

# Structure, Function and Permeability of the Round Window. Once upon a time in the 1970`s.

Dr. Marcos Goycoolea Vial



# Otitis media can be related to sensorineural hearing loss. M. Paparella.

- ◆ Paparella MM, Oda M, et al. Pathology of sensorineural hearing loss in otitis media. Ann Otol Rhinol Laryngol 1972;81:632-647.
- ◆ “Otitis Media” working group.
- ◆ If so... Some damaging substances should pass from middle to inner ear.
- ◆ If so...Which route would they use?
- ◆ That was the beginning...and as all great adventures start with a first step, we started by evaluating the structure and form of the areas that were involved...

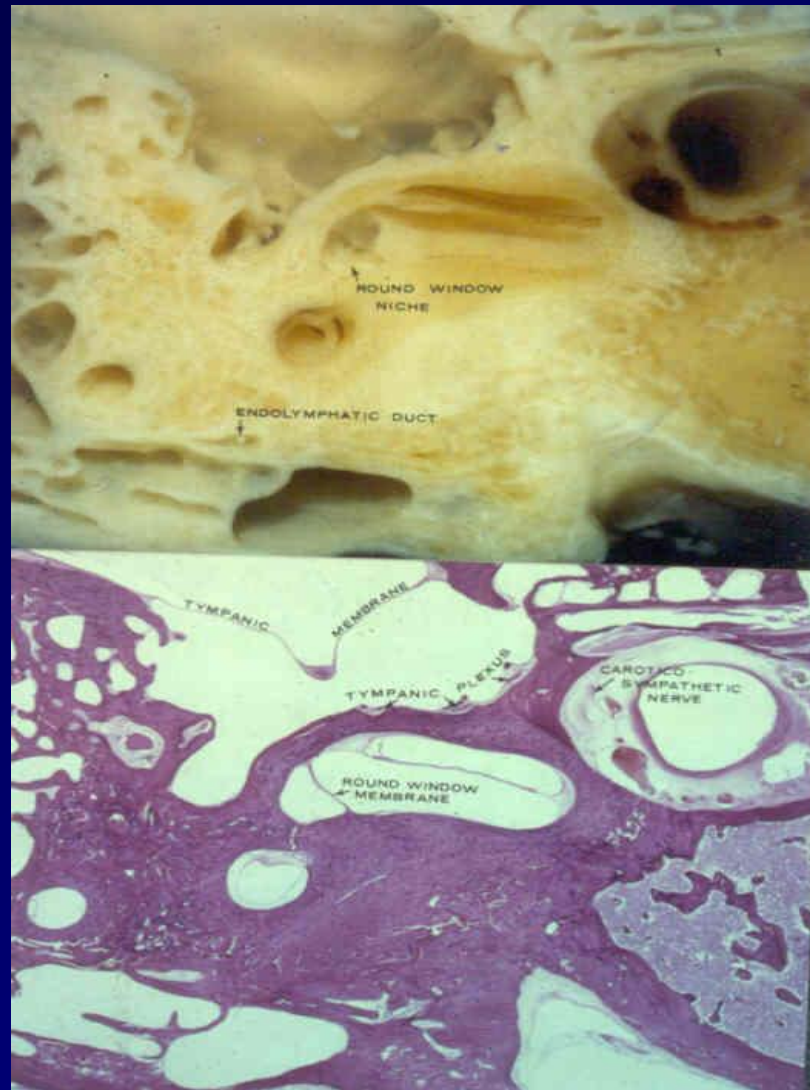
# Which are the potential routes for a substance...from middle to inner ear?

- ◆ Microfissures
- ◆ Lymphatic vessels.
- ◆ Blood vessels.

Oval Window.

Round Window.

# Microfissures



# Lymphatic vessels.

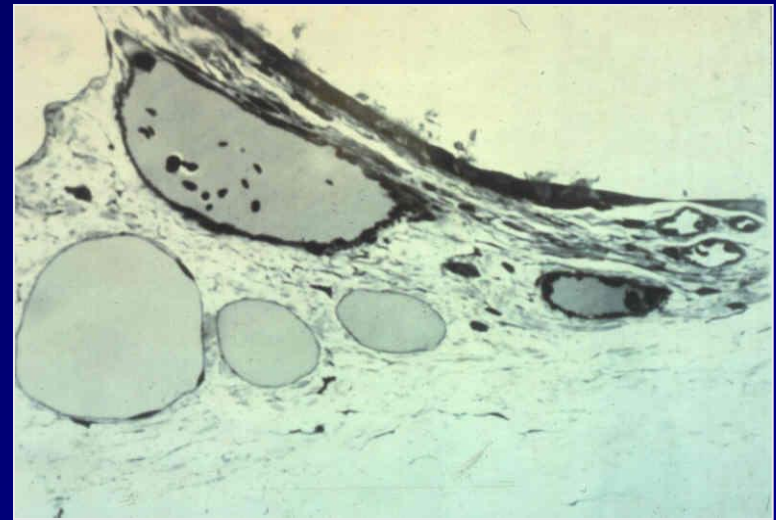
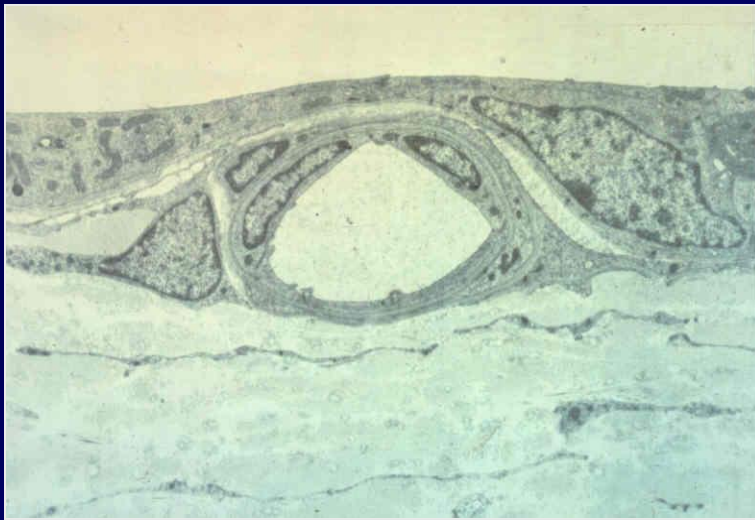
- ◆ The inner ear is of neurectodermal origin.



Goycoolea MV, Muchow D., Schachern P. Laryngoscope 98 (Suppl 44): 1-20, 1998

# Blood Vessels.

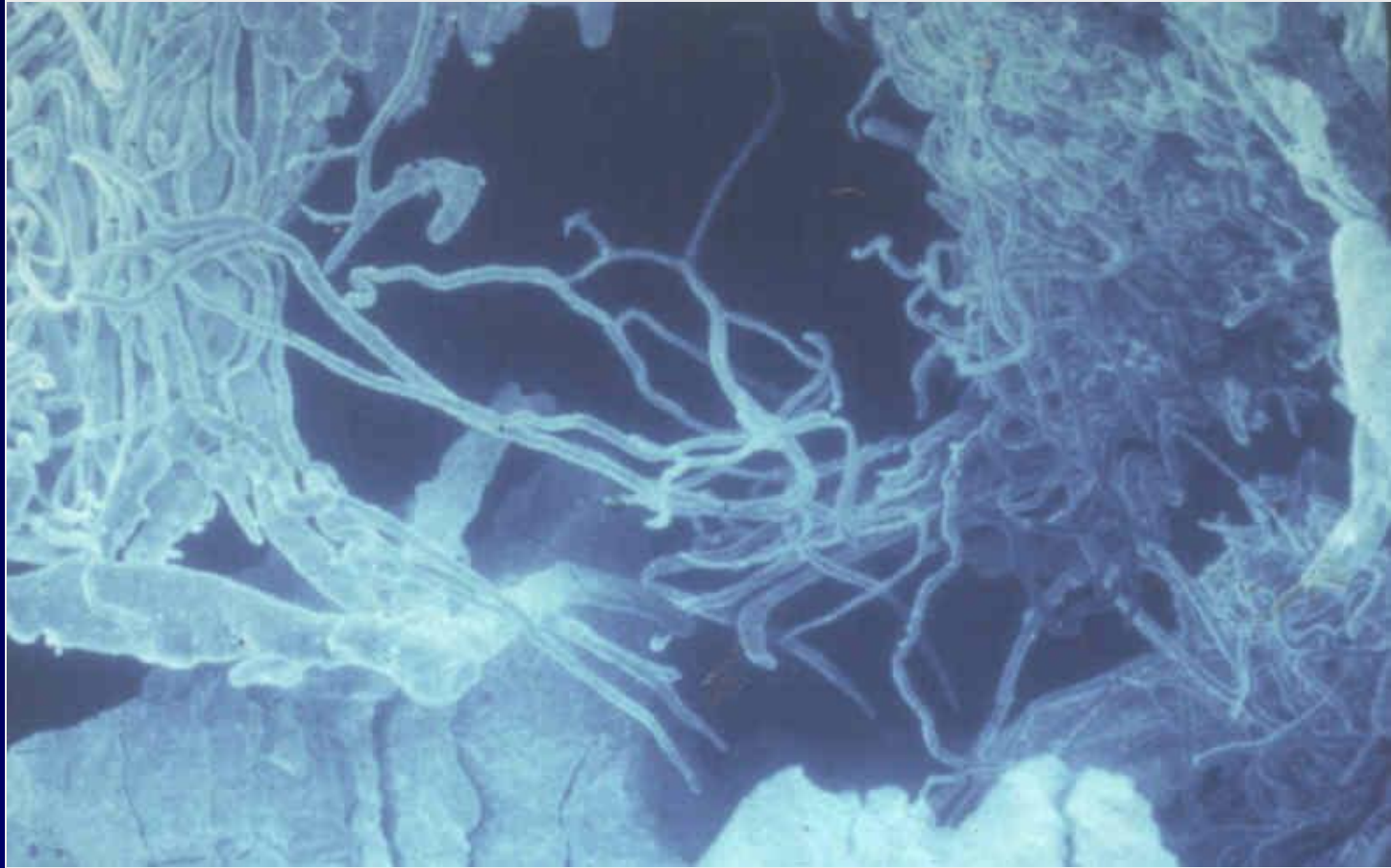
- ◆ There are abundant vascular connections in the round window membrane.



