

마우스 공간지각과 기억 형성에 미치는 전정 유래 정보의 규명

한규철¹, 김민범², 김미주²

¹가천대학교 길병원 이비인후과, ²가톨릭관동대학교 의과대학 이비인후과학교실

Identification of Vestibular Organ Originated Information on Spatial Memory in Mice

Gyu Cheol Han¹, Minbum Kim², Mi Joo Kim²

¹Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Gachon University of Medicine and Science, Graduate School of Medicine, Incheon, Korea; ²Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Catholic Kwandong University, International St. Mary's Hospital, Incheon, Korea

• Received Nov 5, 2018
 Revised Dec 1, 2018
 Accepted Dec 2, 2018

• Corresponding Author:
 Mi Joo Kim
 Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Catholic Kwandong University of Medicine and Science, International St. Mary's Hospital, Simgok-ro 100gil 25, Seo-gu, Incheon 22711, Korea
 Tel: +82-32-290-3056
 Fax: +82-32-290-3055
 E-mail: mijookimmd@gmail.com
 ORCID code:
<https://orcid.org/0000-0002-1758-0772>

• Copyright © 2018 by
 The Korean Balance Society.
 All rights reserved.

• This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Objectives: We aimed to study the role of vestibular input on spatial memory performance in mice that had undergone bilateral surgical labyrinthectomy, semicircular canal (SCC) occlusion and 4G hypergravity exposure.

Methods: Twelve to 16 weeks old ICR mice (n=30) were used for the experiment. The experimental group divided into 3 groups. One group had undergone bilateral chemical labyrinthectomy, and the other group had performed SCC occlusion surgery, and the last group was exposed to 4G hypergravity for 2 weeks. The movement of mice was recorded using camera in Y maze which had 3 radial arms (35 cm long, 7 cm high, 10 cm wide). We counted the number of visiting arms and analyzed the information of arm selection using program we developed before and after procedure.

Results: The bilateral labyrinthectomy group which semicircular canal and otolithic function was impaired showed low behavioral performance and spacial memory. The semicircular canal occlusion with CO₂ laser group which only semicircular canal function was impaired showed no difference in performance activity and spatial memory. However the hypergravity exposure group in which only otolithic function impaired showed spatial memory function was affected but the behavioral performance was spared. The impairment of spatial memory recovered after a few days after exposure in hypergravity group.

Conclusions: This spatial memory function was affected by bilateral vestibular loss. Space-related information processing seems to be determined by otolithic organ information rather than semicircular canals. Due to otolithic function impairment, spatial learning was impaired after exposure to gravity changes in animals and this impaired performance was compensated after normal gravity exposure.

Res Vestib Sci 2018;17(4):134-141

Keywords: Hypergravity; Spatial learning; Mouse; Vestibular lesion; Behavior

서 론

전정기관은 반고리관과 이석기관으로 구성된다. 반고리관은 각가속도의 변화량에 반응해서 몸의 회전을 감지하고, 이석기관은 중력에 반응해서 몸의 기울어짐과 수평-수직 이동에 관여한다. 포유류는 다양한 전정기원 신호를 공간지각과 기억의 정보로써 활용될 것으로 추정해왔다[1-3].

반고리관에 비해 이석기관의 정보는 다면화된 정보를 제공하고 입체적인 해석을 필요로 한다. 따라서 최근 각광을 받고 있는 인공전정 개발에서도 이석기관을 대체하는 기술이 가장 느린 발전을 보인다. 그럼에도 불구하고 말초감각기관을 모방하는 시도와 별개로 그 정보들의 중추신경계에서 쓰임과 활용범위가 명확하지 않은 것은 향후 인공전정 개발에 큰 난제로 작용할 것으로 예상된다.

전정기관이 손상된 설치류에서 공간지각능력이 감소한 것으로 보고된 바가 있고 해마(hippocampus)에 생화학적 변화를 동반한다는 것이 밝혀졌다[4]. 또한 전정신경절제술(vestibular neurectomy)을 시행 받은 환자들이 공간지각 장애와 해마의 위축이 관찰된다는 보고가 있다. 이런 사실들은 전정기관 유래 위치 정보가 객체의 공간지각 및 기억 형성에 관여한다는 명제를 제시할 수 있다[5-7]. 따라서 이 연구에서는 일측 혹은 양측반고리관과 이석기관의 전정정보 변화에 따른 공간지각의 차이를 규명하여 각 전정정보의 역할과 쓰임새를 보다 명확히 하고자 한다. 전정정보를 더 체계적으로 분석하기 위해 중력 변화, 양측미로절제술, 반고리관 폐쇄수술 등의 술식을 이용했으며 향후 생화학적 변화 량의 추적을 위해 대상 동물은 마우스를 이용해서 공간지각 및 기억 변화를 정량화해서 비교하였다.

