

Ruido eléctrico de la ventana redonda

Round window electrical noise

Javiera Pardo J^{2,3}, Constantino Dragicevic R², Macarena Bowen M^{2,4}, Paul Délano R^{1,2}.

RESUMEN

Desde hace décadas se sabe que al colocar un electrodo cerca de la ventana redonda de la cóclea es posible registrar potenciales cocleares en respuesta a estímulos sonoros, tales como el potencial microfónico coclear o el potencial de acción compuesto del nervio auditivo. Sin embargo, hace algunos años, se ha descrito que al posicionar un electrodo en el nicho de la ventana redonda en animales de experimentación y en ausencia de estimulación acústica, se obtiene actividad eléctrica aparentemente aleatoria y no desencadenada por estímulo. Esta actividad eléctrica se ha denominado ruido eléctrico de ventana redonda (RWN, por su sigla en inglés Round Window Noise) y representaría la descarga espontánea de fibras del nervio auditivo. La técnica para su registro es similar a la utilizada en la electrococleografía para obtener potenciales cocleares en humanos. Esta señal se distingue del ruido eléctrico no biológico por tener un peak en su poder espectral centrado en torno a los 900 Hz. La amplitud de esta banda de frecuencia se correlaciona con la sensibilidad auditiva en la región basal de la cóclea, entre los 12 a 30 kHz en cobayos y gatos. El RWN se ha estudiado a través de estimulación acústica y bloqueo farmacológico, logrando caracterizar sus propiedades electrofisiológicas para desarrollar modelos de estudio con aplicación clínica.

Palabras clave: Ruido eléctrico de ventana redonda, nervio auditivo, electrococleografía, potencial microfónico coclear, potencial de acción compuesto del nervio auditivo.

ABSTRACT

For decades, it has been known that placing an electrode near the round window niche allows the recording of cochlear potentials in response to auditory stimuli, such as the cochlear microphonic potential and the compound action potential of the auditory

¹ Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

² Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³ Departamento de Otorrinolaringología, Hospital de Carabineros.

⁴ Departamento de Fonoaudiología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

nerve. However, some years ago, it was discovered, that by positioning an electrode in the round window niche of experimental animals, and in the absence of acoustic stimulation, apparently random electrical activity is obtained. This electrical activity is called round window electrical noise (RWN) and represents the spontaneous discharge of auditory nerve fibers. The recording technique is similar to that used in electrocochleography in humans. This bioelectrical signal is distinguished from that of non-biological electrical noise, as it has a power spectral peak centered around 900 Hz. The magnitude of this frequency peak is correlated with hearing sensitivity in the basal region of the cochlea, between 12 to 30 kHz in guinea pigs and cats. The RWN has been characterized using sound stimulation or pharmacologic suppression, and its electrophysiological properties could be used to develop models of auditory nerve function with possible clinical application.

Key words: Round window electrical noise, auditory nerve, electrocochleography, cochlear microphonics, compound action potential of the auditory nerve.

INTRODUCCIÓN

Desde el primer registro de potenciales cocleares realizado en gatos por Wever y Bray en 1930, ha existido un importante desarrollo de la electrococleografía, incluyendo técnicas invasivas y no invasivas¹⁻³. Actualmente, se sabe que a partir de la electrococleografía se obtiene un registro eléctrico complejo, que proviene de más de una fuente generadora, incluyendo estructuras del oído interno y del nervio auditivo. Esta actividad eléctrica se denomina en forma genérica “potenciales cocleares”, pero incluye al potencial microfónico coclear, que se origina principalmente en las células ciliadas externas de la cóclea, al potencial de acción compuesto del nervio auditivo (PAC), y al potencial de sumación (PS), que se genera a nivel de las células ciliadas cocleares en respuesta a estímulos sonoros⁴. Estos potenciales pueden ser medidos con electrodos colocados en distintas posiciones, como por ejemplo a nivel de la piel del conducto auditivo externo, o en la membrana timpánica (técnicas extratimpánicas o no invasivas); o también a través de registros invasivos o transtimpánicos a nivel de promontorio o ventana redonda. Los registros invasivos son de mayor amplitud (mVolts versus μ Volts) y con mejor relación señal-ruido que los no-invasivos⁵.