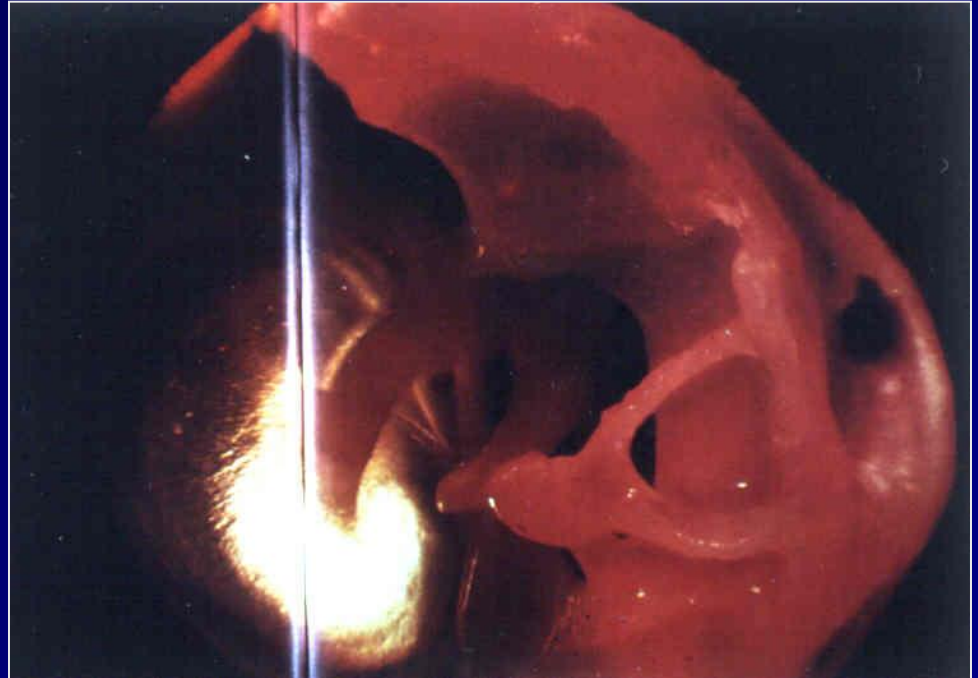
Axelsson A. *Acta Otolaryngol* 243:1-30, 1968.

Nakashima T., Ito A. *Arch Otorhinolaryngol* 230:57-59, 1981

# Vascular connections in the round window.

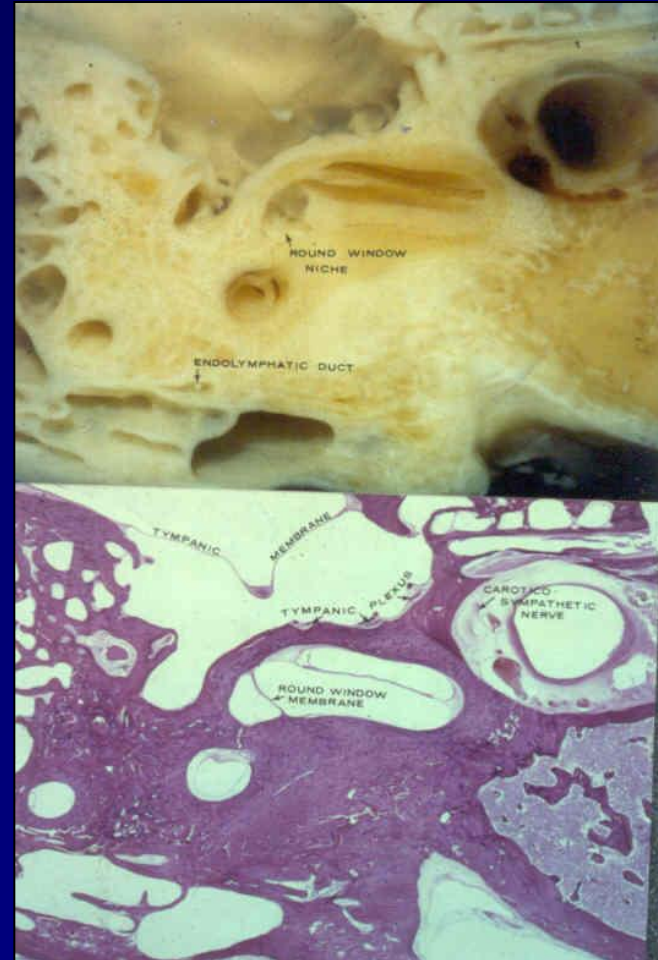
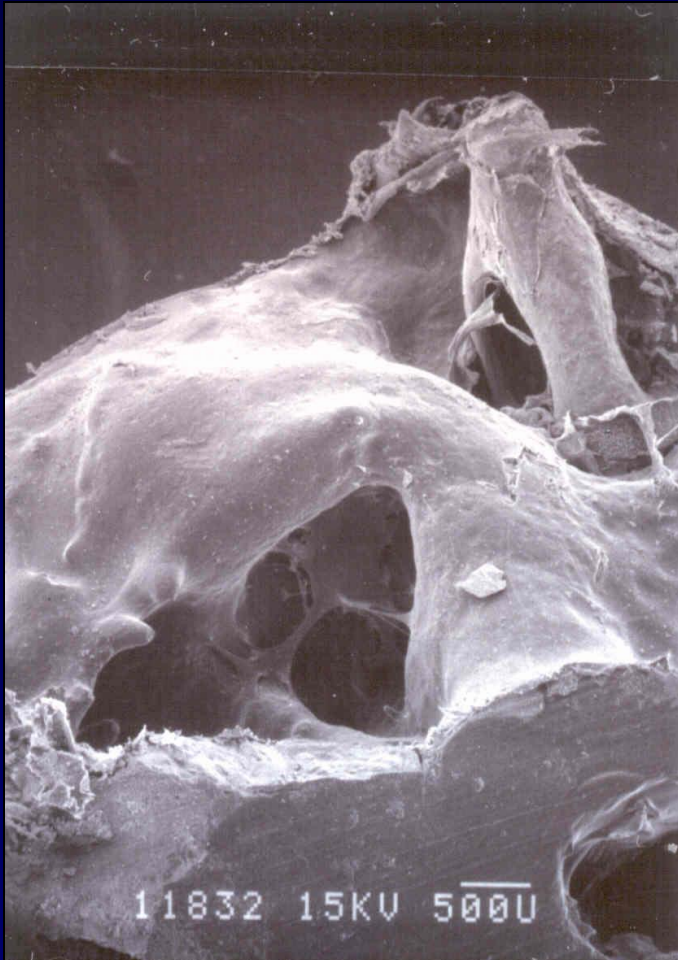


# Oval Window.



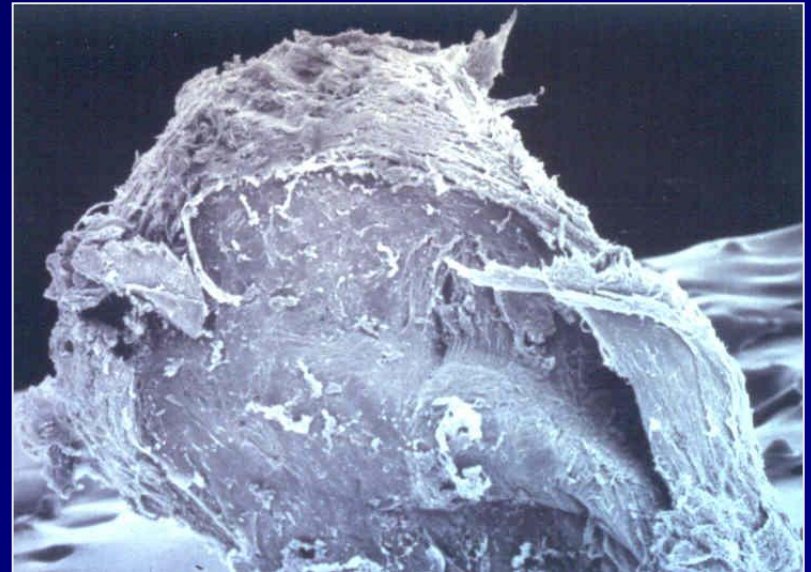


The round window is located in a niche in the medial wall of the middle ear cavity facing the scala tympani.



# Round Window membrane.

- ◆ The only membrane that separates the middle ear from the inner ear..



# Round Window Membrane.

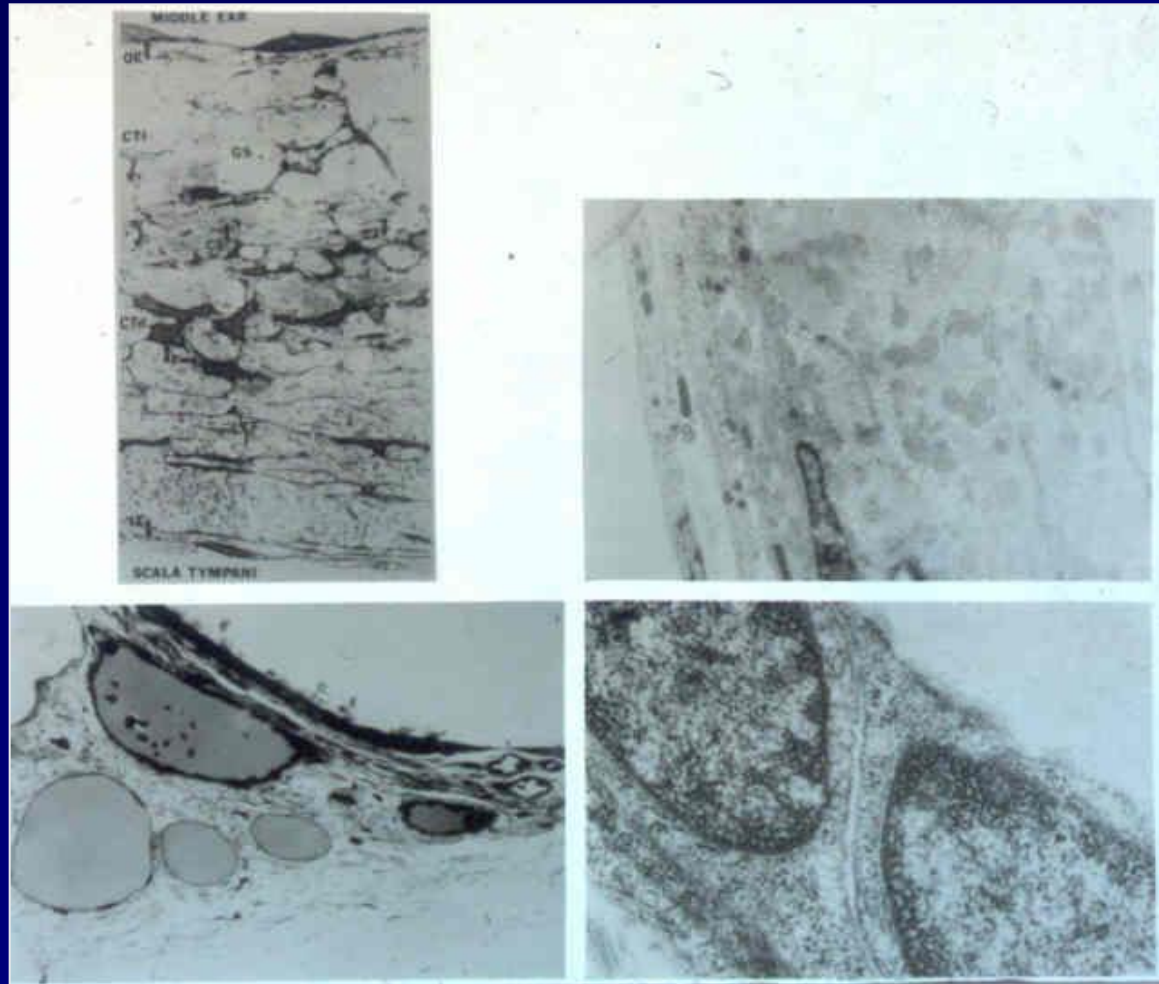
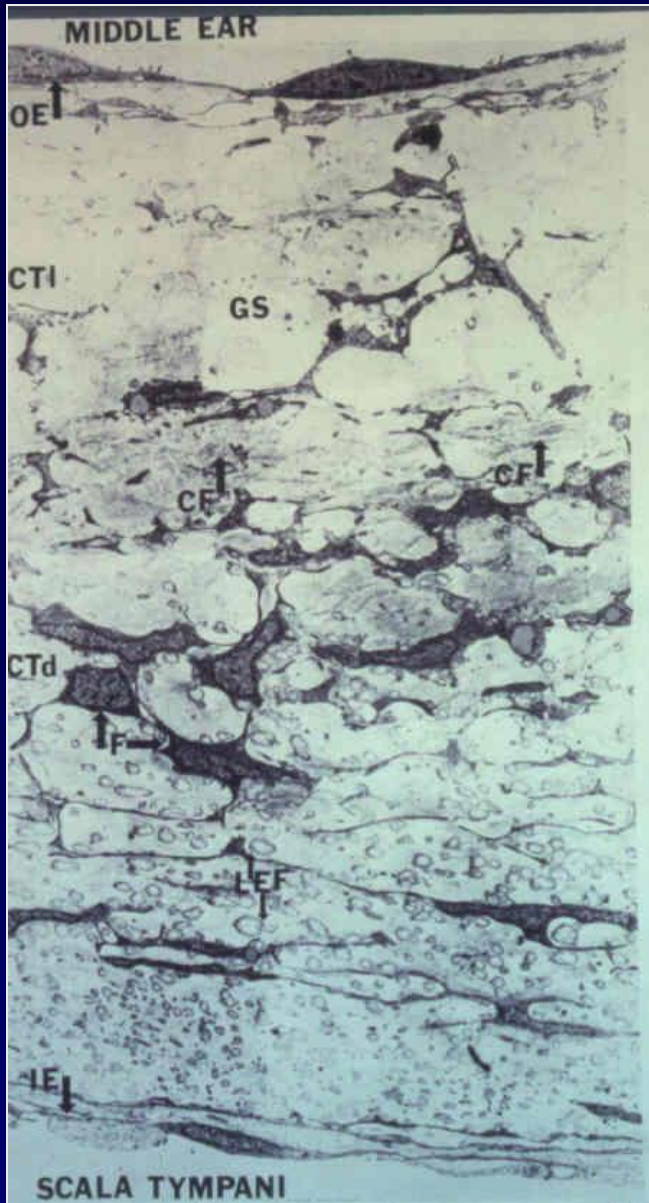


