



O AMPLIFICADOR COCLEAR

THE COCHLEAR AMPLIFIER

Maurício Kurc, Doutor em Otorrinolaringologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Trabalho realizado na Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP – Serviço do Prof. Aroldo Miniti.
Endereço para correspondência: Avenida Vereador José Diniz, 3707 - cj. 61 - CEP: 04603-003 - São Paulo / SP.
Telefone: (011) 5561-3410.

SUMMARY

The cochlea works as an acoustical amplifier and a frequency analyzer. Scientists have been trying to explain its functioning for a long time. Last century, von Helmholtz was the first one to suggest that inside the cochlea there would be individual resonant elements, spatially organized and specific for each frequency. Differently, von Békésy observed that the vibration of the cochlear partition is not a simple resonance of independent components, but the different regions of the cochlea seems to be mechanically associated. In the last two decades the comprehension of how sound is processed inside the cochlea has evolved substantially. Recent experiments demonstrate that to achieve the extraordinary sensitivity and frequency tuning of the mammalian cochlea, some kind of a mechanical process must exist to boost energy and amplify the vibrations of the basilar membrane. It is believed that such mechanical active process is responsible for the generation of the otoacoustic emissions that can be recorded in the external auditory canal, and that the in vitro electromotility of the outer hair cells is the agent of this amplification process.

Um dos principais investigadores no campo da audição, James Hudspeth¹, produziu uma das melhores definições da orelha interna na sua clássica revisão "How the ear's works work", definindo-a como "um triunfo evolucionário da miniaturização, um guia inercial tridimensional, um amplificador acústico e um analisador de frequências, todos compactados no volume de uma bola de gude infantil".

A cóclea - do grego *kokl*, que significa caracol - é parte da orelha interna dos mamíferos destinada à análise de frequências sonoras e amplificação acústica. A manutenção da sua arquitetura em todos os mamíferos até o homem, demonstra o sucesso evolucionário deste órgão. Suas estruturas importantes são a membrana basilar, capaz de exercer movimentos vibratórios em resposta a um estímulo sonoro, o compartimento da escala média, que é preenchido por endolinfa e o órgão sensorial auditivo, o órgão de Corti.

O órgão de Corti é um complexo altamente especializado de células epiteliais que se estende ao longo de todo o trajeto da cóclea e apóia-se sobre a membrana basilar do lado da escala média. Um complemento de células de suporte e células sensoriais formam um segmen-

to unitário, repetido 3500 vezes ao longo da extensão da espiral coclear. As células sensoriais do órgão de Corti são denominadas células ciliadas devido à presença de um feixe de estereocílios situados na sua superfície apical.

É válida a explicação sobre a denominação equivocada dessas células. Na realidade não possuem cílios verdadeiros, que são móveis e têm a característica organização de microtúbulos na disposição 9:2 (nove pares de microtúbulos dispostos em círculo e um par central). São, na verdade, preenchidos por um denso arranjo de filamentos de actina interconectados, que lhes confere a rigidez necessária para manter sua forma alongada. Como sua estrutura interna assemelha-se mais a microvilos, receberam o nome de estereocílios.

Dois tipos de células ciliadas estão presentes no órgão de Corti: as células ciliadas internas (CCI) e as externas (CCE). Ambas possuem um feixe de estereocílios no ápice e são estimuladas pela deflexão mecânica dos estereocílios. Existe, entretanto, uma profunda diferença entre esses dois tipos de células apontada originalmente por Heinrich Spoendlin^{2,3} no final da década de 1960. Ele descreveu a inervação dessas células como sendo completamente assimétrica. Enquanto as CCI recebem 90-95%

da inervação aferente, as CCE recebem apenas 5%. É fácil deduzir que as CCI são os principais receptores sensoriais auditivos, pois conduzem a quase totalidade da informação auditiva ao cérebro. Não se sabe se os aferentes que partem das CCE conduzem alguma informação e que tipo de informação seria essa. Portanto, enquanto é óbvia a função das CCI de verdadeiro receptor auditivo, a das CCE permaneceu por muito tempo intrigando pesquisadores, sendo uma das principais e mais interessantes questões do campo da pesquisa em audição.

TRANSDUÇÃO MECANO-ELÉTRICA

A hipótese mais aceita para o mecanismo de transdução mecano-elétrica é que o movimento da endolinfa induzido pela onda sonora (no caso da audição) ou pelos movimentos da cabeça em relação ao meio ambiente (no caso do sistema vestibular) acarrete a deflexão mecânica do feixe de estereocílios.

O feixe estereociliar deflete-se como um todo, devido às conexões laterais existentes entre cada estereocílio e pela base dos estereocílios ser mais estreita em relação ao corpo. Além dessas conexões laterais, cada estereocílio tem uma delgada conexão, de estrutura e composição ainda desconhecidas (talvez elastina), que une a extremidade do estereocílio ao estereocílio vizinho mais alto. Acredita-se que um canal iônico de transdução esteja ligado a esta conexão denominada "tip-link" inicialmente descrita por Pickles⁴.