대상 및 방법

1. 실험 동물

12-16주령의 ICR 마우스(ICR, Narabiotec, Seoul, Korea)를 사용했다. 암수 비율은 1:1이었으며 몸무게는 22-25 g이었다. 동물에게 가해지는 모든 수술과 실험 프로토콜은 가천대학교 동물실험윤리위원회의 허가와 권고를 준수했다.

총 30마리의 마우스를 10마리씩 3개의 실험군으로 나누었고 첫 번째 실험군은 양측미로절제술로 양측반고리관과 이석기관의 기능을 모두 손상시켰다. 두 번째 실험군은 CO₂ laser로 양측반고리관의 폐쇄를 유도해서 반고리관의

기능을 손상시킨 반면 이석기관의 기능은 보존했다. 세 번째 실험군은 원심분리기 모양의 회전기로 과중력을 유도해서 이석기관 기능의 변화만 유도하고 반고리관 기능은 보존했다.

2. 실험 방법

미로절제술은 이소푸르란(Aerane, O₂ 5 L/min: 2.0, Ilsung Pharm. Co., Seoul, Korea)을 이용한 흡입 마취 아래 시행했다. 이개로부터 0.5 cm 후방에 1 cm 길이의 수직 절개를 했다. 연조직과 근육을 박리하여 측반고리관과 후반고리관을 찾아 치과용 드릴로 천공술을 시행했다. 림프액의 누출을 확인하고 천공 부위를 전방으로 확장하여 전정부의 측벽을 개방하였다. 림프액의 누출이 더 이상 없을 때까지 지속적으로 흡인을 시행한 후에 상처를 봉합했다.

CO₂ 레이저를 이용한 반고리관 폐쇄술은 미로절제술과 동일한 방법으로 측반고리관과 후반고리관을 노출시켜서 superpulse 모드로 1W 크기로 조사하고 상처를 봉합했다. 본 기술의 결과는 수술 1주일 후 레이저 조사부위에 고에너지로 인한 염증 변화를 Hematoxylin and eosin stain 조직 염색으로 확인했다. 전정기능의 변화는 정현파(sinusoidal harmonic acceleration, SHA) 회전자극 검사와 step velocity test에서 각각 이득과 시간상수가 감소된 것을 확인했고 탈수직축회전검사(off vertical axis rotation, OVAR)로 이석기능이 정상임을 확인했다.

과중력 자극은 4개의 arm (길이 0.7 m)으로 구성된 원심분리기 형태의 중력자극기를 제작했으며 4G 과중력 조건에서 2주일 동안 사육(하루 23시간, 1시간 휴식 및 케이지 청소, 먹이 및 물 공급) (Fig. 1)한 후에 SHA, step velocity, OVAR 등의 전정기능검사를 통해 반고리관의 기능은 보존되고 이석기관의 기능만이 감소된 것을 확인했다.

3. Y-maze 검사

공간 인지 및 기억 능력을 객관적-정량적으로 측정하기 위해 Y-maze를 이용했다. 각 arm 사이의 각도는 120°였으며 arm의 길이는 35 cm, 높이는 7 cm, 넓이는 10 cm였다. 전체 Y-maze는 LED 램프(LED Circle Ceiling Light Lamp White Warm white 12W)로 간접 조명을 해서 균일한 조도를 유지했고, 카메라(FMVU-03MTC-CS, Point grey, Richmond, Canada)에 TV Lens (1/3 inch, 4 mm 1:1.2 CS)를 장착하여

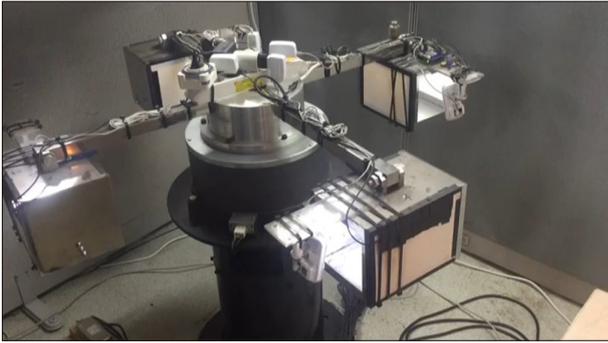


Fig. 1. Centrifugal rotator for hypergravity (HG). Animals were exposed to HG in a centrifuge with 4 horizontal arms (length, 0.8 m) and ventilated free-swinging gondolas situated at the end of the arms. Each gondola contained one cages (0.3 m long, 0.4 m high, 0.3 m wide). The HG vector was perpendicular to the bottom of the cages and had a magnitude of 4G (angular velocity, 3.18 rad/sec; tilt of the gondolas, 0.578°). The mice were rotated in animal rotator for 22 hours a day and rested during stop of rotation in 1G for 2 weeks. A camera in each gondola allowed observation of the animals. Cages were cleaned every day and turned clockwise.

