

---

## Classics from *The Laryngoscope*

---



### **Smith et al.: “The Electrolytes of the Labyrinthine Fluids.” (*Laryngoscope* 1954;64:141-153)**

By Joseph E. Hawkins, PhD, DSc, and Jochen Schacht, PhD

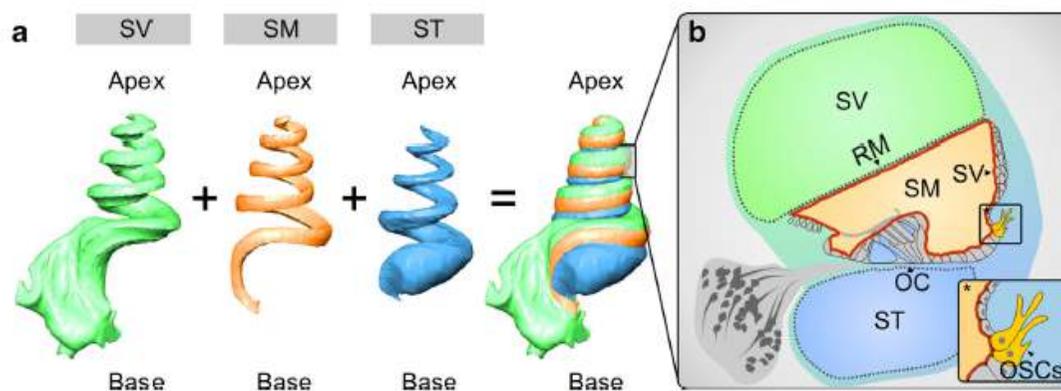
**S**eldom in the history of biomedical science has a single publication presented findings so convincing and so contrary to prevailing views as to force a complete revision of our ideas about the composition, function, and significance of a component of the mammalian body. That was what happened to our notions about the nature, anatomical boundaries, and role of the endolymph, as well as its relation to the perilymph, with the appearance of “The Electrolytes of the Labyrinthine Fluids,” by Catherine Smith, Oliver Lowry, and Mei-Ling Wu (*Laryngoscope* 1954;64:141–153). Their paper may even be said to have signaled the true beginning of the biochemical era in the study of the auditory and vestibular systems.

Valsalva in his *Tractatus de Aure Humana* (1740),<sup>2</sup> published some 17 years after his death by his disciple Morgagni related that upon opening a fresh human ear he found it filled with a clear “aqueous humor”—something which no one had mentioned before. He likened it to the fluids of the peritoneum, pleura, pericardium, and meninges, and suggested that it might be excreted by membranes that he had seen in the inner ear. He considered the possibility of its ebb and flow, and its eventual evaporation in the breath. Unfortunately, he wrote, he did not have time to perform the many observations and experiments that would be needed to answer such questions, and so must leave them until later. Morgagni, like his master, also noticed fluid in ears that he dissected, but neither of them seems to have been impressed with their discovery.

It remained for one of Morgagni's own students, the 24-year-old Neapolitan Domenico Cotugno, to realize its significance. In the course of his medical studies in Bologna, Cotugno had opened a fresh temporal bone and had found that the inner ear was completely filled, not with the medically—and theologically—correct “inborn air,” but a watery fluid, later to be known as the “liquor Cotunii,” and eventually as the perilymph. His dissertation,<sup>3</sup> first published in 1760, announced it to the world, together with his discovery of the cochlear and vestibular aqueducts. Incidentally, the labyrinthine fluid had previously been described in a dissertation published in 1742 by Theodor Pyl of Greifswald.<sup>4</sup> Hardly anyone it seems noticed it, neither Cotugno, nor even the learned Politzer when writing his encyclopedic *Geschichte der Obrenheilkunde*<sup>5</sup> a century and a half later. Cotugno, however, in his theory of hearing, recognized the importance of this fluid for the conduction of sound from the stapes in the oval window.

Among his many anatomical discoveries was the existence of the membranous labyrinth inside the bony labyrinth, and of the fluid it contains, the “liquor Scarpae” or endolymph. He published his studies of the organs of hearing and scent in his “*Disquisitiones anatomicae de auditu et olfactu*,” in the year of revolution, 1789.<sup>6</sup>

- L'orecchio interno è un organo sensoriale, comprendente anche parte non strettamente recettoriali, riempito di liquido compartimentato in due distretti, il perilinfatico e l'endolinfatico.
- E' una struttura ben compartimentata in entrambi i suoi distretti con fluidi che per esplicare la loro funzione devono mantenere una composizione, un volume, proprietà meccanica ed elettriche ben determinate e , soprattutto, costanti nel tempo.
- Nella coclea, l'endolinfa della scala media è separata dall'endolinfa della scala vestibuli dalla membrana di Reissner e dalla perilinfa della scala tympani dall'epitelio posto sulla faccia esterna della membrana basilare, su cui è l'organo del Corti, e dall'epitelio che delimita i solchi interno ed esterno.
- Lateralmente,l'epitelio che il legamento spirale con la Stria vascularis è tenuto insieme da tight junctions intercellulari che formano il versante cocleare della barriera “perilinf-endolinfa”



**Fig. 1** Three-dimensional (3D) reconstruction of orthogonal-plane fluorescence optical sectioning (OPFOS) data from the guinea pig cochlea to demonstrate the anatomical relations of the cochlear fluid spaces. **a** 3D reconstruction of the endolymphatic space in the scala media (SM) and the perilymphatic spaces in the scala tympani (ST) and scala vestibuli (SV). **b** Schematic cross-sectional view of the guinea pig cochlear duct in the half-turn V. The cochlear duct epithelium and interepithelial tight junctions constitute the cochlear “perilymph-endolymph barrier” (PEB,

red line) that encloses the endolymph in the SM. Two partitions of the cochlear PEB, namely Reissner's membrane (RM) and the organ of Corti (OC), directly separate the endolymph in the SM from the perilymph in the SV and ST. The stria vascularis (SV) does not form a direct epithelial barrier between the cochlear fluid compartments of SV, SM and ST. In the inset \*, the position of the outer sulcus cells (OSCs) in the cochlear duct epithelium is illustrated.

Il labirinto osseo crea una camera relativamente rigida con porte di scarico

- verso l'orecchio medio (finestra rotonda e finestra ovale)
- verso il liquor (acquedotto cocleare)
- verso il sistema vascolare centrale tramite arteriole e venule intraotiche

Il labirinto membranoso separa la perilinfia dall'endolinfa ed è normalmente in uno stato "flaccido", per cui le pressioni di perilinfia ed endolinfa dovrebbero essere equivalenti

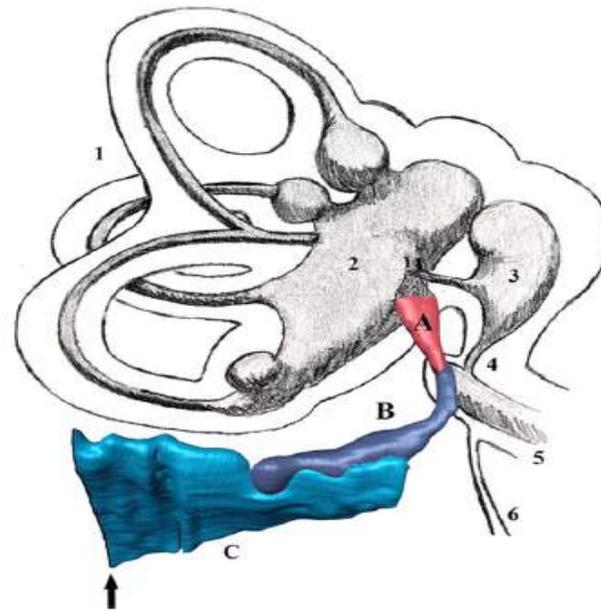


Fig. 1. A three-dimensional model generated to calculate the volume of the endolymph drainage system compartments, with a schematic representation of the vestibular system. A = endolymphatic sinus; B = vestibular aqueduct and endolymphatic duct; C = intratemporal portion of the endolymphatic sac; arrow = external aperture of the vestibular aqueduct; 1 = semicircular canals; 2 = utricle; 3 = saccule; 4 = ductus reuniens; 5 = basal turn of the cochlea; 6 = cochlear aqueduct. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [www.laryngoscope.com](http://www.laryngoscope.com).]

Perilinfia: liquido che riempie lo spazio tra la parete del labirinto osseo ed il labirinto membranoso

Fluido di tipo extracellulare analogo alla perilinfia è anche riscontrato a livello interstriale e all'organo del Corti in contatto con i corpi cellulari (*cortilinfia*)

Endolinfia: liquido presente all'intero del labirinto membranoso ponendosi a diretto contatto con le ciglia delle cellule sensoriali

I due compartimenti non sono tra loro anatomicamente comunicanti ed i liquidi hanno una composizione chimica notevolmente differente

I due compartimenti possono però influenzarsi per variazioni di composizione idroelettrolitica (osmolarità)

### **Regulation of the perilymphatic–endolymphatic water shunt in the cochlea by membrane translocation of aquaporin-5**

A. Eckhard<sup>1,5</sup> · A. Dos Santos<sup>1</sup> · W. Liu<sup>2</sup> · M. Bassiouni<sup>1</sup> · H. Arnold<sup>1</sup> · C. Gleiser<sup>4</sup> · B. Hirt<sup>4</sup> · C. Harteneck<sup>3</sup> · M. Müller<sup>6,7,8</sup> · H. Rask-Andersen<sup>2</sup> · H. Löwenheim<sup>6,7,8</sup>

In caso di provocata iperosmolarità perilinfatica, si osserva un bulging della membrana di Reissner quale espressione dell'ingresso di acqua nella scala media, determinato dall'elevato gradiente osmotico

In the present study, we demonstrated that the molecular determinants of the regulated AQP-based water shunt (AQP4, AQP5, and M3R) are also expressed in OSCs in the apex of the human cochlea. Therefore, failure in the human cochlear AQP4/AQP5–water shunt could contribute to impaired endolymph volume homeostasis, e.g., leading to the endolymphatic hydrops in Ménière's disease.

## Regulation of the perilymphatic–endolymphatic water shunt in the cochlea by membrane translocation of aquaporin-5

A. Eckhard<sup>1,5</sup> · A. Dos Santos<sup>1</sup> · W. Liu<sup>2</sup> · M. Bassiouni<sup>1</sup> · H. Arnold<sup>1</sup> · C. Gleiser<sup>4</sup> · B. Hirt<sup>4</sup> · C. Harteneck<sup>3</sup> · M. Müller<sup>6,7,8</sup> · H. Rask-Andersen<sup>2</sup> · H. Löwenheim<sup>6,7,8</sup>

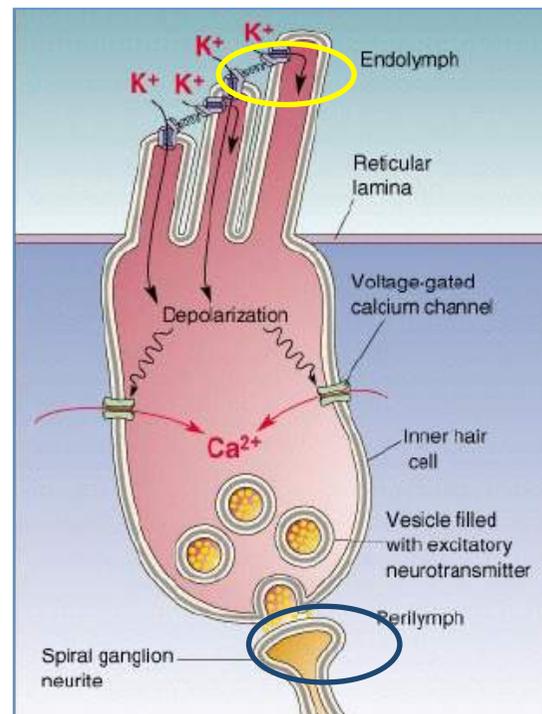
This finding implies that endolymphatic hydrops in Ménière's disease is a consequence of osmotic imbalances that can be temporally compensated by osmotically forced (induction of perilymphatic hyperosmolarity) water outflow from the endolymph across the boundaries of the cochlear duct epithelium, as demonstrated in vivo [17, 18, 49, 65, 82]. In line with (i) and (ii), the serum (and perilymph) osmolarity [9] and the AQP5 membrane abundance in OSCs (present study) are both controlled by the autonomic system. Autonomic

17. De Vincentiis I, Celestino D, Iannetti G (1972) New pathogenic and therapeutic conceptions in Meniere's disease. *Minerva Otorhinolaryngol* 22:223–238

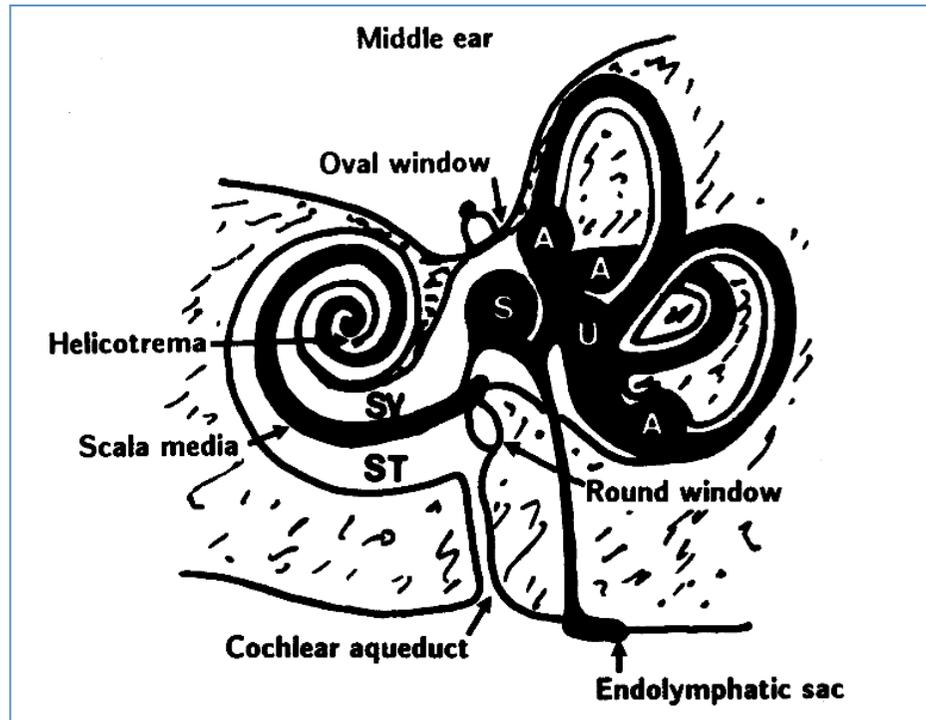
Un doveroso omaggio ai professori De Vincentis e Celestino

I liquidi dell'orecchio interno, oltre che essere coinvolti nel meccanismo meccanico di trasmissione degli impulsi efficienti agli organi cocleare e vestibolare (onda migrante per la perilinfa «cocleare», flussi endolinfatici per gli organuli vestibolari), sono direttamente connessi anche con i meccanismi mecano elettrici di trasduzione del segnale neurale sia cocleare che vestibolare

L'endolinfa è a diretto contatto con le superfici «capellute» delle cellule neurosensoriali, le loro terminazioni sinaptiche lo sono con la perilinfa

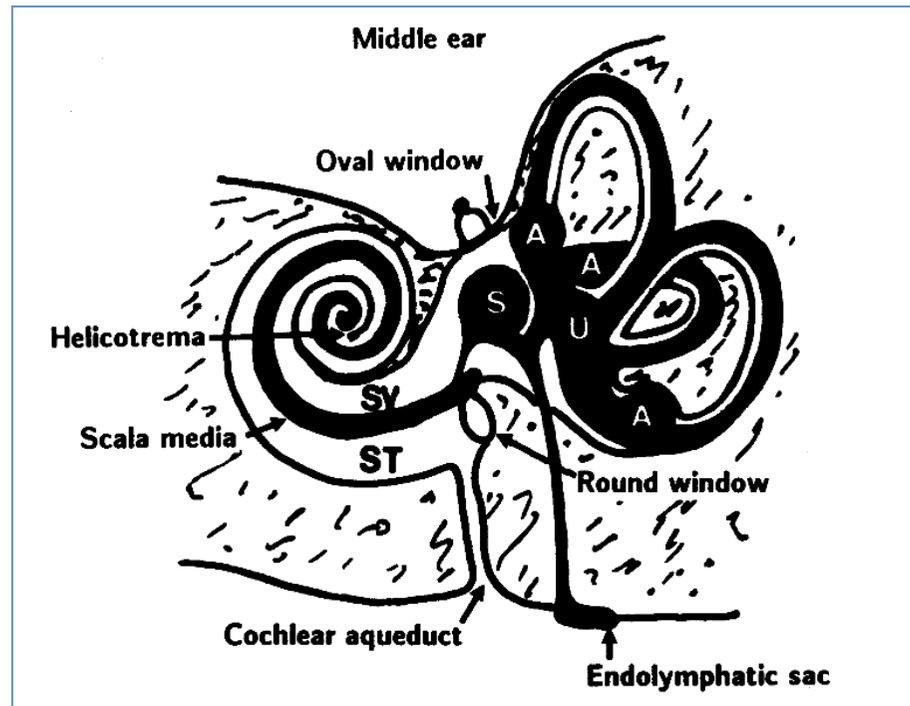


Il loro studio è reso difficile dalla loro localizzazione profonda protetta da una barriera ossea, dal loro volume (microlitri per la perilinfa, nanolitri per l'endolinfa), dalla loro separazione anatomica e funzionale con altre strutture (le barriere)



A livello cocleare esistono delle comunicazioni tra i vari dipartimenti e con altri esterni

- Il giro basale comunica col sacco col ductus reuniens
- Al giro basale è altresì presente una ampia comunicazione tra scala vestibuli e spazio perilinfatico del labirinto
- Al giro apicale scala vestibuli e scala tympani comunicano tramite l'elicotrema
- La scala tympani è connessa con lo spazio subaracnoideo dall'acquedotto cocleare



### A livello vestibolare

- il sacco endolinfatico comunica con sacculo ed utricolo tramite il dotto endolinfatico
- Il sacculo è connesso con la scala media tramite il ductus reuniens
- I tre canali semicircolari sono connessi con l'utricolo

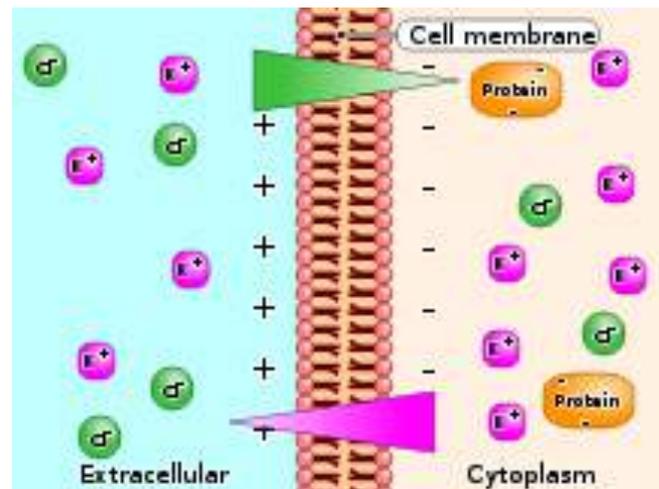
La perilinfa origina principalmente (Kellerhals, 1976,1979) da un processo di filtrazione dei vasi sanguigni dell'orecchio interno, ed in misura minore, dal liquido cefalorachidiano attraverso l'acquedotto cocleare, nella scala tympani, pur se questo punto è ancora controverso, almeno in condizioni fisiologiche, per la sua effettiva rilevanza quantitativa

