology and Toxicology, School of Medical Sciences and Brain Health Research Center, University of Otago, Dunedin, New Zealand

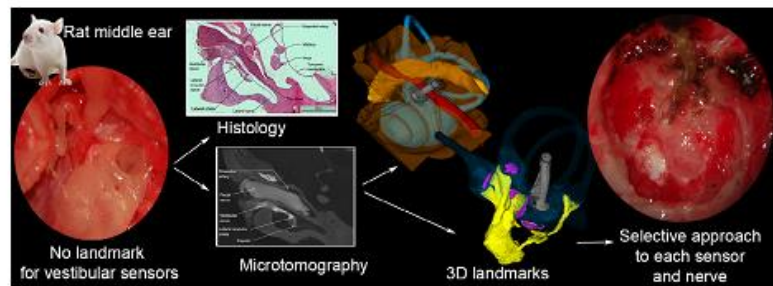
^e Department of Otolaryngology, University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

^f School of Psychology, University of Sydney, Sydney, Australia

HIGHLIGHTS

- The specific role of each vestibular sensor is still unknown for complex functions such as cognition.
- Reaching each vestibular sensor and its nerve in rats requires precise landmarks.
- Histology and microtomography demonstrate precise landmarks in 2 and 3 dimensions.
- These landmarks allow a selective approach to each vestibular sensor and nerve in rat.

GRAPHICAL ABSTRACT



ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 February 2016

Received in revised form 14 May 2016

Accepted 16 May 2016

Available online 19 May 2016

Keywords:

Vestibular organ
Rat
Ampulla
Macula
Microtomography
Anatomy

ABSTRACT

Background: The rat is one of the most used species in the neurosciences, but how to selectively reach each of its 5 vestibular sensors has never been described. Besides, new functions of the vestibular system have been recently discovered in the rat involving vegetative, circadian and cognitive functions. But the central pathways sustaining these functions and the role of each of the vestibular sensors are not clear. **New methods:** Here we want to describe the anatomy and look for a direct surgical approach to the 5 vestibular sensors in rats, as an indispensable technique to further study the central vestibular pathways.

To do so we studied 10 rats either by microtomography with osmium tetroxide staining, histology with hematoxylin-eosin staining or microsurgical dissection.

Results: The microtomography allows a 3D representation of the 5 vestibular sensors and their nerves, with precise landmarks confirmed by the histological analysis. Each of the landmarks are illustrated and a selective surgical approach to each sensor and their nerves, is described step by step.

Comparison with existing method: Selective approaches to the vestibular sensors have been used in other species such as cats, monkeys and recently humans but the current study is the first allowing this technique in rats.

Conclusion: Each vestibular sensor of the rat can be reached by a selective surgical approach. This allows further techniques such as electrophysiology or neurotracing of the central vestibular pathways. This also indicates the rat as a potential model for vestibular prostheses.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

* Correspondence to: Department of Anatomy, Pôle de Formation et Recherche en Santé, Avenue des Rochambelles, Caen, F-14000, France. Fax: +33 6 31 06 49 16.

E-mail address: mart1.hit@yahoo.fr (M. Hitier).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.05.013>

0165-0270/© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The vestibular end organ contains five sensors (3 ampullae, 1 utricular macula and one saccular macula) protected by the bony labyrinth which is itself included in the temporal bone. This bone makes it difficult to reach and study each receptor and their specific roles.

Indeed, the classical techniques to stimulate the vestibular sensors fail to be selective for one sensor: stimulation of sensors by rotation always stimulates both labyrinths (the push–pull theory), otolith sensors are always stimulated by gravity, and caloric tests stimulate one lateral canal but also hearing and tactile sensors. The only known method allowing selective stimulation of the vestibular sensors is a surgical approach to each sensor in order to stimulate them electrically. This technique has been successfully used in cats (Fluur, 1959; Suzuki et al., 1969; Fluor and Mellström, 1970a,b; Goto et al., 2003, 2004), monkeys (Suzuki and Cohen, 1964) and guinea pigs (Curthoys, 1987) to study vestibulo-spinal and vestibulo-ocular function. Recently, the development of a vestibular prosthesis for bilateral vestibular impairment has provided new interest in these techniques, with the development of a new model in chinchilla (Tang et al., 2009; Dai et al., 2011) and the first implantations in humans (van de Berg et al., 2011; Perez Fornos et al., 2014; Guinand et al., 2015). Also other functions of the vestibular system have been recently proven, including vegetative (Yates and Bronstein, 2005), circadian rhythms (Fuller and Fuller, 2006; Martin et al., 2015) and numerous cognitive functions ((Lopez, 2013; Smith and Darlington, 2013; Smith and Zheng, 2013; Jamon, 2014) see for review (Hitier et al., 2014; Besnard et al., 2015)).

The best known animal model to study spatial memory is the rat in which it has been discovered that the hippocampal neurons are specialized in spatial orientation (place cells, grid cells and border cells), rewarded by the 2014 Nobel prize in Physiology or Medicine. Studies in rats have also demonstrated the influence of vestibular input on place cells (Sharp et al., 1995; Stackman et al., 2002). But we are still ignorant of the neural networks sustaining these functions and the specific role of each vestibular sensor.

Previous studies in rat have described the surgical approach of the middle ear (Judkins and Li, 1997; Hitier et al., 2010) and the anatomy of the inner ear itself (Curthoys, 1981; Blanks and Torigoe, 1989), but without surgical landmarks to locate the vestibular sensors, or their nerves. This lack of anatomical data in rat makes it difficult to precisely reach each of the sensors without destroying one of them.

Here we propose to establish a selective approach to each vestibular sensor and nerves in rat, which is needed to better understand the central vestibular pathways and distinguish between the roles of different sensors.

2. Materials and methods

An anatomical study has been performed on 10 male Wistar rats aged 8–12 weeks old, in accordance with the Regulations of the University of Otago Committee on Ethics in the Care and Use of Laboratory Animals and was approved by that Committee (Ethics number 55/12). The anatomy of each vestibular sensor was studied by histological sections, microtomography with 3D reconstruction and surgical dissection.

2.1. Microtomography analysis

The left temporal bone of one rat was stained with osmium tetroxide, according to the protocol described previously (Wong et al., 2013). After 3 days of staining the specimen was wrapped in

parafilm with phosphate buffer solution and analyzed by microtomography (Xradia MicroXCT-400 (Xradia, CA, USA)). We set scanning parameters to 89 kV, 110 μ A with an exposing time of 35 s and a rotation of 0.2° over 360° (Wong et al., 2013). Resulting images (DICOM format) were analyzed with ITK Snap software (Yushkevich et al., 2006) allowing segmentation of the anatomic structures and 3D reconstruction. The resulting Mesh Model was imported into Slicer 3D software to associate the 3D model with the microCT slices (Fedorov et al., 2012). For comparison with human anatomy, the same 3D reconstruction was used from a CT scan (120 kV, 128 \times 0.6 mm, reconstruction 0.1 mm, SIEMENS, Germany).

2.2. Histological analysis

One left temporal bone was decalcified in 5% nitric acid for 3 days, followed by 5% sodium sulfate for 24 h. Specimens were embedded in paraffin wax, allowing axial sections of 5 μ m thickness followed by hematoxylin eosin staining.

2.3. Surgical dissection

In five heads (10 sides) the temporal bulla was opened through a ventrolateral approach (Hitier et al., 2010) under a surgical microscope (OPMI Pico, Zeiss, Hamburg, Germany). Each vestibular sensor was located and landmarks were noted to allow the best approach.

3. Results

3.1. Bony labyrinth

Microtomography distinguished the bony labyrinth, the membranous labyrinth and the nerves in which myelin is stained by the osmium-tetroxide (Kiernan, 2007).

The 3D reconstruction of the bony labyrinth showed the 3 semicircular canals with – as in other mammals including humans – a common crus between the anterior and posterior canal (Ekdale, 2013). Each of the 3 semicircular canals is roughly perpendicular to each other (Blanks and Torigoe, 1989), as in humans (Della Santina et al., 2005; Bradshaw et al., 2010). But the vestibule, the 3 semicircular canals and the cochlea, are oriented differently in the rat skull compared with humans (Fig. 1). For instance, the lateral semicircular canal is oriented more dorsal, caudal and medial in rat compared with humans. Consequently, this canal is not visible in the rat middle ear, contrary to humans (Fig. 2). The anterior and lateral ampulla are hidden by the facial nerve in rat making it impossible to reach their sensors directly, contrary to human (Figs. 1 and 2).

3.2. Lateral ampulla sensor

According to the microtomography and histological analysis, the lateral ampulla sensors lie medially from the facial nerve with only a thin bone between them (Fig. 3). This thin bone is visible with a surgical approach lowering or removing the facial nerve (Fig. 4). With careful opening of the thin bone we can visualize the lateral ampulla sensor (Fig. 5) and follow the lumen to open the lateral semicircular canal (Fig. 5).

The nerve of the lateral sensor runs anteriorly and meets the nerve of the anterior ampulla sensor (Fig. 6).

3.3. Anterior ampulla sensor

According to the microtomography, the anterior ampulla is located just anterior to the lateral ampulla (Fig. 1). The histological analysis confirmed the position of the anterior ampulla, anterior

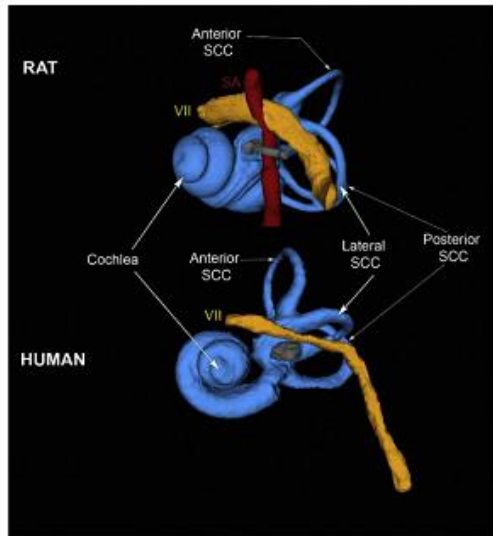


Fig. 1. Specific morphology of the labyrinth in rat compared with human: MicroCT with 3D reconstruction in rat reveals a lateral semicircular canal oriented more dorsal, caudal and medial. The axis of the cochlea is more ventral and cranial. The anterior and lateral ampulla are hidden by the facial nerve (VII) and the posterior ampulla medial to the stapedia artery (SA) which runs through the stapes arch (in grey). Image in human from a CT scan with 3D reconstruction.

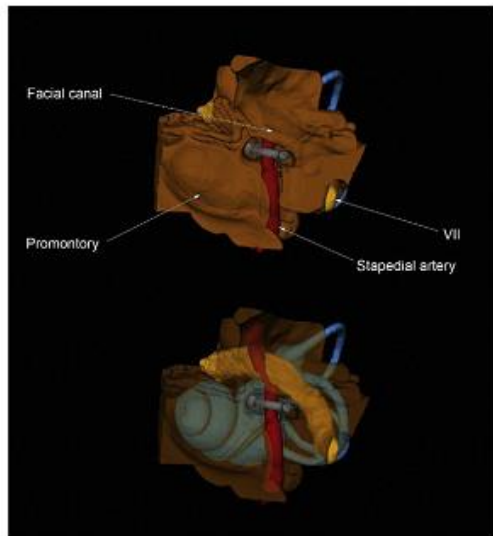


Fig. 2. Bony landmark of the rat inner ear view from the middle ear, 3D from microtomography with bone opaque (top) or transparent (bottom): the promontory corresponds to the cochlea. The facial canal is salient but not the lateral semicircular canal.

from the lateral ampulla and medial from the facial nerve. Similarly to the lateral ampulla, the anterior ampulla is separated from the facial nerve by a thin bone which is visible during the surgical dissection (Fig. 4). The nerve of the anterior ampulla sensor rises from two different parts which merge rapidly (Fig. 6). The caudal part of the anterior ampulla's nerve follows the lateral ampulla's nerve.

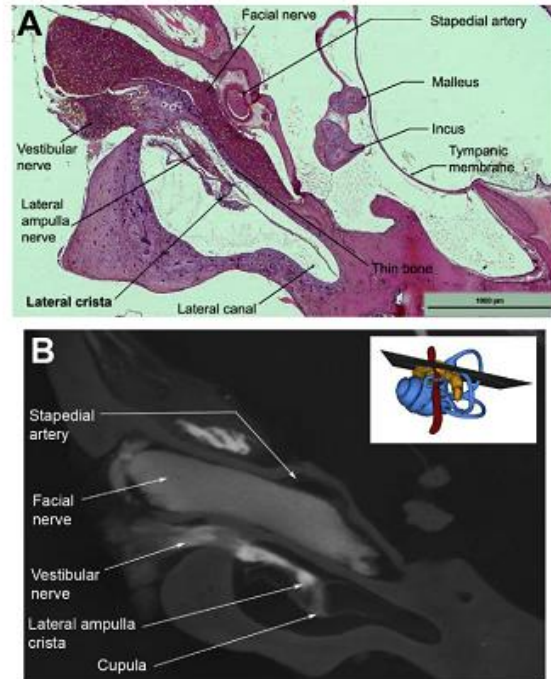


Fig. 3. Location of the lateral ampulla sensor in rat, separated from the facial nerve by a thin layer of bone: (A) histology with hematoxylin eosin staining; (B) microtomography with osmium tetroxide staining.

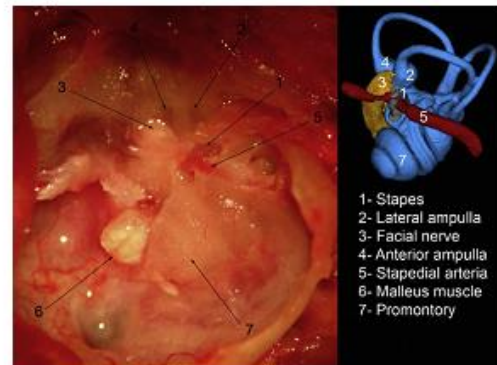


Fig. 4. Visualisation of the thin bone of the lateral and anterior ampullae after moving inferiorly the facial nerve (left ear under surgical microscope).

3.4. Posterior ampulla

The posterior ampulla is located medially from the fenestra cochleae (i.e., round window). The sensor lies on the lateral wall of the bony ampulla which becomes very thin (Fig. 7). This thin bone is easily visible under a surgical microscope, on the medial wall of the fenestra cochleae (Fig. 8). Similarly to the nerve of the anterior ampulla, the nerve of the posterior ampulla (i.e., singular nerve) rises from two separated parts which merge rapidly. This nerve is the longest of all the vestibular sensors' nerves, and finally merges with the inferior saccular nerve to form the inferior vestibular nerve (Figs. 6 and 9).

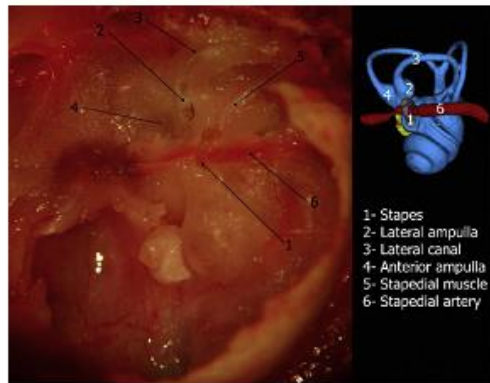


Fig. 5. Lateral semicircular canal sensor visualized after removing the facial nerve and opening the bone of the lateral ampulla and lateral semicircular canal (left ear under surgical microscope) and corresponding orientation of the labyrinth from microtomography.

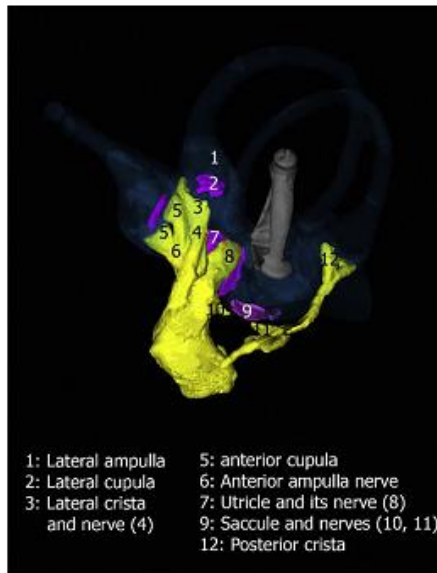


Fig. 6. Innervation of the vestibular sensors from a lateral view with the bony vestibule transparent (microtomography stained with osmium). The lateral ampulla's nerve (4) runs close to the caudal part of the anterior ampulla's nerve (6). The anterior crista (5) exhibits a cranial and a caudal part, separated by the eminentia cruciatum also found in the posterior crista (12) but missing in the lateral crista (3). The saccular macula is innervated by a superior (i.e., Voit's nerve) (10) and an inferior (11) nerve.

3.5. Utricle and sacculle

The saccular macula lies on the medial and cranial wall of the vestibule, facing the footplate of the stapes (Fig. 10). The utricular macula is located more caudal and dorsal to the stapes footplate and lies on the membrana limitans (Figs. 10 and 11). If we open the caudal wall of the vestibule we observe both the utricular and saccular maculae roughly orthogonal to one another (Fig. 12).

As both maculae are close to the stape's footplate, these two otolithic sensors are visible through the fenestra vestibuli (i.e., oval window) after removing the footplate of the stapes with no need to drill (Fig. 13). From the fenestra vestibuli, further opening of

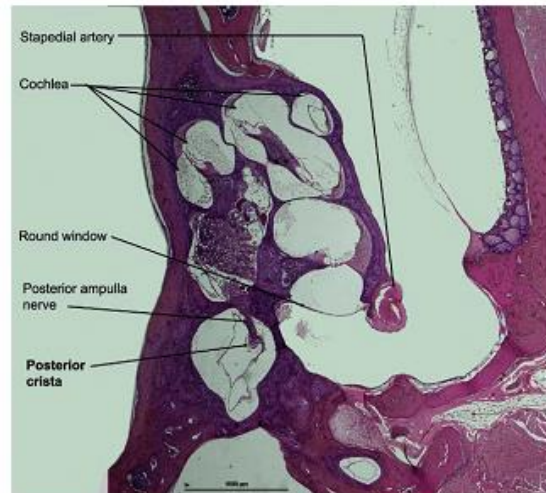


Fig. 7. Location of the posterior ampulla sensor, medial to the fenestra cochleae and posterior to the cochlea (hematoxylin eosin staining).

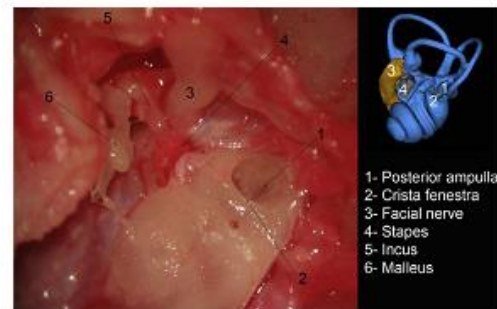


Fig. 8. Posterior ampulla (1) located medial to the crista fenestra of the cochlea (2) (left ear under surgical microscope).

the bony labyrinth dorsally allows one to see the entire utricular macula, and the anterior and the lateral ampulla sensors (Fig. 14).

The saccular macula was innervated at its caudal part, by an inferior nerve which joined the inferior vestibular nerve. The cranial part is innervated by a superior nerve (i.e., Voit's nerve) which joined the superior vestibular nerve. This double innervation of the saccular macula may result from the earliest evolution of the vestibule as the sacculle is linked to the utricle in the lineage of osseous fishes (including mammals), but linked to the posterior duct in the lineage of cartilaginous fishes (e.g., sharks) (Graf and Klam, 2006). The utricular nerve lies between the macula and the membrane limitans, making it the most superficial of all vestibular sensors' nerves (Figs. 10 and 11).

4. Discussion

In this study we described some easy landmarks to locate the five vestibular sensors in rat. We demonstrated that each ampulla's sensors (anterior, lateral and posterior) lie on a thin bone which is clearly visible through a surgical microscope. Because the anterior and lateral ampullary sensors are located medial to the facial nerve, we need to move or remove the facial nerve and the stapedial artery to reach them. The stapedial artery comes from the internal carotid artery and supplies the meninx (through the middle meningeal

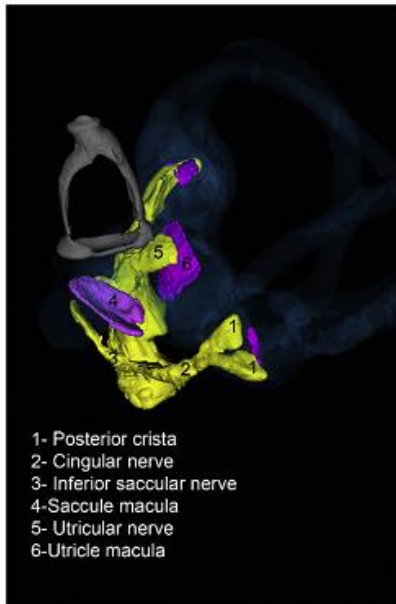


Fig. 9. Innervation of the vestibular sensors from a caudal view with the bony vestibule transparent (microtomography stained with osmium). The posterior crista (1) is formed of two parts, each of them with a specific innervation which reunite to form the singular nerve (2). This singular nerve merges with the inferior saccular nerve (3) to form the inferior vestibular nerve.

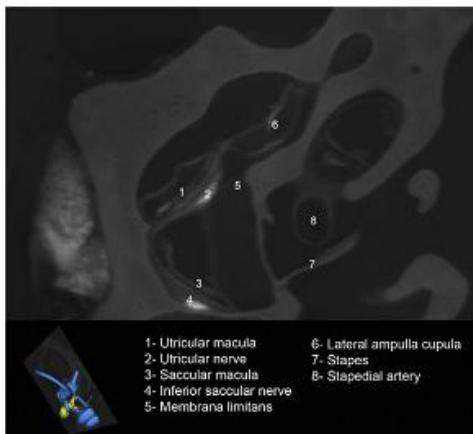


Fig. 10. Microtomography showing the saccular macula (3) lying on the medial wall of the vestibule, with its nerve (4) between the macula and the bone. The utricular macula (1) stands away from the wall of the vestibule, lying on the membrana limitans (5) with its nerve (2) superficial.

artery) but neither the central nervous system nor the inner ear. Therefore, the stapedial artery can be coagulated without consequences to the peripheral or central vestibular system (Hitier et al., 2013).

From these results we can propose the following approach to the vestibular sensors in rats:

- Expose the bulla through a ventrolateral approach.

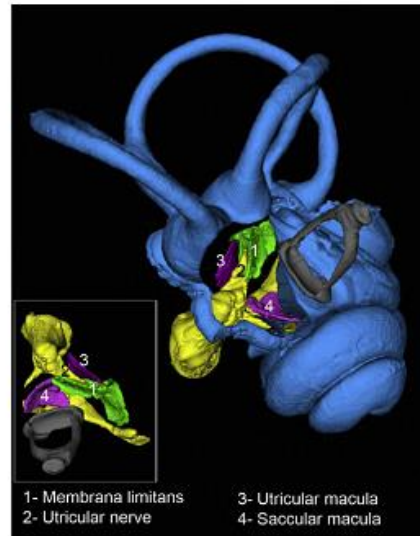


Fig. 11. Role of the membrane limitans (1) in supporting the utricular nerve (2) and macula (3). Tridimensional reconstruction from microtomography, with opening of the cranial wall and caudal wall of the vestibule.

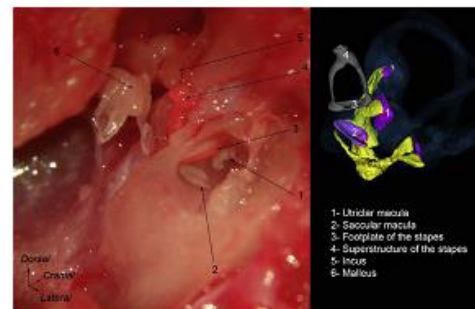


Fig. 12. Location of the utricular macula (1) and the saccular macula (2) related to the footplate of the stapes. Note how the utricle is oriented perpendicular to the saccule (left ear under surgical microscope after opening of the lateral and caudal wall of the vestibule).

- Drill the ventro-lateral wall of the bulla.
- Remove the malleus and the incus.
- Coagulate the stapedial artery (e.g., using a coagulator).

To approach the anterior or lateral ampullary sensors:

- Open the tympanic segment of the facial canal and move or remove the facial nerve to visualize the two areas of thin bone: the most cranial corresponds to the anterior ampulla and the most caudal to the lateral ampulla.
- Carefully open the thin bone using a drill or a surgical hook.

The sensors (i.e., cristae) are immediately under the bone. The ampullary nerves run through the bony wall separating the lateral ampulla from the anterior ampulla.

To approach the posterior ampulla:

- Drill the ridge of the fenestra cochleae (crista fenestra) to visualize the area of thin bone on the medial wall of the fenestra.

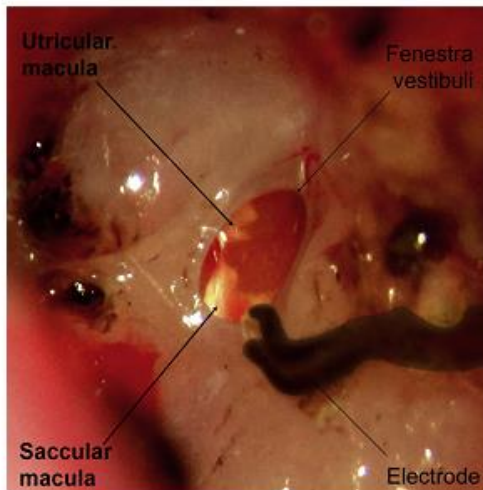


Fig. 13. Location of the saccular and the utricular maculae through the fenestra vestibuli after removing the stapes and the stapedial artery (left ear).

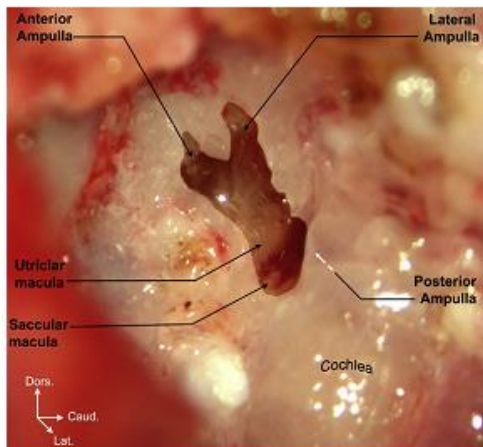


Fig. 14. location of the 5 vestibular sensors after removing the stapes and opening of the lateral wall of the vestibule (left ear).

- Carefully open the thin bone using a drill or a surgical hook.
- The sensors and the nerve are immediately under the bone.

To approach the saccular and utricular maculae

- Remove the stapes with its footplate.
- The utricular macula can be seen dorsally and the saccular macula ventrally through the fenestra vestibuli (Fig. 11).

Because the sensors and nerves lie on the lateral wall of the ampulla, the opening of the lateral wall of each ampulla needs to be very carefully done in order to avoid damaging the sensors or the nerve. This also means that the lateral approach proposed here allows one to directly reach each ampullary nerve. (Figs. 2 and 6). The nerve of the posterior ampulla (i.e., singular nerve) exhibits the longest path before approaching other vestibular sensors' nerves. Consequently, this singular nerve is the nerve of choice during experiments which aim to avoid electrical current spread to other

vestibular, cochlear or facial nerves. Morphologically, the distal part of the posterior and anterior ampullary nerves presented a particular shape, starting from 2 separated parts (Figs. 6 and 9). This 3D shape results from the eminentia cruciata which separates the crista into two sensorial regions with their own innervation. This eminentia cruciata have been demonstrated in the posterior and anterior ampullae of gerbil, mouse and rat (Desai et al., 2005) and turtle (Brichta and Peterson, 1994). Conversely, no eminentia cruciata are demonstrated in the posterior or anterior ampullae in guinea pig, chinchilla, tree squirrel or human, nor in the lateral ampulla of any species (Purcell and Perachio, 1997; Desai et al., 2005).

The location of the utricular macula lying largely distant from the bony wall of the vestibule has been previously described in guinea pig and human (Curthoys et al., 2009). Here we demonstrate how the utricular macula in rat is attached through the membrana limitans. This membrane separates the utricle and the ampullae (caudally) from the saccule and the cochlea (cranially), which appear late in the evolution and ontogeny of the inner ear (Rinkwitz et al., 2001; Nomura, 2013; Ekdale, 2016) (Fig. 11). The saccular macula forms the precursor of the cochlea and still mediates hearing in some fish, frogs and probably turtles (Ekdale, 2016). The saccular macula rises from the utricle and extends the bony labyrinth cranially. Despite this extension of the bony wall away from the utricle, the membrana limitans allow the utricular macula to keep its orientation roughly perpendicular to the saccular macula and explains why the utricular nerve lies far from the labyrinth wall, unlike other vestibular sensors' nerves. Surgical approaches to the vestibular sensors have been used mostly in cats (Fluur, 1959; Suzuki et al., 1969; Fluor and Mellström, 1970a,b; Goto et al., 2003, 2004) and monkeys (Suzuki and Cohen, 1964) but also frog, dog, rabbit, guinea-pig and chinchilla (Goto et al., 2002) and most recently human (Wall et al., 2007; van de Berg et al., 2012).

In cats – similar to our results in rats – the lateral wall of the three bony ampullae is very thin and forms a stable landmark for their approach (Fluur, 1959). The ventrolateral approach also needs to remove the malleus, the incus and the facial nerve (Cohen and Suzuki, 1963). A dorsolateral approach allows the preservation of the facial nerve in cat (Suzuki and Cohen, 1964) but this seems impossible in rat according to our results.

In monkey the facial nerve can be preserved (Suzuki and Cohen, 1964) but the surgical approach is not precisely described (Cohen and Suzuki, 1963; Suzuki and Cohen, 1964; Suzuki et al., 1964). In human, the selective approach to the anterior and lateral ampullae has been recently described for electrical stimulation, using a mastoidectomy and posterior tympanotomy with facial nerve preservation (van de Berg et al., 2012). The approach to the posterior ampulla has been performed through a transmeatal approach and using – as in our study in rats – the fenestra cochleae as a landmark (Gacek, 1974; Wall et al., 2007).

In guinea-pig, the approach to the saccular macula requires removing the stapes and opening the cochlea (Curthoys, 1987). The approach to the utricular macula can be performed by drilling caudally and medially from the anterior ampulla (Curthoys, 1987). Compared with these other rodents, the surgical approach in rat is probably more delicate for two reasons: the presence of the stapedial artery and the size of the sensors. The stapedial artery is present in guinea pig and chinchilla embryos but – contrary to rats – disappears before birth (Hitier et al., 2013). Additionally, the vestibular sensors are much smaller in rats compared with guinea pig and chinchillas: e.g., the crista ampullae exhibit a total length of 0.56 mm in rat, 0.83 in guinea pig and 1.08 in chinchilla (Desai et al., 2005).

These surgical approaches in cats, monkeys and rodents have been used to perform electrical stimulation of the sensors, to study the vestibulo-ocular or the vestibulo-spinal reflex function. Recently, the development of a vestibular prosthesis for bilateral

vestibular impairment has provided new interest in these techniques, with the development of a new model in chinchilla (Tang et al., 2009; Dai et al., 2011) and the first implantations in humans (Perez Fornos et al., 2014; Guinand et al., 2015). The involvement of the vestibular system in vegetative, circadian and cognitive functions has raised new questions about the anatomical pathways and the neurophysiology of these functions. Precise vestibular sensor stimulation opens the door to electrophysiological and neurotracing with the possibility of distinguishing between the roles of different sensors.

5. Conclusion

Despite its small size, a surgical approach to each of the vestibular sensors and corresponding nerves is possible in rats with precise surgical landmarks. These results will allow new techniques in rats which remain one of the major models in vestibular science and the neurosciences in general. This also indicates the rat as a possible model to develop a vestibular prosthesis. Such a model would be ideal to study the consequences of chronic electrical vestibular stimulation on cognition.

Acknowledgments

The research leading to these results has received funding from the People Programme (Marie Curie Actions) of the European Union's Seventh Framework Programme FP7/2007-2013/ under REA grant agreement no. 318980, grant from Region Basse Normandie, CNES, and the Royal Society of New Zealand Marsden Fund (to PFS and YZ).

References

- Besnard, S., Lopez, C., Brandt, T., et al., 2015. Editorial: the vestibular system in cognitive and memory processes in mammals. *Front. Integr. Neurosci.* 55, <http://dx.doi.org/10.3389/fnint.2015.00055>.
- Blanks, R.H.L., Torigoe, Y., 1989. Orientation of the semicircular canals in rat. *Brain Res.* 487, 278–287.
- Bradshaw, A.P., Curthoys, I.S., Todd, M.J., et al., 2010. A mathematical model of human semicircular canal geometry: a new basis for interpreting vestibular physiology. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 11, 145–159.
- Brichta, A.M., Peterson, E.H., 1994. Functional architecture of vestibular primary afferents from the posterior semicircular canal of a turtle, *Pseudemys (Trachemys) scripta elegans*. *J. Comp. Neurol.* 344, 481–507, <http://dx.doi.org/10.1002/cne.903440402>.
- Cohen, B., Suzuki, J.L., 1963. Eye movements induced by ampullary nerve stimulation. *Am. J. Physiol.* Content 204, 347–351.
- Curthoys, I.S., 1981. The organization of the horizontal semicircular duct, ampulla and utricle in the rat and guinea pig. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 92, 323–330.
- Curthoys, I.S., 1987. Eye movements produced by utricular and saccular stimulation. *Aviat. Space Environ. Med.* 58, A192–A197.
- Curthoys, I.S., Uzun-Coruhlu, H., Wong, C.C., et al., 2009. The configuration and attachment of the utricular and saccular maculae to the temporal bone. New evidence from microtomography-CT studies of the membranous labyrinth. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1164, 13–18, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03729.x>.
- Dai, C., Fridman, G.Y., Chiang, B., et al., 2011. Cross-axis adaptation improves 3D vestibulo-ocular reflex alignment during chronic stimulation via a head-mounted multichannel vestibular prosthesis. *Exp. Brain Res.* 210, 595–606, <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-011-2591-5>.
- Della Santina, C.C., Potyagaylo, V., Migliaccio, A.A., et al., 2005. Orientation of human semicircular canals measured by three-dimensional multiplanar CT reconstruction. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 6, 191–206, <http://dx.doi.org/10.1007/s10162-005-0003-x>.
- Desai, S.S., Ali, H., Lysakowski, A., 2005. Comparative morphology of rodent vestibular periphery. II. Cristae ampullares. *J. Neurophysiol.* 93, 267–280, <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00747.2003>.
- Ekdale, E.G., 2013. Comparative anatomy of the bony labyrinth (inner ear) of placental mammals. *PLoS One* 8, e66624, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066624>.
- Ekdale, E.G., 2016. Form and function of the mammalian inner ear. *J. Anat.* 228, 324–337, <http://dx.doi.org/10.1111/joa.12308>.
- Fedorov, A., Beichel, R., Kalpathy-Cramer, J., et al., 2012. 3D slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network. *Magn. Reson. Imaging* 30, 1323–1341.
- Fluur, E., 1959. Influences of semicircular ducts on extraocular muscles. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 149, 1.
- Fluur, E., Mellström, A., 1970a. Saccular stimulation and oculomotor reactions. *Laryngoscope* 80, 1713–1721, <http://dx.doi.org/10.1288/00005537-197011000-00006>.
- Fluur, E., Mellström, A., 1970b. Utricular stimulation and oculomotor reactions. *Laryngoscope* 80, 1701–1712, <http://dx.doi.org/10.1288/00005537-197011000-00005>.
- Fuller, P.M., Fuller, C.A., 2006. Genetic evidence for a neurovestibular influence on the mammalian circadian pacemaker. *J. Biol. Rhythms* 21, 177–184, <http://dx.doi.org/10.1177/0748730406288148>.
- Gacek, R.R., 1974. Transection of the posterior ampullary nerve for the relief of benign paroxysmal positional vertigo. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 83, 596–605.
- Goto, F., Straka, H., Dieringer, N., 2002. Gradual and reversible central vestibular reorganization in frog after selective labyrinthine nerve branch lesions. *Exp. Brain Res.* 147, 374–386.
- Goto, F., Meng, H., Bai, R., et al., 2003. Eye movements evoked by the selective stimulation of the utricular nerve in cats. *Auris Nasus Larynx* 30, 341–348.
- Goto, F., Meng, H., Bai, R., et al., 2004. Eye movements evoked by selective saccular nerve stimulation in cats. *Auris Nasus Larynx* 31, 220–225, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2004.03.002>.
- Graf, W., Klam, F., 2006. Le système vestibulaire: anatomie fonctionnelle et comparée évolution et développement. *C. R. Palevol* 5, 637–655, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crvp.2005.12.009>.
- Guinand, N., van de Berg, R., Cavuscens, S., et al., 2015. Vestibular implants: 8 years of experience with electrical stimulation of the vestibular nerve in 11 patients with bilateral vestibular loss. *ORL: J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 77, 227–240, <http://dx.doi.org/10.1159/000433554>.
- Hitier, M., Besnard, S., Vignaux, G., et al., 2010. The ventrolateral surgical approach to labyrinthectomy in rats: anatomical description and clinical consequences. *Surg. Radiol. Anat.* 32, 835–842, <http://dx.doi.org/10.1007/s00276-010-0690-9>.
- Hitier, M., Zhang, M., Labrousse, M., et al., 2013. Persistent stapedia arteries in human: from phylogeny to surgical consequences. *Surg. Radiol. Anat.* 35, 883–891.
- Hitier, M., Besnard, S., Smith, P., 2014. Vestibular pathways involved in cognition. *Front. Integr. Neurosci.* 8 (59), <http://dx.doi.org/10.3389/fnint.2014.00059>.
- Jamon, M., 2014. The development of vestibular system and related functions in mammals: impact of gravity. *Front. Integr. Neurosci.* <http://dx.doi.org/10.3389/fnint.2014.00011>.
- Judkins, R.F., Li, H., 1997. Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol. Neck Surg.* 117, 438–447.
- Kiernan, J.A., 2007. Histochemistry of staining methods for normal and degenerating myelin in the central and peripheral nervous systems. *J. Histochem. Technol.* 30, 87–106.
- Lopez, C., 2013. A neuroscientific account of how vestibular disorders impair bodily self-consciousness. *Front. Integr. Neurosci.* 7 (91), <http://dx.doi.org/10.3389/fnint.2013.00091>.
- Martin, T., Mauvieux, B., Bulla, J., et al., 2015. Vestibular loss disrupts daily rhythm in rats. *J. Appl. Physiol.* 118, 310–318, <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00811.2014>.
- Nomura, Y., 2013. *Morphological Aspects of Inner Ear Disease*. Springer Science & Business Media.
- Perez Fornos, A., Guinand, N., van de Berg, R., et al., 2014. Artificial balance: restoration of the vestibulo-ocular reflex in humans with a prototype vestibular neuroprosthesis. *Front. Neurol.* 5, 66, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2014.00066>.
- Purcell, I.M., Perachio, A.A., 1997. Three-dimensional analysis of vestibular efferent neurons innervating semicircular canals of the gerbil. *J. Neurophysiol.* 78, 3234–3248.
- Rinkwitz, S., Bober, E., Baker, R., 2001. Development of the vertebrate inner ear. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 942, 1–14.
- Sharp, P.E., Blair, H.T., Etkin, D., Tzanetos, D.B., 1995. Influences of vestibular and visual motion information on the spatial firing patterns of hippocampal place cells. *J. Neurosci.* 15, 173–189.
- Smith, P.F., Darlington, C.L., 2013. Personality changes in patients with vestibular dysfunction. *Front. Hum. Neurosci.* 7 (678), <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2013.00678>.
- Smith, P.F., Zheng, Y., 2013. From ear to uncertainty: vestibular contributions to cognitive function. *Front. Integr. Neurosci.* 7 (84), <http://dx.doi.org/10.3389/fnint.2013.00084>.
- Stackman, R.W., Clark, A.S., Taube, J.S., 2002. Hippocampal spatial representations require vestibular input. *Hippocampus* 12, 291–303.
- Suzuki, J.L., Cohen, B., 1964. Head, eye, body and limb movements from semicircular canal nerves. *Exp. Neurol.* 10, 393–405.
- Suzuki, J.-I., Cohen, B., Bender, M.B., 1964. Compensatory eye movements induced by vertical semicircular canal stimulation. *Exp. Neurol.* 9, 137–160.
- Suzuki, J.L., Tokumasu, K., Goto, K., 1969. Eye movements from single utricular nerve stimulation in the cat. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 68, 350–362, <http://dx.doi.org/10.3109/00016486909121573>.
- Tang, S., Melvin, T.-A.N., Della Santina, C.C., 2009. Effects of semicircular canal electrode implantation on hearing in chinchillas. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 129, 481–486, <http://dx.doi.org/10.1080/00016480802252243>.
- van de Berg, R., Guinand, N., Stokroos, R.J., et al., 2011. The vestibular implant: quo vadis? *Front. Neurol.* <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2011.00047>.

8 ETUDE 4 / Etude du reflexe vestibulo-oculaire par stimulation électrique chez le rat.

8.1 Introduction

La stimulation électrique du système vestibulaire a été étudiée dès le 18^{ème} siècle par Luigi Galvani, mais la stimulation « galvanique » qu'il a décrit reste une stimulation globale du système vestibulaire dont le mode d'action reste encore débattu (Cohen, Yakushin, and Holstein 2012). Des techniques plus précises de stimulation électrique sont nécessaires pour pouvoir étudier le rôle spécifique de chaque senseur vestibulaire et aussi pour développer des prothèses vestibulaires capables de restaurer artificiellement l'organe de l'équilibre chez des patients vestibulo-déficients (Guyot et al. 2016).

Etant donné l'importance du modèle rat dans les neurosciences, le développement d'une méthode de stimulation sélective chez cette espèce est particulièrement intéressante pour étudier l'influence du système vestibulaire et discriminer chacune de ses composantes sur l'activité cérébrale corticale (e.i. étude des voies vestibulo-corticales et en particulier vestibulo-hippocampiques). Pour mettre au point cette méthode, nous proposons d'étudier le reflexe vestibulo-oculaire après stimulation vestibulaire sélective de chaque récepteur chez le rat. Cette étude permettra de déterminer les paramètres électriques adaptés à la stimulation vestibulaire chez le rat. Elle permettra aussi de décrire les mouvements oculaires chez le rat en s'intéressant aux deux yeux, ce qui n'a encore jamais été décrit chez le rongeur (Ross 2003). Cet aspect est particulièrement intéressant car la stimulation vestibulaire sélective d'un senseur vestibulaire entraîne des mouvements disconjugués des yeux, dont le sens peut varier selon les espèces animales (Erik Fluor 1959; Cohen, Suzuki, and Bender 1964; E Fluor and Mellström 1970b; Tokumasu, Suzuki, and Goto 1971; D. Y. Uchino, Suzuki, and Watanabe

1980 ; Cohen and Suzuki 1963; Suzuki and Cohen 1964 ; Suzuki, Cohen, and Bender 1964 ; Curthoys 1987). Enfin la connaissance des mouvements oculaires spécifiques de chaque senseur vestibulaire, permettra de contrôler l'efficacité de la stimulation d'un récepteur lors de l'utilisation de cette méthode pour l'étude des voies vestibulo-corticales.

8.2 Matériel et méthode

Vingt-cinq rats Wistar ont été étudié sous anesthésie générale en accord avec les règles de respect de l'animal de l'Université d'Otago et après accord du comité d'éthique de l'Université (Accord Ethique N° 55/12). Les senseurs vestibulaires étaient abordés chirurgicalement puis stimulés à l'aide d'une électrode bipolaire. Les mouvements oculaires provoqués par cette stimulation étaient filmés pour chaque œil par une caméra HD et les films de ces mouvements ont ensuite été analysés. Ce travail a été réalisé, au sein du laboratoire du Professeur Paul Smith (Université d'Otago, NZ).

8.2.1 Abord vestibulaire

Anesthésie

Les animaux étaient endormis selon un protocole associant soit Fentanyl (0.3 mg/Kg) + dexmedetomidine (Dexdomitor) (0.2 mg/Kg) en injection intrapéritonéale, soit Uréthane (1800 mg/Kg) en injection intrapéritonéale. La température corporelle de l'animal était maintenu stable (37° C) grâce à une couverture chauffante avec monitoring de la température intra-rectale.

Voie d'abord ventrolatérale

Nous abordions la bulle tympanique par voie ventrolatérale (M Hitier et al. 2010) puis nous ouvrons sa paroi latérale et retirions la membrane tympanique, le malleus et l'incus. La portion tympanique du canal facial était ensuite ouverte et le nerf écarté ou sectionné afin de repérer l'amincissement de l'os en regard des ampoules antérieure et latérale (Martin Hitier et al. 2016).

Fixation de la tête

Pour réaliser une stimulation précise et prolongée des senseurs vestibulaires, il est indispensable que la tête de l'animal soit fixe et orientée dans une position favorisant le meilleur axe d'insertion de l'électrode. Pour cela, un boulon était collé verticalement à la surface des os frontaux, à l'aide de ciment dentaire et de vis intra-osseuse. Ce boulon permettait ensuite de fixer la tête à un support orientable en 3 dimensions, conçu à partir d'un cadre stéréotaxiques. Figure 40

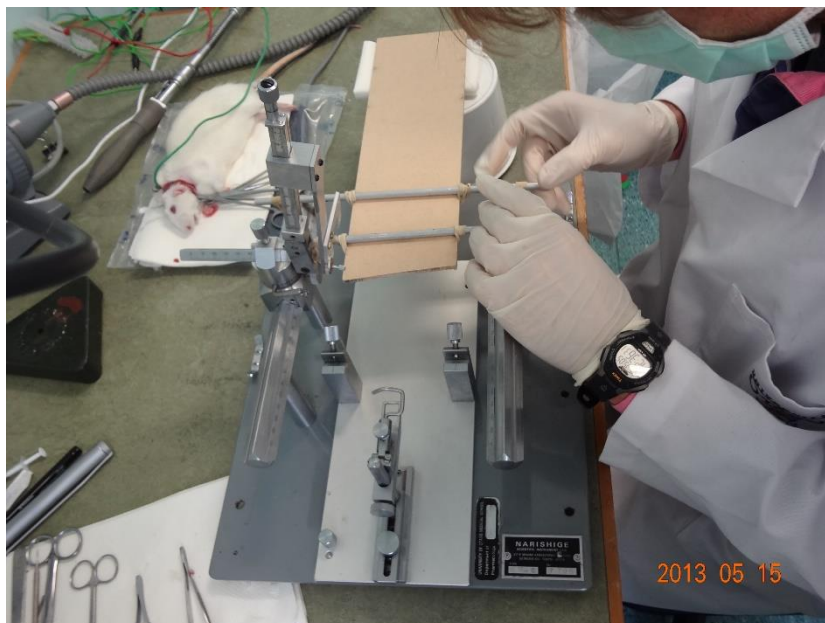


Figure 40: Cadre stéréotaxique avec le fixateur de tête. En arrière-plan le boulon collé sur la tête du rat pour permettre la fixation.

Abord des senseurs

Chaque senseur était ensuite abordé selon les repères et la technique décrite précédemment (Martin Hitier et al. 2016)

8.2.2 Type de stimulation

Electrode bipolaire

La stimulation électrique était réalisée avec une électrode bipolaire, conçue manuellement pour les besoins de l'expérimentation avec un fil d'acier inoxydable (AM Système, fil dénudé 0.003'', fil gainé 0.0045''). L'électrode était fixée à un micromanipulateur de stéréotaxie (Narishige, Japan) permettant un contact précis et stable entre l'électrode et le senseur.

Paramètres de stimulation

La stimulation électrique utilisait un courant biphasique positif pendant 1 ms suivi d'un courant négatif pendant 1 ms. L'ensemble forme un **pulse** de 2 ms dont nous pouvons choisir l'amplitude entre 50 à 400 microAmpère. Ces pulses sont répétés à une fréquence variant de 50 à 400 Hz et pour une durée rassemblant 25 à 200 pulses formant un **train de pulse**. Ces trains de pulses sont répétés tous les 2 secondes ou toutes les 4 secondes. Figure 42Figure 41

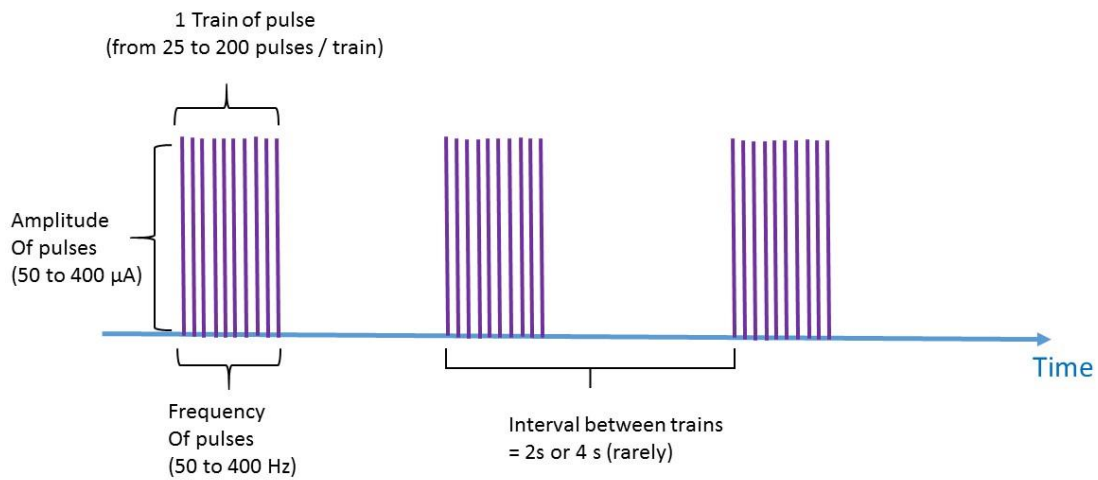


Figure 41: Paramètres de la stimulation électrique formée de train de 25 à 200 pulses, à une fréquence de 50 à 400 Hz, avec un interval de 2 secondes entre chaque train. Parfois un interval de 4 secondes a également été utilisé.

