

내림프관의 수술적 절제를 이용한 메니에르병 동물모델

가톨릭관동대학교 의과대학 이비인후과학교실

김민범, 김미주

Experiemental Model for Ménière's Disease Using Surgical Ablation of Endolymphatic Sac

Minbum Kim, Mi Joo Kim

Department of Otorhinolaryngology, Catholic Kwandong University College of Medicine, Incheon, Korea

• Received Nov 14, 2016
Revised Nov 20, 2016
Accepted Nov 27, 2016

• Corresponding Author:
Minbum Kim
Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, International St. Mary's Hospital, Catholic Kwandong University, 25 Simgok-ro 100beon-gil, Seo-gu, Incheon 22711, Korea
Tel: +82-32-290-3939
Fax: +82-32-290-3050
E-mail: minbumkim78@gmail.com

• Copyright © 2016 by
The Korean Balance Society.
All rights reserved.

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

Endolymphatic hydrops is a representing pathologic finding of Ménière's disease. For the induction of endolymphatic hydrops in an animal model, surgical ablation of endolymphatic sac has been used. Although traditional model with the blockage of endolymphatic sac induced severe hydrops, it has several limitations for the study of pathophysiology of Ménière's disease. Recently, modified experimental models have been introduced, in which additional procedure was performed to induce the acute aggravation of hydrops after the surgical ablation. These new models could be helpful to elucidate the mechanism and develop a new treatment of Ménière's disease. In this review, we introduce the characteristics of animal models using surgical ablation of endolymphatic sac from the classical model to novel modified models.

Res Vestib Sci 2016;15(4):95-100

Keywords: Meniere disease; Endolymphatic hydrops; Animal model

서 론

내림프수종은 메니에르병의 대표적인 병리 소견으로 널리 알려져 있다.¹ 비록 무증상 환자의 측두골에서도 내림프수종이 발견되어(asymptomatic hydrops) 내림프수종과 메니에르병과의 관계에 대해서 논란이 있지만,² 최근 사람 측두골 연구들을 종합한 메타분석을 보면 메니에르병 진단기준을 만족한 모든 증례에서 적어도 한 귀에서 조직학적 내림프수종이 발견되었기 때문에 단순한 부수현상(epiphenomenone) 이상일 것으로 생각했다.³ 따라서, 현재까지 메니에르병의 병리기전과 치료법 연구를 위하여, 다양한 내림프수종 동물 모델이 개발되어 왔다.

내림프수종 연구를 위한 동물모델은 크게 급성기 모델과 만성기 모델로 나눌 수 있다. 급성기 모델로는, 단기간에 내림프양을 증가시키기 위한 인공 내림프 주입,^{4,5} 젤 주입,⁶ 뇌척수액 조작^{7,8} 콜레라 독소 및 cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 조작^{9,10} forskolin¹¹ 및 vasotocin¹² 투여 등의 방법이 보고되었다. 하지만, 이 모델들은 어지럼 발작이

반복되고 악화가 진행되는 메니에르병의 임상양상과 맞지 않아, 메니에르병 연구에는 널리 사용되고 있지 않다.

만성기 모델에는 내림프낭의 수술적 절제로 수 개월에 걸친 점진적인 내림프수종 발현을 유도하는 모델이 가장 널리 알려져 있으며,¹³ 장기간 바소프레신을 전신적으로 투여하여 내림프수종을 유도하는 방법¹⁴도 소개되었다. 최근에는 급성기와 만성기 내림프수종을 모두 구현하기 위해, 내림프낭을 절제한 이후에 바소프레신¹⁵ 또는 알도스테론¹⁶을 주입하여 급성발작을 유도하는 개선된 모델도 소개되고 있다.

본 종설에서는 내림프낭의 수술적 절제를 이용한 내림프수종 동물모델에 대해서 문헌 고찰하고, 내림프낭 완전 절제를 통한 전통적 동물모델과 함께 최근 보고되고 있는 개선된 동물모델에 대해 소개하고자 한다.

