

# Hipoteza membranowa patogenezy choroby Ménière'a

## A membrane hypothesis for the pathogenesis of the Ménière's disease

MARIAN KARGOL<sup>1/</sup>, ARMIN KARGOL<sup>2/</sup>, ZENON MNICH<sup>3/</sup>, MAREK ROGOWSKI<sup>4/</sup>, JANUSZ SIEDLECKI<sup>5/</sup>

<sup>1/</sup>Wydział Teleinformatyki Wyższej Szkoły Technik Komputerowych i Telekomunikacji w Kielcach

<sup>2/</sup>Department of Physics, Loyola University, New Orleans, USA

<sup>3/</sup>Zakład Biofizyki Akademii Medycznej w Białymstoku

<sup>4/</sup>Klinika Otolaryngologii Akademii Medycznej w Białymstoku

<sup>5/</sup>Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

W pracy przedstawiono membranową ideę interpretacyjną, dającą możliwości objaśniania podstawowych mechanizmów leżących u podłoża patogenezy choroby Ménière'a. Skonstruowano ją kierując się wiedzą z zakresu patomorfologii i fizjologii błędnika błoniastego, klinicznym przebiegiem tej choroby oraz wiedzą fizyczną dotyczącą przenikania substancji przez niejednorodne membrany porowate. W ramach tej idei zaproponowano określony model membranowy imitujący pogranicze śródcłonki i prążka naczyniowego. Analiza funkcjonowania modelu wydaje się dostarczać informacji, które mogą być istotne dla rozumienia procesów przebiegających w obrębie błędnika błoniastego, a szczególnie procesów leżących u podstaw tworzenia się i narastania wodniaka endolimfatycznego.

**Słowa kluczowe:** *endolimfa, prążek naczyniowy, membranowa wymiana wody, wodniak endolimfatyczny*

The authors present a hypothesis explaining the mechanisms of Ménière's disease in terms of membrane processes. It is based on known pathomorphology and physiology of the membranous labyrinth, clinical studies on the disease, and physical understanding of the processes of pervasion through heterogeneous porous membranes. We present a specific membrane model of the between stria vascularis/endolymph interface. The model may be helpful in providing information to better understand the endolymph production processes, and in particular the processes that determine growth of endolymphatic hydrops.

**Key words:** *endolymph, stria vascularis, membrane water exchange, endolymphatic hydrops*

© Otolaryngologia 2007, 6(1): 16-20

www.mediton.pl/orl

Nadesłano: 11.01.2007

Zakwalifikowano do druku: 12.03.2007

Adres do korespondencji / Address for Correspondence

Marian Kargol

ul. Meissnera 4/15, 25-634 Kielce

tel. (041) 366 24 83; e-mail: mkargol@neostrada.pl

### Wstęp

Choroba Ménière'a (*Morbus Ménière'a* – MM) rozpoznawana jest na podstawie napadowo występującego zespołu objawów takich, jak zawroty głowy, upośledzenie słuchu oraz szumy uszne [1-5]. Objawom tym może też towarzyszyć uczucie pełności w chorym uchu.

Patogeneza choroby Ménière'a jest wciąż mało poznana. Przyjmuje się, że istotą choroby jest tworzenie się wodniaka endolimfatycznego [2-6], będącego rezultatem zaburzenia równowagi pomiędzy wytwarzaniem i wchłanianiem endolimfy, na korzyść jej wytwarzania. W rezultacie, w miarę upływu czasu, następuje przyrost objętościowy endolimfy w przewodzie ślimaka, a zatem wzrost ciśnienia płynu. Dochodzi do postępującego naprężenia ściany przewodu ślimakowego od strony

schodów przedsionka (błony Reissnera) i jej ciśnieniowego wybrzuszenia w kierunku schodów przedsionka. Proces ten może prowadzić do perforacji błony Reissnera i wypływu endolimfy do przestrzeni schodów przedsionka [2-6]. W kontekście tego mechanizmu zaproponowana została przez Schuknechta [2,4,7] hipoteza, że przyczyną MM jest nadprodukcja endolimfy w obrębie prążka naczyniowego.

