

Bases Histopatológicas da Perda Auditiva em Recém-nascidos de Alto Risco

Histopathological Patterns of the Hearing Loss in High Risk Neonates

Mônica Gondim AmatuZZi, Clarinda Northrop**, Ricardo Ferreira Bento***, Roland D. Eavey****.*

* Doutora em Otorrinolaringologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

** Diretora de pesquisa da Temporal Bone Foundation em Boston.

*** Professor Associado da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**** Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica do Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston.

Trabalho realizado no Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School em Boston, como parte da tese de doutoramento da autora.

Endereço para correspondência: Dra. Mônica Gondim AmatuZZi – Rua Dr. Eduardo de Souza Aranha, 99/82 – São Paulo / SP – CEP: 04543-120 – Tel: (11) 3849-8859 – Fax: (11) 3045-7301 – E-mail: mgamatuzzi@uol.com.br

Artigo recebido em 7 de junho de 2005. Artigo aceito em 13 de junho de 2005.

RESUMO

Introdução: A incidência de perda auditiva sensorineural bilateral em recém-nascidos tratados em UTIs é de 2% a 4%. Vários fatores têm sido apontados na etiologia da perda auditiva, porém pouco se conhece a respeito das alterações histológicas da cóclea destes pacientes.

Objetivo: Descrever as alterações histopatológicas da cóclea de recém-nascidos com perda auditiva e correlacionar estas alterações com as condições clínicas dos pacientes.

Métodos: Foram estudados 26 ossos temporais de 13 recém-nascidos que morreram no Hospital Nacional de Niños na Costa Rica após terem falhado na avaliação auditiva. Os exames foram realizados com um aparelho portátil, o ALGO 1, que fornece resultados objetivos como “passou”, “falhou” e “não pode ser testado”. O estudo histológico foi realizado no Massachusetts Eye and Ear Infirmary em Boston e constou da reconstrução bidimensional das cócleas e avaliação dos seguintes elementos: células ciliadas e neurônios, aspecto da membrana de Reissner, da estria vascular, do ligamento espiral e presença de sangue no interior da cóclea.

Resultados: Foi observada perda de células ciliadas externas em dois casos, perda de células ciliadas internas em três casos e perda de células ciliadas internas e externas em dois casos. Todos os pacientes com perda de células ciliadas internas eram prematuros. O achado histopatológico mais comum foi a presença de sangue no espaço perilinfático, observado em seis pacientes.

Conclusões: A heterogeneidade dos achados histológicos indicam a provável participação de mais de um fator etiológico para a perda auditiva nos recém-nascidos de alto risco.

Unitermos: Perda auditiva, recém-nascido, osso temporal, fatores de risco, audiometria de resposta evocada.

SUMMARY

Introduction: Handicapping sensorineural hearing loss occurs in 2% to 4% of Neonatal Intensive Care Unit survivors. Several etiological factors have been suggested, but little is known about the pathological changes in the cochlea of these patients.

Objective: Describe the histopathological changes of the cochlea of neonates with hearing loss and correlate the findings with the clinical data.

Methods: We studied the histopathological aspects of 26 cochleas of 13 newborns, who died in the NICU of the Hospital Nacional de Niños in Costa Rica after failing the auditory screening. The ALGO 1 automated evoked response infant hearing screener was used for all tests. The histological study was done at the Massachusetts Eye and Ear Infirmary in Boston. The technique of two-dimensional reconstruction was used for displaying hair cells, neurons, Reissner's membrane, stria vascularis, spiral ligament and the presence of blood.

Results: There were histological alterations that could be responsible for the hearing loss in the cochlea of seven patients: outer hair cell loss in two patients, inner hair cell loss in three patients and a combination of both outer and inner hair cell loss in two patients. All patients with inner hair cell loss were premature. Six patients had variable amounts of blood in the perilymphatic space of the cochlea.

Conclusions: The heterogeneity of the histological findings indicates the likely participation of more than one etiology for hearing impairment in critically ill newborns.

Key words: hearing loss, newborn, temporal bone, risk factors, audiometry, evoked response.