Randomisation

Afin d'étudier l'influence des paramètres électriques sur les mouvements oculaires, les paramètres étaient modifiés de façon aléatoire entre chaque série de stimulation chez le même animal :

- L'amplitude variait de 50, 100, 200, 300 ou 400 microAmpères
- La fréquence des pulses de 50, 100, 200, ou 400 Hz
- Le nombre de pulse / train de 25, 50, 100 ou 200 pulses / train
- L'intervalle entre chaque train de pulse était de 2 secondes ou 4 secondes.

Un temps de récupération supérieur à 1 minute était respecté entre 2 séries d'enregistrements présentant des paramètres de stimulation différents.

8.2.3 Analyse des mouvements oculaires

Lors de la stimulation de l'oreille interne, les mouvements oculaires de chaque œil étaient filmés à l'aide d'une caméra HD (Dinolite AM 311) (Figure 42)

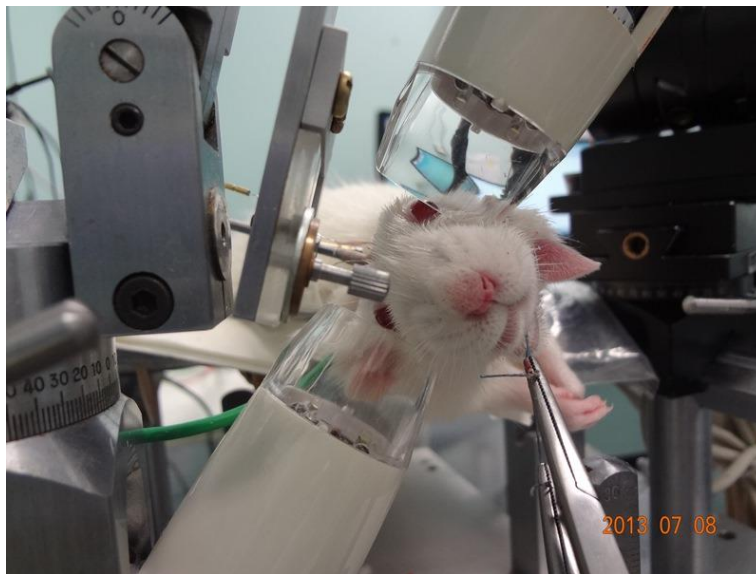


Figure 42: Installation du rat avec la tête fixée et les 2 caméras HD permettant l'enregistrement des mouvements oculaire

Le film des mouvements oculaires était ensuite analysé en utilisant le logiciel Eye tracker (STAR NAV, Caen, France) qui fournit la position de l'œil (en degrés) selon l'axe horizontal et selon l'axe vertical.

Orientation du trajet de l'œil

Le logiciel StarNav actuel ne permet de calculer automatiquement l'orientation du trajet de l'œil.

Nous avons donc calculé l'orientation de l'œil à partir d'une analyse géométrique :

Le trajet de l'œil lors de son mouvement peut être représenté en 2 dimensions (horizontal et vertical) et la pente de la droite (obtenue par régression linéaire) représentait l'orientation du trajet de l'œil :

L'équation de la droite de régression linéaire est : $Y = a X + b$

A partir de la pente de la droite (a), on peut déduire l'angle d'orientation de cette droite :

Orientation (angle en Radian) de la droite = $\text{Arc TAN}(a)$, et cet angle peut être ensuite converti ensuite en degrés (Microsoft Excel 2016). (Figure 43)

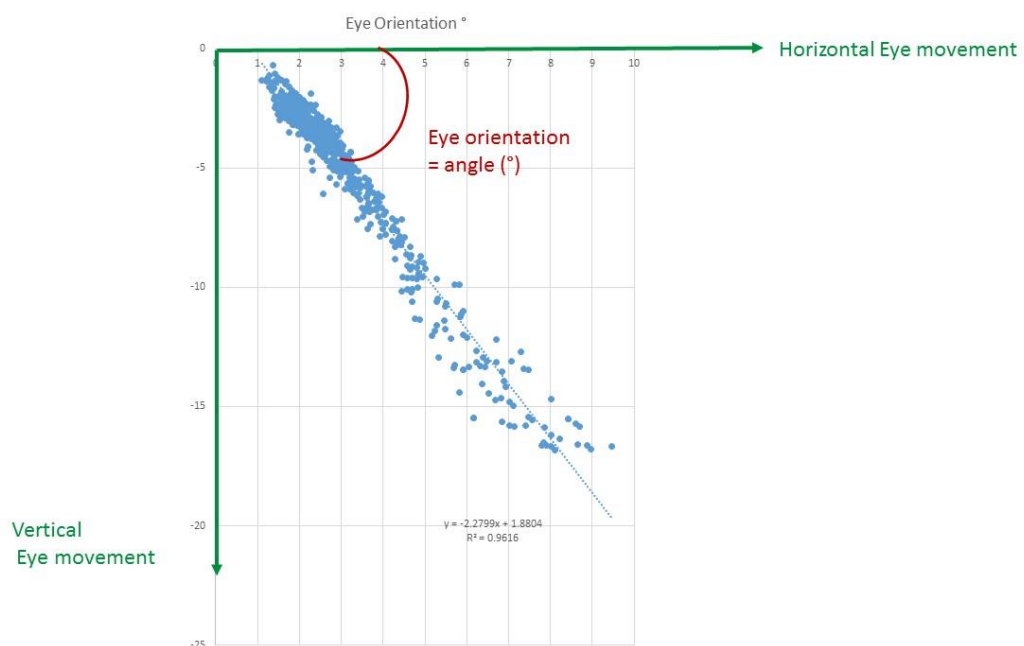


Figure 43: Calcul de l'angle d'orientation du trajet de l'œil à partir de l'équation de la droite de régression

Analyse du nystagmus

La représentation de la position de l'œil en fonction du temps permet la plupart du temps d'observer un nystagmus formé d'une phase lente et d'une phase rapide.

Les caractéristiques suivantes du nystagmus ont été calculées (Figure 44) :

- Vitesse de la phase rapide (en °/s) = (position du pic - position de départ) / (timing du pic - timing de départ)
- Vitesse de la phase lente(en °/s) = (position d'arrivée - position du pic) / (timing d'arrivée - timing du pic)
- Amplitude du nystagmus(en °) = position du pic – position de départ
- Fréquence du nystagmus (en Hz) = 1 / (durée entre 2 pics)

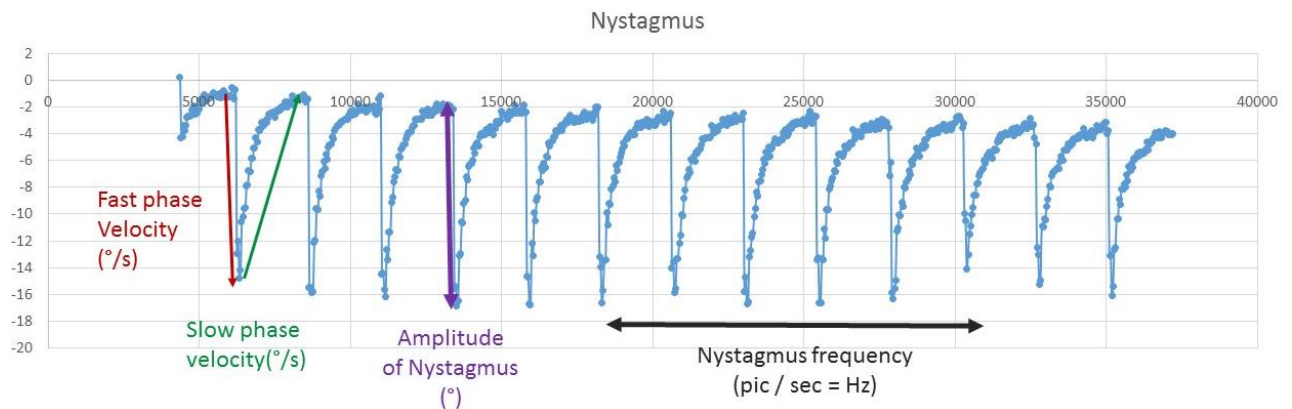


Figure 44: Analyse des paramètres du nystagmus : phase rapide, phase lente, amplitude et fréquence du nystagmus

Ces caractéristiques étaient moyennées sur les 10-12 premiers mouvements nystagmiques.

8.3 Résultat

8.3.1 Orientation

8.3.1.1 Ampoule postérieure

8.3.1.1.1 Mouvement de l'œil ipsilatéral

L'ampoule postérieure était stimulée au cours de 113 enregistrements. L'œil ipsilatéral bougeait toujours en intorsion (98.2%), à l'exception d'un cas (0.9%) où le mouvement était ventral et un cas où il était dorsal (0.9%). Figure 45 et Figure 46

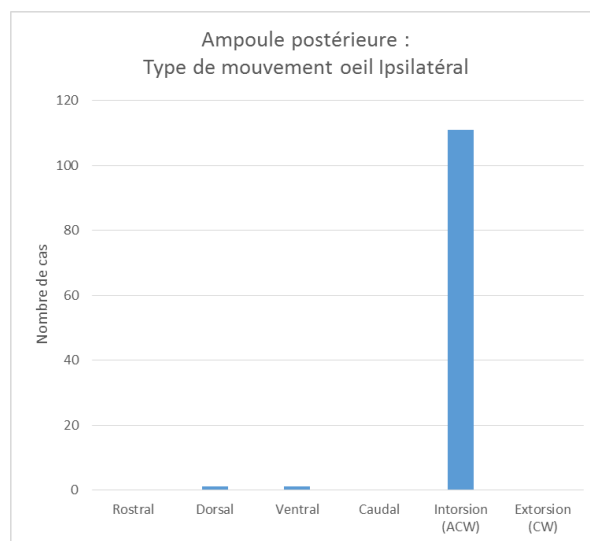


Figure 45 : La stimulation de l'ampoule postérieure entraîne une intorsion de l'œil ipsilatéral

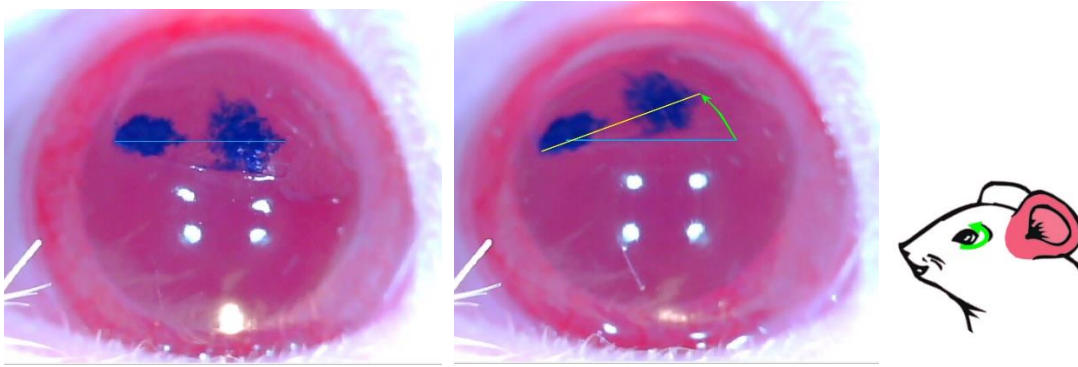


Figure 46: Mouvement d'intorsion de l'œil ipsilatéral lors de la stimulation de l'ampoule postérieure

8.3.1.1.2 Mouvement de l'œil controlatéral

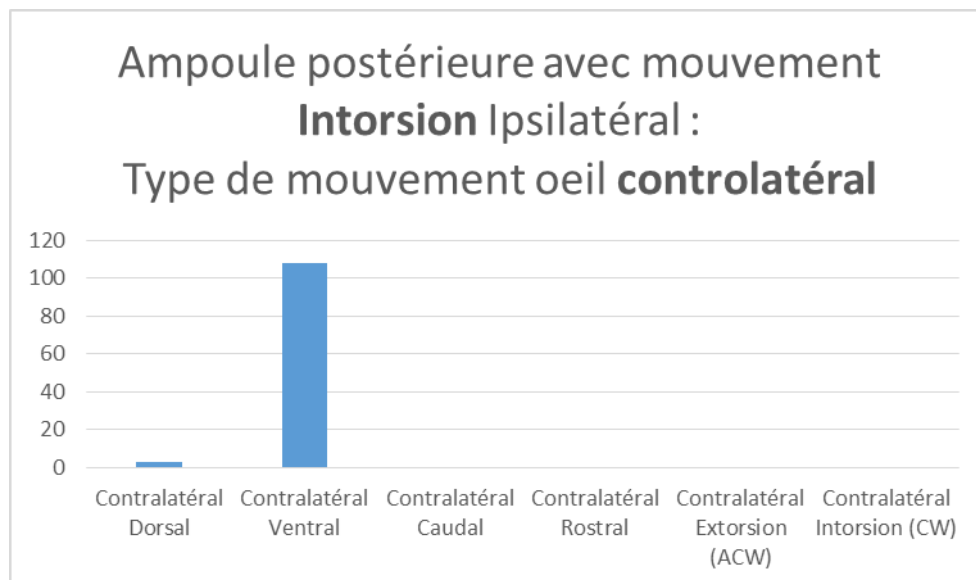


Figure 47 : Mouvement de l'œil controlatéral lors de stimulation de l'ampoule postérieure avec mouvement d'intorsion de l'œil ipsilatéral

L'œil controlatéral bougeait toujours ventralement, à l'exception de 3 cas de mouvement dorsaux (2.6%).

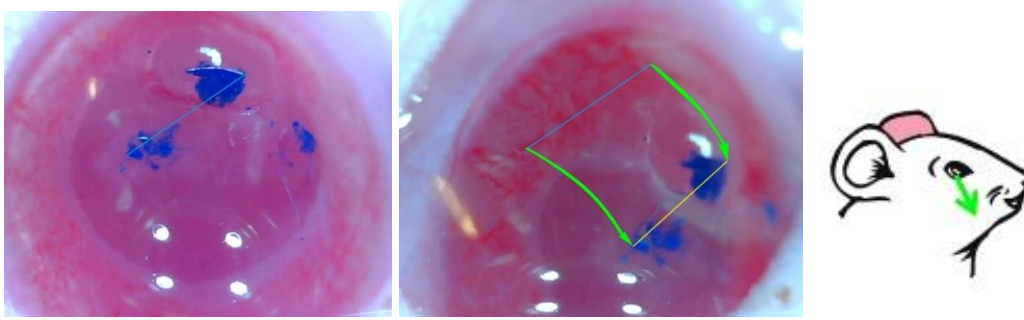


Figure 48 : Mouvement ventral de l'œil controlatéral lors de stimulation de l'ampoule postérieure

8.3.1.2 Ampoule latérale

8.3.1.2.1 Mouvement de l'œil ipsilatéral

L'ampoule latérale a été stimulée au cours de 103 enregistrements. L'œil ipsilatéral bougeait le plus souvent rostralement (71 % des cas), plus rarement dorsalement (19.5%), en intorsion (8.5%) ou caudalement (1%).

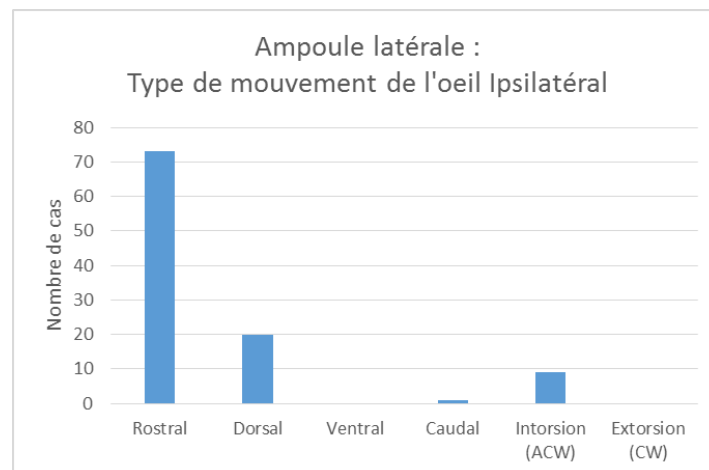


Figure 49: Prédominance d'un mouvement rostral de l'œil ipsilatéral lors de stimulation de l'ampoule latérale

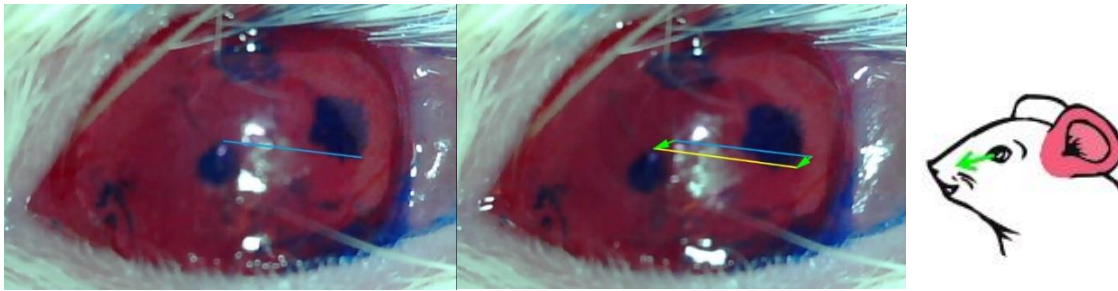


Figure 50 : Mouvement rostral de l'œil ipsilatéral lors de stimulation de l'ampoule latérale

8.3.1.2.2 Ampoule latérale : l'œil controlatérale bouge caudalement

Lorsque l'œil ipsilatéral bougeait rostralement, l'œil controlatéral présentait un mouvement le plus souvent caudal (54%), plus rarement en intorsion (22%), ou ventralement (19%).

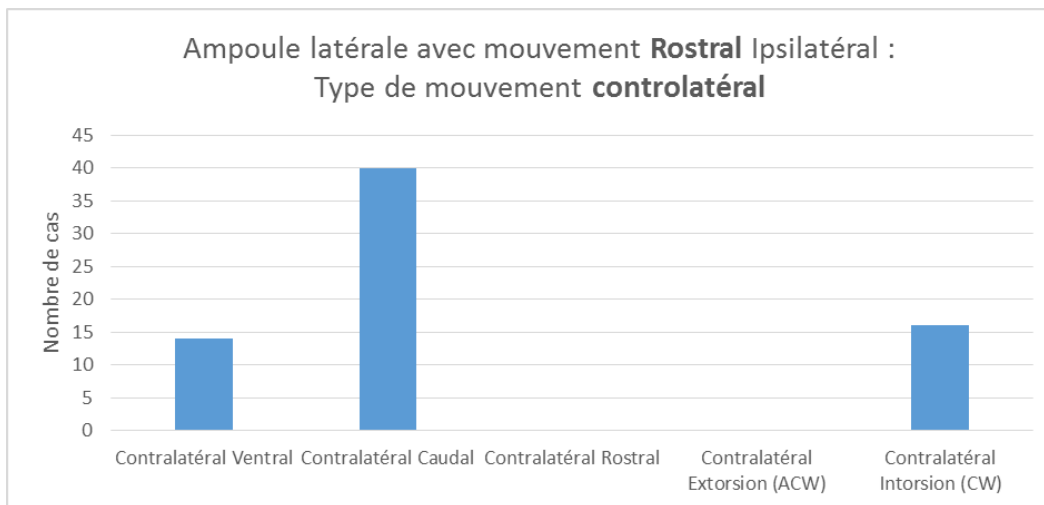


Figure 51: Prédominance d'un mouvement caudal de l'œil controlatéral lors de stimulation de l'ampoule latérale

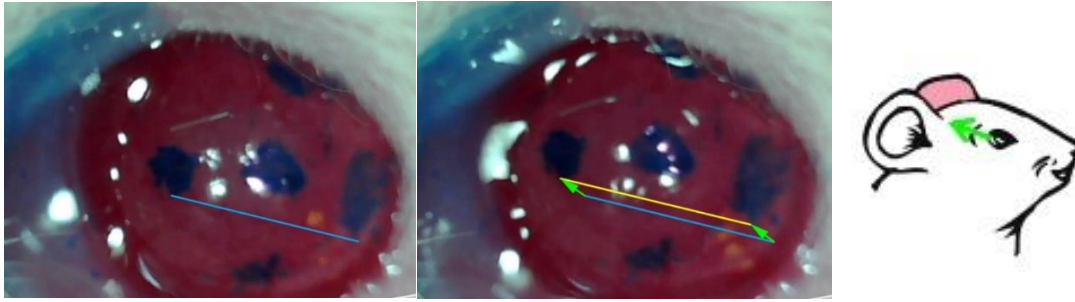


Figure 52: Observation du mouvement caudal de l'œil controlatéral lors de stimulation de l'ampoule latérale

Lorsque l'œil ipsilatéral bougeait dorsalement, l'œil controlatéral bougeait le plus souvent caudalement (50%), ce qui s'apparentait aux mouvements observés lors de stimulation de l'utricule. Plus rarement l'œil controlatéral bougeait en extorsion (20%) ou ventralement (20%), ce qui s'apparentait aux mouvements observés lors de stimulation du saccule.

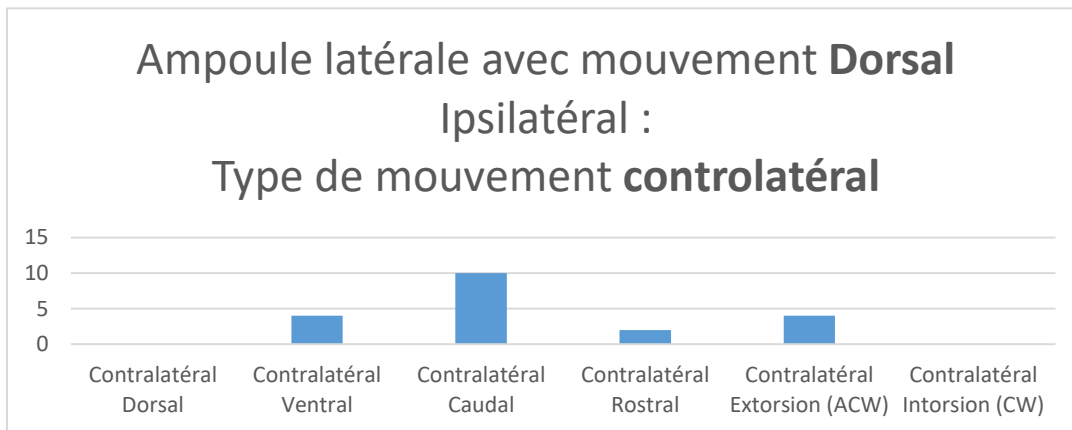


Figure 53 : Le mouvement de l'œil ipsilatéral est le plus souvent caudal lorsque la stimulation de l'ampoule latérale entraînait un mouvement dorsal de l'œil ipsilatéral

Tableau 2 : Variété de mouvements oculaire ipsilatéral observés lors de stimulation de l'ampoule latérale, et le mouvement de l'œil controlatéral qui leur était associé. L'association la plus fréquente est un mouvement ipsilatéral rostral et un mouvement controlatéral caudal

Mouvement Ipsilatéral	Nombre d'observat	Contro-latéral	Contro-latéral	Contro-latéral	Contro-latéral	Contro-latéral	Contro-latéral

	ion	Dorsal	Ventral	Caudal	Rostral	Extorsion	Intorsion
Rostral	73	0	14	40	0	0	16
Dorsal	20	0	4	10	2	4	0
Ventral	0						
Caudal	1	0	0	0	1	0	0
Intorsion	9	0	9	0	0	0	0
Extorsion	0						
TOTAL	103	0	27	50	3	4	16

Lorsque l'œil ipsilatéral bougeait en intorsion, l'œil controlatéral bougeait toujours ventralement, ce qui s'apparente aux mouvements observés lors de stimulation de l'ampoule postérieure.

8.3.1.3 Ampoule Antérieure

L'ampoule antérieure a été stimulée au cours de 90 enregistrements.

8.3.1.3.1 Mouvement de l'œil ipsilatéral: déviation dorsale

L'œil ipsilatéral à la stimulation de l'ampoule antérieure bougeait dorsalement dans tous les cas, sauf un cas où la déviation était une intorsion.

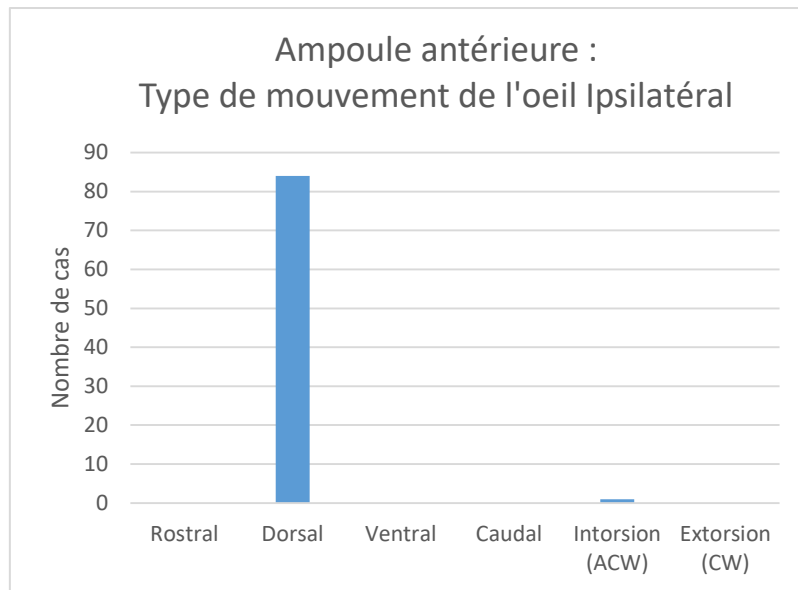


Figure 54 : La stimulation de l'ampoule antérieure entraîne un mouvement dorsal de l'œil ipsilatéral

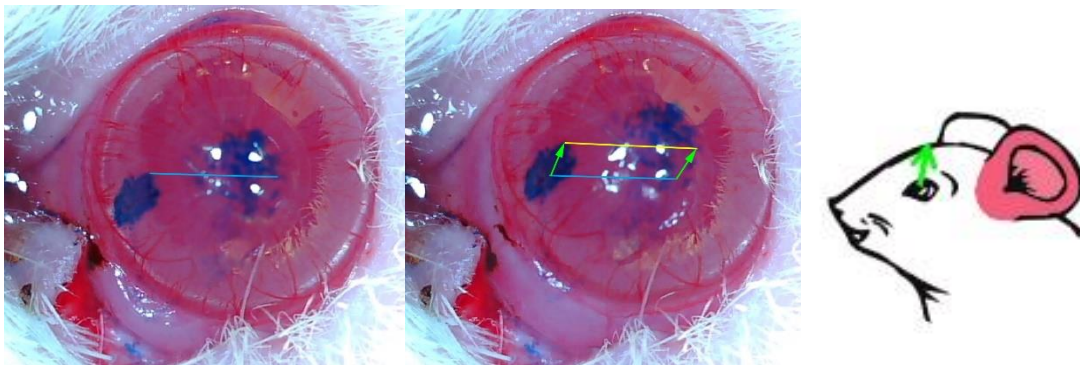


Figure 55 : Visualisation du mouvement dorsal de l'œil ipsilatéral lors de stimulation de l'ampoule antérieure

8.3.1.3.2 Ampoule Antérieur controlatérale : extorsion

Dans 24 cas les mouvements de l'œil controlatéral étaient trop faibles ou n'avaient pas pu être enregistrés. Lorsque l'œil ipsilatéral bougeait en dorsal, l'œil controlatéral bougeait en extorsion (90%) ou rarement caudal (7%) ou ventral (3%).

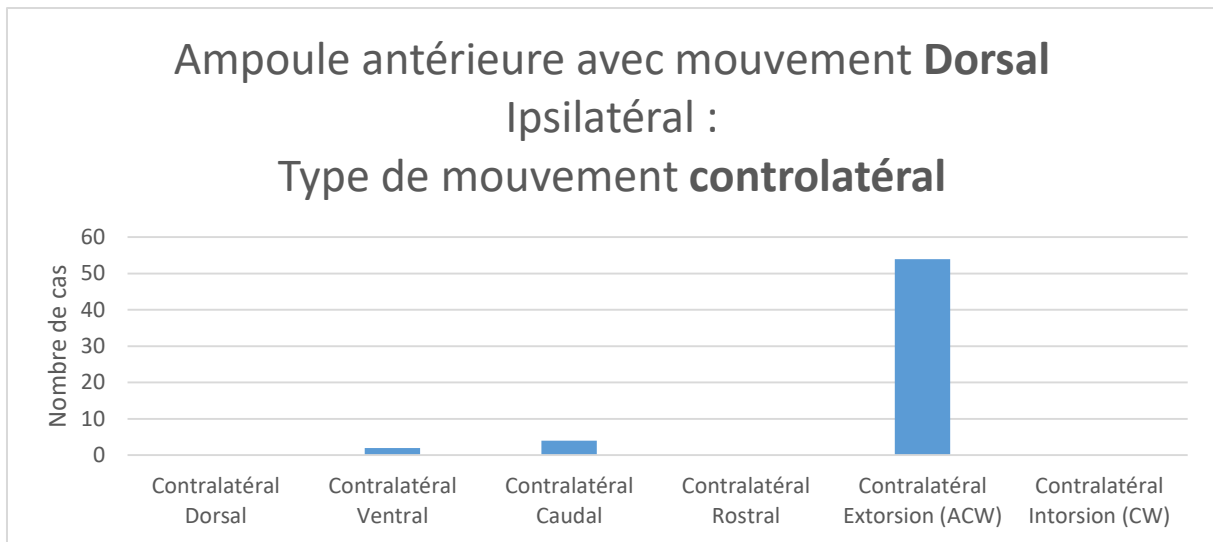


Figure 56 : L'œil controlatéral bouge en extorsion lors de stimulation de l'ampoule antérieure

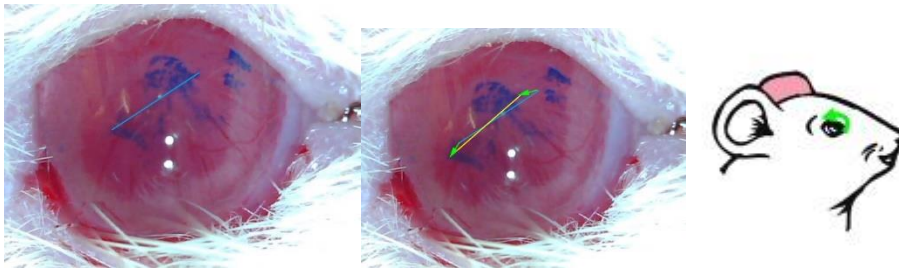


Figure 57: Mouvement typique de l'œil controlatéral en extorsion, lors de stimulation de l'ampoule antérieure

8.3.1.4 Utricule

8.3.1.4.1 Mouvement de l'œil ipsilatéral

L'utricule a été stimulé au cours de 194 enregistrements différents. L'œil ipsilatéral bougeait le plus souvent dorsalement (76% des cas), plus rarement rostralement (10%), en intorsion (10%) ou ventralement (4%).

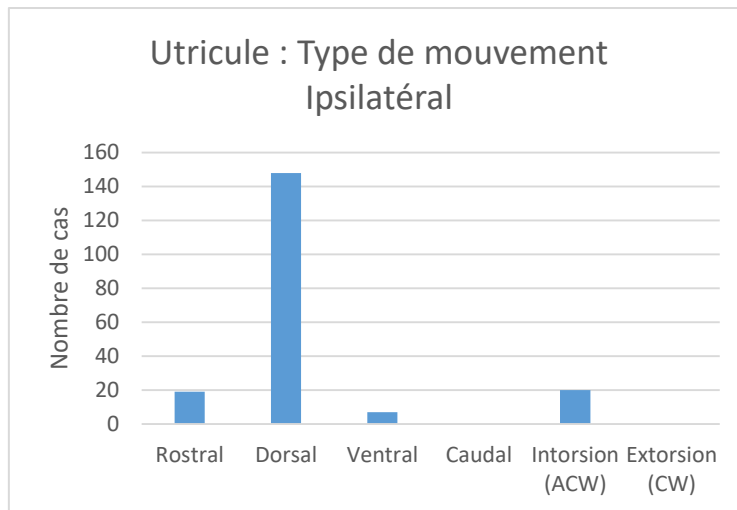


Figure 58 : Déviation typique dorsal de l'œil ipsilatéral lors de stimulation de l'utricule

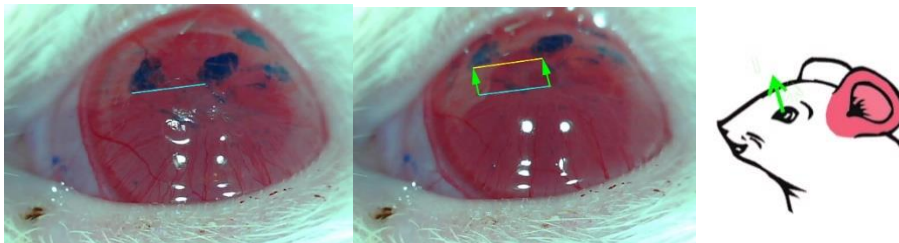


Figure 59: Déviation typique dorsal de l'œil ipsilatéral lors de stimulation de l'utricule

8.3.1.4.2 Mouvement de l'œil controlatéral: déviation caudale

Lorsque l'œil ipsilatéral bougeait dorsalement, l'œil controlatéral bougeait le plus souvent caudalement (42%) ou en extorsion (36%), plus rarement ventralement (16%), dorsalement (5%) ou rostralement (2%).

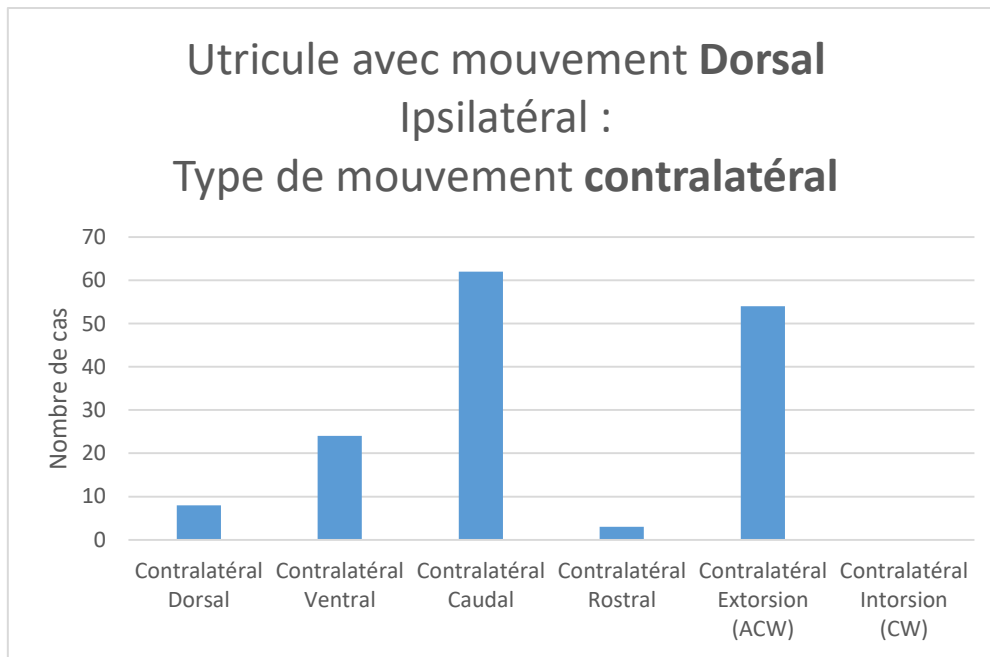


Figure 60: Mouvement de l'œil controlatéral typiquement caudal lors de stimulation de l'utricule et autres type de mouvement observés

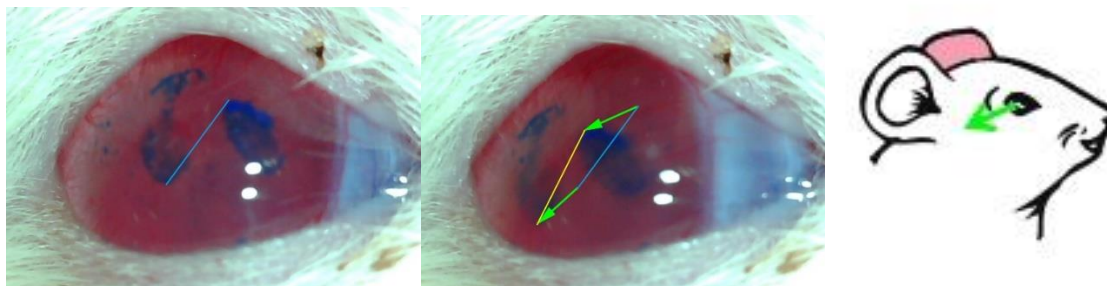


Figure 61: Visualisation du mouvement caudal de l'œil controlatéral lors de stimulation de l'utricule

Lorsque l'œil ipsilatéral bougeait en intorsion, l'œil controlatéral bougeait ventralement (65% des cas), ce qui correspondait aux mouvements observés lors de stimulation de l'ampoule postérieure. Plus rarement, l'œil controlatéral bougeait en intorsion (20%), en extorsion (5%) ou caudalement (5%).Figure 62

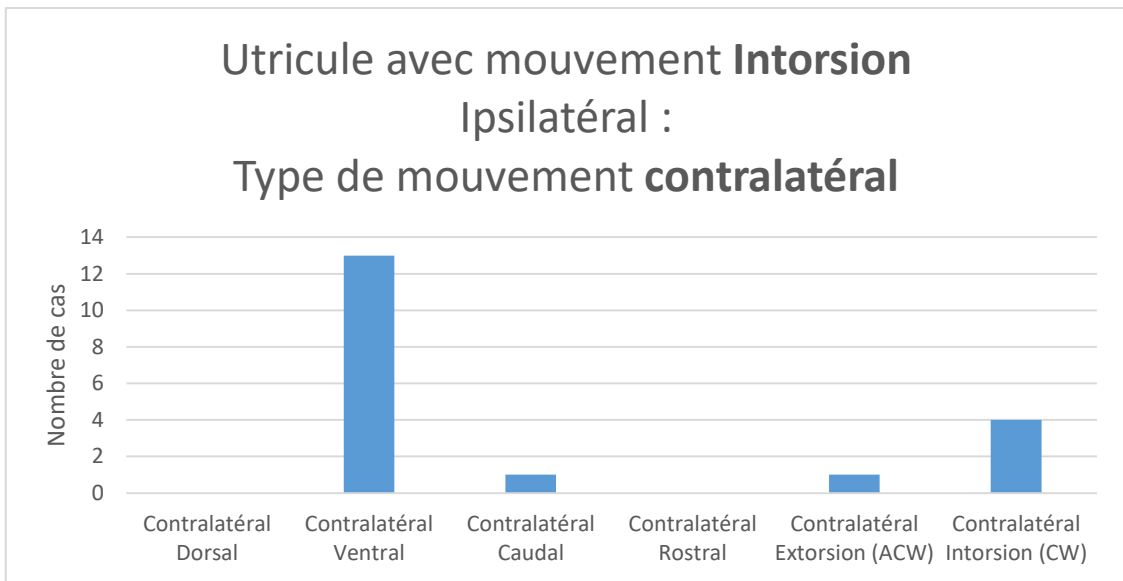


Figure 62: variété de mouvements de l'œil controlatéral lors de stimulation de l'utricule entraînant un mouvement d'intorsion de l'œil ipsilatéral. Le plus souvent la déviation est ventrale (65%).

Lorsque l'œil ipsilatéral bougeait rostralement, l'œil controlatéral bougeait caudalement (53% des cas), ce qui correspondait aux mouvements observés lors de stimulation de l'ampoule latérale. Plus rarement, l'œil controlatéral bougeait rostralement (26%) ou ventralement (11%).

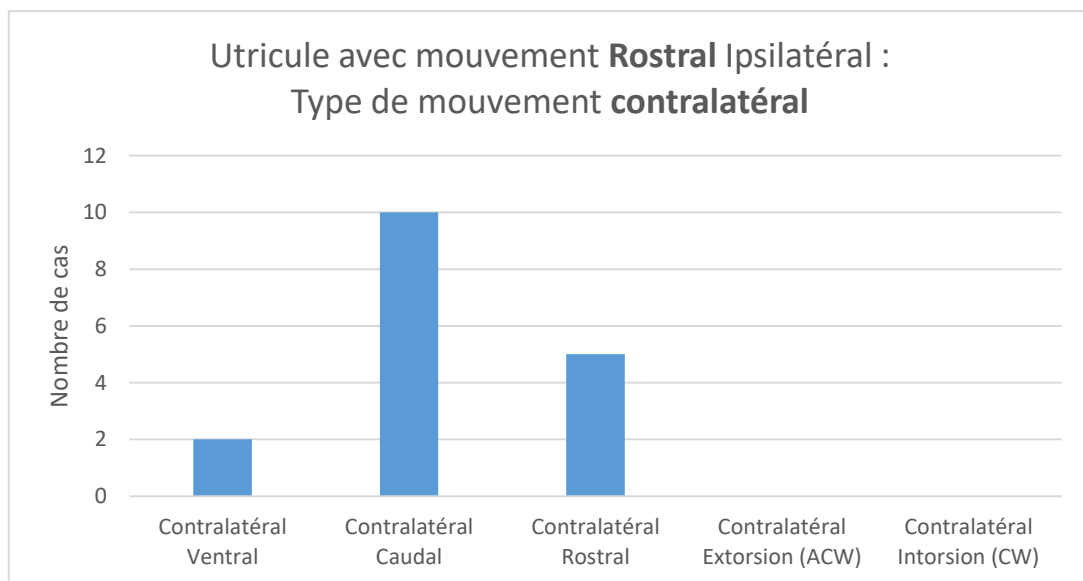


Figure 63 : variété de mouvements de l'œil controlatéral lors de stimulation de l'utricule entraînant un mouvement rostral de l'œil ipsilatéral

Dans 7 cas, l'œil ipsilatéral bougeait ventralement et l'œil controlatéral caudalement, rostralement, ventralement ou en extorsion.

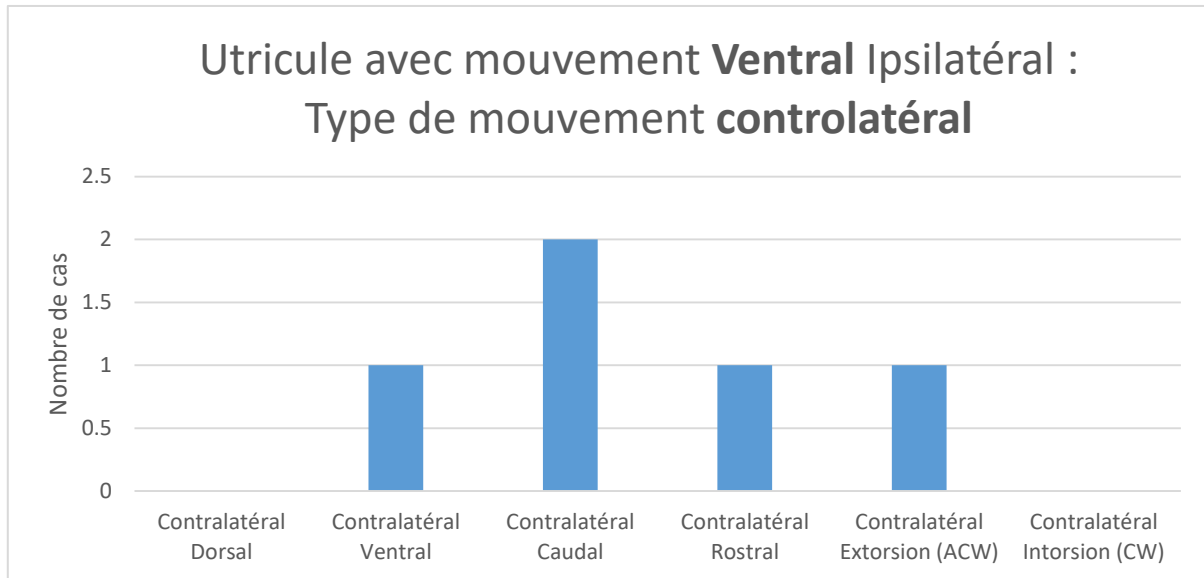


Figure 64 : Variété de mouvements de l'œil controlatéral lorsque la stimulation de l'utricule entraînait un mouvement ventral de l'œil ipsilatéral

Tableau 3 : Répartition des mouvements de l'œil ipsilatéral et de l'œil controlatéral lors de stimulation de l'utricule. Le plus souvent l'œil ipsilatéral bouge dorsalement et l'œil ipsilatéral bouge caudalement (62 cas /194).

Mouvement Ipsilatéral	Nombre d'observation	Controlatéral Dorsal	Controlatéral Ventral	Controlatéral Caudal	Controlatéral Rostral	Controlatéral Extorsion	Controlatéral Intorsion
Rostral	19	0	2	10	5	0	0
Dorsal	148	8	24	62	3	54	
Ventral	7	0	1	2	1	1	0
Caudal	0			0			
Intorsion	20	0	13	1	0	1	4
Extorsion	0						
TOTAL	194	8	40	75	9	56	4

8.3.1.5 Saccule

8.3.1.5.1 Types de mouvements de l'œil ipsilatéral lors de la stimulation du saccule

L'étude des mouvements oculaires lors de stimulation du saccule a été réalisée sur 22 rats au cours de 73 séries de stimulation électriques avec une intensité de 100 à 400 mA, 50 à 200 pulses/train et une fréquence de 50 à 400 Hz.

La stimulation du saccule entraînait le plus souvent un mouvement de l'œil ipsilatéral dans le sens dorsal (51%), ou ventral (20.5%), rostral (18%), caudal (7%), en intorsion (2.5%) et 1 cas en extorsion (1%). Dans 6 cas on observait une association entre un mouvement linéaire et un mouvement de torsion. Il s'agissait d'un mouvement dorsal associé à une intorsion (2 cas) ou une extorsion (2 cas) ; un mouvement rostral associé à une intorsion (1 cas) ; ou un mouvement ventral associé à une extorsion (1 cas).

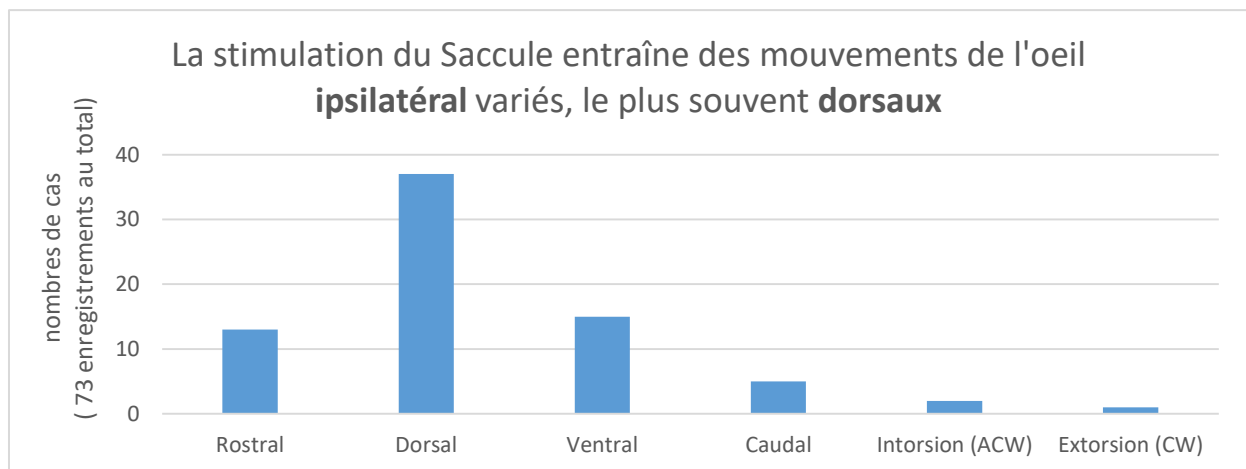


Figure 65 : Variété de mouvements de l'œil ipsilatéral lors de stimulation du saccule. Le plus souvent l'œil bougeait en dorsal (37 cas / 73)

8.3.1.5.2 Types de mouvement controlatéral lorsque le mouvement ipsilatéral était dorsal :

Lorsque le mouvement ipsilatéral était dorsal, l'œil controlatéral effectué le plus souvent un mouvement ventral (51%), ou caudal (32%), plus rarement une extorsion (19%) un mouvement dorsal (5%) ou une intorsion (3%).