본 론

1. 후두하 경막외 접근을 통한 전통적 내림프낭 절제 모델

내림프낭의 기능 저하를 유도하기 위해서는 전정기관 및 소뇌의 손상없이 내림프낭만을 절제하는 처치가 필요한데, 이를 위해 후두하 경막외 접근이 용이한 기니피그가 동물모델 제조에 널리 사용되고 있다.

1) 내림프낭 절제

1965년 Kimura 등이 처음 기니피그에서 내림프낭 절제를 시도할 당시, 경막내 접근법을 통한 방법이 사용되었으나, 여러 두개내 합병증을 일으켜 개체가 사망하는 제한점이



Figure 1. Suboccipital-extradural approach for endolymphatic sac ablation. Vertical skin incision (dot line) and dissection of neck muscle was performed, followed by bone drilling inferior to temporo-occipital suture line (the left ear).

있었다. 따라서 1989년 Andrews와 Bohmer¹⁷가 경막외 접근법을 통해 내림프낭을 절제하는 방법을 소개하였다. 이 방법은 경막내 접근법에 비하여 합병증이 적고 중추신경계에 영향을 미칠 가능성이 적어 최근 연구에서 많이 사용되고 있다. 특히, 내림프낭을 부분절제하고 바소프레신 또는 알도스테론 등을 통해 내림프수종을 악화시키는 시도에서는 이 방법이 적합하겠다.^{15,16}

본 저자들도 기니피그에서 후두하, 경막외 접근법을 사용하여 내림프낭의 부분절제를 시행하고 있는데, 자세한 방법은 다음과 같다.

(1) 케타민(ketamine, 35 mg/kg, 근육주사)과 자일라진(xylazine, 5 mg/kg, 근육주사)으로 전신마취를 유도하고, 제모 및 70% 알코올 소독 후, (2) 양안을 잇는 선부터 후두부가 충분히 노출되도록 중심선 절개를 시행하고, 횡절개를 통해 경부근육을 박리하여 대공(foramen magnum) 바로 위까지 후두골을 충분히 노출시킨다(Figure 1). (3) 현미경 하 측두-후두 봉합선(temporo-occipital suture)을 확인 후, 그 하부를 1.5 mm-3 mm 커팅 버로 드릴한다. 이 때, 수직방향으로 주행하는 구불정맥동(sigmoid sinus)이 비쳐 보일 때까지

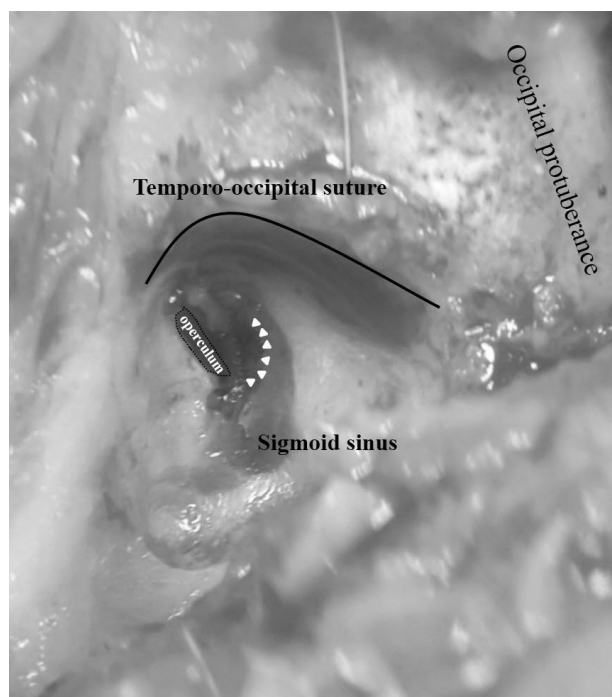


Figure 2. Ablation of the left endolymphatic sac via extradural approach. Black line, temporo-occipital suture line; dot line, area of operculum; arrowhead, extra-osseous portion of endolymphatic sac (after electrocoagulation).