INTRODUÇÃO

A incidência de perda auditiva sensorioneural em recém-nascidos tratados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) é de 2% a 4%, cerca de 13 vezes maior que em recém-nascidos normais (1,2).

O surgimento de aparelhos que facilitam a triagem auditiva neonatal (3) e as evidências de que o diagnóstico precoce da perda auditiva é fundamental no desenvolvimento da linguagem e adaptação social destes pacientes (4), tem despertado um enorme interesse na literatura no sentido de identificar os possíveis fatores etiológicos e diagnosticar a perda auditiva precocemente.

Os fatores de risco para perda auditiva, como infecções congênitas, anoxia neonatal, hiperbilirrubinemia, uso de ototóxicos e presença de malformações de cabeça e pescoço têm sido intensamente estudados (5,6), produzindo dados conflitantes em relação às condições clínicas e os tratamentos utilizados nas UTIs (7), entretanto, pouco se evoluiu no conhecimento da fisiopatologia da perda auditiva nestes pacientes.

Os estudos histopatológicos, que poderiam fornecer dados relevantes a respeito da fisiopatologia da perda auditiva nos recém-nascidos são escassos, devido a dificuldade na obtenção e preparo de ossos temporais de recém-nascidos, principalmente que tivessem sido previamente submetidos a avaliação auditiva.

Os recém-nascidos de risco são geralmente submetidos à avaliação auditiva pouco antes ou após a alta hospitalar. Os pacientes mais graves, que evoluem para óbito, e que poderiam ter os ossos temporais retirados para estudo histológico quando submetidos a autópsia, raramente têm sua audição testada.

Neste estudo, descrevemos os achados histopatológicos da cóclea de 13 recém-nascidos de alto risco que falharam no exame de triagem auditiva realizado na UTI e correlacionamos os achados histopatológicos da cóclea com as condições clínicas dos pacientes.

CASUÍSTICAS E MÉTODOS

Casuística

Foram estudados 26 ossos temporais de 13 pacientes atendidos e falecidos na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Nacional de Niños, em São José, Costa Rica, de agosto de 1991 a julho de 1992.

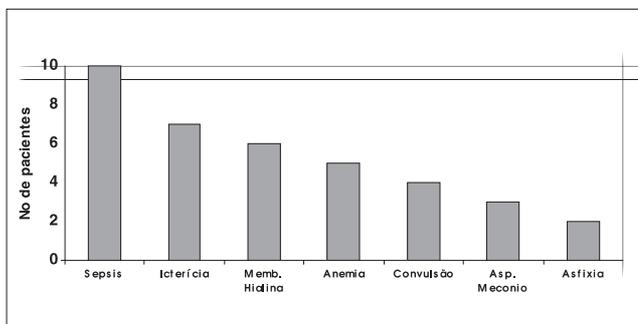


Gráfico 1. Condições clínicas mais frequentes.

Eram 9 pacientes do sexo masculino e 4 do sexo feminino, com idades entre 1 dia e 2 meses de vida e peso entre 900 e 4000g. Sete dos pacientes eram prematuros (menos de 37 semanas de idade gestacional).

Nenhuma das mães tinha história de infecção durante a gestação.

As condições clínicas mais frequentes entre os pacientes foram: septicemia (77%), icterícia (54%), doença de membrana hialina (46%), anemia (38%), convulsões (31%), síndrome de aspiração meconial (23%) e asfixia neonatal (15%) (Gráfico1).

Métodos

1. Exame eletrofisiológico (BERA)

Os recém-nascidos foram submetidos a potenciais evocados do tronco cerebral (BERA). Os exames foram realizados com um aparelho portátil, o ALGO-1, que fornece estímulos em uma faixa de 750 a 3.000 Hz, ajustado para uma intensidade de 40 dB HL para excluir as possíveis causas condutivas de perda auditiva.

O aparelho fornece resultados objetivos como PAS-SOU, FALHOU ou NÃO PODE SER TESTADO, evitando a necessidade de interpretação subjetiva de curvas.