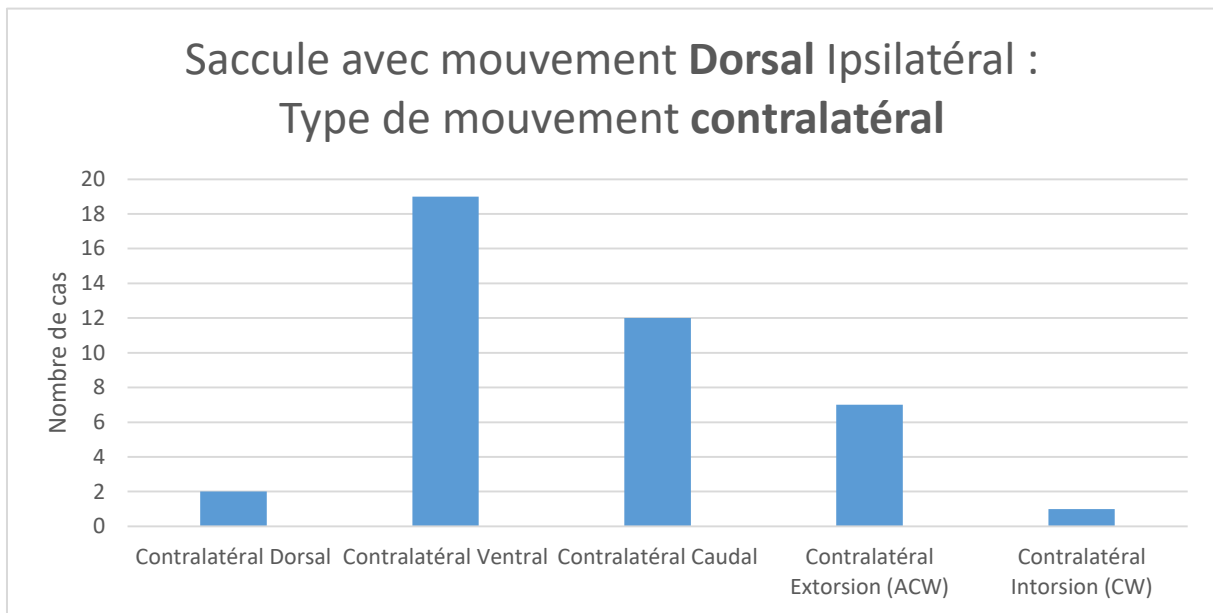


Figure 66: Variété de mouvements de l'œil controlatéral lorsque la stimulation du saccule entraînait un mouvement dorsal de l'œil ipsilatéral. Le plus souvent l'œil bougeait ventralement (19 cas / 37 = 51 %)

8.3.1.5.3 Types de mouvement controlatéral lorsque le mouvement ipsilatéral était ventral :

Lorsque la stimulation du saccule entraînait un mouvement de l'œil ipsilatéral ventral, l'œil controlatéral bougeait toujours selon un mouvement dorsal.

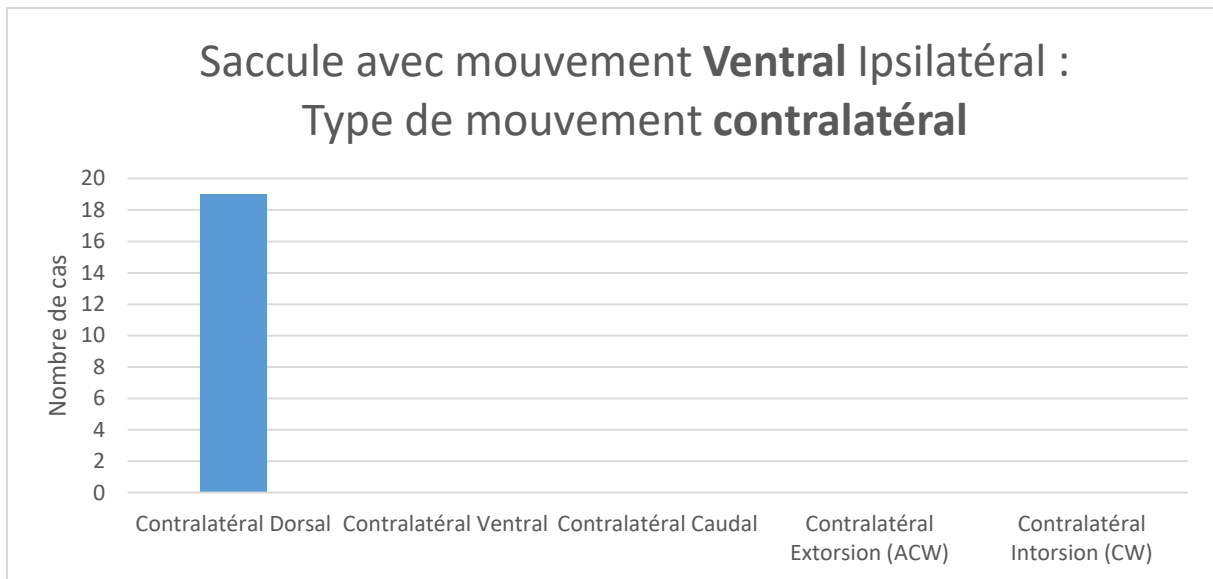


Figure 67 : Lors de stimulation du saccule, si l'œil ipsilatéral bougeait ventralement, l'œil controlatéral bougeait toujours dorsalement (19 cas)

8.3.1.5.4 Types de mouvement controlatéral lorsque le mouvement ipsilatéral était rostral :

Lorsque la stimulation du saccule entraînait un mouvement de l'œil ipsilatéral rostral, l'œil controlatéral bougeait selon un mouvement caudal dans 75% des cas ou un mouvement ventral pour 25% des cas.

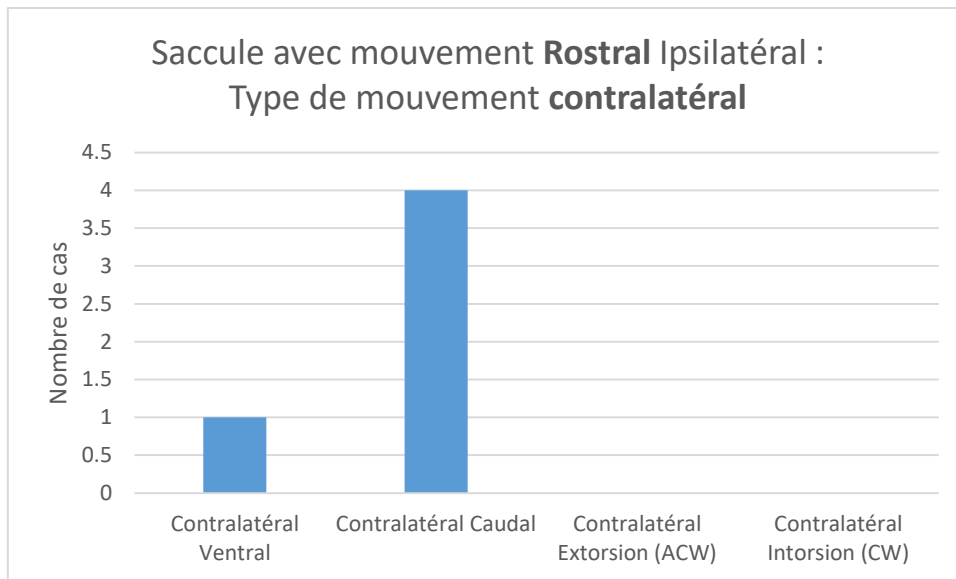


Figure 68 : Lorsque la stimulation du saccule entraînait un mouvement rostral de l'œil ipsilatéral, l'œil controlatéral bougeait caudalement (à l'exception d'un cas)

Pour 8 cas l'analyse de l'œil controlatéral n'était pas disponible.

8.3.1.5.5 Types de mouvement controlatéral lorsque le mouvement ipsilatéral était caudal :

Lorsque la stimulation du saccule entraînait un mouvement de l'œil ipsilatéral caudal, l'œil controlatéral bougeait selon un mouvement dorsal (60 % des cas) ou un mouvement ventral (40%).

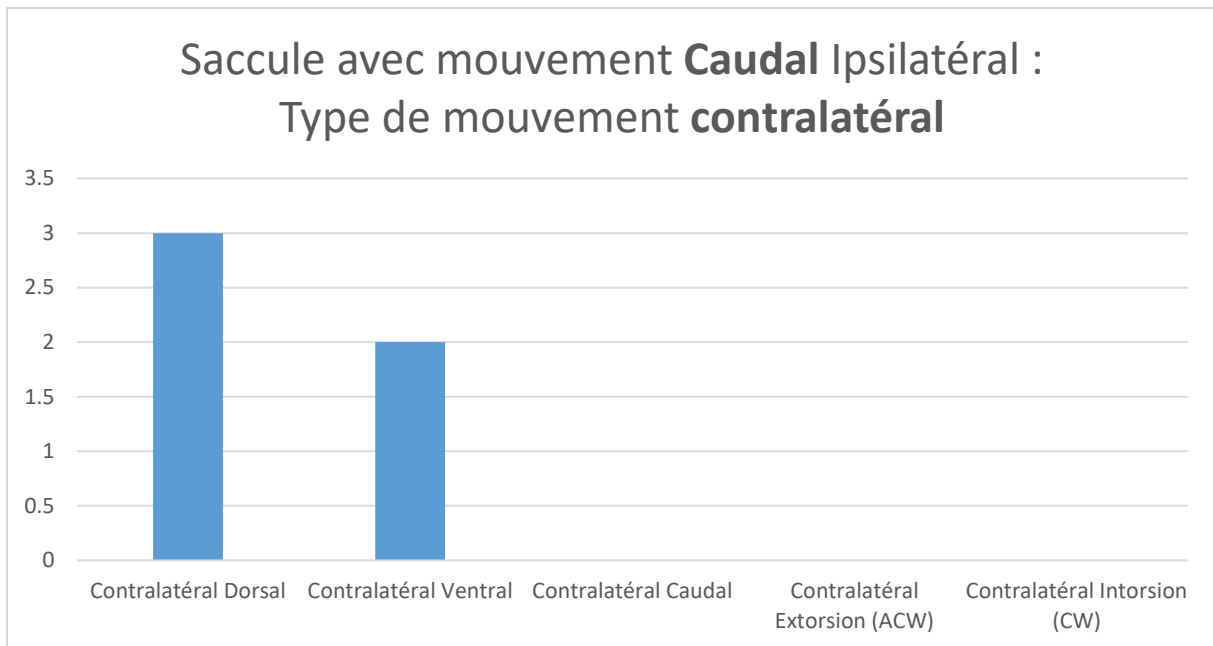


Figure 69 : Lorsque la stimulation du saccule entraînait un mouvement caudal de l'œil ipsilatéral, l'œil controlatéral bougeait soit dorsalement (3 cas), soit ventralement (2 cas).

8.3.1.5.6 Types de mouvement controlatéral lorsque le mouvement ipsilatéral était torsionnel :

La stimulation du saccule entraînait rarement un mouvement torsionnel de l'œil ipsilatéral. Dans les 2 cas où l'œil ipsilatéral bougeait en intorsion, l'œil controlatéral bougeait en ventral.

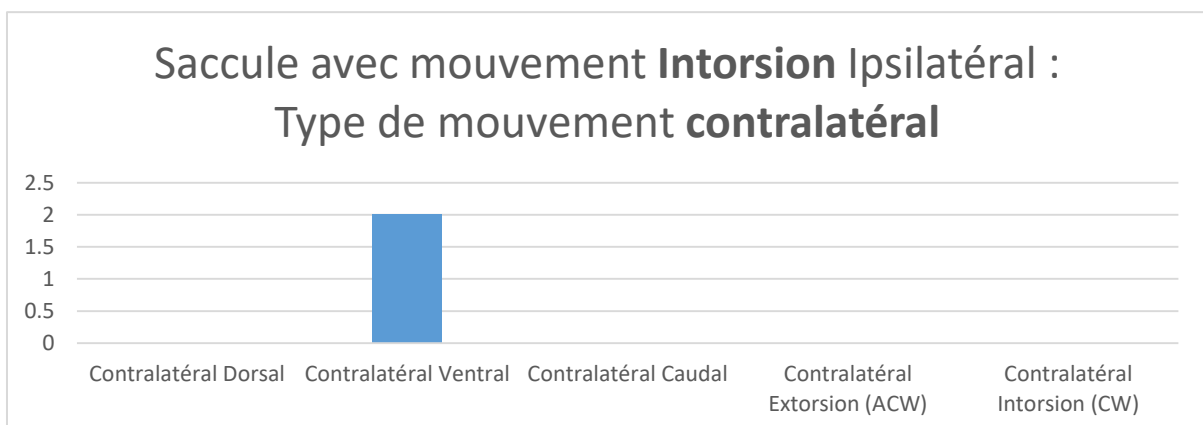


Figure 70 : Lorsque la stimulation du saccule entraînait un mouvement d'intorsion de l'œil ipsilatéral, l'œil controlatéral bougeait ventralement (2 cas).

Dans un seul cas, nous avons observé le mouvement inverse : une extorsion ipsilatérale associée à un mouvement dorsal contralatéral. Ce mouvement s'apparente donc à celui obtenu lors de la stimulation de l'ampoule antérieure contralatérale.

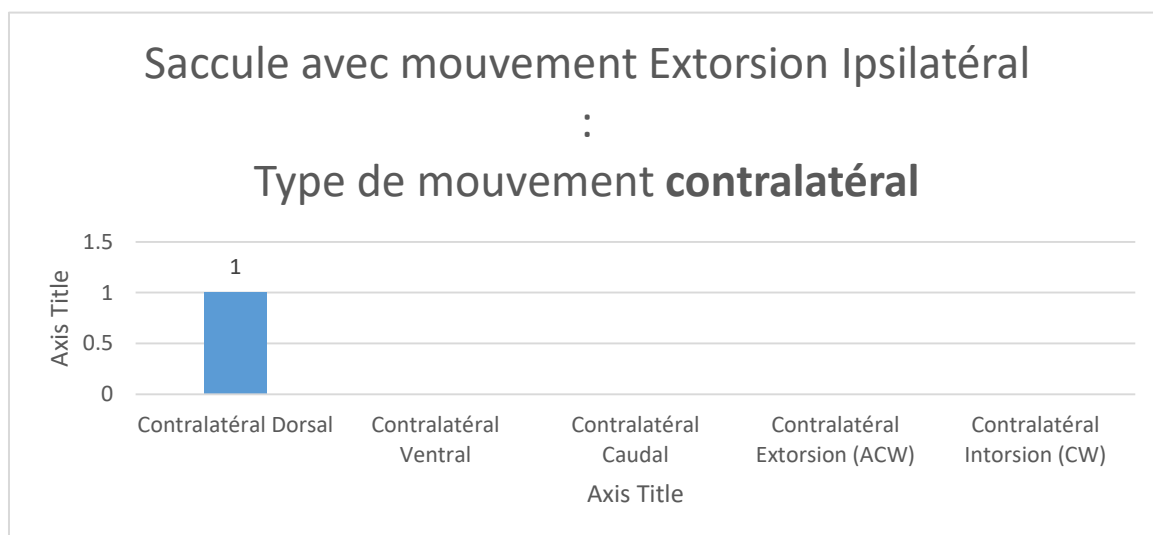


Figure 71 : Cas unique d'extorsion de l'œil ipsilatéral lors de la stimulation du saccule, qui s'accompagnait d'un mouvement dorsal de l'œil contralatéral.

8.4 Discussion

8.4.1 Synthèse sur le reflexe vestibulo-oculaire chez le rat :

Notre étude révèle l'orientation du reflex vestibulo-oculaire chez le rat, lors de la stimulation électrique sélective de chaque senseur vestibulaire. Ce reflexe a été nommé par certains « electrically evoked vestibulo-ocular reflex », « eVOR »(van de Berg et al. 2014) que l'on peut traduire par reflexe vestibulo-oculaire évoqué électriquement. Typiquement dans notre étude chez le rat, la stimulation de l'ampoule postérieure entraîne une intorsion ipsilatérale et une déviation ventrale contralatérale ; la stimulation de l'ampoule latérale entraîne une déviation rostrale

ipsilatérale et une déviation caudale controlatérale ; la stimulation de l'ampoule antérieurs entraîne une déviation dorsale ipsilatérale et une extorsion controlatérale ; la stimulation de l'utricule une déviation dorsale ipsilatérale et une déviation caudale controlatérale ; et la stimulation du saccule, une déviation dorsale ipsilatérale et une déviation ventrale controlatérale (Tableau 4)

Tableau 4 : Mouvement oculaire typique observés lors de la stimulation électrique sélective de chaque senseur vestibulaire chez le rat

Senseur	Œil Ipsilatéral	Œil controlatéral
Ampoule postérieure	Intorsion	Ventral
Ampoule latérale	Rostral	Caudal
Ampoule antérieure	Dorsal	Extorsion
Utricule	Dorsal	Caudal
Saccule	Dorsal	Ventral

8.4.2 Comparaison du eVOR ampullaire selon les espèces

Le eVOR a été étudié chez d'autres mammifères que le rat, principalement le chat (Erik Fluor 1959; COHEN, SUZUKI, and BENDER 1964; E Fluor and Mellström 1970b; Tokumasu, Suzuki, and Goto 1971; D. Y. Uchino, Suzuki, and Watanabe 1980) ; le singe (Cohen and Suzuki 1963; SUZUKI and COHEN 1964), le lapin (Suzuki, Cohen, and Bender 1964), le cobaye (Curthoys 1987), le chinchilla (Dai et al. 2011) et l'homme (Wall, Kos, and Guyot 2007; Guyot et al. 2011)

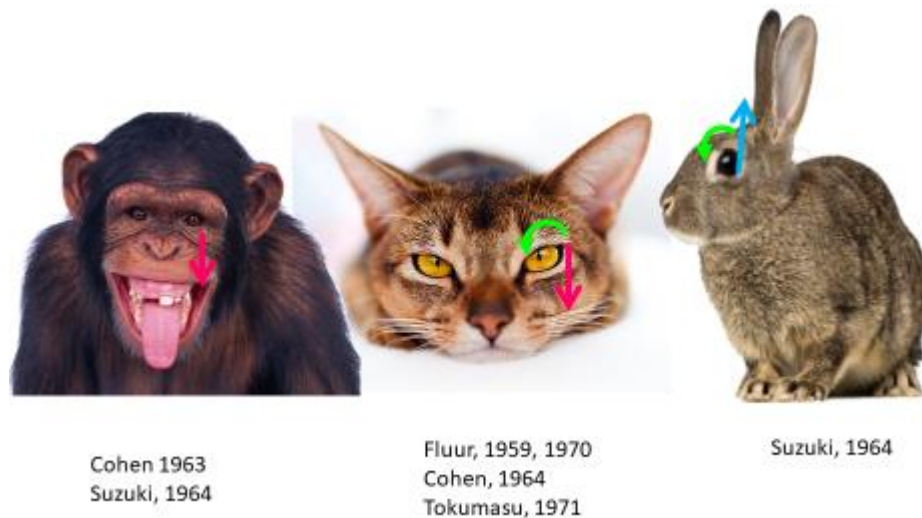


Figure 72: Variation des mouvements oculaires selon les espèces, lors de la stimulation électrique sélective de l'ampoule postérieure (Hitier et al. , Australasian Winter Conference on Brain Research, Queenstone, NZ, 2013)

8.4.2.1 Ampoule latérale

Les mouvements oculaires observés lors de stimulation électrique de l'ampoule latérale chez le rat sont similaires à ceux des autres espèces connues. Le mouvement horizontal (rostral ipsilatéral et caudal controlatéral dans notre étude) est retrouvé chez le chat (Erik Fluor 1959; Cohen and Suzuki 1963), et le singe (Cohen and Suzuki 1963; SUZUKI and COHEN 1964).

8.4.2.2 Ampoule antérieure

Chez le rat, le chat, le singe, le lapin et le cobaye, la stimulation de l'ampoule antérieure bouge l'œil ipsilatéral vers le haut. Chez le lapin, cette élévation s'accompagne d'une légère extorsion. L'œil controlatéral bougeait en extorsion chez le rat et certains chats (Erik Fluor 1959), vers le haut chez d'autres chats (Erik Fluor 1959; Cohen and Suzuki 1963), vers le bas chez le cobaye, et vers le bas avec légère extorsion chez le lapin (Suzuki, Cohen, and Bender 1964; Cuthbert et al. 2000).

Fluur et al. (Erik Fluor 1959) expliquent la différence de mouvement de l'œil controlatéral chez le chat, en fonction du tonus musculaire des yeux avant la stimulation électrique. Ces chats étaient décérébrés et anesthésiés (probablement avec de l'éther). Lorsque les yeux ne présentaient pas de mouvements spontanés avant la stimulation, la stimulation électrique entraînait une extorsion, comme chez le rat. Lorsque les yeux avaient des mouvements spontanés avant la stimulation, cette stimulation électrique entraînait une élévation de l'œil controlatéral, donc un mouvement conjugué avec l'œil ipsilatéral.

8.4.2.3 Ampoule postérieure

L'intorsion de l'œil ipsilatéral en stimulant l'ampoule postérieure est observée dans notre étude chez le rat, mais aussi chez le chat (Erik Fluor 1959) où elle peut s'accompagner d'une légère déviation ventrale (SUZUKI and COHEN 1964). Chez le lapin au contraire, l'œil ipsilatéral bouge dorsalement avec une légère intorsion (Suzuki, Cohen, and Bender 1964).

Les différences de mouvements oculaires observées selon les espèces ont été interprétées par certains auteurs comme des variations des voies nerveuses vestibulo- oculomotrices (Schilling 1919; SUZUKI and COHEN 1964)

8.4.3 Comparaison des voies vestibulo-oculomotrices

L'étude des voies vestibulo-oculomotrice a principalement été réalisée chez le chat (D. W. Graf, McCrea, and Baker 1983; D. Y. Uchino, Suzuki, and Watanabe 1980; Kitajima et al. 2006; Kushiro et al. 2008; Y. Uchino and Kushiro 2011), et plus succinctement chez le lapin (Yamamoto, Shimoyama, and Highstein 1978), et le singe (Tokumasu, Goto, and Cohen 1969; McCrea, Strassman, and Highstein 1987). On peut distinguer les voies vestibulo-oculaires principales responsables du mouvement principal de l'œil, et des voies vestibulo-oculaires secondaires.

8.4.3.1 Voies vestibulo-oculaire principales

8.4.3.1.1 Voies vestibulo-oculaire principales chez le chat

Les voies vestibulo-oculaires ont été étudiées par électrophysiologie (Tokumasu, Suzuki, and Goto 1971) ou neurotracer (D. W. Graf, McCrea, and Baker 1983; W. Graf and Ezure 1986).

Ces études montrent que le VOR est basé sur un relais de 3 neurones : le neurone de premier ordre reliant l'ampoule canalaire au noyau vestibulaire, le neurone de deuxième ordre reliant le noyau vestibulaire au noyau oculomoteur et le troisième neurone reliant le noyau oculomoteur aux muscles oculomoteurs.

L'ampoule latérale stimule ainsi le muscle droit médial ipsilatéral et le muscle droit latéral controlatéral ; Le canal antérieur stimule en ipsilatéral les muscles droits supérieurs (et légèrement l'oblique supérieur (COHEN, SUZUKI, and BENDER 1964)) et en controlatéral les muscles droit supérieur et oblique inférieur ; Le canal postérieur stimule en ipsilatéral les muscles supérieurs obliques et droit inférieur plus modérément, et en controlatéral le muscle droit inférieur (Y. Uchino and Kushiro 2011).

Figure 73 : Voie vestibulo-oculomotrice chez le chat selon les senseurs vestibulaire (d'après (Tokumasu, Suzuki, and Goto 1971). LAC : ampoule antérieure gauche ; LLC : ampoule latérale gauche ; LUt : Utricule gauche ; LPC : ampoule postérieure gauche ;

Ces voies vestibulo-oculaires expliquent parfaitement les mouvements observés lors du eVOR chez le chat (Figure 73).

8.4.3.1.2 Voies vestibulo-oculaire principales chez le lapin

Des études électrophysiologiques associées à des études lésionnelles ont montré que chez le lapin, le canal horizontal transmettait un input excitateur au muscle droit médial ipsilatéral et droit latéral

controlatéral; le canal antérieur au muscle droit supérieur ipsilatéral et oblique inférieur controlatéral; le canal postérieur au muscle supérieur oblique ipsilatéral et droit inférieur controlatéral (M. Ito, Nisimaru, and Yamamoto 1976; D. W. Graf, McCrea, and Baker 1983).

Ces voies vestibulo-oculaires du lapin s'apparentent à celles du chat (D. W. Graf, McCrea, and Baker 1983). Les voies du neurone de deuxième ordre (noyaux vestibulaires → noyaux oculomoteurs) varient selon les canaux semi-circulaires: les neurone de deuxième ordres du canal latéral empruntent le faisceau longitudinal médial ipsilatéral; ceux du canal antérieur le brachium conjunctivum ipsilatéral et ceux du canal postérieur le faisceau longitudinal médial controlatéral (M. Ito, Nisimaru, and Yamamoto 1976; D. W. Graf, McCrea, and Baker 1983; Yamamoto, Shimoyama, and Highstein 1978)

Figure 74 : Voies vestibule-oculaire chez le lapin, d'après (M. Ito, Nisimaru, and Yamamoto 1976)

8.4.3.1.3 Voies vestibulo-oculaire principales chez le singe

Figure 75 : Voies vestibulo-oculaires des canaux verticaux gauches chez le singe-écureuil : le canal postérieur gauche stimule le muscle oblique supérieur gauche (d'après McCrea, Strassman, and Highstein 1987)

D'après Mc Rea et al. , les voies vestibulo-oculaire des canaux verticaux chez le singe (*Saimiri sciureus* ou singe-écureuil) sont similaires à celles du chat et du lapin (McCrea, Strassman, and Highstein 1987). Cependant, la force de l'input de certaines voies semble varier selon les espèces : le canal antérieur transmet un input faible au muscle oblique inférieur controlatéral chez le singe, comparé au chat ; tandis que en ipsilatéral l'input est plus fort chez le singe. Le canal postérieur transmet un input inhibiteur fort au muscle oblique inférieur ipsilatéral chez le singe, mais faible chez le chat et le lapin.(McCrea, Strassman, and Highstein 1987)

8.4.3.2 Voies vestibulo-oculaire secondaires

Les voies vestibulo-oculaire secondaires sont moins connues que les voies principales. L'importance théorique de chacune de ces voies a été calculée selon un modèle (chez le chat) de réseau de tenseur (tensor network)(Pellionisz and Graf 1987). Si certaines de ces voies restent théoriques, 21 d'entre elles sont illustrées par des résultats expérimentaux, par électromyographie (COHEN, SUZUKI, and BENDER 1964), enregistrement intracellulaire (D. Y. Uchino, Suzuki, and Watanabe 1980) ou neurotracer (D. W. Graf, McCrea, and Baker 1983; W. Graf and Ezure 1986). Ces données sont résumées dans le Tableau 5

Tableau 5 : Voies vestibulo-oculaires principales et secondaires, prédites par le modèle de réseau de tenseur de (Pellionisz and Graf 1987) : les valeurs représentent l'importance de l'influx de chaque voie. Un chiffre positif indique une voie excitatrice, et un chiffre négatif indique une voie inhibitrice. Les études expérimentales en faveur de ces voies sont des stimulations des senseurs ou nerf ampullaire avec enregistrement électromyographique des muscles oculomoteurs (EMG) électromyographie (COHEN, SUZUKI, and BENDER 1964), enregistrement intracellulaire (D. Y. Uchino, Suzuki, and Watanabe 1980) ou des études de neurotraçage utilisant la peroxydase de Raifort (i.e. Horseradish peroxydase : HRP) (D. W. Graf, McCrea, and Baker 1983; W. Graf and Ezure 1986)

Senseur	œil	Muscle	Input théorique	EMG	EMG	HRP	HRP
Vestibulaire		Oculomoteur	(Pellionisz 1987)	(Cohen 1964)	(Uchino 1980)	(Graf 1983)	(Graf 1986)
	Ipsilatéral	Droit Latéral	-0.504				
		Droit Médial	0.508	X	X		
		Droit supérieur	-0.004	X			
		Droit inférieur	0.023				
		Supérieur					
		Oblique	-0.04	X			
		Inferieur oblique	0.106				
Ampoule Horizontal	Controlatéral	Droit Latéral	0.504	X	X		
		Droit Médial	-0.508				
		Droit supérieur	0.004				
		Droit inférieur	-0.023	X			
		Supérieur					
		Oblique	0.04				
		Inferieur oblique	-0.106	X			

Senseur Vestibulaire	œil	Muscle Oculomoteur	Input théorique (Pellionisz 1987)	EMG (Cohen 1964)	EMG (Uchino 1980)	HRP (Graf 1983)	HRP (Graf 1986)
Ampoule Antérieure	Ipsilatéral	Droit Latéral	-0.01		X		
		Droit Médial	0.058	X			
		Droit supérieur	0.496	X			
		Droit inférieur	-0.485	X			
		Supérieur Oblique	0.138	X			X
		Inferieur oblique	-0.106				
	Controlatéral	Droit Latéral	0.058	X	X		
		Droit Médial	-0.026				
		Droit supérieur	0.099	X	X	X	
		Droit inférieur	-0.135		X	X	
		Supérieur Oblique	-0.47				
		Inferieur oblique	0.478	X			

Senseur Vestibulaire	œil	Muscle Oculomoteur	Input théorique (Pellionisz 1987)	EMG (Cohen 1964)	EMG	HRP	HRP (Graf 1986)
					(Uchino 1980)	(Graf 1983)	
Ampoule Postérieure	Ipsilatéral	Droit Latéral	-0.058	X			
		Droit Médial	0.026				
		Droit supérieur	-0.099	X	X		
		Droit inférieur	0.135	X	X	X	
		Supérieur Oblique	0.47				
		Inferieur oblique	-0.478				
	Controlatéral	Droit Latéral	0.01				
		Droit Médial	-0.058	X			
		Droit supérieur	-0.496				
		Droit inférieur	0.485	X			
		Supérieur Oblique	-0.138				
		Inferieur oblique	0.106	X	inhibe	inhibe	

Le rôle des voies vestibulo-oculaires secondaires serait de stabiliser le centre de rotation de l'œil lors du mouvement. Ces voies pourraient également participer à corriger la différence d'orientation entre les canaux semi-circulaires et les muscles oculomoteurs correspondants, qui ne sont pas exactement parallèles (Simpson and Graf 1981; D. W. Graf, McCrea, and Baker 1983; McCrea, Strassman, and Highstein 1987)

8.4.3.3 Synthèse sur les voies vestibulo-oculaires selon les espèces.

Ces travaux sur les voies vestibulo-oculaires centrales révèlent des voies comparables chez les différents mammifères étudiés (félins, rongeurs, lagomorphes, primates). Les différences de mouvements oculaires observés selon les espèces pourraient provenir de variation de la force des voies vestibulo-oculaires principales ou secondaires, mais peu de données expérimentales appuient cette hypothèse. Une autre explication vient d'un tout autre « point de vue » offert par Simpson et Graf : l'orientation du globe oculaire qui varie selon les espèces (Simpson and Graf 1981).

8.4.3.4 Changement de point de vue sur le eVOR : rôle de l'orientation du globe oculaire

8.4.3.4.1 L'orientation des canaux semi-circulaires et muscles oculomoteur varient peu entre différentes espèces, mais l'orientation de l'œil varie beaucoup

Les travaux anatomiques montrent que les muscles oculomoteurs sont globalement parallèles aux canaux semi-circulaires quelle que soit l'espèce (Cox and Jeffery 2008; Jeffery and Cox 2010). Lorsque l'orientation des canaux semi-circulaire varie d'une espèce à l'autre, l'orientation des muscles oculomoteurs varie proportionnellement (Cox and Jeffery 2008; Jeffery and Cox 2010). Cependant l'orientation de l'œil (axe optique) par rapport aux muscles oculomoteur varie largement selon les

espèces. Par conséquent , un même muscle oculomoteur entraîne un mouvement de l'œil qui varie selon les espèces (Simpson and Graf 1981; Ezure and Graf 1984).

Figure 76 : : variation d'orientation des canaux semi-circulaires, muscles oculomoteurs et axes de l'œil, chez l'homme, le chat, le cobaye et le lapin, d'après (Simpson and Graf 1981) : Par rapport à l'axe du crâne, l'axe du canal postérieur varie peu ; le muscle oblique supérieur reste globalement parallèle au canal postérieur, avec peu de variation entre les espèces (à l'exception éventuellement du lapin). L'axe de l'œil varie par contre beaucoup : frontal chez l'homme et le chat vs. Latéral chez le cobaye et le lapin.

8.4.3.4.2 Conséquence de la variation d'orientation de l'œil sur l'orientation du mouvement de l'œil

L'orientation du muscle oculomoteur par rapport à l'axe de l'œil (axe optique) modifie le mouvement de l'œil. Ce principe est illustré par l'étude d'Ezure et Graf sur le muscle oblique supérieur (Ezure and Graf 1984):

Un muscle orienté à 90° de l'axe de l'œil entrainera un mouvement de rotation de l'œil autour de son axe. Ce muscle forme avec l'axe de l'œil un angle qui est supérieur à 90° chez le lapin (117°) mais inférieur à 90° chez l'humain (51°). (Figure 77)

Cette différence d'angle entraine un mouvement d'élévation et intorsion de l'œil du lapin mais un abaissement et extorsion de l'œil humain (Figure 82)

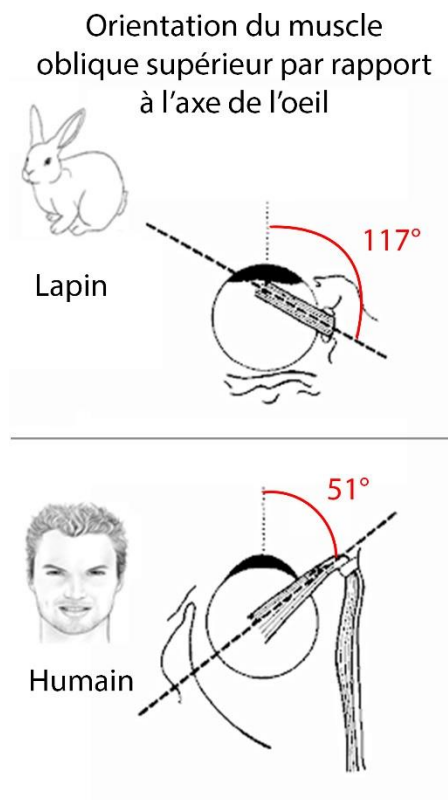


Figure 77 : Orientation du muscle oblique supérieur par rapport à l'axe de l'œil : l'angle est supérieur à 90° chez le lapin (œil latéral), mais inférieur à 90° chez l'homme (œil frontal) (adaptation personnelle d'après (Simpson and Graf 1981))

Figure 78 : Variation selon les espèces du mouvement de l'œil induit par un même muscle oculomoteur : le muscle oblique supérieur entraîne une élévation et intorsion de l'œil du lapin mais un abaissement et extorsion de l'œil humain. Cette différence s'explique par la différence d'orientation du muscle par rapport à l'axe de l'œil (d'après (Simpson and Graf 1981))

8.4.3.4.3 Cas du rat

Orientation des canaux par rapport au chat et au lapin

Exemple du canal postérieur représenté à partir des data de (Cox and Jeffery 2008) avec le logiciel 3D

Vector Plotter :

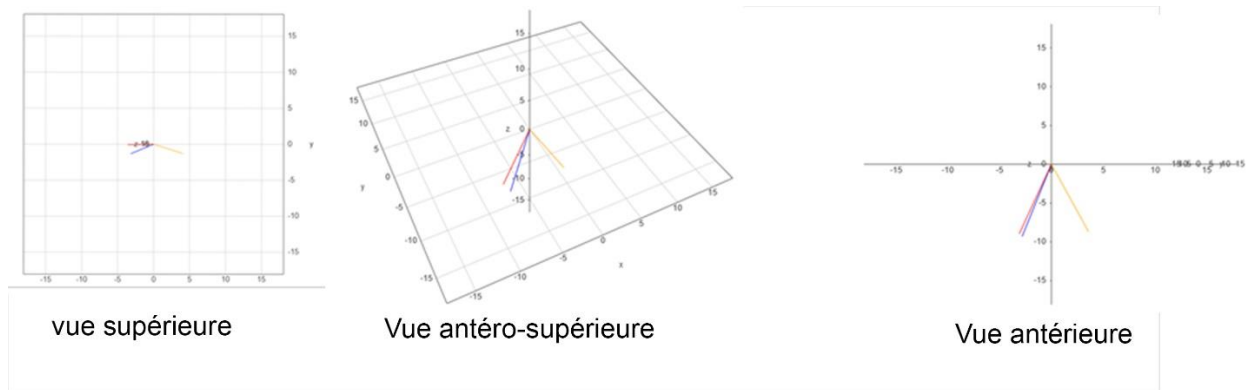


Figure 79 : représentation 3D des vecteurs d'orientation (par rapport au crâne) du canal semi-circulaire postérieur du rat (bleu), du lapin (rouge) et du chat (jaune) calculé d'après les data de (Cox and Jeffery 2008). Le canal du rat a une orientation proche de celle du lapin..

Orientation des muscles : Supérieur oblique ipsilatéral

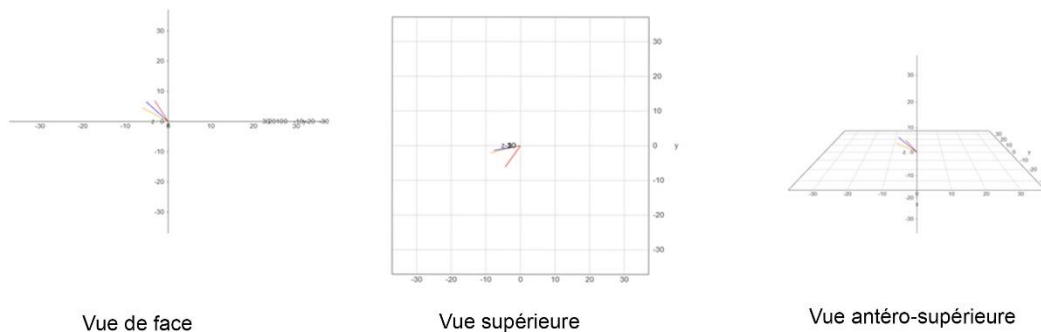


Figure 80 : représentation 3D des vecteurs d'orientation (par rapport au crâne) du Muscle supérieur oblique(ipsilatéral) du rat (bleu), du lapin (rouge) et du chat (jaune) calculé d'après les data de (Cox and Jeffery 2008). Le muscle du rat a une orientation plus proche de celle du chat que du lapin (contrairement au canal correspondant)

Orientation du regard

L'orientation de l'œil peut être évaluée par l'axe optique défini par l'axe de symétrie de la cornée et du cristallin (Heesy 2008). Chez le rat l'axe optique est orienté latéralement de 48°¹(méthode de mesure non publié) (Hess and Dieringer 1990), soit moins latéral que le lapin (axe optique = 75°) et moins frontal que le chat (5°)(Prince et al. 1960)Tableau.

NB : L'axe optique est différent de l'axe visuel qui passe par le centre du cristallin et la fovéa. Les rapaces qui ont 2 fovéa possèdent un axe optique latéral, mais 2 axes visuels, un latéral, l'autre frontal(Tucker 2000)). L'axe optique est aussi à différencier de l'axe de l'orbite. Le chat présente ainsi des yeux très frontaux avec un axe optique de 5° (par rapport au plan sagittal) mais des orbites bien plus latérales (30 à 40 ° par rapport au plan sagittal (Prince et al. 1960)).

Tableau 6 : Comparaison des axes optiques selon les espèces (d'après (Prince et al. 1960; Hess and Dieringer 1990)

Espèce	Axe Optique (angle par rapport au plan sagittal)
Chat	5-7.5°
Chèvre, Mouton	25-30°
Cheval	35°
Rat	48°
Bovin	65°

Lapin	75-87°
--------------	--------

L'orientation du muscle oblique supérieur du rat est donc proche de celle du chat, mais l'axe optique de l'œil est beaucoup plus latéral. Ceci peut expliquer pourquoi la stimulation de l'ampoule postérieure entraîne une rotation intorsion chez le rat, comparée à une intorsion et abaissement chez le chat.

Les données de la littérature ne permettent pas de déduire l'angle entre l'axe optique et le muscle oblique supérieur chez le rat. Nous avons réalisé une étude IRM 3D sur un spécimen qui a retrouvé un angle de 60.2° (voir ci-dessous ETUDE 5). Cet angle explique l'intorsion lors de stimulation de l'ampoule postérieure du rat. Cet angle ($< 90^\circ$) prédirait également un abaissement de l'œil, que nous n'avons pas observé chez le rat.

8.4.3.4.4 Rôles des poulies pour influencer la direction des muscles oculomoteurs et le VOR

Les poulies orbitaires sont des tissus fibromusculaires qui modifient l'orientation des muscles oculomoteurs et influencent les mouvements oculaires. Ces poulies ont été mises en évidence chez l'homme et chez le rat (Khanna and Porter 2001; Ruskell et al. 2005). Ces poulies pourraient jouer un rôle important pour optimiser l'axe du VOR en fonction des positions de l'œil. Ce phénomène pourrait expliquer que la loi de Listing (i.e. un muscle oculomoteur produit un mouvement différent de l'œil selon la position initial du globe), ne s'applique pas au VOR (Thurtell, Kunin, and Raphan 2000; Hubert Misslisch and Hess 2000; H. Misslisch and Tweed 2001; Haslwanter 2002).

On ignore encore si ces poulies sont impliquées dans le eVOR et augmentent ou diminuent les différences de mouvements observés selon les espèces animales.

8.4.4 Particularité du système otolithique

8.4.4.1 *Particularité anatomique de la macule otolithique*

Le système otolithique (sacculé et utriculé) se distingue du système canalaire par la variété de polarisation de ses cellules. Les cellules ciliées d'un même canal sont polarisées dans le même sens tandis que les macules otolithiques varient leur orientation le long de la courbure de la striola avec une polarisation s'inversant de part et d'autre de cette ligne (Figure 81)

8.4.4.2 *Variation des mouvements du eVOR otolithique selon les espèces*

8.4.4.2.1 Comparaison du eVOR utriculaire

La stimulation électrique bipolaire du sacculé ou de l'utriculé chez le cobaye a montré une élévation de l'œil ipsilatéral quelle que soit la zone maculaire stimulée (Curthoys 1987). Chez le chat, Fluor et al. retrouvaient des mouvements variables selon la zone maculaire stimulée électriquement : Ces mouvements étaient synchrones entre les 2 yeux chez le chat légèrement anesthésié et devenaient asynchrones chez le chat profondément anesthésié. (Figure 81)

Figure 81 : mouvement synchrones des yeux lors de stimulation de différente zone de la macule utriculaire chez le chat faiblement anesthésié. A.M = zone antéro-médial de la macula ; A.L. = zone antéro-latéral de la macula ; P.L. = zone postero-latérale de la macula ; P.M. = zone postéro-médiale de la macula ; M.L. = zone moyenne-latérale. D'après (E Fluor and Mellström 1970b)

Plus récemment, les travaux de Goto et al chez le chat retrouvaient des mouvements horizontaux de l'œil (muscle droit latéral ipsilatéral et droit médial controlatéral). En augmentant l'intensité du stimulus des mouvements d'élévation ou des mouvements obliques ont été observés (Goto et al. 2003).

Chez le rat nos travaux retrouvent dans 76 % des cas une élévation de l'œil ipsilatéral lors de la stimulation de l'utricule, ce qui est en accord avec les travaux de Curthoys chez le cobaye et ceux de Fluor chez le chat lors de stimulation de la zone antéro-médiale ou postéro-latérale de l'utricule.

Cependant les mouvements de l'œil controlatéral chez le rat sont originaux car ils étaient le plus souvent caudaux, ce qui n'a jamais été décrit, ni chez le cobaye, ni chez le chat.

Tableau 7 : Mouvement oculaire observé après stimulation utriculaire chez le cobaye (Curthoys 1987), le chat (E Fluor and Mellström 1970b), et le rat (notre étude)

Espèce avec stimulation utriculaire	Mouvement œil ipsilatéral	Mouvement œil controlatéral
Cobaye	Elévation (dorsal)	?
Chat anesthésie légère	Elévation (dorsal) ou abaissement (ventral) ou intorsion	Elévation (dorsal), abaissement ou extorsion
Chat anesthésie profonde	Elévation (dorsal), abaissement (ventral), intorsion ou extorsion	Elévation (dorsal), abaissement (ventral), intorsion ou extorsion
Rat mouvement le plus fréquent	Elévation (dorsal)	Caudal
Autre mouvement chez le rat	Dorsal	Dorsal , ventral, rostral, extorsion
	Intorsion	Ventral , extorsion, intorsion, caudal
	Rostral	Caudal, rostral, ventral
	ventral	Caudal, ventral, rostral, extorsion

Rarement, les résultats chez le rat étaient semblables à ceux de Fluor montrant une élévation dorsale conjuguée des 2 yeux ou une intorsion ipsilatérale associée à un abaissement (ventral) controlatéral ou plus rarement encore un abaissement conjugué (voir tableau résultat Utricule pour les détails.).

Il n'a pas été possible dans notre étude chez le rat de préciser la stimulation de différentes zones utriculaires car la taille de l'utricule est particulièrement petite (Desai, Zeh, and Lysakowski 2005)

Les différences de résultats entre le cobaye et le chat peuvent éventuellement provenir du type de stimulation (monopolaire et de durée longue) et de la lésion partielle du vestibule lors des expériences de Fluor (E Fluor and Mellström 1970b).

Figure 82 : Comparaison de la taille des utricules de rongeurs, montrant la taille nettement plus petite de l'utricule du rat comparé à celui du cobaye (d'après (Desai, Zeh, and Lysakowski 2005))

8.4.4.2.2 Comparaison du eVOR sacculaire

Lors de stimulation du nerf sacculaire chez le chat Goto et al retrouvaient une élévation synchrone des yeux (Goto et al. 2004), mouvement également retrouvé par Fluor et Mellström lors de stimulation de la zone supérieure de la macule. Par contre un abaissement synchrone était observé lors de la stimulation de la zone inférieure de la macule sacculaire (E Fluor and Mellström 1970a) ou lors de stimulation du nerf sacculaire à plus forte intensité(Goto et al. 2004) . Chez le chat décérébré ils observaient un mouvement asynchrone avec une élévation de l'œil ipsilatéral et une extorsion de l'œil controlatéral lors de stimulation de la zone supérieure. Tandis que la stimulation de la zone inférieure entraînait une intorsion ipsilatérale et un abaissement de l'œil controlatéral (E Fluor and Mellström 1970a).

La stimulation du saccule chez le rat est plus difficile que celle de l'utricule en raison de sa taille encore inférieure. Chez le rat, la stimulation du saccule entraînait le plus souvent une élévation dorsal de l'œil ipsilatéral, ce qui est concordant avec les résultats chez le Cobaye (Curthoys 1987) et chez le chat (E Fluor and Mellström 1970a). Plus rarement le mouvement était ventral, ce qui est comparable aux résultats chez le chat lors de stimulation de la zone inférieure.

L'œil controlatéral chez le rat bougeait le plus souvent ventralement responsable d'un mouvement disconjugué avec l'œil ipsilatéral qui était dorsal (Skew déviation). Ce mouvement est original et n'a jamais été décrit par Fluor lors de ses stimulations électriques sacculaires chez le chat.

8.4.4.3 Origines des différences du eVOR otolithique selon les espèces

Comme pour le système canalaire, les différences inter-espèces lors de stimulation du système otolithique pourraient être dues à des modifications des voies vestibulo-oculaires principales, des modifications des voies (ou de la force des voies) vestibulo-oculaires secondaires, une modification

de l'orientation des muscles par rapport à l'axe optique ou l'intervention de biais lors des études (ex. diffusion du courant à plusieurs récepteurs ?).

Une hypothèse spécifique des organes otolithiques serait l'existence de voies spécifiques selon les différentes zones de la macule, comme évoqué dans les travaux de Fluor et Mellström, mais aucune autre étude renforce cette hypothèse (E Fluor and Mellström 1970b, 1970a).

8.4.4.3.1 Voies anatomique otolitho-oculaires

8.4.4.3.1.1 Voies utriculo-oculaires

Les études chez le chat ont montré que l'utricule étaient connecté aux muscles oculomoteurs par une voies excitatrice à 3 neurones le reliant au muscle controlatéral droit médial et aux muscles ipsilatéral droit latéral, droit médial, inférieur oblique et supérieur oblique. Il existe également une voie inhibitrice pour les muscles antagonistes correspondants (ex. inhibition du muscle droit latéral qui est antagoniste du muscle droit médial du même œil) (Y. Uchino and Kushiro 2011; Goto et al. 2003). Ces connexions permettent la rotation du regard lors de translation latérale ou des torsions oculaires lors de l'inclinaison latérale (Y. Uchino and Kushiro 2011). D'autres études chez le singe ont montré des mouvements oculaires verticaux lors de translation linéaire (supposé stimulé principalement l'utricule) (Wada, Kodaka, and Kawano 2008).

8.4.4.3.1.2 Voies sacculo-oculaire

- Les voies sacculo-oculaires chez le chat sont excitatrices pour le muscle controlatéral droit supérieur et droit inférieur et pour les muscles ipsilatéraux droit supérieur et supérieur obliques. Les voies sont inhibitrices pour les muscles droit inférieur ipsilatéral et controlatéral

(Goto et al. 2004; Y. Uchino and Kushiro 2011). Aucune connexion aux muscles droit latéral ni médial n'a été retrouvée chez le chat (Isu et al. 2000).

A notre connaissance, aucune donnée anatomique n'est connue chez d'autres espèces que le chat et en particulier aucune information chez le rat.

8.4.4.3.2 Hypothèse de l'orientation de l'axe optique

Si la variation de l'axe optique explique brillamment des variations du eVOR selon les espèces, ce facteur ne semble pas jouer pour le système otolithique.

Les variations observées chez le chat (haut/bas) ne s'expliquent pas par l'axe optique.

Les mouvements latéraux observés chez le chat (Goto et al. 2003) lors de la stimulation utriculaire, sont dus à l'action des muscles droit latéral et droit médial dont l'axe par rapport à l'axe optique est comparable selon les espèces, en particulier chez le cobaye ou aucuns mouvements latéraux n'ont été observés.

8.4.5 Autres facteurs et biais pouvant influencer le eVOR canalaire ou otolithique

8.4.5.1 Diffusion de la stimulation électrique à plusieurs senseurs

La stimulation électrique des senseurs vestibulaires reste une technique délicate car elle s'effectue sur des senseurs entourés de périlymphe. Le liquide peut diffuser l'électricité à d'autres senseurs, entraînant une stimulation non-sélective.

Lors de la stimulation de l'utricule, nous avons par exemple observé des mouvements dorsaux de l'œil ipsilatéral associés à une extorsion de l'œil controlatéral. Ces mouvements sont compatibles avec une diffusion du courant à l'ampoule antérieure. De même, des mouvements d'intorsion ipsilatérale associés à des mouvements ventraux controlatéraux peuvent correspondre à une stimulation de l'ampoule postérieure, même si l'électrode était au contact de l'utricule.