봉합선 내측 하방을 넓게 드릴한다. (4) 큐렛이나 픽을 이용하여 구불정맥동 위의 얇은 골편을 조심스럽게 제거한 후, 미세 거상기를 이용하여 출혈을 조심하며 구불정맥동을 내측방향으로 거상하면서 내림프낭을 싸고있는 얇은 골벽인 갑개(operculum)를 확인한다(Figure 2). (5) 내림프낭의 골외측(extra-osseous) 부분 절제를 위해서, 갑개-측두골 사이에서 내측 구불정맥동까지 섬유조직으로 이루어진 내림프낭을 확인 후, 양극 전기소작기를 이용하여 넓게 소작한다. 내림프낭 골내측(intra-osseous) 부분과 내림프관의 완전 절제가 필요한 경우에는, 갑개-측두골 사이를 0.5 mm 다이아몬드 버를 이용하여 드릴링 한 후 골와스를 이용하여 팩킹한다.

2) 내림프낭 절제 후 일어나는 조직학적, 기능적 변화

(1) 조직학적 변화

내림프낭 절제 수술 후부터, 정도의 내림프수종이 발현되기 시작한다. 초기에는 구형낭, 내림프낭, 와우 라이스너막의 팽창이 관찰되고, 난형낭에서는 상대적으로 적은 변화가 일어나며, 반면 반고리관은 거의 영향을 받지 않는 것으로 알려져있다.¹³ 이후 시간이 지남에 따라, 내림프수종이 점점 심해져, 라이스너막이 전정계(scala vestibule) 쪽으로 심하게 팽창되는데, 3-4개월 이후에는 전정계 거의 전체를 내림프로 채우게 된다(Figure 3).

이렇게 유도된 내림프수종에서는 청각모세포의 큰 소실이나 수조의 손상 없이 확연한 내림프 증가만이 관찰되는데, 이는 메니에르병 환자에서 보고되는 병리조직과 흡사하기 때문에 주목을 받았다.¹⁸ 코르티 기관에서 처음으로 발견되는 변화는 단 부동섬모(shorter stereocilia)¹⁹의 소실 또는 침부 외유모세포 부동섬모의 이상배열(disarray) 및 소실로 알려져 있다.^{19,20} 이후 점차 외유모세포가 소실되고, 뒤따라서 내유모세포가 소실되는데 이런 변화는 주로 침부에서 많이 일어난다.^{13,20} 측벽에서 나선인대(spiral ligament)의 섬유세포 변화가 처음 관찰되고, 후기에 변연세포(marginal cell)간의 세포내부종, 세포의 증가, 공포화(vacuolization) 및 세포 위축이 발견된다.²¹ 팽창된 라이스너막에서는 중피세포가 소실, 상피세포는 확대되는데,²² 이는 상피세포의 성장보다는 막의 신장에 의한 것으로 생각되어진다. 최종적으로 침부부터 나선 신경절의 소실이 일어나게 되는데, 이는 동물모델과 사람 병리조직 모두에서 동일하게 관찰된다.^{18,23}

(2) 기능적 변화

시간이 지남에 따라 와우음전반응(cochlear microphonics)이 억제되었는데, 이는 특히 저주파자극에서 확연하게 나타났다.²⁴ 와우내전위(endocochlear potential, EP)와 구형낭전위(saccular potential) 역시 감소되는 소견을 보였다.^{25,26} 수술 이후 첫 달 동안, 와우활동전위(cochlear action potential, CAP) 역치 변화는 저주파자극에 국한되다가, 3-4개월 이