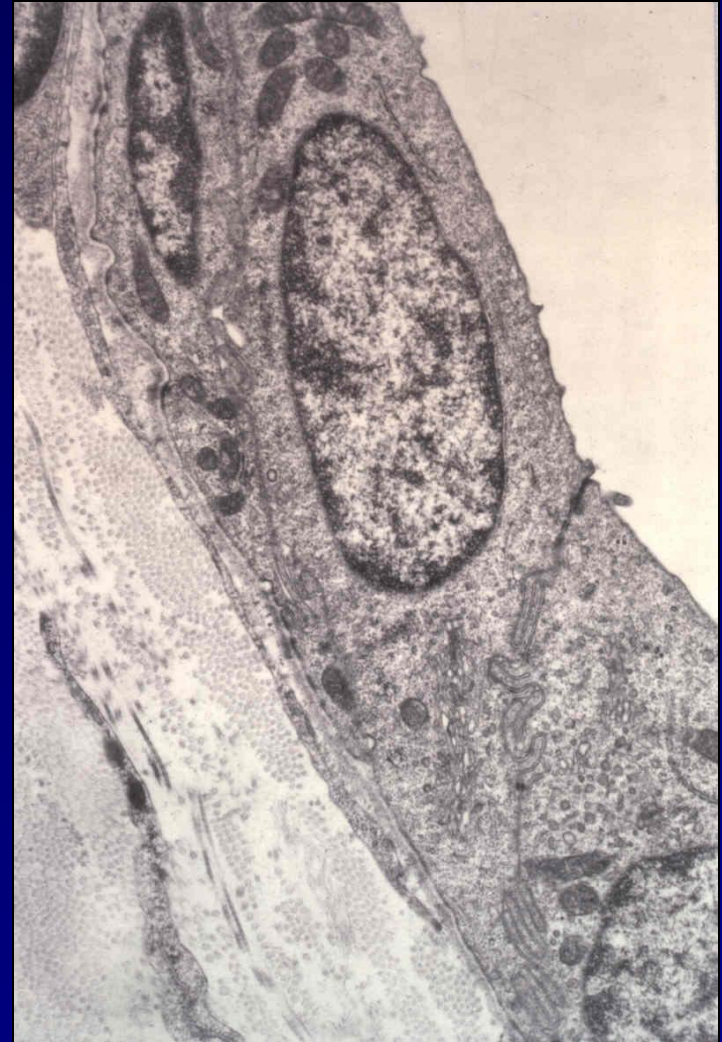
- ◆ The membranes of rodents, felines, primates and humans have three basic common layers.

Goycoolea MV, Lundman L. Microsc Res and Technique 36:201-211, 1997.  
Carpenter AM., Muchow D., Goycoolea MV. Arch Otolaryngol Head Neck.

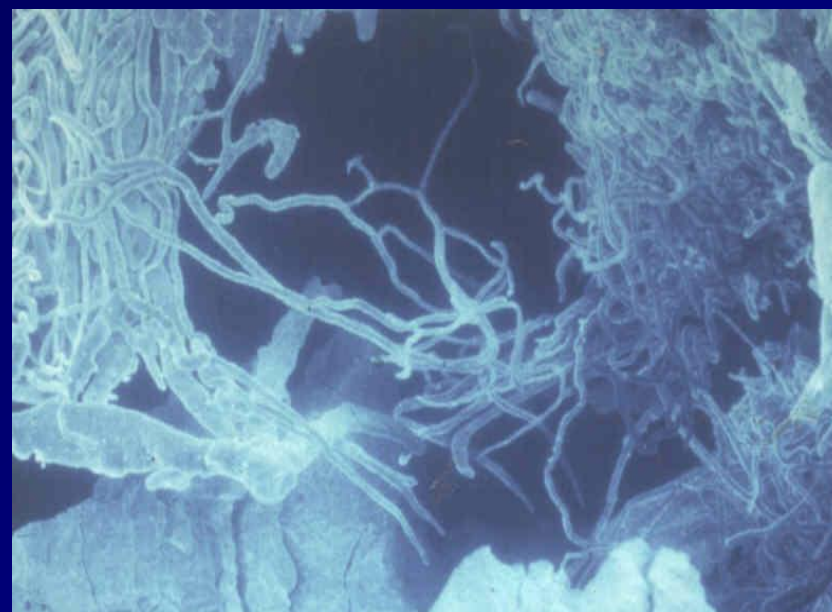
# Round Window.

- ◆ External epithelium - Middle connective tissue layer – Inner Epithelium.

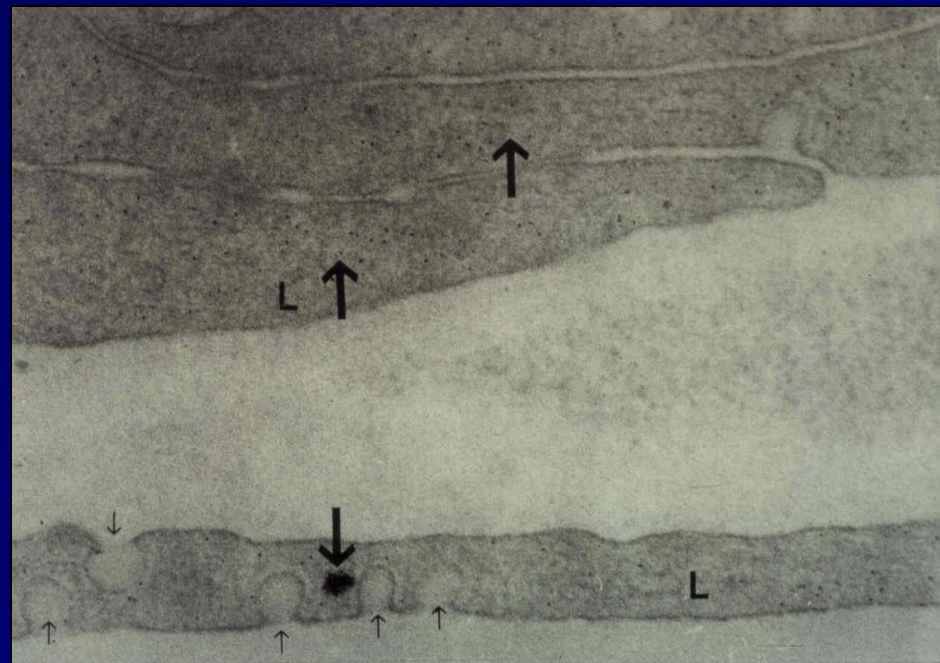
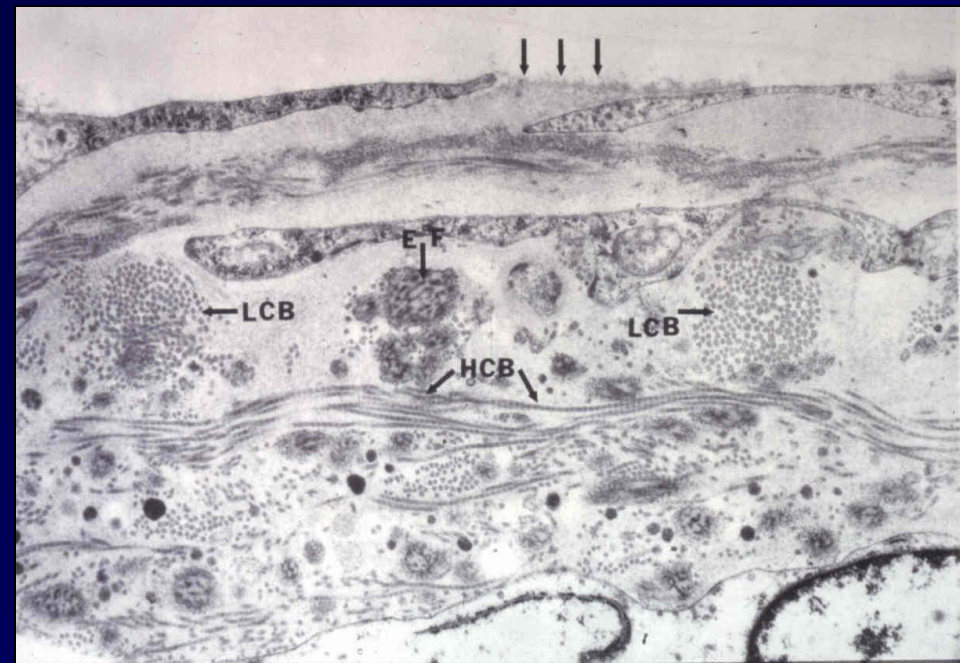




Goycoolea MV, Muchow D, Schachern P. Laryngoscope 1988; 98 (Suppl 44): 1-20.