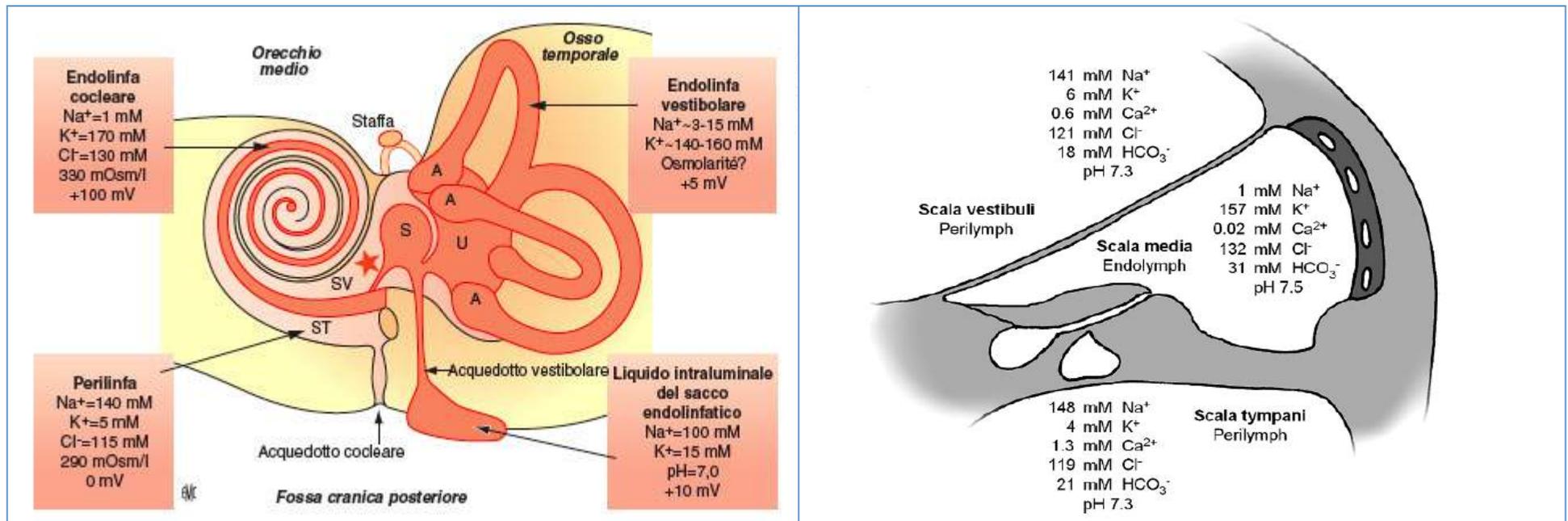
La PL non è da considerare un «ultrafiltrato plasmatico» in senso stretto:

- la diffusione ionica nella PL di entrambe le scale non segue la legge di diffusione di Gibbs-Donnan, per cui non può trattarsi solo di filtrazione (Sterkers, 1988)
- La composizione proteica è differente rispetto a quella plasmatica (Thalman, 1992)
- la PL delle due scale presenta qualche differenza compositiva, essendo quella della scala tympani più simile al liquor (*passaggio attraverso l'acquedotto cocleare*)
  - Potassio, Glucosio, alcuni aminoacidi e proteine sono a maggiore concentrazione nella scala vestibuli
  - Il blocco dell'acquedotto cocleare uniformizza la composizione delle «due» perilinfe, con assimilazione alla composizione della PL vestibolare, la cui composizione non appare invece modificata (Bergman, 1979)
  - Sostanze idrofile radiomarcate diffondono più rapidamente nella scala vestibuli che non nella scala tympani e nel liquor (Sterkers, 1987)
- Restano comunque non totalmente definite le quote-parte del contributo plasmatico e di quello del LCS alla formazione della perilinfa (70/30? 90/10?)



Equilibrio di Gibbs-Donnan in una [membrana cellulare](#)  
**L' Effetto Gibbs-Donnan** (conosciuto come **Effetto Donnan** o **Legge di Donnan** o **Equilibrio di Donnan**, o **Equilibrio di Gibbs-Donnan**) è l'[equilibrio](#) passivo (in cui la diffusione di ioni avviene senza utilizzo di energia) a cui arriva un [gradiente](#) di [specie ioniche](#) separate da una membrana dove una specie non è diffusibile attraverso essa. In altre parole, l'equilibrio di Donnan definisce le condizioni che si creano quando due fasi contenenti un elettrolita sono in equilibrio e una o entrambe le fasi contengono anche altre specie cariche che non possono attraversare la membrana.





- La perilinfa ha una composizione simile a quella di un liquido extracellulare:  $\text{Na}^+ \sim 140 \text{ mEq/l}$ ,  $\text{Cl}^- \sim 120 \text{ mEq/l}$ ,  $\text{K}^+ \sim 4\text{-}6 \text{ mEq/l}$  (Scala vestibuli > scala tympani (Wangemann, 2006)); la concentrazione di proteine è 200-400 mg %.
- Si possono realizzare scambi tra i due liquidi all'apice della coclea attraverso l'elicotrema e in ognuno dei giri della coclea attraverso il legamento spirale.
- Da notare la differenza di concentrazione proteica tra liquor e perilinfa (circa 1:10), il che fa ritenere prevalente la produzione attiva da filtrazione plasmatica piuttosto che la libera circolazione attraverso l'Acquedotto cocleare

# Supporting sensory transduction: cochlear fluid homeostasis and the endocochlear potential

Philine Wangemann

**Table 1. Composition of cochlear fluids**

| Component                     | Unit                   | Endolymph<br>scala media | Intrastrial<br>fluid | Perilymph<br>scala vestibuli | Perilymph<br>scala tympani | Plasma |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------------|--------|
| Na <sup>+</sup>               | (mM)                   | 1.3                      | 85                   | 141                          | 148                        | 145    |
| K <sup>+</sup>                | (mM)                   | 157                      | 2                    | 6.0                          | 4.2                        | 5.0    |
| Ca <sup>2+</sup>              | (mM)                   | 0.023                    | 0.8                  | 0.6                          | 1.3                        | 2.6    |
| Cl <sup>-</sup>               | (mM)                   | 132                      | 55                   | 121                          | 119                        | 106    |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | (mM)                   | 31                       | n.a.                 | 18                           | 21                         | 18     |
| Glucose                       | (mM)                   | 0.6                      | n.a.                 | 3.8                          | 3.6                        | 8.3    |
| pH                            | (pH units)             | 7.4                      | n.a.                 | 7.3                          | 7.3                        | 7.3    |
| Protein                       | (mg dl <sup>-1</sup> ) | 38                       | n.a.                 | 242                          | 178                        | 4238   |

For references, see Wangemann & Schacht (1996)

- Proteine ad alto peso molecolare possono passare attraverso l'AC (Palva, 1969), laddove un filtro molecolare attivo a livello dei capillari dello spazio perilinfatico permette il passaggio solo di proteine a basso peso molecolare (Palva, 1971)

- Secondo Palva (1969) esiste una terza strada per il passaggio di proteine nello spazio perilinfatico attraverso i canali perineurali dell'VIII nervo

*L'evidenza del passaggio di gadolinio IT attraverso questa via sembrerebbe confermare tale datata ipotesi*

- Esisterebbe anche una via di comunicazione tra gli spazi perilinfatici dei due lati, attraverso l'AC ed il liquor, per sostanze a basso peso molecolare (Harris, 1985; Schreiner, 1999), responsabile del cosiddetto effetto Schreiner o «cocleolabirintite simpatica». La diffusione controlaterale (*transfezione*) è stata anche descritta sperimentalmente per infezioni da adenovirus iniettati in un solo orecchio (Stover, 2000)

*E la gentamicina ( o altro)?*

*In ogni caso l'orecchio controlaterale può essere raggiunto da quantità di soluto minori, pur se mancano dati quantizzanti il fenomeno*

Analysis of human perilymph specimens has provided novel insight into the protein content of the inner ear fluid microenvironment.

However, **the specimens originate from clinically diseased ears**, and thus may not represent the complete proteome of normal perilymph. Using mass spectrometry, we have more than doubled the known proteome to include over 70 proteins.

This number is less than the approximately 100 proteins previously separated using 2D gel electrophoresis,<sup>9</sup> although the gap may be narrowed by loosening the stringency of our inclusion criteria, as supported by known limitations of MS analysis.

**The proteins in perilymph are found to be similar to CSF and plasma**, but quantitative comparison is not possible at this time. Human perilymph proteins are also similar to those in mouse perilymph, lending potential support to the use of a mouse model as a vehicle for biomarker discovery. **Finally, a list of 15 candidate biomarkers of VS is generated, with some candidates having known roles in hearing and deafness**, and other candidates showing significant up-regulation as determined via spectral count analysis with QSPEC.

Table 1. Candidate Biomarkers of Human Vestibular Schwannomas Associated with Poor Hearing

| candidate biomarkers identified via uniqueness criteria and spectral count analysis |  |                |
|---|--|----------------|
| symbol <sup>a</sup>   | name   | Entrez gene ID |
| <i>CRYM</i>   | <i>μ</i> -Crystallin                               | 1428           |
| <b>FN1</b>  | Fibronectin 1                                      | 2335           |
| <b>KRT10</b>  | Keratin 10   | 3858           |
| <b>APOC3</b>  | Apolipoprotein C-III                               | 345            |
| <b>VCAN</b>   | Versican   | 1462           |
| <b>DCD</b>  | Dermcidin  | 117 159        |
| <b>SERPINB12</b>  | Serpin peptidase inhibitor, clade B, member 12     | 89 777         |
| <b>CTSD</b>   | Cathepsin D  | 1509           |
| <b>SERPINB3</b>   | Serpin peptidase inhibitor, clade B, member 3      | 6317           |
| <b>SERPINA5</b>   | Serpin peptidase inhibitor, clade A, member 5      | 5104           |
| <b>SOD3</b>   | Superoxide dismutase 3, extracellular              | 6649           |
| <b>PARK7</b>  | Parkinson disease protein 7                        | 11 315         |
| <b>SERPINF1</b>   | Serpin peptidase inhibitor, clade F, member 1      | 5176           |
| <b>CHI3L1</b>   | Cartilage glycoprotein 39                          | 1116           |
| <b>LRP2</b>   | Low density lipoprotein receptor-related protein 2 | 4036           |

<sup>a</sup> Italics, found only in VS samples; bold, scored  $\pm 2$  in QSPEC analysis.

## Proteome of Human Perilymph

Andrew C. Lysaght,<sup>†,‡</sup> Shyan-Yuan Kao,<sup>‡</sup> Joao A. Paulo,<sup>§,||,⊥</sup> Saamil N. Merchant,<sup>†,‡,#</sup> Hanno Steen,<sup>§,||</sup> and Konstantina M. Stankovic<sup>\*,†,‡,#</sup>

Controverso è da considerare il contributo reale in condizioni fisiologiche del LCR della cisterna magna alla PL della scala tympani attraverso l'acquedotto cocleare

**Pros:** differenze di composizione tra le PL; ugualizzazione delle PL in caso di ostruzione dell'acquedotto cocleare (vd: Lawrence); con AC pervio modificazioni pressorie al liquor sono trasmesse alla perilinfa (Carlborg); modificazioni sperimentali dei livelli proteici e di urea al liquor provocano analoghe variazioni alla PL *al giro basale* (Juhn).

**Contra:** la pervietà funzionale dell'acquedotto cocleare non sembra necessariamente attiva, vista la non alterazione delle funzioni uditive e dell'anatomia strutturale del labirinto in caso di suo blocco sperimentale (Shuknecht, Kimura, Suh); la dinamica di trasporto di composti idrofilici contraddice la rilevanza del contributo di tale fonte (Sterkers); la concentrazione proteica della perilinfa è significativamente diversa rispetto a quella del liquor; anticorpi serici si ritrovano diffusi nella perilinfa con una velocità da 2 a 5 volte superiore rispetto alla diffusione nel liquor (Mogi, Watanabe)

Inoltre, i fenomeni di diffusione Liquor-PL scala tympani sembrerebbero in ogni caso limitati al giro basale (ove sono prelevati abitualmente i campioni analizzati!) mentre l'origine della PL degli altri giri non è ancora da considerare ben delucidata

*J Neurosci Methods*. 2006 May 15; 153(1): 121–129.

**Perilymph Sampling from the Cochlear Apex: A Reliable Method to Obtain Higher Purity Perilymph Samples from Scala Tympani**

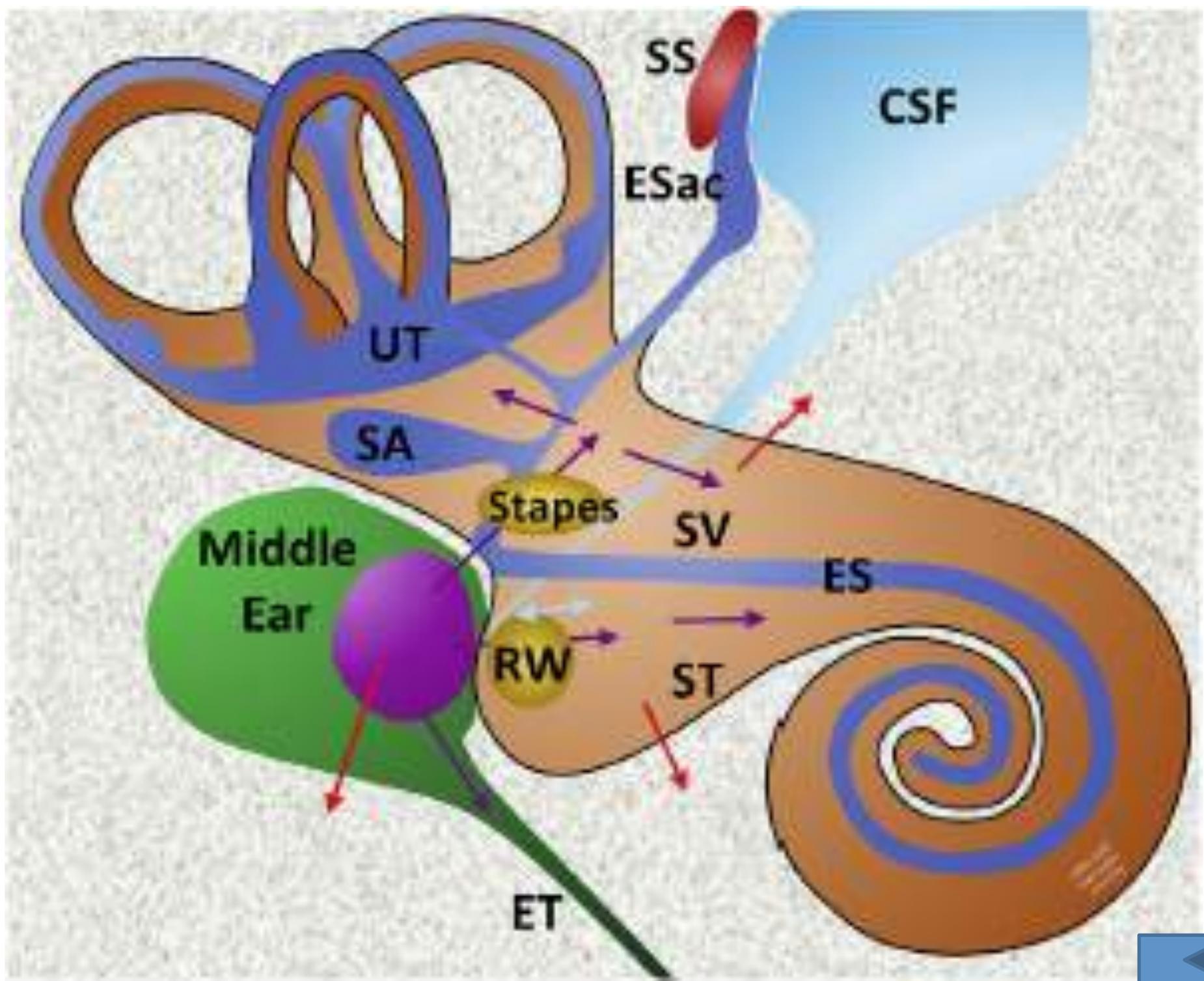
Alec N. Salt<sup>a,\*</sup>, Shane A. Hale<sup>a</sup>, and Stefan K. R. Plontke<sup>b</sup>

## Controverso è da considerare il contributo reale in condizioni fisiologiche del LCR della cisterna magna alla PL della scala tympani attraverso l'acquedotto cocleare

- Microperforazioni sperimentali della capsula otica in animali provocano un deflusso sostanziale di perilinfia per l'aumento del flusso attraverso l'acquedotto cocleare nel giro basale (Thalen 2001), mentre non esistono evidenze che il flusso ipertensione relativa-indotto di liquor si realizza in altri siti, come le guaine perineurali dell'VIII nervo cranico, ove pure una barriera tra nervo e perilinfia manca (Tinling e Chole, 1994)
- In caso di perforazione sperimentale della membrana della finestra rotonda, ugualmente non si dimostra un flusso di perilinfia verso il giro basale
- Lo spostamento volume-compensatorio di perilinfia dalla cisterna magna attraverso l'AC è verosimilmente una delle cause di "contaminazione" dei prelievi di perilinfia al giro basale della scala tympani (Salt, 2003)
- A capsula otica indenne, in studi di diffusione di markers, un flusso longitudinale di perilinfia sembra essere praticamente assente (Salt, 2001; Chen, 2005) ed il flusso attraverso l'AC è stato quantizzato in 30 nl/min (corrispondente a variazioni volumetriche estremamente piccole) (Salt, 2015)
- Nell'uomo l'AC è più lungo e stretto rispetto agli animali da esperimento; esso sembra pervio nell'89% nei giovani e nel 70% in età più avanzata (Phillips, 1989; Wagner, 2000)
- I compartimenti dell'orecchio interno nell'uomo sono più ampi ed il contributo dell'AC alla comunicazione liquor-perilinfia sembra minore ma:
  - pazienti sottoposti ad anestesia spinale hanno subito calo o perdita uditiva quale conseguenza della transitoria ipotensione liquorale
  - il trattamento intratecale con 2-idrossiprilbetaciclodestrina ha provocato ipoacusia bilaterale alle alte frequenze in un paziente affetto da sindrome di Nieman-Pick (Crumling, 2012), per effetto citotossico sulle cellule ciliate esterne (Lichtenan, 2017)