Na posição de repouso, o canal de transdução oscila entre aberto e fechado aproximadamente mil vezes por segundo. Entretanto, está fechado a maior parte do tempo. Quando o feixe é defletido, cada estereocílio desliza sobre o estereocílio vizinho, fazendo com que o "tip-link" seja esticado. Esse estiramento abre o canal de transdução, permitindo a entrada de cálcio e principalmente potássio, o que modifica a configuração elétrica da membrana plasmática para produzir uma queda na voltagem, o potencial de recepção (Figura 1). A terminação do "tip-link" é reposicionada alguns milissegundos após, provavelmente através de moléculas de miosina que deslizam pelo citoesqueleto de actina do estereocílio, reduzindo a tensão do "tip-link" e determinando o fechamento do canal de transdução¹. Como o potássio está abundantemente presente na endolinfa, existe um intenso gradiente de concentração para a sua entrada no interior negativo da célula. A diferença de potencial existente entre o interior positivo da escala média (+ 80 mV) e o interior negativo das células ciliadas (-45 mV nas CCI e - 70 mV nas CCE) é talvez a maior diferença de potencial encontrada em sistemas biológicos. Assim, a modulação do influxo de potássio para o interior da célula ciliada é o primeiro importante evento na transdução mecano-elétrica do sistema auditivo.

DISCRIMINAÇÃO DE FREQUÊNCIAS

Podemos dividir em 3 períodos principais o cenário do conhecimento do processamento sensorial auditivo periférico.

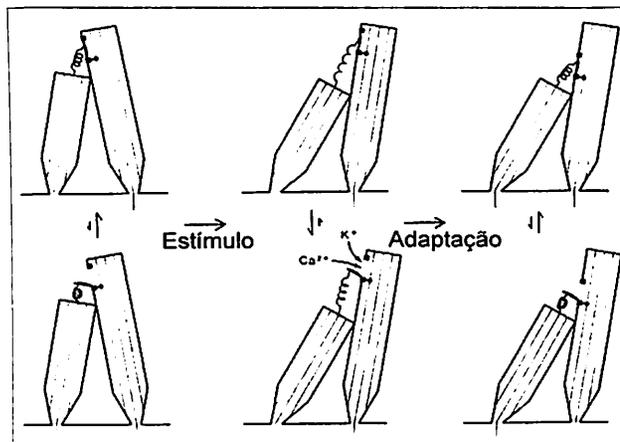


Figura 1: Esquema da transdução e adaptação nas células ciliadas (Hudspeth, 1989). Cada estereocílio tem na sua extremidade um canal iônico de transdução ligado ao "tip-link", que funciona como uma mola. Em repouso, o canal oscila entre aberto e fechado cerca de mil vezes por segundo (esquerda), mas está fechado a maior parte do tempo. Quando o feixe é defletido pelo estímulo sonoro, o estiramento do "tip-link" abre o canal de transdução, permitindo a entrada de Ca^{2+} , e principalmente K^+ , resultando em despolarização celular (centro). A adaptação ocorre alguns milissegundos após, reposicionando a terminação do "tip-link", reduzindo a tensão e permitindo seu fechamento (modificado de Hudspeth, 1989).

O primeiro período foi dominado pelos trabalhos do cientista alemão Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz⁵, que foi o primeiro a sugerir que haveria dentro da cóclea elementos ressonantes espacialmente ordenados e específicos para cada frequência. Ele argumentou que, se gritássemos próximo às cordas de um piano, algumas cordas ressonariam com a nossa voz. A membrana basilar responderia similarmente, fazendo dessa forma a análise espectral do som.

O segundo período foi dominado pelos experimentos do fisiologista húngaro-americano von Békésy⁶ que, diferentemente da visão de Helmholtz, observou que a vibração não era uma simples ressonância de componentes mecânicos independentes, mas as diferentes regiões da cóclea que pareciam estar mecanicamente associadas.

Estudando principalmente ossos temporais de cadáveres humanos, von Békésy descreveu os movimentos oscilatórios da membrana basilar como uma "onda viajante". Segundo suas observações, a vibração do estribo desencadeada pelo estímulo sonoro produz uma onda hidrodinâmica no interior fluido da cóclea que se propaga da base ao ápice, produzindo movimentos oscilatórios da membrana basilar. Durante sua propagação, a onda viajante cresce em amplitude, atinge um pico e abruptamente decai. O local de vibração máxima varia com a frequência do estímulo, de tal forma que sons de alta frequência produzem picos de vibração da membrana basilar próximo à base da cóclea, enquanto que sons de baixa frequência produzem picos mais próximos ao ápice.

