内耳血管の透過性についての形態学的研究(第2報)

—— 実験的急性高血圧の影響 ——

阪上 雅史・佐野 光仁・松永 亨

An Ultrastructural Study of the Permeability of Blood Vessels in the Inner Ear (Part II)

—— Effect of Experimental Acute Hypertension ——

Masafumi Sakagami Mitsuhiro Sano and Toru Matsunaga

(Osaka University)

The effects of the acute hypertension induced in rats by intravenous injection of methoxamine chloride (Mexan) on the stria vascularis and spiral ligament were studied electronmicroscopically with the tracer method of horseradish peroxidase (HRP). A large amount of extravasation of HRP occurred in the stria vascularis, which was due to increased vesicular transport. The leaked HRP spread into intercellular spaces, but spreading towards the endolymph was prevented by the zonulae occludentes existing between marginal cells and towards the perilymph by the zonulae occludentes between basal cells. A reaction product was occasionally found between basal cells. No leakage of HRP from capillaries was observed in the spiral ligament although some labelled micropinocytotic vesicles were present in the endothelium. It is suggested that, under the acute hypertensive condition, areas of zonulae occludentes bordering the stria vascularis play an important role as a barrier to HRP, whereas in the spiral ligament capillaries themselves act as a barrier.

I. 緒 言

一般に、めまい発作時には交感神経緊張状態にあり、血圧も上昇するとされている¹⁾²⁾³⁾。また、高血圧の患者においても、めまい、嘔気などを訴える事が少なくない。それ故、血圧の上昇が内耳像、特に内耳血管の透過性に影響を与える事は想像に難くない。

正常状態の内耳血管の透過性については、今まで血管条を中心として幾つかの報告がある。Duvall et al.⁴⁾, Gorgas & Jahnke⁵⁾, Sakagami et al.⁶⁾ は、能動輸送によって、Osako & Hilding⁷⁾, Winther⁸⁾ は内皮細胞間隙を通る事によって horseradish peroxidase (HRP) が血管条毛細血管から漏れると報告している。また、ラセン靱帯やラセン隆起の血管及びラセン血管からは、HRP が漏れないと報告されている⁴⁻⁸⁾。一方、急性高血圧時の内耳血管の透過性については、Tachibana et al.⁹⁾ の生化学的な研究を除いては未だ報告されていない。

そこで我々は、薬剤投与によって実験的に急性高血圧をつくり、内リンパ産生に関係が深い血管条と外リンパ側のラセン靱帯との血管の透過性を、HRP (分子量約40,000, 分子直径約50Å) をト

レーザーとして用いて検討した。

II. 材料と方法

体重200~300 g の Preyer 耳介反射正常な雄 Wistar 系ラット計11匹を使用した。左大腿動脈及び右大腿静脈にカニューレを留置し、左大腿動脈より平均動脈圧を記録した。

(a)急性高血圧群 (6 匹): 8—20分間血圧が安定した後、 α 刺激物質 methoxamine chloride (Mexan) 0.1—0.3 mg/kg を自動注入装置で 6—13分間左大腿静脈に注入した。血圧が上昇した後、1 ml の生理食塩水に溶かした HRP (Sigma, Type II) 150 mg を 3—6 分間右大腿静脈に注入し、左心室より灌流固定した (Fig. 1-a, Table 1)。固定液は、0.1 M カコシル酸緩衝 2% グルタルアルデヒド・1% パラフォルムアルデヒド、pH 7.3 であった。

(b)Mexan・Regitin 同時投与群 (2 匹): 血圧が安定した後、 α 遮断剤 phentolamine mesylate (Regitin) を Maxan と同量、同時に注入した。