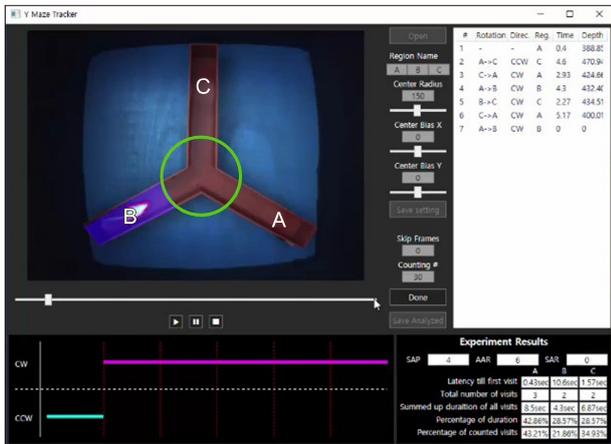


Fig. 2. Y-maze and analyzing program. The Y-maze consisted of symmetrical 3 arms (35 cm long, 7 cm, high, 10 cm wide). The performance was evaluated by spontaneous alteration test: the number of visit each arms & 2. Place recognition test. The movement of mouse was recorded on the camera fixed to top of the maze. We developed the program to analyze the movement of mouse in Y-maze. The total number of ABC arm entries and alternation behavior were recorded using a video camera and the program.

752×480 크기와 60 FPS 속도로 촬영했다. 마우스의 움직임은 5분 동안 녹화했고 open CV를 기반으로 자체 개발한 비디오 분석용 프로그램(Korean copyright commission;

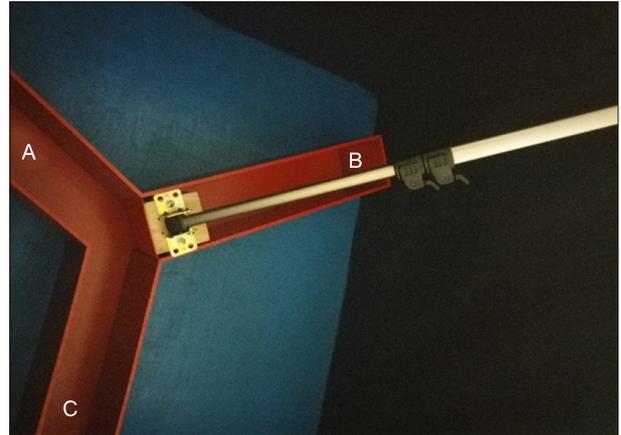


Fig. 3. Place recognition test. Spatial memory was assessed by place recognition test. The task consisted of 2 steps. Mouse was placed and allowed to explore the maze in which B arm blocked so the mouse could explore only A and C arm for space memory training for 3 minutes. After the training time, the mouse was placed in the maze with the 3 arms open and was allowed to explore the maze freely for 6 minutes. If the mouse is normal spatial perception, the mouse should visit B new arm more because mouse has affinity to new place.

2018-006081)으로 마우스가 미로에서 각 arm으로 어떻게 움직이는지 분석했다(Fig. 2).

마우스가 새로운 곳에 호기심을 보이는 친화성이 높은 특성을 고려하여 2가지 실험을 진행했다. 첫 번째 실험은 spontaneous alteration (SA) 실험으로 5분 동안 미로의 각 arm으로 마우스가 들어간 횟수를 확인해서 3번 연속으로 각기 다른 arm으로 들어간 횟수를 측정하는 spontaneous alteration performance (SAP); 2번 연속 각기 다른 arm으로 들어간 횟수를 뜻하는 alternative arm return (AAR): 2번 연속 같은 팔로 들어간 횟수를 뜻하는 same arm return (SAR)를 측정했다. 두 번째 실험은 place recognition test (PRT)로 마우스를 3분 동안 B arm을 막아놓은 Y-maze에 넣고 A arm과 C arm을 자유롭게 이동하고 기억하도록 해서 B arm을 막아놓은 블록을 치운 후 5분 동안 B arm, 즉 새로운 arm으로 들어가는 횟수를 측정해서 공간지각능력을 알아 보았다(Fig. 3).

위와 같은 Y-maze에 넣은 후 각 실험군에서 같은 실험 (SA, PRT)을 진행하고 정상군과 그 결과를 비교 분석했다. 양측미로절제술을 한 군은 수술 후 급성기와 보상이 된 후를 비교하기 위해 수술 후 3일째와 10일째에 검사를 진행했고, 레이저를 이용한 반고리관 폐쇄실험군에서는 레이저 조사가 염증반응을 일으켜 반고리관이 막히는 시기를

기다려 수술 후 7일째와 14일째에 검사를 진행했다. 그리고 이석기관의 기능에만 영향을 주는 것으로 선행 실험된 과중력 자극에 대해서는 자극 후 1일부터 4일, 7일, 10일까지 반복 측정해서 마우스의 활동(activity)와 단기 기억력(short term memory)을 확인했다.

4. 통계 처리

각 실험군과 정상군 사이의 Y-maze 결과를 분석하기 위해 Kruskal-Wallis test를 이용했고 유의수준은 p 값이 0.05 미만인 경우로 했다.