Najnowsze badania nad patogenezą choroby Ménière'a koncentrują się głównie na jej uwarunkowaniach genetycznych [1,8-12], zaburzeniach autoimmunologicznych [13-16], zaburzeniach w systemie sekrecji i absorpcji płynów błędnikowych [6,17-21] oraz na zwiększaniu ilości reaktywnych form tlenu w tkankach błędnika [14,15,22]. Do tej pory nie powstała jednak żadna, ogólnie

akceptowana teoria wyjaśniająca patomechanizm tej choroby. W związku z ukazaniem się w ostatnich latach mechanistycznego formalizmu transportowego Kargolów [23-25], ujmującego przenikanie substancji przez membrany porowate, pojawiły się pewne nowe możliwości badawcze umożliwiające zrozumienie procesów biofizycznych, na których opierają się zjawiska transportu substancji (a zwłaszcza wody) zachodzące w błędniku normalnie funkcjonującym, jak również w błędniku objętym MM.

Celem pracy jest przedstawienie membranowej hipotezy dotyczącej objaśnienia mechanizmów leżących u podstaw choroby Ménière'a. Opracowano ją w oparciu o mechanistyczny formalizm transportowy.

### Model membranowy pogranicza śródchłonki przewodu ślimakowego i komórek prążka naczyniowego

Opierając się na różnych pracach [2-6], można przyjąć, że miejscem wytwarzania endolimfy ucha wewnętrznego jest prążek naczyniowy. Stąd jej składniki (woda i różne substancje w niej rozpuszczone) są transportowane do obszaru śródchłonki przewodu ślimakowego. Transport ten musi zachodzić przez błony komórkowe komórek prążka naczyniowego. Odbywa się on przez te fragmenty błon komórek prążka naczyniowego, które mają bezpośredni kontakt ze śródchłonką. W opracowanym modelu fragmenty te potraktowano sumarycznie jako jedną membranę (błonę)  $M_n$  rozdzielającą endolimfę od wnętrza komórek prążka naczyniowego. Dokładniej ten stan rzeczy zilustrowano za pomocą ryc. 1górna obrazującej przekrój poprzeczny ślimaka oraz ryc. 1dolna – przedstawiającej modelowy układ membranowy imitujący pogranicze śródchłonki i wnętrza komórek prążka naczyniowego.

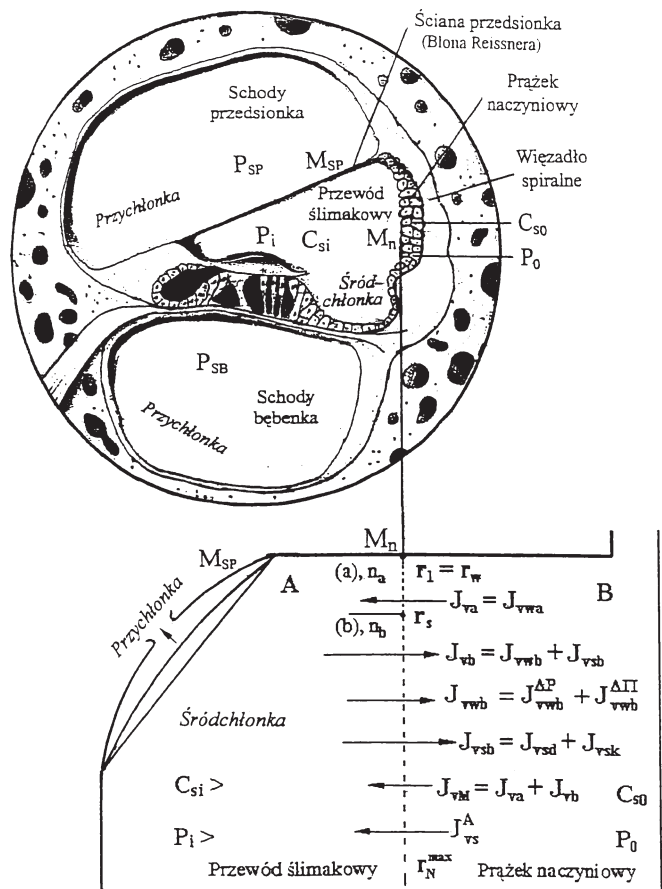
Przyjmijmy, że membrana  $M_n$  tego modelowego układu posiada statystyczną liczbę  $N$  porów przepuszczalnych dla wody. Załóżmy też, że poszczególne pory różnią się między sobą rozmiarami promieni ( $r$ ) ich przekrojów poprzecznych. Oznacza to, że owa membrana jest zatem niejednorodną membraną porowatą [23-25]. Takie kryteria spełniają też błony komórkowe. Posiadają one mianowicie określone pory (kanały) różniące się pomiędzy sobą rozmiarami. Mówiąc o tych porach mamy głównie na myśli akwaporyny (tj. pory wodne utworzone przez odpowiednie białka) oraz kanały jonowe [7,17,18,21,26,27].