- Lo spazio perilinfatico va quindi considerato un compartimento a volume praticamente fisso, con meccanismi omeostatici interessanti soprattutto la composizione del liquido che avvengono a livello dei distretti “secretori” (lembo spirale, glomerulo cocleare perimodiolare) (Shepherd, 2004; Rask, 2006)
- La cinetica molecolare dipende dalla velocità o lentezza dei meccanismi di trasporto o diffusione coinvolti
  - Il  $K^+$  presenta una cinetica rapida in quanto gli ioni che entrano nella scala tympani quale effetto dei processi di trasduzione attraverso le cellule ciliate, sono riassunti dalle cellule del legamento spirale e dell’organi di Corti e riciclati di nuovo in endolinfa
  - Altre sostanze, come la gentamicina, presentano una cinetica lenta , con una emivita in perilinfa vestibolare di circa 200 minuti ( Salt, 2015, 2016) e prevalente eliminazione mediante il passaggio nella scala timpanica e l’Acquedotto cocleare
  - A livello della perilinfa cocleare, i processi sono anche condizionati dall’area sezionale che è maggiore nel giro basale rispetto al giro apicale: gli scambi risultano più rapidi alla regione apicale con un rapporto inverso che rispetta quello tra le aree cross-sezionali 
  - Il flusso di acqua tra plasma e perilinfa può essere guidato da gradienti osmotici negli spazi intercellulari (Juhn, 1981)
  - L’acquedotto cocleare sembra efficientemente attivo nel controllo di sovraccarichi di volume





## La regolazione del passaggio dei soluti dal plasma alla perilinfia è condizionata dalla «barriera emato-perilinfatica»

- Decorso di arteriole e venule non a diretto contatto della perilinfia ma in canalicoli ossei
- Capillari non fenestrati
- Abbondanza di tight junctions
- Scarsa presenza di vescicole pinocitotiche
- Impermeabilità a traccianti macromolecolari (Duvall, 1983)
- Possibilità di passaggio *lento* di elettroliti e di piccole molecole non elettrolitiche idrosolubili (Ferrary, Sterkers)
- Esistenza di un trasporto facilitato di D-glucosio nella perilinfia della scala vestibolare, con caratteristiche di stereospecificità (l' isomero L-glucosio, il mannitolo ed il saccarosio, passano molto più lentamente). Il trasporto del D-glucosio sembra essere correlato sia ad una sua diffusione sia al tasso della sua assunzione a livello cocleare, a sua volta correlato alla concentrazione nella perilinfia
  - Il glicerolo sembra avere una via simile di trasporto facilitato (Sterkers, 1988)
- La permeabilità della barriera ematoperilinfatica alle molecole idrosolubili può essere riassunta come segue: Na > K > Cl > D-glucosio > Urea > L-glucosio > mannitolo > saccarosio
- *La lentezza degli scambi col plasma esporrebbe, in caso di arrivo di sostanze ototossiche nella perilinfia, ad una loro maggiore persistenza e quindi all' amplificazione della loro azione lesiva*

Altre barriere sono in essere con l' orecchio medio (Finestra ovale e finestra rotonda) e con l' endolinfa (membrana di Reissner)

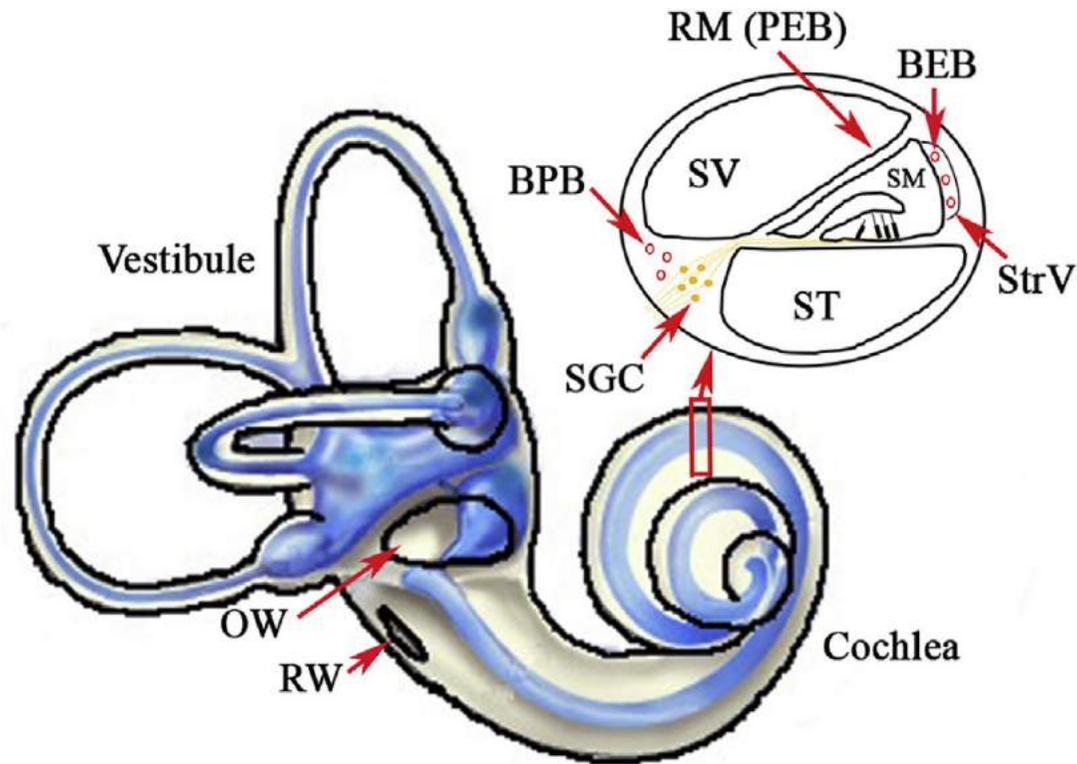
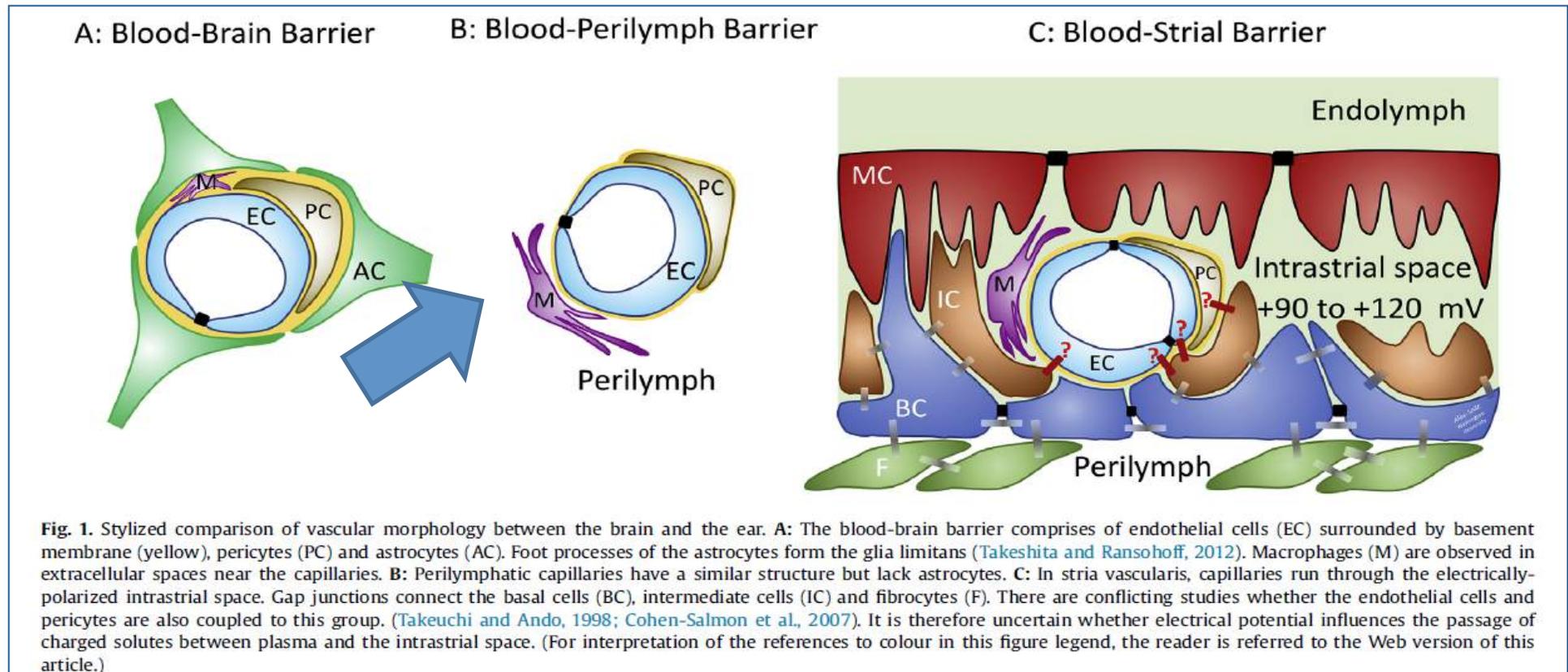


Fig. 1. Illustration showing the barriers within the inner ear. The middle-inner ear barriers consist of the oval window (OW) and the round window (RW). The blood-inner ear barriers consist of the blood-endolymph barrier (BEB) and the blood-perilymph barrier (BPB). Reissner's membrane (RM) forms the perilymph-endolymph barrier (PEB). SGC: spiral ganglion cell; SM: scala media; ST: scala tympani; StrV: stria vascularis; SV: scala vestibuli.

Zou, 2016

I maggiori siti di scambio/barriera sangue perilinfia sono il letto capillare del legamento spirale ed il glomerulo cocleare



La barriera cellulare è creata dalle cellule endoteliali tenute insieme da tight junctions, e circondate da un poco accessibile spazio perivascolare che limita la diffusione dei soluti (Inamura, 1992; Hirose, 2014), dai periciti, la cui più alta densità determina una diminuzione della permeabilità (Daneman, 2010), con il rinforzo di cellule macrofagiche

Le dinamiche del trasporto ionico attraverso la barriera emato-perilinfatica hanno anche evidenziato un ingresso di  $\text{Na}^+$  più rapido rispetto alla modellistica ipotizzata.

E' stata pertanto supposta una secrezione attiva di una quota-parte di perilinfa a livello di uno o più siti vasculo-epiteliale al legamento spiralis della coclea ed al «glomerulo cocleare» in vicinanza del modiolo, con un' azione almeno parzialmente dipendente da una attività anidrase carbonica, sperimentalmente inibita dalla acetazolamide per ciò che concerne il trasporto di Cloro (Sterkers)

In tale sito sono state identificate attività elevate di  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi e di anidrase carbonica.

Anche i fibrociti del legamento spirale potrebbero essere implicati: elevata attività  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi

# In vivo observation of dynamic perilymph formation using 4.7 T MRI with gadolinium as a tracer.

Zou J<sup>1</sup>, Pyykkö I, Counter SA, Klason T, Bretlau P, Bjelke B.

## **Abstract**

**OBJECTIVE:** To investigate the pharmacokinetics of gadolinium in the perilymphatic fluid spaces of the cochlea in vivo using high-resolution MRI to obtain information concerning perilymph formation.

**MATERIAL AND METHODS:** A Bruker Biospec Avance 47/40 experimental MRI system with a magnetic field strength of 4.7 T was used. Anesthetized pigmented guinea pigs were injected with the contrast agent Gd-diethylenetriaminepentaacetic acid-bismethylamide and placed in the magnet. The signal intensity of Gd in the tissues was used as a biomarker for dynamic changes in the perilymphatic fluid.

**RESULTS:** The most rapid uptake of Gd in the perilymphatic fluid spaces occurred in the lower part of the modiolus, followed by the second turn of the scala tympani. Within the scala tympani, the distribution of Gd in the basal turn was significantly lower than that in the other turns.

Destruction of the cochlear aqueduct was followed by an increase in Gd uptake in the perilymph instead of a reduction.

**CONCLUSIONS:** These findings offer further evidence that the pervasive perilymphatic fluid derives from the cochlear blood supply via the cochlear glomeruli, which are in close proximity to the scala tympani within the modiolus, and the capillary in the spiral ligament. Cerebrospinal fluid communicates with perilymph via the cochlear aqueduct but is not the main source of perilymph.

These findings are of relevance to the treatment of inner ear diseases, as well as to our understanding of the flow and source of perilymphatic fluid.

- La barriera può essere modificata da alterazioni osmotiche, da variazione della pressione sanguigna, dall'inoculazione sistemica di lipopolisaccaride (Hirose, 2014), perdendo parte della sua efficienza
- Recenti dati (Hirose, 2014) mostrano che la funzione uditiva non venga necessariamente alterata in caso di compromissione della barriera con incremento della permeabilità vasale
  - Un aumento di quattro volte la quantità di soluti in perilinfa dopo somministrazione di LPS non determina alterazioni all'ABR
  - Ugualmente il Potenziale endococleare non viene alterato con un aumento di tre volte dei soluti intraperilinfatici
  - Una normale trasduzione sonora si realizza anche con una barriera indebolita
- **A che serve allora?**
  - Sicuramente per mantenere una composizione ottimale a garantire la norma fisiologia neurale (le terminazioni dendritiche sono in perilinfa)
  - Finalisticamente per proteggere l'orecchio interno dalla penetrazione di patogeni dal circolo sistemico e di cellule della flogosi che potrebbero attivarvi processi autoimmunitari
  - Di contro, la sua duttilità funzionale potrebbe permettere l'ingresso di cellule ( e anticorpi) del sistema immunitario in caso di necessità

**Table 1**

Major communication routes to and from the inner ear.

| System                  | Internal Compartment (Inner ear)               | External Compartment | Boundary Cell Type or Structure   | Influential Factors  |
|-------------------------|--|----------------------|---|--|
| Blood-perilymph barrier | Perilymph (all structures bathed in perilymph) | Blood                | Endothelial cells, pericytes  | Inflammation/infection, structural damage of vessels                   |
| Blood-strial barrier    | Intrastrial fluid                              | Blood                | Endothelial cells, pericytes, intermediate cells                        | Inflammation, structural integrity of vessels                          |
| Endolymphatic sac       | Endolymph                                      | Blood, CSF           | Lining of the endolymphatic sac, dura of the posterior fossa            | Inflammation/infection, endolymph volume, perilymph pressure           |
| Cochlear aqueduct       | Perilymph                                      | CSF                  | Variable: in humans, patency is variable, in other mammals, widely open | CSF pressure-induced fluid oscillations. CSF volume inflow and outflow |
| Round window membrane   | Perilymph of scala tympani                     | Middle Ear           | Middle ear mucosa, round window   | Middle ear environment, excipients                                     |
| Stapes footplate        | Perilymph of the vestibule                     | Middle Ear           | Middle ear mucosa, stapes footplate                                     | Middle ear environment, middle ear, excipients                         |
| Bony otic capsule       | Perilymph                                      | Middle Ear           | Middle ear mucosa, Otic capsule bone                                    | Trauma, cochlear implantation  |
| Bony otic capsule       | Perilymph                                      | Bone marrow, blood   | Otic capsule bone   | Trauma   |

Un concetto generale valido per tutte le strutture dell'orecchio interno è che la permeabilità non è tanto in relazione col numero degli strati cellulari o con lo spessore della struttura, quanto piuttosto dalle proprietà dei legami intercellulari e dal grado di adesione tra cellule (Salt,2017)

- Filtrazione plasmatica condizionata da una barriera Endotelio-Perilinfatica che limita l'ingresso di sostanze idrosolubili con una selettività basata sul peso molecolare, tranne che per il trasporto facilitato di alcune sostanze come il D-Glucosio
- Secrezione vasculo-epiteliale al limbus spiralis ed al glomerulo cocleare perimodiolare di fluidi ed elettroliti mediante processi attivi almeno in parte dipendenti da una attività anidraasi carbonica
  - Le concentrazioni di  $K^+$  ed il pH della PL non sono modificati da modificazioni plasmatiche di queste variabili, come ugualmente avviene per il liquor (Juhn, 1971)
- Il sito secretorio perimodiolare -glomerulo cocleare di Schwalbe- permetterebbe il trasporto di soluti nella PL sia nella scala tympani che vestibuli a livello del primo e secondo giro (Rask-Anderson, 2006; Zou, 2009)
- La coesistenza delle barriere endoteliale e di quelle epiteliali al limbus spiralis ed al glomerulo cocleare perimodiolare, oltreché quelle con l'endolinfa e l'orecchio medio, garantirebbe la «pax omeostatica» della PL
- La comunicazione col liquor tramite l'acquedotto cocleare potrebbe funzionare come meccanismo di “troppo pieno” e compensare le variazioni pressorie endocraniche indotte dal ritmo respiratorio e dal battito cardiaco



# THE LARYNGOSCOPE.

---

VOL. LXIV

MARCH, 1954.

No. 3

---

## THE ELECTROLYTES OF THE LABYRINTHINE FLUIDS.\*

CATHERINE A. SMITH, Ph.D.,  
OLIVER H. LOWRY, M.D.,  
and  
MEI-LING WU, Ph.D.,†  
St. Louis, Mo.

**S**eldom in the history of biomedical science has a single publication presented findings so convincing and so contrary to prevailing views as to force a complete revision of our ideas about the composition, function, and significance of a component of the mammalian body. That was what happened to our notions about the nature, anatomical boundaries, and role of the endolymph, as well as its relation to the perilymph, with the appearance of "The Electrolytes of the Labyrinthine Fluids," by Catherine Smith, Oliver Lowry, and Mei-Ling Wu (*Laryngoscope* 1954;64:141-153). Their paper may even be said to have signaled the true beginning of the biochemical era in the study of the auditory and vestibular systems.

E' riportata la dimostrazione che l'endolinfa dei mammiferi, ha una composizione completamente diversa rispetto agli altri liquidi extracellulari

TABLE II.

CHLORIDE, SODIUM AND POTASSIUM OF SERUM, SPINAL FLUID, PERILYMPH AND UTRICULAR ENDOLYMPH.

All values expressed as milliequivalents per liter. The endolymph for one animal had Na and K values of 58 and 76 m.Eq. per liter, without obvious explanation. These data have been omitted from the averages.

|           | Serum | Serum ultrafiltrate (calculated*) | Spinal fluid | Perilymph | Endolymph (utricle) |
|-----------|-------|-----------------------------------|--------------|-----------|---------------------|
| Chloride  | 93.9  | 101                               | 122.4        | 121.5     | 107.1               |
| SEM+      | 1.5   |                                   | 1.0          | 1.2       | 1.4                 |
| n++       | 8     |                                   | 19           | 17        | 14                  |
| Sodium    | 138.6 | 138                               | 152.0        | 150.3     | 15.8                |
| SEM       | 1.9   |                                   | 1.8          | 2.1       | 1.6                 |
| n         | 14    |                                   | 17           | 18        | 12                  |
| Potassium |       |                                   | 4.2          | 4.8       | 144.4               |
| SEM       |       |                                   | 0.5          | 0.4       | 4.0                 |
| n         |       |                                   | 11           | 13        | 10                  |
| K+Na—Cl   |       | 41**                              | 34           | 34        | 53                  |

TABLE IV.