El potencial microfónico coclear, el PAC del nervio auditivo y el potencial de sumación son obtenidos en respuesta a estímulos acústicos y para su interpretación se utilizan los promedios de las respuestas sincronizadas con estímulos auditivos

como clics y tonos puros. Estos potenciales han sido utilizados tanto en investigación básica como clínica. La presencia del potencial microfónico coclear en ausencia de respuestas neurales se ha utilizado como un elemento indicador de neuropatía auditiva⁶, mientras que un incremento entre la relación de amplitud del potencial de sumación y el PAC del nervio auditivo se ha propuesto como un indicador de hidrops endolinfático⁷. Por otra parte la disociación de amplitud de los potenciales cocleares (incremento del potencial microfónico coclear con reducción del PAC del nervio auditivo) ha sido utilizada como una medida del funcionamiento del sistema eferente auditivo^{8,9}.

RUIDO ELÉCTRICO DE LA VENTANA REDONDA (RWN): CARACTERIZACIÓN, ORIGEN Y MODULACIÓN

En 1990 el Profesor David Dolan y cols, de la Universidad de Michigan, publicaron evidencia que al colocar un electrodo en el nicho de la ventana redonda en cobayos, y en ausencia de estimulación acústica, se obtiene actividad eléctrica aparentemente aleatoria y no desencadenada por estímulos auditivos¹⁰. Esta actividad corresponde a una señal de origen biológico, que se pierde al buscarla en animales *post mortem* y que se originaría en la actividad espontánea de las neuronas del nervio auditivo, las cuales de forma independiente y en un ambiente silencioso descargan potenciales de acción (Figura 1). Es importante destacar,

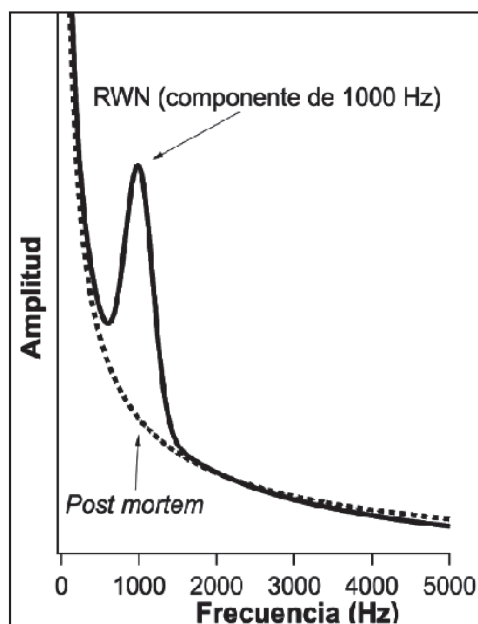


Figura 1. Ruido eléctrico de ventana redonda. El RWN corresponde al *peak* espectral que se observa en la región de 900-1.000 Hz de frecuencia. Note como el *peak* desaparece en los animales *post mortem*. Figura modificada de Searchfield y cols. (Hear Res, 2004)¹¹.

que si bien estos experimentos fueron realizados en ausencia de estímulos auditivos externos, podrían existir respuestas a los sonidos que generan estructuras internas del cuerpo como el latido cardíaco o la respiración¹¹. En cobayos, las descargas espontáneas de los distintos tipos de fibras del nervio auditivo ocurren a una tasa promedio entre 20 y 150 Hz¹², lo que sumado a la gran cantidad de neuronas del nervio auditivo, provoca un gran número de descargas unitarias por segundo.

Para medir el *peak* espectral del RWN se realiza un análisis de los componentes frecuenciales (por ejemplo: análisis de Fourier) del ruido eléctrico registrado en la ventana redonda en condiciones de silencio. Según trabajos realizados en cobayos, el RWN presenta un *peak* entre las frecuencias de 800-1000 Hz (Figura 1)¹⁰, similar al *peak* espectral de las descargas de las neuronas auditivas individuales, lo que se conoce como respuesta unitaria¹³. Esta descarga espontánea de las fibras del nervio auditivo es considerada la fuente de origen del ruido eléctrico obtenido de la ventana redonda.

Respecto a la amplitud del RWN, ésta se correlaciona con la sensibilidad auditiva en la región coclear de cobayos entre los 12 a 30 kHz. Así, al utilizar tonos puros de 12-22 kHz de alta intensidad y presentados en forma crónica, para generar daño en las células ciliadas de esa región de la cóclea, se reduce la amplitud del RWN. De esta forma, se considera que el RWN es generado principalmente por neuronas que inervan a la región basal de la cóclea. Existe además, una fuerte correlación entre la amplitud del RWN y la sensibilidad auditiva medida a través de los umbrales de respuesta del PAC. Si los umbrales auditivos medidos por el PAC se elevan, entonces la señal del RWN disminuye de amplitud y su *peak* espectral de 900 Hz pierde definición¹¹.