A l'inverse, la constance des mouvements oculaires lors de stimulation de l'ampoule postérieure peut s'expliquer par l'absence de diffusion car l'ampoule postérieure est le senseur le plus éloigné des autres (Martin Hitier et al. 2016). Des signes de diffusions de la stimulation électrique à d'autres récepteurs ont également été évoqués lors d'implant vestibulaire chez l'homme (van de Berg et al. 2012).

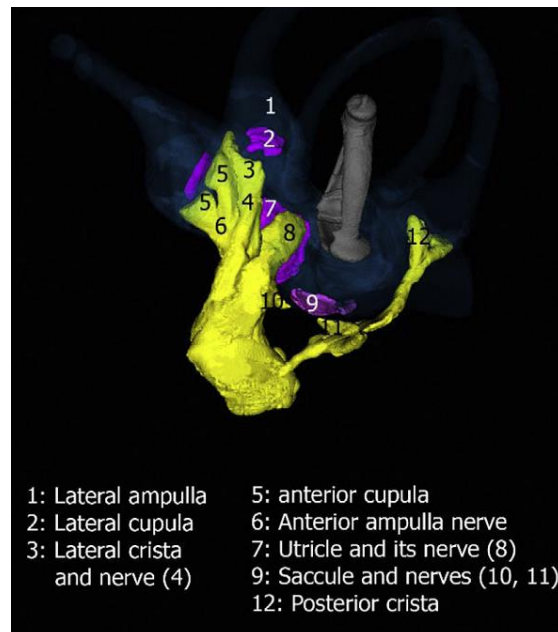


Figure 83 : Proximité anatomique des ampoules antérieures, latérales et de l'utricule et éloignements de l'ampoule postérieure (d'après (Martin Hitier et al. 2016))

Cependant, les mouvements originaux observés chez le rat ne s'expliquent pas tous par la diffusion du courant. On pourrait ainsi penser que lors de la stimulation utriculaire, le mouvement original d'élévation dorsal de l'œil ipsilatéral associé à un mouvement caudal controlatéral, pourrait provenir d'une diffusion aux ampoules latérale et/ou antérieure.

Ceci reste peu probable car théoriquement, la somme des mouvements de ces récepteurs serait différente. Également au niveau expérimental, des stimulations simultanées des ampoules latérales et antérieures chez le chat entraînaient un mouvement différent : oblique (dorsal-adduction) ipsilatéral associé à une extorsion controlatérale (COHEN, SUZUKI, and BENDER 1964). (Figure 84)

Figure 84 : mouvement oculaires provoquée par la stimulation électrique simultanée des ampoules latérales et antérieure chez le chat, d'après (COHEN, SUZUKI, and BENDER 1964)

Les paramètres de stimulations peuvent également favoriser la diffusion du courant. Fluor et Melström utilisent par exemple une électrode monopolaire avec des pulses long (1 millisecondes), plus à risque de diffuser à d'autres senseurs ou de stimuler des voies vestibulo-oculomotrices secondaires. Dans les expérience de Goto les stimulations faibles du saccule entraînaient des mouvements ventraux, tandis que les fortes en provoquaient des dorsaux (Goto et al. 2004). Lors de stimulation de l'utricule, des mouvements horizontaux étaient observés à faible intensité de

stimulation, des mouvements verticaux vers le haut à moyenne intensité et des mouvements obliques à forte intensité (Goto et al. 2003).

Afin d'éviter les diffusions, certains expérimentateurs préfèrent désafférenter les récepteurs adjacents en sectionnant les nerfs. Cependant cela expose à un autre biais.

8.4.5.2 Lésion de certaines afférences vestibulaire

Afin d'éviter la diffusion involontaire de la stimulation électrique à d'autres récepteurs, Goto et al. sectionnent volontairement les nerfs des récepteurs non-étudiés. Lorsqu'ils étudient le saccule, ils sectionnent les nerfs ampullaire antérieur et latéral et le nerf utriculaire. Ils utilisent aussi de la paraffine pour éviter la diffusion de l'électricité à travers les liquides (Goto et al. 2004). Lors de l'étude de l'utricule, les nerfs ampullaire et sacculaire étaient sectionnés (Goto et al. 2003).

De même Fluor et Melström effectue une labyrinthectomie partielle et sectionne les nerfs ampullaire antérieur et latéral lorsqu'ils étudient les organes otolithiques.

Ces désafférentations peuvent induire un syndrome vestibulaire statique et dynamique susceptible de perturber l'étude du senseur étudié (Waele et al. 1989; M Hitier et al. 2010; Curthoys 1987).

Dans notre étude chez le rat, la voie d'abord de chaque senseur était sélective, afin d'éviter cette désafférentation des autres récepteurs (Martin Hitier et al. 2016).

8.4.5.3 Stimulation d'autres récepteurs par la gravité

Lors de nos stimulation chez le rat, la tête de l'animal est tournée pour permettre un angle d'approche de l'électrode par voie ventrolatérale. (Figure 85)

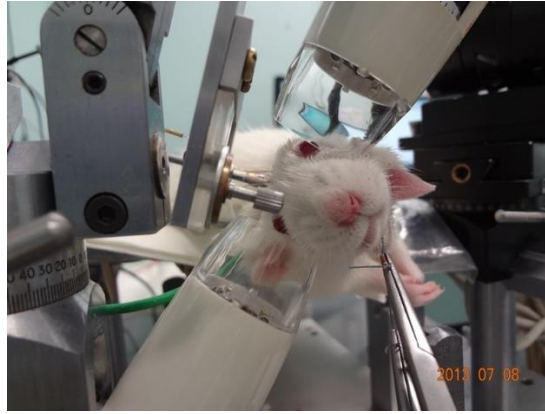


Figure 85 : Position du rat lors de la stimulation : la tête est inclinée par rapport à la gravité, entraînant potentiellement une stimulation otolithique particulière

Des expériences chez le rat ont montré que le VOR était influencé par la gravité. En particulier lors de rotation à basse fréquence, la stimulation gravitaire permet de corriger l'avance de phase du VOR obtenue avec une stimulation canalaire pure (Brettler et al. 2000).

Cette interaction s'effectue au niveau central par le système de stockage des vitesses (i.e. velocity storage) qui est responsable de la constante de temps du VOR angulaire (i.e. VOR canalaire). (Raphan and Cohen 2002).

La gravité pourraient également intervenir sur le VOR via la proprioception des muscles oculomoteurs externes (Harris, Goltz, and Steinbach 1993).

Cependant ces travaux n'évoquent pas de modification de la direction du VOR par la gravité. Il est également intéressant de noter que le VOR n'est pas soumis à la loi de Listing, c'est-à-dire que la position initiale de l'œil n'influence pas la direction du VOR (Thurtell et al. 2000). Dans le cadre de notre étude du eVOR, si l'orientation de la tête peut être responsable d'une torsion de l'œil au repos, cette torsion ne devrait pas à elle seule entraîner de perturbation du sens du eVOR.

8.4.5.4 Anesthésie

Plusieurs études témoignent de l'influence de l'anesthésie sur le eVOR. Van de Berg et al. lors de l'activation d'implant vestibulaire chez l'homme anesthésié constate que le eVOR est inhibé par le propofol, avec un effet-dose. Le eVOR apparaissait lorsque le Propofol était remplacé par du Remifentanyl(van de Berg et al. 2012).

Nous avons également déjà évoqué l'apparition de mouvements disconjugués des yeux chez le chat lorsque l'anesthésie était plus profonde (E Fluor and Mellström 1970b, 1970a). Chez le chat encore, la profondeur de l'anesthésie changeait l'orientation du eVOR lors de stimulation otolithique : avec chez le rat non-anesthésié (décérébré) des mouvements d'élévation (dorsal) ou d'abaissement (ventral) lors de stimulation du saccule et uniquement des mouvements d'abaissement sous anesthésie (halothane) (Goto et al. 2004). Lors de stimulation de l'utricule, l'uréthane supprimait les mouvements horizontaux et les mouvement verticaux nécessitaient une augmentation de l'intensité de stimulation (Goto et al. 2003).

D'autres travaux chez le cobaye montraient un effet inhibiteur de l'Halothane ou de l'Uréthane sur le eVOR (Hicks 2005).

Chez le rat, le nystagmus induit par stimulation vestibulaire calorique disparaît lors d'anesthésie à l'uréthane (A. Horii et al. 1994).

Dans nos travaux chez le rat nous avons parfois également eu des difficultés à obtenir un eVOR lors d'anesthésie sous Uréthane comparé au Fentanyl. Cependant l'Uréthane a l'intérêt de permettre une anesthésie plus stable. Nous n'avons pas constaté de différence d'orientation du eVOR selon les protocoles d'anesthésie utilisés dans notre étude.

8.4.6 Interprétation physiologique du eVOR responsable de mouvements disconjugués

8.4.6.1 La stimulation de plusieurs récepteurs canaux ne suffit pas à reconjuguer les mouvements oculaires du eVOR

A l'exception de l'ampoule latérale, le eVOR entraîne un mouvement disconjugué des 2 yeux lorsqu'un senseur est stimulé isolément. Ceci est le cas dans nos travaux chez le rat qui ne possèdent pas de fovéa, mais aussi chez des espèces possédant une fovéa avec vision binoculaire (chat, singe). La stimulation d'un seul senseur vestibulaire n'est pas physiologique, car d'une part la gravité stimule toujours les récepteurs otolithiques (du moins sur Terre), d'autre part, une rotation de la tête est détectée au moins par 2 canaux : les 2 canaux latéraux, ou un canal antérieur et le canal postérieur controlatéral ou une association de plus de 2 canaux selon l'axe de la rotation (push-pull theory).

Or la combinaison théorique du eVOR de l'ampoule postérieure et l'inhibition de l'ampoule antérieure entraînent le même mouvement disconjugué des yeux : intorsion sur un œil et déviation ventrale sur l'autre (Figure 86)

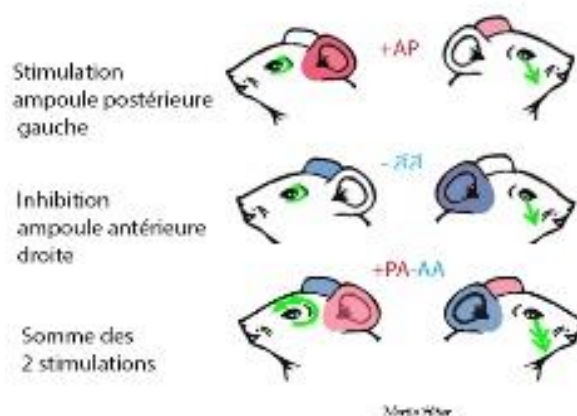


Figure 86 : le eVOR du canal postérieur gauche et l'inhibition du eVOR de l'ampoule antérieure droit produisent les mêmes mouvements disconjugués des yeux

8.4.6.2 Régulation centrale permettant de corriger le VOR

Un mécanisme de correction du VOR a été étudié chez des volontaires sains, en faisant porter des prismes optiques qui inversent la perception du mouvement visuel dans le plan horizontal (Dove prisme) (Figure 87).

Figure 87 : « Dove prisme » utilisé pour inverser la perception du mouvement dans le sens horizontal : un mouvement de déplacement de l'objet vers la droite est perçu comme un déplacement vers la gauche. Les mouvements verticaux ne sont par contre pas inversés. D'après (Gonshor and Jones 1973)

Le port prolongé de ces prismes entraîne une inversion du VOR horizontal, mais pas du VOR vertical. (Gonshor and Jones 1973; Honrubia et al. 1982; Jones and Davies 1976; Watanabe 1984; Davies and Jones 1976; Berthoz, Jones, and Bégulé 1981)

Ces travaux montrent donc que le VOR peut s'adapter spontanément. Ce même mécanisme pourrait donc permettre de corriger le VOR disconjugué pour obtenir un mouvement conjugué des yeux et une stabilité de l'image sur les rétines droite et gauche lors du VOR.

Pour le canal horizontal, le mécanisme de conjugaison des mouvements lors d'une stimulation unilatérale pourrait être modulé par le tractus ascendant de Deiters, qui se projette uniquement sur les noyaux oculomoteurs ipsilatéraux.

Le flocculus du cervelet pourrait également jouer un rôle important (Watanabe 1984; Masao Ito 1982; Y. Uchino and Kushiro 2011). Le mécanisme de ces adaptations centrales pourrait être une potentialisation à long terme réalisée au niveau des synapses (Digiovanna et al. 2016).

La régulation centrale du eVOR explique probablement l'amélioration du gain, de l'axe et de la symétrie du eVOR lors d'implantation vestibulaire unilatérale (Thompson et al. 2012; Dai et al. 2011; Davidovics et al. 2011).

9 ETUDE 5 : Orientation des muscles oculomoteurs du rat

9.1 Introduction

Nous avons décrit les mouvements oculaires induits par la stimulation électrique des différents senseurs et nous avons montré des mouvements originaux, différents des autres espèces connues. En particulier la stimulation de l'ampoule postérieure du rat entraîne une intorsion pure de l'œil ipsilatéral contre une intorsion-déviaton ventrale chez le chat et une intorsion-déviaton dorsale chez le lapin.

Nous faisons l'hypothèse que cette différence est due à l'orientation du muscle oblique supérieur par rapport à l'axe optique qui varie selon les espèces. Nous prédisons chez le rat un muscle oblique supérieur orienté perpendiculairement à l'axe optique pour expliquer la rotation pure de l'œil.

9.2 Matériel et méthode

Une tête de rat brun (*Rattus norvegicus*) a été analysée post mortem par IRM de 7,0 Tesla (Magnex-SMIS, Royaume-Uni) à l'Université de Manchester avec une séquence T2 Spin écho (TE = 55 ms, TR = 6000-7000 ms). Le champ de vision (FOV) variait de 27 à 64 mm et l'épaisseur de coupe était de 0,32 mm. (Cox and Jeffery 2008). A l'aide du logiciel ITK Snap (Yushkevich et al. 2006) nous avons segmenté les muscles oculomoteurs, la cornée, le cristallin, le nerf optique et sa papille. Ces éléments étaient ensuite reconstruits en tridimension grâce à ITK snap. Nous avons défini l'axe optique comme l'axe passant par le centre du cristallin et la papille du nerf optique.

L'angle entre le muscle oculomoteur oblique supérieur et l'axe optique a été calculé avec le logiciel Spaceclaim (Spaceclaim Co, Concord, USA).

9.3 Résultats

Tous les muscles oculomoteurs et les structures de l'œil ont pu être visualisés et segmentés à partir de l'IRM 7 Tesla. (Figure 88 et Figure 89)

L'angle entre le muscle oblique supérieur et l'axe optique a été mesuré à **60,2°**

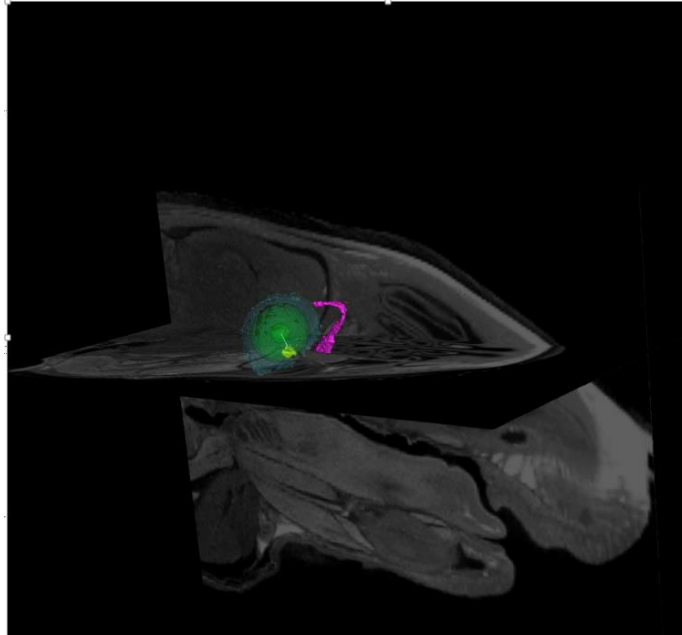


Figure 88 : IRM 7 Tesla d'une tête de rat visualisant une coupe sagittale et une coupe horizontale, associées à une reconstruction 3D du muscle oblique supérieur (fuchsia) et de l'œil (bleu transparent : la cornée ; vert : le cristallin ; jaune : le nerf optique ; le trait blanc entre ces deux structures représente l'axe optique).

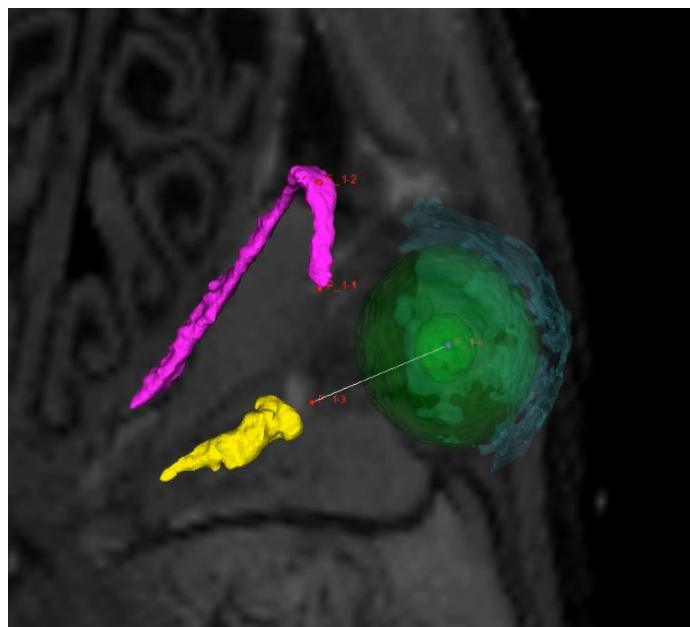


Figure 89 : Vue supérieure montrant une coupe horizontale IRM 7 Tesla et la reconstruction 3D du muscle oblique supérieur (Fuchsia) et de l'œil ((bleu transparent : la cornée ; vert : le cristallin ; jaune : le nerf optique ; l'axe optique et représenté entre F1-3 et F1-4).

9.4 Discussion

Le muscle oblique supérieur exerçant une traction au pôle supérieur du globe oculaire avec un angle de 60° par rapport à l'axe optique, entrainera une intorsion associée à une déviation ventrale du globe. Dans notre modèle de stimulation de l'ampoule postérieure, nous observons effectivement l'intorsion, mais pas la déviation ventrale du globe. L'autre muscle intervenant lors de la stimulation de l'ampoule postérieure est principalement le muscle droit inférieur, dont l'action devrait renforcer l'abaissement du globe lié à l'angle de 60° du muscle oblique supérieur (voir discussion sur les voies vestibulo-oculaires secondaires dans l'étude précédente). Comme nous l'avons vu précédemment l'hypothèse de voies vestibulo-oculaires secondaires spécifiques du rat est peu probable. Il est également peu probable que la stimulation électrique de l'ampoule postérieure diffuse à d'autres senseurs qui annuleraient la déviation ventrale de l'œil. En effet, l'ampoule postérieure est la plus éloignée anatomiquement des autres senseurs (Martin Hitier et al. 2016), et l'intorsion de l'œil est très reproductible même à forte intensité de stimulation.

L'explication pourrait plutôt provenir d'une différence d'orientation de l'axe optique mesuré lors de l'IRM du rat post mortem, et l'axe optique lors des expériences de stimulation du rat anesthésié.

En effet, l'IRM montre que l'œil du rat se rétracte en post mortem, ce qui peut modifier la position de la papille du nerf optique et ainsi modifier l'orientation de l'axe optique (Figure 90).

Lors des expériences de stimulation, la position de l'œil (et donc l'axe optique) peut bouger en raison de l'anesthésie ou de la position du rat par rapport à la gravité (Oommen and Stahl 2008). (Figure 85)

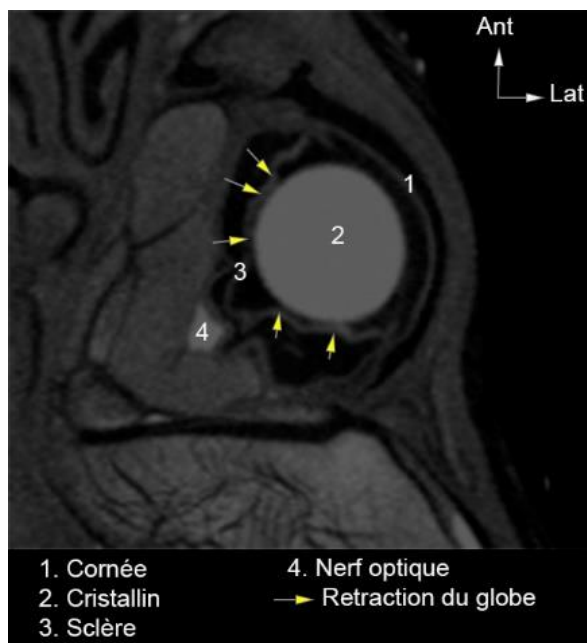


Figure 90 : IRM 7 Tesla : coupe horizontale visualisant la rétraction de l'œil post mortem chez le rat utilisé pour notre étude.

Aucune donnée de la littérature ne donne précisément l'orientation de l'axe optique. Daunicht et al. ont étudié sur des rats perfusés au formol, les coordonnées stéréotaxiques des muscles oculomoteurs. Ils ont également évalué l'orientation du regard (fixé par le formol), mesurée à partir de 4 points à la surface de la cornée. D'après ces coordonnées, on peut déterminer l'orientation des vecteurs du muscle oblique supérieur et du regard. (Figure 91)

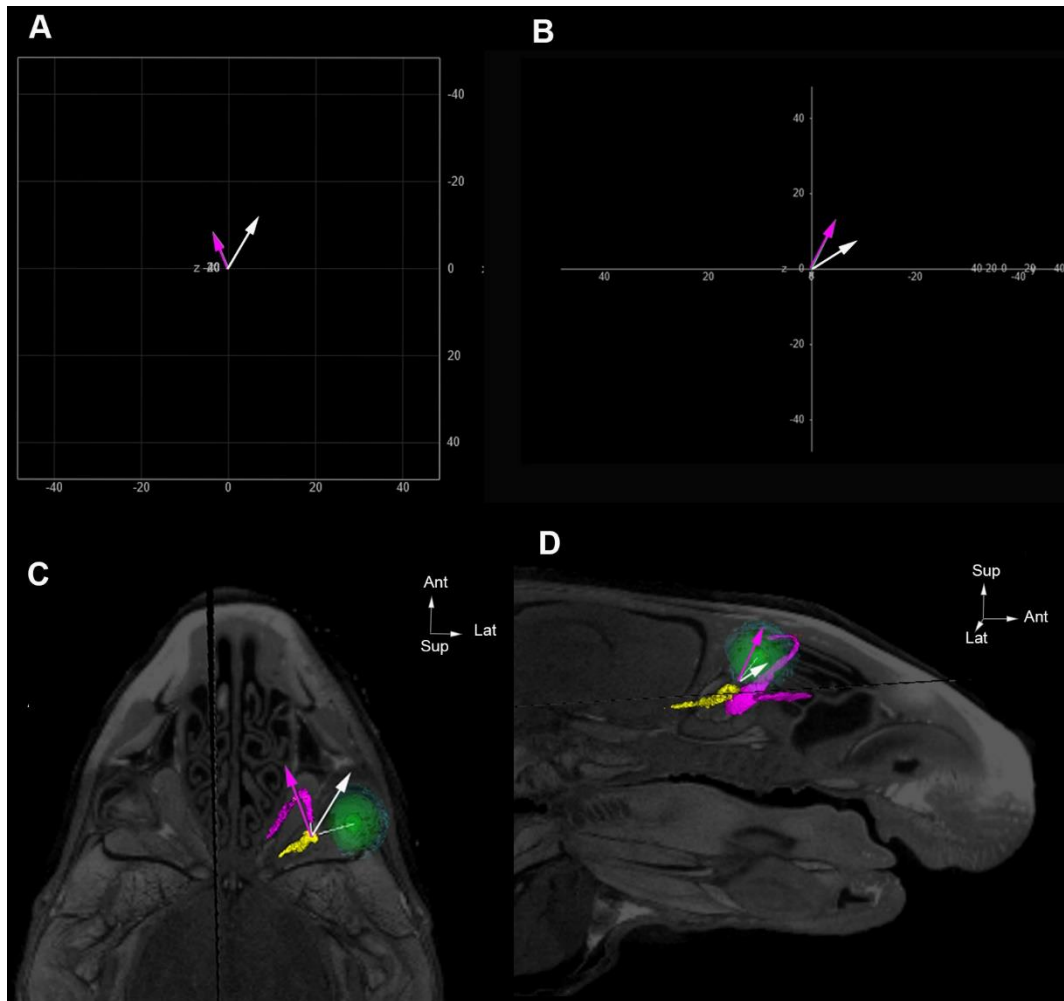


Figure 91 : Vecteur d'orientation du regard (flèche blanche) et du muscle oblique supérieur (flèche fuchsia) déduite des data de l'étude de (Daunicht and Pellionisz 1987) en vue supérieure (A) et en vue latérale (B). Comparaison de ces vecteurs avec l'orientation visualisée sur notre étude IRM en vue supérieure (C) et vue latérale (D).

L'orientation des vecteurs calculés d'après les data de Daunicht diffère clairement de celle de notre étude IRM (Figure). Le vecteur du muscle oblique supérieur apparaît très vertical d'après les données de Daunicht, ce qui devrait entraîner un abaissement du globe oculaire.

Le vecteur d'orientation du regard d'après les données de Daunicht, apparaît plus frontal (orienté antérieurement) que dans notre étude IRM. Hess et al. évoquent un axe optique orienté de 48° latéralement chez le rat, mais n'explique pas l'origine de leur mesure (« optic axis is about 48° lateral,

Hess and Dieringer, unpublished ») (Hess and Dieringer 1990). Cet angle de 48° est cohérent avec le vecteur du regard d'après Daunicht par rapport au plan sagittal en vue supérieure (Figure)

Nous avons fait l'hypothèse que le mouvement oculaire original du rat lors de la stimulation de l'ampoule postérieure était lié à une orientation du muscle oblique supérieur proche de 90° de l'axe optique. Cette hypothèse n'est pas vérifiée par les données de la littérature, ni par notre étude IRM ex-vivo mais ces deux études sont probablement biaisées et retrouvent chacune des résultats différents. Notre hypothèse initiale ne peut donc être infirmée, mais reste à être confirmée. L'idéal serait de réaliser une imagerie in vivo avec une haute résolution anatomique centrée sur l'orbite.



Vestibular pathways involved in cognition

Martin Hitier^{1,2,3,4*}, Stephane Besnard¹ and Paul F. Smith²

¹ Inserm, U 1075 COMETE, Caen, France

² Department of Pharmacology and Toxicology, Brain Health Research Center, University of Otago, Dunedin, New Zealand

³ Department of Anatomy, UNICAEN, Caen, France

⁴ Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, CHU de Caen, Caen, France

Edited by:

Christophe Lopez, Centre National de La Recherche Scientifique (CNRS), France

Reviewed by:

Antonio Pereira, Federal University of Rio Grande do Norte, Brazil
Vladimir Marlinski, Barrow Neurological Institute, USA

*Correspondence:

Martin Hitier, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, CHU de Caen, Av. Côte de Nacre, Caen, Normandy 14000, France
e-mail: mart1_hit@yahoo.fr

Recent discoveries have emphasized the role of the vestibular system in cognitive processes such as memory, spatial navigation and bodily self-consciousness. A precise understanding of the vestibular pathways involved is essential to understand the consequences of vestibular diseases for cognition, as well as develop therapeutic strategies to facilitate recovery. The knowledge of the "vestibular cortical projection areas," defined as the cortical areas activated by vestibular stimulation, has dramatically increased over the last several years from both anatomical and functional points of view. Four major pathways have been hypothesized to transmit vestibular information to the vestibular cortex: (1) the vestibulo-thalamo-cortical pathway, which probably transmits spatial information about the environment via the parietal, entorhinal and perirhinal cortices to the hippocampus and is associated with spatial representation and self-versus object motion distinctions; (2) the pathway from the dorsal tegmental nucleus via the lateral mammillary nucleus, the anterodorsal nucleus of the thalamus to the entorhinal cortex, which transmits information for estimations of head direction; (3) the pathway via the nucleus reticularis pontis oralis, the supramammillary nucleus and the medial septum to the hippocampus, which transmits information supporting hippocampal theta rhythm and memory; and (4) a possible pathway via the cerebellum, and the ventral lateral nucleus of the thalamus (perhaps to the parietal cortex), which transmits information for spatial learning. Finally a new pathway is hypothesized via the basal ganglia, potentially involved in spatial learning and spatial memory. From these pathways, progressively emerges the anatomical network of vestibular cognition.

Keywords: vestibular system, neuroanatomy, cognition, hippocampus, vestibular cortex, spatial orientation, basal ganglia, theta

INTRODUCTION

The vestibular system senses angular and linear acceleration of the head in three dimensions and is responsible for generating vestibulo-ocular and vestibulo-spinal reflexes that stabilize the visual image on the retina and adjust posture (respectively), during head movement. However, this sensory system also has a role in cognition. Anyone who has experienced vestibular-induced vertigo will admit that spatial perception and cognition dramatically change when the environment seems to be spinning around.

Research in both animals and humans has revealed the role of the vestibular system in cognition (see for review Smith et al., 2010): it concerns self-motion perception, bodily self-consciousness, spatial navigation, spatial learning, spatial memory and object recognition memory (Liu et al., 2004; Zheng et al.,

2004; Angelaki and Cullen, 2008; Zheng et al., 2006, 2009; Baek et al., 2010; Besnard et al., 2012; Smith, 2012).

The anatomical substrates of these cognitive functions have been studied with neuronal tracers, electrophysiology, immunohistochemistry, functional imaging and also indirectly through behavioral studies. Four different pathways have been proposed to transmit vestibular information to cortical centers involved in cognition: (1) the vestibulo-thalamo-cortical pathway; (2) a pathway from the dorsal tegmental nucleus via the lateral mammillary nucleus, the anterodorsal nucleus of the thalamus to the entorhinal cortex; (3) a pathway via the nucleus reticularis pontis oralis, the supramammillary nucleus and the medial septum to the hippocampus; and (4) a possible pathway via the cerebellum, and the ventral lateral nucleus of the thalamus (perhaps to the parietal cortex) (see Smith, 1997; Smith et al., 2005; Hüfner et al., 2007 for reviews).

Nevertheless, some segments of these pathways are only hypothesized, with no real proof of vestibular input involved, while the validity of other segments is reinforced by recent studies (e.g., Aravamuthan and Angelaki, 2012; Clark et al., 2012; Shibata and Honda, 2012; Chen et al., 2013; Yakusheva et al., 2013).

Abbreviations: ADN, Anterior Dorsal Nucleus of the thalamus; AHV, Angular Head Velocity cells; HD cell, Head Direction cell; MEC, Medial Entorhinal Cortex; PIVC, Parieto-Insular Vestibular Cortex; PoS, Postsubiculum = dorsal portion of the presubiculum; PPTg, Pedunculopontine Tegmental Nucleus; Theta, hippocampal theta rhythm; VPS, nucleus ventralis posterior superior (thalamus); VPP, nucleus ventralis posterior pars posterior (thalamus); VNC, Vestibular Nuclear Complex.

Here we will review and analyze the current knowledge relating to the vestibular pathways involved in cognition. We begin by describing the cortical areas involved in vestibular cognition (Figure 1), then the four probable main pathways transmitting vestibular inputs to those cortices (Figure 2).

COGNITIVE FUNCTIONS AND VESTIBULAR CORTICES

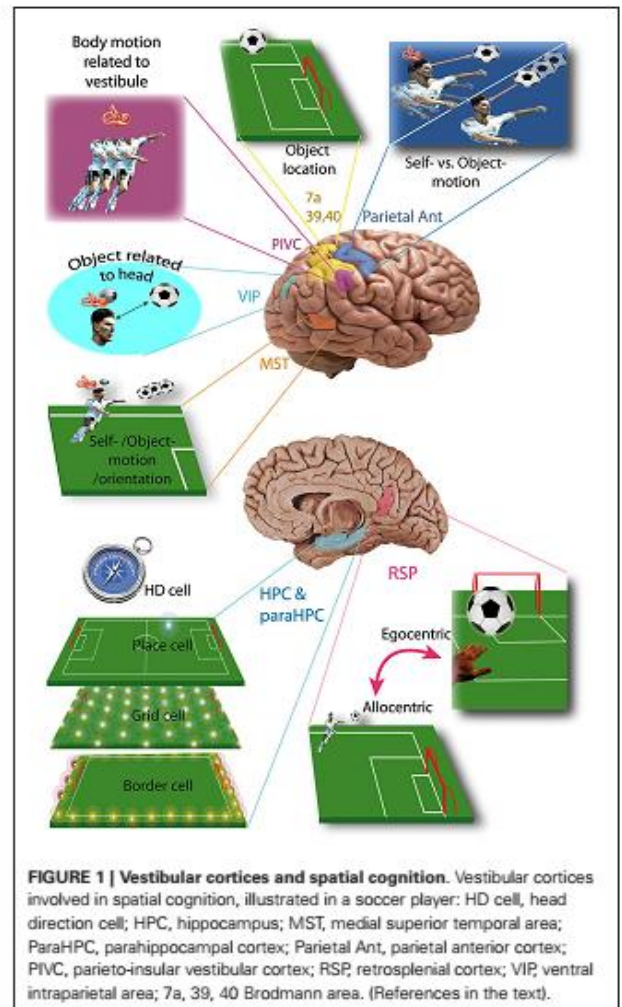
The vestibular cortical projection areas can be defined as the cortical areas activated during selective stimulation of the vestibular system (e.g., whole body rotation in darkness, excluding visual and proprioceptive stimulation). Studies in rodents, cats, monkeys or humans have identified nine major vestibular cortical areas, most of them playing a specific role in spatial cognition (see Shinder and Taube, 2010 for a review).

PARIETO-INSULAR VESTIBULAR CORTEX (PIVC) AND TEMPORO-PARIETAL JUNCTION

The Parieto-Insular Vestibular Cortex (PIVC) is usually described as the principal vestibular cortex because 1/3 of its neurons are sensitive to vestibular stimulation (Grüsser et al., 1982; Akbarian et al., 1988; Grüsser et al., 1990a; see Lopez and Blanke, 2011 for review). The PIVC is more precisely located in the lateral sulcus, on its temporal lip in Platyrrhini (e.g., Squirrel Monkey) but on its parietal lip in Catarrhini (e.g., Macaque). In cats the PIVC would be partially represented by the Anterior Supra-Sylvian cortex (see Lopez and Blanke, 2011 for review). In humans the exact location of the PIVC is not clear, but fMRI studies show activation of the temporo-parietal junction (i.e., the superior temporal gyrus, posterior insula, inferior parietal lobule) or more precisely the area OP2 of the parietal opercula (zu Eulenburg et al., 2011; see Lopez and Blanke, 2011 for review). PIVC neurons also receive proprioceptive input, mostly during body movement independent of head movement. This allows the PIVC to integrate body motion in reference to the vestibular inputs (Robinson and Burton, 1980; Akbarian et al., 1988; Grüsser et al., 1990b; Schneider et al., 1993; Björnsdotter et al., 2009; see Shinder and Taube, 2010 for review; Figure 1). This representation of body movement is called idiothetic (i.e., egocentric) because the reference (e.g., vestibular input) is in the body, contrary to allothetic (i.e., allocentric) representations, where the reference is part of the environment (e.g., visual cues). In humans, the temporo-parietal junction could also integrate vestibular input involved in mental rotation tasks in an egocentric reference frame (Falconer and Mast, 2012).

ANTERIOR PARIETAL CORTEX

As early as 1966, vestibular input was identified in the anterior parietal somatosensory cortex (Fredrickson et al., 1966). Three different areas have been identified: (1) area 2v is part of area 2, posterior to the somatosensory area of the hand and the mouth (monkey and cat) (Büttner and Buettner, 1978); (2) the area 3aHv is located within the 3a somatosensory field of the hand and arm, at the anterior bank of the central sulcus (squirrel monkey, cat) (Ödkvist et al., 1974); and (3) the area 3aNv is also a part of area 3a, but where the neck is represented and extends anteriorly into the motor cortex (area 4) (Guldin et al., 1992; see Guldin and Grüsser, 1998 for review). About 30 to 50% of the neurons



in 3aNv are responsive to vestibular stimuli (see Guldin and Grüsser, 1998 for review). Functional imaging in humans shows activation of the anterior part of the intraparietal sulcus and primary somatosensory cortex, arguing for a human equivalent of area 2v, 3aHv and 3aNv. However, the anterior part of area 7 in humans (7 ant) may also be the homolog of area 2v in the monkey brain (see Brandt and Dieterich, 1999 for review). The anterior parietal vestibular cortex is thought to be a center of integration of vestibular input and somatosensory information from the head, neck and upper limbs. (Ödkvist et al., 1974; Zarzecki et al., 1983; Akbarian et al., 1993; Guldin et al., 1993; Akbarian et al., 1994) This integration possibly plays a role in differentiating self from object motion (see Shinder and Taube, 2010 for review; Figure 1).

POSTERIOR PARIETAL AND MEDIAL SUPERIOR TEMPORAL CORTICES

The posterior parietal cortex contains two major areas involved in vestibular cognition: the ventro-intraparietal cortex and area 7a. The ventro-intraparietal cortex is located in the fundus of the intra-parietal sulcus, neighboring the medial and lateral intraparietal areas (Bremmer, 2005). The area 7a (i.e., area PG)

represents the medial part of Brodmann area 7 in the inferior parietal lobule (Andersen et al., 1990). Functional imaging in humans during vestibular stimulation shows activation of the inferior parietal lobule in area 39 and 40, which could therefore correspond to area 7 in monkeys (Bottini et al., 1994; Vitte et al., 1996; Suzuki et al., 2001; see Lopez and Blanke, 2011 for review). Area 7 in monkeys must be differentiated from area 7 in humans, which is also activated by vestibular stimulation but located in the lateral superior parietal lobule (Vitte et al., 1996; Suzuki et al., 2001). The posterior parietal cortex is known as a multimodal center playing a key role in spatial representation and encodes precise self-motion and acceleration states (Andersen, 1997; Whitlock et al., 2012). In the ventro-intraparietal cortex, about half of the neurons receive vestibular input, and almost all of them receive visual input while less than half receive somatosensory input (Bremmer, 2005). From these inputs the ventro-intraparietal cortex creates a representation of space within about 1 meter of the subject and integrates visual object location information relative to the head (e.g., an approaching target to the face) (see Colby and Goldberg, 1999 and Bremmer, 2005 for review). It may also suppress reflex movement during active movement (Klam and Graf, 2006). On the other hand, area 7a in the inferior parietal lobule receives very little vestibular input and contributes to an allocentric representation of visual objects in the environment (Snyder et al., 1998; Chafee et al., 2007; Crowe et al., 2008).

Another allocentric representation of space occurs in the medial superior temporal cortex of monkeys, which detects self-motion from vestibular and visual inputs, and distinguishes them from object motion and updates spatial orientation (Geesaman and Andersen, 1996; Duffy, 1998; Gu et al., 2006; Fetsch et al., 2007; see Shinder and Taube, 2010 for review). In humans the equivalent of the medial superior temporal cortex is probably located in Brodmann area 37 of the middle temporal gyrus (Bense et al., 2001; Stephan et al., 2005; **Figure 1**).

CINGULATE GYRUS AND RETROSPLENIAL CORTEX

The “vestibular cingulate region” corresponds to the anterior part of the cingulate gyrus (area 24), showing a strong connection with the PIVC, area 3a and the visual posterior sylvian area in monkeys (Guldin et al., 1992; see Guldin and Grüsser, 1998; Lopez and Blanke, 2011 for reviews). In humans, functional imaging during caloric vestibular stimulation demonstrated activation of the anterior and posterior cingulate gyrus, which are reciprocally connected (Nieuwenhuys et al., 2008). Another study showed activation of the retrosplenial cortex (area 29 and 30) (Vitte et al., 1996), which plays a key role in navigation and path integration (Cooper and Mizumori, 2001; Cooper et al., 2001; Whishaw et al., 2001). The retrosplenial cortex could also transform a representation from allocentric to egocentric (and vice versa) (see Vann et al., 2009 for review; **Figure 1**).

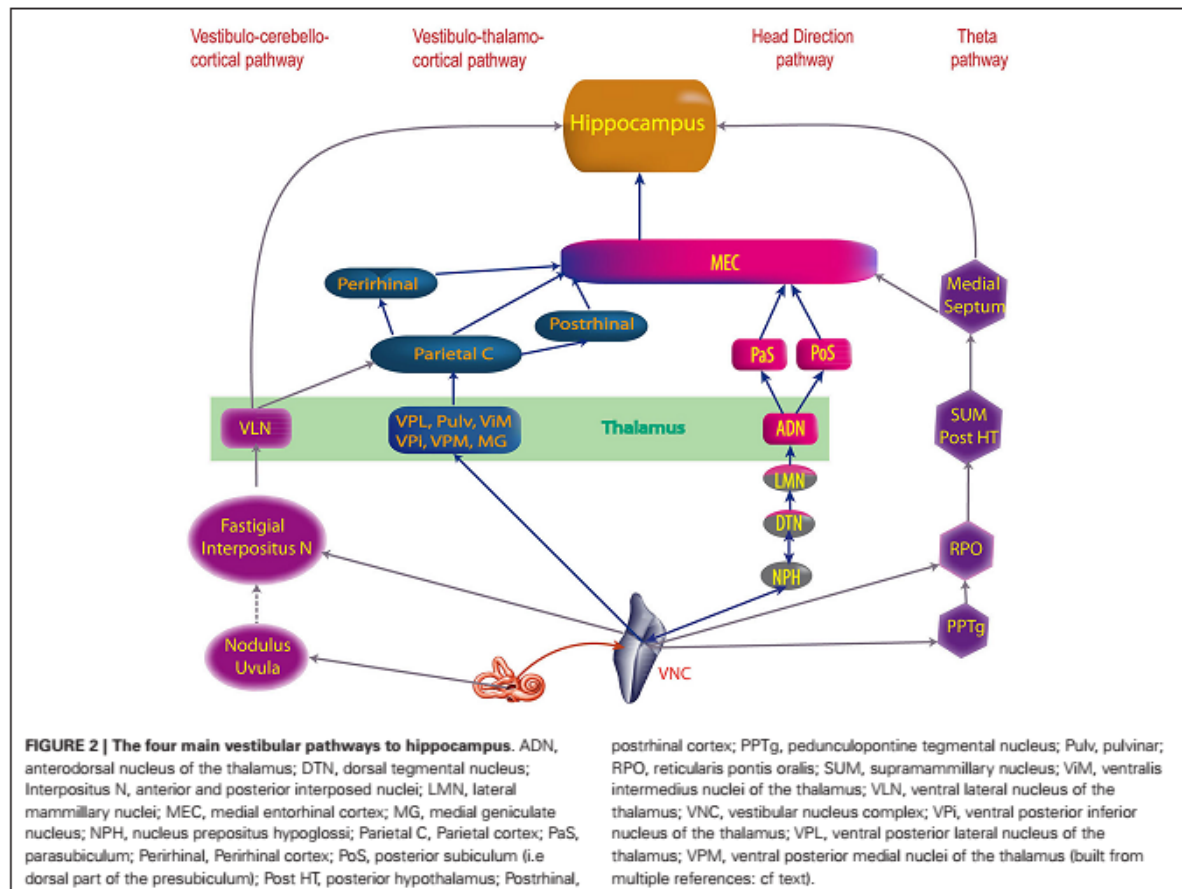
HIPPOCAMPAL AND PARAHIPPOCAMPAL CORTICES

The hippocampus and parahippocampal area (i.e., entorhinal, perirhinal and postrhinal cortices) integrate cognitive maps (see McNaughton et al., 1996, 2006 for reviews). The construction of these maps is based on place cells, border cells, head direction cells (HD cells) and grid cells which are all predominant in these

brain areas. These cell types have been extensively studied, with most work being performed in rodents. Place cells are defined as having an activity highly correlated with the location of the subject in a specific area of the environment (O’Keefe, 1976; **Figure 1**). They are found in CA1 (pyramidal cells), CA3 of the hippocampus (pyramidal cells), dentate gyrus (granule cells), subiculum (pyramidal cells), parasubiculum, entorhinal and postrhinal cortices (Brown and Taube, 2007). There is some evidence for place cells in the human hippocampus and they are associated with spatial view cells in the parahippocampal region (Ekstrom et al., 2003). However, some of these cells responded to place and view, which makes them substantially different from the usual definition of a place cell. Nonetheless, Ekstrom et al. (2003) estimated that approximately 11% of the recorded cells responded to place but not view and these were most common in the hippocampus. Contrary to place cells, grid cells do not fire in only one location but in multiple specific locations forming an equilateral triangle grid-like pattern (Fyhn et al., 2004; Hafting et al., 2005; **Figure 1**). Grid cells have been found so far in the lateral and medial entorhinal cortices of rodents and recently humans (Fyhn et al., 2007; Jacobs et al., 2013) and provide a two-dimensional metric for space (Hafting et al., 2005). However, the putative grid cells in humans were demonstrated to exhibit grid-like firing during a virtual navigation task, and therefore this is quite different to the grid cells recorded in rodents during actual spatial navigation (Jacobs et al., 2013). Border cells fire at the boundaries of an environment (**Figure 1**). They are found in all layers of the medial entorhinal cortex, the parasubiculum and the postsubiculum (PoS; Solstad et al., 2008; Clark and Taube, 2012). The fourth type of cell, the HD cells, are characterized by the highest rate of firing when the head is facing a narrow range of directions. They have been studied mostly in rodents, but also in monkeys and are found in numerous cortical locations including the PoS and CA1 of the hippocampus and also several subcortical nuclei (cf: the pathway from the dorsal tegmental nucleus via the lateral mammillary nucleus, the anterodorsal nucleus of the thalamus to the entorhinal cortex, below).

Vestibular input appears to be fundamentally important for place and HD cells, as inactivation of the vestibular system leads to the disruption of location-specific firing in hippocampal place cells and the direction-specific discharge of thalamic and PoS HD cells (Stackman and Taube, 1997; Stackman et al., 2002; Russell et al., 2003). Moreover, electrical stimulation of different vestibular sensors induces field potentials in the guinea-pig hippocampus (CA1, CA2) (Cuthbert et al., 2000). Also electrical stimulation of the medial vestibular nucleus increases the firing rate of CA1 complex spiking cells (putative place cells) in rats (Horii et al., 2004). In humans, functional imaging during vestibular stimulation demonstrates activation or inactivation of the hippocampal and parahippocampal areas (Bottini et al., 1994; Vitte et al., 1996; Suzuki et al., 2001; Deutschländer et al., 2002; Fasold et al., 2002; Dieterich et al., 2003). Most importantly, patients with chronic bilateral vestibular deficits demonstrate bilateral hippocampal atrophy and spatial memory impairment (Brandt et al., 2005).

All of these results emphasize the fundamental role of vestibular inputs in integrating different maps of the same environment



in the hippocampus. The formation of those maps probably depends on the grid cells and some integration of grid cell and HD firing in the entorhinal cortex (McNaughton et al., 2006; Fyhn et al., 2007; Brun et al., 2008; Moser et al., 2008; **Figure 2**). Activation of those maps depends on current location, environmental context, or current and recent environmental events (McNaughton et al., 1996; Sharp, 1999).

Besides the spatial representation integrated in these maps, place cells contribute to time representation of the past (spatial memory) and the future (navigational planning) (Leutgeb et al., 2005; Pfeiffer and Foster, 2013).

OTHER COGNITIVE PROCESSES INVOLVING VESTIBULAR INPUT

Beside spatial cognition, the vestibular system is also suspected to play a role in object recognition and possibly even numerical cognition.

Object recognition

Object recognition is impaired in rats, 3 and 6 months after bilateral vestibulectomy (Zheng et al., 2004). These results possibly arise from the loss of vestibular inputs in the entorhinal and perirhinal cortices. Those two cortical areas are indeed involved

in object recognition (Mumby, 2001; Winters et al., 2004). Moreover, nitric oxide synthase—an enzyme involved in neuronal plasticity—decreases in the entorhinal and perirhinal cortices 2 weeks after unilateral vestibulectomy (Liu et al., 2004). Nevertheless object recognition was not impaired after sequential chemical vestibulectomy in rats, possibly as a result of partial compensation between the two lesions (Besnard et al., 2012).

The relation between vestibular stimulation and object recognition is probably integrated in place cells, as those cells are responsive to both spatial and non-spatial information, such as geometric and behavioral aspects of the environment (Brown and Taube, 2007).

Numerical cognition

The role of vestibular information in numerical tasks was first suspected clinically, after Risey and Briner (1990–1991) reported patients with vertigo who were having difficulties counting backwards by two. This result could be interpreted as an effect of vestibular dysfunction on spatial representation, which seems to play a role in number representation (see for review Smith, 2012).

The relation between numerosity and spatial representation is illustrated by self-motion direction influencing the processing of

numbers (Hartmann et al., 2012a). For instance, Hartmann et al. (2012b) showed that passive whole-body motion leftward and downward facilitated small number generation, whereas rightward and upward displacement facilitated the generation of large numbers. In addition, Lugli et al. (2013) showed that passive or active movement modulated the calculation process: addition was facilitated if moving up on an elevator, and subtraction when moving down.

The vestibular system may play a role in these processes, as galvanic vestibular stimulation also influences number generation (Ferrè et al., 2013). Finally, the parietal cortex and more particularly the ventro-intraparietal cortex is involved in number representation and is also one of the vestibular projection areas (Hubbard et al., 2005).