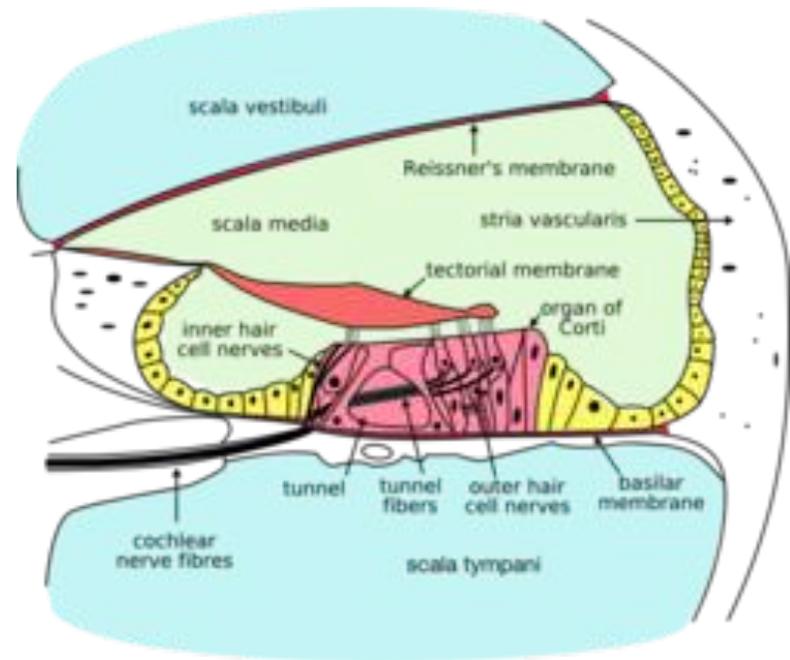
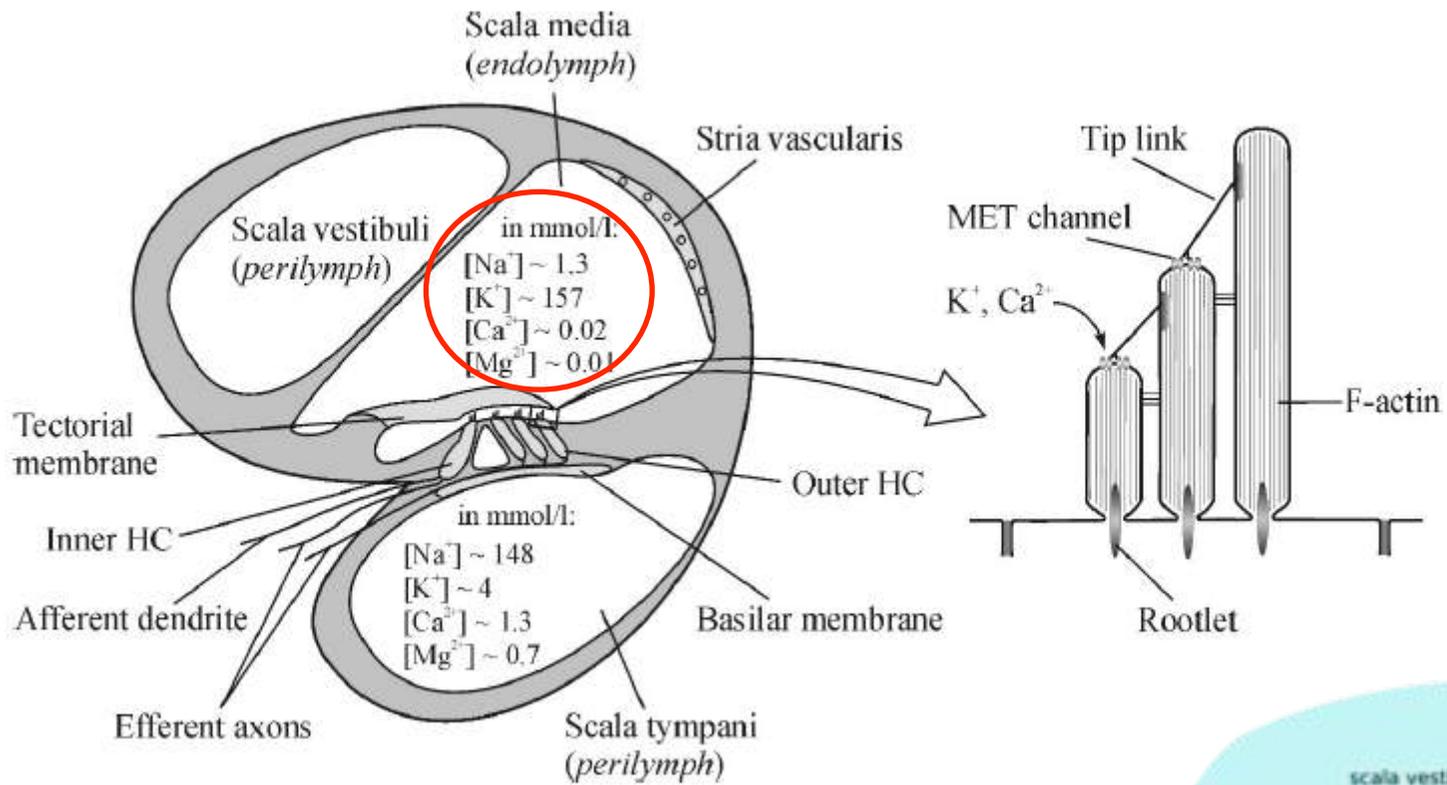
ANALYSIS OF COCHLEAR ENDOLYMPH.

All values are expressed as m.Eq. per liter.

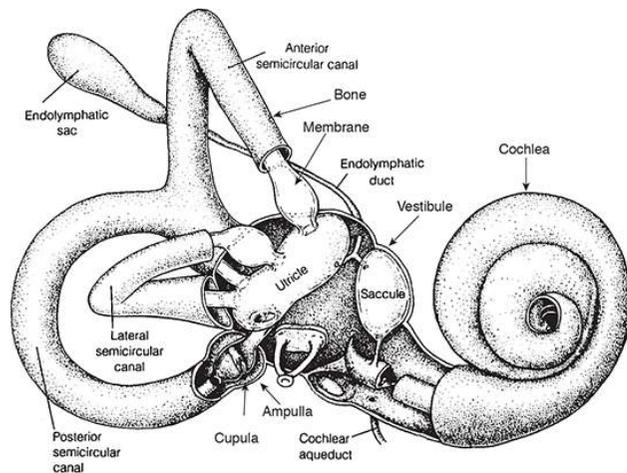
| Probably endolymph* |     |     | Possibly a mixture of endolymph and perilymph** |    |     | Composition not determined*** |     |     |
|---------------------|-----|-----|---|----|-----|-------------------------------|-----|-----|
| Animal              | K   | Na  | Animal  | K  | Na  | Animal                        | K   | Na  |
| No. 101             | 49  | 116 | No. 104   |    | 12  | No. 89                        | 109 |     |
| No. 106             |     | 38  | No. 105   | 10 | 153 | No. 98                        | 175 | 12  |
| No. 111             | 150 |     | No. 109   | 10 |     | No. 107                       | 13  | 148 |

SUMMARY.

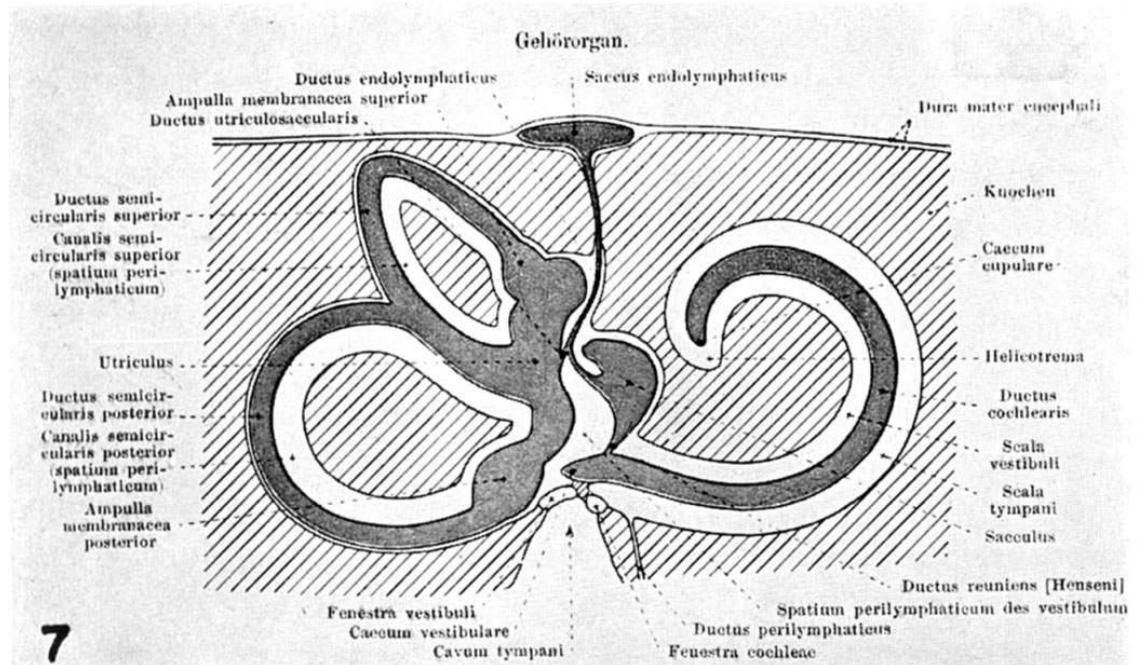
Perilymph, cerebrospinal fluid, and endolymph from the utricle of the guinea pig were analyzed for Na, K, Cl, and protein. Cochlear endolymph was analyzed for Na and K, and blood serum was analyzed for Na and Cl. Special microchemical methods were devised for the purposes, since it was necessary to work with samples of the order of 0.2  $\mu$ l. (.0002 ml.). Endolymph was found to have a K concentration 30 times that of perilymph, and a Na concentration only a tenth as high as perilymph or cerebrospinal fluid. The Cl of endolymph was found to be 90 per cent of that in perilymph and cerebrospinal fluid. Perilymph and cerebrospinal fluid were indistinguishable in K, Na, and Cl content. All three fluids are low in protein, but perilymph may contain twice as much as either of the other fluids.



- L'endolinfa è separata dalla perilinfa da strutture con cellule connesse da giunzioni strette (Janke, 1975)
- A differenza della perilinfa non esiste alcuna comunicazione aperta tra endolinfa ed altri compartimenti liquidi extracellulari



Source: Susan J. Herdman, Richard A. Clendaniel: *Vestibular Rehabilitation*, 4th Edition: www.FADavisPTCollection.com Copyright © F. A. Davis Company. All rights reserved.



- La composizione dell'endolinfa appare modicamente differente nei vari distretti dell'orecchio interno (Sterkers, 1988; Wangemann, 2017)  
Il K è più alto nell'endolinfa cocleare rispetto a quella vestibolare, il Na è più alto nell'endolinfa vestibolare rispetto a quella cocleare, pur considerando per il Na vestibolare una possibile contaminazione con la perilinfa
- Il gradiente chimico di concentrazione decresce dalla base verso l'apice per il K ed il Cl, aumenta per il Na (Sziklai, 1992)
- Il gradiente osmotico intracocleare, l'attività ATPasi Na/K ed il gradiente elettrico rispecchiano il comportamento del gradiente del K (Sziklai, 1992)
- Queste differenze chimiche sono connesse ai gradienti di trasporto ionico e di permeabilità nei giri cocleari: il Potenziale Endocleare è più alto alla base diminuendo progressivamente verso l'apice (Salt, 1989)

- Il valore del pH è di 7.4, senza apprezzabili gradienti
- Il Ca ionizzato rappresenta circa il 10% della concentrazione totale di calcio: 0.02 mM; il gradiente del Ca cocleare è in aumento dalla base (20 micromolare) all'apice, in accordo con la diminuzione del Potenziale endococleare
- Nell'endolinfa vestibolare le concentrazioni di Ca sono maggiori di un ordine di grandezza: 1mM , come conseguenza del più basso potenziale elettrico (*Calcio in parte derivato dalla dissoluzione degli otoliti?*)
- Il contenuto proteico è molto basso sia nell'endolinfa cocleare che utricolare, con valori più bassi in quella utricolare (130 mg% ml vs 50 mg%ml), con elevati livelli di aspartato e glutammato in entrambe le sedi, circa 5 volte più alti che non quelli della perilinfia, mentre invece gli aminoacidi neutri e basici sono presenti con livelli molto più bassi (da un terzo ad un quindicesimo dei valori perilinfatici) (Thalmann, 1981)
- Il glucosio ha concentrazione 0.5 mM
- L'endolinfa è iperosmolare sia rispetto alla perilinfia che al plasma, con presenza di un gradiente osmotico longitudinale che decresce dalla base all'apice cocleare (Sterkers, 1984), in modo analogo a quello del K, i cui sali KCl e  $\text{KHCO}_3$  , che sono infatti responsabili quasi per intero della iperosmolarità dell'endolinfa

## Supporting sensory transduction: cochlear fluid homeostasis and the endocochlear potential

Philine Wangemann

Table 1. Composition of cochlear fluids

| Component                     | Unit                   | Endolymph<br>scala media | Intrastrial<br>fluid | Perilymph<br>scala vestibuli | Perilymph<br>scala tympani | Plasma |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------------|--------|
| Na <sup>+</sup>               | (mM)                   | 1.3                      | 85                   | 141                          | 148                        | 145    |
| K <sup>+</sup>                | (mM)                   | 157                      | 2                    | 6.0                          | 4.2                        | 5.0    |
| Ca <sup>2+</sup>              | (mM)                   | 0.023                    | 0.8                  | 0.6                          | 1.3                        | 2.6    |
| Cl <sup>-</sup>               | (mM)                   | 132                      | 55                   | 121                          | 119                        | 106    |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | (mM)                   | 31                       | n.a.                 | 18                           | 21                         | 18     |
| Glucose                       | (mM)                   | 0.6                      | n.a.                 | 3.8                          | 3.6                        | 8.3    |
| pH                            | (pH units)             | 7.4                      | n.a.                 | 7.3                          | 7.3                        | 7.3    |
| Protein                       | (mg dl <sup>-1</sup> ) | 38                       | n.a.                 | 242                          | 178                        | 4238   |

For references, see Wangemann & Schacht (1996)

La composizione dell'endolinfa del sacco endolinfatico è completamente diversa, con una prevalenza di Na ed un contenuto di K < 20mM (Mori, 1987)

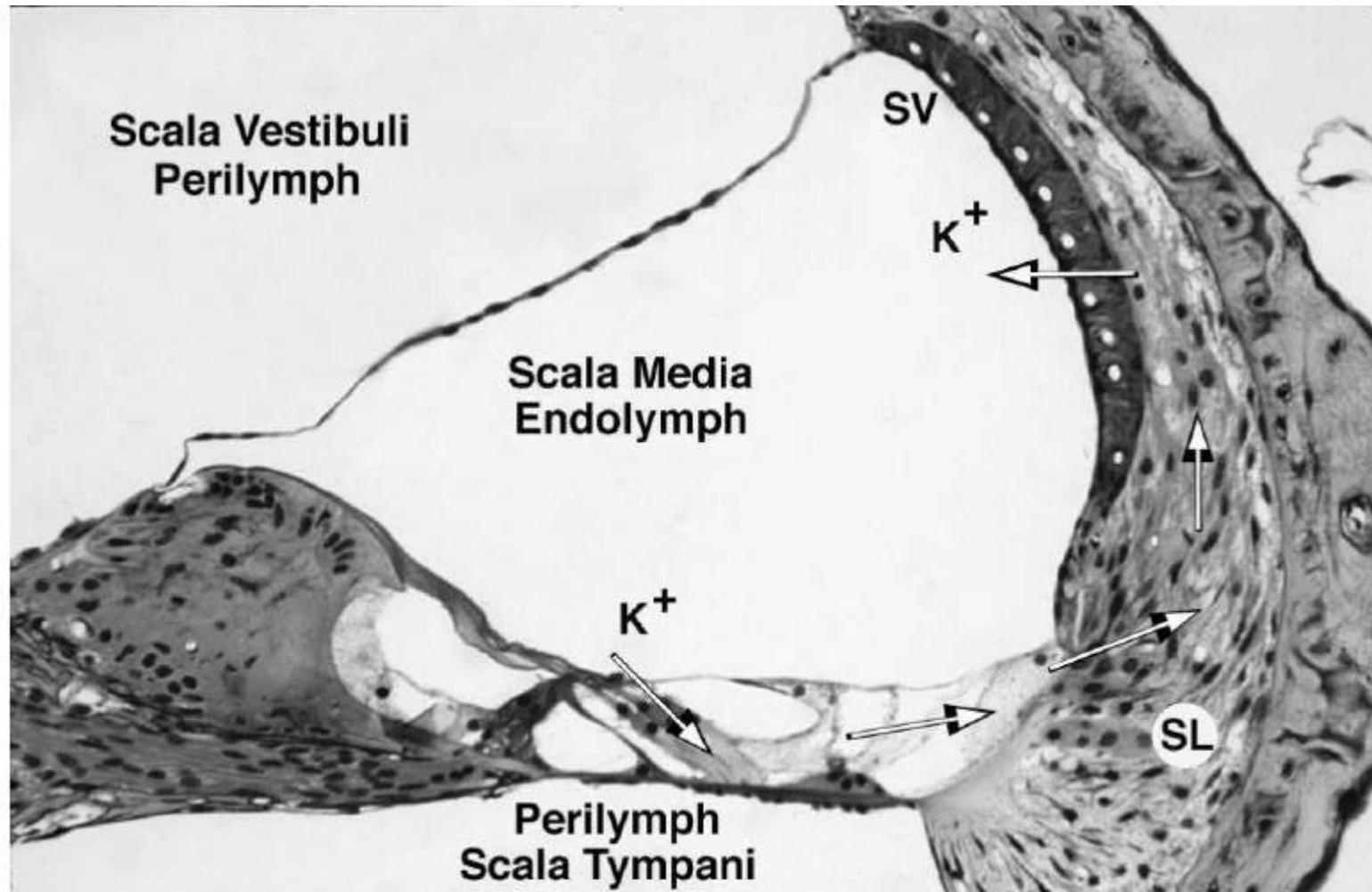
Concentrazioni di circa 160 mmol/l di  $K^+$  , 1 mmol/l di  $Na^+$ , 0.02 mol/l di  $Ca^{++}$  libero, 0.01 mmol/l di  $Mg^{++}$  **sono assolutamente uniche in un liquido extracellulare**: la diversità verso il plasma, la perilinfa o altri liquidi extracellulari è di 30 volte in eccesso per il  $K^+$ , 60 volte in difetto per il  $Ca^{++}$  ed il  $Mg^{++}$ , 100 volte in difetto per il  $Na^+$

**Il meccanismo di eccitazione delle cellule ciliate fa il paio con questa anomalia di composizione**

L'eccitazione delle cellule nervose e muscolari avviene attraverso l'ingresso depolarizzante di  $Na^+$  attraverso canali del  $Na^+$  voltaggio dipendenti, canali ionotropici e canali cAMP e CGMP dipendenti, generando potenziali di membrana che avviano l'evento neurale o muscolare.