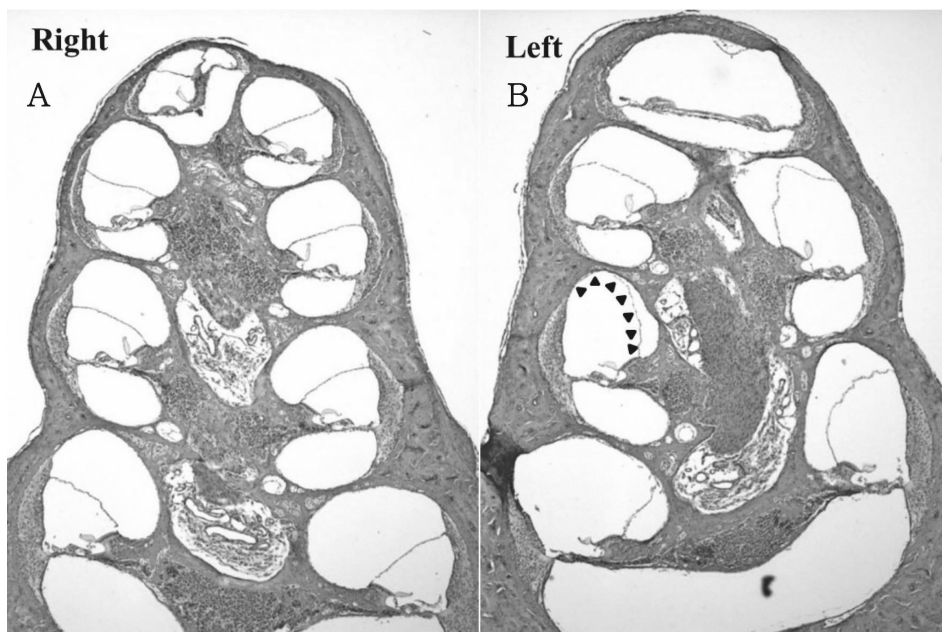


Figure 3. Surgically-induced endolymphatic hydrops of the left ear (twelve weeks after ablation of endolymphatic sac). Distension of Reissner's membrane (arrowhead). (H&E stain, $\times 40$).

후 모든 주파수에서 심하게 일어난다.²⁷⁻²⁹ 하지만, 가중전위(summating potential)의 증가는 매우 작고, 수술 후 초기에만 일어나며,^{27,30} 와우 내림프수종이 심한 후기에는 일어나지 않는 것으로 보고되었다.

내림프 내 주요 이온 중에서, 내림프 내 나트륨농도가 증가한다는 기존 연구가 있었으나, 이 후 연구에서는 이를 입증하는 것에 실패했다.² 내림프수종 초기에는 내림프와 외림프 모두에서, 주요 이온인 나트륨, 칼륨, 염소 조성에 유의한 변화가 없음이 알려져 있다.^{31,32} 이 후 내림프수종이 점점 심해짐에 따라, 기저부 내림프 내 칼륨농도, 염소농도 및 삼투압이 조금 감소하였다.³¹ 정상 귀에서는 기저부 내림프에서 외림프에 비해 조금 고삼투성(hypertonic)을 보인다고 알려져 있어 유의한 소견이다.^{33,34}

기타이온 중에서는, 내림프 내 칼슘농도가 내림프수종에서 증가한다고 알려져 있다. 와우 내림프 내 정상 칼슘농도는 20 μM 로 다른 세포외액에서의 농도보다 낮는데, 내림프수종에서는 내림프 내 칼슘농도가 증가한다.³⁵ 칼슘농도의 증가는 와우내전위 변화와 상관관계가 있는 것으로 알려져 있는데,²⁶ 칼슘농도 변화는 내림프수종에서 일차적인 변화라기 보다는 이차적으로 일어나는 결과로 여겨진다. 하지만 칼슘농도가 청각유모세포의 신호전달에 영향을 주기 때문에, 이런 이차적인 칼슘 농도변화가 동물모델 및 메니에르병 환자에서 기능 소실에 영향을 주는 한 요인일 것으로 생각된다.²