数分後、HRP 150 mg を静注し、灌流固定した (Fig. 1-b)。

(c)コントロール群 (3 匹): 血圧安定後、HRP を左大腿静脈より注入し、固定した。

灌流固定後、取り出した蝸牛管側壁を、固定液中に 2 時間、0.1 M カコシル酸緩衝液中に一晩浸漬した。Graham-Karnovsky (1966)¹⁰⁾ の方法に従って、0.05% 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (0.05 M Tris-HCl 緩衝液、pH 7.6) で 30 分間 4℃ で preincubation した後、0.01% H_2O_2 を加えた前述の溶液で incubation した。緩衝液中で洗浄した後、2% オスミウム酸による後固定、続いてブロック染色、脱水、抱埋薄切を行ない、二重染色を施して日立 11-DS 型電子顕微鏡にて観察した。光顕用には、2 μ のエポン切片を無染色で用いた。

III. 実験結果

Mexan 注入により平均動脈圧は急激に上昇し、その血圧差はおよそ 80 mmHg であった (Fig. 1-a, Table 1)。Mexan・Regitin 同時投与では、血圧は上昇せず殆んど投与前と変わらなかった (Fig. 1-b)。

光顕によるコントロール群の観察によると、血管条では反応物質は血管周囲に限られており、まわりの組織にはみられなかった。ラセン靱帯では、血管及び周囲組織両方に認められなかった (Fig. 2-a)。電顕下では、血管の内皮細胞と周皮細胞の基底膜は HRP によって濃染されていたが、辺縁細胞や中間細胞の間隙は殆んど染まっていなかった。辺縁細胞及び基底細胞の閉鎖帯は反応物質を含んでいなかった (Fig. 3-a)。

Mexan による急性高血圧群では、光顕観察によって、反応物質は血管周囲に限らず、近隣の血管条組織まで染まっていること、染まり具

合は血圧上昇の程度と関係がある事がわかった。一方、血管条においても血管周囲しか染まらない部分も認められた。ラセン靱帯には、コントロール群と同様レーザーが観察できなかった (Fig. 2-b)。電顕的観察によると、血管条で HRP が多量に漏出している部分で、反応物質が血管周囲腔を濃染し、さらに辺縁細胞や中間細胞の間隙をも染めていた (Fig. 3-b)。血管条基底部では、基底細胞間の閉鎖帯と辺縁細胞、中間細胞との境界部に HRP の集積が見られ (Fig. 4)、時に基底細胞間隙にも HRP が存在する事があった (Fig. 6)。血管条辺縁部では、内リンパ腔直下の辺縁細胞間の閉鎖帯は HRP を含まず、また辺縁細胞内の飲小胞も殆んど HRP を含んでいなかった。内リンパ腔には、反応物質は認められなかった (Fig. 5)。血管条毛細血管内皮細胞内には、種々の大きさ、形の HRP を含んだ飲小胞が多数存在したが (Fig.

Fig. 1. 左大腿動脈から計測した平均動脈圧. (a)急性高血圧群. (b)Mexan・Regitin 同時投与群. M, Mexan 注入開始; HRP, HRP 注入開始; Fix, 灌流固定開始; M+R, Mexan・Regitin 同時注入.

Table 1

constant MBP (mmHg) before Mexan infusion	103 ± 7 (Mean ± SD)
maximum MBP (mmHg) during Mexan infusion	188 ± 9
difference	85 ± 13

MBP=mean blood pressure

7), 顕微鏡でみられた血管周囲しか peroxidase で染まっていない部分 (arrowheads in Fig. 2-b) では, HRP を含んだ飲小胞は少なかった. 内皮細胞間隙では, 管腔側の最初の tight junction と基底側の最初の tight junction の間には HRP が認められなかった (Fig. 8). これは, コントロール群と同じであった.