Tale meccanismo è lo stesso anche per le cellule ciliate che però utilizzano l'ingresso di **K come ione depolarizzante**, seguito dalla secrezione di neuromediatore eccitatorio: infatti è solo la porzione apicale delle cellule ciliate ad essere bagnata dall'endolinfa ed essere quindi a contatto con l'abbondantissimo potassio extracellulare.

Questa «scelta» (ingresso di K ma anche di Ca a fine depolarizzante) può essere compreso nel senso di un minore dispendio energetico delle cellule ciliate evitando il successivo ricorso alle pompe Na/K per l'estrusione del Na, in quanto il K in ingresso non modifica di granché il pull intracellulare e può inoltre essere più agevolmente estruso con l'apertura di canali del K, ritrasportato verso la stria vascolare ed essere riimmesso in endolinfa



**Fig. 1.** Movement of  $K^+$  ions in the endolymph. Hair cell transduction causes movement of  $K^+$  ions through the hair cell, after which they are transported along the supporting cells and spiral ligament (SL) to the stria vascularis (SV) for secretion back into the endolymph.

# Ma affinché sia il K e non il Na a depolarizzare è necessario regolarne il trasporto

*Hear Res.* 2011 October ; 280(1-2): 21–29. doi:10.1016/j.heares.2011.05.003.

## Regulation of Sodium Transport in the Inner Ear

Sung Huhn Kim<sup>a</sup> and Daniel C. Marcus<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Otorhinolaryngology, Yonsei University College of Medicine, 250 Seongsanno, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Republic of Korea

<sup>b</sup> Department of Anatomy and Physiology, Kansas State University, 228 Coles Hall, Manhattan, KS 66506-5802, USA

### Abstract

Na<sup>+</sup> concentrations in endolymph must be controlled to maintain hair cell function since the transduction channels of hair cells are cation-permeable, but not K<sup>+</sup>-selective. Flooding or fluctuations of the hair cell cytosol with Na<sup>+</sup> would be expected to lead to cellular dysfunction, hearing loss and vertigo. This review briefly describes cellular mechanisms known to be responsible for Na<sup>+</sup> homeostasis in each compartment of the inner ear, including the cochlea, saccule, semicircular canals and endolymphatic sac. The influx of Na<sup>+</sup> into endolymph of each of the organs is likely via passive diffusion, but these pathways have not yet been identified or characterized. Na<sup>+</sup> absorption is controlled by gate-keeper channels in the apical (endolymphatic) membrane of the transporting cells. Highly Na<sup>+</sup>-selective epithelial sodium channels (ENaC) control absorption by Reissner's membrane, saccular extramacular epithelium, semicircular canal duct epithelium and endolymphatic sac. ENaC activity is controlled by a number of signal pathways, but most notably by genomic regulation of channel numbers in the membrane via glucocorticoid signaling. Nonselective cation channels in the apical membrane of outer sulcus epithelial cells and vestibular transitional cells mediate Na<sup>+</sup> and parasensory K<sup>+</sup> absorption. The K<sup>+</sup>-mediated transduction current in hair cells is also accompanied by a Na<sup>+</sup> flux since the transduction channels are nonselective cation channels. Cation absorption by all of these cells is regulated by extracellular ATP via apical nonselective cation channels (P2X receptors). The heterogeneous population of epithelial cells in the endolymphatic sac is thought to have multiple absorptive pathways for Na<sup>+</sup> with regulatory pathways that include glucocorticoids and purinergic agonists.

# Regulation of the perilymphatic–endolymphatic water shunt in the cochlea by membrane translocation of aquaporin-5

A. Eckhard<sup>1,5</sup> · A. Dos Santos<sup>1</sup> · W. Liu<sup>2</sup> · M. Bassiouni<sup>1</sup> · H. Arnold<sup>1</sup> · C. Gleiser<sup>4</sup> · B. Hirt<sup>4</sup> · C. Harteneck<sup>3</sup> · M. Müller<sup>6,7,8</sup> · H. Rask-Andersen<sup>2</sup> · H. Löwenheim<sup>6,7,8</sup>

Received: 6 April 2015 / Revised: 1 July 2015 / Accepted: 4 July 2015 / Published online: 25 July 2015  
© The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com

**Abstract** Volume homeostasis of the cochlear endolymph depends on radial and longitudinal endolymph movements (LEMs). LEMs measured in vivo have been exclusively recognized under physiologically challenging conditions, such as experimentally induced alterations of perilymph osmolarity or endolymph volume. The regulatory mechanisms that adjust LEMs to the physiological requirements of endolymph volume homeostasis remain unknown. Here, we describe the formation of an aquaporin (AQP)-based “water shunt” during the

---

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s00424-015-1720-6) contains supplementary material, which is available to authorized users.

---

✉ H. Löwenheim  
hubert.loewenheim@uni-oldenburg.de

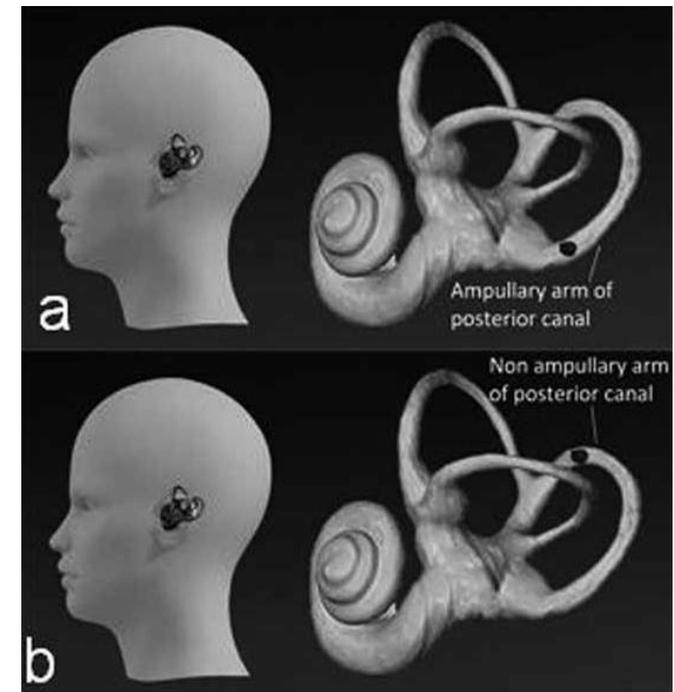
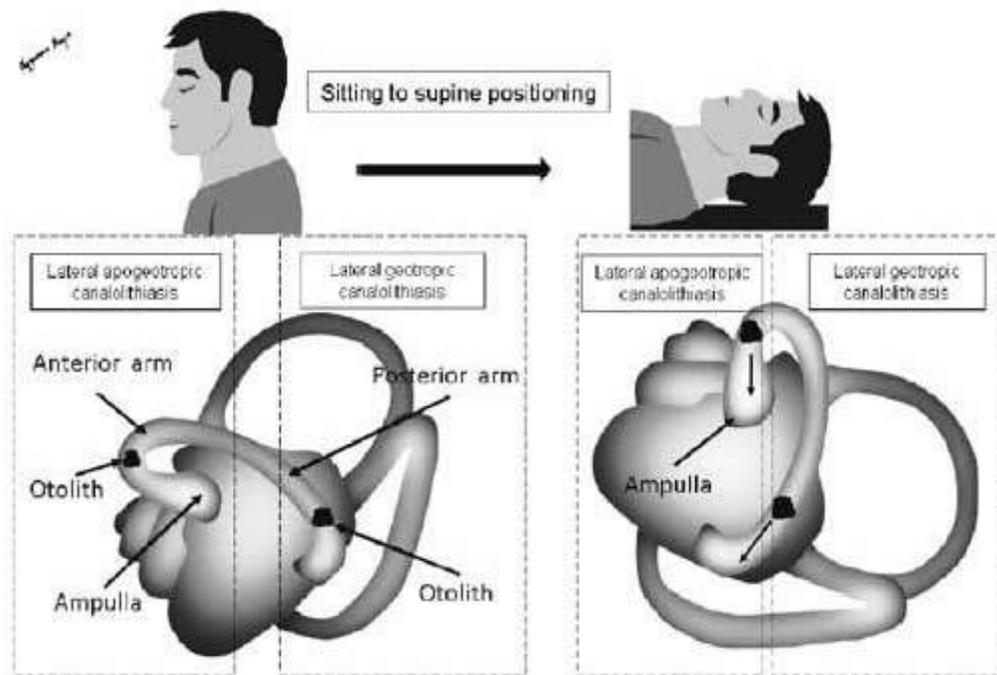
- <sup>1</sup> Department of Otorhinolaryngology—Head & Neck Surgery, University of Tübingen Medical Centre, Tübingen, Germany
- <sup>2</sup> Department of Surgical Sciences, Section of Otolaryngology, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden
- <sup>3</sup> Department of Pharmacology and Experimental Therapy, Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, Interfaculty Center of Pharmacogenomics and Pharmaceutical Research (ICePhA), University of Tübingen, Tübingen, Germany

postnatal development of the mouse cochlea and its regulation by different triggers. The final complementary expression pattern of AQP5 (apical membrane) and AQP4 (basolateral membrane) in outer sulcus cells (OSCs) of the cochlear apex is acquired at the onset of hearing function (postnatal day (p)8–p12). In vitro, hyperosmolar perfusion of the perilymphatic fluid spaces or the administration of the muscarinic agonist pilocarpine in cochlear explants (p14) induced the translocation of AQP5 channel proteins into the apical membranes of OSCs. AQP5 membrane translocation was blocked by the muscarinic antagonist atropine. The muscarinic M3 acetylcholine (ACh) receptor (M3R) was identified in murine OSCs via mRNA expression, immunolabeling, and in vitro binding studies using an M3R-specific fluorescent ligand. Finally, the water shunt elements AQP4, AQP5, and M3R were also demonstrated in OSCs of the human cochlea. The regulation of the AQP4/AQP5 water shunt in OSCs of the cochlear apex provides a molecular basis for regulated endolymphatic volume homeostasis. Moreover, its dysregulation or disruption may have pathophysiologic implications for clinical conditions related to endolymphatic hydrops, such as Ménière’s disease.

**Keywords** Aquaporin · Cochlea · Water permeability · Muscarinic · Pilocarpine · Ménière’s disease

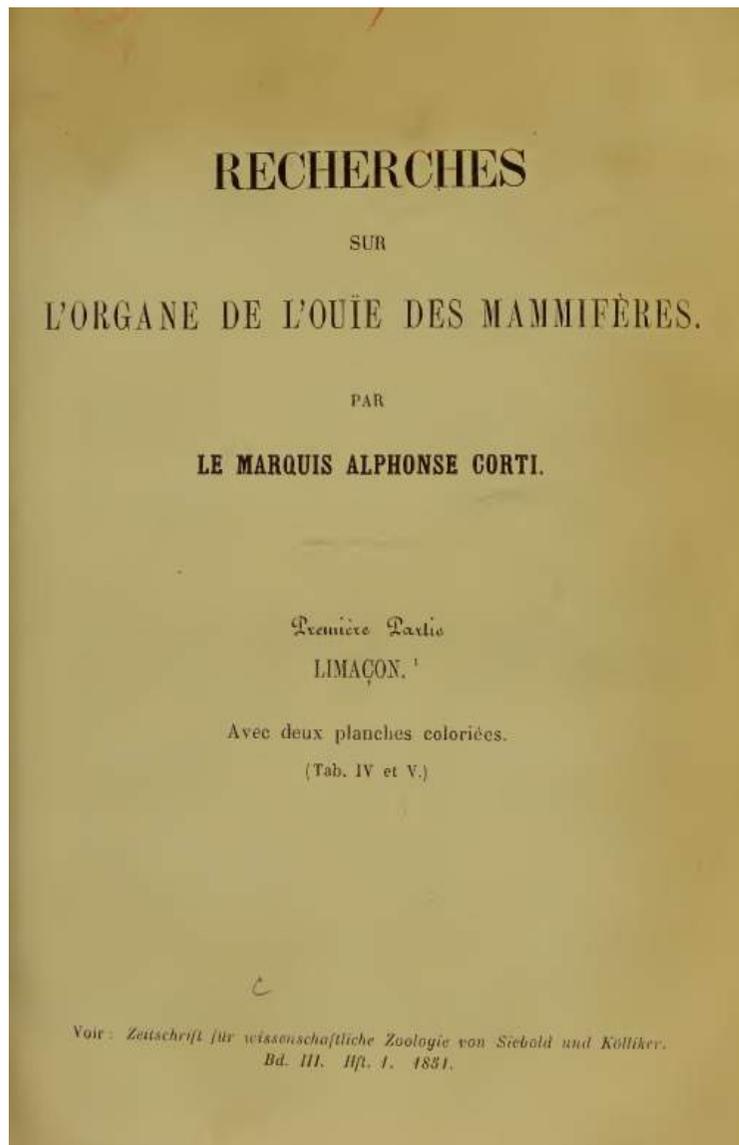
- La disomogeneità di composizione dell'endolinfa è verosimilmente resa possibile da una regolazione omeostatica «loco-regionale» diversificata, determinata da meccanismi locali di ricircolo degli ioni (Steel, 1999), finalizzata al mantenimento dei potenziali elettrici necessari all'attività recettoriale
- L'endolinfa era in passato considerata «un compartimento dentro un altro compartimento», ipotizzando che K, altre molecole o farmaci la raggiungessero solo attraverso scambi diretti con la perilinfa, piuttosto che direttamente per via ematica
- Ciò può essere almeno in parte vero per il K, che viene effettivamente riciclato tra i due compartimenti, ma non vale ad esempio per la gentamicina che raggiunge l'endolinfa soprattutto attraverso i vasi della stria vascolare, raggiungendo le cellule ciliate attraverso una via endolinfatica (Li, 2011)
- I movimenti di acqua tra endo e perilinfa sembrano mediati dal sistema delle AP (Eckard, 2014), senza determinare cambiamenti pressori o spostamenti all'acquedotto cocleare
- Il sistema di controllo delle concentrazioni di K è molto efficiente in quanto si basa su meccanismi di mantenimento del Potenziale endococleare e della pressione osmotica
  - Se Potassio entra per aumentata secrezione striale, il conseguente aumento dell'EP determinerà un aumento della quota in uscita
  - Se K entra o esce modificando il gradiente osmotico, questo sarà ripristinato dall'ingresso o uscita di acqua

**Il sistema tende a privilegiare il mantenimento della corretta concentrazione ionica, in particolare del K, piuttosto che il mantenimento del volume del compartimento, in quanto in caso di alterazione del catione prevalente da K a Ca si determinano danni cellulari prima disfunzionali poi strutturali irreversibili (Ninoyu, 1986; Rydmarker, 1991)**



...Senza dimenticare un altro goal della composizione dell' endolinfa

Rimanere in corretto rapporto di peso specifico con le cupule dei canali semicircolari e verosimilmente poter effettuare una subcontinua clearance canalare sui microaggregati di calcio in essi presenti



Si l'on considère que la bande vasculaire est placée sur la surface libre du périoste, et qu'elle est ensevelie en même temps dans la couche épithéliale de cet endroit, on serait tenté de supposer un certain rapport entre la bande vasculaire en question et la sécrétion de l'endolymphe.

L'endolinfa si origina a livello della stria vascolare e dalle «cellule scure» marginali alle macule ed alle ampolle (planum semilunatum), cioè al di fuori delle aree recettoriali ma sono altresì attivi meccanismi di scambio con la perilinfia, di cui un tempo era considerato un «derivato» (Sterkers, 1988), evidenziati dal passaggio nell'endolinfa di traccianti immessi in perilinfia

La produzione di endolinfa è strettamente connessa alla secrezione di K. Le cellule implicate nella produzione di endolinfa dispongono di un cotrasportatore Na/K/Cl che trasporta K dalla perilinfia all'interno di queste cellule, che poi lo rilasciano in endolinfa a livello della loro superficie apicale attraverso canali del K (Bosher, Kuipers)

Il liquido prodotto presenta caratteristiche chimiche ed elettriche alquanto differenti a livello cocleare, ove la produzione è ad opera della più spazialmente estesa stria vascolare rispetto alle ristretta area di produzione in regione vestibolare (dark cells)

Maggiore osmolarità e maggiore polarizzazione positiva a livello cocleare rispetto alla sede vestibolare

Un trasporto attivo di K nell'endolinfa può render conto del potenziale positivo di 80 mV eccedente quello presumibile in base ad un esclusivo processo di diffusione secondo gradiente di concentrazione