As the role of each of the vestibular cortical projection areas emerges and the integration of vestibular and other sensory information within the hippocampus is better understood, we need to specify the pathways that bring vestibular input to these areas. Most of them involve the thalamus; however, other pathways are possible.

Contrary to most sensory system pathways which reach one specific thalamic nucleus, vestibular input is distributed throughout more than 10 different nuclei (see Lopez and Blanke, 2011 for review).

FOUR PATHWAYS TO THE THALAMUS

Four pathways are known to transmit vestibular inputs to the thalamus: the medial longitudinal fasciculus, the ascending tract of Deiter, the crossing ventral tegmental tract and the ipsilateral vestibulo-thalamic tract (Zwergal et al., 2009). Except for the latter, all of these pathways are involved in vestibulo-ocular function. However, neurons involved in cognition (i.e., vestibular-only neurons) are different from those involved in vestibulo-ocular function (Cullen, 2012).

According to anatomical studies in monkeys, the medial longitudinal fasciculus links the vestibular nuclear complex (VNC) to the contralateral posterior thalamus (Lang et al., 1979; Zwergal et al., 2009). Additionally, studies in rats, cats and monkeys show an ipsilateral connection. Neuronal tracer studies demonstrate that the medial longitudinal fasciculus links: (1) the superior vestibular nucleus to the ipsilateral central lateral nucleus, bilateral ventro-postero-lateral and bilateral ventro-lateral thalamic nuclei; (2) the medial vestibular nucleus to the bilateral ventro-postero-lateral, and the contralateral central lateral thalamic nuclei; and (3) the descending vestibular nuclei to the contralateral medial geniculate nucleus (Lang et al., 1979; Kotchabhakdi et al., 1980; Nagata, 1986; Shiroiyama et al., 1999). Moreover, pathologic lesions of the medial longitudinal fasciculus in humans have revealed alterations of the subjective visual vertical (i.e., capacity to orient vertically a bar in the dark) (Zwergal et al., 2008). Therefore, the medial longitudinal fasciculus is probably involved in the vestibular-perception network.

Compared to the medial longitudinal fasciculus, the ascending tract of Deiter links the superior vestibular nucleus and medial vestibular nucleus to the central-lateral, ventral-posterior-lateral and ventral-lateral thalamic nuclei in rats and cats (Kotchabhakdi et al., 1980; Maciewicz et al., 1982; Nagata, 1986; Shiroiyama et al.,

1999). In monkeys, few projections from the lateral part of the VNC reach the ipsilateral thalamus through the ascending tract of Deiter, the rostral ocular-motor nucleus and the H1 field of Forel (Zwergal et al., 2009). Nevertheless, if the ascending tract of Deiter is involved in oculomotor vergence, no role in vestibular cognition has been demonstrated yet (Zwergal et al., 2009).

Similarly, no cognitive role is proven for the crossing ventral tegmental tract. This vestibulo-oculomotor pathway transmits the anterior canal inputs through the superior vestibular nucleus and Y-group to the contralateral oculomotor nucleus (III), and also the thalamus (anatomical studies in monkey) (Lang et al., 1979; Zwergal et al., 2009).

The fourth vestibular pathway to the thalamus is the ipsilateral vestibulo-thalamic tract, which ascends from the Y-group and probably transmits otolithic signals to the postero-lateral thalamus (Zwergal et al., 2009). Clinical data in humans demonstrates the role of the ipsilateral vestibulo-thalamic tract in the subjective visual vertical; the ipsilateral vestibulo-thalamic tract is understood as a fast pathway transmitting vestibular information to the thalamus and vestibular cortices, which provides it to the cortical multisensory network for the perception of body motion and spatial orientation (Zwergal et al., 2009).

A fifth pathway may involve projections from the bilateral medial vestibular nuclei and the ipsilateral superior and descending vestibular nucleus, to the parafascicular nucleus (PFN) of the thalamus (Lai et al., 2000; see Lopez and Blanke, 2011, for a review). The central lateral and paracentral nuclei also receive vestibular inputs. Although it has not been demonstrated as yet, that the PFN and other intralaminar nuclei (ILN) neurons that receive vestibular input, project to the cortex, this is very likely since the ILN are known to have such projections (see Lopez and Blanke, 2011, for a review).

SYSTEMATIZATION BETWEEN THE VESTIBULAR NUCLEI, THALAMUS AND VESTIBULAR CORTICES

Every vestibular nucleus projects to several or many thalamic nuclei. Most of these projections are contralateral or bilateral (see for review Lopez and Blanke, 2011). Particularly the superior vestibular nucleus and the medial vestibular nucleus send projections to the thalamic ventral posterior complex: i.e., ventral-posterior-lateral nucleus, nucleus ventralis intermedialis, ventral posterior medial nucleus or ventral posterior inferior nucleus (in certain species the difference between the ventral posterior medial nucleus and ventral posterior inferior nucleus is not clear) (see Lopez and Blanke, 2011 for review). The superior, medial, lateral and descending vestibular nuclei project to the medial geniculate, the lateral geniculate and the supragenicular nuclei (Liedgren et al., 1976; Kotchabhakdi et al., 1980; Nagata, 1986; Shiroiyama et al., 1999). However, Meng et al. (2007) found a much wider distribution of vestibular responses within the thalamus and reported evidence of cerebellar-thalamic projections which carry vestibular information.

Among the thalamic nuclei, some neurons are responsive only to vestibular stimulation (i.e., first order relay), for example, the ventral posterior complex (Marlinski and McCrea, 2008). Other vestibular thalamic nuclei are higher order relays which are also sensitive to somatosensory (e.g., ventral-posterior-lateral,

ventral-posterior-medial, ventral-posterior-inferior nuclei) or visual inputs (e.g., lateral geniculate nucleus) (Reichova and Sherman, 2004; Sherman, 2007; Sherman and Guillery, 2011). Vestibular thalamic nuclei project to primary somatosensory (area 3aV), visual (area 17) cortices and the polymodal parietal, temporal and insular cortices involved in spatial cognition (see Liedgren et al., 1976; Kotchabhakdi et al., 1980; Nagata, 1986; Akbarian et al., 1992; Reep et al., 1994; Shiroyama et al., 1999; Marlinski and McCrea, 2008; **Figure 3**). Some authors distinguish inside the ventroposterior thalamus a nucleus ventralis posterior superior (VPS) and a nucleus ventralis posterior pars posterior (VPP; Akbarian et al., 1992; Marlinski and McCrea, 2008). According to

these authors, vestibular sensitive neurons from the VPS project to area 3aV, those from the VPP project to the PIVC and those from the oral and medial pulvinar to area T3.

The anatomical pathways from the thalamus to the cortices probably go through the three thalamic peduncles: the superior and posterior peduncles reaching the central parietal and occipital cortices; and the inferior thalamic peduncle, reaching the orbito-frontal, insular and temporal cortices (Nieuwenhuys et al., 2008).

PATHWAY TO THE HIPPOCAMPUS

No direct projection from the VNC or thalamus to the hippocampus has ever been proven. Hence, the vestibular cortices are a good candidate to send vestibular inputs to the parahippocampal area (**Figure 4**). Most evidence concerns the posterior parietal cortex, including area 7a, which sends projections to the hippocampal CA1 area (anatomical studies in monkey) (Rockland and Van Hoesen, 1999). Additionally, another pathway, the “head direction pathway”, reaches the hippocampus through the medial entorhinal cortex (MEC; Aggleton et al., 2000). The MEC contains place cells, grid cells and HD cells (see Taube, 2007; Moser et al., 2008 for reviews) and 16% of its inputs come from vestibular cortices involved in visuospatial function (i.e., posterior parietal cortex, cingulate and retrosplenial cortices). The parietal cortex itself represents 9% of the MEC’s inputs. The posterior parietal cortex projects to the MEC, either directly or mostly through the postrhinal cortex (parahippocampal cortex in monkey) (Burwell and Amaral, 1998). Other indirect projections from the posterior parietal cortex to the MEC go through the perirhinal cortex (mostly area 36 rather than 35) or the PoS (Moser et al., 2008; Shinder and Taube, 2010 for reviews). However, these last two sources of inputs are minor compared with the postrhinal cortex,

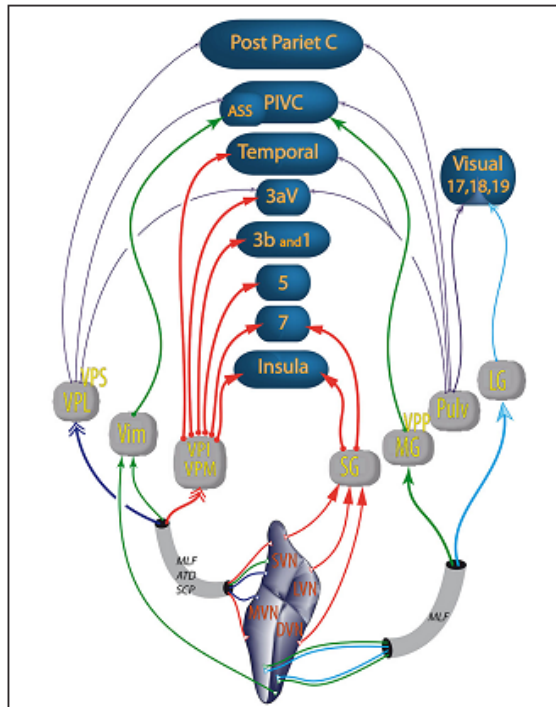


FIGURE 3 | Vestibular pathways to cortices through the thalamus. Colors of the arrows differentiate the thalamic nuclei. Double arrows (→→) correspond to bilateral projections. The other types and thickness of the arrows are varied to improve the readability of the figure; ATD, ascendant tractus of Deiters; ASS, anterior suprasylvian cortex (homolog in cats of the primate PIVC); DVN, descending vestibular nuclei; LG, lateral geniculate; LVN, lateral vestibular nuclei; MLF, medial longitudinal fasciculus; MG, medial geniculate nucleus; MVN, medial vestibular nuclei; PIVC, parieto insular vestibular cortex (in primates); Post Pariet C, posterior parietal cortex; Pulv, pulvinar; SG, supragenulate nucleus; SCP, superior cerebellar pedunculus; SVN, superior vestibular nuclei; Temporal, temporal cortex; Vim, nucleus ventralis intermedius; VPI, ventral posterior inferior nucleus; VPL, ventral posterior lateral nucleus; VPM, ventral posterior median nucleus; VPP, nucleus ventralis posterior pars posterior; VPS, ventral posterior superior nucleus; numbers (e.g., 5 or 3b) refer to Brodmann areas. From studies in rodents, cats and primates (Nagata, 1986; Akbarian et al., 1992; Reep et al., 1994; Marlinski and McCrea, 2008; Lopez and Blanke, 2011).

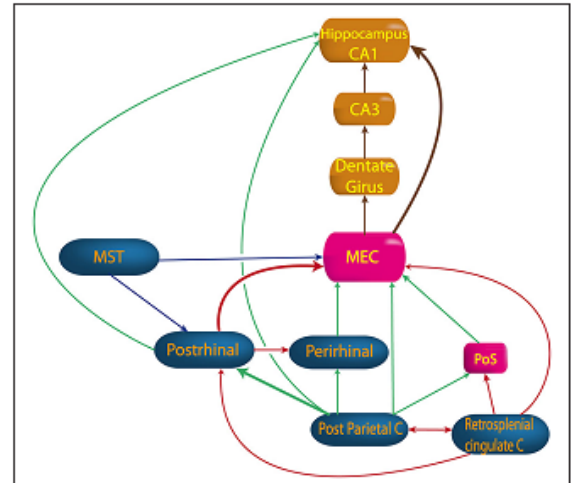


FIGURE 4 | Pathway from vestibular cortices to hippocampus. MEC, medial entorhinal cortex; MST, medial superior temporal cortex; Perirhinal, perirhinal cortex; PoS, posterior subiculum; Postrhinal, postrhinal cortex; Retrosplenial cingulate C, retrosplenial and cingulated cortices. (built from Burwell and Amaral, 1998; Rockland and Van Hoesen, 1999; Moser et al., 2008; Shinder and Taube, 2011).

in terms of their anatomical connections and their visuospatial functions (Burwell and Amaral, 1998; Aggleton et al., 2000). From the MEC (layer II), extensive projections reach the dentate gyrus then CA3 and CA1 (Burwell and Amaral, 1998; Brun et al., 2008). However, some direct connections also exist from the MEC (layer III) or from the postrhinal cortex to the hippocampus (Burwell and Amaral, 1998; see Moser et al., 2008 for review). These direct projections from layer III are more important for the accuracy of place fields in CA1 than the projections from layer II (Brun et al., 2008).

Other projections to the MEC come from the cingulate and the retrosplenial cortices, either directly or through the postrhinal cortex or the dorsal presubiculum (Burwell and Amaral, 1998; see Shinder and Taube, 2010 for review). Finally, projections also exist from the medial superior temporal area either directly or through the postrhinal cortex (see Shinder and Taube, 2010 for review).

The MEC seems to play a key role in spatial cognition as hippocampal place cells are related to entorhinal border cells, HD cells, and grid cells which determine place fields in the hippocampus (Brun et al., 2008; Zhang et al., 2013). However, abolition of the head direction signals in the antero-dorsal nucleus of the thalamus (ADN) and the dorsal presubiculum significantly degraded place cell responses in CA1 (Calton et al., 2003), suggesting that the vestibulo-thalamo-cortical pathway may not be independent of the head direction pathway.

THE PATHWAY FROM THE DORSAL TEGMENTAL NUCLEUS TO THE ENTORHINAL CORTEX

Beside a representation of position (place cells), a representation of direction (HD cells) is essential to navigate without landmarks (e.g., an unknown environment) (see Etienne and Jeffery, 2004 for review). Vestibular inputs are fundamental to head direction representation, especially when visual cues are absent (e.g., in darkness or in a desert) (Blair and Sharp, 1996). Consequently, the HD cell signal is abolished in the ADN after bilateral vestibulectomy by arsinitate, and also in the PoS after intratympanic injection of tetrodotoxin (Stackman and Taube, 1997; Stackman et al., 2002). Vestibular input is fundamental as the HD signal does not recover even 3 months after the lesion, showing that other sensory inputs are not sufficient to compensate for the loss of vestibular signals (Clark and Taube, 2012). Both semicircular canals and otoliths play a role as the HD signal is disrupted after canal occlusion (Muir et al., 2009) and is unstable in otolithic deficient mice (Beranek and Lambert, 2009; Yoder and Taube, 2009).

LOCATION OF THE HD SIGNAL

Although HD cells were first described in the PoS (Ranck, 1984; Taube et al., 1990), they have been found since in all the areas of the limbic system: the lateral mammillary nuclei (Stackman and Taube, 1998), anterior dorsal thalamic nucleus (Taube and Burton, 1995), retrosplenial cortex (Chen et al., 1994), entorhinal cortex (Sargolini et al., 2006) and CA1 (Leutgeb et al., 2000). However, they are also found in non-limbic areas, such as the dorsal tegmental nucleus, the lateral dorsal thalamus (Mizumori and Williams, 1993), the dorsal striatum (Wiener, 1993; Mizumori

et al., 2000), the medial prefrontal cortex (i.e., FR2 or AGm cortex) (Taube, 2007), and the medial prestriate cortex (Chen et al., 1994).

The concentration of HD cells in each of these areas varies from 60% of the cells in the ADN (Taube and Burton, 1995), 30% in the lateral dorsal thalamus (Mizumori and Williams, 1993), 25% in the PoS and lateral mammillary nucleus, 12% in the dorsal tegmental nucleus (Sharp et al., 2001), 10% in the retrosplenial cortex to 6% in the striatum (Mizumori et al., 2000).

ANGULAR HEAD VELOCITY CELLS

In addition to the classical HD cells, some cells fire in relation to the speed and direction when an animal turns its head. These “Angular Head Velocity” cells (AHV) are found mostly in the dorsal tegmental nucleus (75% of the cells) (Bassett and Taube, 2001), in the lateral mammillary nucleus (50% of the cells) (Stackman and Taube, 1998) and also in the lateral habenula (Taube, 2007).

ORGANIZATION OF THE HD PATHWAY

Several lesion studies have deduced the pathways connecting areas with HD cells (Figure 5). Bilateral lesions of vestibular labyrinth, the dorsal tegmental nucleus or the lateral mammillary nucleus disrupt the HD signal in the ADN (Stackman and Taube, 1997; Blair et al., 1998; Bassett et al., 2007). Additionally, lesions of the ADN or the lateral mammillary nucleus disrupt the HD signal in the PoS, the MEC and the parasubiculum (Goodridge and Taube, 1997; Blair et al., 1998; Bassett et al., 2007; Sharp and Koester, 2008; Clark and Taube, 2012).

However, the HD signal in the ADN is not disrupted by lesions of the PoS, nor lesions of the hippocampus, the retrosplenial cortex, the parietal cortex, or the MEC (Golob and Taube, 1997; Calton et al., 2008; Clark et al., 2010; Clark and Taube, 2012); and lesions of the parietal cortex do not disrupt the HD signal in the MEC (Clark and Taube, 2012); lesions in the hippocampus do not disrupt the HD signal in the PoS (Golob and Taube, 1997, 1999) and lesions in the PoS do not disrupt the HD signal in the lateral mammillary nucleus (Clark and Taube, 2012).

All of these results suggest that the HD signal from the vestibular nuclei is transmitted to the dorsal tegmental nucleus, then the lateral mammillary nucleus, the ADN and finally the PoS, parasubiculum and MEC. Nevertheless, no direct anatomical pathways are described to explain the transmission of vestibular input to the dorsal tegmental nucleus (Taube, 2007). However, indirect pathways are known through the nucleus prepositus hypoglossi or the supragenual nucleus (Liu et al., 1984; McCrea and Baker, 1985; Graf et al., 2002; Biazoli et al., 2006). No HD nor AHV cells are described in these nuclei, but the prepositus hypoglossi prolongs the phase of the vestibular signals (beyond 90° relative to velocity) compared to the signal in the vestibular nerve i.e., “mathematical integration” towards 180° out of phase with velocity (Taube, 2007). This could play a role in the HD signal generation. Besides, the supragenual nucleus seems essential for the HD signal as bilateral lesions of it significantly reduce the number of HD cells in the ADN (Clark et al., 2012; Figure 6).

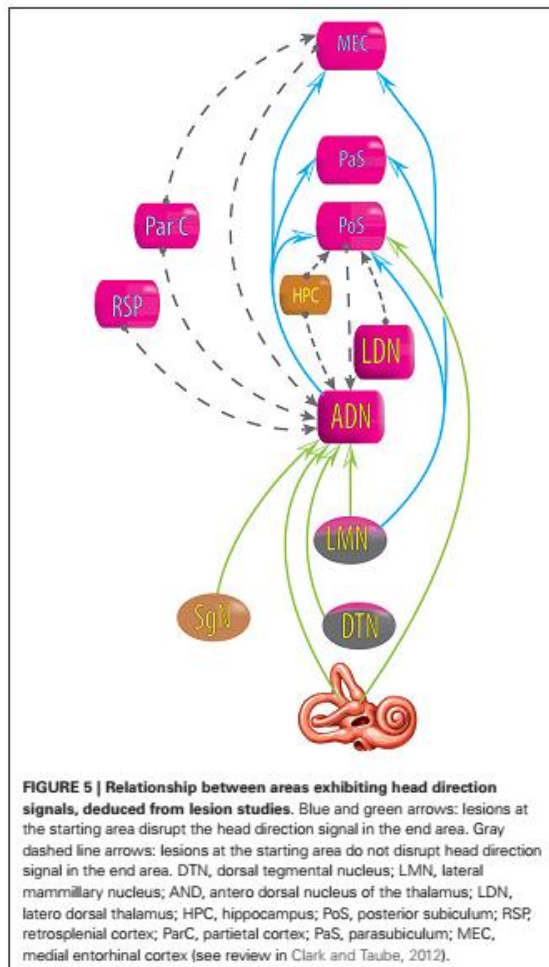


FIGURE 5 | Relationship between areas exhibiting head direction signals, deduced from lesion studies. Blue and green arrows: lesions at the starting area disrupt the head direction signal in the end area. Gray dashed line arrows: lesions at the starting area do not disrupt head direction signal in the end area. DTN, dorsal tegmental nucleus; LMN, lateral mammillary nucleus; ADN, antero dorsal nucleus of the thalamus; LDN, latero dorsal thalamus; HPC, hippocampus; PoS, posterior subiculum; RSP, retrosplenial cortex; ParC, parietal cortex; PaS, parasubiculum; MEC, medial entorhinal cortex (see review in Clark and Taube, 2012).

THE PATHWAY FROM THE NUCLEUS RETICULARIS PONTIS ORALIS, TO THE MEDIAL SEPTUM TO THE HIPPOCAMPUS

Hippocampal theta rhythm (theta) is an oscillating electrical signal within the 4–10 Hz frequency range found in rodents (rabbit, mice, rat), but also dogs and cats. Theta at this frequency is almost absent in monkeys, and rare or absent in humans (Niedermeyer, 2008) but the equivalent of theta in humans could be in fact much slower (1–4 Hz) (Jacobs, 2014). Theta rhythm can be found in the dentate gyrus and CA1 of the hippocampus, but also in the subiculum, the entorhinal cortex, the cingulate cortex, the mammillary bodies, the posterior hypothalamus, the amygdala and the pre-frontal cortex (O’Keefe, 1993; Niedermeyer, 2008; Hartley et al., 2014).

Cognitive functions like spatial orientation or spatial memory require theta rhythm in the hippocampus (Leutgeb et al., 2005), probably because theta establishes a subthreshold membrane

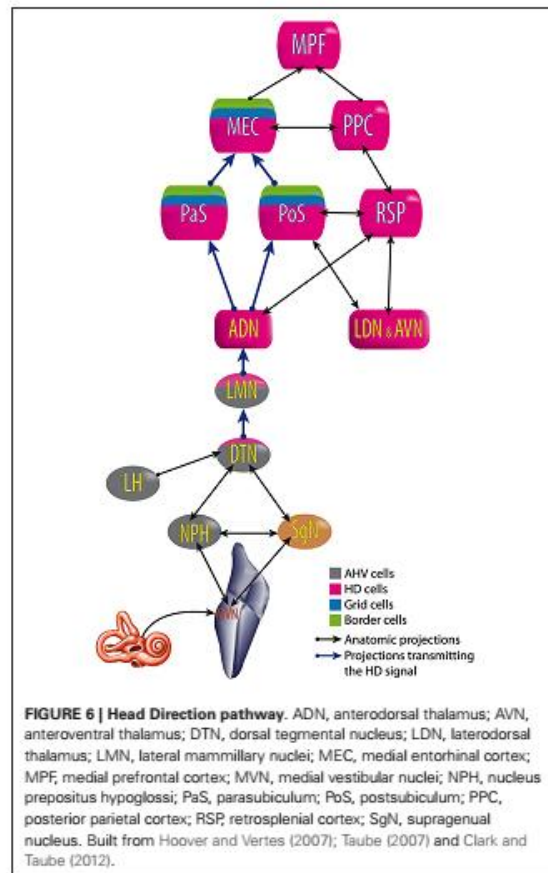


FIGURE 6 | Head Direction pathway. ADN, anterodorsal thalamus; AVN, anteroventral thalamus; DTN, dorsal tegmental nucleus; LDN, laterodorsal thalamus; LMN, lateral mammillary nuclei; MEC, medial entorhinal cortex; MPF, medial prefrontal cortex; MVN, medial vestibular nuclei; NPH, nucleus prepositus hypoglossi; PaS, parasubiculum; PoS, postsubiculum; PPC, posterior parietal cortex; RSP, retrosplenial cortex; SgN, supragenual nucleus. Built from Hoover and Vertes (2007); Taube (2007) and Clark and Taube (2012).

potential and modulates the spiking activity of hippocampal, entorhinal, and septal neurons endowed with voltage-dependent channels (Leung and Yim, 1986; Vertes and Kocsis, 1997; Buzsáki, 2002; Lubenov and Siapas, 2009).

INFLUENCE OF VESTIBULAR INPUT ON THETA

Several authors have argued that vestibular input can influence theta rhythm. For instance, passive rotation of awake restrained rats increases theta power in both light and complete darkness and this increase appeared with vestibular nystagmus (Gavrilov et al., 1995, 1996). Theta power also increases during passive translation in rats but less so during rotation (Gavrilov et al., 1996). More precisely, the theta rhythm induced by rotation is sensitive to atropine (Type 2 Theta) (Shin, 2010) and most probably linked to the cholinergic neurons of the medial septum (Tai et al., 2012). In cats and dogs, passive translation does not increase the power but increases the peak frequency of theta (Arnolds et al., 1984). Moreover, vestibular lesions decrease the power and the frequency of theta (Russell et al., 2006; Neo et al., 2012; Tai et al., 2012). Nevertheless, restoration of theta in vestibular-deficient rats, by medial septum stimulation, is not sufficient to compensate for

cognitive impairment induced by vestibular lesions (Neo et al., 2012).

THETA PATHWAY

Structures involved in theta rhythm include the reticularis pontis oralis, the pedunculopontine tegmental nucleus (PPTg), the supramammillary nucleus, the posterior hypothalamus, the septal complex, the entorhinal cortex and the hippocampus (Vertes and Kocsis, 1997; Bland and Oddie, 1998; Pignatelli et al., 2012).

During theta, ascending signals from the reticularis pontis oralis activate neurons of the supramammillary nucleus; the supramammillary nucleus, in turn, converts this steady barrage of action potentials into a rhythmical pattern of discharge which is relayed to GABAergic/cholinergic rhythmically-bursting cells of the medial septum. The septal rhythmically bursting cells modulate subsets of hippocampal interneurons and principal cells in the generation of theta rhythm (see for review Vertes and Kocsis, 1997). A reduction of theta oscillation in the medial septum has been reported to disrupt the spatial selectivity of grid cells but not place cells or HD cells (Brandon et al., 2011; Koenig et al., 2011).

In this system the PPTg appears to modulate the reticularis pontis oralis activity through direct cholinergic projections (Shiromani et al., 1988; Semba and Fibiger, 1992; Vertes and Kocsis, 1997). Vestibular inputs are known to project to both the PPTg and reticularis pontis oralis (Vertes and Kocsis, 1997; Bland and Oddie, 1998; Seemungal et al., 2010; Aravamuthan and Angelaki, 2012). The influence of the vestibular system seems important as 72.5% of the PPTg's neurons in monkeys respond to vestibular stimulation (rotation or translation) (Aravamuthan and Angelaki, 2012).

Besides the PPTg, the vestibular system could influence theta rhythm through the ventral tegmental nucleus of Gudden. This pontic nucleus generates a bursting rhythmic activity that precedes theta activity in the hippocampus (Bassant and Poindessous-Jazat, 2001). Moreover, the ventral tegmental nucleus projects extensively to the median mammillary body involved in the limbic system. Consequently, lesions of the ventral tegmental nucleus impair spatial learning and memory in rats and humans (Vann, 2009). The role of vestibular input in this system has never been studied, but the medial, lateral and superior vestibular nuclei project to the ventral tegmental nucleus, as shown by neuronal tracer studies in mice, rats and cats (Irle et al., 1984). Theta rhythm is also found in the cerebellum (lobule HVI and interposed nucleus) where it is synchronized with hippocampal theta (Hoffmann and Berry, 2009; Wikgren et al., 2010). This phenomenon is thought to enhance associative learning abilities (Hoffmann and Berry, 2009).

A POSSIBLE PATHWAY VIA THE CEREBELLUM TO THE PARIETAL CORTEX?

ROLE OF THE CEREBELLUM IN SPATIAL ORIENTATION

The role of the cerebellum in spatial orientation is evident in both humans and animals (see for review Rochefort et al., 2013). The cerebellum is activated on fMRI during virtual navigation (Moffat et al., 2006); and patients with cerebellar lesions suffer from visuospatial, linguistic and affective impairment known as the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome (Schmahmann and

Sherman, 1998; Middleton and Strick, 2000; Schmahmann, 2001; Partridge et al., 2010). According to clinical cases, the visuospatial function could be located in the nucleus dentate and cerebellar hemispheres (Schmahmann, 1996, 2004).

Other proof of cerebellar involvement in cognition comes from several types of cerebellar mutant mice showing impaired spatial learning, especially if Purkinje cells are deficient (Mullen et al., 1976; Goodlett et al., 1992; Hilber et al., 1998; Rondi-Reig and Burguière, 2005). Additionally, rats with lesions of the pontine nuclei-granule cell-parallel pathway—which transmits vestibular input to the cerebellar cortex—fail to learn the spatial task of the non-visual water-maze, contrary to rats with lesions of the climbing fibers (Rondi-Reig et al., 2002; Barmack, 2003).

Finally, vestibular input reaching the nodulus (cerebellum lobule 10) and uvula (lobule 9) changes from an egocentric representation to an allocentric representation in the Purkinje cells recorded in monkeys (Yakusheva et al., 2007; Angelaki et al., 2010). The rostral fastigial nucleus, on the other hand, integrates vestibular and proprioceptive input to integrate body motion in an egocentric head-centered-reference frame and vestibular signals from a head- to a body-centered-reference frame (Brooks and Cullen, 2009).

CONNECTIONS FROM THE VESTIBULAR SYSTEM TO THE CEREBELLUM

The cerebellum receives direct projections from the vestibular nerve, bypassing the VNC. Most of these projections (>70%) terminate in the nodulus and uvula as mossy fibers (Korte and Mugnaini, 1979; Angelaki et al., 2010). Other vestibular projections come from the VNC (i.e., the superior, medial and descending nuclei, group Y). The VNC projects bilaterally to the flocculus, the fastigial nucleus, the anterior and posterior interposed nuclei and the posterior vermis (mostly the uvula (lobule 9), but also the declive, folium, tuber, and pyramide (lobules 6, 7 and 8)) (Carpenter et al., 1972; Kotchabhakdi and Walberg, 1978; Blanks et al., 1983; Brodal and Brodal, 1985; Walberg and Dietrichs, 1988; Thunissen et al., 1989; Epema et al., 1990).

CONNECTIONS FROM THE CEREBELLUM TO THE HIPPOCAMPUS

Direct connections from the cerebellum to the hippocampus are suspected, as stimulation of the rostral vermis, fastigial nucleus, and intervening midline folia of the cerebellum, inhibit hippocampal activity with a short latency (Maiti and Snider, 1975; Heath et al., 1978; Newman and Reza, 1979).

Additionally, lesions of the fastigial nucleus induce bilateral degeneration in the hippocampal formation, including CA2, CA3, dentate gyrus and subiculum. Any pathway from the cerebellum to the hippocampus seems likely to go through the fimbria or the dorsal fornix, presubiculum and subiculum (Heath and Harper, 1974).

No direct connections are known between the nodulus or uvula and the hippocampus, but indirect connections are hypothesized (e.g., through the fastigial nucleus) (Yakusheva et al., 2013).

CONNECTIONS FROM THE CEREBELLUM THROUGH THE THALAMUS

Vestibular input from the fastigial, dentate and interposed nuclei project to the thalamus, mostly in the ventro-lateral nucleus (VLN), but also the ventro-postero-lateral and the medio-dorsal

nucleus (paralamellar portion) (Haroian et al., 1981; Angaut et al., 1985; Aumann et al., 1994). The VLN receives vestibular input from the cerebellum in monkeys and both the cerebellum and VNC in rats and cats (Kotchabhakdi et al., 1980; Maciewicz et al., 1982; Nagata, 1986; Shiroyama et al., 1999; Meng et al., 2007).

Anatomical studies show connections from the VLN to three parietal vestibular cortices involved in cognition: the area 3aV, the area 2v (Morecraft et al., 1993) and the posterior parietal cortex (Amino et al., 2001). Moreover, electrical stimulation of the dentate, interposed or fastigial nuclei induces field potentials in the posterior parietal cortex of monkeys, demonstrating a functional link between the cerebellum and the vestibular cortex (Amino et al., 2001).

NEW HYPOTHETICAL PATHWAY TO THE BASAL GANGLIA

ROLE OF THE BASAL GANGLIA IN SPATIAL COGNITION

Besides the hippocampus, growing evidence suggests the basal ganglia as a key center for spatial cognition (for review see Mizumori et al., 2009; Retailleau et al., 2012).

The ventral striatum (nucleus accumbens) is involved in both short-term spatial learning and long-term spatial memory as demonstrated by inhibiting striatal glutamate receptors (NMDA and AMPA), or interfering with transcription factors (i.e., CREB) or protein synthesis (Atallah et al., 2006; Ferretti et al., 2007, 2010). Moreover, behavioral studies demonstrate an allocentric spatial representation in the ventral striatum and the posterodorsomedial striatum, compared with egocentric representation in the dorso-lateral striatum which contains HD cells (Wiener, 1993; Ferretti et al., 2007; Retailleau et al., 2012).

ROLE OF VESTIBULAR INPUT IN THE COGNITIVE FUNCTIONS OF THE BASAL GANGLIA

Since the early 1970's, electrophysiological studies have demonstrated responses in the caudate nucleus in response to electrical stimulation of the vestibular nerve (Potegal et al., 1971; Liedgren et al., 1976; cats and squirrel monkeys) or vestibular nucleus (Spiegel et al., 1965; cats). Field potential responses were also obtained in the putamen (Spiegel et al., 1965; Liedgren et al., 1976). However, in alert rhesus monkeys, Matsunami and Cohen (1975) could obtain responses only in the caudate nucleus and globus pallidus at stimulus amplitudes that evoked body movement and therefore it was unclear whether the response was to vestibular stimulation itself. Other evidence for a vestibular-striatal connection comes from vestibular-deficient mutant mice which exhibit an increase in pCREB—a protein involved in spatial memory consolidation—specifically in the striatum (Ferretti et al., 2010; Antoine et al., 2013). Moreover, an anatomical pathway has been demonstrated between the medial vestibular nucleus and the dorsolateral striatum in rats, going through the parafascicular thalamic nucleus (Nagata, 1986; Shiroyama et al., 1999; Lai et al., 2000).

STRIATUM-HIPPOCAMPUS CONNECTIONS

The striatum is interconnected with the hippocampus (Scatton et al., 1980; Gasbarri et al., 1994; Floresco et al., 2001; van der Meer et al., 2010). The spatial representation in these two areas is used to perform different types of navigation based on either

procedural memory for the striatum, or declarative memory for the hippocampus. Vestibular input influences the strategy of navigation, as rats with bilateral vestibulectomy use a procedural response compared with controls which use procedural and declarative memory-based navigation equally (Machado et al., 2014).

CONCLUSION

The knowledge of the anatomical bases of vestibular contributions to cognition has significantly increased in the past decade, suggesting four pathways and perhaps a fifth one through the striatum. Particularly the role of vestibular input in the pathway from the dorsal tegmental nucleus via the lateral mammillary nucleus, the anterodorsal nucleus of the thalamus to the entorhinal cortex, is better understood as well as the organization of the nuclei along this pathway. Nevertheless, some major questions remain such as how and where is the HD signal processed, why do HD cells exist in so many brain areas and what role do they play in each area? The lack of specific cells, such as HD cells, along the other pathways make them more difficult to study and the role of each pathway more difficult to identify. Moreover, several pathways probably interact with each other. For example, the suppression of the HD signal does not suppress the place cell signal in the hippocampus (independent pathways) but significantly degrades it (interaction of the pathways) (Calton et al., 2003). All of the pathways may also interact in the different vestibular cortices or in the hippocampal formation and some of them in the thalamus as well.

Another level of complexity occurs as vestibular inputs are integrated with other sensory inputs in the VNC, which makes them more difficult to isolate. Additionally, the complexity increases as the vestibular signals are disseminated throughout the four pathways described, but also within some pathways (before the thalamus for example in the vestibulo-thalamo-cortical pathway). This wide dissemination of vestibular signals could result from an evolutionary process to elaborate a neural network with sparse coding (Olshausen and Field, 2004; Niven and Laughlin, 2008). Indeed sparse coding is thought to provide a sensory system network at a low energy cost, with a large storage capacity, rapid learning ability, and tolerance to degradation of the network or noise in the input (Olshausen and Field, 2004; Waydo et al., 2006; Quiroga et al., 2008).

To address this complexity, research in vestibular cognition could benefit from new techniques in anatomy (Chung et al., 2013), in electrophysiology (e.g., optogenetic methods), new behavioral tests able to discriminate different cognitive strategies and improvements in functional imaging. Those efforts will increase the probability of better understanding how the vestibular system evolved, what role it plays in cognitive function and how vestibular pathology can impair cognitive functions. Do these cognitive impairments compensate, and how can we treat them?

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. Go Sato and Dr. Yanfeng Zhang for their stimulating discussions, and Phillip Aitken and Lucy Stiles for their meticulous comments on the manuscript. This research was supported

by a Marie Curie International Research Staff Exchange Scheme Fellowship within the 7th European Community Framework Program, #918980 and a New Zealand Royal Society grant to Paul F. Smith.

REFERENCES

- Aggleton, J. P., Vann, S. D., Oswald, C. J. P., and Good, M. (2000). Identifying cortical inputs to the rat hippocampus that subserve allocentric spatial processes: a simple problem with a complex answer. *Hippocampus* 10, 466–474. doi: 10.1002/1098-1063(2000)10:4<466::AID-HIPO13>3.0.CO;2-Y
- Akbarian, S., Berndt, K., Grüsser, O. J., Guldin, W., Pause, M., and Schreiter, U. (1988). Responses of single neurons in the parietoinsular vestibular cortex of primates. *Ann. N Y Acad. Sci.* 545, 187–202. doi: 10.1111/j.1749-6632.1988.tb19564.x
- Akbarian, S., Grüsser, O.-J., and Guldin, W. O. (1992). Thalamic connections of the vestibular cortical fields in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J. Comp. Neurol.* 326, 423–441. doi: 10.1002/cne.903260308
- Akbarian, S., Grüsser, O.-J., and Guldin, W. O. (1993). Corticofugal projections to the vestibular nuclei in squirrel monkeys: further evidence of multiple cortical vestibular fields. *J. Comp. Neurol.* 332, 89–104. doi: 10.1002/cne.903320107
- Akbarian, S., Grüsser, O. J., and Guldin, W. O. (1994). Corticofugal connections between the cerebral cortex and brainstem vestibular nuclei in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 339, 421–437. doi: 10.1002/cne.903390309
- Amino, Y., Kyuhou, S., Matsuzaki, R., and Gemba, H. (2001). Cerebello-thalamo-cortical projections to the posterior parietal cortex in the macaque monkey. *Neurosci. Lett.* 309, 29–32. doi: 10.1016/S0304-3940(01)02018-3
- Andersen, R. A. (1997). Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 352, 1421–1428. doi: 10.1098/rstb.1997.0128
- Andersen, R. A., Asanuma, C., Essick, G., and Siegel, R. M. (1990). Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. *J. Comp. Neurol.* 296, 65–113. doi: 10.1002/cne.902960106
- Angaut, P., Cicirata, F., and Serapide, F. (1985). Topographic organization of the cerebellothalamic projections in the rat. An autoradiographic study. *Neuroscience* 15, 389–401. doi: 10.1016/0306-4522(85)90221-0
- Angelaki, D. E., and Cullen, K. E. (2008). Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 125–150. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125555
- Angelaki, D. E., Yakusheva, T. A., Green, A. M., Dickman, J. D., and Blazquez, P. M. (2010). Computation of egomotion in the macaque cerebellar vermis. *Cerebellum* 9, 174–182. doi: 10.1007/s12311-009-0147-z
- Antoine, M. W., Hübner, C. A., Arezzo, J. C., and Hébert, J. M. (2013). A causative link between inner ear defects and long-term striatal dysfunction. *Science* 341, 1120–1123. doi: 10.1126/science.1240405
- Aravamuthan, B. R., and Angelaki, D. E. (2012). Vestibular responses in the macaque pedunculo-pontine nucleus and central mesencephalic reticular formation. *Neuroscience* 223, 183–199. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.07.054
- Arnolds, D., Lopes da Silva, F. H., Boeijinga, P., Kamp, A., and Aitink, W. (1984). Hippocampal EEG and motor activity in the cat: the role of eye movements and body acceleration. *Behav. Brain Res.* 12, 121–135. doi: 10.1016/0166-4328(84)90035-4
- Atallah, H. E., Lopez-Paniagua, D., Rudy, J. W., and O'Reilly, R. C. (2006). Separate neural substrates for skill learning and performance in the ventral and dorsal striatum. *Nat. Neurosci.* 10, 126–131. doi: 10.1038/nn1817
- Aumann, T. D., Rawson, J. A., Finkelstein, D. I., and Horne, M. K. (1994). Projections from the lateral and interposed cerebellar nuclei to the thalamus of the rat: a light and electron microscopic study using single and double anterograde labelling. *J. Comp. Neurol.* 349, 165–181. doi: 10.1002/cne.903490202
- Baek, J. H., Zheng, Y., Darlington, C. L., and Smith, P. F. (2010). Evidence that spatial memory deficits following bilateral vestibular deafferentation in rats are probably permanent. *Neurobiol. Learn. Mem.* 94, 402–413. doi: 10.1016/j.nlm.2010.08.007
- Barmack, N. H. (2003). Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. *Brain Res. Bull.* 60, 511–541. doi: 10.1016/s0361-9230(03)00055-8
- Bassant, M. H., and Poindessous-Jazat, F. (2001). Ventral tegmental nucleus of Gudden: a pontine hippocampal theta generator? *Hippocampus* 11, 809–813. doi: 10.1002/hipo.1096
- Bassett, J. P., and Taube, J. S. (2001). Neural correlates for angular head velocity in the rat dorsal tegmental nucleus. *J. Neurosci.* 21, 5740–5751.
- Bassett, J. P., Tullman, M. L., and Taube, J. S. (2007). Lesions of the tegmentomammillary circuit in the head direction system disrupt the head direction signal in the anterior thalamus. *J. Neurosci.* 27, 7564–7577. doi: 10.1523/jneurosci.0268-07.2007
- Bense, S., Stephan, T., Yousry, T. A., Brandt, T., and Dieterich, M. (2001). Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J. Neurophysiol.* 85, 886–899.
- Beraneck, M., and Lambert, F. M. (2009). Impaired perception of gravity leads to altered head direction signals: what can we learn from vestibular-deficient mice? *J. Neurophysiol.* 102, 12–14. doi: 10.1152/jn.00351.2009
- Besnard, S., Machado, M. L., Vignaux, G., Boulouard, M., Coquerel, A., Bouet, V., et al. (2012). Influence of vestibular input on spatial and nonspatial memory and on hippocampal NMDA receptors. *Hippocampus* 22, 814–826. doi: 10.1002/hipo.20942
- Biazoli, C. E. Jr., Goto, M., Campos, A. M. P., and Canteras, N. S. (2006). The supragenual nucleus: a putative relay station for ascending vestibular signals to head direction cells. *Brain Res.* 1094, 138–148. doi: 10.1016/j.brainres.2006.03.101
- Björnsdotter, M., Löken, L., Olausson, H., Vallbo, A., and Wessberg, J. (2009). Somatotopic organization of gentle touch processing in the posterior insular cortex. *J. Neurosci.* 29, 9314–9320. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0400-09.2009
- Blair, H. T., Cho, J., and Sharp, P. E. (1998). Role of the lateral mammillary nucleus in the rat head direction circuit: a combined single unit recording and lesion study. *Neuron* 21, 1387–1397. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80657-1
- Blair, H. T., and Sharp, P. E. (1996). Visual and vestibular influences on head-direction cells in the anterior thalamus of the rat. *Behav. Neurosci.* 110, 643–660. doi: 10.1037/0735-7044.110.4.643
- Bland, B. H., and Oddie, S. D. (1998). Anatomical, electrophysiological and pharmacological studies of ascending brainstem hippocampal synchronizing pathways. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 22, 259–273. doi: 10.1016/s0149-7634(97)00013-4
- Blanks, R. H. I., Precht, W., and Torigoe, Y. (1983). Afferent projections to the cerebellar flocculus in the pigmented rat demonstrated by retrograde transport of horseradish peroxidase. *Exp. Brain Res.* 52, 293–306. doi: 10.1007/bf00236639
- Bottini, G., Sterzi, R., Paulesu, E., Vallar, G., Cappa, S. F., Erminio, F., et al. (1994). Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. *Exp. Brain Res.* 99, 164–169. doi: 10.1007/bf00241421
- Brandon, M. P., Bogaard, A. R., Libby, C. P., Connerney, M. A., Gupta, K., and Hasselmo, M. E. (2011). Reduction of theta rhythm dissociates grid cell spatial periodicity from directional tuning. *Science* 332, 595–599. doi: 10.1126/science.1201652
- Brandt, T., and Dieterich, M. (1999). The vestibular cortex: its locations, functions and disorders. *Ann. N Y Acad. Sci.* 871, 293–312. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09193.x
- Brandt, T., Schautzer, F., Hamilton, D. A., Brüning, R., Markowitsch, H. J., Kalla, R., et al. (2005). Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain* 128, 2732–2741. doi: 10.1093/brain/awh617
- Bremmer, F. (2005). Navigation in space—the role of the macaque ventral intraparietal area. *J. Physiol.* 566, 29–35. doi: 10.1113/jphysiol.2005.082552
- Brodal, A., and Brodal, P. (1985). Observations on the secondary vestibulocerebellar projections in the macaque monkey. *Exp. Brain Res.* 58, 62–74. doi: 10.1007/bf00238954
- Brooks, J. X., and Cullen, K. E. (2009). Multimodal integration in rostral fastigial nucleus provides an estimate of body movement. *J. Neurosci.* 29, 10499–10511. doi: 10.1523/jneurosci.1937-09.2009
- Brown, J. E., and Taube, J. S. (2007). "Neural representations supporting spatial navigation and memory," in *Representation and Brain*, ed S. Funahashi (Japan: Springer), 219–248.
- Brun, V. H., Leutgeb, S., Wu, H.-Q., Schwarcz, R., Witter, M. P., Moser, E. I., et al. (2008). Impaired spatial representation in CA1 after lesion of direct input from entorhinal cortex. *Neuron* 57, 290–302. doi: 10.1016/j.neuron.2007.11.034
- Burwell, R. D., and Amaral, D. G. (1998). Cortical afferents of the perirhinal, postrhinal and entorhinal cortices of the rat. *J. Comp. Neurol.* 398, 179–205. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19980824)398:2<179::aid-cne3>3.0.co;2-y