Fig. 2. 蝸牛管側壁の顕微鏡像. 厚さ 2μ . 無染色. (a)コントロール群. 血管条 (SV) では, 血管周囲が反応物質で染まっており (arrows), 血管条実質は染まっていない. ラセンの帯 (SL) には HRP が認められない. スケールは 100μ . $\times 290$ (b)急性高血圧群. 血管周囲だけでなく, ほぼ血管条 (SV) 全体が peroxidase で染まっている (arrows). 血管周囲腔だけ染まっている部分もある (arrowheads). ラセン靱帯 (SL) には, HRP は認められない. スケールは 100μ . $\times 340$.

Fig. 3. 血管条全体の電顕像. (a) コントロール群. 血管周囲腔はトレーサーで染まっているが, 血管条細胞間隙は殆んど染まっていない. スケールは 10μ . $\times 4,200$. (b) 急性高血圧群. HRP は, 血管周囲腔のみならず, 辺縁細胞 (MC), 中間細胞 (IC) の細胞間隙に著明な広がりを示すが, 辺縁細胞の閉鎖帯 (arrows) 及び基底細胞の閉鎖帯 (arrowheads) には侵入していない. スケールは 10μ . $\times 4,600$. L, 毛細血管腔; BC, 基底細胞; SL, ラセン靱帯; EL, 内リンパ腔.

ラセン靱帯は, 血管内皮細胞に HRP を含んだ飲小胞が存在するが, 血管周囲の基底膜及び広い血管周囲腔は染まっていなかった. また, 内皮細胞間隙も HRP を含んでいなかった.

(Figs. 9, 10). 以上の所見は, コントロール群のラセン靱帯のそれと同じであった.

Mexan・Regitin 同時投与は, Mexan 単独投与で観察された HRP の透過性の亢進が血管

Fig. 4. 血管条深層部. 急性高血圧群. 反応物質の集積が辺縁細胞 (MC) 及び中間細胞と基底細胞 (BC) との境界部に認められる. スケールは 1μ . $\times 19,000$.

Fig. 5. 血管条浅層部. 急性高血圧群. 辺縁細胞 (MC) 間隙は, peroxidase を含んでいるが (small arrow), 内リンパ腔 (EL) に面する部位の閉鎖帯は HRP を含んでいない (large arrow). スケールは 1μ . $\times 28,000$.

Fig. 6. 血管条基底細胞. 急性高血圧群. 基底細胞 (BC) 間隙には, 時に反応物質が観察される (arrows). スケールは 1μ . $\times 23,000$.

条毛細血管の静水圧 (hydrostatic pressure) の増加によるものか, 他の薬理作用によるものか調べるために行なった. 結果は, 血圧の上昇は

みられず, 光顕・電顕所見ともコントロール群と差はなかった.

IV. 考

按

前回の報告¹¹⁾で示したように, 全身の毛細血管は, 脳型, 筋肉型, 窓あき型, 類洞型の四型に分類できる. この中でも, 脳型毛細血管は脳一血液関門 (blood-brain barrier) という特異な役割を課しており, 各種薬剤に対して選択的透過性を備えているため, 臨床的にも重要である. 通常状態の blood-brain barrier は, 内皮細胞どうしが強固な tight junction でつながれている事と pinocytotic vesicle が非常に少ない事の両方から成り立っており, HRP の血管外への漏出を阻止している^{12)~14)}. しかし, blood-brain barrier は絶対的なものではないという

報告もある^{15),16)}. それらは, 内皮細胞の tight junction はどの部分でも健在であるが, 細動脈, 細静脈, 毛細血管のごく短い区域, 特に細動脈のごく短い区域では, HRP が能動輸送によって血管外へ漏出すると主張している.

脳血管に対する急性高血圧の影響についても, HRP をトレーサーとして用いて数多くの報告がある^{17)~24)}. これらはすべて, 急性高血圧によって血管の透過性が亢進して HRP が血管外へ漏れ, glia 細胞間隙に広がること, すなわち blood-brain barrier が破壊される事を示している. さらに, HRP が血管外へ漏出す

Fig. 7. 血管条毛細血管, 急性高血圧群. 内皮細胞 (e) には, 血管側から基底側にわたって, 多数の HRP を含んだ飲小胞がみられる. L, 毛細血管腔; MC, 辺縁細胞; bm, 基底膜. スケールは 1μ . $\times 41,000$.