Goycoolea MV, Carpenter AM, Muchow D. Arch Otorolaryngol Head Neck Surg 1987; 113:617-624.  
Penha R, O'Neill M, O'Neill J. Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 120: 725-729.



Carpenter AM, Muchow D., Goycoolea MV. Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 115:585-590.

# Function of the Round Window.

- ◆ Escape valve for the mechanical energy that the ossicular chain applies to the fluids of the inner ear.
- ◆ Alternative route for sound energy to get into the cochlea.
- ◆ **Based on our anatomical observations we postulated:**
- ◆ Participation in absorption and secretion of substances to and from the perilymph.
- ◆ Participation in an inner ear defense system.

Goycoolea MV, Muchow D, Carpenter AM. Arch Otoralyngol Head Neck Surg 1987; 113:617-624.



# **Based on anatomical observations... Could the membrane be permeable?**

**The structure of the round window membrane suggests that it is possible that substances placed in the middle ear cavity can –under certain conditions- pass through the membrane to the inner ear.**

**This would not be a function of the membrane but an especial situation because of its structure and anatomical location.**

# Permeability of the round window.

- ◆ **Next step:** To test the hypothesis that substances placed in the round window niche reach the perilymph.
  - 1) Tritiated albumin (Cats and chinchillas).
  - 2) Tritiated Estaphylococcal exotoxin (cats and chinchillas).

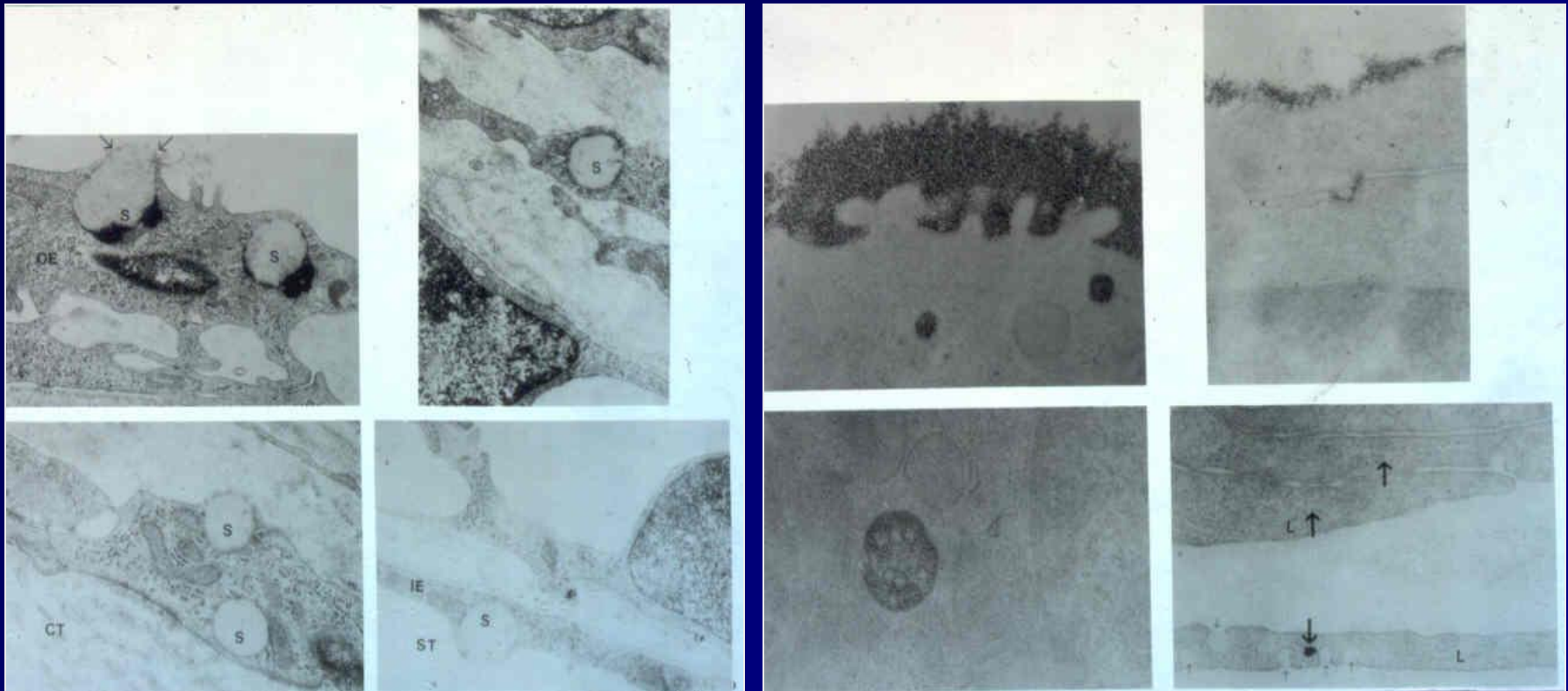
Críticism: ¿ Do they pass by the window itself?

# Permeability of the round window.

- ◆ An objective way of demonstrating that the passage of substances from middle to inner ear through the membrane itself was to use visible tracers.

# Round Window.

- ◆ ¿How do we know that substances pass through the layers of the membrane?



Goycoolea MV, Muchow D. Folia Otorhinolaryngol 6:7-11, 2001

# Permeability of the Round Window.

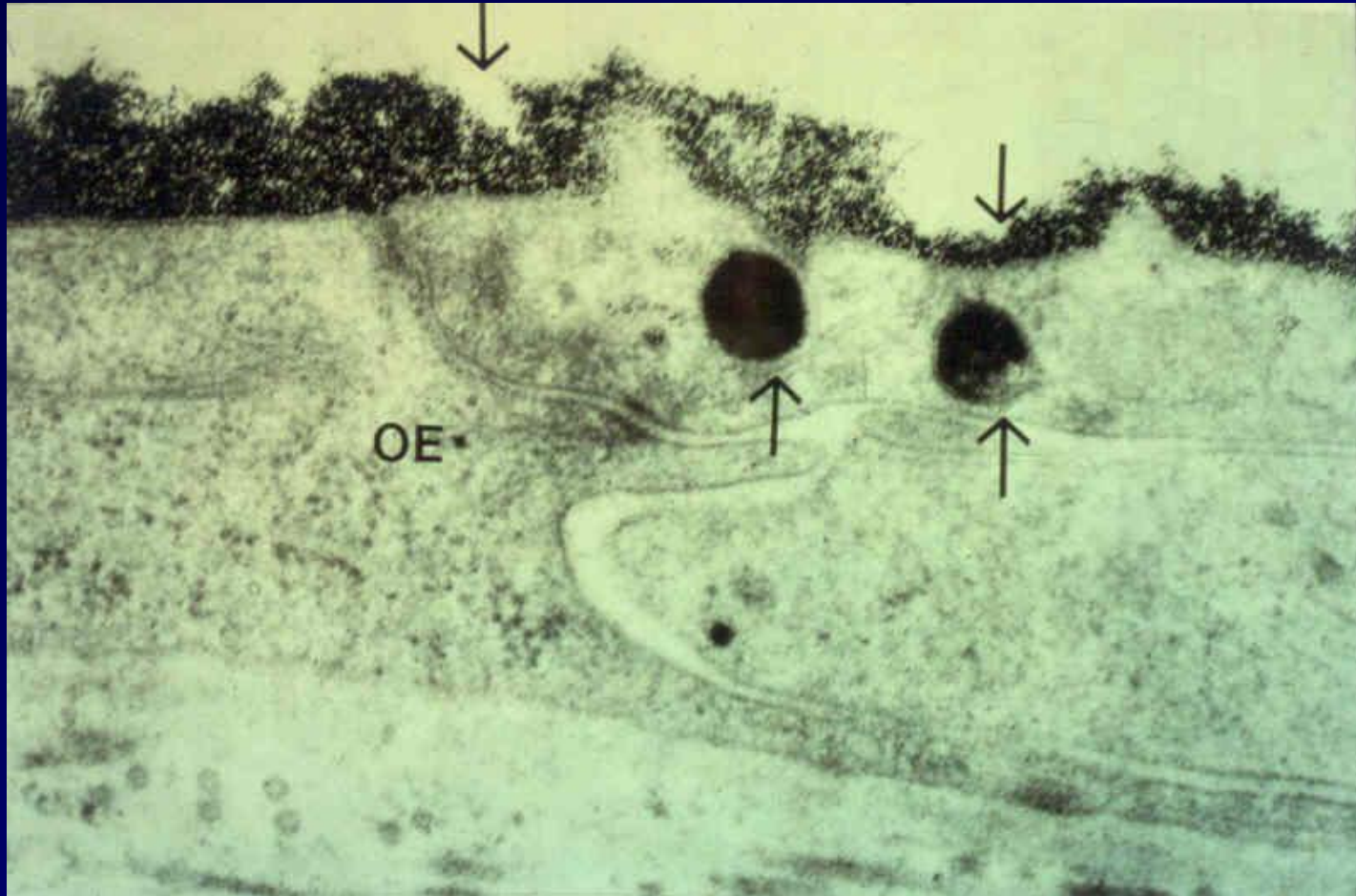
- ◆ **Críticism:**

Even if this occurs in cats and chinchillas, it is likely that it does not occur in monkeys and humans who have thicker membranes.



Goycoolea MV, Muchow D. Acta otolaryngol (Stockh) 2001; 121.