Todos os pacientes estudados falharam no exame auditivo.

2. Avaliação histopatológica

Os 26 ossos temporais foram retirados no momento da autópsia, entre 1 e 15 horas após a morte no Hospital Nacional de Niños, e foram fixados em formalina a 10%, descalcificados em ácido tricloro-acético a 5% por um tempo médio de 40 dias, desidratados em concentrações crescentes de álcool por 10 dias e inclusos em celoidina, segundo a técnica descrita por SCHUKNECHT (8). Os blocos

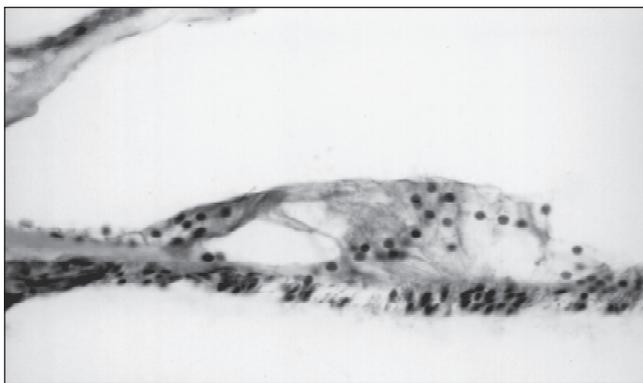


Figura 1. Órgão de Corti com perda de célula ciliada externa (Caso 1)

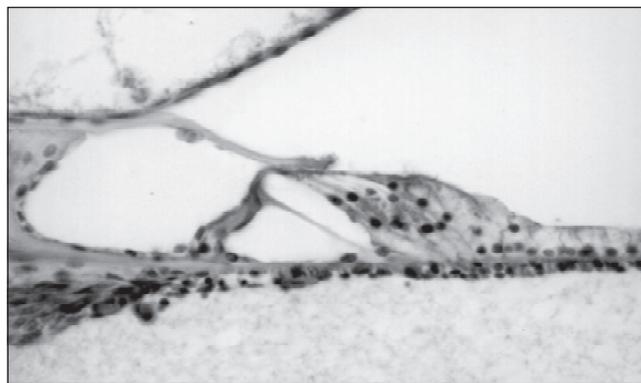


Figura 2. Órgão de Corti com perda de célula ciliada interna (Caso 3)

foram cortados em plano horizontal, com espessura de 20µm, e a cada 10 cortes um foi corado com hematoxilina e eosina e utilizado para o estudo.

O estudo histológico foi realizado no Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School em Boston (EUA), e constou da reconstrução bidimensional das cócleas pela técnica de GUILD et al (9) e da avaliação dos seguintes elementos: número de células ciliadas e neurônios, aspecto da membrana de Reissner, da estria vascular e do ligamento espiral e presença de sangue no interior da cóclea.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Nacional de Niños de Costa Rica e do Massachusetts Eye and Ear Infirmary, em Boston (Protocolo: 0906-033).

RESULTADOS

O comprimento dos ductos cocleares determinados pelas reconstruções variou de 24 a 35 mm, tendo a maioria deles 30 a 32 mm. O ducto mais curto foi encontrado em um paciente com Trissomia 13 (o ducto direito tinha 24 mm e o esquerdo 25 mm).

1. Células ciliadas

Foi observada perda significativa de células ciliadas em 7 dos 13 pacientes estudados. Em todos os casos, o achado foi bilateral e quase sempre simétrico.

Em dois pacientes foi observada perda significativa de células ciliadas externas (Figura 1), em um deles a perda era predominantemente na espira basal (Caso 1) e no outro caso no ápice da cóclea (Caso 2).