Fig. 8. 血管条毛細血管, 急性高血圧群. 内皮細胞間隙の管腔側 (between parallel arrows) は染まっていないが, その基底側及び基底膜 (bm) は濃く染まっている. e, 内皮細胞; L, 毛細血管腔. スケールは 0.1μ . $\times 46,000$.

Fig. 9. ラセン靱帯血管, 急性高血圧群. 血管の基底膜 (bm) 及び内皮細胞間隙は (arrow) は, 反応物質を含んでいない. L, 血管腔; e, 内皮細胞; f, 線維芽細胞. スケールは 1μ . $\times 26,000$.

Fig. 10. ラセン靱帯血管内皮細胞 (e). 急性高血圧群. 内皮細胞質内には, HRP を含んだ飲小胞やそれらの集合したもの (vacuole) がみられる (arrow). 血管周囲には反応物質が観察できない. L, 毛細血管; f, 線維芽細胞. スケールは 1μ . $\times 28,000$.

るのは, 細動脈, 特に直径 $15-30\mu$ に多いと報告している²²⁻²⁴). 一方, HRP が血管外へ漏出する機序については, 大別して, 内皮細胞間隙を通るという説¹⁷⁻¹⁹), 能動輸送が増加するという説²¹⁻²⁴), その両方とする説²⁰), 以上三つの説がある。

上述した様な, 通常状態及び急性高血圧下の脳血管の透過性を参考にして, 内耳血管における実験を行なった。

本実験で, Mexan 静注により平均動静脈は, $90-110\text{ mmHg}$ から $180-190\text{ mmHg}$ に上昇

した. 脳における急性高血圧の実験²¹⁻²⁴) では, α 刺激物質 Aramine がラットの平均動静脈圧を $170-190\text{ mmHg}$ まで上昇させ, その結果, 脳一血液関門が開く事を示している. Tachibana et al.⁹) は, アンフェタミン投与によりラットの平均動静脈圧が 145 mmHg に達すると radiolabeled serum albumin が側頭骨内に漏出すると, 生化学的に報告している. また, Strandgaard et al.²⁵) や Hernandez et al.²⁶) は, 血圧が $160-170\text{ mmHg}$ 以上になると脳の autoregulation が破壊されると生理学的に報告し

ている。それ故、本実験で平均動脈圧が180—190 mmHgに上昇した事は、内耳において急性高血圧の影響を検討するには十分であると思う。

急性高血圧群では、血管からHRPが著しく多量に漏出し血管条細胞間隙に広がったが、辺縁細胞及び基底細胞の閉鎖帯でさえぎられた。特に、基底細胞の広範に発達した閉鎖帯との境界部に電子密度の高い反応物質が集積した。今まで正常のモルモットにHRPを静注した場合、血管条細胞間隙に広がるという報告があるが^{4),8)}、本実験のように基底細胞の閉鎖帯との境界部に集積する事はない。元来、血管条毛細血管は筋肉型毛細血管であり⁶⁾、HRPが血管外へ漏出するのであるが、上述した理由により、コントロール群と急性高血圧群とのHRPの漏出の差が容易に識別できる。

光顕観察により、HRPが血管条に著しく多量に漏出している部分と、コントロール群と同じく血管周囲にしか漏出していない部分とが存在する事がわかった。脳における急性高血圧の実験でも、HRPは血管のすべての部分からは漏れていない。細動脈、特に径15—30 μ の血管に多いとされ、このような部位の血管内皮細胞にはHRPを含んだ飲小胞が多数みられる。それ故、急性高血圧による透過性の亢進は、脳においても血管条においても局所的な現象であると言える。