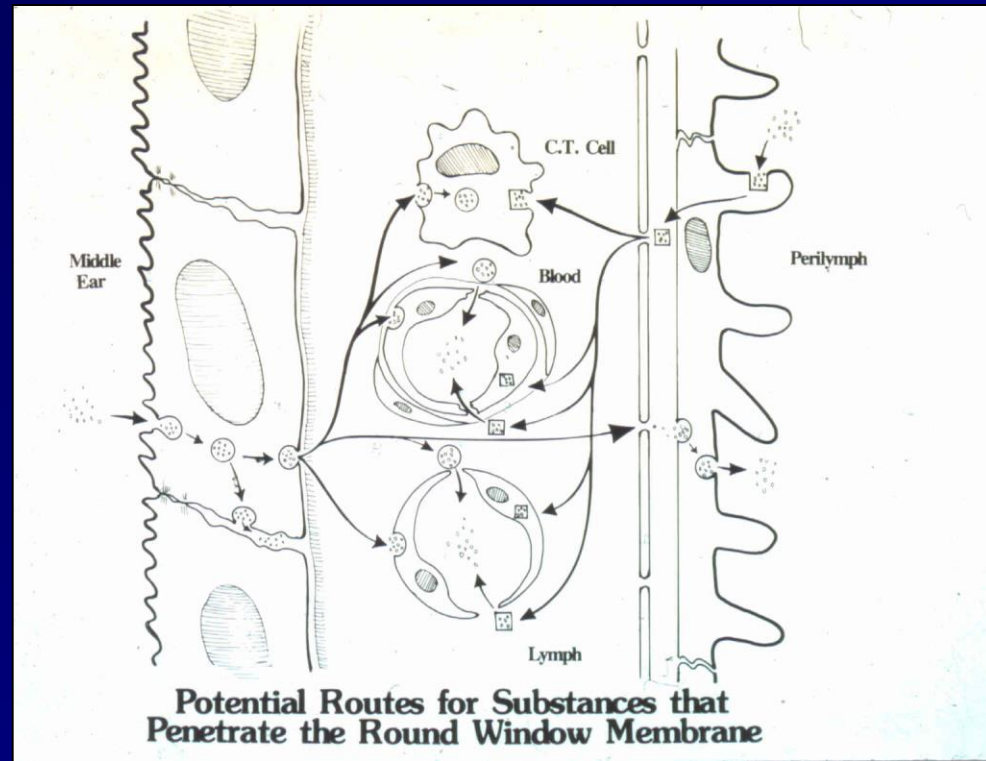
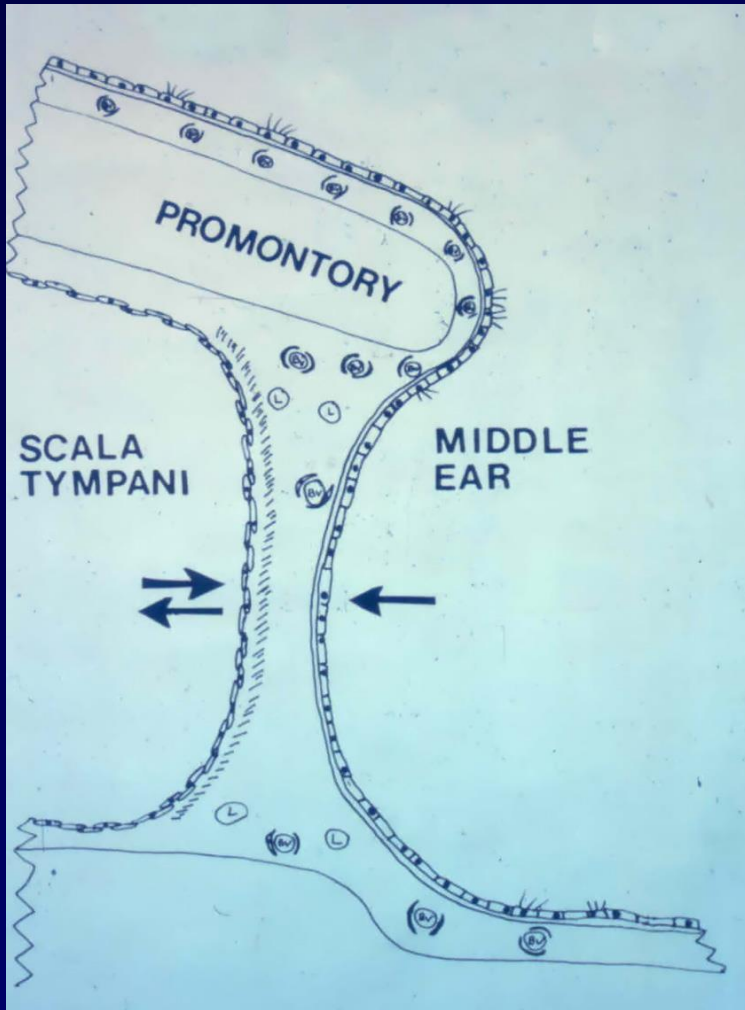
# ¿Are there evidences that suggest that different substances can traverse the round window membrane in humans?



Goycoolea MV., Muchow D., et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 114:1247-1251, 1988.

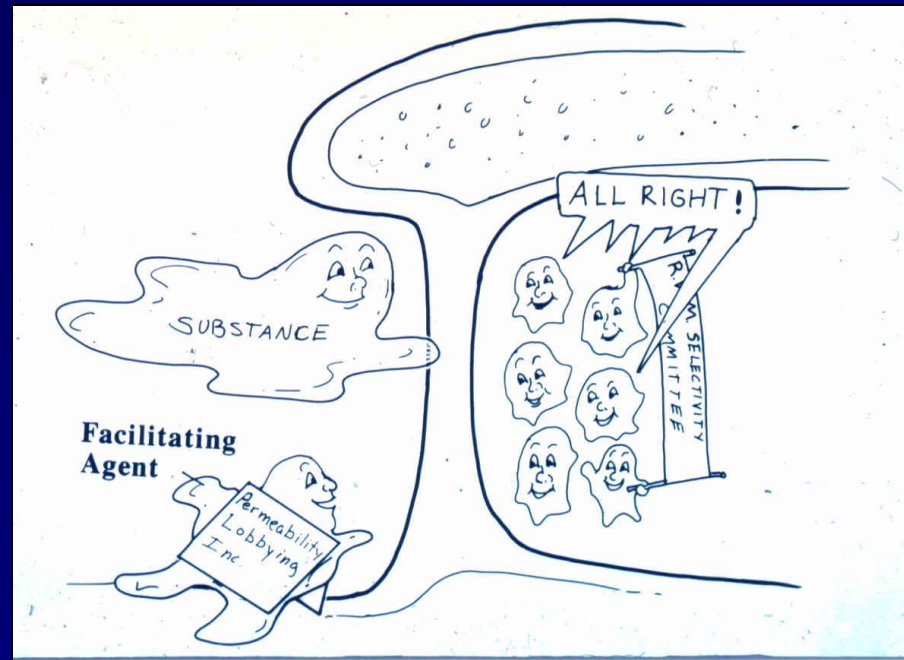
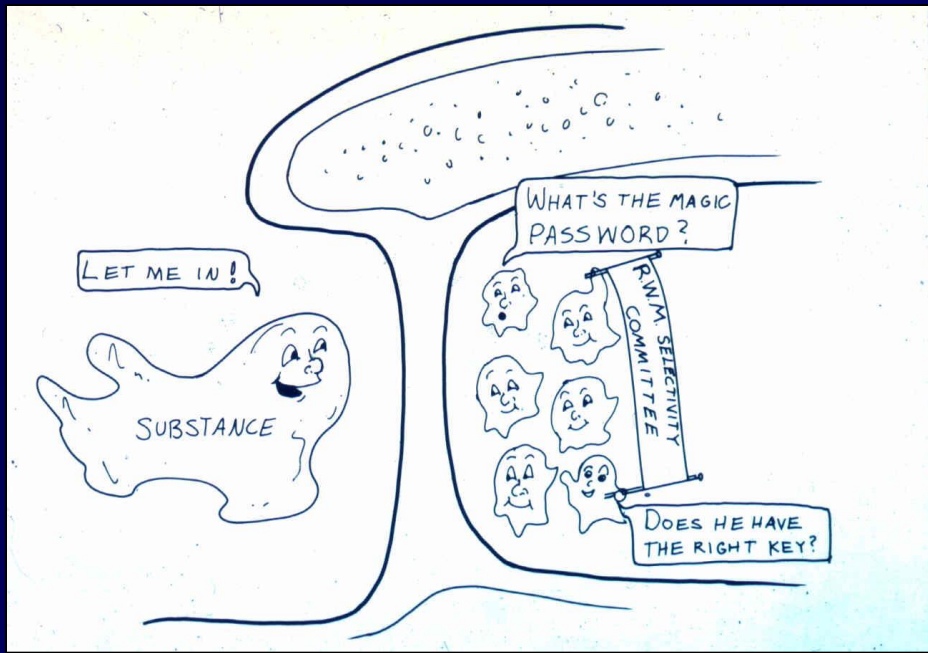
Becvarovski Z., Bojrab DI. Laryngoscope 112:1610-1613, 2002.