Essas propriedades da membrana basilar são determinadas principalmente por suas características físicas: na base da cóclea, é mais fina e rígida, o que é propício à vibração com sons de alta frequência, enquanto que no ápice, é mais espessa e flácida, facilitando a vibração em frequências mais baixas. von Békésy observou ainda que o comportamento da membrana basilar era linear, ou seja, a amplitude da vibração era proporcional à intensidade do estímulo. Pelo conjunto de experimentos que descreveram a onda viajante Georg von Békésy foi laureado com o prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia de 1961.

Entretanto, apesar de contribuir fundamentalmente para o entendimento atual do funcionamento coclear, algumas características da teoria da onda viajante de von Békésy eram conflitantes com o que já se sabia naquela época sobre o processo auditivo dos mamíferos: a) para que os movimentos da membrana basilar pudessem ser observados através de uma objetiva de microscópio instalada em aberturas da cápsula óssea da espiral coclear, eram necessários estímulos sonoros acima de 145 dB, bem acima do limiar auditivo; b) estímulos próximos ao limiar auditivo, ou seja, 10 a 20 dB não proporcionavam respostas vibratórias da membrana basilar; c) os movimentos da membrana basilar eram muito amplos e o pico de vibração ocorria numa região muito extensa da cóclea, o que não explicava o alto grau de discriminação de frequências observado em experimentos psicofísicos. Por exemplo, em condições experimentais, adultos jovens conseguem diferenciar sons cujas frequências são apenas 0.2% a 0.5% diferentes^{7,8}.

Um processo adicional de seleção de frequências, possivelmente uma análise no sistema nervoso central, parecia ser necessário para explicar essa discrepância entre a extraordinária sensibilidade e discriminação de frequências observada em experimentos psicofísicos e as vibrações da membrana basilar observadas por von Békésy.

Quando foi demonstrado que as respostas das fibras do nervo auditivo tinham uma seletividade de frequências muito similar àquela observada psicoacusticamente⁹, ficou claro que a análise deveria mesmo ocorrer periféricamente, ou seja, no interior da cóclea.

Evans¹⁰ cunhou o termo "segundo filtro" para explicar as diferenças na capacidade de discriminação dos movimentos mecânicos observados na membrana basilar e as respostas altamente sintonizadas do nervo auditivo¹¹. Uma gama de esquemas foi então criada para explicar o segundo filtro, incluindo complexas redes neurais, mecanismos bioquímicos e diversos modelos matemáticos de processamento elétrico e mecânico.

O relato de que os potenciais intracelulares medidos nas CCI após um estímulo auditivo têm a mesma seletividade de frequências que as fibras do nervo auditivo pôs um fim à discussão sobre o segundo filtro¹². Os resultados mostraram que uma análise completa das frequências auditivas já existe ao nível das CCI e portanto "antes" do nervo auditivo.

Finalmente, Khanna; Leonard¹³ e Sellick et al.¹⁴, utilizando respectivamente a técnica de Mössbauer e a interferometria por laser, metodologias mais modernas do que as empregadas por von Békésy, foram capazes de

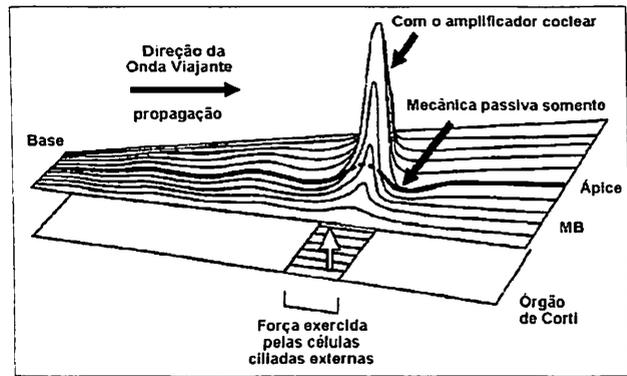


Figura 2: Esquema do movimento da onda hidrodinâmica dentro da cóclea: o som que entra desencadeia uma onda que se propaga ao longo da membrana basilar desde o estribo, na base da cóclea. O movimento, no seu pico, é aumentado até mil vezes pelo efeito do amplificador coclear. MB, membrana basilar (modificado de Fishmore; Kolston, 1994).

observar que os movimentos da membrana basilar num animal vivo, estimulado com sons de baixa amplitude são, na verdade, extremamente afinados e sensíveis às frequências do estímulo. Com sons de amplitude cada vez maior, a capacidade de discriminação de frequências deteriora e assemelha-se aos resultados de von Békésy. Na cóclea viva, observa-se que os movimentos da membrana basilar são de alguma forma amplificados, especialmente sob baixos níveis de estimulação sonora. Esse ganho é o que hoje se chama de processo de amplificação coclear, propiciando ao sistema auditivo sua extraordinária sensibilidade e capacidade de discriminação de frequências. Por exemplo, no limiar auditivo, o movimento do pico amplificado da membrana basilar é aproximadamente 0.3 nm¹⁴, chegando à excursão máxima de aproximadamente 50 nm¹⁵. Sem esse amplificador coclear, o movimento máximo seria aproximadamente 100 vezes menor, ou seja por volta de 0.003 nm (Figura 2).