Para descartar la influencia de los sonidos externos en la generación del RWN, Searchfield y cols realizaron un experimento en el que dislocó la cadena osicular de huesecillos del oído medio, como una forma efectiva de aislar la cóclea de los ruidos externos. En estos experimentos no se observó alteración significativa del RWN, lo que

sugiere que esta señal, efectivamente, no es resultado de sonido exterior¹¹.

Por otra parte, en experimentos realizados en animales, se ha observado que los tonos puros pueden suprimir o aumentar los componentes espectrales del *peak* de 900 Hz del RWN, dependiendo de la frecuencia y la intensidad utilizada¹⁰. Estos cambios son complejos, así a bajas frecuencias (5 a 20 kHz) se produce supresión del RWN que se satura a altas intensidades, mientras que a frecuencias intermedias (25 a 30 kHz) se produce un efecto complejo nivel-dependiente, y a altas frecuencias (30 a 35 kHz) se genera un incremento de la amplitud del RWN¹⁰. Por otra parte, al aplicar un ruido de banda ancha (similar a ruido blanco) para evaluar la dependencia auditiva de la señal, se observa un aumento progresivo de la magnitud del RWN a 900 Hz, siendo este incremento exponencial a mayor intensidad de sonido¹⁴. La hipótesis que explicaría los efectos de supresión, es equivalente a la supresión reportada por dos tonos en un único registro unitario desde el nervio auditivo¹⁵. En estos casos, la supresión de tonos se genera por interacción mecánica no lineal a nivel coclear, en que la respuesta vibratoria de la membrana basilar en respuesta a un tono se ve disminuida por la presencia de un segundo tono presentado simultáneamente a otra frecuencia¹⁶. Por otra parte los efectos de supresión del RWN observados con la estimulación con ruido blanco contralateral, se deben presumiblemente a la activación de las fibras olivococleares mediales^{17,18}.

La ablación del núcleo coclear reduce la amplitud del RWN en la ventana redonda¹⁹. El mecanismo por lo que esto ocurre es incierto, pero se sugiere que el núcleo coclear contribuye al RWN vía actividad eferente coclear o mediante la difusión electrotónica de su propia actividad espontánea. La completa eliminación del RWN mediante perfusión de tetrodotoxina (TTX, bloqueador de canales de sodio voltaje dependiente) y furosemida en el nicho de la ventana redonda sugiere que la contribución de la actividad espontánea del núcleo coclear solo ocurre en presencia de un nervio auditivo indemne¹¹. Se ha observado además, que una hora después de infundir ácido kainico (agonista glutamatérgico, neurotóxico) en la membrana redonda de cobayos desaparece la señal del RWN, sin alteración de las microfónicas cocleares

ni del potencial de sumación¹⁰. Del mismo modo, la inyección de gentamicina disminuye el poder espectral del RWN y aumenta el umbral del PAC hasta 70 dB en altas frecuencias¹⁷. En resumen todas estas manipulaciones farmacológicas apuntan que el RWN tiene un origen neural, probablemente de las neuronas del nervio auditivo.

Al analizar la amplitud de la señal del RWN en diferentes bandas de frecuencia, y en condiciones en las que la función coclear está gravemente alterada por ototoxicidad provocada por diuréticos, prácticamente no hay potencial de acción compuesto del nervio auditivo, y los umbrales se elevan hasta 70 dB. En esta situación, la amplitud del RWN antes del tratamiento, es de alrededor de 80 μV^2 entre 500 a 2.500 Hz y se reduce a 9 μV^2 en el momento de máximo efecto de los diuréticos. Esta respuesta reducida se mantiene en 16 μV^2 después del tratamiento combinado con gentamicina. Por lo tanto, la actividad específica coclear representa al menos el 80% del origen de esta señal. La diferencia o remanente de actividad (en la señal del RWN) después del tratamiento con ototóxicos representaría la verdadera actividad espontánea de las fibras del nervio auditivo y probablemente la actividad de los nervios vestibular y facial¹⁷.

Estudios con inhibidores farmacológicos como antagonistas del receptor de glutamato (DNQX) y TTX generan un efecto inhibitorio sobre el RWN, esto, secundario a la alteración de la sinapsis aferente de la célula ciliada interna de la cóclea¹¹. Además, se han identificado receptores de ATP en las terminales nerviosas aferentes primarias tanto de las células ciliadas internas como externas²⁰. El ATP actuaría como neurotransmisor o cotransmisor de dichas sinapsis y la perfusión coclear con ATP se asocia a aumentos del umbral del PAC y disminución del RWN.