Becvarovski Z., Kartush JM. Laryngoscope 112:686-688, 2002



Potential Routes for Substances that Penetrate the Round Window Membrane



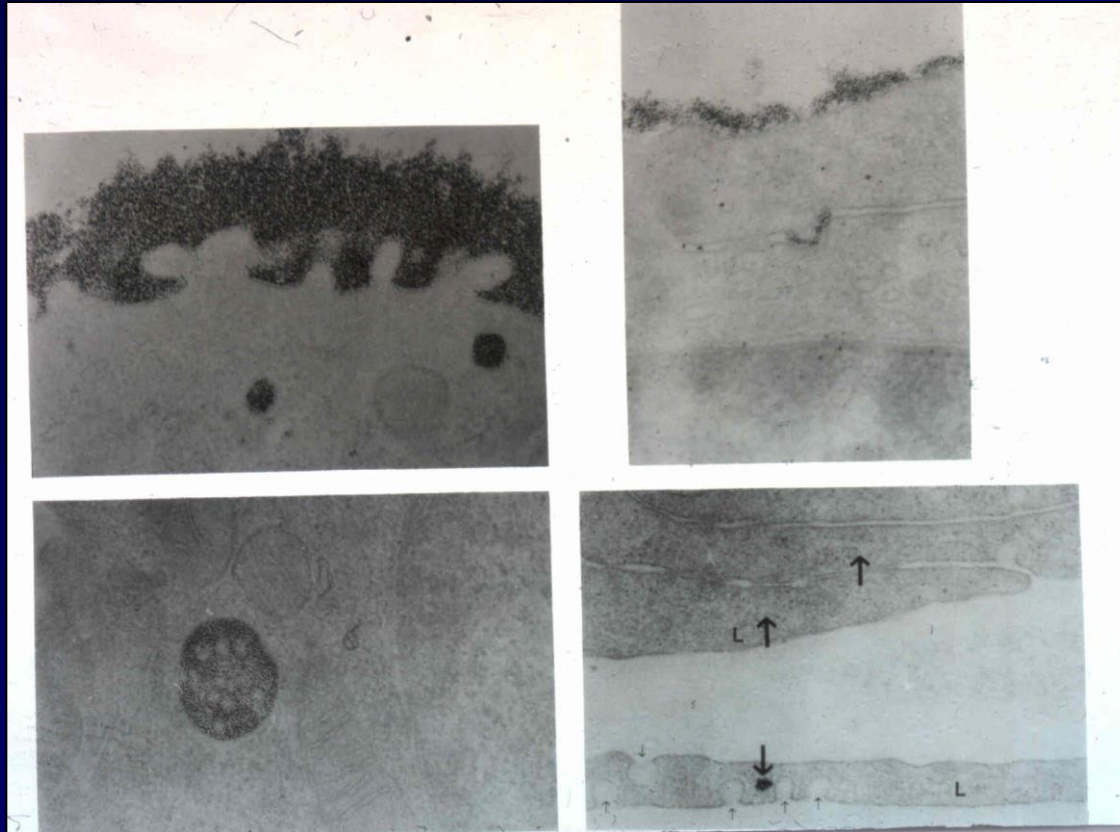


# Round Window.

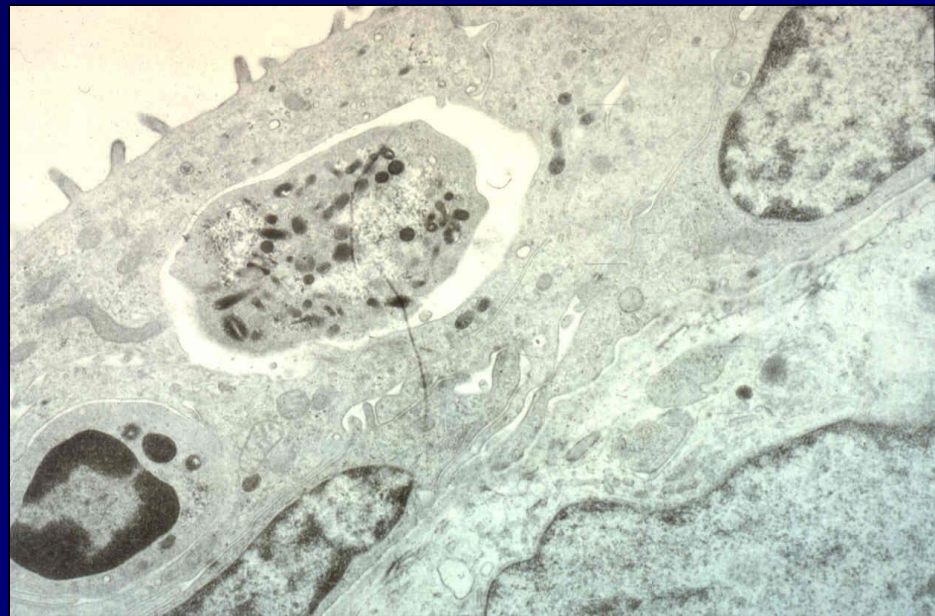
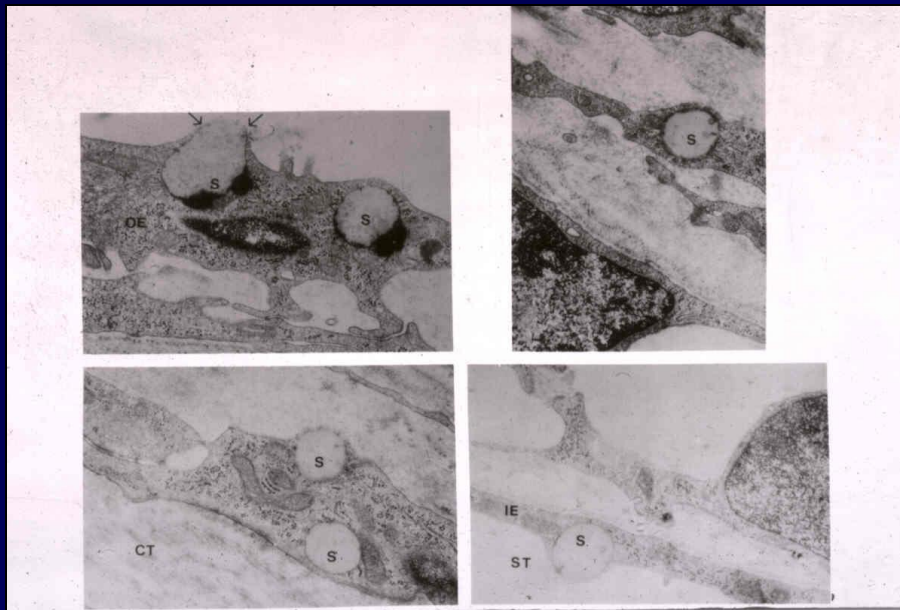
- ◆ Permeability is selective.
  - ↙ Size
  - ↙ Concentration
  - ↙ Electrical Charge
  - ↙ Thickness of the membrane
  - ↙ Facilitating agents

Goycoolea MV, Muchow, D. Laryngoscope 98 (Suppl 44): 1-20, 1988.  
Goycoolea MV, Jung TK Otoralyngology Vol II. W.B. Saunders, Filadelfia:  
1381-1403, 1991.

It is not clear where in the membrane is decided if a substance passes or not, nor how it passes.

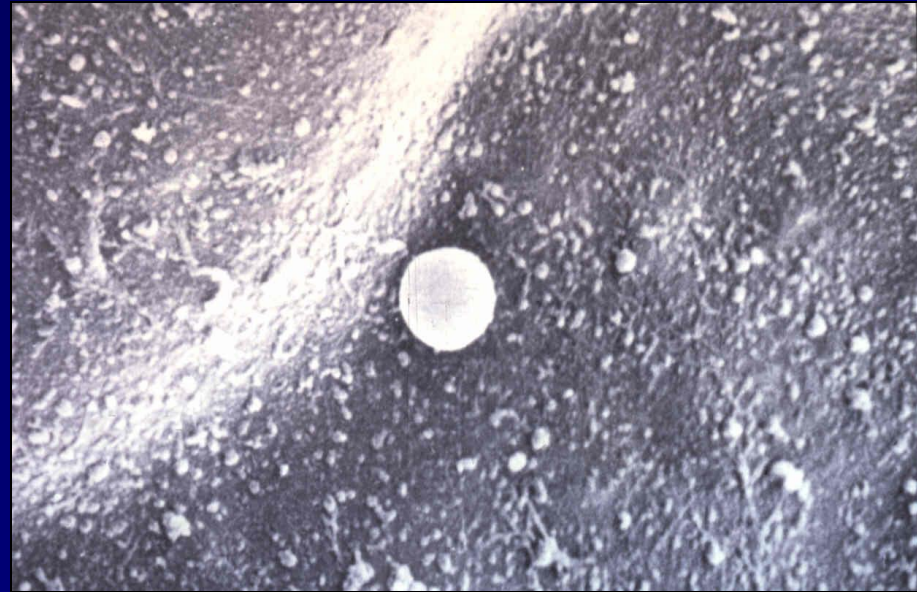
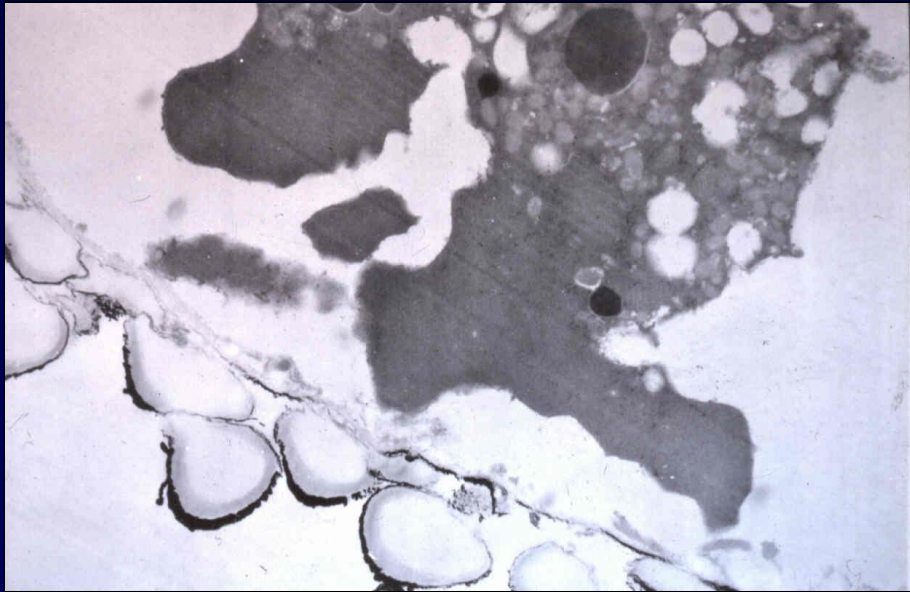


Staph. Exotoxin causes edema and cellular infiltration but passes easily and diffusely.

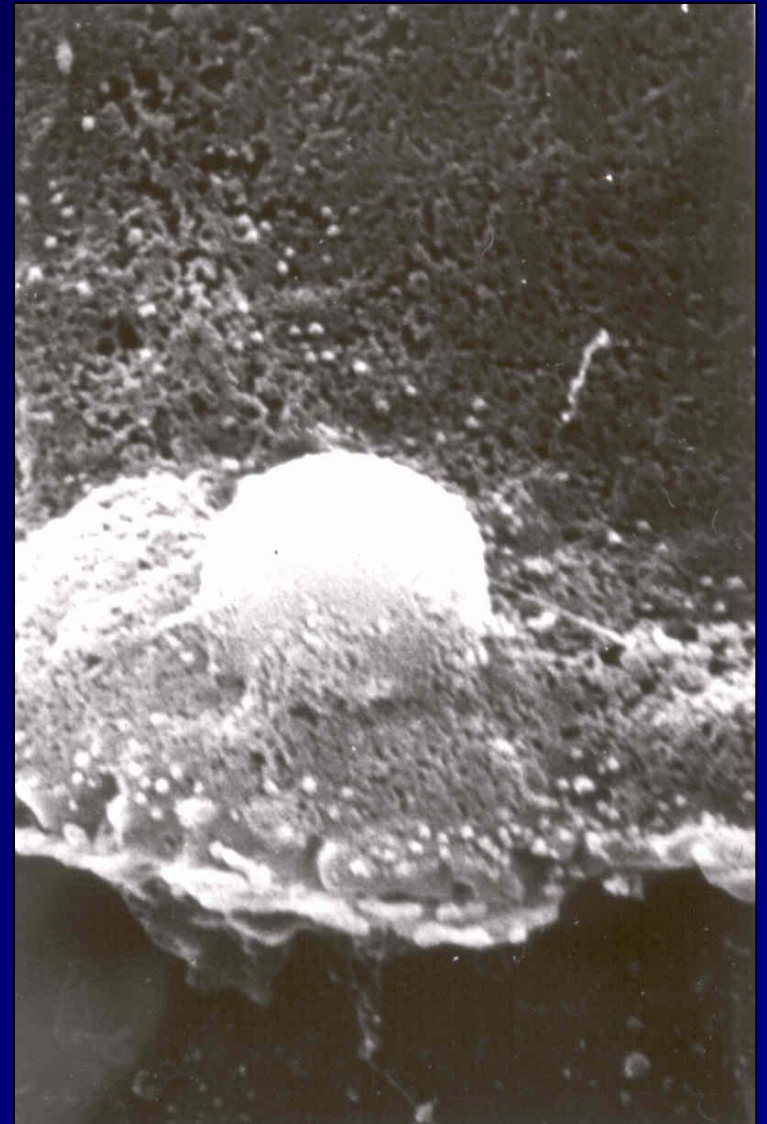


# Permeability of the Round Window.

- ◆ **Suggestions based on our observations:**
  - ✦ **A substance confronted with the epithelium needs to be compatible with an epithelial receptor.**
  - ✦ **There should be an identification system (receptors) and cellular communication (transmitters).**
  - ✦ **The location should be in the outer epithelial cell. If so, we should develop a method to remove only the outer epithelium and evaluate passage of substances (Eg. Strep antigen).**



Goycoolea MV, Muchow D. Folia Otorhinolaryngol 2000; 6:7-11.