결 과

1. 양측미로절제술 실험군

양측미로절제술 실험군에서 수술 후 3일째에 SAP가 평

균 9.1회, AAR이 19.8회로 측정되어 정상군의 SAP 13.7회, AAR 24.1회와 비교하여 유의하게 감소한 것으로 나타났고 (** $p < 0.001$) SAR이 정상군에서 평균 3.5회로 나타난 것에 비해 미로절제술 실험군에서 6.81회로 유의하게 높게 측정됐다 (** $p < 0.001$). 두 번째 실험인 PRT에서도 실험군의 새로운 arm, 즉 B arm의 방문 횟수의 비율이 38.4%였고 정상군의 43.5%에 비해 유의하게 감소했다 (** $p < 0.001$). 이 차이는 수술 후 10일째에도 특별한 호전을 보이지 않았다 ($p > 0.05$) (Fig. 4).

2. 반고리관 폐쇄술 실험군

후반고리관 및 측반고리관을 폐쇄시킨 정상군에서는 SAP가 평균 12.9회였고 수술 후 7일째에 11.7회, 14일째에 12.3회로 나타나 모두 큰 차이를 보이지 않았다 ($p > 0.05$). AAR도 수술 전 정상군은 22.8회, 수술 7일째에 23.7회, 14일째에 23.9회로 큰 변화가 없었으며 ($p > 0.05$), SAR 실험에

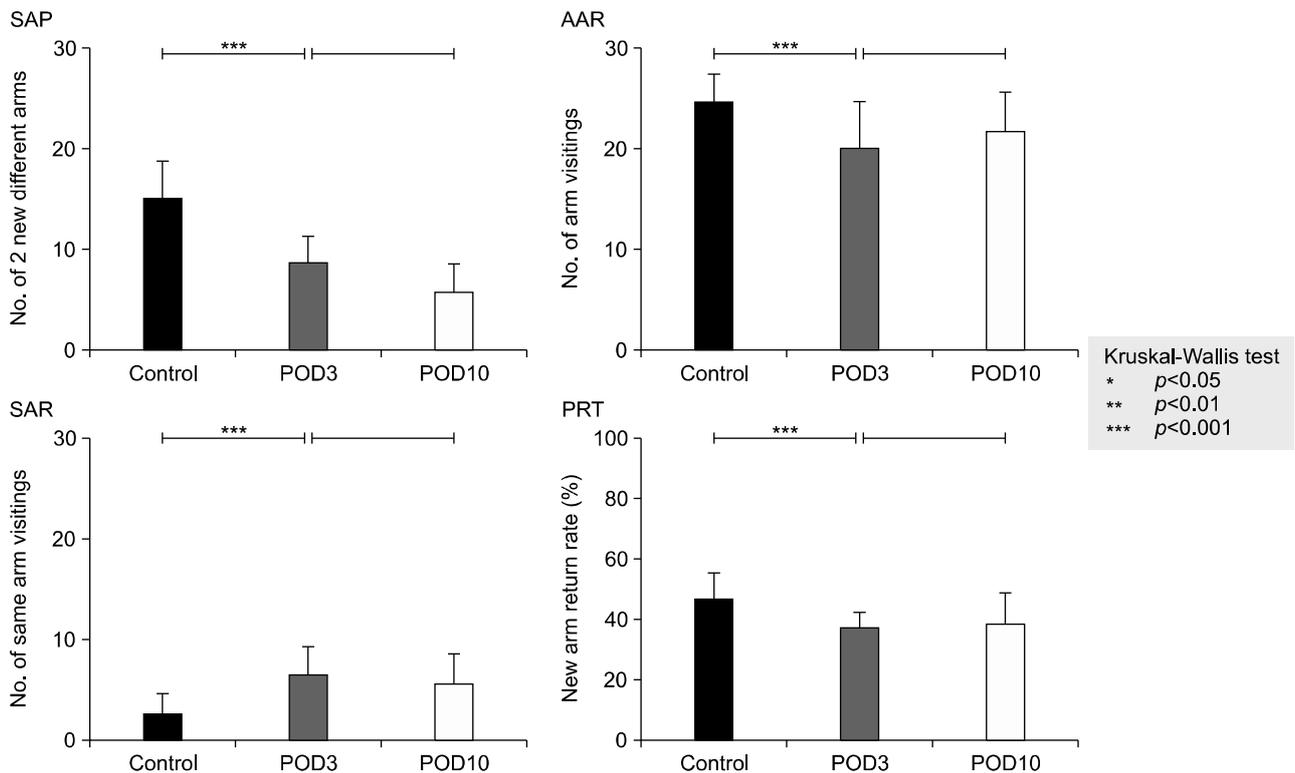


Fig. 4. Results of Y-maze test in bilateral labyrinthectomy group. The number of spontaneous alteration performance (SAP), and alternative arm return (AAR) diminished statistically in the bilateral labyrinthectomy group compared to control group. The same arm return (SAR) results showed the number increased postoperatively. The percentage of B arm visiting rate in the bilateral labyrinthectomy group was lower than in the control group in place recognition test (PRT). The changes in the 3rd postoperative day in the all Y-maze tests were not recovered until 10 days after labyrinthectomy. POD, postoperative day.