Hoje sabemos que von Békésy descreveu o comportamento passivo da membrana basilar possibilitado por suas propriedades físicas e que ocorre na cóclea morta ou danificada. A alta capacidade de discriminação de frequências da orelha não pode resultar apenas das propriedades hidrodinâmicas passivas da membrana basilar⁶.

Gold¹⁷, já em 1948, havia sugerido que, devido ao alto grau de atrito existente no interior líquido da cóclea, a vibração da membrana basilar e do órgão de Corti deveria requerer uma assistência mecânica dependente de energia metabólica a fim de manter a alta sensibilidade e discriminação subjetiva de frequências^{17,18}. Gold hipotetizou ainda que, se tal processo mecanicamente ativo ocorresse dentro da cóclea, sons deveriam ser produzidos como efeito colateral e, caso a tecnologia permitisse, poderiam ser captados no meato acústico externo. Essa foi a primeira idéia de que a orelha poderia emitir sons. As conclusões de Gold, arrojadas demais para aquela época, foram recebidas com descrédito e amplamente ignoradas, pois seus cálculos sobre a res-

sonância da membrana basilar mostraram-se errôneos e não havia nenhuma evidência experimental para a existência de qualquer mecanismo ativo. Os cálculos de Gold basearam-se nas evidências sobre a ressonância da membrana basilar obtidas nas cócleas mortas por von Békésy.

O papel das células ciliadas começou a ser esclarecido quando vários grupos perceberam que o processo de amplificação coclear começa a deteriorar-se se as CCE forem danificadas ou modificadas. O que faz a diferença entre a cóclea ativa ou passiva é, portanto, a presença das CCE.

O terceiro período é o atual, onde o conceito do amplificador coclear foi introduzido. O entendimento contemporâneo do processo auditivo baseia-se, portanto, em dois principais conceitos: a) o funcionamento coclear depende de um processo mecânico ativo de amplificação; b) os agentes desse processo são as CCE. As principais evidências para esses dois conceitos foram as descobertas que a orelha emite sons espontaneamente¹⁹ e as CCE apresentam motilidade quando eletricamente estimuladas *in vitro*^{20, 21}.

EMISSIONES OTOACÚSTICAS

A descoberta de que sons provenientes da cóclea podiam ser realmente detectados no meato acústico externo, tanto espontaneamente como em resposta a um estímulo sonoro (como previsto por Gold¹⁷) inequivocamente identificou uma atividade mecânica dentro da cóclea^{19, 22-24}, pois tudo que se move e não está no vácuo produz sons. Esse fenômeno é atualmente referido como emissões otoacústicas, uma das mais interessantes descobertas recentes no campo da audição. Inicialmente essa descoberta foi recebida com ceticismo, pois acreditava-se que sua origem fosse nas estruturas da orelha média²⁵.

As primeiras evidências da origem intracoclear das emissões otoacústicas surgiram de experimentos mostrando que agentes que danificam especificamente a cóclea reduzem ou eliminam as emissões otoacústicas. Exposição ao ruído²⁶⁻²⁸ e ototóxicos, como furosemide e ácido etacrínico²⁹⁻³¹, aspirina³² e aminoglicosídeos³³ são alguns exemplos dos agentes que alteram as emissões otoacústicas. A demonstração definitiva da sua origem intracoclear veio com os experimentos que modificaram³⁴ ou mesmo evocaram³⁵ as emissões através do estímulo elétrico da cóclea e a sua alteração sob estímulo eferente contralateral³⁶.

ELETROMOTILIDADE DAS CCE

As CCE foram apontadas como os efetores do mecanismo ativo coclear após a demonstração, em experimentos com CCE isoladas, de alterações em seu comprimento, em frequências correspondentes às frequências auditivas, quando eletricamente estimuladas *in vitro*^{21, 37, 38}. Quando uma CCE é despolarizada e fica mais positiva, ela se encurta; quando é hiperpolarizada e seu interior fica mais negativo, ela se alonga. Essas alterações de comprimento podem chegar até a 5% do comprimento da célula, o que significa uma enorme alteração biológica, e foram aventadas como sendo a forma

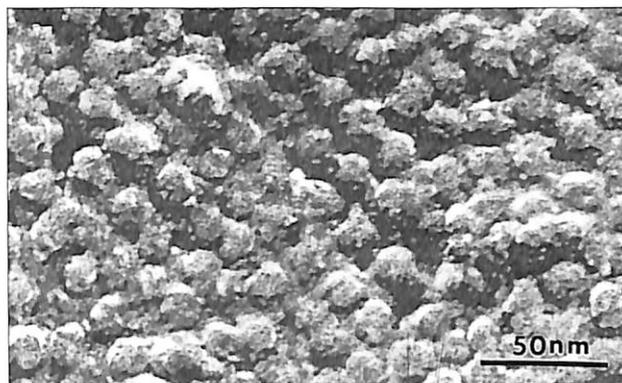


Figura 3: Micrografia eletrônica de réplica de "freeze-etching" da membrana plasmática lateral de uma célula ciliada externa mostrando os arranjos regulares de grupos de proteínas integrais de membrana (com autorização de Kalinec et al., 1992).

pela qual as CCE alteram mecanicamente sua vizinhança no interior da cóclea.