# Structure function and permeability of the Round Window Membrane.

- A.** Rational therapy of the inner ear through the round window membrane.
- B.** Evaluation and rational prevention of ototoxicity of substances placed in the middle ear (Eg. Otic drops).







# OTOXOCICIDAD DE GOTAS OTOLÓGICAS

¿Mito o realidad ?

Ototoxicidad por gotas otológicas implica el concepto que en situaciones específicas, al colocar gotas otológicas en el oído medio, algunos de sus componentes pueden llegar al oído interno y causar daño sensorial.

Este concepto y el uso común de gotas origina preguntas en relación al riesgo y beneficio de su uso.

# Antecedentes

- ◆ 9 publicaciones reportan 165 pacientes con hipoacusia neurosensorial.
- ◆ Encuesta a 2.235 especialistas. 3.4% reportaron esta complicación (76).

Linder TE, et al. Am J Otol. 16:653-657, 1995

Lundy LB, Graham MD. Am J Otol. 14:141-146, 1993.

# Evaluación

- ◆ Evidencia experimental.
- ◆ Evidencia clínica.
- ◆ Mecanismos (patogénesis)





# Evidencia experimental

- ◆ Componentes de gotas otológicas que colocados experimentalmente en el nicho de la ventana redonda pueden ser detectados directa o indirectamente en el oído interno.

# Evidencia experimental

<b>ANTIBIOTICOS</b>	<b>CORTICOESTEROIDES</b>
Cloramfenicol Ciprofloxacino Gentamicina Neomicina Polimixina B	Hidrocortisona Betametasona
	<b>ANESTESICOS LOCALES</b> Lidocaína
<b>SOLVENTES</b> Propilén glicol	<b>ANTISEPTICOS</b> Acido acético Etanol

Goycoolea MV, Jung TK. Otolaryngology Vol II, W.B. Saunders Co.  
Filadelfia: 1381-1403, 1991

# Evidencia Clínica

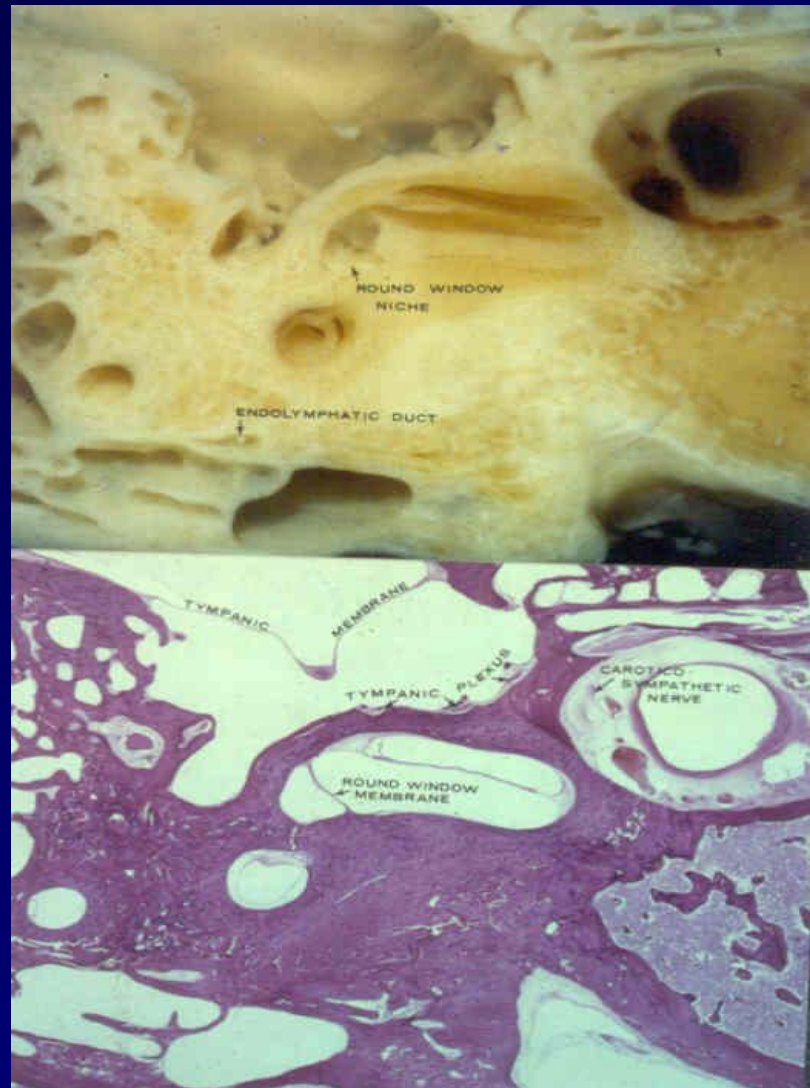
- ◆ La laberintectomía farmacológica (colocación de medicamentos vestibulotóxicos en el oído medio eg. Gentamicina); uno de los tratamientos establecidos para la enfermedad de Menière se basa en el paso de estos medicamentos desde el oído medio al oído interno.

Hellstrom S., Odkvist L. Otolaryngol Cl of NA 24:307-316, 1994.

# ¿Por dónde podrían pasar sustancias desde el oído medio al oído interno?

- ◆ Microfisuras
- ◆ Vasos linfáticos
- ◆ Vasos sanguíneos
- ◆ Ventana oval
- ◆ Ventana redonda

# Microfisuras



# Vasos Linfáticos

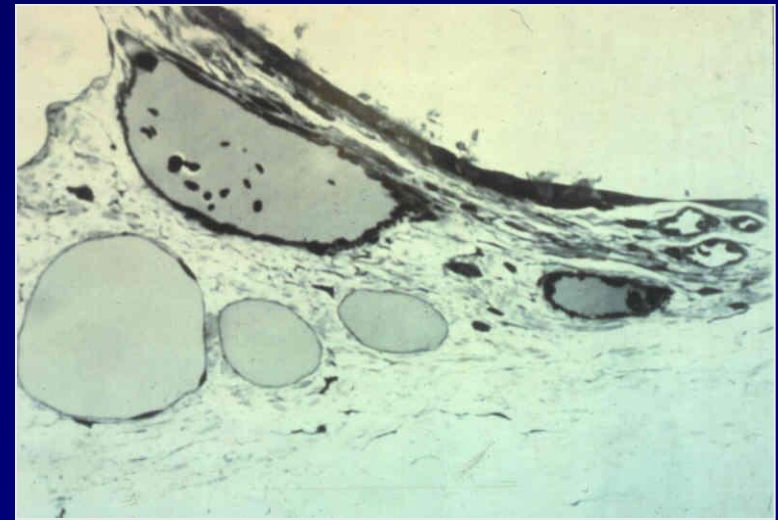
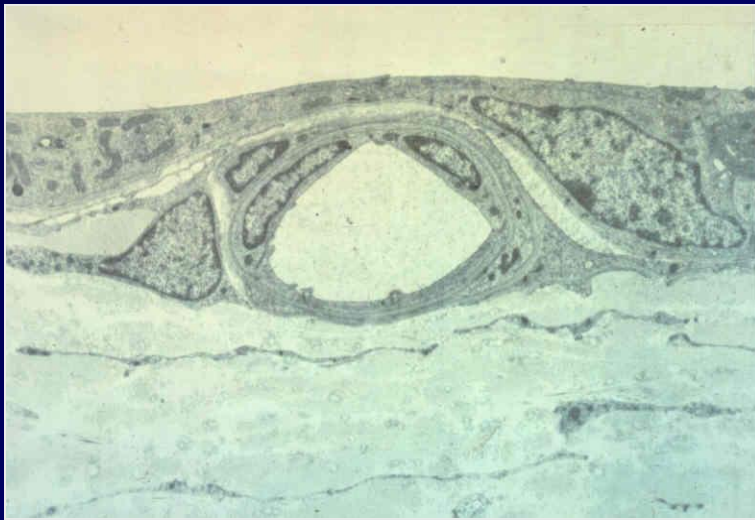
- ◆ El oído interno es de origen neurectodérmico.



Goycoolea MV, Muchow D., Schachern P. Laryngoscope 98 (Suppl 44): 1-20, 1998

# Vasos Sanguíneos

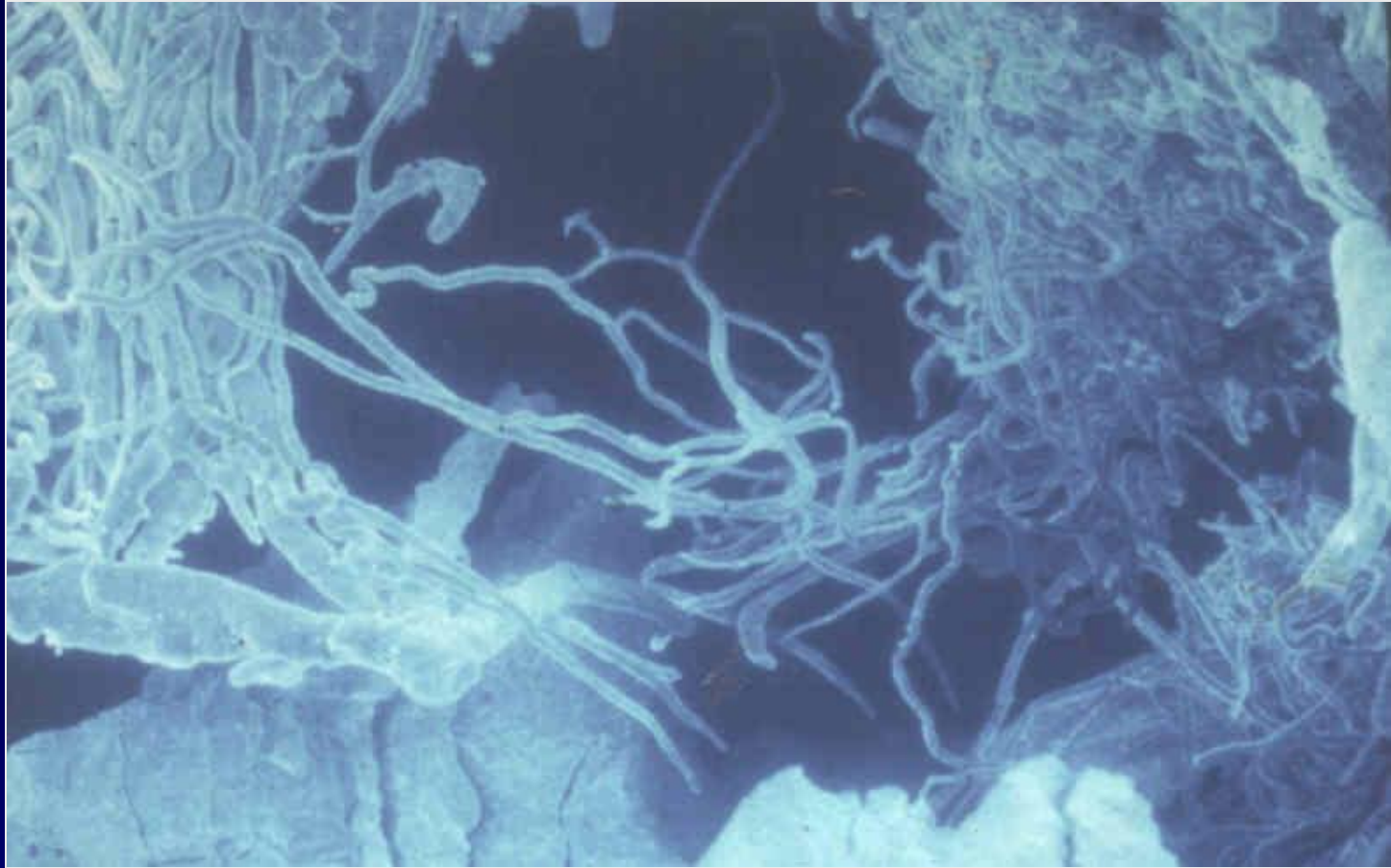
- ◆ Existen abundantes conexiones vasculares en la ventana redonda.