서도 정상군은 평균 4.2회, 수술 후 7일째에 4.8회, 14일째에 4.3회로 측정되어 역시 유의한 차이를 보이지 않았다. 그리고 PRT 검사 모두에서 수술 전 정상군은 B arm 방문율이 40.1%였고 수술 후 7일째에 43.2%, 14일째에 41.8%였다. 모든 결과가 통계학적인 차이가 없는 수치였다(Fig. 5).

3. 과중력 노출 실험군

SAP 검사에서 정상군은 새로운 arm을 방문한 횟수가 14.1회였고 과중력에 2주 동안 노출 직후에는 4.9회로 감소하였지만(** $p < 0.001$) 이는 4일 후에 8.0회, 7일 후에 7.2회, 그리고 10일 후에는 10.2회로 점차 회복되는 추세를 보였다. AAR은 정상군이 평균 24.8회로 측정되었고 과중력 노출 2주 후 11.8회로 유의하게 감소했으며(** $p < 0.001$) 이 수치는 4일째에 21.0회로 급격히 회복된 양상을 보였다. 하지만 SAR 검사에서는 정상군의 같은 arm 연속 방문 횟수가 4.2회였고 과중력에 노출된 후에도 4.4회로 큰 차이가

없었는데($p > 0.05$), 이 양상은 10일째까지 비슷하게 유지되었다. PRT 실험에서는 정상군의 B arm 방문 비율이 18.2%였고 실험군에서는 1일째에 7.5%로 감소했다가(** $p < 0.001$) 4일째에 10.2%, 7일째에 8.9%, 10일째에 11.2%로 역시 점차 회복되는 양상을 보였다(Fig. 6). 이 변화는 정상 중력에 돌아온 후 시일이 지날수록 점차 회복되는 것을 확인할 수 있었다.

고 찰

공간 인식 및 단기 기억형성에 이용되는 전정정보의 종류와 범위를 알아보기 위해 반고리관과 이석기관의 두 가지 기능이 불완전하지만 다 감소시키는 양측미로절제술 실험군과 반고리관의 기능만 선택적으로 파괴하는 반고리관 폐쇄 실험군, 그리고 이석기관의 기능이 주로 변형되는 과중력 노출 실험군 간의 Y-maze의 결과를 분석했다.