하지만 이러한 전통적인 내림프낭 절제모델은 인위적으로 내림프낭 기능을 완전히 제거한 상태이기 때문에, 기능이 저하된 메니에르병 환자의 내림프낭 상태를 구현하지 못한다는 지적이 있다. 또한 모든 동물에서 내림프수종이 발현되지 않아 연구에 제한이 있으며, 개체 희생 후 조직염색을 통해서 내림프수종 여부를 확인해야 하기 때문에 *in-vivo* 연구가 힘들다는 단점이 있다. 따라서 이를 개선하고자 하는 노력들이 대두되었다.

2. 내림프낭 절제 후 급성악화를 유도하는 수정된 동물 모델

메니에르병에서 현훈과 난청이 급격히 악화되는 급성발작이 임상적으로 중요한 데, 점진적으로 내림프수종이 심해지는 전통적 모델은 이를 구현하기 힘들다. 따라서, 동물모델에서 내림프수종의 악화를 유도하기 위하여, 내림프낭 부분절제 후 추가 처치를 통해 내림프액의 급성 불균형을 유발하려는 시도들이 있다.

1) 알도스테론을 이용한 내림프수종 급성악화 모델

고칼륨 식이가 전신 알도스테론 농도를 상승시키고, 이것이 혈관조의 $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ ATPase를 증가시킨다는 연구³⁶에 기반하여, 알도스테론을 주사하여 내림프수종을 악화시키고자 한 시도가 있었다. 이 연구에서는 내림프낭 골외측 부분을 전기소작하고, 알도스테론을 전신적으로 투여한 결과 중등도 또는 고도의 내림프수종을 유발하였다고 보고하였다.¹⁶ 하지만, 이 보고에서는 내림프수종의 발현에 영향을 미칠 수 있는 기타 여러 변수들에 대한 기술이 모호하고, 내림프낭의 부분절제만으로도 내림프수종이 발현되기도 하기 때문에, 알도스테론이 내림프수종 악화에 영향을 주는지 판단하기 어렵다는 주장이 있어,² 널리 사용되고 있지는 않다.

2) 바소프레신을 이용한 내림프수종 급성악화 모델

최근 Egami 등¹⁵도 내림프낭의 부분 절제 1-4주 후, 1회 바소프레신을 전신 투여하여 단기간 동안 내림프수종의 급성악화를 일으키는 개선된 동물 모델을 제안하였다.

앞서 기술한대로 내림프의 조절에는 여러 호르몬들이 관여한다. 인체에서 세밀한 수분 재흡수는 바소프레신에 반응하여 신속하게 신장에서 일어나는데, 이러한 반응이 내이에서 일어날 것으로 추측되었다. 특히 바소프레신 수용체(vasopressin-2-receptor, V2R)는 와우의 측벽과 내림프낭에 분포하며, 제2형 아쿠아포린(AQP2) 발현을 조절하여 수분 이동을 조절할 수 있을 것으로 알려져 있다.^{37,38} 특히, 정상 기니피그에서 삼투압 펌프를 통해 바소프레신을 1주간 피하 주입한 결과, 내림프 수종이 유발되었다는 연구와,¹⁴ 바소프레신-2-수용체 길항제의 와우내 투여가 내림프낭 절제 모델에서 내림프수종을 감소시킨다는 연구³⁷가 이 모델의 이론적 근거들이다. 임상적으로도, 메니에르병 환자에서 혈장 바소프레신 농도가 높았고,^{38,40} 내림프낭 내 바소프레신 수용체 농도가 높았다는 연구⁴¹들이 이를 뒷받침한다.