Esse tipo de motilidade celular é muito diferente dos demais encontrados na natureza. Geralmente os motores celulares são metabolicamente dependentes, o que requer a presença de cálcio e ATP. A contração muscular, por exemplo, envolve a interação de actina e miosina, um processo enzimático que necessita da energia do ATP e da presença de cálcio.

Dados prévios demonstrando a presença de proteínas contráteis, de um complexo citoesqueleto e de um arranjo de cisternas endoplasmáticas nas CCE^{39, 40} induziram à idéia de que esse fenômeno fosse uma contração do tipo muscular. Entretanto, 2 experimentos elegantemente demonstraram que a motilidade das CCE é um evento biológico de natureza desconhecida até então. Primeiro Kachar et al.²¹ demonstraram que bloqueadores metabólicos como dinitrofenol e ácido iodoacético não interferem na eletromotilidade das CCE, sendo esse fenômeno portanto, independente de ATP. O mesmo grupo, num engenhoso experimento, mostrou que a digestão intracelular com tripsina, destruindo todo o conteúdo citoplasmático (incluindo o citoesqueleto e as cisternas endoplasmáticas) não abole a motilidade⁴¹. Além disso, Kalinec et al.⁴¹ mostraram ainda que a distribuição da atividade motora das CCE coincide com um denso arranjo de proteínas integrais de membrana que se distribui ao longo da membrana plasmática basolateral (Figura 3).

Vários outros experimentos também sugeriram que o motor das CCE funciona através de vários motores independentes ao longo da membrana plasmática lateral. Esses motores são ativados por alterações na voltagem da membrana plasmática desencadeadas por alterações do potencial intracelular resultantes do estímulo acústico. A ação de cada um desses motores é somada, resultando nas alterações de comprimento observadas nas células isoladas em meio de cultura.

A forma mais aceita para a ação do motor é que essas proteínas integrais de membrana, que decoram extensivamente a parede lateral das CCE, sejam os próprios