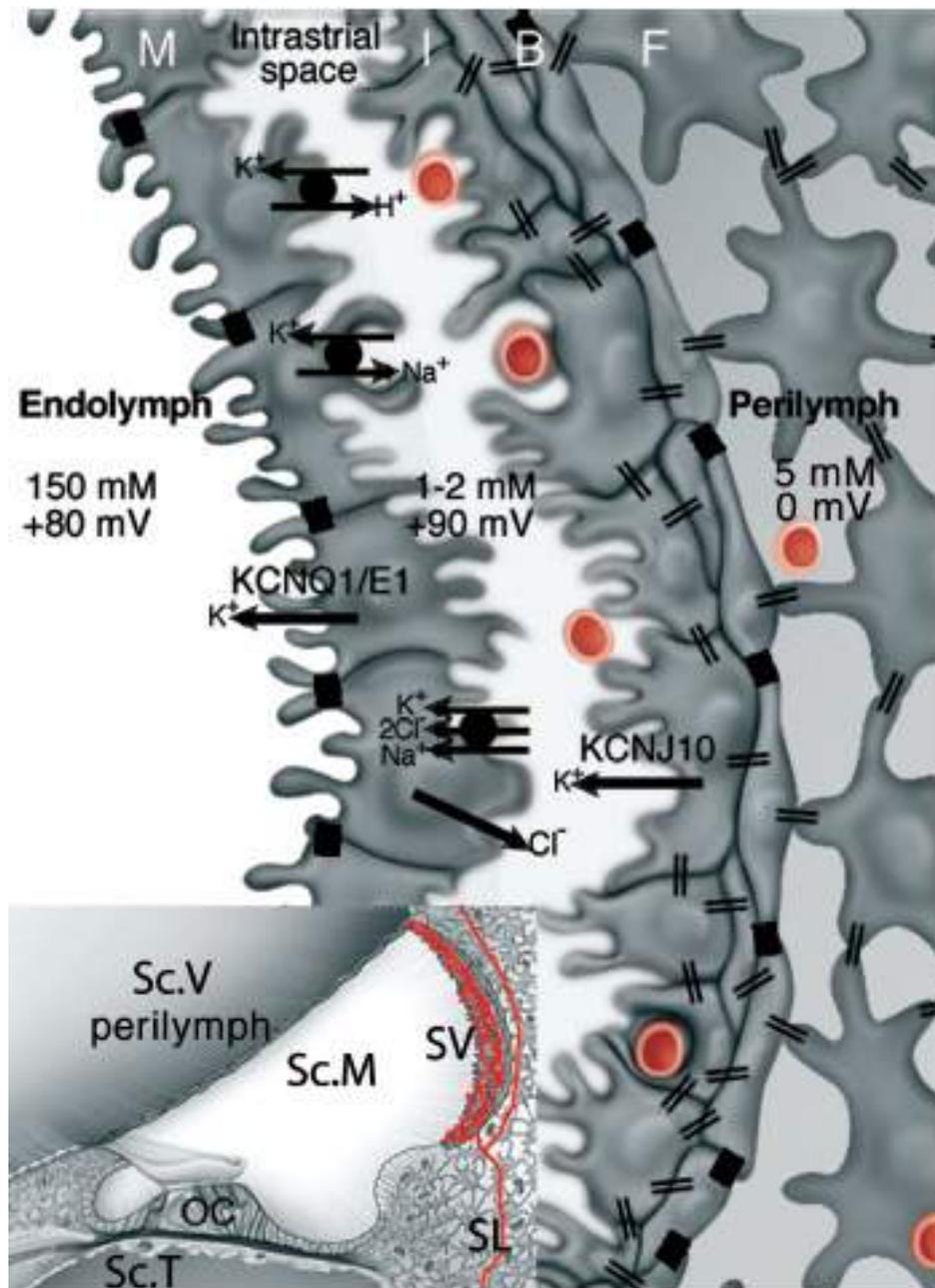
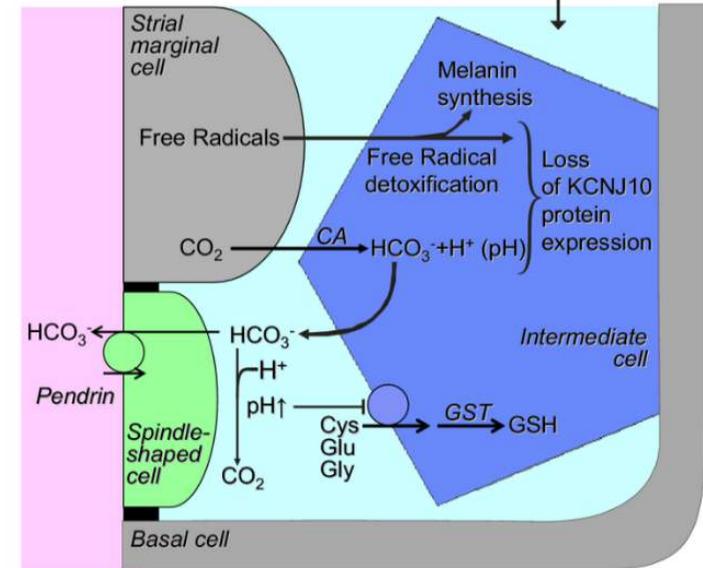
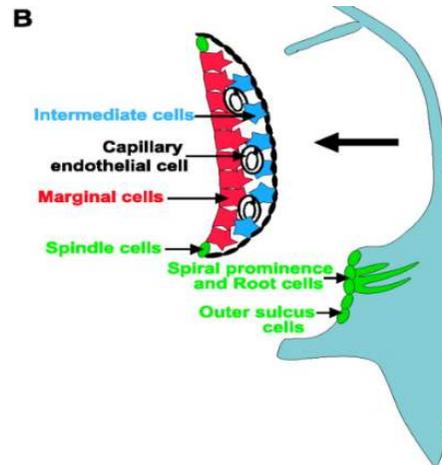
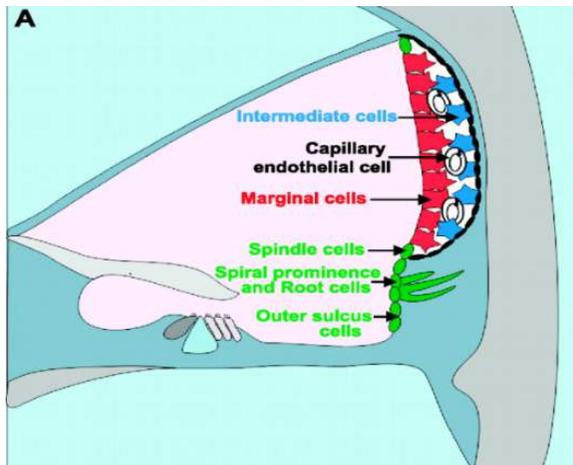
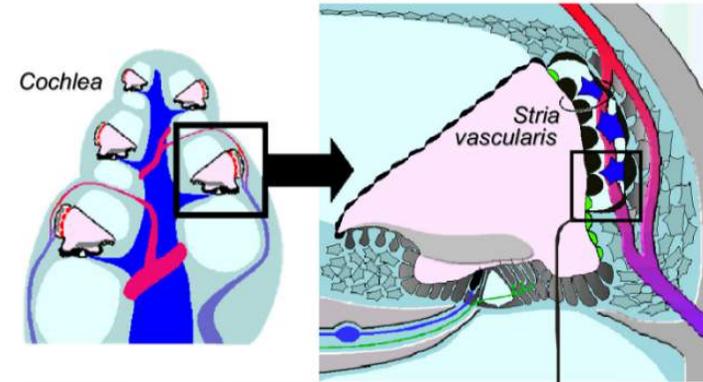
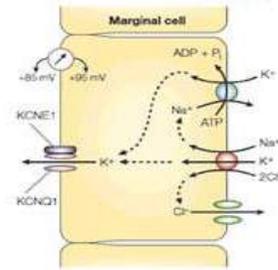
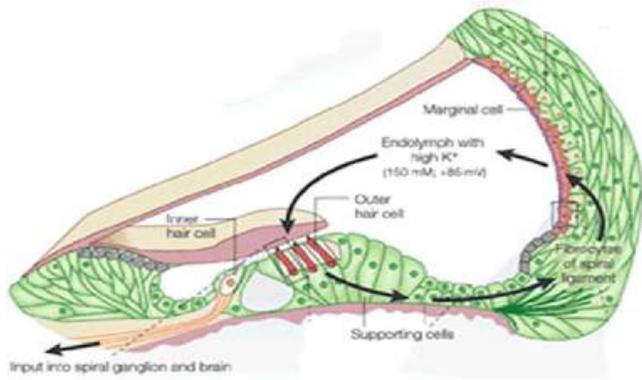


Fig. 1. Schematic diagrams illustrating the structure of the SV and the electrogenic machinery involved in EP generation. (*Inset*) Transverse section of the cochlear duct. OC, organ of Corti; Sc.V, scala vestibuli; Sc.M, scala media; Sc.T, scala tympani; SL, spiral ligament. The vascular system of the cochlea lateral wall is represented by red lines. The spiral ligament vessels penetrate into the SV and divide into numerous thin capillaries in the intrastrial space (red lines) (13–18). Large diagram, SV consists of two epithelial cell layers; the basal (B) and intermediate (I) cell layer faces the spiral ligament connective tissue, and the marginal cell layer (M) faces the cochlear duct. These layers limit the intrastrial, extracellular fluid space, which contains a dense capillary network (red circles) (13–18). TJs between marginal cells and between basal cells are indicated by black boxes. Endothelial cells of the SV capillaries are also linked by TJs (not represented). Intermediate and basal cells of the SV and fibrocytes (F) of the SL are connected by GJs (double bars) composed of Cx26 and Cx30 (2, 43). The EP is generated across the basal and intermediate cell layer. The K<sup>+</sup> concentration (in micromolars) and the electric potential (in mV) are indicated in each of the three extracellular fluid spaces, namely the perilymph, intrastrial fluid, and endolymph. Each electric potential is indicated relative to that of the perilymph, which is taken as reference (0 mV).

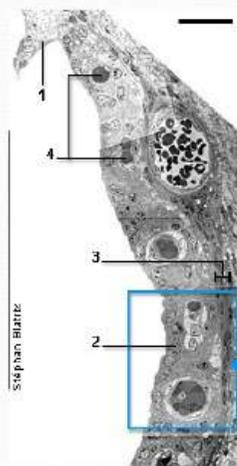


La maggior parte delle cellule mantengono il loro potenziale di riposo attraverso canali del potassio insieme ad alte concentrazioni citoplasmatiche e basse concentrazioni extracellulari di K.

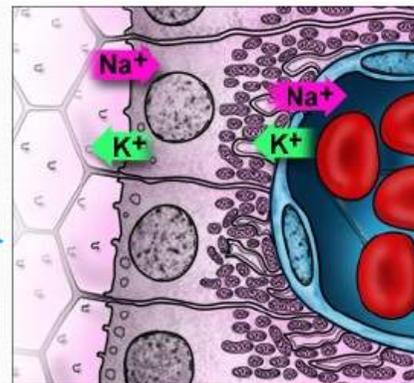
Le cellule marginali della stria vascolare e le dark cells vestibolari costituiscono una importante eccezione poiché si basano per il mantenimento del loro potenziale di membrana sulla conduzione del Cl<sup>-</sup> (Wangemann, 1992; Takeuchi, 1995).

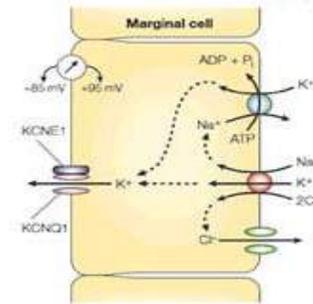
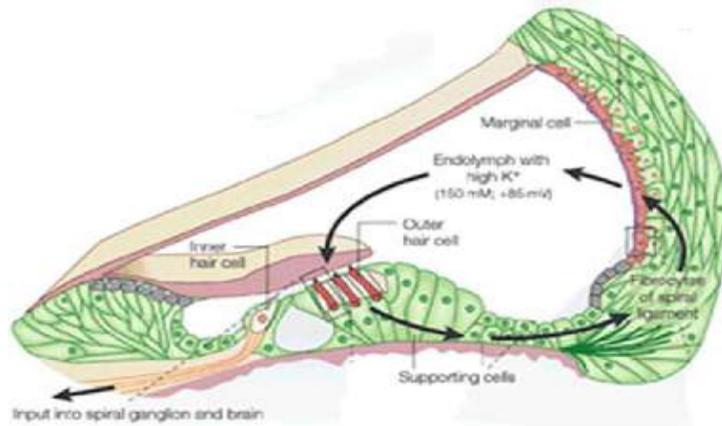
I cotrasportatori K Cl possono servire nell'assunzione di K e nel suo buffering quando le concentrazioni citosoliche di Cl sono basse mentre il K è normale (Payne, 1997)

## Stria Vascolare



1. Attacco della M. di Reissner
2. Cellule marginali
3. Cellule basali
4. Capillari sanguigni





Stria vascularis has to be regarded as the «power plant» of inner ear homeostasis

Gurkov, 2016

# THE CIRCULATION OF THE ENDOLYMPH

STACY R. GUILD

*Department of Anatomy, University of Michigan*

The hypothesis which best explains the experimental observations just recorded is that the endolymph in the guinea pig flows from the region of the cochlear duct toward the endolymphatic sac via the intervening parts of the membranous labyrinth and that the wall of the pars intermedia of the saccus is a region of outflow of the endolymph, and that the injected fluid was carried along with the endolymph.

Besides the cells which are a normal content of the saccus, there were also frequently present in these operated labyrinths red blood cells, which from their distribution one readily accounted for as being from the hemorrhage at the injection sites. Only an actual movement of the fluid in the membranous labyrinth can account for the transportation of these cells to the saccus.

The lumen of the cochlear duct still contained in most of the animals at the time of killing a sufficient amount of the injected fluid to yield prussian blue granules upon fixation; this indicates that the rate of flow of endolymph away from the cochlear duct is rather gradual and agrees with the fact that three of the negative cases for the wall of the saccus are in the group of relatively short time intervals.

The theory that can be drawn from these conclusions is briefly as follows: Endolymph is formed by the stria vascularis of the cochlear duct, flows toward the basal end and through the canalis reuniens into the sacculus and from this through the ductus lymphaticus into the sacculus lymphaticus endolymphaticus, and leaves the membranous labyrinth by passing through the wall of the pars intermedia of the saccus into the numerous small blood vessels of this region.

*Source.* Fleischmann's ('18) attempt to locate a source gave negative results, and I have no direct evidence; but if the endolymph flows from the cochlear duct as the evidence indicates, then there must be a source in the walls of this part of the membranous labyrinth. The stria vascularis is well adapted structurally for this purpose, and I believe it will be found to be the principal source of endolymph in this part at least. It may thus be tentatively considered as analogous to the choroid plexus and the secretory areas of the ciliary processes. I believe it probable that other sources of endolymph may also be present, but that in mammalia the greater part is formed by the stria vascularis.

# THE UTRICULO-ENDOLYMPHATIC VALVE<sup>1</sup>

THEODORE H. BAST

*Department of Anatomy, University of Wisconsin*

THE UTRICULO-ENDOLYMPHATIC VALVE  
THEODORE H. BAST

PLATE I

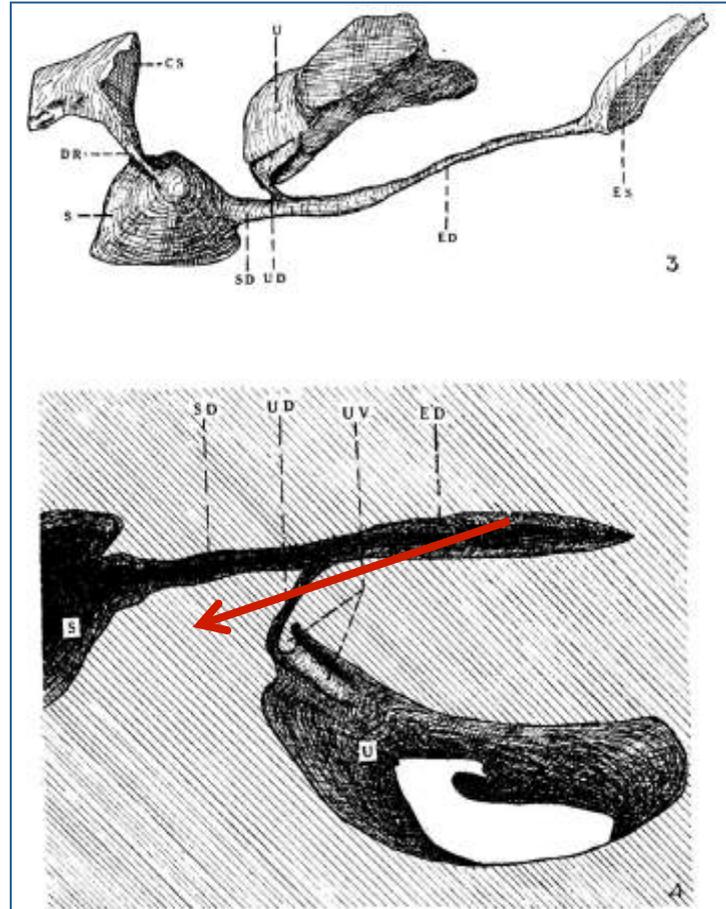
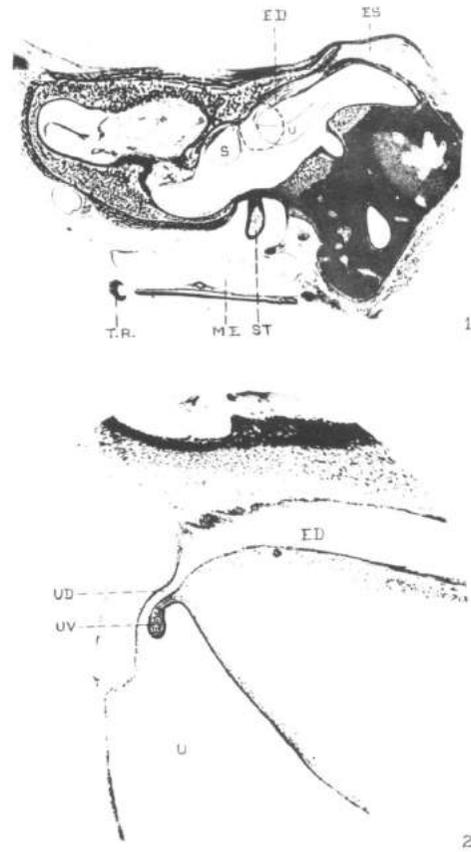


Fig. 3 Drawing of a model of part of the endolymphatic system of a 183-mm. (crown-rump length) human fetus.

Fig. 4 Drawing of a negative model of part of the model shown in figure 3. S, sacculus; U, utricle; ES, endolymphatic sac; ED, endolymphatic duct; UD, utriculo-endolymphatic duct; SD, saeculo-endolymphatic duct; UV, utriculo-endolymphatic valve; DR, ductus reuniens; CS, cul de sac.

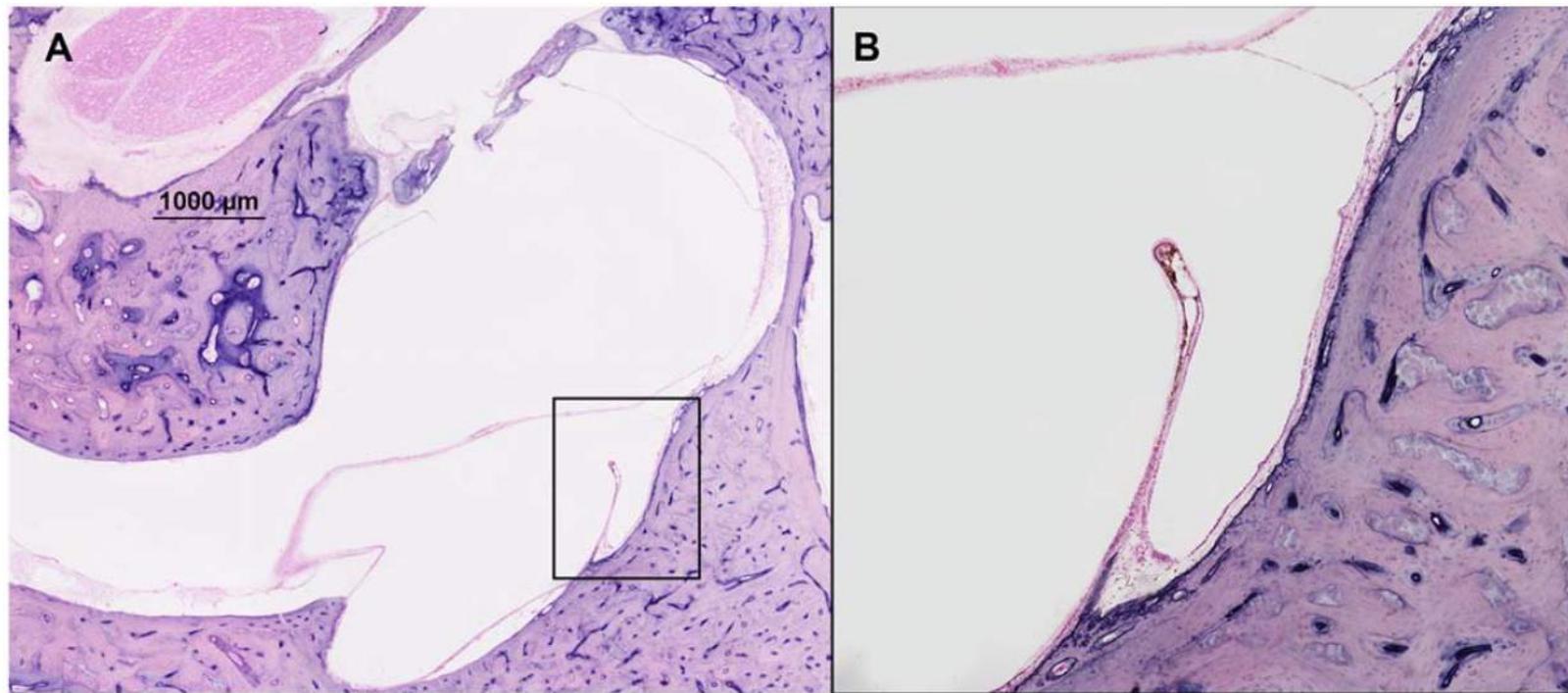


Fig. 4. Two representative horizontal sections of human temporal bones, showing the endolymphatic sinus and Bast's valve in a specimen from a deceased donor who had Ménière disease (hematoxylin and eosin). (A) Original magnification,  $\times 2$ ; (B) original magnification,  $\times 10$ . [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [www.laryngoscope.com](http://www.laryngoscope.com).]