急性高血圧群で、血管条毛細血管内皮細胞は収縮も破壊もなく、従って内皮細胞間のtight junctionも健在であった。内皮細胞内には、管腔側より基底側にわたって多数のperoxidaseを含んだ飲小胞が存在した。内皮細胞間隙には、管腔側の部分にHRPが存在せず、tight junctionの一部にHRPが含まれるという現象²⁴⁾も認められなかった。以上より、透過性の亢進は、能動輸送の増加によるものといえる。

現在まで、freeze-fracture法を用いた研究^{11),27-29)}により辺縁細胞間のtight junctionは、Claude & Goodenough³⁰⁾の言う“intermedia-

te to tight”型のtight junctionに属し、基底細胞間のtight junctionは、strandの数の多さと広範さのため、“very tight”型のtight junctionに属するとされている。さらに、基底細胞のtight junctionの間にはgap junctionが散在している。今回の急性高血圧の実験で、HRPの血管からの拡散は、辺縁細胞と基底細胞のtight junctionで妨げられていた。しかし、時に基底細胞のtight junctionの間にHRPが認められた事は、上述したfreeze-fractureの結果からみれば、注目すべき事実である。これは、トレーサーが急性高血圧の圧力でtight junctionを迂回するか、gap junctionを通して拡散した事、そして、基底細胞の広範なtight junctionの中には不連続なものも含まれている事を示唆している。実際、tight junctionの数及び網目構造の形態と生理学的な透過性とは相関関係はないという、Claud & Goodenough³⁰⁾の研究に対し批判的なデータが、ウサギの回腸とガマの膀胱において³¹⁾、発育中の羊の脈絡膜叢において³²⁾報告されさいる。また、Reale et al.²⁹⁾は、ランタンが血管条の基底細胞のtight junctionとgap junctionの中に存在するという現象を報告している。以上より、血管条基底細胞間のtight junctionは、そのfreeze-fracture像から予想される程“tight”ではなく、一方、辺縁細胞間のそれは、急性高血圧下でも“tight”であると考えられる。

今回、Mexanの薬理作用の影響をみるために、 α 遮断剤RegitinをMexanと同量、同時に投与した。その結果、血圧は上昇せず、血管条の透過性の亢進や内皮細胞の変化もなかった。これは、Mexanによる影響が静水圧(hydrostatic pressure)の増加によるもので、内皮細胞のレセプターへの薬理的な作用によるものではない事を示すものである。

さて、ラセン靱帯の血管では、急性高血圧にもかかわらずHRPの血管よりの漏出は観察できなかった。正常のラセン靱帯の血管は、毛細血管に近く、脳型毛細血管に似ている^{6),11)}。

また、脳において急性高血圧下で透過性が亢進するのはほとんど細動脈であると言われている²²⁻²⁴⁾。これらの事より、ラセン靱帯の血管は脳の毛細血管に似ているので、急性高血圧下で透過性が亢進しなかったと思われる。

最後に、HRP (分子量約40,000) が血管条細胞間隙に多量に漏出し、細胞間隙の浸透圧が高くなったのに、細胞間の浮腫がなぜ起こらないのかという疑問が起こる。ラシックスなどの利

尿剤を静注した場合には、血管条に著明な細胞間隙の拡大が起こる。これは、ラシックスが辺縁細胞の $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ³³⁾ や *Adenylate cyclase*³⁴⁾ などの酵素を阻害するためと考えられている。急性高血圧の場合も、輸送に関係する酵素の活性が問題になって来ると思うが、詳細は今後の組織化学的な検索を待たねばならない。