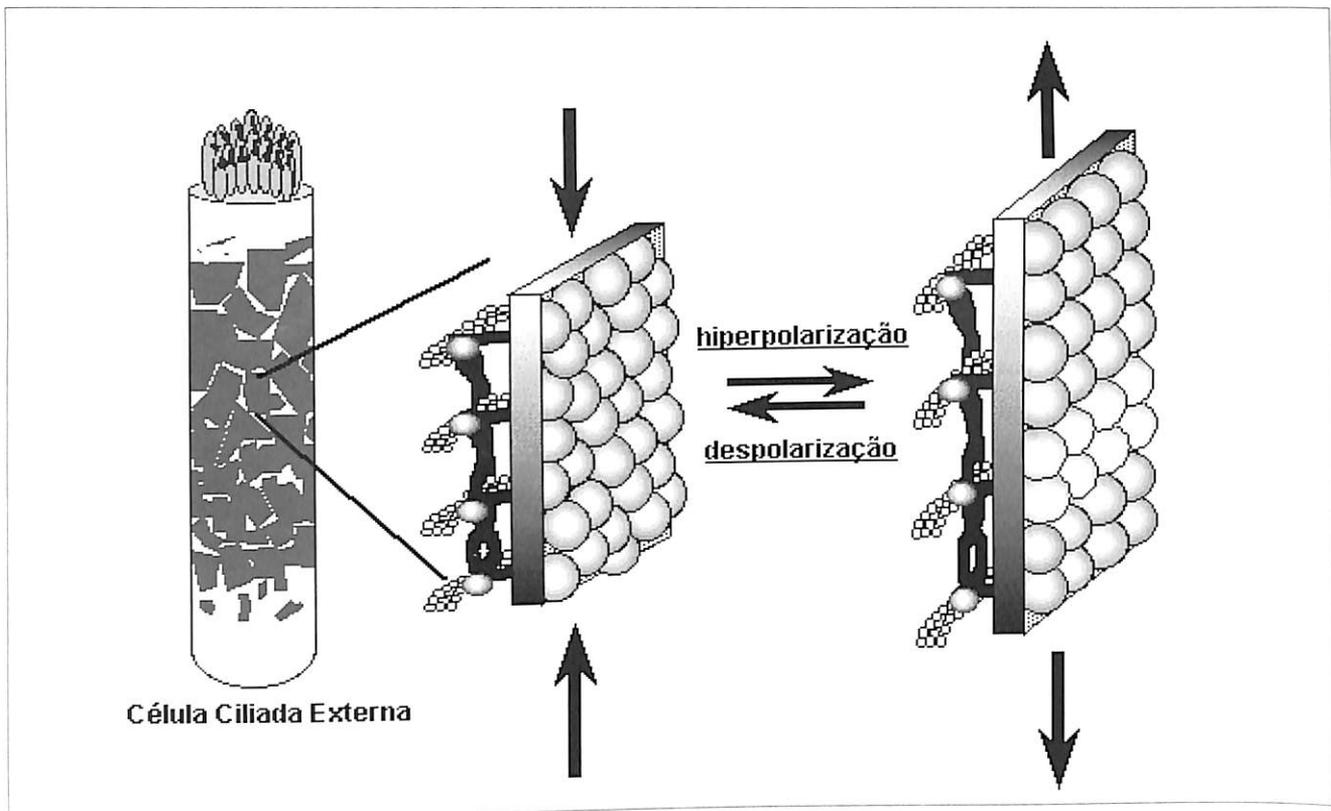


Figura 4: O "motor" da célula ciliada externa é mostrado esquematicamente como um arranjo de partículas distribuídas ao longo da membrana plasmática lateral. Uma alteração no comprimento longitudinal da célula seria produzido se a área da membrana aumentasse com a hiperpolarização e diminuísse com a despolarização (com autorização de Kalinec; Kachar, 1992).

os sensores da variação na voltagem da membrana plasmática e os próprios efetores da motilidade.

Existem algumas formas para esses motores moleculares produzirem movimento. A primeira seria que essas proteínas, sob controle da voltagem, se moveriam para dentro e para fora da membrana, resultando em alterações do comprimento celular. Outra possibilidade é elas se contraem e expandem, ou que realmente alterem sua conformação espacial e, conseqüentemente, a área da membrana plasmática (Figura 4). Em todas as possibilidades, o resultado é traduzido em força ao longo da célula e alteração do comprimento celular⁴². Tal mecanismo de geração de força, independente de ATP e cálcio e localizado na própria membrana plasmática representa um tipo de motilidade celular que ainda não foi descrito em nenhuma outra célula.

Esse novo motor biológico é capaz de respostas extremamente rápidas, com ordens de magnitude maior do que qualquer outro conhecido. O motor funciona não somente quando se muda artificialmente a voltagem através da membrana celular²¹, mas também quando se estimula mecanicamente o feixe estereociliar com um jato de água⁴³ ou com sons⁴⁴. Esses resultados fornecem evidências para que o motor funcione *in vivo* e seja realmente o substrato para o processo de amplificação na cóclea. Esse mecanismo funciona em freqüências compatíveis com as

freqüências acústicas^{21, 37, 45, 46}, havendo evidências de que possa produzir força suficiente para ser o gerador mecânico da membrana basilar^{15, 47}.

Mas quão rápido é esse motor? Nos experimentos iniciais, o limite técnico era de 30 Hz, pois a motilidade era visualizada e mensurada em vídeo, que opera normalmente a 30 quadros por segundo. Experimentos posteriores observaram motilidade até pelo menos 24 kHz⁴², que são os limites dos equipamentos utilizados. Entretanto, esses resultados foram obtidos em condições experimentais nas quais a influência do circuito elétrico da célula pode ser eliminada. *In vivo*, o circuito de capacitância e resistência da membrana plasmática funciona como um filtro, não permitindo variações de voltagem tão rápidas. O resultado é que as células podem alterar a voltagem no máximo até por volta de 1000 Hz, o que se torna um problema, uma vez que a alteração de voltagem é que dá partida ao motor da CCE.

A resposta para essa questão é simplesmente desconhecida. Uma teoria levantada por Peter Dallos⁴² é que as células ciliadas fora do pico da onda viajante seriam estimuladas por sinais elétricos provenientes de células vizinhas e iniciariam o ciclo de alongamento e contração, o que alimentaria energia para a onda viajante. No pico da onda, onde as freqüências são maiores, não haveria motilidade.