Monsanto et al.: 3D Analysis of Endolymph Drainage System

group. Of those 11 specimens in the Ménière disease group, the valve was closed in 6 (54.54%) of them; mean width of the opening in the five specimens with open valve was  $0.21 \pm 0.17$  mm (range = 0.053–0.42 mm; Table I, Fig. 4). In all eight of the measurable specimens in the endolymphatic hydrops group, and in all seven of the measurable specimens in the nondiseased group, the valve was closed.

- La valvola utriculo-endolinfatica fu scoperta da Bast nel 1928.
- E' collocata nel dotto utricolare, verso il lato utricolare
- Essa ha una configurazione arcuata
- La sua funzione non è del tutto chiara. Bast propose che essa servisse a chiudere l'imbocco del dotto utricolare; Bachor (1995), sulla stessa linea interpretativa, propose che in caso di diminuzione pressoria nel sistema endolinfatico, la chiusura della valvola servisse ad evitare una ulteriore perdita di endolinfa dal sistema utricolare
- Zechner (1980) ipotizzò che la sua disfunzione contribuisse all'idrope endolinfatico
  - (vd dopo meccanismo dell' "onda di piena")
- La sua apertura e chiusura (in condizioni fisiologiche? In condizioni patologiche?) si determinerebbe in caso di iperpressione endolinfatica attraverso il movimento della membrana flessibile verso la base con uno spostamento di va e vieni rispetto al labbro rigido della stessa valvola

# CIRCULATION OF LABYRINTHINE FLUIDS

By L. NAFTALIN and M. SPENCER HARRISON

## Conclusion

An active circulation of the labyrinthine fluids has been described. An attempt has been made to integrate the various factors of ionic composition and their concentration gradients with the primary requirement of any circulatory theory, viz. oxygen flow. Although some aspects are not fully accounted for, the theory is presented because of the belief of the authors that this approach gives a reasonable explanation of certain features of the histopathology of the labyrinth which hitherto have not been readily related to one another.

L'endolinfa è secreta ed assorbita localmente nei vari distretti del labirinto membranoso, idea supportata dai reperti di composizione ionica dell'endolinfa alquanto diversa ma stabile nei vari distretti, dato che in effetti può far pensare ad un tale tipo di turnover volumetrico e ionico

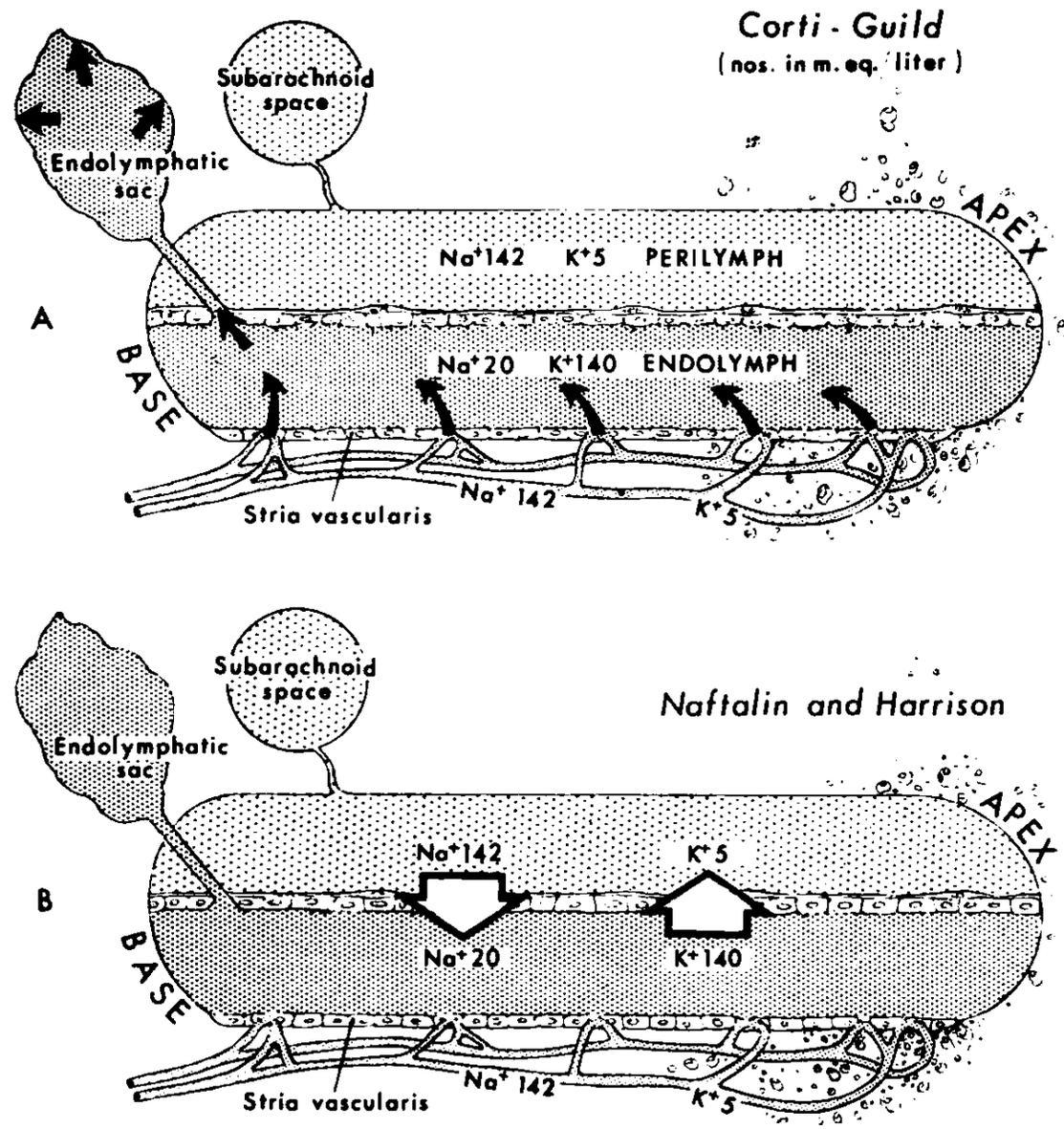


Fig. 1.—Two different theories of fluid circulation within the inner ear. (A). Corti suggested that the stria vascularis is the source of endolymph and Guild on the basis of his experimental results, suggested that there is a constant flow of endolymph from the stria past the organ of Corti to the basal end, eventually ending in the endolymphatic sac. (B). Naftalin and Harrison have suggested that endolymph is made from perilymph and that the stria vascularis is an absorbing structure. The numbers indicate the amount of electrolyte in blood serum, endolymph and perilymph.

The suggestion that endolymph flows radially in volume, driven by bulk secretion at one tissue and resorption by another, has been speculated but never demonstrated experimentally. Naftalin and Harrison<sup>11</sup> proposed that in order to account for K<sup>+</sup> secretion and Na<sup>+</sup> resorption, radial flow was directed from Reissner's membrane towards stria vascularis, this latter structure acting as a selective absorption site. Variants of the radial flow theory were supported by Lawrence *et al.*<sup>12</sup> and were incorporated into a "dynamic flow theory,"<sup>13</sup> a concept that attempted to reconcile data in support of local ion exchange and longitudinal flow by suggesting that both occurred. As stated above, however, the presence or contribution of radial volume flow has never been demonstrated experimentally. Furthermore, in view of the known turnover rate of endolymph, the contribution of radial volume flow to ionic movements can be calculated to be negligible. If one considers that half of the endolymph solutes are replaced in an hour, this would set the maximum radial flow rate to have moved fluid approximately halfway across the endolymphatic space (seen in cross section) in an hour. In contrast, it can be calculated that by diffusion, small solutes will distribute radially across the endolymphatic space within approximately 15 s. Thus, movements of solute by radial volume flow, if it even exists, would have a minimal influence on solute distribution because it is orders of magnitude slower than diffusion. Furthermore, if there were a radial flow, with local secretion and removal of endolymph, there should be a corresponding baseline rate of clearance for all substances. Our studies with exogenous markers have shown that cationic markers are cleared with varying half-times, but one anionic marker, AsF<sub>6</sub><sup>-</sup>, showed dispersal characteristics that were accounted for almost totally by longitudinal diffusion, with extremely low clearance corresponding to a half-time of over 500 min.<sup>14</sup> Such a low clearance should not be possible if endolymph turned over in volume. Thus, the evidence for a significant contribution of radial endolymph flow is very weak. The known turnover of ions can be totally accounted for by circulating radial currents, a major proportion of which are associated with the transduction process. Finally, the

La effettiva rilevanza del flusso radiale nel turn over dell'endolinfa non è mai stato sperimentalmente dimostrato. Nella descrizione originaria (Naftalin e Harrison, 1958) si suppose un flusso radiale secretorio di K e riassorbitivo di Na diretto dalla membrana di Reissner alla stria vascolare, vista come una struttura quasi meramente riassorbitiva.

I dati sperimentali di rinnovo dei soluti nell'endolinfa, pari al 50% in circa un'ora, non sono compatibili con una teoria radiale che vede tempi molto più lunghi, contro invece i tempi di un meccanismo molto più rapido di diffusione longitudinale dei soluti.

Né la teoria longitudinale né la teoria radiale tengono però conto della particolare caratteristica elettrochimica dell'endolinfa e degli aspetti energetici della sua omeostasi.

L'alta concentrazione di K nell'endolinfa, la rende ad alto potenziale elettrochimico rispetto alle cellule di sostegno e rispetto alla perilinfia, il che fornisce l'energia per il fenomeno di trasduzione elettrochimica attraverso le cellule ciliate al costo di un elevato consumo energetico, come indicato dall'elevato rate metabolico nella stria vascularis.

Questo consumo energetico finalizzato alla crescita del potenziale elettrochimico del K solo per fornire un turn over di volume all'endolinfa non sarebbe un meccanismo efficiente.

Invece il turnover locale di K attivato elettrochimicamente è la vera corrente circolante di K dimostrata, mentre non lo è invece stato il movimento in volume.

# Regulation of Endolymphatic Fluid Volume

ALEC N. SALT

*Department of Otolaryngology, Washington University School of Medicine,  
St. Louis, Missouri 63110, USA*

**ABSTRACT: Direct measurements of the dispersal of markers in endolymph have failed to support previously established hypotheses of endolymph homeostasis, specifically longitudinal flow, radial flow, and dynamic flow theories. Rather, they suggest that in the normal state endolymph is maintained without a significant involvement of volume flow at all. Ions appear to be transported into and out of the endolymphatic space in a similar manner to that for a single cell, with each ion transport process contributing to the electrolyte pool. In abnormal volume states, however, longitudinal volume flow of endolymph may contribute to homeostasis. Procedures that enlarge the endolymphatic space result in endolymph flow toward the base of the cochlea, contributing to the removal of electrolytes and volume. Similarly, procedures that decrease cochlear endolymph volume induce apically directed flow in the cochlea, contributing to the addition of electrolytes and volume to the endolymphatic space. The endolymphatic sac responds to endolymph volume disturbance, showing opposite responses to volume increases and decreases. Although evidence is still limited, the endolymphatic sac appears to act as a “bidirectional overflow” system. While volume disturbances originating from out-of-balance transport processes anywhere in the labyrinth may be corrected by the sac, dysfunction of the sac itself is likely to have a substantial effect on endolymph status.**

Gli elettroliti dell'endolinfa possono subire un turn over con più di un meccanismo:

- Ricambio di «volume», con sostituzione di tutta l'endolinfa, acqua e soluti, secreta in una zona e la vecchia riassorbita in un'altra
- Turn-over ionico, con loro trasporto lungo i tessuti a contatto con l'endolinfa con più o meno significativi spostamenti di acqua ma senza un significativo impatto sul fattore «volume»

La principale differenza sta nel concetto dello spostamento di ioni condotto dal flusso volumetrico del fluido o nello spostamento di ioni determinato da gradienti elettrici e di concentrazione che può realizzarsi anche senza importanti spostamenti volumetrici del liquido (Salt).

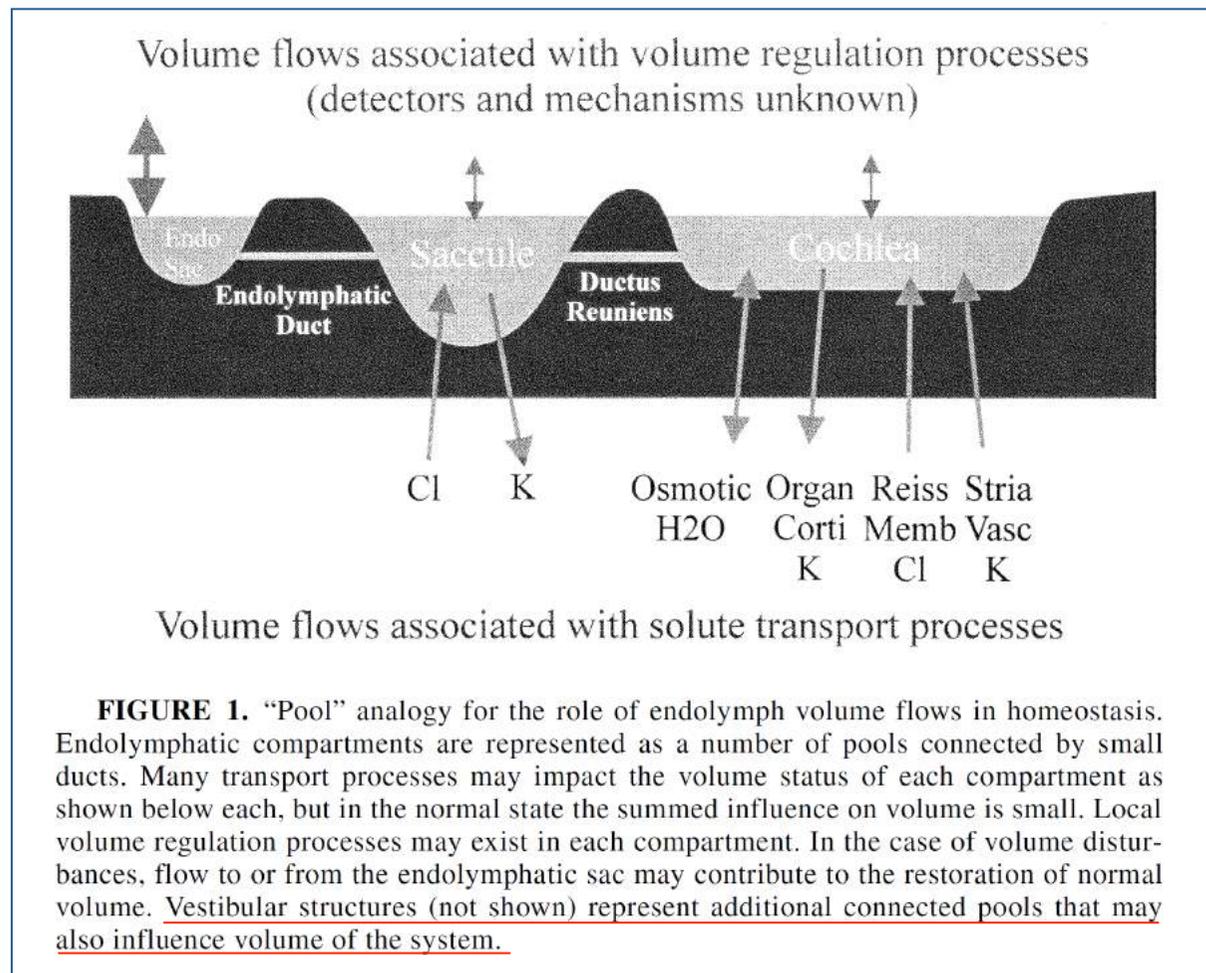
Il modello « a piscine» di Salt

Il sistema endolinfatico è considerato come un sistema di piscine, su cui processi attivi e passivi possono agire sia nelle fasi di equilibrio o occasionalmente per fattori precipitanti.

Il flusso tra le varie piscine è regolato dal bisogno di bilanciare i loro livelli: esso si determina solo se si creano variazioni di volume o di concentrazione meritevoli di correzione.

E' anche possibile che piccole variazioni di volume siano corrette localmente, come nella coclea per variazioni inferiori ai 5 nl/min, senza creare flussi longitudinali (modello radiale); aumenti maggiori determinano flussi verso il ductus reuniens, le diminuzioni creano flussi verso l'apice cocleare (modello longitudinale).

Il sacco endolinfatico avrebbe le massime capacità regolatorie del volume sia nel senso della secrezione che del riassorbimento dell'endolinfa. In condizioni di base, un piccolo flusso longitudinale potrebbe esistere senza interferenza sull'omeostasi ionica



Un ruolo importante per individuare già piccole variazioni di volume lo avrebbe il “seno endolinfatico” piuttosto che il sacco endolinfatico. Esso è una piccola struttura collocata tra il sacco e la valvola utricolo-endolinfatica collocata all’imbocco del dotto endolinfatico, le cui pareti, simili a quelle del sacco, sono molto distensibili garantendo un buon riconoscimento anche di piccole variazioni del volume endolinfatico. In caso di sovraccarico di volume, il seno scarica l’endolinfa nel sacco (ma potrebbe farlo anche nell’utricolo!)