V. 結 語

- 1) 血圧上昇時の内耳血管の透過性を調べるために、ラットにおいて、Mexan 静注による急性高血圧群、Regitin・Mexan 同時投与群及びコントロール群をつくり、各々血管条とラセン靱帯の毛細血管の透過性を HRP をトレーサーとして調べた。
- 2) コントロール群、Mexan・Regitin 投与群では血管条毛細血管周囲に HRP がみられ、ラセン靱帯では血管外にみられなかった。急性高血圧群では、血管条毛細血管周囲だけでなく、血管条実質細胞間隙にまで HRP が侵入していたが、辺縁細胞や基底細胞の閉鎖帯で侵入を阻止されていた。ラセン靱帯では、血管内皮細胞に HRP を含んだ飲小胞が存在するにもかかわらず、血管外には HRP が観察できなかった。
- 3) 急性高血圧下における血管の透過性の亢進の機序は、静水圧 (hydrostatic pressure) の上昇による能動輸送の増加と思われる。
- 4) 急性高血圧下においても、血管条では辺縁細胞及び基底細胞の閉鎖帯が HRP に対する barrier の役割を課しており、ラセン靱帯では、血管自身がその barrier の役割を演じていると言える。

本研究は、厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究費によった。

参 考 文 献

- 1) 田上悦子, 他: 前庭機能異常を示した患者の圧受容器反射と性格検査. 耳鼻臨床 75: 増5; 2497-2503, 1982.
- 2) 宮田英雄, 時田 喬: メニエール症例の発作前後の自律神経状態. 耳鼻臨床 69: 増4; 1800-1806, 1976.
- 3) 吉田淳一, 他: メニエール病発作中の血圧とノルエピネフリンの関係. 耳鼻臨床 75: 増1; 161-166, 1982.
- 4) Duvall A. J. Quick C. A. and Sutherland C. R.: Horseradish peroxidase in the lateral cochlear wall. Arch. Otolaryngol. 93: 304-316, 1971.
- 5) Gorgas K. and Jahnke K.: The permeability of blood vessels in the guinea pig cochlea. II. Vessels in the spiral ligament and the stria vascularis. Anat. Embryol. 146: 33-42, 1974.
- 6) Sakagami M. Matsunaga T. and Hashimoto P. H.: Fine structure and permeability of capillaries in the stria vascularis and spiral ligament of the inner ear of the guinea pig. Cell Tissue Res. 226: 511-522, 1982.
- 7) Osako S. and Hilding D. A.: Electron microscopic studies of capillary permeability in normal and Ames Waltzer deaf mice. Acta Otolaryngol. (Stockh) 71: 365-376, 1971.
- 8) Winther F. Φ.: The permeability of the guinea pig cochlear capillaries to horseradish peroxidase. Z. Zellforsch. 114: 193-202, 1971.