CONCLUSÃO

Em resumo, o funcionamento coclear pode ser explicado da seguinte forma: O som desencadeia movimentos oscilatórios da membrana basilar. As CCE são estimuladas pelo movimento relativo entre a membrana tectorial e o órgão de Corti. Os estereocílios sofrem deflexão por esse movimento. Durante a deflexão, cada estereocílio desliza em relação ao estereocílio vizinho. O deslizamento estira os "tip links" abrindo mecanicamente os canais de transdução localizados em sua terminação. A entrada de cargas positivas na forma de cálcio e principalmente de potássio no interior da célula, produz um potencial de recepção, que desencadeia movimentos de alongamento e contração nas CCE na frequência do estímulo. Esses movimentos adicionam energia e realimentam o movimento vibratório da membrana basilar, amplificando o estímulo para as CCI, que quando estimuladas, liberam neuromoduladores, encaminhando a mensagem auditiva ao cérebro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hudspeth, A.J. - How the ear's work works. *Nature*, 341: 397-404, 1989.
- Spoendlin, H. - Innervation patterns in the organ of Corti of the cat. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 67: 239-54, 1969.
- Spoendlin, H. - Structural basis of peripheral frequency analysis. In R. Plomp G.F. Smoorembur - *Frequency analysis and periodicity detection in hearing*. Sijthoff, Leiden, 1970. 2-36.
- Pickles, J.O., Comis, S.D., Osborne, M.P. - Cross-links between stereocilia in the guinea pig organ of Corti, and their possible relation to sensory transduction. *Hear. Res.* 15: 103-12, 1984.
- Helmholtz, H.L.F.V. *On the sensations of tone as a physiological basis for the theory of hearing*. 2nd English Ed. trans by A. J. Ellis ed. New York: Dover Publications, 1954.
- Békésy, G.V. *Experiments in Hearing*. New York: McGraw-Hill, 1960.
- Dallos, P. - The active cochlea. *J. Neurosci.* 12: 4575-85, 1992.
- Torre, V., Ashmore, J.F., Lamb, T.D., et al. - Transduction and adaptation in sensory receptor cells. *J. Neurosci.* 15: 7757-68, 1995.
- Tasaki, I. - Nerve impulses in individual auditory nerve fibers of guinea pig. *J. Neurophysiol.* 17: 97-122, 1954.
- Evans, E.F. - The frequency response and other properties of single fibers in the guinea pig cochlear nerve. *J. Physiol. Lond.* 226: 163-287, 1972.
- Evans, E.F., Wilson, J.P. - Cochlear tuning properties: concurrent basilar membrane and single nerve fiber measurements. *Science*, 190: 1218-21, 1975.
- Russell, I.J., Sellick, P.M. - Intracellular studies of hair cells in the mammalian cochlea. *J. Physiol.* 284: 261-90, 1978.
- Khanna, S.M., Leonard, D.G.B. - Basilar membrane motion in the cat cochlea. *Science*, 215: 305-6, 1982.
- Sellick, P.M., Patuzzi, R., Johnstone, B.M. - Measurement of basilar membrane motion in the guinea pig using the Mössbauer technique. *J. Acoust. Soc. Am.* 72: 131-41, 1982.
- Ruggero, M.A., Rich, N.C. - Furosemide alters organ of Corti mechanics: evidence for feedback of outer hair cells upon the basilar membrane. *J. Neurosci.* 11: 1057-67, 1991.
- Davis, H. - An active process in cochlear mechanics. *Hear. Res.* 9: 79-90, 1983.
- Gold, T. - Hearing II: The physical basis of the action of the cochlea. *Proc. R. Soc. Lond. Biol. Sci.* 135: 492-8, 1948.
- Gold, T. - Historical background to the proposal 40 years ago of an active model for cochlear frequency analysis. In J.P. Wilson D.T. Kemp - *Cochlear Mechanisms: Structure, Function and Models*. Plenum Press, New York, 1989. 299-306.
- Kemp, D.T. - The evoked cochlear mechanical response and the auditory microstructure - evidence for a new element in cochlear mechanics. *Scand. Audiol. Suppl.* : 35-47, 1979.
- Braunell, W.E., Bader, C.R., Bertrand, D., et al. - Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. *Science*, 227: 194-6, 1985.
- Kocher, B., Braunell, W.E., Altschuler, R., et al. - Electrokinetic shape changes of cochlear outer hair cells. *Nature*, 322: 365-7, 1986.
- Kemp, D.T. - Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J. Acoust. Soc. Am.* 64: 1386-91, 1978.
- Wilson, J.P. - Evidence for a cochlear origin for acoustic re-emissions, threshold fine-structure and tonal tinnitus. *Hear. Res.* 2: 233-52, 1980.
- Zurek, P.M. - Spontaneous narrowband acoustic signal emitted by human ears. *J. Acoust. Soc. Am.* 69: 514-23, 1981.
- Wilson, J.P. - Otoacoustic emissions and hearing mechanisms. *Rev. Laryngol.* 105: 179-91, 1984.