Zarówno akwaporyny, jak też kanały jonowe mają ściany hydrofilne i są wypełnione wodą. W odniesieniu do kanałów jonowych należy wyjaśnić, że transport wody może być przez nie reali-

zowany wtedy, gdy są one otwarte. Jej cząsteczki mogą być unoszone w postaci otoczek hydratacyjnych transportowanych jonów. Woda może być również transportowana na zasadzie osmotycznej czy hydromechanicznej, tak jak to ma miejsce w odniesieniu do akwaporyn.

Procesy transportu wody i substancji w niej rozpuszczonych przez błony komórkowe jako struktury porowate dogodnie jest badać i opisywać za pomocą równań mechanistycznego formalizmu transportowego Kargolów [23-25]. Formalizm ten będzie podstawą dalszych rozważań.

W realnych błonach komórkowych poszczególne pory (akwaporyny i kanały jonowe) są rozmieszczone losowo. Idąc tropem rozumowania mechanistycznego formalizmu transportowego [23-25] pory badanej błony komórkowej (w naszym przypadku błony  $M_n$ ) uporządkowane zostaną w jednym kierunku ze względu na rozmiary ich



Ryc. 1. Ilustracja przekroju poprzecznego ślimaka (ryc. a) oraz modelu membranowego (ryc. b) imitującego pogranicze śródchłonki i wnętrza komórek prążka naczyniowego (A i B – przedziały rozdzielone niejednorodną membraną porowatą  $M_n$ ,  $C_{si}$  i  $C_{so}$  – stężenia,  $P_i$  i  $P_0$  – ciśnienia mechaniczne, (a) i (b) części membrany obejmujące pory półprzepuszczalne  $n_a$  i pory przepuszczalne  $n_b$ ,  $J_{vs}^A$  – strumień objętościowy aktywny transportowanej substancji rozpuszczonej,  $J_{va}$ ,  $J_{vwa}$ ,  $J_{vsb}$ ,  $J_{vsa}$ ,  $J_{vms}$  – strumienie objętościowe bierne (objaśnienie w tekście)

promieni ( $r$ ) przekrojów poprzecznych. Będą one zatem tworzyć szereg zaczynający się od porów najmniejszych  $r_1 \leq r_w$  (gdzie  $r_w$  promień przekroju cząsteczek wody ( $w$ )), a kończący się porami największymi  $r_N^{\max}$ . Ten stan rzeczy ujmujemy zapis:

$$(1) \quad r_w \leq r_1 < r_2 < \dots < r_i < \dots < r_N^{\max},$$

gdzie  $r_i$  – promień  $i$ -tego pora.

Przyjmując, że modelowa membrana  $M_n$  rozdziela dwa roztwory o stężeniach  $C_{si}$  i  $C_{s0}$  (pewnej uogólnionej osmotycznie czynnej substancji rozpuszczonej ( $s$ )) będące pod ciśnieniem mechanicznym  $P_i$  i  $P_0$ .

Założmy też, że promień  $r_s$  przekroju poprzecznego cząsteczek substancji ( $s$ ) pełni relację:

$$(2) \quad r_1 < r_2 < \dots < r_s < \dots < r_N^{\max}.$$

W świetle mechanistycznego formalizmu transportowego membranę  $M_n$  można podzielić na część (a) zawierającą liczbę  $n_a$  porów półprzepuszczalnych (przepuszczających tylko wodę) oraz na część (b) o liczbie  $n_b$  porów przepuszczalnych (przepuszczających wodę i cząsteczki substancji ( $s$ )). Co więcej, w świetle tego formalizmu części (a) membrany należy przypisać współczynnik odbicia  $\sigma_a = 1$  oraz współczynnik filtracji  $L_{pa}$ , natomiast części (b) współczynnik odbicia  $\sigma_b = 0$  i współczynnik filtracji  $L_{pb}$ .