이들은 내림프낭의 부분절제 이후, 1주 또는 4주 후 데스모프레신(Desmopressin, 1-Deamino-8-D-Arginine Vasopressin) 100 $\mu\text{g/kg}$ 을 피하 주사하여 급성악화를 유도하였는데, 약 1시간 이내에 모든 개체에서 자발안진을 동반한 전정기능 이상이 나타났다. 이 연구에서 자발안진의 방향은 흥분성 또는 마비성으로 일어났는데, 최종적으로는 8마리 중 6마리에서 수술측 반대방향으로 향하는 마비성 안진이었다.¹⁵ 또한, 수술 없이 바소프레신만 주입한 군 및 수술 후 바소프레신을 주입하지 않은 군에 비해 심한 내림프수종을 조

직학적으로 확인하였는데, 이는 와우 및 구형낭에서 확인하였고, 난형낭과 세반고리관에서는 유의한 차이가 없었다.

이 모델에서 약 한 시간 동안 일어나는 전정기능의 이상은 일시적이며 가역적으로, 이는 이전 연구에서 바소프레신을 주입한 후 생기는 선조내강(intrastrial space)의 시간경과와 일치한다.⁴² 따라서, 내림프관 기능이 저하된 상태에서 바소프레신을 투여하면, 내이 또는 내림프관 내의 바소프레신-아쿠아포린 체계가 작동하여 외림프에서 내림프로의 수분이동을 일으키고, 이것이 급작스런 내림프압의 변화를 일으킬 것이라고 추정하였다.¹⁵

이 모델의 장점은, (1) 메니에르병 임상양상과 흡사한 급성 전정발작을 유도할 수 있으며, (2) 일시적이고 가역적인 변화를 유도하기 때문에 개체를 희생시키지 않고 *in-vivo* 실험을 반복적 할 수 있다는 점이다. 따라서, (3) 내림프수종에 대한 여러 치료의 유효성을 기능적으로 검증하는 연구에 응용될 수 있겠다. 하지만, 이 모델에서 내림프수종 악화가 왜 주로 구형낭 및 와우에 국한되며, 어떤 기전에 의해 자발안진이 유도되며, 또한 자발안진의 방향이 왜 일정치 않은가에 대해서는 아직 확실치 않기 때문에, 이를 밝히기 위한 추가 연구가 필요하겠다.

3. 메니에르병 모델의 향후 방향

내림프관의 수술적 절제를 통해 내림프수종을 유도하는 메니에르병 동물모델은 반세기동안 사용되어져 왔지만, 전통적 모델에서는 내림프관 기능이 모두 소실되어 있고, 급성 전정발작이 없이 점진적으로 내림프수종이 진행되는 단점 때문에, 메니에르병 병태생리에 대한 연구에 사용하기에는 제한점이 있었다. 하지만, 최근 내림프관 기능을 부분적으로 저하시키고, 추가 처치를 통해 급성악화를 유도함으로써 이런 단점들을 보완하고자 하는 여러 시도들이 활발히 진행되고 있다. 아직도 불분명한 메니에르병의 병태생리와 효과적인 치료를 찾기 위해서는, 이들에 대한 보다 심층적인 기능적, 전기생리학적 연구를 진행하여, 메니에르병을 대표할 수 있는 최선의 동물모델을 만드는 것이 매우 중요할 것이다.

결 론

내림프관의 수술적 절제를 통한 내림프수종 모델에 대해 많은 조직학적, 생리학적 연구가 이루어져 있으며, 최근

이를 변형하여 급성악화를 구현하는 개선된 동물모델들이 개발되고 있다. 이를 이용하면, 아직도 여러 논란이 있는 메니에르병의 병태생리에 관한 추가 연구가 가능할 것으로 기대되며, 나아가 까다로운 메니에르병의 치료 개발에 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

중심 단어: 메니에르병, 내림프수종, 동물모델

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT and Future Planning (NRF-2013R1A1A1075990).