Foi observada perda seletiva de células ciliadas

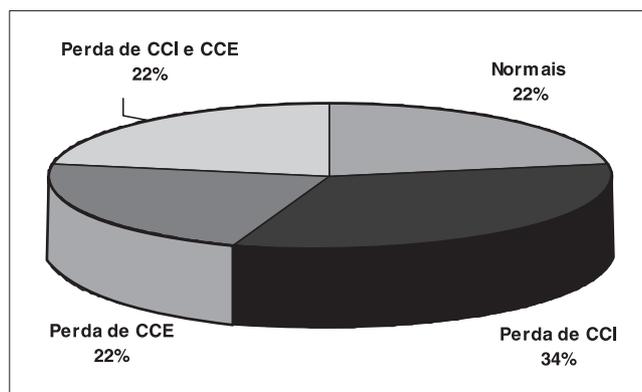


Gráfico 2. Aspecto histológico do órgão de Corti nos 13 pacientes.

internas em três pacientes (Figura 2). Em dois casos a perda era simétrica (Casos 4 e 5), e no terceiro caso, a perda era mais extensa na cóclea esquerda do que na direita (Caso 3).

Os outros dois pacientes apresentaram perda de células ciliadas internas e externas predominantemente na porção basal da cóclea, simétrica no Caso 7 e mais extensa na cóclea direita no Caso 6.

Dos outros seis pacientes, dois apresentaram aspecto histopatológico normal, com excelente preservação tecidual das cócleas bilateralmente (Casos 12 e 13) e nos outros quatro pacientes, não foi observada perda significativa de células ciliadas, porém as células ciliadas externas apresentavam-se edemaciadas, assumindo um aspecto arredondado, e muitas vezes destacadas das células de sustentação, e em dois desses casos (Casos 9 e 11) as células ciliadas internas apresentavam herniações dos conteúdos celulares. Os achados foram simétricos em todos os casos.

A distribuição das alterações histológicas das células ciliadas estão dispostos no Gráfico 2.

2. Neurônios

O número médio de neurônios observado por cóclea foi de 21.959, tendo variado de 13.596 a 29.566. Os pacientes prematuros apresentaram um número de neurônios significativamente inferior aos pacientes de termo ($p \leq 0,05$).

O paciente com menor número de neurônios foi um prematuro com Trissomia 13, que apresentava os ductos cocleares mais curtos (Caso 6).

3. Membrana de Reissner

Um dos pacientes com perda das células ciliadas internas (Caso 3) apresentava a membrana de Reissner colabada sobre o Órgão de Corti bilateralmente. Nenhum dos casos estudados apresentou hidropsia labiríntica.

4. Estria vascular e ligamento espiral

Dois pacientes apresentavam depósito de material basofílico na estria vascular bilateralmente (Casos 2 e 9). Nenhum dos pacientes apresentou atrofia do ligamento espiral.

5. Sangue intracoclear

Foi observado sangue no espaço perilinfático da cóclea em 6 pacientes, sendo 5 prematuros. Em todos os casos, as células sanguíneas estavam situadas em regiões correspondentes das espiras, sugerindo que sua localização final é influenciada por forças gravitacionais.

Todos os pacientes com sangue no espaço perilinfático tinham células sanguíneas no interior do aqueduto coclear ou próximo à sua abertura. A quantidade de sangue variou consideravelmente entre os lados e sua presença não mostrou relação com o estado do órgão de Corti.

A Tabela 1 apresenta um resumo das condições clínicas e achados histopatológicos dos 13 pacientes estudados.

DISCUSSÃO

A perda auditiva nos primeiros anos de vida leva ao atraso no desenvolvimento da linguagem e adaptação social. Assim, o JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING (10) estabeleceu que o diagnóstico de perda auditiva deve ser

realizado até os primeiros seis meses de vida, para que a criança seja o mais precocemente possível protetizada e acompanhada em um serviço especializado.

Tanto o BERA quanto as otoemissões acústicas são considerados métodos eficientes de avaliar a audição de recém-nascidos, mesmo que prematuros (11,12). Segundo alguns autores, o BERA pode servir inclusive como método de monitorização de fatores de risco nos recém-nascidos (13). Neste estudo, o emprego de um aparelho portátil, que pode ser utilizado em pacientes ainda em estado crítico, nos permitiu, pela primeira vez na literatura, o estudo histológico dos ossos temporais desta população com avaliação auditiva prévia.