- Büttner, U., and Buettner, U. W. (1978). Parietal cortex (2v) neuronal activity in the alert monkey during natural vestibular and optokinetic stimulation. *Brain Res.* 153, 392–397. doi: 10.1016/0006-8993(78)90421-3
- Buzsáki, G. (2002). Theta oscillations in the Hippocampus. *Neuron* 33, 325–340. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00586-x
- Calton, J. L., Stackman, R. W., Goodridge, J. P., Archey, W. B., Dudchenko, P. A., and Taube, J. S. (2003). Hippocampal place cell instability after lesions of the head direction cell network. *J. Neurosci.* 23, 9719–9731.
- Calton, J. L., Turner, C. S., Cyrenne, D. L. M., Lee, B. R., and Taube, J. S. (2008). Landmark control and updating of self-movement cues are largely maintained in head direction cells after lesions of the posterior parietal cortex. *Behav. Neurosci.* 122, 827–840. doi: 10.1037/0735-7044.122.4.827
- Carpenter, M. B., Stein, B. M., and Peter, P. (1972). Primary vestibulocerebellar fibers in the monkey: distribution of fibers arising from distinctive cell groups of the vestibular ganglia. *Am. J. Anat.* 135, 221–249. doi: 10.1002/aja.1001350209
- Chafee, M. V., Averbach, B. B., and Crowe, D. A. (2007). Representing spatial relationships in posterior parietal cortex: single neurons code object-referenced position. *Cereb. Cortex* 17, 2914–2932. doi: 10.1093/cercor/bhm017
- Chen, A., DeAngelis, G. C., and Angelaki, D. E. (2013). Functional specializations of the ventral intraparietal area for multisensory heading discrimination. *J. Neurosci.* 33, 3567–3581. doi: 10.1523/jneurosci.4522-12.2013
- Chen, L. L., Lin, L. H., Green, E. J., Barnes, C. A., and McNaughton, B. L. (1994). Head-direction cells in the rat posterior cortex. I. Anatomical distribution and behavioral modulation. *Exp. Brain Res.* 101, 8–23. doi: 10.1007/bf00243212
- Chung, K., Wallace, J., Kim, S.-Y., Kalyanasundaram, S., Andalman, A. S., Davidson, T. J., et al. (2013). Structural and molecular interrogation of intact biological systems. *Nature* 497, 332–337. doi: 10.1038/nature12107
- Clark, B. J., Bassett, J. P., Wang, S. S., and Taube, J. S. (2010). Impaired head direction cell representation in the anterodorsal thalamus after lesions of the retrosplenial cortex. *J. Neurosci.* 30, 5289–5302. doi: 10.1523/jneurosci.3380-09.2010
- Clark, B. J., Brown, J. E., and Taube, J. S. (2012). Head direction cell activity in the anterodorsal thalamus requires intact supragenual nuclei. *J. Neurophysiol.* 108, 2767–2784. doi: 10.1152/jn.00295.2012
- Clark, B. J., and Taube, J. S. (2012). Vestibular and attractor network basis of the head direction cell signal in subcortical circuits. *Front. Neural Circuits* 6:7. doi: 10.3389/fncir.2012.00007
- Colby, C. L., and Goldberg, M. E. (1999). Space and attention in parietal cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 22, 319–349. doi: 10.1146/annurev.neuro.22.1.319
- Cooper, B. G., Manka, T. E., and Mizumori, S. J. (2001). Finding your way in the dark: the retrosplenial cortex contributes to spatial memory and navigation without visual cues. *Behav. Neurosci.* 115, 1012–1028. doi: 10.1037/0735-7044.115.5.1012
- Cooper, B. G., and Mizumori, S. J. Y. (2001). Temporary inactivation of the retrosplenial cortex causes a transient reorganization of spatial coding in the hippocampus. *J. Neurosci.* 21, 3986–4001.
- Crowe, D. A., Averbach, B. B., and Chafee, M. V. (2008). Neural ensemble decoding reveals a correlate of viewer-to object-centered spatial transformation in monkey parietal cortex. *J. Neurosci.* 28, 5218–5228. doi: 10.1523/jneurosci.5105-07.2008
- Cullen, K. E. (2012). The vestibular system: multimodal integration and encoding of self-motion for motor control. *Trends Neurosci.* 35, 185–196. doi: 10.1016/j.tins.2011.12.001
- Cuthbert, P. C., Gilchrist, D. P., Hicks, S. L., MacDougall, H. G., and Curthoys, I. S. (2000). Electrophysiological evidence for vestibular activation of the guinea pig hippocampus. *Neuroreport* 11, 1443–1447. doi: 10.1097/00001756-200005150-00018
- Deutschländer, A., Bense, S., Stephan, T., Schwaiger, M., Brandt, T., and Dieterich, M. (2002). Sensory system interactions during simultaneous vestibular and visual stimulation in PET. *Hum. Brain Mapp.* 16, 92–103. doi: 10.1002/hbm.10030
- Dieterich, M., Bense, S., Lutz, S., Drzezga, A., Stephan, T., Bartenstein, P., et al. (2003). Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb. Cortex* 13, 994–1007. doi: 10.1093/cercor/13.9.994
- Duffy, C. J. (1998). MST neurons respond to optic flow and translational movement. *J. Neurophysiol.* 80, 1816–1827.
- Ekstrom, A. D., Kahana, M. J., Caplan, J. B., Fields, T. A., Isham, E. A., Newman, E. L., et al. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature* 425, 184–188. doi: 10.1038/nature01964
- Epema, A. H., Gerrits, N. M., and Voogd, J. (1990). Secondary vestibulocerebellar projections to the flocculus and uvulo-nodular lobule of the rabbit: a study using HRP and double fluorescent tracer techniques. *Exp. Brain Res.* 80, 72–82. doi: 10.1007/bf00228849
- Etienne, A. S., and Jeffery, K. J. (2004). Path integration in mammals. *Hippocampus* 14, 180–192. doi: 10.1002/hipo.10173
- Falconer, C. J., and Mast, F. W. (2012). Balancing the mind. *Exp. Psychol.* 59, 332–339. doi: 10.1027/1618-3169/a000161
- Fasold, O., von Brevern, M., Kuhberg, M., Ploner, C. J., Villringer, A., Lempert, T., et al. (2002). Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 17, 1384–1393. doi: 10.1006/nimg.2002.1241
- Ferrè, E. R., Vagnoni, E., and Haggard, P. (2013). Galvanic vestibular stimulation influences randomness of number generation. *Exp. Brain Res.* 224, 233–241. doi: 10.1007/s00221-012-3302-6
- Ferretti, V., Roulet, P., Sargolini, F., Rinaldi, A., Perri, V., Del Fabbro, M., et al. (2010). Ventral striatal plasticity and spatial memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 107, 7945–7950. doi: 10.1073/pnas.0911757107
- Ferretti, V., Sargolini, F., Oliverio, A., Mele, A., and Roulet, P. (2007). Effects of intra-accumbens NMDA and AMPA receptor antagonists on short-term spatial learning in the Morris water maze task. *Behav. Brain Res.* 179, 43–49. doi: 10.1016/j.bbr.2007.01.009
- Fetsch, C. R., Wang, S., Gu, Y., DeAngelis, G. C., and Angelaki, D. E. (2007). Spatial reference frames of visual, vestibular and multimodal heading signals in the dorsal subdivision of the medial superior temporal area. *J. Neurosci.* 27, 700–712. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3553-06.2007
- Floresco, S. B., Todd, C. L., and Grace, A. A. (2001). Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J. Neurosci.* 21, 4915–4922.
- Fredrickson, J. M., Figge, U., Scheid, P., and Kornhuber, H. H. (1966). Vestibular nerve projection to the cerebral cortex of the rhesus monkey. *Exp. Brain Res.* 2, 318–327. doi: 10.1007/bf00234777
- Fyhn, M., Hafting, T., Treves, A., Moser, M.-B., and Moser, E. I. (2007). Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex. *Nature* 446, 190–194. doi: 10.1038/nature05601
- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M. P., Moser, E. I., and Moser, M.-B. (2004). Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science* 305, 1258–1264. doi: 10.1126/science.1099901
- Gasbarri, A., Verney, C., Innocenzi, R., Campana, E., and Pacitti, C. (1994). Mesolimbic dopaminergic neurons innervating the hippocampal formation in the rat: a combined retrograde tracing and immunohistochemical study. *Brain Res.* 668, 71–79. doi: 10.1016/0006-8993(94)90512-6
- Gavrilov, V. V., Wiener, S. I., and Berthoz, A. (1995). Enhanced hippocampal theta EEG during whole body rotations in awake restrained rats. *Neurosci. Lett.* 197, 239–241. doi: 10.1016/0304-3940(95)11918-m
- Gavrilov, V. V., Wiener, S. I., and Berthoz, A. (1996). Whole-body rotations enhance hippocampal theta rhythmic slow activity in awake rats passively transported on a mobile robot. *Ann. N Y Acad. Sci.* 781, 385–398. doi: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb15714.x
- Geesaman, B. J., and Andersen, R. A. (1996). The analysis of complex motion patterns by form/cue invariant MSTd neurons. *J. Neurosci.* 16, 4716–4732.
- Golob, E. J., and Taube, J. S. (1997). Head direction cells and episodic spatial information in rats without a hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 94, 7645–7650. doi: 10.1073/pnas.94.14.7645
- Golob, E. J., and Taube, J. S. (1999). Head direction cells in rats with hippocampal or overlying neocortical lesions: evidence for impaired angular path integration. *J. Neurosci.* 19, 7198–7211.
- Goodlett, C. R., Hamre, K. M., and West, J. R. (1992). Dissociation of spatial navigation and visual guidance performance in Purkinje cell degeneration (pcd) mutant mice. *Behav. Brain Res.* 47, 129–141. doi: 10.1016/s0166-4328(05)80119-6
- Goodridge, J. P., and Taube, J. S. (1997). Interaction between the postsubiculum and anterior thalamus in the generation of head direction cell activity. *J. Neurosci.* 17, 9315–9330.
- Graf, W., Gerrits, N., Yatim-Dhiba, N., and Ugolini, G. (2002). Mapping the oculomotor system: the power of transneuronal labelling with rabies virus. *Eur. J. Neurosci.* 15, 1557–1562. doi: 10.1046/j.1460-9568.2002.01994.x
- Grüsser, O.-J., Pause, M., and Schreier, U. (1982). "Neuronal responses in the parieto-insular vestibular cortex of alert Java monkeys (*Macaca fascicularis*),"

- in *Physiological and Pathological Aspects of Eye Movements*, eds A. Roucoux and M. Crommelinck (Netherlands: Springer), 251–270.
- Grüsser, O. J., Pause, M., and Schreiter, U. (1990a). Localization and responses of neurons in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). *J. Physiol.* 430, 537–557.
- Grüsser, O. J., Pause, M., and Schreiter, U. (1990b). Vestibular neurons in the parieto-insular cortex of monkeys (*Macaca fascicularis*): visual and neck receptor responses. *J. Physiol.* 430, 559–583.
- Gu, Y., Watkins, P. V., Angelaki, D. E., and DeAngelis, G. C. (2006). Visual and nonvisual contributions to three-dimensional heading selectivity in the medial superior temporal area. *J. Neurosci.* 26, 73–85. doi: 10.1523/jneurosci.2356-05.2006
- Guldin, W. O., Akbarian, S., and Grüsser, O.-J. (1992). Cortico-cortical connections and cytoarchitectonics of the primate vestibular cortex: a study in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J. Comp. Neurol.* 326, 375–401. doi: 10.1002/cne.903260306
- Guldin, W. O., and Grüsser, O. J. (1998). Is there a vestibular cortex? *Trends Neurosci.* 21, 254–259. doi: 10.1016/S0166-2236(97)01211-3
- Guldin, W. O., Mirring, S., and Grüsser, O.-J. (1993). Connections from the neocortex to the vestibular brain stem nuclei in the common marmoset. *Neuroreport* 5, 113–116. doi: 10.1097/00001756-199311180-00004
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B., and Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436, 801–806. doi: 10.1038/nature03721
- Haroian, A. J., Massopust, L. C., and Young, P. A. (1981). Cerebellothalamic projections in the rat: an autoradiographic and degeneration study. *J. Comp. Neurol.* 197, 217–236. doi: 10.1002/cne.901970205
- Hartley, T., Lever, C., Burgess, N., and O'Keefe, J. (2014). Space in the brain: how the hippocampal formation supports spatial cognition. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 369:20120510. doi: 10.1098/rstb.2012.0510
- Hartmann, M., Farkas, R., and Mast, F. W. (2012a). Self-motion perception influences number processing: evidence from a parity task. *Cogn. Process.* 13, 189–192. doi: 10.1007/s10339-012-0484-6
- Hartmann, M., Grabherr, L., and Mast, F. W. (2012b). Moving along the mental number line: interactions between whole-body motion and numerical cognition. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 38, 1416–1427. doi: 10.1037/a0026706
- Heath, R. G., Dempsey, C. W., Fontana, C. J., and Myers, W. A. (1978). Cerebellar stimulation: effects on septal region, hippocampus and amygdala of cats and rats. *Biol. Psychiatry* 13, 501–529.
- Heath, R. G., and Harper, J. W. (1974). Ascending projections of the cerebellar fastigial nucleus to the hippocampus, amygdala and other temporal lobe sites: evoked potential and histological studies in monkeys and cats. *Exp. Neurol.* 45, 268–287. doi: 10.1016/0014-4886(74)90118-6
- Hilber, P., Jouen, F., Delhaye-Bouchaud, N., Mariani, J., and Caston, J. (1998). Differential roles of cerebellar cortex and deep cerebellar nuclei in learning and retention of a spatial task: studies in intact and cerebellectomized Lurcher mutant mice. *Behav. Genet.* 28, 299–308. doi: 10.1023/A:1021675514883
- Hoffmann, L. C., and Berry, S. D. (2009). Cerebellar theta oscillations are synchronized during hippocampal theta-contingent trace conditioning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 106, 21371–21376. doi: 10.1073/pnas.0908403106
- Hoover, W. B., and Vertes, R. P. (2007). Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Struct. Funct.* 212, 149–179. doi: 10.1007/s00429-007-0150-4
- Horii, A., Russell, N. A., Smith, P. F., Darlington, C. L., and Bilkey, D. K. (2004). Vestibular influences on CA1 neurons in the rat hippocampus: an electrophysiological study in vivo. *Exp. Brain Res.* 155, 245–250. doi: 10.1007/s00221-003-1725-9
- Hubbard, E. M., Piazza, M., Pinel, P., and Dehaene, S. (2005). Interactions between number and space in parietal cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 435–448. doi: 10.1038/nrn1684
- Hüfner, K., Hamilton, D. A., Kalla, R., Stephan, T., Glasauer, S., Ma, J., et al. (2007). Spatial memory and hippocampal volume in humans with unilateral vestibular deafferentation. *Hippocampus* 17, 471–485. doi: 10.1002/hipo.20283
- Irlé, E., Sarter, M., Guldin, W. O., and Markowitsch, H. J. (1984). Afferents to the ventral tegmental nucleus of Gudden in the mouse, rat and cat. *J. Comp. Neurol.* 228, 509–541. doi: 10.1002/cne.902280406
- Jacobs, J. (2014). Hippocampal theta oscillations are slower in humans than in rodents: implications for models of spatial navigation and memory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 369:20130304. doi: 10.1098/rstb.2013.0304
- Jacobs, J., Weidemann, C. T., Miller, J. F., Solway, A., Burke, J. F., Wei, X.-X., et al. (2013). Direct recordings of grid-like neuronal activity in human spatial navigation. *Nat. Neurosci.* 16, 1188–1190. doi: 10.1038/nn.3466
- Klam, E., and Graf, W. (2006). Discrimination between active and passive head movements by macaque ventral and medial intraparietal cortex neurons. *J. Physiol.* 574, 367–386. doi: 10.1113/jphysiol.2005.103697
- Koenig, J., Linder, A. N., Leutgeb, J. K., and Leutgeb, S. (2011). The spatial periodicity of grid cells is not sustained during reduced theta oscillations. *Science* 332, 592–595. doi: 10.1126/science.1201685
- Korte, G. E., and Mugnaini, E. (1979). The cerebellar projection of the vestibular nerve in the cat. *J. Comp. Neurol.* 184, 265–277. doi: 10.1002/cne.901840204
- Kotchabhakdi, N., Rinivik, E., Walberg, F., and Yingchareon, K. (1980). The vestibulothalamic projections in the cat studied by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Exp. Brain Res.* 40, 405–418. doi: 10.1007/bf00236149
- Kotchabhakdi, N., and Walberg, F. (1978). Cerebellar afferent projections from the vestibular nuclei in the cat: an experimental study with the method of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Exp. Brain Res.* 31, 591–604. doi: 10.1007/bf00239814
- Lai, H., Tsumori, T., Shiroyama, T., Yokota, S., Nakano, K., and Yasui, Y. (2000). Morphological evidence for a vestibulo-thalamo-striatal pathway via the parafascicular nucleus in the rat. *Brain Res.* 872, 208–214. doi: 10.1016/s0006-8993(00)02457-4
- Lang, W., Büttner-Ennever, J. A., and Büttner, U. (1979). Vestibular projections to the monkey thalamus: an autoradiographic study. *Brain Res.* 177, 3–17. doi: 10.1016/0006-8993(79)90914-4
- Leung, L.-W. S., and Yim, C. Y. (1986). Intracellular records of theta rhythm in hippocampal CA1 cells of the rat. *Brain Res.* 367, 323–327. doi: 10.1016/0006-8993(86)91611-2
- Leutgeb, S., Leutgeb, J. K., Moser, M.-B., and Moser, E. I. (2005). Place cells, spatial maps and the population code for memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15, 738–746. doi: 10.1016/j.conb.2005.10.002
- Leutgeb, S., Ragozzino, K. E., and Mizumori, S. J. Y. (2000). Convergence of head direction and place information in the CA1 region of hippocampus. *Neuroscience* 100, 11–19. doi: 10.1016/s0306-4522(00)00258-x
- Liedgren, S. R., Milne, A. C., Schwarz, D. W., and Tomlinson, R. D. (1976). Representation of vestibular afferents in somatosensory thalamic nuclei of the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J. Neurophysiol.* 39, 601–612.
- Liu, R., Chang, L., and Wickern, G. (1984). The dorsal tegmental nucleus: an axoplasmic transport study. *Brain Res.* 310, 123–132. doi: 10.1016/0006-8993(84)90015-5
- Liu, P., Gliddon, C. M., Lindsay, L., Darlington, C. L., and Smith, P. F. (2004). Nitric oxide synthase and arginase expression changes in the rat perirhinal and entorhinal cortices following unilateral vestibular damage: a link to deficits in object recognition? *J. Vestib. Res.* 14, 411–418.
- Lopez, C., and Blanke, O. (2011). The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain Res. Rev.* 67, 119–146. doi: 10.1016/j.brainresrev.2010.12.002
- Lubenov, E. V., and Siapas, A. G. (2009). Hippocampal theta oscillations are travelling waves. *Nature* 459, 534–539. doi: 10.1038/nature08010
- Lugli, L., Baroni, G., Anelli, F., Borghi, A. M., and Nicoletti, R. (2013). Counting is easier while experiencing a congruent motion. *PLoS One* 8:e64500. doi: 10.1371/journal.pone.0064500
- Machado, M.-L., Lelong-Boulouard, V., Philoxene, B., Davis, A., Denise, P., and Besnard, S. (2014). Vestibular loss promotes procedural response during a spatial task in rats. *Hippocampus* 24, 591–597. doi: 10.1002/hipo.22251
- Maciewicz, R., Phipps, B. S., Bry, J., and Highstein, S. M. (1982). The vestibulothalamic pathway: contribution of the ascending tract of Deiters. *Brain Res.* 252, 1–11. doi: 10.1016/0006-8993(82)90973-8
- Maiti, A., and Snider, R. S. (1975). Cerebellar control of basal forebrain seizures: amygdala and hippocampus. *Epilepsia* 16, 521–533. doi: 10.1111/j.1528-1157.1975.tb06082.x
- Marlinski, V., and McCrea, R. A. (2008). Activity of ventroposterior thalamic neurons during rotation and translation in the horizontal plane in the alert squirrel monkey. *J. Neurophysiol.* 99, 2533–2545. doi: 10.1152/jn.00761.2007
- Matsunami, K., and Cohen, B. (1975). Afferent modulation of unit activity in globus pallidus and caudate nucleus: changes induced by vestibular nucleus

- and pyramidal tract stimulation. *Brain Res.* 91, 140–146. doi: 10.1016/0006-8993(75)90473-4
- McCrea, R. A., and Baker, R. (1985). Anatomical connections of the nucleus prepositus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 237, 377–407. doi: 10.1002/cne.902370308
- McNaughton, B., Barnes, C., Gerrard, J., Gothard, K., Jung, M., Knierim, J., et al. (1996). Deciphering the hippocampal polyglot: the hippocampus as a path integration system. *J. Exp. Biol.* 199, 173–185.
- McNaughton, B. L., Battaglia, F. P., Jensen, O., Moser, E. L., and Moser, M.-B. (2006). Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 663–678. doi: 10.1038/nrn1932
- Meng, H., May, P. J., Dickman, J. D., and Angelaki, D. E. (2007). Vestibular signals in primate thalamus: properties and origins. *J. Neurosci.* 27, 13590–13602. doi: 10.1523/jneurosci.3931-07.2007
- Middleton, F. A., and Strick, P. L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 31, 236–250. doi: 10.1016/S0165-0173(99)00040-5
- Mizumori, S. J. Y., Puryear, C. B., and Martig, A. K. (2009). Basal ganglia contributions to adaptive navigation. *Behav. Brain Res.* 199, 32–42. doi: 10.1016/j.bbr.2008.11.014
- Mizumori, S. J., Ragozzino, K. E., and Cooper, B. G. (2000). Location and head direction representation in the dorsal striatum of rats. *Psychobiol.* 28, 441–462.
- Mizumori, S. J., and Williams, J. D. (1993). Directionally selective mnemonic properties of neurons in the lateral dorsal nucleus of the thalamus of rats. *J. Neurosci.* 13, 4015–4028.
- Moffat, S. D., Elkins, W., and Resnick, S. M. (2006). Age differences in the neural systems supporting human allocentric spatial navigation. *Neurobiol. Aging* 27, 965–972. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.011
- Morecraft, R. J., Geula, C., and Mesulam, M. (1993). Architecture of connectivity within a cingulo-fronto-parietal neurocognitive network for directed attention. *Arch. Neurol.* 50, 279–284. doi: 10.1001/archneur.1993.00540030045013
- Moser, E. I., Kropff, E., and Moser, M. B. (2008). Place cells, grid cells and the brain's spatial representation system. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 69–89. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723
- Muir, G. M., Brown, J. E., Carey, J. P., Hirvonen, T. P., Della Santina, C. C., Minor, L. B., et al. (2009). Disruption of the head direction cell signal after occlusion of the semicircular canals in the freely moving chinchilla. *J. Neurosci.* 29, 14521–14533. doi: 10.1523/jneurosci.3450-09.2009
- Mullen, R. J., Eichler, E. M., and Sidman, R. L. (1976). Purkinje cell degeneration, a new neurological mutation in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 73, 208–212. doi: 10.1073/pnas.73.1.208
- Mumby, D. G. (2001). Perspectives on object-recognition memory following hippocampal damage: lessons from studies in rats. *Behav. Brain Res.* 127, 159–181. doi: 10.1016/S0166-4328(01)00367-9
- Nagata, S. (1986). The vestibulothalamic connections in the rat: a morphological analysis using wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase. *Brain Res.* 376, 57–70. doi: 10.1016/0006-8993(86)90899-1
- Neo, P., Carter, D., Zheng, Y., Smith, P., Darlington, C., and McNaughton, N. (2012). Septal elicitation of hippocampal theta rhythm did not repair cognitive and emotional deficits resulting from vestibular lesions. *Hippocampus* 22, 1176–1187. doi: 10.1002/hipo.20963
- Newman, P. P., and Reza, H. (1979). Functional relationships between the hippocampus and the cerebellum: an electrophysiological study of the cat. *J. Physiol.* 287, 405–426.
- Niedermeyer, E. (2008). Hippocampic theta rhythm. *Clin. EEG Neurosci.* 39, 191–193. doi: 10.1177/155005940803900408
- Nieuwenhuis, R., Voogd, J., and Van Huijzen, C. (2008). *The Human Central Nervous System*. Berlin: Springer.
- Niven, J. E., and Laughlin, S. B. (2008). Energy limitation as a selective pressure on the evolution of sensory systems. *J. Exp. Biol.* 211, 1792–1804. doi: 10.1242/jeb.017574
- O'Keefe, J. (1976). Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp. Neurol.* 51, 78–109. doi: 10.1016/0014-4886(76)90055-8
- O'Keefe, J. (1993). Hippocampus, theta, and spatial memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* 3, 917–924. doi: 10.1016/0959-4388(93)90163-s
- Ödqvist, L. M., Schwarz, D. W. E., Fredrickson, J. M., and Hassler, R. (1974). Projection of the vestibular nerve to the area 3a arm field in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Exp. Brain Res.* 21, 97–105. doi: 10.1007/bf00234260
- Olshausen, B. A., and Field, D. J. (2004). Sparse coding of sensory inputs. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14, 481–487. doi: 10.1016/j.conb.2004.07.007
- Partridge, J., Rayner, J., and Awan, S. (2010). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)* 71, 712–713. doi: 10.12968/hmed.2010.71.12.712
- Pfeiffer, B. E., and Foster, D. J. (2013). Hippocampal place-cell sequences depict future paths to remembered goals. *Nature* 497, 74–79. doi: 10.1038/nature12112
- Pignatelli, M., Beyeler, A., and Leinekugel, X. (2012). Neural circuits underlying the generation of theta oscillations. *J. Physiol. Paris* 106, 81–92. doi: 10.1016/j.jphysparis.2011.09.007
- Potegal, M., Copack, P., de Jong, J. M. B. V., Krauthamer, G., and Gilman, S. (1971). Vestibular input to the caudate nucleus. *Exp. Neurol.* 32, 448–465. doi: 10.1016/0014-4886(71)90011-2
- Quiroga, R. Q., Kreiman, G., Koch, C., and Fried, I. (2008). Sparse but not "grandmother-cell" coding in the medial temporal lobe. *Trends Cogn. Sci.* 12, 87–91. doi: 10.1016/j.tics.2007.12.003
- Ranck, J. B. Jr. (1984). Head direction cells in the deep cell layer of dorsal presubiculum in freely moving rats. *Soc. Neurosci. Abstr.* 10, 599.
- Reep, R. L., Chandler, H. C., King, V., and Corwin, J. V. (1994). Rat posterior parietal cortex: topography of corticocortical and thalamic connections. *Exp. Brain Res.* 100, 67–84. doi: 10.1007/bf00227280
- Reichova, L., and Sherman, S. M. (2004). Somatosensory corticothalamic projections: distinguishing drivers from modulators. *J. Neurophysiol.* 92, 2185–2197. doi: 10.1152/jn.00322.2004
- Retailleau, A., Etienne, S., Guthrie, M., and Boraud, T. (2012). Where is my reward and how do I get it? Interaction between the hippocampus and the basal ganglia during spatial learning. *J. Physiol. Paris* 106, 72–80. doi: 10.1016/j.jphysparis.2011.10.002
- Risey, J., and Briner, W. (1990–1991). Dyscalculia in patients with vertigo. *J. Vestib. Res.* 1, 31–37.
- Robinson, C. J., and Burton, H. (1980). Organization of somatosensory receptive fields in cortical areas 7b, retrosulcus, postauditory and granular insula of *M. fascicularis*. *J. Comp. Neurol.* 192, 69–92. doi: 10.1002/cne.901920105
- Rocheport, C., Lefort, J. M., and Rondi-Reig, L. (2013). The cerebellum: a new key structure in the navigation system. *Front. Neural Circuits* 7:35. doi: 10.3389/fncir.2013.00035
- Rockland, K. S., and Van Hoesen, G. W. (1999). Some temporal and parietal cortical connections converge in CA1 of the primate hippocampus. *Cereb. Cortex* 9, 232–237. doi: 10.1093/cercor/9.3.232
- Rondi-Reig, L., and Burguière, E. (2005). Is the cerebellum ready for navigation? *Prog. Brain Res.* 148, 199–212. doi: 10.1016/S0079-6123(04)48017-0
- Rondi-Reig, L., Le Marec, N., Caston, J., and Mariani, J. (2002). The role of climbing and parallel fibers inputs to cerebellar cortex in navigation. *Behav. Brain Res.* 132, 11–18. doi: 10.1016/S0166-4328(01)00381-3
- Russell, N. A., Hori, A., Smith, P. F., Darlington, C. L., and Bilkey, D. K. (2003). Long-term effects of permanent vestibular lesions on hippocampal spatial firing. *J. Neurosci.* 23, 6490–6498.
- Russell, N. A., Hori, A., Smith, P. F., Darlington, C. L., and Bilkey, D. K. (2006). Lesions of the vestibular system disrupt hippocampal theta rhythm in the rat. *J. Neurophysiol.* 96, 4–14. doi: 10.1152/jn.00953.2005
- Sargolini, F., Fyhn, M., Hafting, T., McNaughton, B. L., Witter, M. P., Moser, M.-B., et al. (2006). Conjunctive representation of position, direction and velocity in entorhinal cortex. *Science* 312, 758–762. doi: 10.1126/science.1125572
- Scatton, B., Simon, H., Le Moal, M., and Bischoff, S. (1980). Origin of dopaminergic innervation of the rat hippocampal formation. *Neurosci. Lett.* 18, 125–131. doi: 10.1016/0304-3940(80)90314-6
- Schmahmann, J. D. (1996). From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Hum. Brain Mapp.* 4, 174–198. doi: 10.1002/(sici)1097-0193(1996)4:3<174::aid-hbm3>3.0.co;2-0
- Schmahmann, J. D. (2001). The cerebellar cognitive affective syndrome: clinical correlations of the dysmetria of thought hypothesis. *Int. Rev. Psychiatry* 13, 313–322. doi: 10.1080/09540260127522
- Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 16, 367–378. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16.3.367
- Schmahmann, J. D., and Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121, 561–579. doi: 10.1093/brain/121.4.561
- Schneider, R. J., Friedman, D. P., and Mishkin, M. (1993). A modality-specific somatosensory area within the insula of the rhesus monkey. *Brain Res.* 621, 116–120. doi: 10.1016/0006-8993(93)90305-7

- Seemungal, B., Yousif, N., Bronstein, A. M., Naushahi, J., and Nandi, D. (2010). Human pedunclopontine nucleus displays vestibular reactivity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81:e43. doi: 10.1136/jnnp.2010.226340.106
- Semba, K., and Fibiger, H. C. (1992). Afferent connections of the laterodorsal and the pedunclopontine tegmental nuclei in the rat: a retro-and anterograde transport and immunohistochemical study. *J. Comp. Neurol.* 323, 387–410. doi: 10.1002/cne.903230307
- Sharp, P. E. (1999). Complimentary roles for hippocampal versus subicular/entorhinal place cells in coding place, context and events. *Hippocampus* 9, 432–443. doi: 10.1002/(sici)1098-1063(1999)9:4<432::aid-hipo9>3.3.co;2-g
- Sharp, P. E., and Koester, K. (2008). Lesions of the mammillary body region severely disrupt the cortical head direction, but not place cell signal. *Hippocampus* 18, 766–784. doi: 10.1002/hipo.20436
- Sharp, P. E., Tinkelman, A., and Cho, J. (2001). Angular velocity and head direction signals recorded from the dorsal tegmental nucleus of gudden in the rat: implications for path integration in the head direction cell circuit. *Behav. Neurosci.* 115, 571–588. doi: 10.1037//0735-7044.115.3.571
- Sherman, S. M. (2007). The thalamus is more than just a relay. *Curr. Opin. Neurobiol.* 17, 417–422. doi: 10.1016/j.conb.2007.07.003
- Sherman, S. M., and Guillery, R. W. (2011). Distinct functions for direct and transthalamic corticocortical connections. *J. Neurophysiol.* 106, 1068–1077. doi: 10.1152/jn.00429.2011
- Shibata, H., and Honda, Y. (2012). Thalamocortical projections of the anterodorsal thalamic nucleus in the rabbit. *J. Comp. Neurol.* 520, 2647–2656. doi: 10.1002/cne.23057
- Shin, J. (2010). Passive rotation-induced theta rhythm and orientation homeostasis response. *Synapse* 64, 409–415. doi: 10.1002/syn.20742
- Shinder, M. E., and Taube, J. S. (2010). Differentiating ascending vestibular pathways to the cortex involved in spatial cognition. *J. Vestib. Res.* 20, 3–23. doi: 10.3233/VES-2010-0344
- Shinder, M. E., and Taube, J. S. (2011). Active and passive movement are encoded equally by head direction cells in the anterodorsal thalamus. *J. Neurophysiol.* 106, 788–800. doi: 10.1152/jn.01098.2010
- Shiromani, P. J., Armstrong, D. M., Berkowitz, A., Jeste, D. V., and Gillin, J. C. (1988). Distribution of choline acetyltransferase immunoreactive somata in the feline brainstem: implications for REM sleep generation. *Sleep* 11, 1–16.
- Shiroyama, T., Kayahara, T., Yasui, Y., Nomura, J., and Nakano, K. (1999). Projections of the vestibular nuclei to the thalamus in the rat: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. *J. Comp. Neurol.* 407, 318–332. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19990510)407:3<318::aid-cne2>3.3.co;2-8
- Smith, P. F. (1997). Vestibular-hippocampal interactions. *Hippocampus* 7, 465–471. doi: 10.1002/(sici)1098-1063(1997)7:5<465::aid-hipo3>3.0.co;2-g
- Smith, P. F. (2012). Dyscalculia and vestibular function. *Med. Hypotheses* 79, 493–496. doi: 10.1016/j.mehy.2012.06.032
- Smith, P. F., Darlington, C. L., and Zheng, Y. (2010). Move it or lose it—is stimulation of the vestibular system necessary for normal spatial memory? *Hippocampus* 20, 36–43. doi: 10.1002/hipo.20588
- Smith, P. F., Horii, A., Russell, N., Bilkey, D. K., Zheng, Y., Liu, P., et al. (2005). The effects of vestibular lesions on hippocampal function in rats. *Prog. Neurobiol.* 75, 391–405. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.04.004
- Snyder, L. H., Grieve, K. L., Brothie, P., and Andersen, R. A. (1998). Separate body- and world-referenced representations of visual space in parietal cortex. *Nature* 394, 887–891. doi: 10.1038/29777
- Solstad, T., Boccarda, C. N., Kropff, E., Moser, M.-B., and Moser, E. I. (2008). Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science* 322, 1865–1868. doi: 10.1126/science.1166466
- Spiegel, E. A., Szekeley, E. G., and Gildenberg, P. L. (1965). Vestibular responses in midbrain, thalamus, and basal ganglia. *Arch. Neurol.* 12, 258–269. doi: 10.1001/archneur.1965.00460270034005
- Stackman, R. W., Clark, A. S., and Taube, J. S. (2002). Hippocampal spatial representations require vestibular input. *Hippocampus* 12, 291–303. doi: 10.1002/hipo.1112
- Stackman, R. W., and Taube, J. S. (1997). Firing properties of head direction cells in the rat anterior thalamic nucleus: dependence on vestibular input. *J. Neurosci.* 17, 4349–4358.
- Stackman, R. W., and Taube, J. S. (1998). Firing properties of rat lateral mammillary single units: head direction, head pitch and angular head velocity. *J. Neurosci.* 18, 9020–9037.
- Stephan, T., Deuschländer, A., Nolte, A., Schneider, E., Wiesmann, M., Brandt, T., et al. (2005). Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies. *Neuroimage* 26, 721–732. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.049
- Suzuki, M., Kitano, H., Ito, R., Kitanishi, T., Yazawa, Y., Ogawa, T., et al. (2001). Cortical and subcortical vestibular response to caloric stimulation detected by functional magnetic resonance imaging. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 12, 441–449. doi: 10.1016/s0926-6410(01)00080-5
- Tai, S. K., Ma, J., Ossenkopp, K.-P., and Leung, L. S. (2012). Activation of immobility-related hippocampal theta by cholinergic septohippocampal neurons during vestibular stimulation. *Hippocampus* 22, 914–925. doi: 10.1002/hipo.20955
- Taube, J. S. (2007). The head direction signal: origins and sensory-motor integration. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 181–207. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112854
- Taube, J. S., and Burton, H. L. (1995). Head direction cell activity monitored in a novel environment and during a cue conflict situation. *J. Neurophysiol.* 74, 1953–1971.
- Taube, J. S., Muller, R. U., and Ranck, J. B. (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J. Neurosci.* 10, 420–435.
- Thunnissen, I. E., Epema, A. H., and Gerrits, N. M. (1989). Secondary vestibulo-cerebellar mossy fiber projection to the caudal vermis in the rabbit. *J. Comp. Neurol.* 290, 262–277. doi: 10.1002/cne.902900207
- van der Meer, M. A., Johnson, A., Schmitzer-Torbert, N. C., and Redish, A. D. (2010). Triple dissociation of information processing in dorsal striatum, ventral striatum and hippocampus on a learned spatial decision task. *Neuron* 67, 25–32. doi: 10.1016/j.neuron.2010.06.023
- Vann, S. D. (2009). Gudden's ventral tegmental nucleus is vital for memory: re-evaluating diencephalic inputs for amnesia. *Brain* 132, 2372–2384. doi: 10.1093/brain/awp175
- Vann, S. D., Aggleton, J. P., and Maguire, E. A. (2009). What does the retrosplenial cortex do? *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 792–802. doi: 10.1038/nrn2733
- Vertes, R. P., and Kocsis, B. (1997). Brainstem-diencephalo-septohippocampal systems controlling the theta rhythm of the hippocampus. *Neuroscience* 81, 893–926.
- Vitte, E., Derosier, C., Caritu, Y., Berthoz, A., Hasboun, D., and Soulie, D. (1996). Activation of the hippocampal formation by vestibular stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp. Brain Res.* 112, 523–526. doi: 10.1007/bf00227958
- Walberg, F., and Dietrichs, E. (1988). The interconnection between the vestibular nuclei and the nodulus: a study of reciprocity. *Brain Res.* 449, 47–53. doi: 10.1016/0006-8993(88)91022-0
- Waydo, S., Kraskov, A., Quiroga, R. Q., Fried, I., and Koch, C. (2006). Sparse representation in the human medial temporal lobe. *J. Neurosci.* 26, 10232–10234. doi: 10.1523/jneurosci.2101-06.2006
- Whishaw, I. Q., Maaswinkel, H., Gonzalez, C. L., and Kolb, B. (2001). Deficits in allothetic and idiothetic spatial behavior in rats with posterior cingulate cortex lesions. *Behav. Brain Res.* 118, 67–76. doi: 10.1016/s0166-4328(00)00312-0
- Whitlock, J. R., Pfuhl, G., Dagslott, N., Moser, M.-B., and Moser, E. I. (2012). Functional split between parietal and entorhinal cortices in the rat. *Neuron* 73, 789–802. doi: 10.1016/j.neuron.2011.12.028
- Wiener, S. I. (1993). Spatial and behavioral correlates of striatal neurons in rats performing a self-initiated navigation task. *J. Neurosci.* 13, 3802–3817.
- Wikgren, J., Nokia, M. S., and Penttonen, M. (2010). Hippocampo-cerebellar theta band phase synchrony in rabbits. *Neuroscience* 165, 1538–1545. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.11.044
- Winters, B. D., Forwood, S. E., Cowell, R. A., Saksida, L. M., and Bussey, T. J. (2004). Double dissociation between the effects of peri-posterior cortex and hippocampal lesions on tests of object recognition and spatial memory: heterogeneity of function within the temporal lobe. *J. Neurosci.* 24, 5901–5908. doi: 10.1523/jneurosci.1346-04.2004
- Yakusheva, T. A., Blazquez, P. M., Chen, A., and Angelaki, D. E. (2013). Spatiotemporal properties of optic flow and vestibular tuning in the cerebellar nodulus and uvula. *J. Neurosci.* 33, 15145–15160. doi: 10.1523/jneurosci.2118-13.2013
- Yakusheva, T. A., Shaikh, A. G., Green, A. M., Blazquez, P. M., Dickman, J. D., and Angelaki, D. E. (2007). Purkinje cells in posterior cerebellar vermis encode

- motion in an inertial reference frame. *Neuron* 54, 973–985. doi: 10.1016/j.neuron.2007.06.003
- Yoder, R. M., and Taube, J. S. (2009). Head direction cell activity in mice: robust directional signal depends on intact otolith organs. *J. Neurosci.* 29, 1061–1076. doi: 10.1523/jneurosci.1679-08.2009
- Zarzecki, P., Blum, P. S., Bakker, D. A., and Herman, D. (1983). Convergence of sensory inputs upon projection neurons of somatosensory cortex: vestibular, neck, head and forelimb inputs. *Exp. Brain Res.* 50, 408–414. doi: 10.1007/bf00239207
- Zhang, S.-J., Ye, J., Miao, C., Tsao, A., Cerniauskas, L., Ledergerber, D., et al. (2013). Optogenetic dissection of entorhinal-hippocampal functional connectivity. *Science* 340:1232627. doi: 10.1126/science.1232627
- Zheng, Y., Darlington, C. L., and Smith, P. F. (2004). Bilateral labyrinthectomy causes long-term deficit in object recognition in rat. *Neuroreport* 15, 1913–1916. doi: 10.1097/00001756-200408260-00016
- Zheng, Y., Darlington, C. L., and Smith, P. F. (2006). Impairment and recovery on a food foraging task following unilateral vestibular deafferentation in rat. *Hippocampus* 16, 368–378. doi: 10.1002/hipo.20149
- Zheng, Y., Goddard, M., Darlington, C. L., and Smith, P. F. (2009). Long-term deficits on a foraging task after bilateral vestibular deafferentation in rats. *Hippocampus* 19, 480–486. doi: 10.1002/hipo.20533
- zu Eulenburg, P., Caspers, S., Roski, C., and Eickhoff, S. B. (2011). Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex. *Neuroimage* 60, 162–169. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.032
- Zwergal, A., Cnyrim, C., Arbusow, V., Glaser, M., Fesl, G., Brandt, T., et al. (2008). Unilateral INO is associated with ocular tilt reaction in pontomesencephalic lesions INO plus. *Neurology* 71, 590–593. doi: 10.1212/01.wnl.0000323814.72216.48
- Zwergal, A., Strupp, M., Brandt, T., and Büttner-Ennever, J. A. (2009). Parallel ascending vestibular pathways: anatomical localization and functional specialization. *Ann. N Y Acad. Sci.* 1164, 51–59. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04461.x

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 04 December 2013; accepted: 30 June 2014; published online: 23 July 2014.
 Citation: Hitier M, Besnard S and Smith PF (2014) Vestibular pathways involved in cognition. *Front. Integr. Neurosci.* 8:59. doi: 10.3389/fnint.2014.00059
 This article was submitted to the journal *Frontiers in Integrative Neuroscience*.
 Copyright © 2014 Hitier, Besnard and Smith. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

11 ETUDE 7 / ETUDE IMMUNOHISTOLOGIQUE DE L'ACTIVATION HIPPOCAMPIQUE LORS DE STIMULATION VESTIBULAIRE ELECTRIQUE

11.1 Introduction

L'hippocampe est une des régions du cerveau la plus étudiée en raison de son implication dans des fonctions cognitives fondamentales, comme la mémoire ou l'orientation spatiale. Ces études ont permis de mieux comprendre cette région du cerveau et son rôle cognitif, mais aussi de découvrir des concepts cellulaires et moléculaires novateurs comme la potentialisation à long terme, les cellules impliquées dans l'orientation (place cells, grid cells etc.) ou la neurogènes à l'âge adulte.

L'influence du système vestibulaire chez l'animal et chez l'homme a été montrée à partir de modèle lésionnel et de stimulation vestibulaire (voir pour Review : (P F Smith 1997; P.F. Smith et al. 2005; Paul F Smith, Darlington, and Zheng 2010, 200; Paul F. Smith, Darlington, and Zheng 2015; Paul F. Smith 2017).

Cependant, comment les influx vestibulaires influencent l'hippocampe reste inconnu. On ignore par exemple s'il existe une zone privilégiée pour les influx vestibulaires dans l'hippocampe et si cette zone est identique pour tous les senseurs ?

D'autres phénomènes intéressant concernent l'influence de la stimulation électrique sur la neurogenèse hippocampique. Des études montrent que la stimulation vestibulaire galvanique diminue la neurogenèse dans l'hippocampe (Yiwen Zheng et al. 2014) tandis qu'elle l'augmente dans

le noyau vestibulaire médian (Shaabani et al. 2016). Mais une stimulation électrique d'une heure au niveau du noyau thalamique antérieur –comprenant des cellules d'orientation de la tête potentiellement influencées par le vestibule - peut induire la neurogenèse dans l'hippocampe (Taube 2007; Encinas et al. 2011; Toda et al. 2008).

Grâce à un nouveau modèle de stimulation électrique des senseurs vestibulaires chez le rat, nous sommes désormais capables d'étudier plus précisément l'influx vestibulaire au niveau de l'hippocampe. Nous proposons d'utiliser cFOS, marqueur Immunohistochimique de l'activité cellulaire pour déterminer à l'échelle histologique, les zones de l'hippocampe activées par la stimulation vestibulaire.

cFOS est un gène précoce, s'exprimant à minima dans les neurones au repos, mais s'activant lorsque le neurone est excité. L'expression du gène cFOS entraîne la synthèse de la protéine FOS qui s'accumule dans la cellule 30 min à 4 h après le stimulus, puis retourne à son niveau basal en 6 à 8 h. L'expression de la protéine cFOS est ainsi considérée comme un marqueur de l'activité neuronale (Krukoff 1998). Afin de déterminer si ces neurones sont impliqués dans la neurogenèse hippocampique, nous étudieront également leur niveau de maturité grâce au marqueur NeuN, caractéristique des neurones matures, et DCX, caractéristique des neurones immatures.

11.2 Matériel et méthodes

15 rats Wistar ont été étudiés sous anesthésie générale dans le laboratoire du Professeur Paul Smith (Université d'Otago, NZ) en accord avec les règles de respect de l'animal de l'Université d'Otago et après accord du comité d'éthique de l'Université (Accord Ethique N° 55/12).

Stimulation vestibulaire

Les senseurs vestibulaires étaient abordés chirurgicalement puis stimulés à l'aide d'une électrode bipolaire sous anesthésie générale (fentanyl (0.3 mg/Kg) + dexmedetomidine (0.2 mg/Kg) selon la technique décrite dans le chapitre «Etude du reflexe vestibulo-oculaire par stimulation électrique chez le rat ».

La stimulation électrique était réalisée successivement sur plusieurs senseurs vestibulaires avec étude des mouvements oculaires correspondants. Au total il s'agissait d'une stimulation vestibulaire électrique, sélective, pendant 3 à 5 heures, avec des pauses de quelques minutes entre la stimulation de différents senseurs.

Préparation des coupes cérébrales

Après stimulation électrique vestibulaire, les rats recevaient une dose létale de pentobarbital intrapéritonéale et étaient immédiatement perfusés par un tampon glacé de phosphate de sodium (PBS) permettant de rincer les vaisseaux, puis une fixation était réalisée par perfusion de formol à 4 %. Le cerveau était ensuite extrait du crâne et placé dans un bain fixant frais pendant 24h puis une postfixation de sucrose à 30 % afin de limiter les artéfacts lors des coupes au cryostat.

Ces coupes étaient réalisées selon l'axe sagittal avec un cryostat (-20° C) avec une épaisseur de 40 microns et placées dans des bains en flottaison libre pour immunomarquage.

Immunohistochimie

Les coupes étaient incubées 12 heures dans un bain de PBS contenant 0.3 % de Triton X 100 (pour perméabiliser la membrane cellulaire) et les anticorps de lapin anti-FOS (sc-52, 1:1500, Santa Cruz).

Après deux rinçages au PBS, les coupes étaient incubées 1 heure avec le second anticorps, anticorps de chèvre anti-lapin, marqué à la biotin (sc-2004, 1:200, Sigma).

Après un nouveau rinçage au PBS, les coupes étaient incubées dans le complexe ABC, dont l'Avidin présente une forte affinité pour la biotin. L'Avidin est couplée à une enzyme peroxydase (Horseradish peroxydase). Les coupes sont finalement placées dans une solution contenant un substrat de la peroxydase (le diaminobenzidine peroxide d'hydrogen) qui produit un dépôt marron lorsqu'il est métabolisé par l'enzyme (Krukoff 1999).

Quantification des cellules FOS positives dans l'hippocampe

Pour chaque animal, nous avons compté chaque cellule dont le noyau exprimait FOS, en analysant toutes les coupes de la série (cerveau bilatéral) au microscope avec objectif à immersion d'huile 63 X. Le nombre total de cellule FOS positives était estimée selon la méthode de fractionnement modifiée (compte effectué toute les 8 coupes et multiplication par 8 pour obtenir le total par cerveau)(Yiwen Zheng et al. 2012) .

Le marquage était considéré comme positif si le compte retrouvait plus de 10 cellules marquant cFOS sur 3 coupes consécutives.

Double marquage FOS et marqueur de maturité neuronal

Sur une série de sections dédiées, les cellules FOS positives ont été testées pour un marqueur de neurone mature – NeuN – ou un marqueur de neurone immature –la double cortin (DCX).

Ce double marquage débutait comme pour le marquage FOS simple, par une imprégnation des coupes avec le 1^{er} anticorps de lapin anti-FOS. Le deuxième jour, l'imprégnation associait le 2nd

anticorps (anticorps de chèvre anti-lapin) pour FOS et le premier anticorps pour le marqueur de maturité (anticorps de souris NeuN ou anticorps de souris anti-DCX). Le troisième jour, les coupes étaient imprégnées par le 2nd anticorps pour le marqueur de maturité (anticorps de chèvre anti-souris). Les seconds anticorps étaient conjugués à du Fluor 488 (pour FOS) ou 594 (pour NeuN ou DCX). Parallèlement, les noyaux cellulaires étaient colorés au To-Pro-3 (Invitrogen, T3605).

Le résultat de ces colorations était visualisé au microscope confocal laser avec des longueurs d'ondes de 488 nm (FOS), 568 nm (NeuN ou DCX) et 633 nm (Noyaux cellulaire).

Ces analyses ont été faites chez un rat, dans le cerveau ipsilatéral à la stimulation.

Distinction de l'hippocampe dorsal / hippocampe ventral

Lors de l'analyse histologique sur coupes coronales, l'hippocampe était séparé en une partie dorsale et une partie ventrale, en prenant pour limite le niveau des pédoncules cérébelleux.(Figure 92)

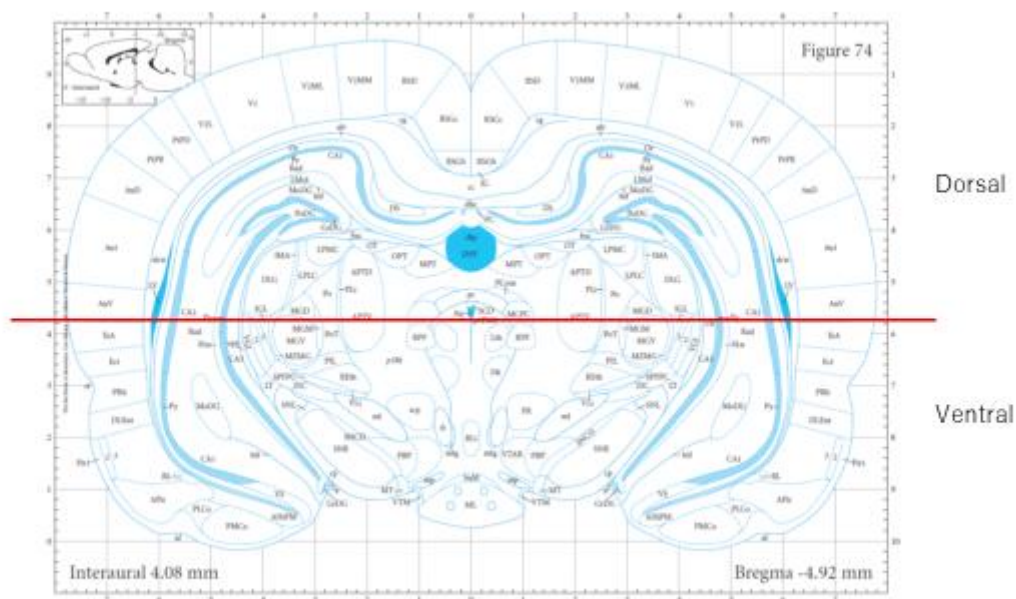


Figure 92: Représentation sur l'Atlas de Paxinos (Paxinos and Watson n.d.) de la limite entre hippocampe dorsal et ventral, utilisé lors des analyses histologiques.

Animaux témoins

La même voie d'abord chirurgicale a été réalisée chez 5 rats, selon la même procédure, mais sans ouverture du labyrinthe, ni stimulation électrique des senseurs vestibulaires.

Analyse statistique

Le résultat du groupe stimulé était comparé au groupe témoin par un T- test de Student, en considérant une valeur p inférieure à 0.05 comme significative.

11.3 Résultats

11.3.1 La stimulation vestibulaire induit FOS dans l'hippocampe dorsal et le gyrus denté dorsal

La stimulation vestibulaire a entraîné l'expression de FOS dans l'hippocampe dorsal chez 10 des 15 rats (60%) tandis qu'aucune expression n'était retrouvée chez les rats témoins ($p < 0.05$).