REFERENCES

1. Hallpike CS, Cairns H. Observations on the pathology of Meniere's syndrome: (Section of Otolaryngology). Proc R Soc Med 1938;31:1317-36.
2. Salt AN, Plontke SK. Endolymphatic hydrops: pathophysiology and experimental models. Otolaryngol Clin North Am 2010;43:971-83.
3. Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic hydrops in Meniere's disease: cause, consequence, or epiphenomenon? Otol Neurotol 2013;34:1210-4.
4. Kakigi A, Takeda T. Effect of artificial endolymph injection into the cochlear duct on the endocochlear potential. Hear Res 1998;116:113-8.
5. Sirjani DB, Salt AN, Gill RM, Hale SA. The influence of transducer operating point on distortion generation in the cochlea. J Acoust Soc Am 2004;115:1219-29.
6. Salt AN, Brown DJ, Hartsock JJ, Plontke SK. Displacements of the organ of Corti by gel injections into the cochlear apex. Hear Res 2009;250:63-75.
7. Walsted A. Effects of cerebrospinal fluid loss on hearing. Acta Otolaryngol Suppl 2000;543:95-8.
8. Kurzbuch AR, Momjian A, Nicoucar K, Momjian S. Extreme sensitivity of hearing to decreases of ICP in Meniere's disease. Acta Neurochir (Wien) 2009;151:1005-8.
9. Roheim PS, Brusilow SW. Effects of cholera toxin on cochlear endolymph production: model for endolymphatic hydrops. Proc Natl Acad Sci U S A 1976;73:1761-4.