### Analiza funkcjonowania przyjętego modelu

Przystępując do analizy funkcjonowania modelu membranowego dotyczącego ucha wewnętrznego jaki przedstawiono na ryc. 1dolna, założmy, że substancja rozpuszczona ( $s$ ) jest aktywnie transportowana przez membranę  $M_n$  od wnętrza komórki prążka naczyniowego do obszaru śródchłonki. Jej strumień objętościowy oznaczono symbolem  $J_{vs}^A$ . W rezultacie tego transportu wytworzona zostanie na membranie  $M_n$  różnica stężeń  $\Delta C = C_{si} - C_{s0}$  a zatem i różnica ciśnień osmotycznych  $\Delta \Pi = RT(C_{si} - C_{s0})$ , gdzie  $R$  – stała gazowa, a  $T$  – temperatura.

Pod wpływem różnicy ciśnień  $\Delta \Pi$  generowany będzie w obrębie części (a) membrany  $M_n$  osmotyczny strumień objętościowy wody  $J_{va} = J_{vwa}$  skierowany do śródchłonki przewodu ślimakowego. Jest on przedstawiony za pomocą wzoru [23-25]:

$$(3) \quad J_{va} = J_{vwa} = L_{pa} \Delta P - L_{pa} \Delta \Pi \quad (\text{gdzie } \sigma_a = 1)$$

gdzie  $J_{va}$  i  $J_{vwa}$  – strumienie objętościowe bierne

Ten strumień spowoduje wzrost ciśnienia mechanicznego  $P_i$  w obrębie śródchłonki. W ten sposób wytworzona też zostanie na membranie  $M_n$  różnica ciśnień mechanicznych  $\Delta P = P_i - P_0$  (zobacz ryciny).

W tej sytuacji przez część (b) membrany przekać będzie strumień objętościowy  $J_{vb}$  dany wzorem:

$$(4) \quad J_{vb} = L_{pb} \Delta P \quad (\text{gdzie } \sigma_b = 0).$$

Znając mechanistyczny formalizm transportu membranowego substancji [9,10,11] nietrudno zrozumieć, że strumień ten ma dwie składowe, co ujmujemy zapis:

$$(5) \quad J_{vb} = J_{vwb} + J_{vsb},$$

gdzie  $J_{vwb}$  i  $J_{vsb}$  są objętościowymi strumieniami wody ( $w$ ) i substancji ( $s$ ).

Po dwie składowe mają też strumienie  $J_{vwb}$  i  $J_{vsb}$ :

$$(6) \quad J_{vwb} = J_{vwb}^{\Delta \Pi} + J_{vwb}^{\Delta P},$$

$$(7) \quad J_{vsb} = J_{vsd} + J_{vsk},$$

gdzie:  $J_{vwb}^{\Delta \Pi}$  i  $J_{vsd} = J_{vsd}^{\Delta \Pi}$  są strumieniami dyfuzyjnymi wody ( $w$ ) i substancji ( $s$ ), zaś  $J_{vwb}^{\Delta P}$  jest strumieniem wody wymuszonym przez  $\Delta P$ , a  $J_{vsk}$  – strumieniem konwekcyjnym substancji ( $s$ ), unoszonym przez strumień  $J_{vb}$ .

W przypadku zdrowego ucha wewnętrznego jest utrzymany stały strumień substancji ( $s$ ) generowany aktywnie ( $J_{vs}^A = \text{const.}$ ) oraz stałe różnice ciśnień osmotycznych i mechanicznych ( $\Delta \Pi = \text{const.}$  i  $\Delta P = \text{const.}$ ).

Co więcej stałe też będą przenikające przez membranę  $M_n$  wszystkie podane wyżej bierne strumienie dotyczące zarówno wody ( $w$ ) jak też uogólnionej, osmotycznie czynnej substancji ( $s$ ). Oznacza to, że w owym uchu istniał będzie stan stacjonarny (homeostaza).

Dodać tu należy, że aby ten stan mógł trwać muszą też pozostawać stałe współczynniki filtracji  $L_{pa}$  i  $L_{pb}$  dotyczące części (a) i (b) membrany  $M_n$ . Stały też musi być strumień  $J_{vs}^A$ .