마우스는 새로운 장소를 탐험하려는 성질이 있어 각기

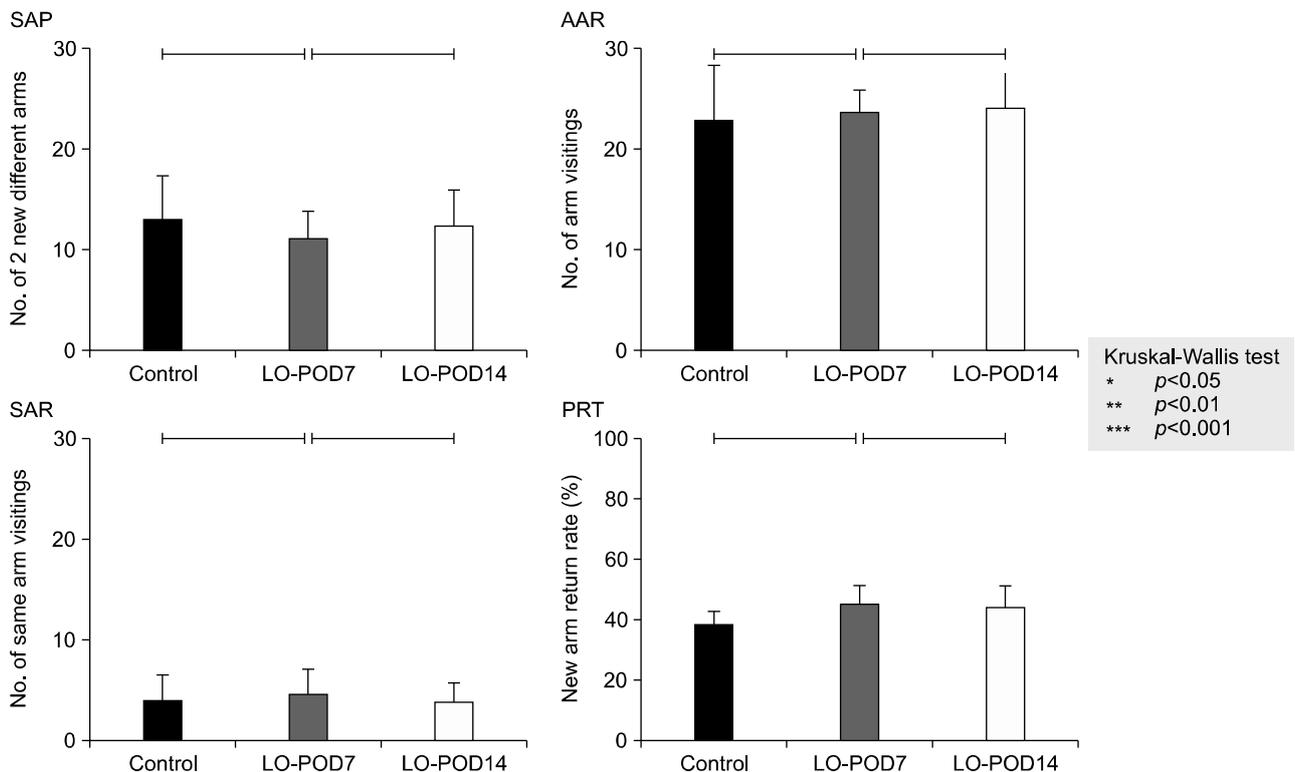


Fig. 5. Results of Y-maze test in semicircular canal occlusion group. The semicircular canal occlusion group showed no impairment in both spontaneous alternation test and place recognition test compared to control group in the day of postoperative 7th and 14th day. SAP, spontaneous alternation performance; AAR, alternative arm return; SAR, same arm return; PRT, place recognition test; LO, laser occlusion; POD, postoperative day.

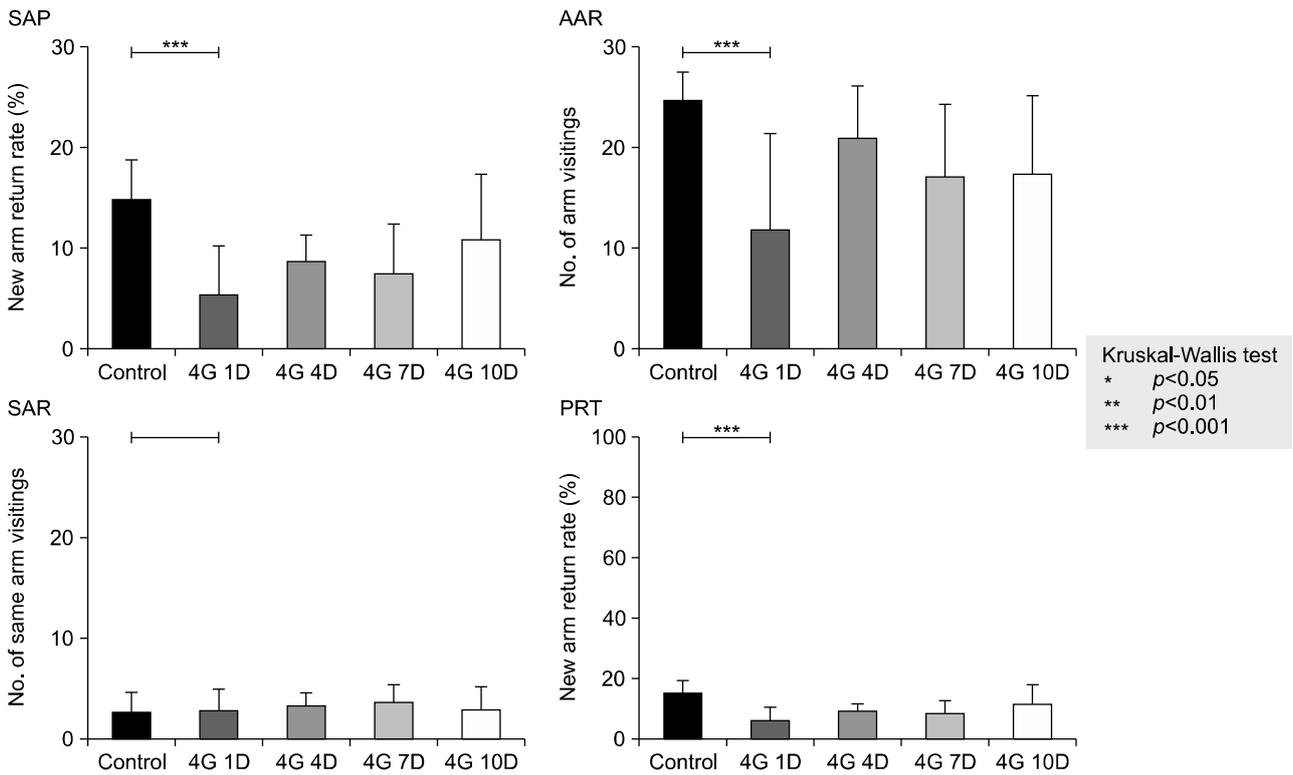


Fig. 6. Results of Y-maze test in 4G hypergravity group. The 4G hypergravity exposure group showed statistical impairment of spatial perception & memory in SAP and AAR test and place recognition test. However, the score of SAR between hypergravity group and control group had no statistical difference. The spatial performance was gradually recovered after the mouse came back to normal gravity. SAP, spontaneous alteration performance; AAR, alternative arm return; SAR, same arm return; PRT, place recognition test.