A alteração histológica mais freqüente no nosso estudo foi a presença de sangue no espaço perilinfático, achado que corrobora outros relatos de literatura nesta mesma população (14-17). Seis pacientes apresentaram quantidades variáveis de células sanguíneas no espaço perilinfático, provavelmente vindas pelo aqueduto coclear. Entretanto, a localização do sangue não mostrou correlação espacial com as áreas lesadas do órgão de Corti, como fora também observado por HOLDEN e SCHUKNECHT em 1968 (18).

Em relação ao órgão de Corti, foram observadas alterações nas células ciliadas de 11 dos 13 pacientes estudados. Nos dois pacientes com aspecto histológico normal, alterações bioquímicas ou morfológicas não detectáveis à microscopia óptica, ou uma disfunção de tronco cerebral, poderiam ser responsáveis pela falha no teste, já que estes foram realizados sempre com os pacientes em estado crítico.

Os dois pacientes com perda de células ciliadas externas apresentavam algumas semelhanças clínicas: eram ambos nascidos a termo, tiveram convulsões e receberam algumas medicações em comum, embora a alteração histológica acometesse regiões diferentes das cócleas nos dois pacientes, predominantemente basal em um dos casos e apical no outro.

Três pacientes apresentaram perda seletiva de células ciliadas internas, que é um achado bastante incomum. Geralmente a lesão histológica do órgão de Corti se inicia pela perda das células ciliadas externas, evoluindo com a perda das células ciliadas internas, até o desaparecimento completo do órgão de Corti.

A perda seletiva de células ciliadas internas é descrita em modelos animais, produzida por algumas drogas antineoplásicas (19,20), mas em humanos existe apenas um caso descrito na literatura por SLACK e col. (17), curiosamente, também em um recém-nascido prematuro, como os três casos do nosso estudo.

Tabela I. Dados clínicos e achados histopatológicos dos 13 pacientes estudados. CCI= célula ciliada interna, CCE= célula ciliada externa.

Caso	Peso Nascim. (gms)	Idade Gest. (sem.)	Idade Morte (dias)	Condições Clínicas	Antibiótico Utilizado	Achados Histológicos
1	2.645	40	8	Asfixia neonatal; Convulsões; Septicemia; Icterícia	Amicacina	Perda de CCE predominantemente na espira basal
2	2.480	39	18	Dismorfismo; Convulsões; Septicemia; Enterocolite necrotizante	Ampicilina Amicacina	Perda de CCE predominantemente na espira apical; Depósito basofílico na estria vascular
3	1.200	30	24	Membrana hialina; Septicemia/ictérica; Anemia; Enterocolite necrotizante; Hemorragia intracraniana	Ampicilina Amicacina Vancomicina	Perda de CCI mais extensa à esquerda Membrana de Reissner colabada Hemorragia
4	1.600	30	12	Membrana hialina; Septicemia/ictérica; Anemia; Enterocolite necrotizante; Broncopneumonia	Cefotaxime	Perda de CCI
5	1.300	32	19	Membrana hialina; Septicemia; Anemia; Hemorragia intraventricular	Vancomicina Cefotaxime	Perda de CCI Perda restrita de CCE do lado esquerdo Hemorragia
6	2.750	36	2	Trissomia 13; Cardiopatia (Tetralogia de Fallot); Broncopneumonia		Desaparecimento do órgão de Corti na espira basal da cóclea, mais extenso à direita Hemorragia
7	3.800	41.5	9	Asfixia neonatal; Aspiração de mecônio; Cefalohematoma; Convulsões		Desaparecimento do órgão de Corti na espira basal da cóclea Hemorragia
8	3.240	40	1	Aspiração de mecônio; Pneumotórax	Ampicilina Amicacina	Sem perda significativa de células ciliadas Edema de CCE Herniações das CCI
9	1.940	31	2	Membrana hialina; Broncopneumonia; Septicemia/ictérica	Ampicilina Amicacina	Sem perda significativa de células ciliadas Edema de CCE Depósito basofílico na estria vascular Hemorragia
10	900	30	23	Cardiopatia (CIA); Membrana hialina; Septicemia/ictérica; Anemia	Ampicilina Amicacina Vancomicina Cefotaxime	Sem perda significativa de células ciliadas Edema de CCE Herniações das CCI Hemorragia
11	3.760	39	49	Convulsões; Icterícia; Septicemia; Intolerância a lisina; Anemia; Enterocolite necrotizante	Cefotaxime Vancomicina Ampicilina Amicacina Ceftazidime Anfotericina B	Sem perda significativa de células ciliadas Edema de CCE Desaparecimento do órgão de Corti em 2 lâminas
12	4.000	41	9	Aspiração de mecônio; Hipertensão pulmonar; Septicemia	Vancomicina	Órgão de Corti normal Depósito basofílico na estria vascular
13	1.800	34	10	Membrana hialina ; Hipertensão pulmonar; Icterícia; Septicemia		Órgão de Corti normal