### Możliwe mechanizmy tworzenia się i wzrostu objętości wodniaka śródchłonki

Chcąc poznać określone mechanizmy tworzenia się w obrębie śródchłonki wodniaka i wzrostu jego objętości, rozważmy tu na gruncie mechanistycznego formalizmu transportowego Kargolów [23-25], kilka przykładowych w tym względzie sytuacji.

#### Wzrost aktywnego strumienia substancji

Niech z jakichś powodów chorobowych wzrośnie strumień aktywny  $J_{vs}^A$  substancji ( $s$ ) o pewną stałą wartość  $\Delta J_{vs}^A$ . Oznacza to, że rozważany układ membranowy (ryc. 1dolna) został wyprowadzony z danego stanu stacjonarnego w stan niestacjonarny i będzie się starał dojść do określonego nowego stanu stacjonarnego. Jeśli  $\Delta J_{vs}^A$  będzie



bardzo małe, to układ w pewnym, relatywnie małym czasie zdoła uzyskać ten nowy stan. W przypadku jednak odpowiednio dużego przyrostu  $\Delta J_{vs}^A$  strumienia  $J_{vs}^A$  czas dojścia układu do stanu stacjonarnego będzie zbyt długi. Możliwa jest tu sytuacja taka, że w miarę upływu czasu różnica ciśnień  $\Delta\Pi$  będzie wzrastać. W ślad za tym wzrastać będzie objętość i ciśnienie  $P_i$  endolimfy w obrębie przewodu ślimaka. Co więcej systematycznie wybrzuszać się też będzie błona Reissnera (ryc. 1 dolna), by w końcu ulec perforacji, zanim rozważany układ membranowy osiągnie ów nowy stan stacjonarny. Wówczas nastąpi wypływ endolimfy do obszaru przychłonki schodów przedsionka. Teraz błona Reissnera powróci do kształtu wyjściowego, po pewnym krótkim czasie zrosną się jej rozrwane elementy, a proces wybrzuszenia się tej błony rozpocznie się od nowa. Ten stan rzeczy może uzasadniać dlaczego objawy choroby Ménière'a mają charakter napadowy (powtarzający się).

### Zamknięcie części porów

Załóżmy teraz, że zaistniała sytuacja, w której przy  $J_{vs}^A = \text{const.}$  zostanie na stałe zamknięta pewna niewielka liczba  $\Delta n_b$  porów części (b) membrany  $M_n$ . Wówczas po krótkim czasie układ uzyska jakiś nowy stan stacjonarny. Jeśli jednak liczba  $\Delta n_b$  zamkniętych porów będzie duża, to następować będzie przyrost stężenia  $C_{si}$  substancji (s) w obrębie śródchłonki z powodu ograniczenia biernego wypływu cząsteczek tej substancji do wnętrza komórek prążka naczyniowego. W ślad za tym wzrastać będzie różnica ciśnień  $\Delta\Pi$ . Wzrastać też będzie strumień  $J_{vva}$  w obrębie części (a) membrany  $M_n$  (przy pomniejszonej wartości strumienia  $J_{vb}$ ). W rezultacie, w obrębie śródchłonki pojawi się wzrost ciśnienia  $P_i$ , które spowodować będzie wybrzuszenia błony Reissnera. W końcu dojdzie do perforacji tej błony i następnych, opisanych powyżej procesów, zanim rozważany układ membranowy osiągnie nowy stan stacjonarny. W tym przypadku również będą mogły pojawiać się nawroty objawów charakterystycznych dla choroby Ménière'a.

### Względny wzrost ilości porów

W innym jeszcze przypadku może być np. tak, że z pewnych powodów zwiększy się względna ilość porów  $n_a$  o wartość  $\Delta n_a$ , kosztem niedomknięcia się liczby  $\Delta n_b$  porów części (b) membrany. Wówczas przy stałej wartości strumienia  $J_{vs}^A$  zwiększać się będzie różnica ciśnień  $\Delta\Pi$ , a zatem i strumień  $J_{va} = J_{vva}$ . Będzie też wzrastać ciśnienie  $P_i$  i objętość endolimfy. Łatwo dalej zrozumieć, że w rezultacie dojdzie do perforacji błony Reissnera itd., zanim układ dojdzie do nowego stanu stacjonarnego.