- 9) Tachibana M. Shanker R. and Domer F.: Effect of acute hypertension on the extravasation of macromolecule in the temporal bone—the possible involvement of the blood-inner ear barrier. *Arch. Otorhinolaryngol.* **232**: 11–19, 1981.
- 10) Graham R. C. and Karnovsky M. J.: The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney: ultrastructural cytochemistry by a new technique. *J. Histochem. Cytochem.* **14**: 291–302, 1966.
- 11) 阪上雅史, 他: 内耳血管の透過性についての形態学的研究—血管及びラセン靱帯の毛細血管—。耳鼻臨床 **75**: 増5; 2451–2458, 1982.
- 12) Reese T. S. and Karnovsky M. J.: Fine structural localization of a blood brain barrier to exogenous peroxidase. *J. Cell Biol.* **34**: 207–217, 1967.
- 13) Brightman M. W. Klatzo I. Olsson Y. and Reese T. S.: The blood brain barrier to proteins under normal and pathological conditions. *J. neuro. Sci.* **10**: 215–239, 1970.
- 14) Brightman M. W. and Reese T. S.: Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *J. Cell Biol.* **40**: 648–677, 1969.
- 15) Westergaard E. and Brightman M. W.: Transport of proteins across cerebral arterioles. *J. comp. Neurol.* **152**: 17–44, 1973.
- 16) Norvted J. and Westergaard E.: Transport of horseradish peroxidase across cerebral arterioles and venules. *Anat. Rec.* **178**: 428 1974.
- 17) Giacomelli F. Wiener J. and Spiro D.: The cellular pathology of experimental hypertension. V. Increased permeability of cerebral arterial vessels. *Am. J. Pathol.* **59**: 133–160, 1970.
- 18) Olsson Y. and Hossmann K. A.: Fine structural localization of exudated protein tracers in the brain. *Acta Neuropath. (Berl)* **16**: 103–116, 1970.
- 19) Johansson B. Li C. L. Olsson Y. and Klatzo I.: The effect of acute arterial hypertension on the blood-brain barrier to protein tracers. *Acta Neuropath. (Berl)* **32**: 117–124, 1970.
- 20) Hansson H. A. Johansson B. and Blomstrand C.: Ultrastructural studies on the cerebrovascular permeability in acute hypertension. *Acta Neuropath. (Berl)* **32**: 187–198, 1975.
- 21) van Deurs B.: Observations on the blood-brain barrier in acute hypertensive rats with particular reference to phagocytotic pericytes. *J Ultrastruct. Res.* **56**: 65–77, 1976.
- 22) Westergaard B. van Deurs B. and Brondsted M. E.: Increased vesicular transfer of horseradish peroxidase across cerebral endothelium evoked by acute hypertension. *Acta Neuropath. (Berl)* **37**: 141–152, 1977.
- 23) Nag S. Robertoson D. M. and Dinsdale H. B.: Cerebral arterial changes in acute experimental hypertension. An ultrastructural study. *Lab. Invest.* **36**: 150–161, 1977.
- 24) Nagy Z. Mathieson G. and Huttner I.: Blood-brain barrier opening to horseradish peroxidase in acute hypertension. *Acta Neuropath (Berl)* **48**: 45–53, 1979.
- 25) Strandgaard S. Jones J. V. Mackenzie E. T. and Harper A.: Upper limit of cerebral blood flow autoregulation in experimental renovascular hypertension in the baboon. *Circulat. Res.* **37**: 164–167, 1975.
- 26) Hernandaz M. J. Brennan R. W. and Bowman G. S.: Cerebral blood flow autoregulation in the rat. *Stroke* **9**: 150–155, 1978.
- 27) Jahnke K.: Die Feinstruktur gefriergeätzter Zellmembran-Haftstellen der Stria Vascularis. *Anat. Embryol.* **147**: 189–201, 1975a.
- 28) Jahnke K.: The fine structure of freeze-fractured intercellular functions in the guinea pig inner ear. *Acta Otolaryngol. (Stockh) Supple* **336**: 1–40, 1975b.
- 29) Reale; E. Luciano L. Franke K. Pannase E. Wermbter G. and Iurato S.: Intercellular junctions in the vascular stria and spiral ligament. *J. Ultrastruct. Res.* **53**: 284–297, 1975.
- 30) Claud P. and Goodenough D. A.: Fracture faces of zonulae occludentes from “tight”

- and "leaky" epithelia" J. Cell Biol. **58**: 390-400.
- 31) Martinez-Palmo A. and Eriij D.: Structure of tight junctions in epithelia with different permeability. Proc. Nat. Acad. Sci. **72**: 4487-4491, 1975.
- 32) Møllgaard K. Malinowskoia D.H. and Saunders N. R.: Lack of correlation between tight junction morphology and permeability properties in developing choroid plexus. Nature **264**: 293-294, 1976.
- 33) Kerr T. P. Ross M. D. and Ernst S. A.: Cellular localization of Na⁺ K⁺-ATPase in the mammalian cochlear duct: significance for cochlear fluid balance. Am. J. Otolaryngol. **3**: 332-338, 1982.
- 34) Schacht J.: Adenylate cyclase and cochlear fluid balance. Am. J. Otolaryngol. **3**: 328-331 1982.