10. Lohuis PJ, Klis SF, Klop WM, van Emst MG, Smoorenburg GF. Signs of endolymphatic hydrops after perilymphatic perfusion of the guinea pig cochlea with cholera toxin; a pharmacological model of acute endolymphatic hydrops. *Hear Res* 1999;137:103-13.
11. Kitano I, Mori N, Matsunaga T. Role of endolymphatic anion transport in forskolin-induced Cl⁻ activity increase of scala media. *Hear Res* 1995;83:37-42.
12. Ikeda K, Morizono T. Ionic activities of the inner ear fluid and ionic permeabilities of the cochlear duct in endolymphatic hydrops of the guinea pig. *Hear Res* 1991;51:185-92.
13. Kimura RS. Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig: a study on endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967;76:664-87.
14. Takeda T, Takeda S, Kitano H, Okada T, Kakigi A. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. *Hear Res* 2000;140:1-6.
15. Egami N, Kakigi A, Sakamoto T, Takeda T, Hyodo M, Yamasoba T. Morphological and functional changes in a new animal model of Meniere's disease. *Lab Invest* 2013;93:1001-11.
16. Dunnebier EA, Segenhout JM, Wit HP, Albers FW. Two-phase endolymphatic hydrops: a new dynamic guinea pig model. *Acta Otolaryngol* 1997;117:13-9.
17. Andrews JC, Bohmer A. The surgical approach to the endolymphatic sac and the cochlear aqueduct in the guinea pig. *Am J Otolaryngol* 1989;10:61-6.
18. Bixenstine PJ, Maniglia MP, Vasanji A, Alagramam KN, Megerian CA. Spiral ganglion degeneration patterns in endolymphatic hydrops. *Laryngoscope* 2008;118:1217-23.
19. Horner KC, Guilhaume A, Cazals Y. Atrophy of middle and short stereocilia on outer hair cells of guinea pig cochleas with experimentally induced hydrops. *Hear Res* 1988;32:41-8.
20. Albers FW, De Groot JC, Veldman JE, Huizing EH. Ultrastructure of the organ of Corti in experimental hydrops. *Acta Otolaryngol* 1988;105:281-91.
21. Albers FW, de Groot JC, Veldman JE, Huizing EH. Ultrastructure of the stria vascularis and Reissner's membrane in experimental hydrops. *Acta Otolaryngol* 1987;104:202-10.
22. Shinozaki N, Kimura RS. Scanning electron microscopic observations on the distended Reissner's and saccular membranes in the guinea pig. *Acta Otolaryngol* 1980;90:370-84.
23. Nadol JB Jr, Adams JC, Kim JR. Degenerative changes in the organ of Corti and lateral cochlear wall in experimental endolymphatic hydrops and human Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995;519:47-59.
24. Kusakari J, Kobayashi T, Arakawa E, Rokugo M, Ohyama K. Time-related changes in cochlear potentials in guinea pigs with experimentally induced endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol Suppl* 1987;435:27-32.
25. Kusakari J, Kobayashi T, Arakawa E, Rokugo M, Ohyama K, Inamura N. Saccular and cochlear endolymphatic potentials in experimentally induced endolymphatic hydrops of guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 1986;101:27-33.
26. Salt AN, DeMott J. Endolymph calcium increases with time after surgical induction of hydrops in guinea-pigs. *Hear Res* 1994;74:115-21.
27. Horner KC, Cazals Y. Rapidly fluctuating thresholds at the onset of experimentally-induced hydrops in the guinea pig. *Hear Res* 1987;26:319-25.
28. van Deelen GW, Ruding PR, Veldman JE, Huizing EH, Smoorenburg GF. Electrocochleographic study of experimentally induced endolymphatic hydrops. *Arch Otorhinolaryngol* 1987;244:167-73.
29. Horner KC. Old theme and new reflections: hearing impairment associated with endolymphatic hydrops. *Hear Res* 1991;52:147-56.
30. Klis SF, Buijs J, Smoorenburg GF. Quantification of the relation between electrophysiologic and morphologic changes in experimental endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:566-70.
31. Cohen J, Morizono T. Changes in EP and inner ear ionic concentrations in experimental endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol* 1984;98:398-402.
32. Sziklai I, Ferrary E, Horner KC, Sterkers O, Amiel C. Time-related alteration of endolymph composition in an experimental model of endolymphatic hydrops. *Laryngoscope* 1992;102:431-8.
33. Konishi T, Hamrick PE, Mori H. Water permeability of the endolymph-perilymph barrier in the guinea pig cochlea. *Hear Res* 1984;15:51-8.
34. Salt AN, DeMott JE. Endolymph volume changes during osmotic dehydration measured by two marker techniques. *Hear Res* 1995;90:12-23.
35. Meyer zum Gottesberge AM, Ninoyu O. A new aspect in pathogenesis of experimental hydrops: role of calcium. *Aviat Space Environ Med* 1987;58:A240-6.
36. ten Cate WJ, Curtis LM, Rarey KE. Effects of low-sodium, high-potassium dietary intake on cochlear lateral wall Na⁺,K⁺(+)-ATPase. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251:6-11.
37. Takeda T, Sawada S, Takeda S, Kitano H, Suzuki M, Kakigi A, et al. The effects of V2 antagonist (OPC-31260) on endolymphatic hydrops. *Hear Res* 2003;182:9-18.
38. Takeda T, Kakigi A, Saito H. Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995;519:219-22.
39. Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Okada T, Nishioka R, Taguchi D, et al. Hormonal aspects of Meniere's disease on the basis of clinical and experimental studies. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2010;71 Suppl 1:1-9.
40. Aoki M, Ando K, Kuze B, Mizuta K, Hayashi T, Ito Y. The association of antidiuretic hormone levels with an attack of Meniere's disease. *Clin Otolaryngol* 2005;30:521-5.
41. Maekawa C, Kitahara T, Kizawa K, Okazaki S, Kamakura T, Horii A, et al. Expression and translocation of aquaporin-2 in the endolymphatic sac in patients with Meniere's disease. *J Neuroendocrinol* 2010;22:1157-64.
42. Nishimura M, Kakigi A, Takeda T, Okada T, Doi K. Time course changes of vasopressin-induced enlargement of the rat intrastrial space and the effects of a vasopressin type 2 antagonist. *Acta Otolaryngol* 2009;129:709-15.