### Kombinacja sytuacji powyższych

Nietrudno też zauważyć, że możliwa jest sytuacja jednoczesnego zachodzenia kombinacji dwóch lub wszystkich trzech przedstawionych wyżej procesów determinujących chorobę Ménière'a. Przedstawione wyżej przypadki nie wyczerpują wszystkich możliwości odległego wyprowadzenia rozważanego układu membranowego od stanu stacjonarnego.

### Podsumowanie

W świetle przedstawionych wyżej rozważań przeprowadzonych na gruncie mechanistycznego formalizmu transportowego Kargolów [23-25] można dostrzec, że patogeneza choroby Ménière'a jawi się jako wysoce złożona. Może być ona powodowana zmianami chorobowymi kompleksu mechanizmów leżących u podstaw aktywnego transportowania substancji przez błony komórkowe komórek prążka naczyniowego. Co więcej, za patogenezę tej choroby mogą też być odpowiedzialne chorobowe zmiany strukturalne błon komórkowych i zmienione właściwości transportowe tych błon.

Obecnie można już wyraźnie powiedzieć, że błony komórkowe są niejednorodnymi strukturami porowatymi. Tę strukturę tworzą głównie (różniące się pomiędzy sobą rozmiarami) kanały jonowe i akwaporyny. Tego typu porów (kanałów) jest w błonach komórkowych relatywnie dużo. Dla przykładu błona komórkowa przeciętnego erythrocyta posiada, w świetle pracy Kargola i wsp. [28], około 1900 porów przepuszczalnych dla wody. Rozmiary przekrojów poprzecznych tych porów mieszczą się w przedziale wartości: od 0,07 [nm<sup>2</sup>] do 0,2 [nm<sup>2</sup>].

Przedstawiona w niniejszej pracy analiza procesów przenikania wody i substancji rozpuszczonych przez membranę  $M_n$  przyjętego modelu membranowego, przeprowadzona na gruncie mechanistycznego formalizmu transportowego Kargolów, znacząco przybliżyło rozumienie podstaw biofizycznych tych procesów zachodzących w obrębie błędniaka błoniastego. Podkreślić należy, że błona  $M_n$  (oddzielająca endolimfę od zawartości płynu wewnątrzkomórkowego i międzykomórkowego) jest bez wątpienia tworem wysoce zróżnicowanym i przez to mało poznanym. Co więcej, brak jest też danych doświadczalnych oceniających jej właściwości transportowe oraz strumienie substancji przez nią przenikających. W tym stanie rzeczy niewykonalne są obliczenia liczbowe dotyczące zaproponowanego w tej pracy modelu membranowego.

Z przedstawionych rozważań wynika, że pełne poznanie patogenetycznej choroby Ménière'a wymaga kompleksowych badań. Niniejsza praca wyjaśnia możliwe biofizyczne podstawy powstawania wodniaka oraz wzrostu jego objętości. Przedstawia również przypuszczalną patogenetę

nawrotów tej choroby opartą o podstawowe procesy biofizyczne przebiegające w błędniku błoniastym.

Klauzula: Oświadczamy, że w czasie badań były przestrzegane zasady pacjentów zgodnie z konwencją Helsińską.