No estudo de SLACK, os autores relacionam a perda de células ciliadas internas à presença de um coágulo sangüíneo na cóclea. Os nossos resultados não apoiam esta hipótese, já que um dos pacientes com perda de células ciliadas internas não apresentava sangue intracoclear, enquanto outros pacientes prematuros com sangue intracoclear não apresentaram perda de células ciliadas internas.

Teoricamente, a perda seletiva de células ciliadas internas já foi sugerida na literatura, pelo achado de otoemissões acústicas normais, na presença de perda auditiva detectada pela audiometria de tronco cerebral (21). As otoemissões dependem de um funcionamento normal das células ciliadas externas (22). Desta forma, um paciente com perda de células ciliadas internas, mas sem alteração das células ciliadas externas, poderia, teoricamente, apresentar otoemissões acústicas normais, mesmo tendo uma perda auditiva importante. Esta dado é relevante, já que a maioria dos serviços tem utilizado as otoemissões como forma de triagem em recém-nascidos.

Outra implicação importante é que a perda seletiva de células ciliadas internas não pode ser diferenciada clinicamente da neuropatia auditiva. Nos dois casos, o paciente apresenta respostas normais à pesquisa de otoemissões e alteração do BERA. Aparentemente, os dois quadros são mais comuns em prematuros. No entanto, o prognóstico destes pacientes em relação ao implante coclear é muito diferente, ou seja, um paciente com perda de células ciliadas, sem alteração do nervo auditivo seria um bom candidato ao implante coclear ao contrário do paciente com neuropatia auditiva. Talvez este dado justifique as recentes observações de que alguns pacientes com diagnóstico clínico de neuropatia auditiva surpreendentemente evoluem bem após o implante coclear.

Nos outros seis pacientes que apresentaram perda de células ciliadas internas e externas e alterações morfológicas das células ciliadas como edema, descolamento das células de suporte e herniação do conteúdo celular, as alterações histológica parecem ter ocorrido agudamente, sem a formação de cicatriz ou tecido de reparação. Este tipo de achado histológico é descrito no processo de autólise "*post-mortem*" (23), o que torna arriscado traçar correlações entre os achados histológicos e os dados clínicos ou resultados de triagem auditiva, sem a certeza de que estas alterações ocorreram com o paciente ainda vivo.

CONCLUSÕES

1. Os recém-nascidos de alto risco apresentam diferentes tipos de alterações histológicas na cóclea: perda de células ciliadas externas, perda de células ciliadas inter-

nas, perda de células ciliadas internas e externas e presença de sangue intracoclear.