Por otra parte, el co-transportador $Na^+/K^+/Cl^-$ en la célula marginal de la estría vascular, es un elemento clave en la producción y mantenimiento del potencial eléctrico positivo de la escala media. El uso de furosemida, que bloquea dicho transportador, causa reducción temporal de la amplitud del RWN. Por lo que el RWN es íntimamente dependiente del potencial eléctrico y se asocia con actividad neural espontánea. Esta actividad neural espontánea registrada en la ventana redonda es probablemente impulsada por la corriente perma-

nente originada en las células ciliadas internas. Es así como, el RWN también depende del estado electroquímico del compartimento endolinfático^{11,21}.

En conclusión, si bien el RWN es una señal de origen neural, depende al menos, en 80% de la actividad coclear. Es posible que las respuestas cocleares generadas por sonidos propios del cuerpo, como latidos cardíacos o la respiración, puedan en parte explicar la presencia del RWN, como una señal "de actividad espontánea" del nervio auditivo.

POSIBLES UTILIDADES CLÍNICAS DEL RWN

La evaluación del RWN podría resultar de suma utilidad en clínica. La técnica empleada para su medición es similar a la utilizada en los registros de electrococleografía invasiva para medir potenciales cocleares en humanos. Hasta la fecha, la electrococleografía es uno de los pocos exámenes que permiten obtener una evaluación funcional del nervio auditivo, centrada principalmente en el PAC del nervio, el resto de las mediciones se realizan en forma indirecta a través de los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral, evaluación mediante imágenes del nervio auditivo y mediciones intraoperatorias como es el caso de la cirugía de schwannoma del nervio vestibular. De esta manera, a futuro la medición del RWN podría complementar el estudio funcional del nervio auditivo.

El ruido eléctrico de ventana redonda ha sido relacionado a la presencia de tinnitus en modelos animales. El salicilato (aspirina) es utilizado comúnmente en forma experimental para su estudio, ya que produce un tinnitus reversible en humanos²². El mecanismo de acción a nivel del sistema auditivo en mamíferos no es claramente conocido. A nivel periférico altas dosis de salicilato endovenoso aumenta la tasa de descarga espontánea de las neuronas aferentes y dosis menores la disminuye. Gazals y cols (1996) observaron que el uso de salicilato endovenoso en cobayos despiertos aumenta la amplitud del ruido eléctrico en torno a 900 Hz imitando el inicio y la progresión del tinnitus en humanos²³. Este aumento fue interpretado como incremento de la tasa de actividad espontánea y los cambios observados en el patrón de descarga espontánea fueron los que comúnmente

se asocian al trauma acústico²⁴ y al hidrops endolinfático, como modelo animal de la enfermedad de Ménière^{25,26}.

CONCLUSIONES

El ruido eléctrico de ventana redonda aparece como un nuevo instrumento para el estudio de la función del nervio auditivo. Si bien, el conocimiento actual del RWN se basa en modelos animales, es de esperar que en un futuro próximo sea posible diseñar herramientas clínicas que nos permitan realizar mediciones en humanos.

Agradecimientos

Al financiamiento del Concurso de Investigación Anual de la Sociedad Chilena de Otorrinolaringología (SOCHIORL a Javiera Pardo), a la Fundación Guillermo Puelma y al Proyecto U-Moderniza (U-Mod 11).

BIBLIOGRAFÍA

1. WEVER EG, BRAY CW. Action currents in the auditory nerve in response to acoustical stimulation. *Proc Natl Acad Sci* 1930; 16: 344-50.
2. DALLOS P. Whole-nerve action potential. In: Dallos, P. (Ed.). *The Auditory Periphery*. Academic Press, New York, 1973 pp. 329-53.
3. PATUZZI RB, BROWN DJ, McMAHON CM, HALLIDAY AF. Determinants of the spectrum of the neural electrical activity at the round window: transmitter release and neural de polarisation. *Hear Res* 2004; 190: 87-108.
4. TASAKI I, DAVIS H, ELDRIDGE, DH. Exploration of cochlear potentials in guinea pigs with a microelectrode. *J Acoust Soc Am* 1954; 26: 765-73.
5. FERRARO JA, THEDINGER B, MEDIIVILLA SJ, BLACKWELL W. Human summing potential to tone bursts: observations on TM versus promontory recordings in the same patient. *J Am Acad Audiol* 1994; 5: 24-9.
6. STARR A, ZENG FG, MICHALEWSKI HJ. Perspectives on Auditory Neuropathy: Disorders of Inner Hair