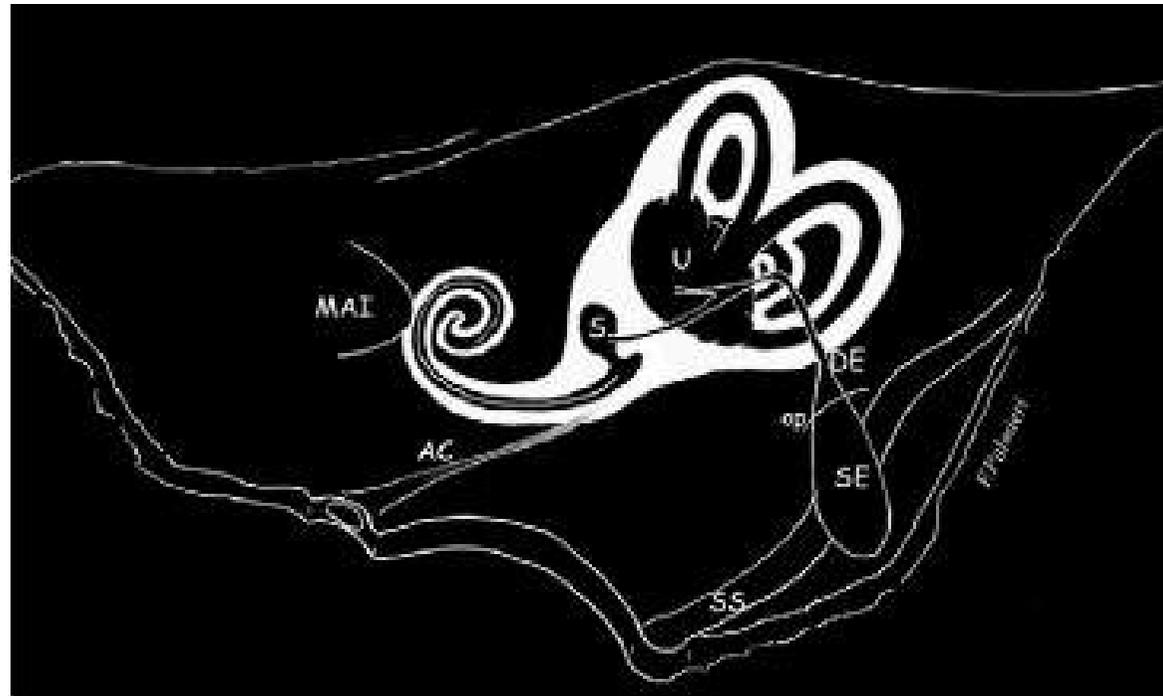


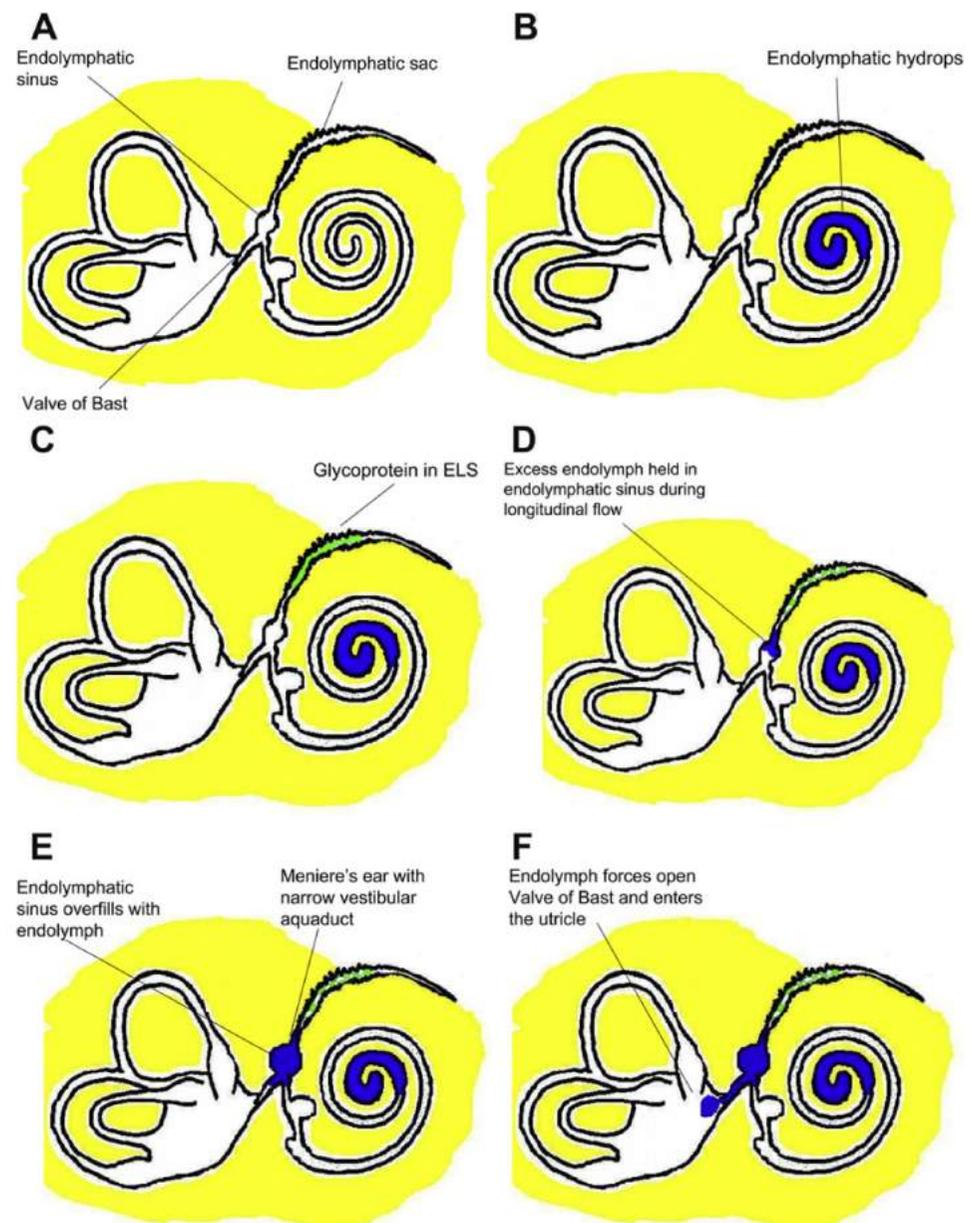
Fig. 1. Schematic presentation of the labyrinth and aqueducts. AC indicates cochlear aqueduct; DE, endolymphatic duct; SE, endolymphatic sac; U, utricle; S, saccule; SS, sigmoid sinus; MAI, internal acoustic meatus. The white area represents the perilymphatic space; within it is the endolymphatic space in black. The endolymphatic duct is contained in the vestibular aqueduct; the endolymphatic duct is contained in the vestibular aqueduct; the endolymphatic sac protrudes from the vestibular aqueduct aperture protected by a bony periculum (op) and spreads out into the epidural space.

# Hypothetical Mechanism for Vertigo in Meniere's Disease

William P.R. Gibson, MD, FRCS, FRACS<sup>a,b,\*</sup>

Otolaryngol Clin N Am 43 (2010) 1019–1027  
doi:10.1016/j.otc.2010.05.013

Il meccanismo dell'  
"onda di piena"



**Fig. 2.** The drainage hypothesis. (A) A line diagram of the membranous labyrinth to emphasize the structures. (B) Excess volume of endolymph is illustrated as a blue color in the apical turn. (C) The endolymphatic sac secretes and macrophages gobble away the glycoprotein (green) to promote longitudinal flow of endolymph. The endolymphatic sinus acts as a reservoir temporarily accommodating endolymph as it trickles through the narrow endolymphatic duct. (D) A Meniere's ear has a narrow vestibular duct, and the endolymph trickles more slowly toward the endolymphatic sac. The endolymphatic sinus becomes distended with endolymph. (E) The excess endolymph in the endolymphatic sinus forces open the valve of Bast and overflows into the utricle. The increased volume of endolymph in the utricle stretches the cristae of the semicircular canals and causes the attack of vertigo.

Monsanto (2016):  
Valvola di Bast

- sempre chiusa nei temporali sani o di idropici non menierici
- Aperta nel 54% dei temporali di menierici

# Intralabyrinthine fluid dynamics: Meniere disease

James C. Andrews

La sua interpretazione del modello a piscina è maggiormente rivolta al livello micromolecolare e recettoriale del problema, trovando una certa correlazione con il controllo dei movimenti dell'acqua nell'orecchio interno controllato dalle AQP, che a livello di membrana cellulare controllano l'influsso ed il deflusso di acqua dalle cellule (pori cellulari o canali dell'acqua), con un meccanismo di legame e trasferimento a basso livello energetico in quanto il flusso segue il gradiente osmotico o chimico.

AQP2, AQP3, AQP4 e AQP6 si ritengono essere attive nella formazione della perilinfa e dell'endolinfa (*nonché nel loro ricambio*); esse sono state tutte individuate nel sacco endolinfatico, partecipando a formazione e riassorbimento in questo sito. AQP4 ha il massimo di permeabilità all'acqua ed è espressa anche nella coclea; AQP2 ha un recettore per la Vasopressina V2 (ormone antidiuretico) ed è sotto suo il controllo. Sperimentalmente VP2 inibisce il riassorbimento di acqua dall'endolinfa da parte di AQP2 e provoca idrope: il controllo della dinamica dei fluidi dell'orecchio interno non è scevro dalla mediazione ormonale

Table 1. Aquaporin protein location in the inner ear

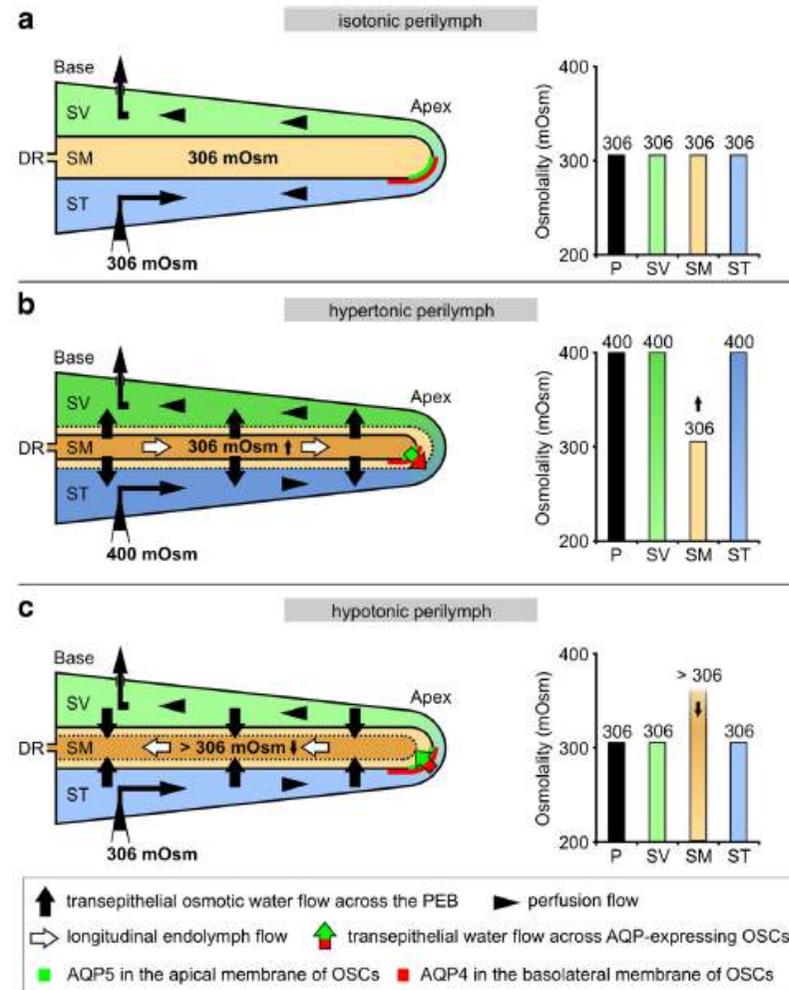
| Aquaporin | Location                   | Cell types                                       |
|-----------|----------------------------|--|
| AQP1      | Cochlea, endolymphatic sac | Nonepithelial cells, spiral ligament, fibrocytes |
| AQP2      | Endolymphatic sac          |  |
| AQP3      | Endolymphatic sac          |  |
| AQP4      | Cochlea, endolymphatic sac | Cochlear support cells                           |
| AQP5      | Cochlea                    | External sulcus cells, spiral prominence         |
| AQP6      | Endolymphatic sac          |  |

## Water permeability of the mammalian cochlea: functional features of an aquaporin-facilitated water shunt at the perilymph–endolymph barrier

A. Eckhard · M. Müller · A. Salt · J. Smolders ·  
 H. Rask-Andersen · H. Löwenheim

This study assessed the diffusional ( $P_D$ ) and osmotic ( $P_f$ ) water permeability coefficients of the CDE in the guinea pig model. Based on these results, four lines of evidence (1–4) reveal the physiological relevance of AQP-mediated perilymphatic–endolymphatic water exchange in the mammalian cochlea:

In summary, the estimated membranous AQP5 channel density in OSCs provides a plausible molecular basis for the high osmotic water permeability determined for this epithelial subdomain in the CDE.



## **Ion Homeostasis in the Ear: Mechanisms, Maladies, and Management**

**Mechanisms**—Several ion transport channels in the stria vascularis and spiral ligament are responsible for moving  $K^+$  into the endolymph and  $Na^+$  out (Fig. 2). These include the  $K^+$  channels (KCNJ10, KCNE1, KCNQ1), ENaC,  $Na^+,K^+$ -ATPase, NKCC, gap junctions, aquaporins, TRPV4, purinergic receptors, and tight junction claudins. Mineralocorticoids and glucocorticoids are the hormone drivers for some of these [4–5,25,34–35,56], as well as arginine vasopressin, atrial natriuretic peptide, insulin, and endothelin [57]. However, the drivers of many of these channels are thus far undetermined.

Recent studies are beginning to clarify the role of certain aquaporins and vasopressin in the control of endolymph volume.

**Mechanisms**—Aquaporin 2 channels and vasopressin (anti-diuretic hormone) are responsible for moving  $K^+$  and water into the endolymph. These channels are active in the stria vascularis [77–78], and endolymphatic sac [79]. Vasopressin supplementation will cause expression of numerous ion transport genes in the ear [80] and lead to hydrops [81–82]. The endolymphatic sac also contains purinergic receptors [83] and TRPV4 channels [84] that are proposed to control fluid balances, but whether they act in tandem with aquaporins and vasopressin is unknown.

## Meniere's Attacks Occur in the Inner Ear with Excessive Vasopressin Type-2 Receptors

T. Kitahara,\* K. Doi,\* C. Maekawa,\* K. Kizawa,\* A. Horii,\* T. Kubo\* and H. Kiyama†

\*Department of Otolaryngology, Osaka University, School of Medicine, Osaka, Japan.

†Department of Neuroanatomy, Osaka City University, School of Medicine, Osaka, Japan.

**Key words:** Meniere's disease, inner ear, stress hormone, vasopressin, V2 receptor, cAMP.

### Critical Review

### BioFactors

## Ca<sup>2+</sup> homeostasis defects and hereditary hearing loss

Fabio Mammano<sup>1,2,3\*</sup>

**Keywords:** DFNB1, connexins, PMCA2

## Connexin30 deficiency causes instrastrial fluid–blood barrier disruption within the cochlear stria vascularis

Martine Cohen-Salmon<sup>\*†§</sup>, Béatrice Regnault<sup>¶</sup>, Nadège Cayet<sup>||</sup>, Dorothee Caille<sup>\*\*</sup>, Karine Demuth<sup>††</sup>, Jean-Pierre Hardelin<sup>\*†</sup>, Nathalie Janel<sup>‡‡</sup>, Paolo Meda<sup>\*\*</sup>, and Christine Petit<sup>\*\*†</sup>

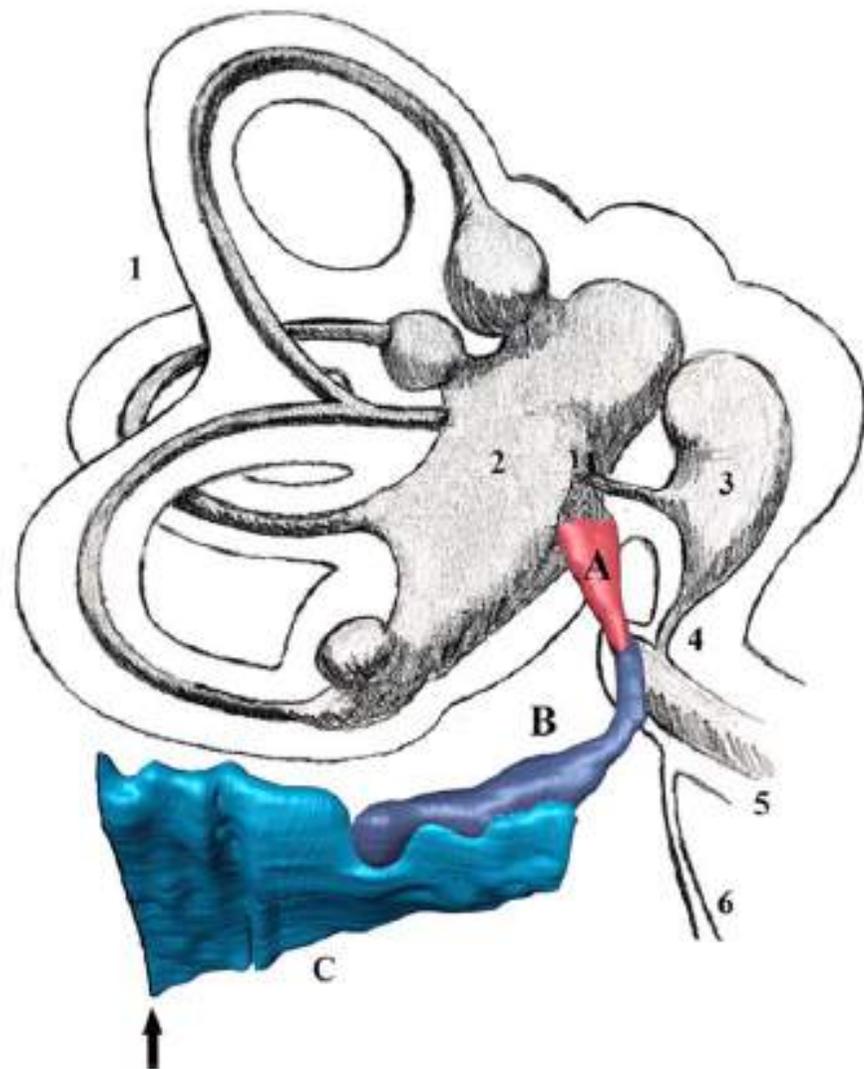


Fig. 1. A three-dimensional model generated to calculate the volume of the endolymph drainage system compartments, with a schematic representation of the vestibular system. A = endolymphatic sinus; B = vestibular aqueduct and endolymphatic duct; C = intratemporal portion of the endolymphatic sac; arrow = external aperture of the vestibular aqueduct; 1 = semicircular canals; 2 = utricle; 3 = saccule; 4 = ductus reuniens; 5 = basal turn of the cochlea; 6 = cochlear aqueduct. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [www.laryngoscope.com](http://www.laryngoscope.com).]

## **Intralabyrinthine fluid dynamics: Meniere disease**

James C. Andrews

### **Conclusion**

The study of inner ear fluid dynamics has shifted to a study of the cellular mechanisms of control, especially with regard to molecular discoveries of AQP and Cx. The water and ion regulation of the inner ear is to a certain degree hormonally controlled. Endolymphatic hydrops in the guinea pig can be created and controlled through the administration of vasopressin or a vasopressin antagonist, respectively. These findings suggest that fluid balance disorders of the inner ear, such as Meniere disease, are hormonal disorders of the inner ear and may be treated by hormonal manipulation.