2. A prematuridade foi um fator relevante nos casos de perda de células ciliadas internas.
3. A perda de células ciliadas internas pode levar a erros na interpretação dos exames eletrofisiológicos.
4. A heterogeneidade das lesões histológicas sugerem a participação de mais de um fator etiológico para a perda auditiva em recém-nascidos de alto risco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stueve MP, O'Rourke C. Estimation of hearing loss in children: comparison of auditory steady-state response, auditory brainstem response, and behavioral test methods. *Am J Audiol.* 2003, 12(2):125-36.
2. Rhodes MC, Margolis RH, Hirsch JE, Napp AP. Hearing screening in the newborn intensive care nursery: comparison of methods. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999, 120(6):799-808.
3. Clarke P, Iqbal M, Mitchell S. A comparison of transient-evoked otoacoustic emissions and automated auditory brainstem responses for pre-discharge neonatal hearing screening. *Int J Audiol.* 2003, 42(8):443-7.
4. Pickard RE. Does early identification of deaf newborns lead to later improvements in language skills? *JAMA* 2002, 287 (5):587-8.
5. de Hoog M, van Zanten BA, Hop WC, Overbosch E, Weisglas_kuperus N, van den Anker JN. Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss. *J Pediatr.* 2003, 142(1):41-6.
6. Kountakis SE, Skoulas I, Phillips D, Chang CY. Risk factors for hearing loss in neonates: a prospective study. *Am J Otolaryngol* 2002, 23(3):133-7.
7. Eavey RD, Pinto LE, Thornton AR, Herrmann BS, Bertero MC, Saenz A. Early hearing testing of still critically-ill neonates. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1996, 122:289-93.
8. Schuknecht HF. Pathology of the ear. 2nd edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, 1-29.
9. Guild SR. A graphic reconstruction method for the study of the organ of Corti. *Anat. Rec.* 22:141, 1921 apud Bredberg G., p.10, 1968.
10. Joint Committee on Infant Hearing; American Academy of Audiology; American Academy of Pediatrics; American Speech-Language-Hearing Association; Directors of Speech

- and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. *Pediatrics* 2000, 106(4):798-817.
11. Dort JC, Tobolski C, Brown D. Screening strategies for neonatal hearing loss: which test is best? *J Otolaryngol.* 2000, 29(4):206-10.
 12. Thornton AR, Kimm L, Kennedy CR. Methodological factors involved in neonatal screening using transient-evoked otoacoustic emissions and automated auditory brainstem response testing. *Hear Res* 2003, 182(1-2):65-76.
 13. Barden TP, Peltzman P. Newborn brain stem auditory evoked responses and perinatal clinical events. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980, 136:12-9.
 14. Buch NH. The inner ear of newborn infants (a histopathological study). *J. Laryngol. Otol.* 1966, 80:65-77.
 15. Spector GJ, Pettit WJ, Davis G, Strauss M, Rauchbach E. Fetal respiratory distress causing CNS and inner ear hemorrhage. *Laryngoscope* 1978, 88:764-86.
 16. Michaels L, Gould SJ, Wells M. The microslicing method in the study of temporal bone changes in the perinatal period: an interim report. *Acta Otolaryngol. Suppl. (Stockh)* 1985, 423:9-14.
 17. Slack RWT, Wright A, Michaels L, Frohlich SA. Inner hair cell loss and intracochlear clot in the preterm infant. *Clin. Otolaryngol.* 1986, 11:443-6.
 18. Holden HB, Schuknecht HF. Distribution pattern of blood in the inner ear following spontaneous subarachnoid haemorrhage. *J. Otolaryngol.* 1968, 82:21-9.
 19. Takeno S, Harrison R.V, Ibrahim D, Wake M, Mount RJ. Cochlear function after selective inner hair cell degeneration induced by carboplatin. *Hear. Res.* 1994, 75:93-102.
 20. Mount RJ, Takeno S, Wake M, Harrison RV. Carboplatin ototoxicity in the chinchilla: lesions of the vestibular sensory epithelium. *Acta Otolaryngol. Suppl. (Stockh)* 1995, 519: 60-5.
 21. Bonfils P, Avan P, Londero A, Narcy P, Trotoux J. Progressive hereditary deafness with predominant inner hair cell loss. *Am. J. Otol.* 1991, 12:203-6.
 22. Mountain D. Changes in endolymphatic potential and crossed olivocochlear bundle stimulation alter cochlear mechanics. *Science* 1980, 210:71-2.
 23. Bagger-Sjöbäck D, Engström B. Preservation of the human cochlea. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1985, 4:84-92.