다른 arm을 연속적으로 방문하는 횟수를 보는 SAP, AAR은 수치가 낮을 수록, SAR은 같은 arm을 연속으로 방문하는 횟수이므로 그 수치가 높을수록 마우스의 활동성 및 공간지각능력이 감소되었다는 것을 반영한다. 그리고 PRT는 한 arm을 막고 다른 두 arm만을 자유롭게 이동하도록 한 다음 막았던 arm을 열어 새로운 arm의 방문 횟수를 기록하는 것으로 단기 기억력을 반영하는 검사다. 양측미로절제술 실험군에서 SAP와 AAR은 정상군에 비해 유의하게 감소하고 SAR은 유의하게 증가하여 마우스의 활동성 및 공간지각능력이 손상되었고 PRT에서 새로운 arm을 방문한 횟수가 줄어든 것으로 나타나 단기 기억력 또한 저하되었다는 걸 확인할 수 있었다. 그리고 이 수치는 수술 10일 후에도 크게 변화하지 않아 영구적 손상일 가능성이 높았다. 반고리관 폐쇄실험군에서는 SAP, AAR, SAR, 그리고 PRT검사에서 모두 정상군과 큰 차이를 보이지 않았지만 과중력 노출군에서는 SAP, AAR, PRT수치는 유의하게 감소했고 SAR은 정상군과 큰 차이를 보이지 않았다. 반고리

관 폐쇄는 마우스의 활동성이나 공간지각능력, 단기 기억력 모두에 영향을 끼치지 않았지만 이석기관의 기능만이 손상된 과중력 노출군에서 마우스의 활동성과 공간지각능력이 일부 손상되며 특히 단기 기억력 손상이 뚜렷하게 관찰되었다. 하지만 과중력 노출군에서 나타난 이 결과는 정상 중력에 노출된 후 시간이 지날수록 회복되어 일시적인 변화임을 확인할 수 있었다.

위의 검사를 토대로 분석해보면 전정기능은 공간지각능력 및 단기 기억력에 영향을 끼치며 반고리관과 이석기관 중 특히 이석기관이 공간 관련 정보 처리에 더 많이 관여한다는 것을 추정할 수 있다. 중력에 의해 이석기관의 기능이 저하되면 공간 학습이나 단기 기억력에 영향을 끼칠 수 있지만 이는 정상 중력에 노출된 후 보상이 가능한 변화였다.

이전의 연구들에서 마우스 등 설치류의 전정기관이 발달하는 과정에 중력의 변화를 겪게 되면 전정기관이 제대로 발달하지 않는다는 것이 확인되었다[8,9]. 하지만 이미 태어난 마우스에게 과중력을 장기간 노출시킨 실험은 드

물고 또한 그 정도도 1-2 G 정도로 그다지 높지 않는 중력 실험이 대부분이고 이석결핍 마우스 등 돌연변이 마우스 등을 이용한 실험이 많았다[10-12]. 그리고 전정기관과 공간지각능력이 관계가 있을 것이라고 추정해왔고 특히 공간에 대한 단기 기억에 주도적으로 관여하는 해마가 관계가 있을 것이라는 가설은 꾸준히 제기되어 왔다[13-15]. 해마의 공간지각능력은 주로 전정자극으로부터 나오는 정보에 기반하는데 일시적으로 전정자극을 억제시킨 동물실험에서 해마의 place cell의 활동이 저하되었다는 보고나, 양측전정장애 환자들의 functional magnetic resonance imaging에서 관찰한 해마의 크기가 감소되었다는 보고도 이를 뒷받침 하고 있다[13-15]. 양측전정장애 환자나 양측미로절제술을 시행한 설치류에서 관찰되는 공간지각능력 손상은 주로 반고리관에 의한 머리 움직임 인지 저하보다는 이석기관 기능에 의한 선상운동 정보를 인지하지 못하기 때문인 것으로 가설을 세워볼 수 있다[16-18].

대부분의 우주비행사들이 중력변화에 노출된 후 공간지각능력 변화를 경험하게 되고 이는 정상 중력으로 돌아온 후 거의 회복이 되는 것으로 알려져 있는데 이 연구의 과중력 노출 실험군에서도 비슷한 결과를 보였다. 과중력에 의해 이석의 재배치 등으로 이석기관의 기능이 손상되지만 이는 고유감각이나 운동감각 등으로 보상할 수 있기 때문으로 추정된다.

이 연구에서는 국내에서 처음으로 전정기관에서 유래된 정보와 공간지각능력, 기억력, 활동성 등과의 상관관계를 연구한 동물실험 연구이다.