- Cell, Auditory Nerve, and Their Synapse. The Senses: a Comprehensive Reference, Academic Press: 2008.
7. CONLON BJ, GIBSON WP. Electrocochleography in the Diagnosis of Meniere's Disease. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 480-3.
 8. ELGUEDA D, DÉLANO PH, ROBLES L. Effects of Electrical Stimulation of Olivocochlear Fibers in Cochlear Potentials in the Chinchilla. *J Assoc Res Otolaryngol* 2011; 12: 317-27.
 9. LEÓN A, ELGUEDA D, SILVA MA, HAMAMÉ CM, DÉLANO PH. Auditory Cortex Basal Activity Modulates Cochlear Responses in Chinchillas. *PLoS One* 2012; 7(4): e36203.
 10. DOLAN DF, NUTTALL AL, AVINASH G. Asynchronous neural activity recorded from the round window. *J Acoust Soc Am* 1990; 87: 2621-7.
 11. SEARCHFIELD GD, MUÑOZ DJB, THORNE PR. Ensemble spontaneous activity in the guinea-pig cochlear nerve. *Hear Res* 2004; 192: 23-35.
 12. MANLEY GA, ROBERTSON D. Analysis of spontaneous activity of auditory neurons in the spiral ganglion of the guinea-pig cochlea. *J Physiol* 1976; 258: 323-36.
 13. KIANG NYS, MOXON EC, KANH AR. The relationship of the gross potentials recorded from the cochlea to the single unit activity in the auditory nerve. In: Ruben RJ, Elberling C, Solomon G. Eds. *Electrocochleography* 1976. University Park, Baltimore, MA.
 14. SENDOWSKI I, RAFFIN F, CLARENÇON D. Spectrum of neural electrical activity in guinea pig cochlea: effects of anaesthesia regimen, body temperature and ambient noise. *Hear Res* 2006; 211: 63-73.
 15. ARTHUR RM, PFEIFFER RR, SUGA N. Properties of two-tone inhibition' in primary auditory neurons. *J Physiol* 1971; 212: 593-609.
 16. RUGGERO MA, ROBLES L, RICH NC. Two-tone suppression in the basilar membrane of the cochlea: mechanical basis of auditory-nerve rate suppression. *J Neurophysiol* 1992; 68: 1087-99.
 17. LIMA DA COSTA D, ERRE JP, CHARLET DE SAUVAGE R, POPELAR J, ARAN JM. Bioelectrical cochlear noise and its contralateral suppression: relation to background activity of the eighth nerve and effects of sedation and anesthesia. *Exp Brain Res* 1997; 116: 259-69.
 18. POPELÁR J, ERRE JP, SYKA J, ARAN JM. Effects of contralateral acoustical stimulation on three measures of cochlear function in the guinea pig. *Hear Res* 2001; 152: 128-38.
 19. McMAHON CM, PATUZZI RB. The origin of the 900 Hz spectral peak in spontaneous and sound-evoked round-window electrical activity. *Hear Res* 2002; 173: 134-52.
 20. WEISZ C, GLOWATZKI E, FUCHS P. The postsynaptic function of type II cochlear afferents. *Nature* 2009; 461: 1126-9.
 21. PATUZZI RB, BROWN DJ, McMAHON CM, HALLIDAY AF. Determinants of the spectrum of the neural electrical activity at the round window: transmitter release and neural depolarization. *Hear Res* 2004; 190: 87-108.
 22. McFADDEN D, PLATTSMIER HS, PASANEN EG. Aspirin-induced hearing loss as a model of sensorineural hearing loss. *Hear Res* 1984; 16: 251-60.
 23. CAZALS Y, HUANG ZW. Average spectrum of cochlear activity: a possible synchronized firing, its olivo-cochlear feedback and alterations under anesthesia. *Hear Res* 1996; 101: 81-92.
 24. LIBERMAN MC, KIANG NYS. Acoustic trauma in cats. Cochlear pathology and auditory nerve activity. *Acta Otolaryngol* 1978; S358: 1-63.
 25. HARRISON RV, PRIJS VF. Single cochlear fiber responses in guinea pigs with long-term endolymphatic hydrops. *Hear Res* 1984; 14: 79-84.
 26. EGGERMONT JJ. On the pathophysiology of tinnitus; a review and a peripheral model. *Hear Res* 1990; 48: 111-23.

Dirección: Paul Délano R.

Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
E mail: pdelano@med.uchile.cl