Dans l'hippocampe ventral par contre, 60 % des rats contrôles exprimaient FOS contre 47 % dans le groupe vestibulo-stimulé. (Figure 93)

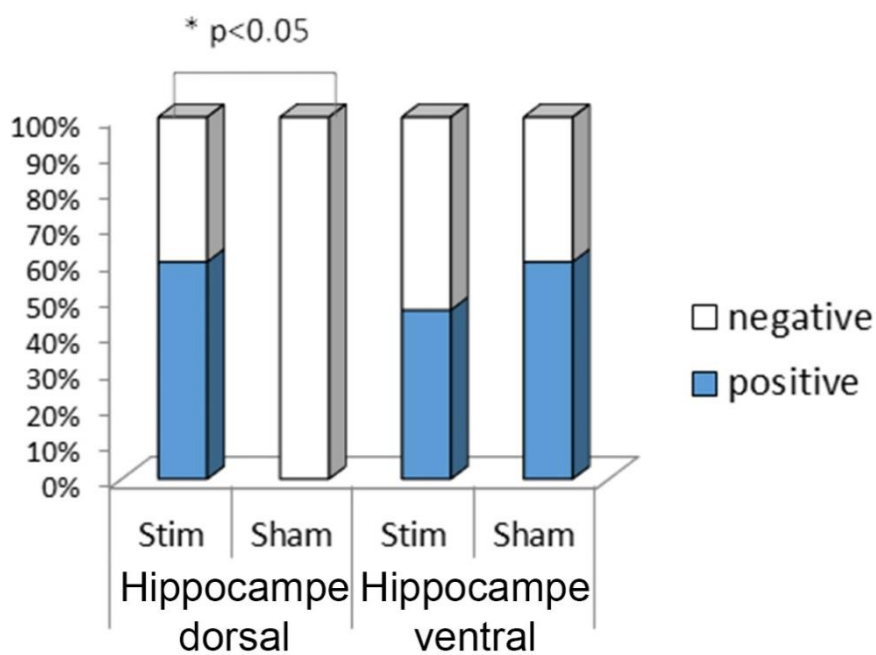


Figure 93 : Expression significative de FOS au niveau de l'hippocampe dorsal chez 60 % des rats vestibulo- stimulés électriquement au niveau des senseurs vestibulaires

FOS était aussi exprimé dans la partie dorsal du gyrus denté chez 60% des rats vestibulo-stimulés, mais chez aucun des rats témoins ($p < 0.05$). Dans le gyrus denté ventral FOS était exprimé chez 1/3 des rats stimulés et aucun des rats témoins mais cette différence n'était pas statistiquement significative. (Figure 94)

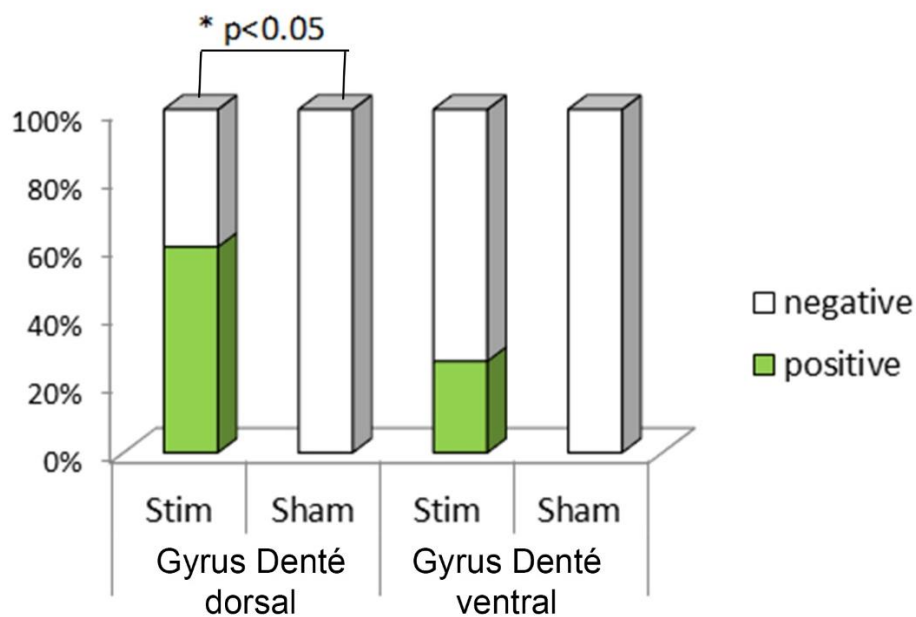


Figure 94 : Expression significative de cFOS dans le gyrus denté dorsal chez 60% des rats vestibulo- stimulés et aucun des rats témoins

11.3.2 La stimulation vestibulaire active FOS principalement dans CA3-2 et le gyrus denté

L'expression de FOS chez les rats vestibulo-stimulés prédominait au niveau de la zone CA2-CA3 de l'hippocampe représentant 46.5% des cellules marquées de la formation hippocampique, (soit 2776 cellules).

Le Gyrus Denté était la deuxième zone la plus activée, représentant 37.5% des cellules FOS marquées (soit 2240 cellules).

La zone CA1 de l'hippocampe était celle qui activait le moins FOS, représentant 15% des cellules FOS positives, soit 952 cellules.

Ces cellules FOS positives étaient 7.4 fois plus nombreuses dans la partie dorsale de l'hippocampe (CA1-3) que dans la partie ventrale. De même, au niveau du Gyrus Denté, l'expression de FOS prédominait dans la région dorsale, 5.5 fois plus que dans la région ventrale. Figure 95

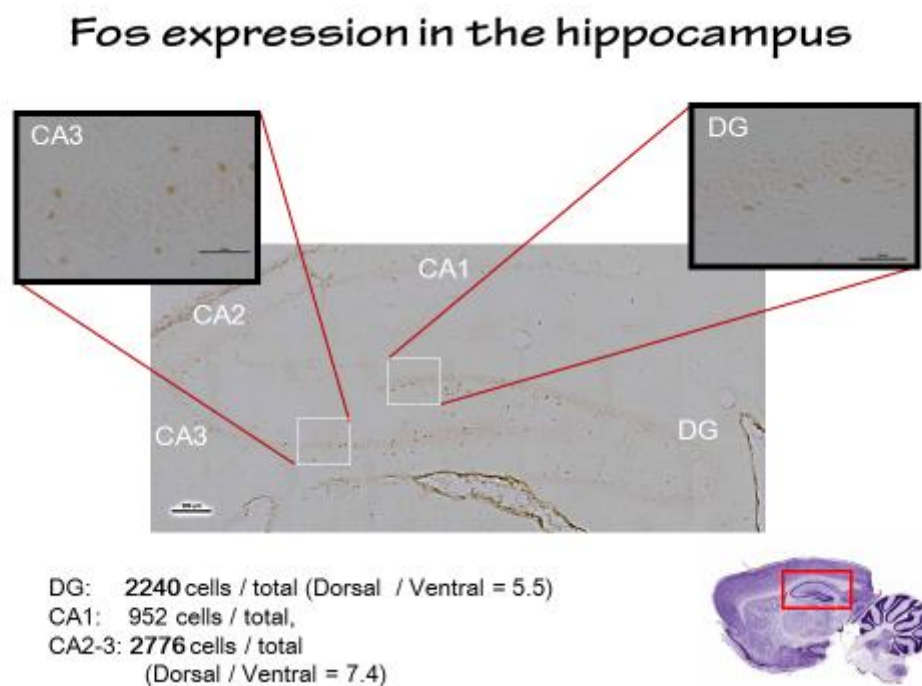


Figure 95: Marquage prédominant de FOS dans la partie dorsal de l'hippocampe, et du gyrus denté

11.3.3 La stimulation vestibulaire active des neurones matures dans l'hippocampe

Les analyses avec double marquage ont montré des cellules exprimant à la fois FOS et NeuN qui caractérisent les neurones matures. Par contre, aucune cellule exprimant FOS ne marquait la double cortin (DCX), connu pour être un marqueur de neurone immature. Figure 96

Vestibular inputs stimulate mature hippocampal neurons

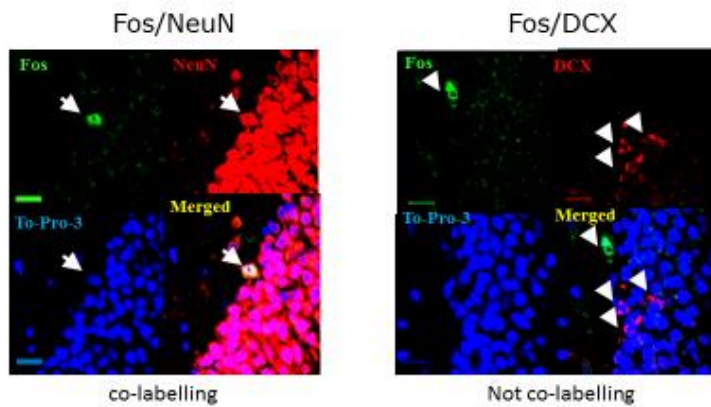


Figure 96 : double marquage dans l'hippocampe après stimulation vestibulaire : Les cellules expriment à la fois FOS et NeuN ce qui caractérisent des neurones matures

Le compte précis et la cartographie des neurones FOS/NeuN n'ont pas encore été réalisés.

11.4 Discussion

L'analyse immunohistologique après stimulation vestibulaire électrique sélective, montre une activation des cellules de l'hippocampe et du gyrus denté, prédominant dans les régions dorsales et concernant des neurones matures.

FOS est une protéine issue d'un gène inductible facteur de régulation de la transcription, qui est donc considéré comme un marqueur de l'activité cellulaire. Le marquage de FOS dans notre étude sous-estime probablement le nombre de cellules activées par la stimulation vestibulaire, car FOS est influencé par l'anesthésie et ne s'exprime généralement pas dans les neurones inhibiteurs (Kaufman et al. 1996; Krukoff 1998). La synthèse de FOS correspond ici à une stimulation prolongée qui doit être différenciée de l'activation physiologique d'un neurone durant quelques millisecondes. FOS reste un marqueur de choix dans l'étude de l'hippocampe car les place cells sont des neurones excitateurs et les fonctions cognitives de l'hippocampe semblent liées à la synthèse de cFOS. En effet les souris KO pour cFOS présentent un déficit d'orientation spatiale et d'apprentissage associatif (Fleischmann et al. 2003)

Jusqu'à présent, les études immunohistochimiques de l'hippocampe en lien avec le système vestibulaire concernaient principalement des modèles lésionnels de labyrinthectomie unilatérale.

Plusieurs études se sont intéressées à l'enzyme Nitric Oxyde synthétase, précurseurs de l'oxyde nitrique, qui est un neurotransmetteur induisant l'activation des récepteurs à glutamate. Dix heures après labyrinthectomie unilatérale, l'enzyme augmente dans CA1 bilatéral (Yiwen Zheng et al. 2000) et l'isoforme endothéliale de l'enzyme augmente dans le Gyrus Denté controlatéral, mais diminue dans CA2-CA3 controlatéral (Ping Liu et al. 2003). A deux semaine de la lésion, l'isoforme neuronale

de l'enzyme diminue dans le Gyrus Denté, le cortex entorhinal et le cortex périrhinal, (Y. Zheng et al. 2001; Ping Liu et al. 2004). D'autres études montrent que dix heures après labyrinthectomie, la Noradrénaline est augmentée dans CA2 controlatérale(Y. Zheng, Smith, and Darlington 1999a). Les sous unités NR1 et NR2A des récepteurs NMDA diminuent dans CA2-CA3 ipsilatéral deux semaines après labyrinthectomie unilatérale.(P. Liu et al. 2003)

Ces résultats, montrent le lien entre système vestibulaire et hippocampe mais le mécanisme diffère probablement de celui qui augmente cFOS dans notre étude. En effet, dans notre étude cFOS augmente dès les premières heures, tandis qu'il faut attendre plus d'une semaine pour que varie la Nitric Oxyde Synthetase, la Noradrénaline, NR1 ou NR2A après labyrinthectomie.

De plus, 3 h après labyrinthectomie, cFOS n'augmente pas dans l'hippocampe (Cirelli et al. 1996), contrairement à notre étude par stimulation électrique.

Lorsque le système vestibulaire est stimulé par hypergravité, cFOS augmente dans l'hippocampe, et continue d'augmenter 1 h et 6 h après. Cette augmentation dans l'hippocampe était 2 à 3 fois moins importante si les rats étaient bilabyrinthectomisés (Lee et al. 2006; Jin et al. 2007).

L'hypergravité augmente aussi l'expression de 186 Gènes retrouvés dans l'hippocampe de souris ; Ces gènes interviennent dans le métabolisme ADN/ARN, la synthèse protidique, le cytosquelette, le cycle cellulaire, l'apoptose, et le signal de transduction neuronale. Ces gènes s'expriment dans les neurones mais aussi les cellules gliales.(Del Signore et al. 2004).

Ces résultats évoquent une différence importante entre une désafférentation vestibulaire qui entraîne une réponse tardive, comparée à une stimulation vestibulaire qui entraîne une réponse précoce au niveau de l'hippocampe. La réponse tardive après désafférentation pourrait correspondre au phénomène de compensation vestibulaire, tandis que la réponse précoce après stimulation pourrait correspondre au fonctionnement physiologique du système vestibulaire.

L'effet de la stimulation vestibulaire électrique sur l'hippocampe a été étudié dès 1994 avec une technique de stimulation non sélective, au niveau de la fenêtre cochléaire. Cette stimulation entraînait une sécrétion d'acétylcholine dans l'hippocampe qui était dosée de façon globale dans CA1-CA3. Bien que la stimulation soit non-sélective la sécrétion d'acétylcholine était certainement due à l'activation du système vestibulaire car elle était inhibée par l'injection d'un agoniste glutaminergique dans le noyau vestibulaire, mais persistait si l'agoniste était dans le noyau cochléaire. (A. Horii et al. 1994)

Des études électrophysiologiques ont également montré que la stimulation électrique sélective des senseurs canaux (antérieur ou latéraux) ou de l'utricule, entraînait une réponse électrique dans les zones CA1 et CA2 des hippocampes bilatéraux (Cuthbert et al. 2000). L'activation de CA1 et CA3 a également été observée en IRM chez le rat après stimulation électrique de l'oreille interne à proximité du nerf vestibulaire antérieur (Rancz et al. 2015). Cette réponse pourrait correspondre à l'activation de place cells et d'interneurone (Arata Horii et al. 2004). En effet la stimulation électrique du noyau vestibulaire médian augmente l'activité électrique des cellules de CA1 présentant une activité de base « complexe spike » (décharges complexe), qui est caractéristique des place cells (Arata Horii et al. 2004).

Notre étude immunohistochimique révèle que l'influx vestibulaire se projette principalement dans la partie dorsale de l'hippocampe. Ce résultat pourrait être dû au nombre plus important de place cells dans l'hippocampe dorsal comparé à l'hippocampe ventrale (Jung, Wiener, and McNaughton 1994). Les place cells de l'hippocampe dorsal sont aussi plus stables, plus sélectives et plus informatives que celles de l'hippocampe ventral (Royer et al. 2010). La prédominance des informations vestibulaires dans l'hippocampe dorsal est également cohérente avec l'implication de cette région dans la

cognition (mémoire et orientation spatiale). Le marquage prédominant des influx vestibulaires dans la région CA2-CA3 est aussi cohérent avec le rôle de CA3 dans l'encodage de nouvelles informations spatiales, dans la mémoire à court terme et dans la représentation spatiale géométrique de l'environnement (Kesner 2007). L'activation de cFOS dans l'hippocampe ventral, pourrait être une conséquence de l'implication de cette zone dans le stress, et expliquerait son activation tant chez le groupe témoin que chez le groupe vestibulostimulé (Fanselow and Dong 2010; Nadel 1968; Royer et al. 2010).

Chez l'homme des études en IRM montrent que les personnes entraînant leurs équilibre, comme les danseurs, les patineurs artistiques ou les funambules, ont une augmentation du volume de leur hippocampe postérieur corrélée avec le nombre d'heures passé à s'entraîner (Hüfner, Binetti, et al. 2011). Cette augmentation de l'hippocampe dorsal a été interprétée comme une diminution des inputs vestibulaires au profit des inputs visuels (Hüfner, Binetti, et al. 2011). Cette interprétation repose sur un modèle lésionnel qui évoquait une projection des input vestibulaires dans l'hippocampe antérieur, car les patients aréflexiques vestibulaires bilatéraux activent moins l'hippocampe antérieur que des patients témoins ou des patients aveugles lors d'imagerie mentale de locomotion (Jahn et al. 2009; Hüfner, Strupp, et al. 2011). Notre étude évoque plutôt une projection des inputs vestibulaires dans l'hippocampe postérieur (i.e. hippocampe dorsal) et montre encore la différence entre les modèles lésionnels et les modèles de stimulations. Cette différence peut être liée au phénomène de compensation vestibulaire, mis en place dans les modèles lésionnels et inexistant à l'état physiologique ou lors des modèles de stimulation. Ce phénomène de compensation pourrait expliquer la neurogenèse retrouvée dans les noyaux vestibulaires après neurectomie (Tighilet et al. 2007; S. Dutheil et al. 2009; Sophie Dutheil, Lacour, and Tighilet 2011). Dans notre étude, l'analyse immunohistochimique de l'hippocampe correspondait au jour de la stimulation électrique. Ce timing est peut-être trop précoce pour observer la neurogenèse sachant que lors de stimulation du noyau thalamique antérieur, les cellules BrdU positives étaient 2 à 3 fois plus nombreuses au 3^{ème} jour comparé au premier jour après stimulation (Toda et al. 2008).

11.5 Conclusion

La prédominance des réponses vestibulaires dans l'hippocampe postérieur, retrouvée dans cette étude, est cohérente avec l'implication de cette région dans la cognition et l'orientation spatiale. L'activation du gyrus denté postérieur pourrait correspondre à une porte d'entrée, en amont de l'hippocampe. Les neurones matures marqués dans l'hippocampe correspondent vraisemblablement à des places cells qui prédominent dans cette région. Cette études ouvre de nouvelles questions sur la façon dont les influx vestibulaires arrivent et se répartissent dans l'hippocampe et sur les possibles différences entre chaque senseur vestibulaire. Ces questions ont été étudiées dans un travail complémentaire avec analyse électrophysiologique des champs de potentiels locaux (local field potential) dans l'hippocampe.

Discussion générale

La première partie de cette thèse a porté sur deux développements méthodologique : (i) un modèle de lésion vestibulaire chirurgicale et (ii) un modèle de stimulation sélective de chaque senseur vestibulaire. Les modèles de lésion vestibulaire chirurgicale réalisés antérieurement chez le rat ne précisait pas les voies d'abord, la technique de lésion, ni les tests diagnostiques permettant de valider la lésion. Notre travail propose un protocole de labyrinthectomie chirurgicale standardisée, comparable aux procédures chirurgicales chez l'Homme, et améliorant le modèle chirurgical de lésion vestibulaire chez le rat. Nous espérons ainsi qu'il servira de support pour mieux étudier les conséquences d'une désafférentation vestibulaire aiguë et tester de nouveaux traitements pharmacologiques et de réhabilitation.

Un second modèle de lésion labyrinthique chez le rat a ensuite été développé au sein de l'équipe COMETE, en utilisant un procédé chimique - l'arsenilate de sodium - instillé par voie transtympanique (Vignaux et al. 2012). Cette technique de labyrinthectomie chimique est plus simple et plus rapide à réaliser que la technique chirurgicale. Le modèle arsenilate, en utilisant des doses plus faibles, peut également servir de modèle de lésion vestibulaire partielle, en effet les signes vestibulaires sont plus longs et la compensation toujours moindre et imparfaite, d'autant plus qu'il reste du côté lésé quelques cellules sensorielles (Vignaux et al. 2012). Ces modèles de labyrinthectomie ont récemment été complétés par un modèle de neurectomie chirurgicale chez le rat (Péricat et al. 2017). Cette neurectomie, si elle est réalisée médialement au ganglion de Scarpa, va entraîner les mêmes symptômes que la labyrinthectomie, mais avec une compensation plus lente des symptômes. (Li, Godfrey, and Rubin 1995). Histologiquement, la lésion du ganglion de Scarpa s'accompagne en effet d'une dégénérescence beaucoup plus importante des axones vestibulaires au sein des noyaux vestibulaires centraux (comparée à une labyrinthectomie). Cette dégénérescence favoriserait les réinnervations hétérotypiques au niveau des structures désafférentées, expliquant la récupération fonctionnelle plus lente (Li, Godfrey, and Rubin 1995). Enfin un modèle récent de lésion labyrinthique par kainate vient d'être décrit chez la souris. Cet agoniste glutaminergique permet de créer un déficit vestibulaire aiguë et transitoire, tel qu'on peut l'observer dans la maladie de Ménière par exemple

(Cassel et al. 2018). Ces nouveaux modèles offrent alors de nouvelles perspectives dans l'exploration de la pathologie vestibulaire (Lacour et al. ann N Y Acad Sci 2009).

Parallèlement à ces modèles de déficit vestibulaire permanent ou transitoire, nous avons développé un modèle de stimulation électrique sélective des senseurs vestibulaires. Alors que la stimulation galvanique vestibulaire est testée comme nouvelle méthode de réhabilitation de troubles neurologiques chez les patients (Okada et al. Neuroreport. 2015, Ferré et al. Front Int Neurosci 2015, Wilkinson et al. Front Int Neurosci 2015a, 2015b, Bonanet et al. Clin Neurophysiol. 2016, Kataoka et al. J Mov Dis 2016), cette méthode d'investigation présente l'avantage d'être non-invasive mais avec la limitation d'une stimulation globale du nerf vestibulaire sans pouvoir agir sur chaque capteur. Notre modèle offre ici un avantage considérable par son aspect sélectif pour servir à l'étude de pathologies focalisée sur un senseur vestibulaire unilatéral, comme le vertige paroxystique positionnel bénin (VPPB). C'est aussi un modèle permettant d'étudier le rôle physiologique de chaque senseur vestibulaire et en particulier de pouvoir distinguer le rôle respectif des senseurs otolithique versus canaux et des senseurs canaux horizontaux versus verticaux. Nous avons appliqué ce modèle à l'étude du réflexe vestibulo-oculaire électrique (eVOR) chez le rat. Le eVOR spécifique de chaque senseur vestibulaire est important à connaître dans ce modèle car le mouvement des yeux contrôle que la stimulation est efficace et sélective. Néanmoins il faut garder à l'esprit que dans le noyau vestibulaire, certains neurones vestibulaires n'ont aucune projection oculomotrice (i.e. VO neurons = vestibular only neurons) (Cullen 2012). L'apparition du eVOR ne garantit donc pas l'activation des VO neurons supportant probablement les fonctions cognitives vestibulaires. Cependant dans notre expérience, les réponses obtenues dans la région hippocampique prouvent que, la stimulation a agi sur ces VO neurones.

Le développement de ces modèles chez le rat offre l'avantage de pouvoir travailler sur une espèce financièrement accessible et restant proche de l'espèce humaine d'un point de vue phylogénétique (Prasad, Allard, and Green 2008). C'est aussi une espèce où la connaissance du

système nerveux central est la plus développée. Cependant la petite taille des senseurs vestibulaires du rat rend la technique plus difficile à réaliser comparée par exemple au chat, au lapin ou même au cobaye (Desai, Zeh, and Lysakowski 2005). Cette difficulté reste surmontable lors de la stimulation des senseurs ampullaires, mais devient plus marquée si l'on cherche à stimuler de façon supra-sélective différentes zones des macules otolithiques. Le rôle des différentes zones maculaires dans le eVOR reste débattu et le modèle chez le rat nous paraît actuellement trop délicat pour aider de façon fiable à répondre à cette question (Fluur and Mellström 1970a, 1970b; Curthoys 1987, 198).

L'atout majeur de la technique de stimulation sélective des senseurs chez le rat est l'exploration des projections des influx vestibulaires au sein du système nerveux central. Comprendre ces projections est indispensable pour comprendre les fonctions cognitives qui leur sont associées. Nous nous sommes intéressés à la région hippocampique, mais la technique sera applicable à toutes les régions du cerveau notamment les zones corticales d'intégration multi-sensorielle encore très mal connues chez le rat. Au niveau de l'hippocampe, notre étude immunohistochimique montre des influx vestibulaires prédominants dans la zone dorsale de l'hippocampe principalement dans CA2-CA3. Ce résultat confirme l'arrivée d'informations vestibulaires périphériques et/ou la modulation des cellules hippocampiques dans ces zones impliquées dans la cognition spatiale. La question persiste de savoir si la répartition des influx vestibulaires dans l'hippocampe varie selon les différents récepteurs (i.e. carte somatotopique de chaque senseur au niveau de l'hippocampe). La représentation de cette carte somatotopique sera précisée par l'analyse des résultats de cFOS hippocampique spécifique à chaque récepteur (analyse en cours de réalisation). Un autre élément de réponse proviendra sous peu de l'enregistrement des potentiels évoqués par mapping de la région hippocampique, que nous avons réalisé lors de notre séjour dans le laboratoire du Prof. Paul Smith. Dans cette étude, les champs de potentiels locaux de chaque hippocampe étaient enregistrés au moyen de 8 électrodes, dont 4 dans l'hippocampe dorsal et 4 dans l'hippocampe ventral (Cf. Annexe). Les résultats préliminaires de cette étude montrent une répartition semblable au sein de l'hippocampe des influx provenant des différents senseurs vestibulaires : Chacun des 5 senseurs

vestibulaires se projette de manière diffuse dans les deux hippocampes avec une latence de plus de 20 ms, sans différence significative entre les senseurs. Ce résultat évoque une intégration précoce des informations provenant des différents senseurs, bien en amont de l'hippocampe. La convergence des informations otolithique et canalaire pourrait avoir lieu dès les noyaux vestibulaires où 1/3 des neurones vestibulaires purs (i.e. Non vestibulo-oculomoteur et non vestibulo-spinal) reçoivent une convergence otolithique et canalaire (Zhang et al. 2001). Cette intégration otolithico-canalaire dans les noyaux vestibulaires est d'autant plus probable que les noyaux vestibulaires intègrent également des informations de la commande motrice (du corps, de la tête et des yeux), de la proprioception du cou et de la vision (Cullen and Taube 2017).

L'intégration multisensorielle, à la fois au sein des noyaux (tronc cérébral, thalamus) et des zones corticales (cortex temporo-pariétal et structure hippocampique) est un élément clef pour comprendre comment l'on perçoit notre corps, sa position et ses déplacements ainsi que ses troubles dans un environnement dynamique. Ces troubles concernent les vertiges liés à une pathologie vestibulaire, mais aussi le mal des transports, mal des simulateurs ((i.e. simulator sickness), et le syndrome de débarquement. Le rôle de cette intégration multisensorielle est également fondamental dans la mise en place des processus centraux de la compensation vestibulaire que l'on cherche à optimiser par différentes techniques de rééducation. Idéalement, face à un déficit vestibulaire persistant, le clinicien devrait pouvoir évaluer les troubles persistants liés à l'intégration multisensorielle, nucléaire et corticaux, et proposer des protocoles de réhabilitations adaptés. Les mécanismes d'intégrations varient selon les individus mais aussi chez un même individu selon les évènements. Un exemple intéressant est les traitements par neurotomie vestibulaire utilisée dans certains vertiges invalidant, lors de maladie de Ménière ou de Schwannome vestibulaire par exemple.

La neurotomie semble en effet profondément modifier les stratégies d'intégration multisensorielle :

De façon surprenante, les patient visuo-dépendants pour assurer leur équilibre en préopératoire, ont tendance à devenir vestibulo-dépendants après neurotomie, et ont plus de difficulté à retrouver leur équilibre. A l'inverse, les patient vestibulo-dépendants en préopératoire deviennent visuo-dépendants après neurotomie et récupèrent mieux leur équilibre. Ce phénomène est encore mal compris mais évoque un shift de stratégie d'intégration lié à la désafférentation vestibulaire complète et brutale (Parietti-Winkler et al. 2008; Devèze et al. 2015). Enfin, il existe probablement des pathologies propres de cette intégration multisensorielle révélées par des symptômes vestibulaires, pouvant conduire à des troubles bénins de sensation de sortie du corps (Lopez and Elzière 2017) ou des troubles plus handicapant comme le vertige postural-perceptif persistant (i.e. postural-perceptual dizziness)(Wurthmann et al. 2017; Staab et al. 2017).

Ces nouvelles techniques méthodologiques, dont celles développées dans cette thèse, renforcent les preuves de lien entre le système vestibulaire et l'hippocampe et continuent de montrer que, malgré son origine phylogénétique ancienne, le système vestibulaire s'étend bien au-delà des réflexes vestibulo-oculaire et vestibulospinal. Le lien entre le système vestibulaire, l'hippocampe et la cognition, nous projette au centre des grandes questions neuroscientifiques, rejoignant certains centres d'intérêts philosophiques qui s'étendent bien au-delà de cette thèse : Qu'est-ce que la conscience du soi ? Comment se représente-t-on l'environnement ? Notre représentation de l'espace (carte cognitive de l'hippocampe) et notre représentation du temps (cellule de temps de l'hippocampe) correspondent-elles à une réalité ou juste une représentation de notre cerveau ? (Buzsáki 2013; Kant 1781) ?

References

- Agrawal, Yuri, John P Carey, Charles C Della Santina, Michael C Schubert, and Lloyd B Minor. 2009. "Disorders of Balance and Vestibular Function in US Adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2004." *Archives of Internal Medicine* 169 (10):938–44.
- Agrawal, Yuri, Bryan K. Ward, and Lloyd B. Minor. 2013. "Vestibular Dysfunction: Prevalence, Impact and Need for Targeted Treatment." *Journal of Vestibular Research: Equilibrium & Orientation* 23 (3):113.
- Alyan, S., and B. L. McNaughton. 1999. "Hippocampectomized Rats Are Capable of Homing by Path Integration." *Behavioral Neuroscience* 113 (1):19.
- Andersen, P, R Morris, D Amaral, T Bliss, and J. O'Keefe. 2007. *The Hippocampus Book*. Oxford University Press.
- Baek, Jean Ha, Yiwen Zheng, Cynthia L Darlington, and Paul F Smith. 2010. "Evidence That Spatial Memory Deficits Following Bilateral Vestibular Deafferentation in Rats Are Probably Permanent." *Neurobiology of Learning and Memory* 94 (3):402–13.
- Banasr, Mounira, Amélie Soumier, Micheline Hery, Elisabeth Mocaër, and Annie Daszuta. 2006. "Agomelatine, a New Antidepressant, Induces Regional Changes in Hippocampal Neurogenesis." *Biological Psychiatry* 59 (11):1087–1096.
- Barbas, Helen. 2000. "Connections Underlying the Synthesis of Cognition, Memory, and Emotion in Primate Prefrontal Cortices." *Brain Research Bulletin* 52 (5):319–330.

- Beisel, Kirk W., Yesha Wang-Lundberg, Adel Maklad, and Bernd Fritzsche. 2005. "Development and Evolution of the Vestibular Sensory Apparatus of the Mammalian Ear." *Journal of Vestibular Research* 15 (5):225–241.
- Berg, Raymond van de, Nils Guinand, Jean-Philippe Guyot, Herman Kingma, and Robert J. Stokroos. 2012. "The Modified Ampullar Approach for Vestibular Implant Surgery: Feasibility and Its First Application in a Human with a Long-Term Vestibular Loss." *Frontiers in Neurology* 3:18.
- Berg, Raymond van de, Nils Guinand, T. A. Khoa Nguyen, Maurizio Ranieri, Samuel Cavuscens, Jean-Philippe Guyot, Robert Stokroos, Herman Kingma, and Angelica Perez-Fornos. 2014. "The Vestibular Implant: Frequency-Dependency of the Electrically Evoked Vestibulo-Ocular Reflex in Humans." *Frontiers in Systems Neuroscience* 8:255.
- Berthoz, A., G. Melvill Jones, and A. E. Bégué. 1981. "Differential Visual Adaptation of Vertical Canal-Dependent Vestibulo-Ocular Reflexes." *Experimental Brain Research* 44 (1):19–26.
- Besnard, S, M L Machado, G Vignaux, M Boulouard, A Coquerel, V Bouet, T Freret, P Denise, and V Lelong-Boulouard. 2012. "Influence of Vestibular Input on Spatial and Nonspatial Memory and on Hippocampal NMDA Receptors." *Hippocampus* 22 (4):814–26.
- Besnard, Stéphane, Christophe Lopez, Thomas Brandt, Pierre Denise, and Paul F. Smith. 2015. "Editorial: The Vestibular System in Cognitive and Memory Processes in Mammals." *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 55.
- Bigelow, Robin T., Yevgeniy R. Semenov, Sascha du Lac, Howard J. Hoffman, and Yuri Agrawal. 2015. "Vestibular Vertigo and Comorbid Cognitive and Psychiatric Impairment: The 2008 National Health Interview Survey." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp–2015.

- Bisdorff, Alexandre, Gilles Bosser, René Gueguen, and Philippe Perrin. 2013. "The Epidemiology of Vertigo, Dizziness, and Unsteadiness and Its Links to Co-Morbidities." *Frontiers in Neurology* 4.
- Brandt, Thomas, and Marianne Dieterich. 1999. "The Vestibular Cortex: Its Locations, Functions, and Disorders." *Annals of the New York Academy of Sciences* 871 (1):293–312.
- Brandt, Thomas, Franz Schautzer, Derek A Hamilton, Roland Brüning, Hans J Markowitsch, Roger Kalla, Cynthia Darlington, Paul Smith, and Michael Strupp. 2005. "Vestibular Loss Causes Hippocampal Atrophy and Impaired Spatial Memory in Humans." *Brain: A Journal of Neurology* 128 (Pt 11):2732–41.
- Brettler, Sandra C., Steven A. Rude, Kevin J. Quinn, J. Eric Killian, Edmund C. Schweitzer, and James F. Baker. 2000. "The Effect of Gravity on the Horizontal and Vertical Vestibulo-Ocular Reflex in the Rat." *Experimental Brain Research* 132 (4):434–444.
- Bronstein, Adolfo M., John F. Golding, Michael A. Gresty, Marco Mandalà, Daniele Nuti, Anu Shetye, and Yvonne Silove. 2010. "The Social Impact of Dizziness in London and Siena." *Journal of Neurology* 257 (2):183–190.
- Brown, Joel E., and Jeffrey S. Taube. 2007. "Neural Representations Supporting Spatial Navigation and Memory." In *Representation and Brain*, edited by Shintaro Funahashi, 219–48. Springer Japan.
- Burwell, Rebecca D., and David G. Amaral. 1998. "Cortical Afferents of the Perirhinal, Postrhinal, and Entorhinal Cortices of the Rat." *The Journal of Comparative Neurology* 398 (2):179–205.
- Buzsáki, G. 2005. "Theta Rhythm of Navigation: Link between Path Integration and Landmark Navigation, Episodic and Semantic Memory." *Hippocampus* 15 (7):827–840.

- Buzsáki, György. 2013. "Cognitive Neuroscience: Time, Space and Memory." *Nature* 497 (7451):568–69.
- Cappaert, Natalie L. M., Niels M. Van Strien, and Menno P. Witter. 2015. "Chapter 20 - Hippocampal Formation A2 - Paxinos, George." In *The Rat Nervous System (Fourth Edition)*, 511–73. San Diego: Academic Press.
- Carcaud, Julie, Filipa França de Barros, Erwin Idoux, Daniel Eugène, Lionel Reveret, Lee E. Moore, Pierre-Paul Vidal, and Mathieu Beraneck. 2017. "Long-Lasting Visuo-Vestibular Mismatch in Freely-Behaving Mice Reduces the Vestibulo-Ocular Reflex and Leads to Neural Changes in the Direct Vestibular Pathway." *ENeuro* 4 (1).
- Carey, John, and Nivee Amin. 2006. "Evolutionary Changes in the Cochlea and Labyrinth: Solving the Problem of Sound Transmission to the Balance Organs of the Inner Ear." *The Anatomical*
- Carr, Margaret F., Shantanu P. Jadhav, and Loren M. Frank. 2011. "Hippocampal Replay in the Awake State: A Potential Substrate for Memory Consolidation and Retrieval." *Nature Neuroscience* 14 (2):147–153.
- Cassel, R., P. Bordiga, D. Pericat, C. Hautefort, B. Tighilet, and C. Chabbert. 2018. "New Mouse Model for Inducing and Evaluating Unilateral Vestibular Deafferentation Syndrome." *Journal of Neuroscience Methods* 293 (January):128–35.
- Chabbert, C. 2015. "Anatomie et Physiologie Du Vestibule." *EMC-Oto-Rhino-Laryngologie*, 1–9.
- Chapuis, N., M. Krimm, C. de Waele, N. Vibert, and A. Berthoz. 1992. "Effect of Post-Training Unilateral Labyrinthectomy in a Spatial Orientation Task by Guinea Pigs." *Behavioural Brain Research* 51 (2):115–126.

- Chen, Chong, Katsuyuki Uematsu, Katrin Linse, and Julia D. Sigwart. 2017. "By More Ways than One: Rapid Convergence at Hydrothermal Vents Shown by 3D Anatomical Reconstruction of Gigantopelta (Mollusca: Neomphalina)." *BMC Evolutionary Biology* 17 (March):62.
- Cirelli, C., M. Pompeiano, P. D'ascanio, P. Arrighi, and O. Pompeiano. 1996. "C-Fos Expression in the Rat Brain after Unilateral Labyrinthectomy and Its Relation to the Uncompensated and Compensated Stages." *Neuroscience* 70 (2):515–546.
- COHEN, B, J I SUZUKI, and M B BENDER. 1964. "EYE MOVEMENTS FROM SEMICIRCULAR CANAL NERVE STIMULATION IN THE CAT." *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology* 73 (March):153–69.
- Cohen, Bernard, and Jun-Ichi Suzuki. 1963. "Eye Movements Induced by Ampullary Nerve Stimulation." *American Journal of Physiology—Legacy Content* 204 (2):347–351.
- Cohen, Bernard, Sergei B. Yakushin, and Gay R. Holstein. 2012. "What Does Galvanic Vestibular Stimulation Actually Activate: Response." *Frontiers in Neurology* 3.
- Collett, T. S. 1987. "The Use of Visual Landmarks by Gerbils: Reaching a Goal When Landmarks Are Displaced." *Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology* 160 (1):109–113.
- Cox, Philip G., and Nathan Jeffery. 2008. "Geometry of the Semicircular Canals and Extraocular Muscles in Rodents, Lagomorphs, Felids and Modern Humans." *Journal of Anatomy* 213 (5):583–96..
- Cullen, Kathleen E. 2012. "The Vestibular System: Multimodal Integration and Encoding of Self-Motion for Motor Control." *Trends in Neurosciences* 35 (3):185–96.

- Cullen, Kathleen E., and Jeffrey S. Taube. 2017. "Our Sense of Direction: Progress, Controversies and Challenges." *Nature Neuroscience* 20 (11):nn-4658.
- Curthoys, I S. 1987. "Eye Movements Produced by Utricular and Saccular Stimulation." *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 58 (9 Pt 2):A192-197.
- Cuthbert, P.C., D.P. Gilchrist, S.L. Hicks, H.G. MacDougall, and I.S. Curthoys. 2000. "Electrophysiological Evidence for Vestibular Activation of the Guinea Pig Hippocampus." *Neuroreport* 11 (7):1443-47.
- Dai, Chenkai, Gene Y. Fridman, Bryce Chiang, Natan S. Davidovics, Thuy-Anh Melvin, Kathleen E. Cullen, and Charles C. Della Santina. 2011. "Cross-Axis Adaptation Improves 3D Vestibulo-Ocular Reflex Alignment during Chronic Stimulation via a Head-Mounted Multichannel Vestibular Prosthesis." *Experimental Brain Research* 210 (3-4):595-606.
- Davidovics, Natan S., Gene Y. Fridman, Bryce Chiang, and Charles C. Della Santina. 2011. "Effects of Biphasic Current Pulse Frequency, Amplitude, Duration, and Interphase Gap on Eye Movement Responses to Prosthetic Electrical Stimulation of the Vestibular Nerve." *Neural Systems and Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions On* 19 (1):84-94.
- Davies, P., and G. M. Jones. 1976. "An Adaptive Neural Model Compatible with Plastic Changes Induced in the Human Vestibulo-Ocular Reflex by Prolonged Optical Reversal of Vision." *Brain Research* 103 (3):546-50.
- Del Signore, A., S. Mandillo, A. Rizzo, E. Di Mauro, A. Mele, R. Negri, A. Oliverio, and P. Paggi. 2004. "Hippocampal Gene Expression Is Modulated by Hypergravity." *European Journal of Neuroscience* 19 (3):667-677.

- Desai, Sapan S, Catherine Zeh, and Anna Lysakowski. 2005. "Comparative Morphology of Rodent Vestibular Periphery. I. Saccular and Utricular Maculae." *Journal of Neurophysiology* 93 (1):251–66..
- Devèze, A., M. Montava, C. Lopez, M. Lacour, J. Magnan, and L. Borel. 2015. "Vestibular Compensation Following Vestibular Neurotomy." *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 132 (4):197–203..
- Digiovanna, Jack, T. A. Khoa Nguyen, Nils Guinand, Angelica Perez Fornos, and Silvestro Micera. 2016. "Neural Network Model of Vestibular Nuclei Reaction to Onset of Vestibular Prosthetic Stimulation." *Bionics and Biomimetics* 4:34..
- Dutheil, S., J. M. Brezun, J. Leonard, M. Lacour, and B. Tighilet. 2009. "Neurogenesis and Astrogenesis Contribution to Recovery of Vestibular Functions in the Adult Cat Following Unilateral Vestibular Neurectomy: Cellular and Behavioral Evidence." *Neuroscience* 164 (4):1444–1456.
- Dutheil, Sophie, Michel Lacour, and Brahim Tighilet. 2011. "Neurogenic Potential of the Vestibular Nuclei and Behavioural Recovery Time Course in the Adult Cat Are Governed by the Nature of the Vestibular Damage." *PLoS One* 6 (8):e22262.
- Encinas, Juan M., Clement Hamani, Andres M. Lozano, and Grigori Enikolopov. 2011. "Neurogenic Hippocampal Targets of Deep Brain Stimulation." *Journal of Comparative Neurology* 519 (1):6–20.
- Etienne, Ariane S., and Kathryn J. Jeffery. 2004. "Path Integration in Mammals." *Hippocampus* 14 (2):180–192.
- Evensmoen, Hallvard Røe, Hanne Lehn, Jian Xu, Menno P Witter, Lynn Nadel, and Asta K Håberg. 2013. "The Anterior Hippocampus Supports a Coarse, Global Environmental Representation

- and the Posterior Hippocampus Supports Fine-Grained, Local Environmental Representations.” *Journal of Cognitive Neuroscience*, June.
- Ezure, K, and W Graf. 1984. “A Quantitative Analysis of the Spatial Organization of the Vestibulo-Ocular Reflexes in Lateral- and Frontal-Eyed Animals--I. Orientation of Semicircular Canals and Extraocular Muscles.” *Neuroscience* 12 (1):85–93.
- Fanselow, Michael S., and Hong-Wei Dong. 2010. “Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures?” *Neuron* 65 (1):7–19.
- Fink, Robert P., and Lennart Heimer. 1967. “Two Methods for Selective Silver Impregnation of Degenerating Axons and Their Synaptic Endings in the Central Nervous System.” *Brain Research* 4 (4):369–374.
- Fleischmann, Alexander, Oivind Hvalby, Vidar Jensen, Tatyana Strelakova, Christiane Zacher, Liliana E. Layer, Ane Kvello, et al. 2003. “Impaired Long-Term Memory and NR2A-Type NMDA Receptor-Dependent Synaptic Plasticity in Mice Lacking c-Fos in the CNS.” *Journal of Neuroscience* 23 (27):9116–9122.
- Fluur, E, and A Mellström. 1970a. “Saccular Stimulation and Oculomotor Reactions.” *The Laryngoscope* 80 (11):1713–21.
- . 1970b. “Utricular Stimulation and Oculomotor Reactions.” *The Laryngoscope* 80 (11):1701–12.
- Fluur, Erik. 1959. “Influences of Semicircular Ducts on Extraocular Muscles.” *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum* 149:1.
- Friedman, Michael. 2014. *Foundations of Space-Time Theories: Relativistic Physics and Philosophy of Science*. Princeton University Press.

- Fritzschn, B, and K. W Beisel. 2001. "Evolution and Development of the Vertebrate Ear." *Brain Research Bulletin* 55 (6):711–21.
- Fuller, Patrick M, and Charles A Fuller. 2006. "Genetic Evidence for a Neurovestibular Influence on the Mammalian Circadian Pacemaker." *Journal of Biological Rhythms* 21 (3):177–84..
- Fyhn, Marianne, Sturla Molden, Menno P. Witter, Edvard I. Moser, and May-Britt Moser. 2004. "Spatial Representation in the Entorhinal Cortex." *Science* 305 (5688):1258–1264.
- Goddard, M., Y. Zheng, C.L. Darlington, and P.F. Smith. 2008. "Locomotor and Exploratory Behavior in the Rat Following Bilateral Vestibular Deafferentation." *Behavioral Neuroscience* 122 (2):448.
- Golgi, C. 1879. "Di Una Nuova Reazione Apparentemente Nera Della Cellule Nervose Cerebrali Ottenuta Col Bichloruro Di Mercurio." *Arch. Sci. Med* 3:1–7.
- Gonshor, A., and G. M. Jones. 1973. "Proceedings: Changes of Human Vestibulo-Ocular Response Induced by Vision-Reversal during Head Rotation." *The Journal of Physiology* 234 (2):102P–103P.
- Goto, Fumiuyuki, Hui Meng, Rishu Bai, Hitoshi Sato, Midori Imagawa, Mitsuyoshi Sasaki, and Yoshio Uchino. 2003. "Eye Movements Evoked by the Selective Stimulation of the Utricular Nerve in Cats." *Auris, Nasus, Larynx* 30 (4):341–48.
- . 2004. "Eye Movements Evoked by Selective Saccular Nerve Stimulation in Cats." *Auris, Nasus, Larynx* 31 (3):220–25.
- Graf, Dr W., R. A. McCrea, and R. Baker. 1983. "Morphology of Posterior Canal Related Secondary Vestibular Neurons in Rabbit and Cat." *Experimental Brain Research* 52 (1):125–38.
- Graf, W., and K. Ezure. 1986. "Morphology of Vertical Canal Related Second Order Vestibular Neurons in the Cat." *Experimental Brain Research* 63 (1):35–48.

- Graf, Werner, and François Klam. 2006. "Le Système Vestibulaire : Anatomie Fonctionnelle et Comparée, Évolution et Développement." *Comptes Rendus Palevol* 5 (3–4):637–55.
- Grimm, R. J., W. G. Hemenway, P. R. Lebray, and F. O. Black. 1989. "The Perilymph Fistula Syndrome Defined in Mild Head Trauma." *Acta Oto-Laryngologica* 108 (sup464):1–40.
- Guinand, Nils, Raymond van de Berg, Samuel Cavuscens, Robert J. Stokroos, Maurizio Ranieri, Marco Pelizzone, Herman Kingma, Jean-Philippe Guyot, and Angelica Perez-Fornos. 2015. "Vestibular Implants: 8 Years of Experience with Electrical Stimulation of the Vestibular Nerve in 11 Patients with Bilateral Vestibular Loss." *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties* 77 (4):227–40.
- Guyot, Jean-Philippe, A. Perez Fornos, N. Guinand, R. van de Berg, R. Stokroos, and H. Kingma. 2016. "Vestibular Assistance Systems: Promises and Challenges." *Journal of Neurology* 263 Suppl 1 (April):30–35..
- Guyot, Jean-Philippe, Alain Sigrist, Marco Pelizzone, Georg C Feigl, and Maria Izabel Kos. 2011. "Eye Movements in Response to Electrical Stimulation of the Lateral and Superior Ampullary Nerves." *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology* 120 (2):81–87.
- Hargreaves, Eric L, Geeta Rao, Inah Lee, and James J Knierim. 2005. "Major Dissociation between Medial and Lateral Entorhinal Input to Dorsal Hippocampus." *Science (New York, N.Y.)* 308 (5729):1792–94.
- Harris, L. R., H. C. Goltz, and M. J. Steinbach. 1993. "The Effect of Gravity on the Resting Position of the Cat's Eye." *Experimental Brain Research* 96 (1):107–16.
- Haslwanter, Thomas. 2002. "Mechanics of Eye Movements: Implications of the 'Orbital Revolution.'" *Annals of the New York Academy of Sciences* 956 (1):33–41.

- Heesy, Christopher P. 2008. "Ecomorphology of Orbit Orientation and the Adaptive Significance of Binocular Vision in Primates and Other Mammals." *Brain, Behavior and Evolution* 71 (1):54–67.
- Hess, B. J. M., and N. Dieringer. 1990. "Spatial Organization of the Maculo-Ocular Reflex of the Rat: Responses During Off-Vertical Axis Rotation." *European Journal of Neuroscience* 2 (11):909–19.
- Hicks, Stephen Lloyd. 2005. *Vestibular and Optokinetic Input to the Hippocampus*. Ph-D Thesis. University of Sydney.
- Hitier, M, S Besnard, G Vignaux, P Denise, and S Moreau. 2010. "The Ventrolateral Surgical Approach to Labyrinthectomy in Rats: Anatomical Description and Clinical Consequences." *Surgical and Radiologic Anatomy: SRA* 32 (9):835–42.
- Hitier, M., E. Edy, E. Salame, and S. Moreau. 2007. "Anatomie Du Nerf Facial." *EMC - Oto-Rhino-Laryngologie* 36 (1):1–16.
- Hitier, Martin. 2012. *Le Modèle de Labyrinthectomie Chez Le Rat: Anatomie, Techniques et Conséquences*. Presses Académiques Francophones.
- Hitier, Martin, Go Sato, Yan-feng Zhang, Yiwen Zheng, Stephane Besnard, Paul F. Smith, and Ian S. Curthoys. 2016. "Anatomy and Surgical Approach of Rat's Vestibular Sensors and Nerves." *Journal of Neuroscience Methods*..
- Honrubia, V., W. W. Koehn, H. A. Jenkins, and W. H. Fenton. 1982. "Visual-Vestibular Interaction: Effect of Prolonged Stimulation on the Vestibulo-Oculomotor Reflex Responses." *Experimental Neurology* 76 (2):347–60.