하지만 이 연구에서 Y-maze 검사로 마우스의 공간지각 능력과 기억력을 제대로 평가하기 위해서는 maze 검사에서 각 검사 사이마다 각 arm의 냄새를 완벽하게 제거하도록 세척이 필요한데 이 실험에서는 간단한 물세척 만을 시행하였고 PRT 검사에서 사용된 나무 블록이 담고 있는 다른 실험쥐들의 냄새를 다 제거하기는 어려웠을 것으로 짐작되는 한계점이 있다. 그리고 미로절제술이나, 반고리관 폐쇄술, 특히 과중력 노출 실험 모두 마우스의 전정기능에 영향을 끼치는 시술로 마우스가 같은 자리에서 빙빙 돌거나 하는 경우가 종종 발생하여 각 arm의 방문 횟수가 저평가되었을 가능성이 높다. 또한 이 실험은 마우스의 활동성을 고려하여 매일 같은 시간대에 실험하는 것이 좋을 것으로 사료되나 그렇지 못한 한계점을 가지고 있다.

결 론

양측미로절제술, 레이저를 이용한 반고리관 폐쇄, 그리고 과중력에 노출시켜 반고리관과 이석기관 손상을 유발하였고 이로 인해 Y-maze 실험에서 마우스의 활동성, 공간지각능력, 그리고 단기 기억력에 미치는 영향을 평가하였다. 전정 정보는 마우스의 활동성, 공간지각능력, 그리고 단기 기억력에 영향을 끼치는데 반고리관보다는 이석기관으로부터 비롯된 정보가 더욱 중요한 역할을 하는 것으로 생각한다.

중심 단어: 과중력, 공간지각, 마우스, 전정병변, 행동

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

감사의 글(ACKNOWLEDGMENTS)

이 논문은 2016년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단 기초연구사업의 지원을 받아 수행된 연구입니다 (No2016R1D1A1B 0396194).

REFERENCES

1. Sondag HN, de Jong HA, Oosterveld WJ. Altered behaviour in hamsters conceived and born in hypergravity. Brain Res Bull 1997;43:289-94.
2. Ronca AE, Alberts JR. Effects of prenatal spaceflight on vestibular responses in neonatal rats. J Appl Physiol (1985) 2000;89:2318-24.
3. Bouët V, Gahéry Y, Lacour M. Behavioural changes induced by early and long-term gravito-inertial force modification in the rat. Behav Brain Res 2003;139:97-104.
4. Besnard S, Machado ML, Vignaux G, Boulouard M, Coquerel A, Bouet V, et al. Influence of vestibular input on spatial and nonspatial memory and on hippocampal NMDA receptors. Hippocampus 2012;22:814-26.
5. Ventre-Dominey J, Nighoghossian N, Denise P. Interaction between cortical control of vestibular function and spatial representation in man. Ann N Y Acad Sci 2005;1039:494-7.
6. Stackman RW, Taube JS. Firing properties of head direction cells in the rat anterior thalamic nucleus: dependence on vestibular input. J Neurosci 1997;17:4349-58.

7. **Bouët V, Wubbels RJ, de Jong HA, Gramsbergen A.** Behavioural consequences of hypergravity in developing rats. *Brain Res Dev Brain Res* 2004;153:69-78.
8. **Gaboyard S, Sans A, Lehouelleur J.** Differential impact of hypergravity on maturing innervation in vestibular epithelia during rat development. *Brain Res Dev Brain Res* 2003;143:15-23.
9. **Jamon M.** The development of vestibular system and related functions in mammals: impact of gravity. *Front Integr Neurosci* 2014;8:11.
10. **Machado ML, Kroichvili N, Freret T, Philoxène B, Lelong-Boulouard V, Denise P, et al.** Spatial and non-spatial performance in mutant mice devoid of otoliths. *Neurosci Lett* 2012;522:57-61.
11. **Pfeiffer C, Serino A, Blanke O.** The vestibular system: a spatial reference for bodily self-consciousness. *Front Integr Neurosci* 2014;8:31.
12. **Gabriel M, Fripiat JP, Frey H, Horn ER.** The sensitivity of an immature vestibular system to altered gravity. *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol* 2012;317:333-46.
13. **Curthoys IS, Halmagyi GM.** Vestibular compensation: a review of the oculomotor, neural, and clinical consequences of unilateral vestibular loss. *J Vestib Res* 1995;5:67-107.
14. **de Caprona MD, Beisel KW, Nichols DH, Fritzsche B.** Partial behavioral compensation is revealed in balance tasked mutant mice lacking otoconia. *Brain Res Bull* 2004;64:289-301.
15. **Brandt T, Schautzer F, Hamilton DA, Brüning R, Markowitsch HJ, Kalla R, et al.** Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain* 2005;128(Pt 11):2732-41.
16. **Mandillo S, Del Signore A, Paggi P, Francia N, Santucci D, Mele A, et al.** Effects of acute and repeated daily exposure to hypergravity on spatial learning in mice. *Neurosci Lett* 2003;336:147-50.
17. **Horii A, Russell NA, Smith PF, Darlington CL, Bilkey DK.** Vestibular influences on CA1 neurons in the rat hippocampus: an electrophysiological study in vivo. *Exp Brain Res* 2004;155:245-50.
18. **Blair HT, Sharp PE.** Visual and vestibular influences on head-direction cells in the anterior thalamus of the rat. *Behav Neurosci* 1996;110:643-60.