## Piśmiennictwo

- Arweiler DJ, Jahnke K, Grosse-Wilde H. Ménière's disease as an autosomal dominant hereditary disease. *Laryngorhinootol* 1995; 74: 512-515.
- Rogowski M. Współczesne spojrzenie na chorobę Ménière'a. Biblioteczka Prospera Ménière'a 1998; 2(4): 7-26.
- Salt AN, Thalman R. Cochlear fluid dynamics. (w) *Physiology of the Ear*. Jahn AF, Santos-Sacchi J (red.). Raven Press, New York 1988: 341-357.
- Schuknecht HF. *Pathology of the Ear*. Lea and Febiger, Philadelphia, Baltimore, London, Tokyo 1993: 80-153.
- Szmeja Z, Pruszczyk A. Choroba Ménière'a. (w) *Audiologia Kliniczna (Zarys)*. Pruszczyk A (red.). Wyd. Akademia Medyczna w Poznaniu, 2003: 408-431.
- Becker W, Nauman HH, Pfaltz CR. *Choroby Uszu Nosa i Gardła*. BEL CORP Scientific Publ, Warszawa 1999: 142-143.
- Stryer L. *Biochemia*. PWN Warszawa 2000: 3-16.
- Koyama S, Mitsuishi Y, Bibee K. HLA association with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Stockh* 1993; 113: 575-578.
- Morrison AW, Johnson KJ. Genetics (molecular biology) and Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2002; 35: 497-516.
- Paparella MM, Djalilian HR. Etiology, pathophysiology of symptoms and pathogenesis of Ménière's disease. *Otolaryngol Clin N Am* 2002; 35: 529-545.
- Paparella MM. The cause (multifactorial inheritance) and pathogenesis (endolymphatic malabsorption) of Ménière's disease and its symptoms. *Acta Otolaryngol Stockh* 1985; 99: 445-451.
- Semaan MT, Alagramam KN, Megarian CA. The basic science of Ménière's disease and endolymphatic hydrops. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13: 301-307.
- Passali D, Damiani V, Mora R. P0 antigen detection in sudden hearing loss and Ménière's disease: a new diagnostic marker? *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 1145-1148.
- Tomiyama S. Development of endolymphatic hydrops following immune response in the endolymphatic sac of the guinea pig. *Acta Otolaryngol* 1992; 112: 470-478.
- Wei NR, Helms J, Giebel W. Immunochemical findings in the vestibular ganglion from patient with Ménière's disease. *Eur Arch Otolaryngol* 1990; 247: 340-345.
- Yazawa Y, Kitahara M. Immunofluorescent study of the endolymphatic sac in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Stockh* 1989; 468 (Suppl): 71.
- Beitz E, Kumagani H, Krippel-Drews P, Ruppertsberg JP, Schultz JE. Expression pattern of aquaporin water channels in the inner ear of the rat. The molecular basis for a water regulation system in the endolymphatic sac. *Hear Res* 1999; 132: 76-84.
- Beitz E, Zenner HP, Schultz JE. Aquaporin-mediated fluid regulation in the inner ear. *Cell Mol Neurobiol* 2003; 23: 315-329.
- Guild SR. The circulation of the endolymph. *Am J Anat* 1927; 39: 57-81.
- Konishi T, Hamrick PE, Mori H. Water permeability of the endolymph-perilymph barrier in the guinea pig cochlea. *Hear Res* 1984; 15: 51-58.
- Schrier RW, Cadnapaphornchai MA, Ohara M. Water retention and aquaporins in heart failure, liver disease and pregnancy. *J R Soc Med* 2001; 94: 265.
- Labbe D, Teranishi MA, Hess A. Activation of caspase-3 is associated with oxidative stress in the hydropic guinea pig cochlea. *Hear Res* 2005; 202: 21-27.
- Kargol M, Kargol A. Mechanistic equations for membrane substance transport and their identity with Kedem-Katchalsky equations. *Biophys Chem* 2003; 103: 117-127.
- Kargol M, Kargol A. Mechanistic formalism for membrane transport generated by osmotic and mechanical pressure. *Gen Physiol Biophys* 2003; 22: 51-68.
- Kargol M. *Physical Foundations of Membrane Transport of Non-electrolytes*. Published and printed by Ekspres Druk Kielce 2006: 5-60.
- Alberts B, Bray D, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Essential Cell Biology*, Garland Publishing, Inc. New York and London (1998) 347-268.
- Hejnowicz Z. Akwaporynowe kanały wodne komórek zwierzęcych i roślinnych. *Post Biol Komórki* 1999; 23: 529-546.
- Kargol A, Przystalski M, Kargol M. A study of porous membranes in human erythrocytes. *Cryobiology* 2005; 50: 332-337.
- Katchalsky A, Curran PF. *Non-equilibrium Thermodynamics in Biophysics*. Harvard Univ. Press, Cambridge MA. USA 1965: 113-132.
- Nałęcz KA. Transport wody poprzez błony biologiczne. *Postępy Biochemii* 1996; 42: 161-167.
- Watanabe K, Tomiyama S, Jinnouchi K. Apoptosis in the hydropic cochlea of guinea pigs following immune reaction of the endolymphatic sac: immunohistochemical analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 296-299.
- Xenellis J, Morrison AW, McClowskey D. HLA antigens in the pathogenesis of Ménière's disease. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 21-24.