- Horii, A., N. Takeda, T. Mochizuki, K. Okakura-Mochizuki, Y. Yamamoto, and A. Yamatodani. 1994. "Effects of Vestibular Stimulation on Acetylcholine Release from Rat Hippocampus: An in Vivo Microdialysis Study." *Journal of Neurophysiology* 72 (2):605.
- Horii, Arata, Noah A Russell, Paul F Smith, Cynthia L Darlington, and David K Bilkey. 2004. "Vestibular Influences on CA1 Neurons in the Rat Hippocampus: An Electrophysiological Study in Vivo." *Experimental Brain Research*. 155 (2):245–50.
- Hüfner, Katharina, Carolina Binetti, Derek A. Hamilton, Thomas Stephan, Virginia L. Flanagan, Jennifer Linn, Kirsten Labudda, et al. 2011. "Structural and Functional Plasticity of the Hippocampal Formation in Professional Dancers and Slackliners." *Hippocampus* 21 (8):855–865.
- Hüfner, Katharina, Michael Strupp, Paul Smith, Thomas Brandt, and Klaus Jahn. 2011. "Spatial Separation of Visual and Vestibular Processing in the Human Hippocampal Formation." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1233 (September):177–86.
- Isu, N., W. Graf, H. Sato, K. Kushiro, M. Zakir, M. Imagawa, and Y. Uchino. 2000. "Sacculo-Ocular Reflex Connectivity in Cats." *Experimental Brain Research* 131 (3):262–268.
- Ito, M., N. Nisimaru, and M. Yamamoto. 1976. "Pathways for the Vestibulo-Ocular Reflex Excitation Arising from Semicircular Canals of Rabbits." *Experimental Brain Research* 24 (3):257–271.
- Ito, Masao. 1982. "Cerebellar Control of the Vestibulo-Ocular Reflex—around the Flocculus Hypothesis." *Annual Review of Neuroscience* 5 (1):275–297.
- Itskov, Vladimir, Carina Curto, Eva Pastalkova, and György Buzsáki. 2011. "Cell Assembly Sequences Arising from Spike Threshold Adaptation Keep Track of Time in the Hippocampus." *Journal of Neuroscience* 31 (8):2828–2834.

- Jahn, Klaus, Judith Wagner, Angela Deutschländer, Roger Kalla, Katharina Hübner, Thomas Stephan, Michael Strupp, and Thomas Brandt. 2009. "Human Hippocampal Activation during Stance and Locomotion." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1164 (1):229–35.
- Jeffery, Nathan, and Philip G. Cox. 2010. "Do Agility and Skull Architecture Influence the Geometry of the Mammalian Vestibulo-Ocular Reflex?" *Journal of Anatomy* 216 (4):496–509.
- Jin, Guang Shi, Jae Hyo Lee, Jae Hee Lee, Moon Young Lee, Min Sun Kim, Yuan Zhe Jin, Jeong Hoon Song, and Byung Rim Park. 2007. "C-Fos mRNA Expression in the Vestibular System Following Hypergravity Stimulation in Rats." *KOREAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY* 11 (1):1.
- Jones, G. M., and P. Davies. 1976. "Adaptation of Cat Vestibulo-Ocular Reflex to 200 Days of Optically Reversed Vision." *Brain Research* 103 (3):551–54.
- Jung, Min W., Sidney I. Wiener, and Bruce L. McNaughton. 1994. "Comparison of Spatial Firing Characteristics of Units in Dorsal and Ventral Hippocampus of the Rat." *Journal of Neuroscience* 14 (12):7347–7356.
- Kant, Emmanuel. 1781. "Critique de La Raison Pure, Trad." A. Tremesaygues et B. Pacaud, Paris, Puf 4.
- Kaufman, Galen D., Michael J. Mustari, Richard R. Miselis, and Adrian A. Perachio. 1996. "Transneuronal Pathways to the Vestibulocerebellum." *Journal of Comparative Neurology* 370 (4):501–523.
- Kesner, Raymond P. 2007. "Behavioral Functions of the CA3 Subregion of the Hippocampus." *Learning & Memory* 14 (11):771–781.

- Khanna, Sangeeta, and John D. Porter. 2001. "Evidence for Rectus Extraocular Muscle Pulleys in Rodents." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 42 (9):1986–1992.
- Kitajima, Naoharu, Akemi Sugita-Kitajima, Rishu Bai, Mitsuyoshi Sasaki, Hitoshi Sato, Midori Imagawa, Eiichi Kawamoto, Mamoru Suzuki, and Yoshio Uchino. 2006. "Axonal Pathways and Projection Levels of Anterior Semicircular Canal Nerve-Activated Vestibulospinal Neurons in Cats." *Neuroscience Letters* 406 (1–2):1–5.
- Kraus, Benjamin J., Mark P. Brandon, Robert J. Robinson, Michael A. Connerney, Michael E. Hasselmo, and Howard Eichenbaum. 2015. "During Running in Place, Grid Cells Integrate Elapsed Time and Distance Run." *Neuron* 88 (3):578–89.
- Kraus, Benjamin J., Robert J. Robinson, John A. White, Howard Eichenbaum, and Michael E. Hasselmo. 2013. "Hippocampal 'Time Cells': Time versus Path Integration." *Neuron* 78 (6):1090–1101.
- Kremmyda, Olympia, Katharina Hübner, Virginia L. Flanagan, Derek A. Hamilton, Jennifer Linn, Michael Strupp, Klaus Jahn, and Thomas Brandt. 2016. "Beyond Dizziness: Virtual Navigation, Spatial Anxiety and Hippocampal Volume in Bilateral Vestibulopathy." *Frontiers in Human Neuroscience*, 139.
- Krukoff, Teresa L. 1998. "C-Fos Expression as a Marker of Functional Activity in the Brain: Immunohistochemistry." In *Cell Neurobiology Techniques*, by Alan A. Boulton, Glen B. Baker, and Alan N. Bateson, 33:213–30. New Jersey: Humana Press.
- Kushiro, Keisuke, Rishu Bai, Naoharu Kitajima, Akemi Sugita-Kitajima, and Yoshio Uchino. 2008. "Properties and Axonal Trajectories of Posterior Semicircular Canal Nerve-Activated Vestibulospinal Neurons." *Experimental Brain Research* 191 (3):257–264.

- Land, Michael F. 2015. "Eye Movements of Vertebrates and Their Relation to Eye Form and Function." *Journal of Comparative Physiology A* 201 (2):195–214.
- Lee, Jae Hyo, Gyoung Wan Lee, Han Su Park, Jae Hee Lee, Dong Ok Choi, Myoung Choi, and Byung Rim Park. 2006. "Role of the Peripheral Vestibular System on Neuroplasticity Induced by Hypergravity Stimulation." *Journal of the Korean Balance Society* 5 (2):213–223.
- Li, Hongyan, Donald A. Godfrey, and Allan M. Rubin. 1995. "Comparison of Surgeries for Removal of Primary Vestibular Inputs: A Combined Anatomical and Behavioral Study in Rats." *The Laryngoscope* 105 (4):417–424.
- Lindsay, L., P. Liu, C. Gliddon, Y. Zheng, P.F. Smith, and C.L. Darlington. 2005. "Cytosolic Glucocorticoid Receptor Expression in the Rat Vestibular Nucleus and Hippocampus Following Unilateral Vestibular Deafferentation." *Experimental Brain Research* 162 (3):309–314.
- Liu, P., Y. Zheng, J. King, C. L. Darlington, and P. F. Smith. 2003. "Long-Term Changes in Hippocampal n-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunits Following Unilateral Vestibular Damage in Rat." *Neuroscience* 117 (4):965–970.
- Liu, Ping, Catherine M. Gliddon, Libby Lindsay, Cynthia L. Darlington, and Paul F. Smith. 2004. "Nitric Oxide Synthase and Arginase Expression Changes in the Rat Perirhinal and Entorhinal Cortices Following Unilateral Vestibular Damage: A Link to Deficits in Object Recognition?" *Journal of Vestibular Research* 14 (6):411–417.
- Liu, Ping, Yiwen Zheng, Jaimee King, Cynthia L. Darlington, and Paul F. Smith. 2003. "Nitric Oxide Synthase and Arginase Expression in the Vestibular Nucleus and Hippocampus Following Unilateral Vestibular Deafferentation in the Rat." *Brain Research* 966 (1):19–25.

- Lopez, C., O. Blanke, and F.W. Mast. 2012. "The Human Vestibular Cortex Revealed by Coordinate-Based Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis." *Neuroscience* 212 :159–79.
- Lopez, Christophe, and Olaf Blanke. 2011. "The Thalamocortical Vestibular System in Animals and Humans." *Brain Research Reviews* 67 (1–2):119–46.
- Lopez, Christophe, and Maya Elzière. 2017. "Out-of-Body Experience in Vestibular Disorders - A Prospective Study of 210 Patients with Dizziness." *Cortex* S0010-9452(17)30189-2.
- Lu W, Xu J, Shepherd Rk. 2005 Cochlear implantation in rats: a new surgical approach. *Hear Res* 205 : 115-22/
- Maaswinkel, Hans, Leonard E. Jarrard, and Ian Q. Whishaw. 1999. "Hippocampectomized Rats Are Impaired in Homing by Path Integration." *Hippocampus* 9 (5):553–561.
- Machado, M L, V Lelong-Boulouard, P F Smith, T Freret, B Philoxene, P Denise, and S Besnard. 2012. "Influence of Anxiety in Spatial Memory Impairments Related to the Loss of Vestibular Function in Rat." *Neuroscience* 218 (August):161–69.
- Machado, Marie-Laure, Véronique Lelong-Boulouard, Bruno Philoxene, Audrey Davis, Pierre Denise, and Stéphane Besnard. 2014. "Vestibular Loss Promotes Procedural Response during a Spatial Task in Rats." *Hippocampus* 24 (January):591–97.
- Maisey, John G. 2001. "Remarks on the Inner Ear of Elasmobranchs and Its Interpretation from Skeletal Labyrinth Morphology." *Journal of Morphology* 250 (3):236–264.
- Martin, T., B. Mauvieux, J. Bulla, G. Quarck, D. Davenne, P. Denise, B. Philoxène, and S. Besnard. 2015. "Vestibular Loss Disrupts Daily Rhythm in Rats." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 118 (3):310–18.

- McCrea, R. A., A. Strassman, and S. M. Highstein. 1987. "Anatomical and Physiological Characteristics of Vestibular Neurons Mediating the Vertical Vestibulo-Ocular Reflexes of the Squirrel Monkey." *The Journal of Comparative Neurology* 264 (4):571–94.
- Miller, S., M. Potegal, and L. Abraham. 1983. "Vestibular Involvement in a Passive Transport and Return Task." *Physiological Psychology*.
- Misslisch, H., and D. Tweed. 2001. "Neural and Mechanical Factors in Eye Control." *Journal of Neurophysiology* 86 (4):1877–1883.
- Misslisch, Hubert, and Bernhard JM Hess. 2000. "Three-Dimensional Vestibuloocular Reflex of the Monkey: Optimal Retinal Image Stabilization Versus Listing's Law." *Journal of Neurophysiology* 83 (6):3264–3276.
- Moser, Ivan, Dominique Vibert, Marco D. Caversaccio, and Fred W. Mast. 2017. "Impaired Math Achievement in Patients with Acute Vestibular Neuritis." *Neuropsychologia* 107:1.
- Nadel, Lynn. 1968. "Dorsal and Ventral Hippocampal Lesions and Behavior." *Physiology & Behavior* 3 (6):891–900.
- Neuhauser, Hannelore K. 2007. "Epidemiology of Vertigo." *Current Opinion in Neurology* 20 (1):40.
- O'Keefe, John. 1976. "Place Units in the Hippocampus of the Freely Moving Rat." *Experimental Neurology* 51 (1):78–109.
- O'Keefe, John, and Jonathan Dostrovsky. 1971. "The Hippocampus as a Spatial Map. Preliminary Evidence from Unit Activity in the Freely-Moving Rat." *Brain Research* 34 (1):171–175.
- O'Neill, Joseph, Barty Pleydell-Bouverie, David Dupret, and Jozsef Csicsvari. 2010. "Play It Again: Reactivation of Waking Experience and Memory." *Trends in Neurosciences* 33 (5):220–229.

- Oommen, Brian S., and John S. Stahl. 2008. "Eye Orientation during Static Tilts and Its Relationship to Spontaneous Head Pitch in the Laboratory Mouse." *Brain Research* 1193:57–66.
- Ossenkopp, K.P., and E.L. Hargreaves. 1993. "Spatial Learning in an Enclosed Eight-Arm Radial Maze in Rats with Sodium Arsanilate-Induced Labyrinthectomies." *Behavioral and Neural Biology* 59 (3):253–257.
- Parietti-Winkler, C., G. C. Gauchard, C. Simon, and Ph P. Perrin. 2008. "Visual Sensorial Preference Delays Balance Control Compensation after Vestibular Schwannoma Surgery." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 79 (11):1287–94.
- Pastalkova, Eva, Vladimir Itskov, Asohan Amarasingham, and György Buzsáki. 2008. "Internally Generated Cell Assembly Sequences in the Rat Hippocampus." *Science* 321 (5894):1322–1327.
- Paxinos, G, and C Watson. n.d. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates - 7th Edition*. Academic Press. Academic Press. Accessed September 10, 2017.
- Pellionisz, Andras, and Werner Graf. 1987. "Tensor Network Model of the 'Three-Neuron Vestibulo-Ocular Reflex-Arc' in Cat." *J Theor Neurobiol* 5:127–151.
- Perez Fornos, Angelica, Nils Guinand, Raymond van de Berg, Robert Stokroos, Silvestro Micera, Herman Kingma, Marco Pelizzone, and Jean-Philippe Guyot. 2014. "Artificial Balance: Restoration of the Vestibulo-Ocular Reflex in Humans with a Prototype Vestibular Neuroprosthesis." *Frontiers in Neurology* 5:66.
- Péricat, David, Anne Farina, Emilie Agavnian-Couquiaud, Christian Chabbert, and Brahim Tighilet. 2017. "Complete and Irreversible Unilateral Vestibular Loss: A Novel Rat Model of Vestibular Pathology." *Journal of Neuroscience Methods* 283 (May):83–91.

- Poucet, Bruno, Catherine Thinus-Blanc, and Robert U. Muller. 1994. "Place Cells in the Ventral Hippocampus of Rats." *Neuroreport* 5 (16):2045–2048.
- Prasad, Arjun B, Marc W Allard, and Eric D Green. 2008. "Confirming the Phylogeny of Mammals by Use of Large Comparative Sequence Data Sets." *Molecular Biology and Evolution* 25 (9):1795–1808.
- Prince, J. H., C. D. Diesem, I. Eglitis, and G. L. Ruskell. 1960. "Anatomy and Histology of the Eye and Orbit in Domestic Animals." *Anatomy and Histology of the Eye and Orbit in Domestic Animals*.
- Rancz, Ede A., Javier Moya, Florian Drawitsch, Alan M. Brichta, Santiago Canals, and Troy W. Margrie. 2015. "Widespread Vestibular Activation of the Rodent Cortex." *The Journal of Neuroscience* 35 (15):5926–34.
- Raphan, Theodore, and Bernard Cohen. 2002. "The Vestibulo-Ocular Reflex in Three Dimensions." *Experimental Brain Research* 145 (1):1–27.
- Rondi-Reig, Laure. 2015. "Le Codage de l'espace-Journal de Bord d'un Prix Nobel." *Médecine/Sciences* 31 (2):203–208.
- Ross, Muriel D. 2003. "The Evolution of Concepts of Vestibular Peripheral Information Processing: Toward the Dynamic, Adaptive, Parallel Processing Macular Model." *Acta Oto-Laryngologica* 123 (7):784–94.
- Rowland, David C., and May-Britt Moser. 2013. "Time Finds Its Place in the Hippocampus." *Neuron* 78 (6):953–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.05.039>.
- Royer, Sébastien, Anton Sirota, Jagdish Patel, and György Buzsáki. 2010. "Distinct Representations and Theta Dynamics in Dorsal and Ventral Hippocampus." *Journal of Neuroscience* 30 (5):1777–1787.

- Ruskell, Gordon L., Inga-Britt Kjellevoid Haugen, Jan Richard Bruenech, and Frans Van Der Werf. 2005. "Double Insertions of Extraocular Rectus Muscles in Humans and the Pulley Theory." *Journal of Anatomy* 206 (3):295–306.
- Russell, N.A., A. Horii, P.F. Smith, C.L. Darlington, D.K. Bilkey, and others. 2003. "Bilateral Peripheral Vestibular Lesions Produce Long-Term Changes in Spatial Learning in the Rat." *Journal of Vestibular Research* 13 (1):9–16.
- Schilling, R. 1919. "Ein Beitrag Zur Funktion Des Vestibularapparates." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 104 (3):120–156.
- Semenov, L V, and J Bures. 1989. "Vestibular Stimulation Disrupts Acquisition of Place Navigation in the Morris Water Tank Task." *Behavioral and Neural Biology* 51 (3):346–63.
- Semenov, Yevgeniy R., Robin T. Bigelow, Qian-Li Xue, Sascha du Lac, and Yuri Agrawal. 2015. "Association Between Vestibular and Cognitive Function in U.S. Adults: Data From the National Health and Nutrition Examination Survey." *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, July, glv069.
- Shaabani, Moslem, Yones Lotfi, Seyed Morteza Karimian, Mehdi Rahgozar, and Mehdi Hooshmandi. 2016. "Short-Term Galvanic Vestibular Stimulation Promotes Functional Recovery and Neurogenesis in Unilaterally Labyrinthectomized Rats." *Brain Research* 1648:152–162.
- Simpson, John I., and Werner Graf. 1981. "EYE-MUSCLE GEOMETRY AND COMPENSATORY EYE MOVEMENTS IN LATERAL-EYED AND FRONTAL-EYED ANIMALS*." *Annals of the New York Academy of Sciences* 374 (1):20–30.
- Smith, P F. 1997. "Vestibular-Hippocampal Interactions." *Hippocampus* 7 (5):465–71..
- Smith, P. F. 2012. "Dyscalculia and Vestibular Function." *Medical Hypotheses* 79 (4):493–96.

- Smith, Paul F. 2017. "The Vestibular System and Cognition:" *Current Opinion in Neurology* 30 (1):84–89.
- Smith, Paul F, Cynthia L Darlington, and Yiwen Zheng. 2010. "Move It or Lose It--Is Stimulation of the Vestibular System Necessary for Normal Spatial Memory?" *Hippocampus* 20 (1):36–43.
- Smith, Paul F., Cynthia L. Darlington, and Yiwen Zheng. 2015. "The Effects of Complete Vestibular Deafferentation on Spatial Memory and the Hippocampus in the Rat: The Dunedin Experience." *Multisensory Research* 28 (5–6):461–485.
- Smith, Paul F, Lisa H Geddes, Jean-Ha Baek, Cynthia L Darlington, and Yiwen Zheng. 2010. "Modulation of Memory by Vestibular Lesions and Galvanic Vestibular Stimulation." *Frontiers in Neurology* 1:141.
- Smith, Paul F, Yiwen Zheng, Arata Horii, and Cynthia L Darlington. 2005. "Does Vestibular Damage Cause Cognitive Dysfunction in Humans?" *Journal of Vestibular Research: Equilibrium & Orientation* 15 (1):1–9.
- Smith, P.F., A. Horii, N. Russell, D.K. Bilkey, Y. Zheng, P. Liu, D.S. Kerr, and C.L. Darlington. 2005. "The Effects of Vestibular Lesions on Hippocampal Function in Rats." *Progress in Neurobiology* 75 (6):391–405.
- Solstad, Trygve, Charlotte N. Boccara, Emilio Kropff, May-Britt Moser, and Edvard I. Moser. 2008. "Representation of Geometric Borders in the Entorhinal Cortex." *Science* 322 (5909):1865–1868.
- Staab, Jeffrey P., Annegret Eckhardt-Henn, Arata Horii, Rolf Jacob, Michael Strupp, Thomas Brandt, and Adolfo Bronstein. 2017. "Diagnostic Criteria for Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD): Consensus Document of the Committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society." *Journal of Vestibular Research: Equilibrium & Orientation* 27 (4):191–

- Stiles, Lucy, and Paul F. Smith. 2015. "The Vestibular–basal Ganglia Connection: Balancing Motor Control." *Brain Research* 1597:180–188.
- Strien, N. M. van, N. L. M. Cappaert, and M. P. Witter. 2009. "The Anatomy of Memory: An Interactive Overview of the Parahippocampal–hippocampal Network." *Nature Reviews Neuroscience* 10 (4):272–82.
- SUZUKI, J I, and B COHEN. 1964. "HEAD, EYE, BODY AND LIMB MOVEMENTS FROM SEMICIRCULAR CANAL NERVES." *Experimental Neurology* 10 (November):393–405.
- Suzuki, Jun-Ichi, Bernard Cohen, and M. B. Bender. 1964. "Compensatory Eye Movements Induced by Vertical Semicircular Canal Stimulation." *Experimental Neurology* 9 (2):137–160.
- Taube, J.S. 1998. "Head Direction Cells and the Neurophysiological Basis for a Sense of Direction." *Progress in Neurobiology* 55 (3):225–256.
- . 2007. "The Head Direction Signal: Origins and Sensory-Motor Integration." *Annu. Rev. Neurosci.* 30:181–207.
- Thompson, Lara A, Csilla Haburcakova, Wangsong Gong, Daniel J Lee, Conrad Wall 3rd, Daniel M Merfeld, and Richard F Lewis. 2012. "Responses Evoked by a Vestibular Implant Providing Chronic Stimulation." *Journal of Vestibular Research: Equilibrium & Orientation* 22 (1):11–15.
- Thurtell, Matthew J., Mikhail Kunin, and Theodore Raphan. 2000. "Role of Muscle Pulleys in Producing Eye Position-Dependence in the Angular Vestibuloocular Reflex: A Model-Based Study." *Journal of Neurophysiology* 84 (2):639–50.
- Tighilet, Brahim, Jean Michel Brezun, Gustave Dit Duflo Sylvie, Céline Gaubert, and Michel Lacour. 2007. "New Neurons in the Vestibular Nuclei Complex after Unilateral Vestibular Neurectomy in the Adult Cat." *European Journal of Neuroscience* 25 (1):47–58.

- Toda, Hiroki, Clement Hamani, Adrian P. Fawcett, William D. Hutchison, and Andres M. Lozano. 2008. "The Regulation of Adult Rodent Hippocampal Neurogenesis by Deep Brain Stimulation."
- Tokumasu, K, K Goto, and B Cohen. 1969. "Eye Movements from Vestibular Nuclei Stimulation in Monkeys." *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology* 78 (5):1105–19.
- Tokumasu, K., J. I. Suzuki, and K. Goto. 1971. "A Study of the Current Spread on Electric Stimulation of the Individual Utricular and Ampullary Nerves." *Acta Oto-Laryngologica* 71 (1–6):313–318.
- Tolman, Edward C. 1948. "Cognitive Maps in Rats and Men." *Psychological Review* 55 (4):189.
- Tucker, Vance A. 2000. "The Deep Fovea, Sideways Vision and Spiral Flight Paths in Raptors." *Journal of Experimental Biology* 203 (24):3745–3754.
- Uchino, Dr Y., S. Suzuki, and S. Watanabe. 1980. "Vertical Semicircular Canal Inputs to Cat Extraocular Motoneurons." *Experimental Brain Research* 41 (1):45–53.
- Uchino, Yoshio, and Keisuke Kushiro. 2011. "Differences between Otolith- and Semicircular Canal-Activated Neural Circuitry in the Vestibular System." *Neuroscience Research* 71 (4):315–27. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2011.09.001>.
- Van Strien, N. M., N. L. M. Cappaert, and M. P. Witter. 2009. "The Anatomy of Memory: An Interactive Overview of the Parahippocampal–hippocampal Network." *Nature Reviews Neuroscience* 10 (4):272–282.
- Vignaux, G, C Chabbert, S Gaboyard-Niay, C Travo, M L Machado, P Denise, F Comoz, et al. 2012a. "Evaluation of the Chemical Model of Vestibular Lesions Induced by Arsanilate in Rats." *Toxicology and Applied Pharmacology* 258 (1):61–71.
- . 2012b. "Evaluation of the Chemical Model of Vestibular Lesions Induced by Arsanilate in Rats." *Toxicology and Applied Pharmacology* 258 (1):61–71.

- Vignaux, Guillaume, Stéphane Besnard, Jean Ndong, Bruno Philoxène, Pierre Denise, and Florent Elefteriou. 2013. "Bone Remodeling Is Regulated by Inner Ear Vestibular Signals." *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 28 (10):2136–44.
- Vitte, E, C Derosier, Y Caritu, A Berthoz, D Hasboun, and D Soulié. 1996. "Activation of the Hippocampal Formation by Vestibular Stimulation: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study." *Experimental Brain Research*. 112 (3):523–26.
- Wackym, P. Ashley, Carey D. Balaban, Heather T. Mackay, Scott J. Wood, Christopher J. Lundell, Dale M. Carter, and David A. Siker. 2016. "Longitudinal Cognitive and Neurobehavioral Functional Outcomes before and after Repairing Otic Capsule Dehiscence." *Otology & Neurotology* 37 (1):70.
- Wada, Yoshiro, Yasushi Kodaka, and Kenji Kawano. 2008. "Vertical Eye Position Responses to Steady-State Sinusoidal Fore-Aft Head Translation in Monkeys." *Experimental Brain Research* 185 (1):75–86.
- Waele, C. De, W. Graf, P. Josset, and P. P. Vidal. 1989. "A Radiological Analysis of the Postural Syndromes Following Hemilabyrinthectomy and Selective Canal and Otolith Lesions in the Guinea Pig." *Experimental Brain Research* 77 (1):166–82.
- Wall, Conrad, 3rd, Maria Izabel Kos, and Jean-Philippe Guyot. 2007. "Eye Movements in Response to Electric Stimulation of the Human Posterior Ampullary Nerve." *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology* 116 (5):369–74.
- Wallace, D.G., D.J. Hines, S.M. Pellis, and I.Q. Wishaw. 2002. "Vestibular Information Is Required for Dead Reckoning in the Rat." *The Journal of Neuroscience* 22 (22):10009–10017.

- Watanabe, E. 1984. "Neuronal Events Correlated with Long-Term Adaptation of the Horizontal Vestibulo-Ocular Reflex in the Primate Flocculus." *Brain Research* 297 (1):169–74.
- Watt, D. G. D. 1997. "Pointing at Memorized Targets during Prolonged Microgravity." *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 68 (2):99–103.
- Whishaw, Ian Q., Jean-Christophe Cassel, and L. E. Jarrad. 1995. "Rats with Fimbria-Fornix Lesions Display a Place Response in a Swimming Pool: A Dissociation between Getting There and Knowing Where." *The Journal of Neuroscience* 15 (8):5779–5788.
- Whishaw, Ian Q., Hans Maaswinkel, Claudia LR Gonzalez, and Bryan Kolb. 2001. "Deficits in Allothetic and Idiothetic Spatial Behavior in Rats with Posterior Cingulate Cortex Lesions." *Behavioural Brain Research* 118 (1):67–76.
- Wurthmann, Sebastian, Steffen Naegel, Benedict Schulte Steinberg, Nina Theysohn, Hans-Christoph Diener, Christoph Kleinschnitz, Mark Obermann, and Dagny Holle. 2017. "Cerebral Gray Matter Changes in Persistent Postural Perceptual Dizziness." *Journal of Psychosomatic Research* 103:95–101.
- Yamamoto, M., I. Shimoyama, and S. M. Highstein. 1978. "Vestibular Nucleus Neurons Relaying Excitation from the Anterior Canal to the Oculomotor Nucleus." *Brain Research* 148 (1):31–42.
- Yates, B J. 1998. "Autonomic Reaction to Vestibular Damage." *Otolaryngology--Head and Neck Surgery* 119 (1):106–12.
- Yates, Bill J., and Adolfo M. Bronstein. 2005. "The Effects of Vestibular System Lesions on Autonomic Regulation: Observations, Mechanisms, and Clinical Implications." *Journal of Vestibular Research* 15 (3):119–29.


- Yushkevich, Paul A., Joseph Piven, Heather Cody Hazlett, Rachel Gimpel Smith, Sean Ho, James C. Gee, and Guido Gerig. 2006. "User-Guided 3D Active Contour Segmentation of Anatomical Structures: Significantly Improved Efficiency and Reliability." *Neuroimage* 31 (3):1116–1128.
- Zhang, X., M. Zakir, H. Meng, H. Sato, and Y. Uchino. 2001. "Convergence of the Horizontal Semicircular Canal and Otolith Afferents on Cat Single Vestibular Neurons." *Experimental Brain Research* 140 (1):1–11.
- Zheng, Y., S. Balabhadrapatruni, C. Masumura, O. Munro, C.L. Darlington, and P.F. Smith. 2009. "Bilateral Vestibular Deafferentation Causes Deficits in a 5-Choice Serial Reaction Time Task in Rats." *Behavioural Brain Research* 203 (1):113–117.
- Zheng, Y., C.L. Darlington, and P.F. Smith. 2004. "Bilateral Labyrinthectomy Causes Long-Term Deficit in Object Recognition in Rat." *Neuroreport* 15 (12):1913–16.
- . 2006. "Impairment and Recovery on a Food Foraging Task Following Unilateral Vestibular Deafferentation in Rats." *Hippocampus* 16 (4):368–378.
- Zheng, Y., M. Goddard, C.L. Darlington, and P.F. Smith. 2007. "Bilateral Vestibular Deafferentation Impairs Performance in a Spatial Forced Alternation Task in Rats." *Hippocampus* 17 (4):253–256.
- Zheng, Y., A. Horii, I. Appleton, C. L. Darlington, and P. F. Smith. 2001. "Damage to the Vestibular Inner Ear Causes Long-Term Changes in Neuronal Nitric Oxide Synthase Expression in the Rat Hippocampus." *Neuroscience* 105 (1):1–5.
- Zheng, Y., P.F. Smith, and C.L. Darlington. 1999a. "Noradrenaline and Serotonin Levels in the Guinea Pig Hippocampus Following Unilateral Vestibular Deafferentation." *Brain Research* 836 (1–2):199–202.

- . 1999b. "Subregional Analysis of Amino Acid Levels in the Guinea Pig Hippocampus Following Unilateral Vestibular Deafferentation." *Journal of Vestibular Research* 9 (5):335–346.
- Zheng, Yiwen, Ian M. Appleton, Paul F. Smith, and Cynthia L. Darlington. 2000. "Subregional Variation in the Effects of Unilateral Vestibular Deafferentation on Nitric Oxide Synthase Activity and Nitrite Formation in the Guinea Pig Hippocampus." *Neuroscience Research Communications* 27 (2):109–116.
- Zheng, Yiwen, Sangeeta Balabhadrapatruni, Jean Ha Baek, Phoebe Chung, Catherine Gliddon, Ming Zhang, Cynthia L. Darlington, et al. 2012. "The Effects of Bilateral Vestibular Loss on Hippocampal Volume, Neuronal Number, and Cell Proliferation in Rats." *Frontiers in Neurology* 3.
- Zheng, Yiwen, Irene Cheung, and Paul F. Smith. 2012. "Performance in Anxiety and Spatial Memory Tests Following Bilateral Vestibular Loss in the Rat and Effects of Anxiolytic and Anxiogenic Drugs." *Behavioural Brain Research* 235 (1):21–29.
- Zheng, Yiwen, Lisa Geddes, Go Sato, Lucy Stiles, Cynthia L. Darlington, and Paul F. Smith. 2014. "Galvanic Vestibular Stimulation Impairs Cell Proliferation and Neurogenesis in the Rat Hippocampus but Not Spatial Memory." *Hippocampus* 24 (5):541–552.
- Zheng, Yiwen, Matthew Goddard, Cynthia L Darlington, and Paul F Smith. 2009. "Long-Term Deficits on a Foraging Task after Bilateral Vestibular Deafferentation in Rats." *Hippocampus* 19 (5):480–86.
- Zhu, Qing, Rubin Wang, and Ziyin Wang. 2013. "A Cognitive Map Model Based on Spatial and Goal-Oriented Mental Exploration in Rodents." *Behavioural Brain Research*, June.

Annexes

12 Etude des champs de potentiel locaux dans l'hippocampe par monoélectrode après stimulation vestibulaire sélective

Functional relations between the vestibular system and the hippocampus
 Y. F. ZHANG¹, G. Sato^{1,2}, M. Hitier^{1,3}, Y. Zheng¹, P. Denise³, S. Besnard³, and P. F. Smith¹
¹Department of Pharmacology and Toxicology, University of Otago, Dunedin, New Zealand
²Department of Otolaryngology, University of Tokushima, Tokushima, Japan
³Inserm Comete U1075, Caen, France



Introduction

Clinical data demonstrate that people with a damaged vestibular system, the sensory organ of equilibrium located within the inner ear, exhibit disorders of spatial memory (Hanes & Mccollum, 2006). The vestibular system also plays an important role in spatial memory in a rodent model. In addition, the spatial memory impairment in rodents with vestibular lesions appears to be correlated with structural changes in the hippocampus (Smith *et al.*, 2010). However, the evidence of vestibulo-hippocampal connections is still weak (Cuthbert *et al.*, 2000). This study aimed to explore the functional connections between the vestibular system and the hippocampus.

Fig. 1. Putative vestibulo-hippocampal connections

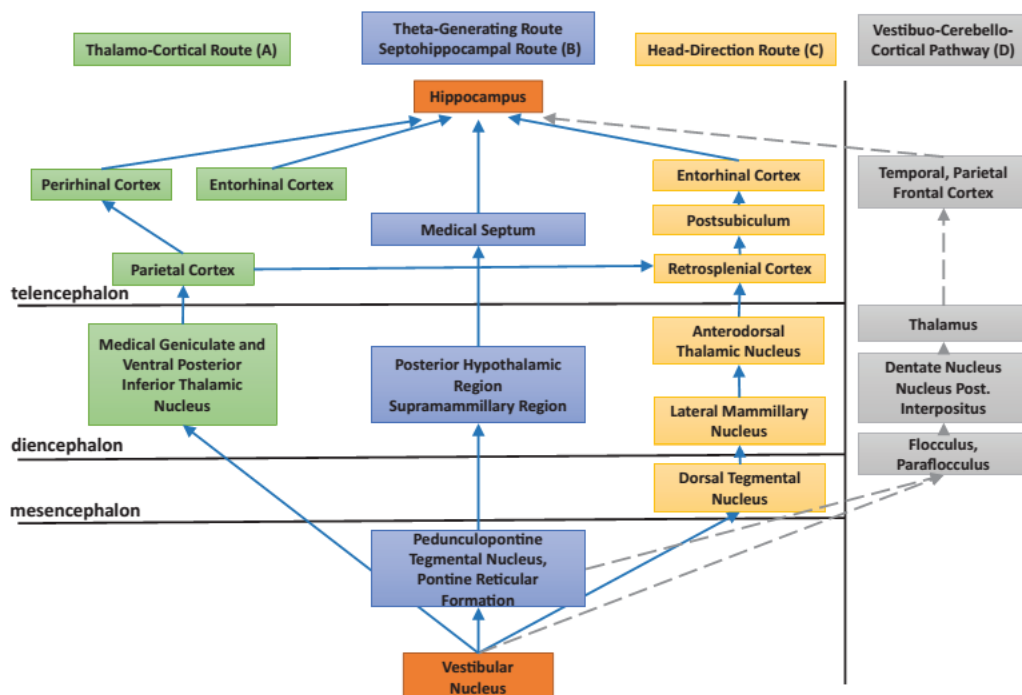


Fig. 1. Putative pathways from vestibular nucleus to the hippocampus thus could contribute to spatial memory and accurate navigation. This is the summary of pathways from electrophysiological and tracer studies in rodents. adapted from Hufner *et al.*, 2007.

General Methods

Animal surgery

Male Wistar rats (270-400 g) were anaesthetised with fentanyl (0.2 mg / kg) domitor (0.5 mg/kg) and Atropine (0.05 mg/kg) (s.c.). Deep anaesthesia was maintained by a regular top up of fentanyl and domitor every three hours.

Electrical stimulation

The sensory organs, i.e. the anterior ampulla, posterior ampulla, lateral ampulla, utricle and saccule, of the vestibular system were carefully exposed (fig. 2a.). The biphasic electrical pulse / trains (1 to 200 pulses) were applied to the individual sensory organs at various intensities (50 to 400 μ A) and frequencies (50 to 400 Hz) through a bipolar electrode.

Recording

Using teflon coated stainless steel wire (0.005"), the local field potential (LFP) recordings were obtained from ipsilateral and contralateral CA1 and CA3 regions of the hippocampus (Fig. 2b). The same electrodes were used to record electrocorticography (ECoG) above the hippocampus. Average LFP/ECoG waveforms were calculated with Spike2 (CED). The movements of both eyes were monitored to confirm effective vestibular stimulation. The videos of the animals eye movements were synchronised with the vestibular stimulation by using Spike2 (CED).

Immunohistochemistry

Thirty minutes after the last stimulation, the rats' brains were perfusion-fixed. Brain sections (40 μ m) were labelled for active cFos proteins.

Data analysis

The average LFP of 20-min recordings was created with a Spike2 built-in function. The amplitude and the latency of the LFP was detected and measured using custom Matlab programs.

Fig. 2. Vestibular system & hippocampus

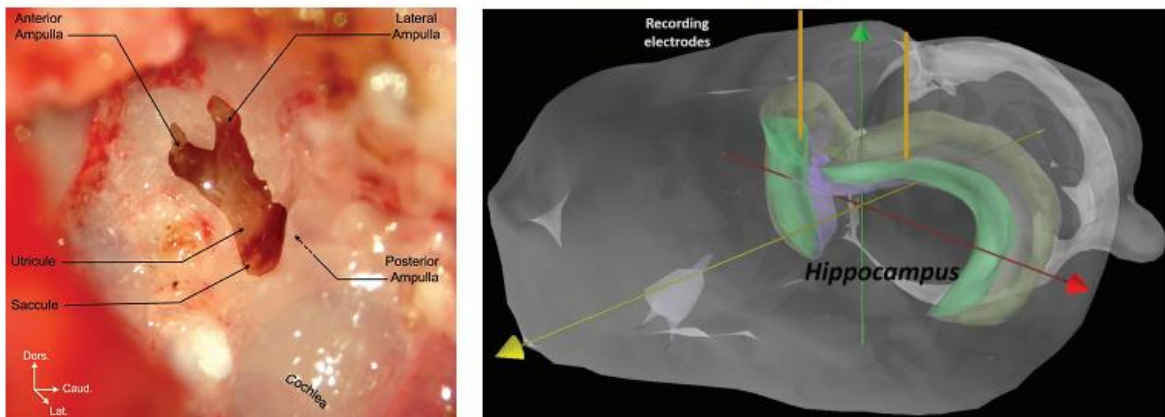


Fig. 2. The stimulating and recording regions in the experiment. Inner ear is carefully exposed for the selective stimulation of individual sensory organs (left). LFP is recorded in the ipsilateral and contralateral hippocampus (right).

Results

Fig. 3. LFP in the hippocampus

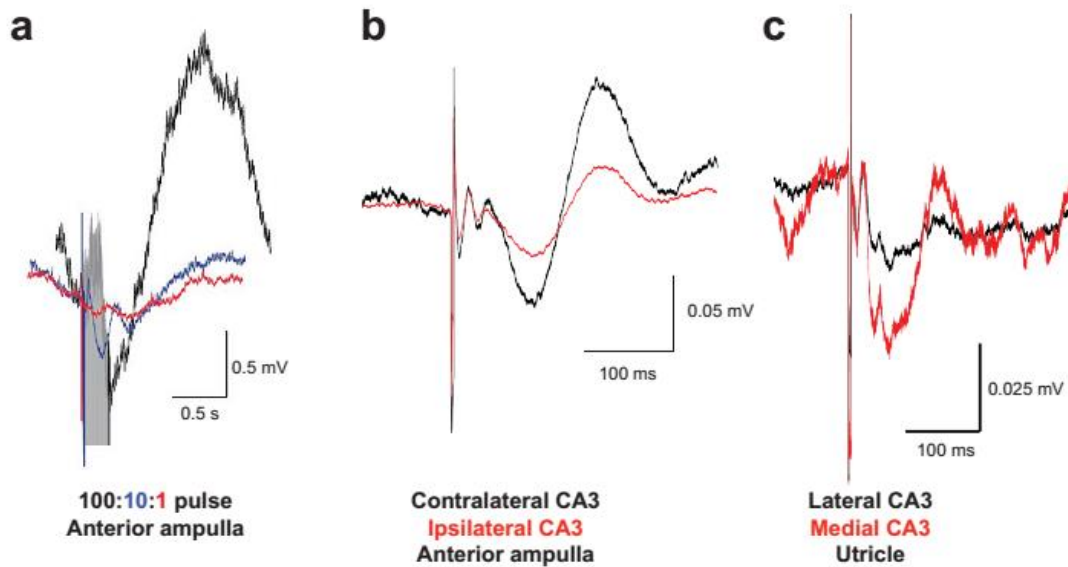


Fig. 3. Stimulating individual vestibular sensory organ evoked LFP responses in the hippocampus. The traces are average of LFP of 100 sweeps. (a) The LFP response in the hippocampus induced by a single pulse showed same latency as those induced by 10 or 100 pulses at anterior ampulla. (b) LFP response in the contralateral CA3 is larger than in the ipsilateral CA3 when single pulse applied to anterior ampulla. (c) LFP response in the medial CA3 showed larger amplitude than lateral CA3 when single electrical pulse applied to utricle.

Fig. 4. cFos expression in the hippocampus

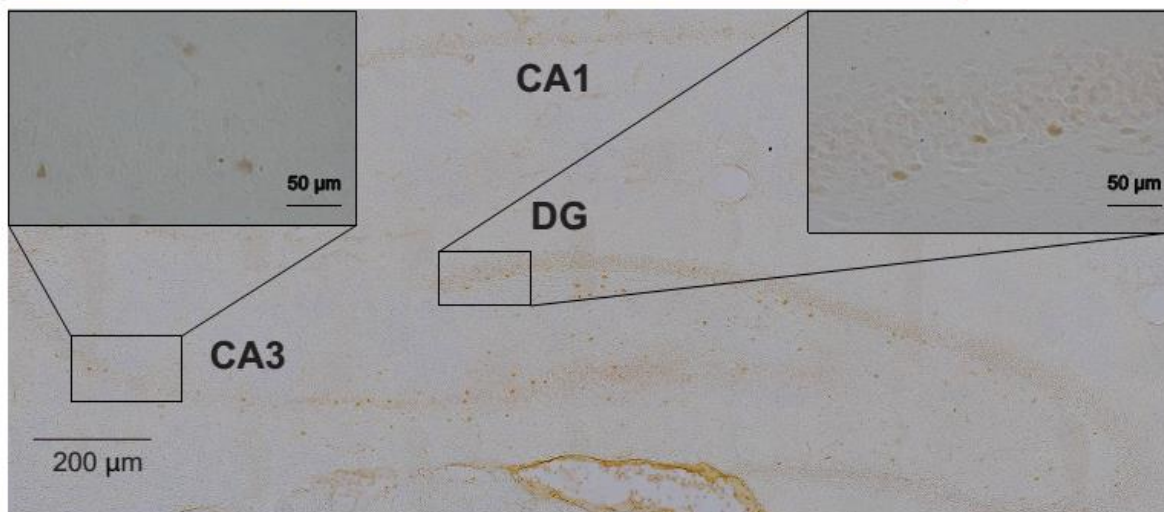


Fig. 4. Fos expression in ipsilateral hippocampus after utricle stimulation. Using stereology, a total of 2240 cFos positive cells were found in the DG, 952 cells in the CA1, and 2776 cells in the CA3. Dorsal hippocampus showed more cFos positive cells than ventral hippocampus (DG: dorsal / ventral = 5.5, CA: dorsal / ventral = 7.4).

Conclusions

1. Electrical stimulation of the individual vestibular organs induced short latency (21.4 ± 1.2 ms (mean \pm S.E.M., n=14) LFP event in the hippocampus.
2. Contralateral hippocampus might have richer connection with the vestibular system than ipsilateral hippocampus. There might be more projections from vestibular system to the medial than lateral hippocampus.
3. cFos expression demonstrated that selective stimulation in the vestibular system activated hippocampal cells. The dorsal hippocampus might have a stronger connection with the vestibular system.

References

- Cuthbert PC, Gilchrist DP, Hicks SL, MacDougall HG, Curthoys IS (2000) Electrophysiological evidence for vestibular activation of the guinea pig hippocampus. *NeuroReport* 11:1443-1447.
- Hanes DA, McCollum G (2006) Cognitive-vestibular interactions: a review of patient difficulties and possible mechanisms. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation* 16:75-91.
- Hufner K, Hamilton DA, Kalla R, Stephan T, Glasauer S, Ma J, Bruning R, Markowitsch HJ, Labudda K, Schichor C, Strupp M, Brandt T (2007) Spatial memory and hippocampal volume in humans with unilateral vestibular deafferentation. *Hippocampus* 17:471-485.
- Smith PF, Darlington CL, Zheng Y (2010) Move it or lose it--is stimulation of the vestibular system necessary for normal spatial memory? *Hippocampus* 20:36-43.

This research was supported by the Royal Society of NZ Marsden fund, and the Marie Curie International Research Staff Exchange Scheme Fellowship within the 7th European Community Framework Programme

Ce travail a été présenté en communication affichée au l'Austral-Asia Conference in Brain Research
Queenstown, NZ, 26 August 2013

13 Mapping des potentiel de champs électrique de champs locaux dans l'hippocampe par multiélectrode après stimulation vestibulaire sélective

La stimulation vestibulaire sélective était réalisée comme décrite dans l'étude 7.

Les potentiels électrique de champs locaux étaient enregistré dans l'hippocampe par 16 électrodes simultanées.

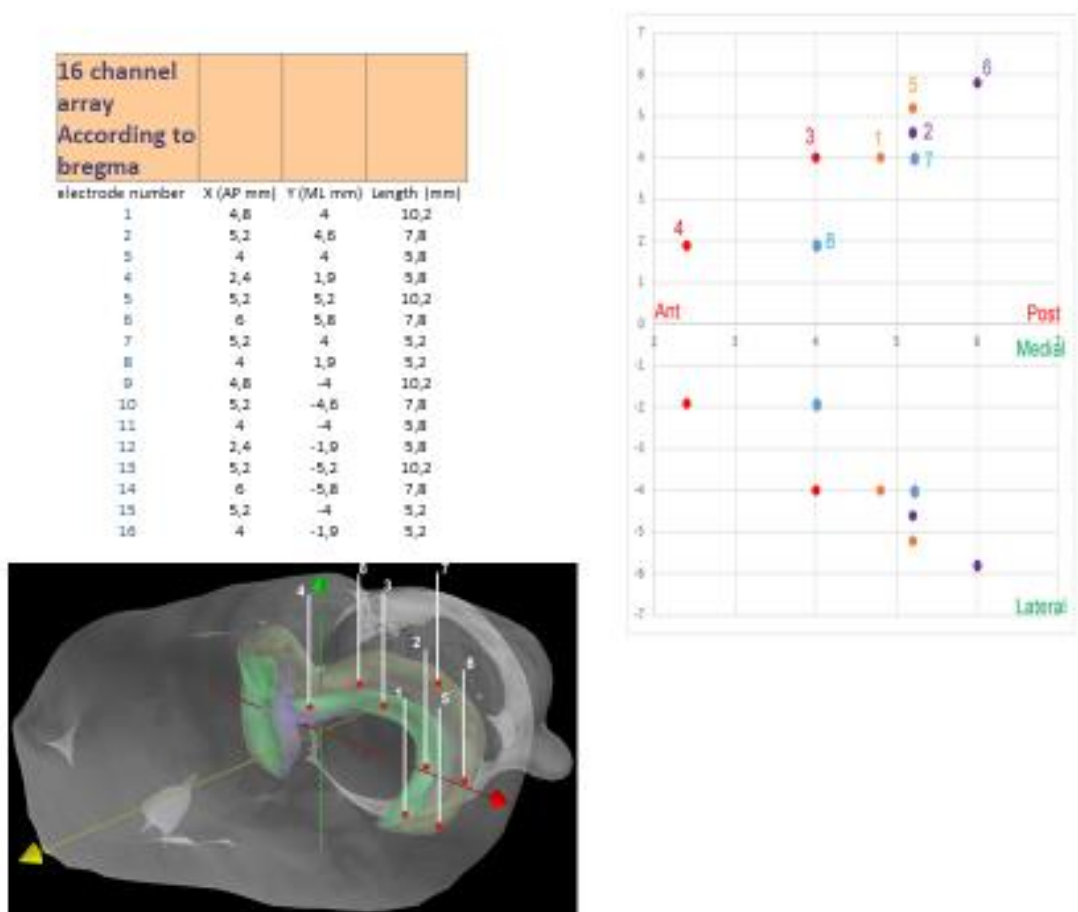


Figure 97: Localisation des 16 électrodes implantés dans la région hippocampique du rat (distance en mm par rapport au bregma)

Les résultats préliminaires évoquent que les influx vestibulaires hippocampiques proviennent de tous les senseurs vestibulaires et se transmettent aux hippocampes bilatéraux avec une latence supérieure à 20 ms. Le profil des champs de potentiels locaux reste assez semblable entre les différentes électrodes. La réponse est sensiblement plus ample pour les senseurs otolithiques comparés aux senseurs canaux.

La réponse hippocampique lors de la stimulation des senseurs vestibulaire est différente de celle observée lors de stimulation cochléaire.