- Anderson, S.D. - Some ECMR properties in relation to other signal from the auditory periphery. *Hear. Res.* 2: 273-96, 1980.
- Kemp, D.T. - Physiologically active cochlear micromechanics—one source of tinnitus. *Ciba Found. Symp.* 85: 54-81, 1981.
- Kemp, D.T. - Cochlear echoes: implications for noise-induced hearing-loss. In R.P. Hamernik, D. Henderson, A. Salvi - *New perspectives on noise-induced hearing loss*. Raven Press, New York, 1982. 189-207.
- Anderson, S.D., Kemp, D.T. - The evoked cochlear mechanical response in laboratory primates. A preliminary report. *Arch. Otorhinolaryngol.* 224: 47-54, 1979.
- Kemp, D.T., Brown, A.M. - Ear canal acoustic and round window electrical correlates of 2f1-f2 distortion generated in the cochlea. *Hear. Res.* 13: 39-46, 1984.
- Wilson, J.P., Evans, E.F. - Effects of furosemide, flaxidil, noise and tone overstimulation on the evoked emission in cat. *Proc. Int. Physiol. Sci.* 15: 100, 1983.
- Mcfadden, D., Plattsmier, H.S. - Aspirin abolishes spontaneous oto-acoustic emissions. *J. Acoust. Soc. Am.* 76: 443-7, 1984.
- Brown, A.M., McDowell, B., Forge, A. - Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment. *Hear. Res.* 42: 143-56, 1989.
- Hubbard, A.E., Mountain, D.C. - Alternating current delivered into the scala media alters sound pressure at the ear drum. *Science*, 222: 510-2, 1983.
- Mountain, D.C., Hubbard, A.E. - Rapid force production in the cochlea. *Hear. Res.* 42: 195-202, 1989.
- Mountain, D.C. - Changes in endolymphatic potential and crossed olivocochlear bundle stimulation alter cochlear mechanics. *Science*, 210: 71-2, 1980.
- Ashmore, J.F. - A fast motile event in outer hair cells isolated from the guinea pig cochlea. *J. Physiol. (Lond.)*, 388: 323-47, 1987.
- Zenner, H.P. - Motile responses in isolated outer hair cells. *Hear. Res.* 22: 83-90, 1986.
- Slepecky, N., Chamberlain, S.C. - Immunoelectron microscopic and immunofluorescent localization of cytoskeletal and muscle-like contractile proteins in inner ear sensory hair cells. *Hear. Res.* 20: 245-60, 1985.
- Zenner, H.P. - Cytoskeletal and muscle-like elements in cochlear hair cells. *Arch. Otorhinolaryngol.* 230: 81-92, 1981.
- Kallinec, F., Holley, M.C., Iwasa, K., et al. - A membrane-based force generation mechanism in auditory sensory cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89: 8671-5, 1992.
- Dallos, P. - Outer hair cells: the inside story. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 106: 16-22, 1997.
- Evans, B.N., Dallos, P. - Stereocilia displacement induced somatic motility of cochlear outer hair cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 8347-51, 1993.
- Brundin, L., Flock, A., Canlon, B. - Sound-induced motility of isolated cochlear outer hair cells is frequency-specific. *Nature*, 342: 814-6, 1989.
- Dallos, P., Evans, B.N. - High-frequency motion of outer hair cells and the cochlear amplifier. *Science*, 267: 2006-9, 1995.
- Santos-Sacchi, J. - On the frequency limit and phase of outer hair cell motility: the effects of the membrane filter. *J. Neurosci.* 12: 1906-15, 1992.
- Mammano, F., Ashmore, J.F. - Reverse transduction measured in the isolated cochlea by laser Michelson interferometry. *Nature*, 365: 838-41, 1993.
- Baylor, D.A., Lamb, T.D., You, K.-W. - Responses of retinal rods to single photons. *J. Physiol. (Lond.)*, 288: 613-34, 1979.
- Hecht, S., Shloer, S., Pirrenne, M.H. - Energy, quanta and vision. *J. Gen. Physiol.* 25: 819-40, 1942.
- Menini, A., Picco, C., Firestein, S. - Quantal-like current fluctuations induced by odorants in olfactory receptor cells. *Nature*, 373: 435-7, 1995.
- Crawford, A.C., Evans, M.G., Fettiplace, R. - Activation and adaptation of transducer currents in turtle hair cells. *J. Physiol.*, 419: 405-34, 1989.

FITAS DE VÍDEO

OTOLOGIA:

- Fita 1 - Técnica de Miringoplastia e Timpanoplastia
- Fita 2 - Técnicas de Mastoidectomias
- Fita 3 - Dissecção do Osso Temporal
- Fita 4 - Técnica Cirúrgica de Exérese de Neurinoma do Acústico
- Fita 6 - Técnica Cirúrgica em Nervo Facial
- Fita 7 - Técnica Cirúrgica em Ouvido Congênito

RINOLOGIA:

- Fita 8 - Curso prático "Cirurgia Endoscópica Nasossinusal" (Profs. H. Stammberger e H. Moryama)
- Fitas 9, 10 e 11 - Sequência do curso teórico "Cirurgia Endoscópica Nasossinusal" (Profs. Stammberger e Moryama)

LARINGOLOGIA:

- Fita 12 - Microcirurgia da laringe

Informações na Fundação Otorrinolaringologia com Mariza.
Tel.: (011) 3068-9855

R\$ 30,00
cada fita