Axelsson A. Acta Otolaryngol 243:1-30, 1968.

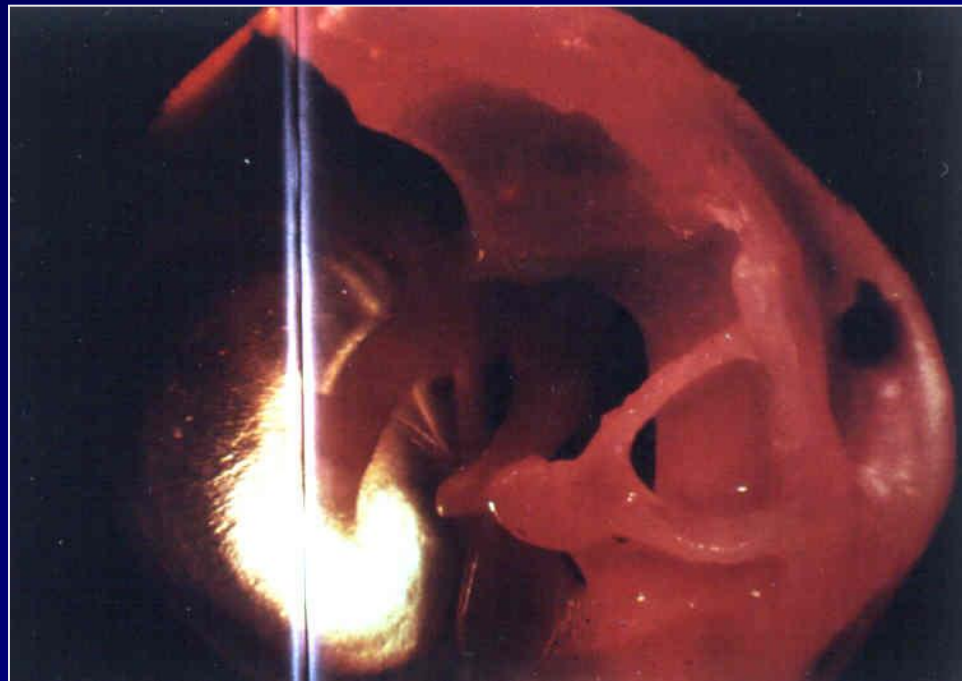
Nakashima T., Ito A. Arch Otorhinolaryngol 230:57-59, 1981

# Conexiones vasculares en la ventana redonda



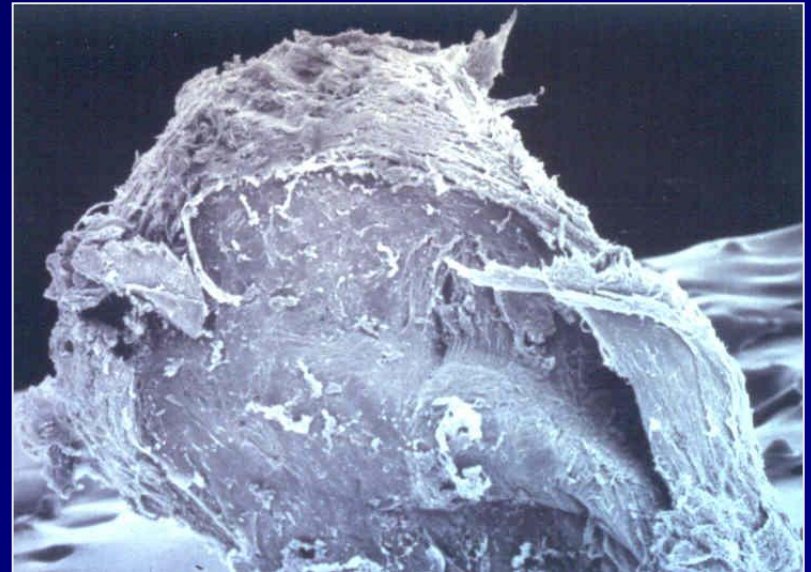


# Ventana oval



# Ventana Redonda

- ◆ Es la única membrana que separa al oído medio del oído interno.



# Ventana Redonda

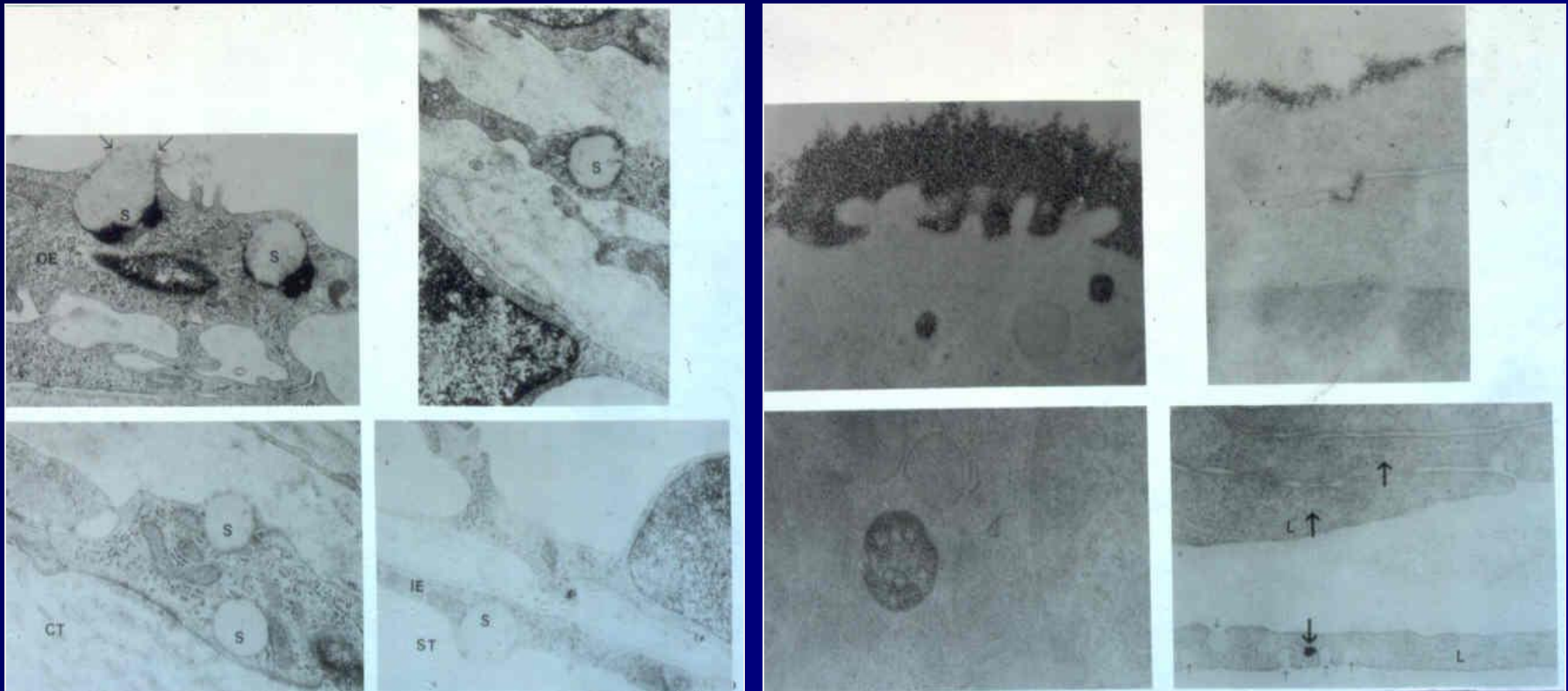
- ◆ Algunas de las diferentes sustancias que colocadas en el nicho de la ventana redonda que han sido detectadas directa o indirectamente en el oído interno.
  - 1) Antibióticos: Gentamicina, tetraciclina, neomicina, polimixina B, cloramfenicol, ciprofloxacino, estreptomina, frameticina, gramicidina.
  - 2) Toxinas bacterianas: Exotoxina estafilocócica, Exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa*, endotoxina de *E. coli*, endotoxina de *Salmonella typhimurium*.
  - 3) Antisépticos: Clorhexidina, povidona, etanol.

# Ventana Redonda

- 4) Corticoesteroides: Triamcinolona, dexametasona, betametasona, hidrocortisona.
- 5) Solventes: Propilén glicol.
- 6) Electrolitos, sales: Na, I131, NaCl, KCl.
- 7) Anestésicos: Procaína, lidocaína, tetracaína, prilocaína.
- 8) Otros: Albúmina, lipoproteínas, cocaína, quinina, torotrasto, indometacina, salicilato de sodio, rodamina, lipooxigenasa.

# Ventana Redonda

- ◆ ¿Cómo sabemos que las sustancias pasan por las capas de la ventana?



Goycoolea MV, Muchow D. Folia Otorhinolaryngol 6:7-11, 2001

# ¿Hay evidencia experimental que sugiera que los componentes de gotas otológicas pueden ser o no ototóxicos?

## ◆ TOXICOS:

- ⚡ Cloramfenicol, neomicina, polimixina B, gentamicina = Células ciliadas.
- ⚡ Antisépticos (clorhexidina, povidona, etanol) = ototoxicidad.
- ⚡ Propilén glicol (vehículo) = ototóxico y agente inflamatorio.

## ◆ NO TOXICOS: Ciprofloxacino.

## ◆ BENEFICIALES: Hidrocortisona, betametasona.

Morizono T. Otolaryngol Clin of NA 24:835-843, 1991.  
Bagger - Sjoback D., Lundman L. ORL 54:5-9, 1992.

# ¿Hay evidencias en humanos que sugieran que los componentes de gotas otológicas pueden ser o no ototóxicos?

## ♦ TOXICOS:

↙ Antibióticos: Cloramfenicol, framisetina, gentamicina, gramicidina, neomicina, polimixina B.

↙ Anestésicos orales: Lidocaína.

## ♦ NO TOXICOS:

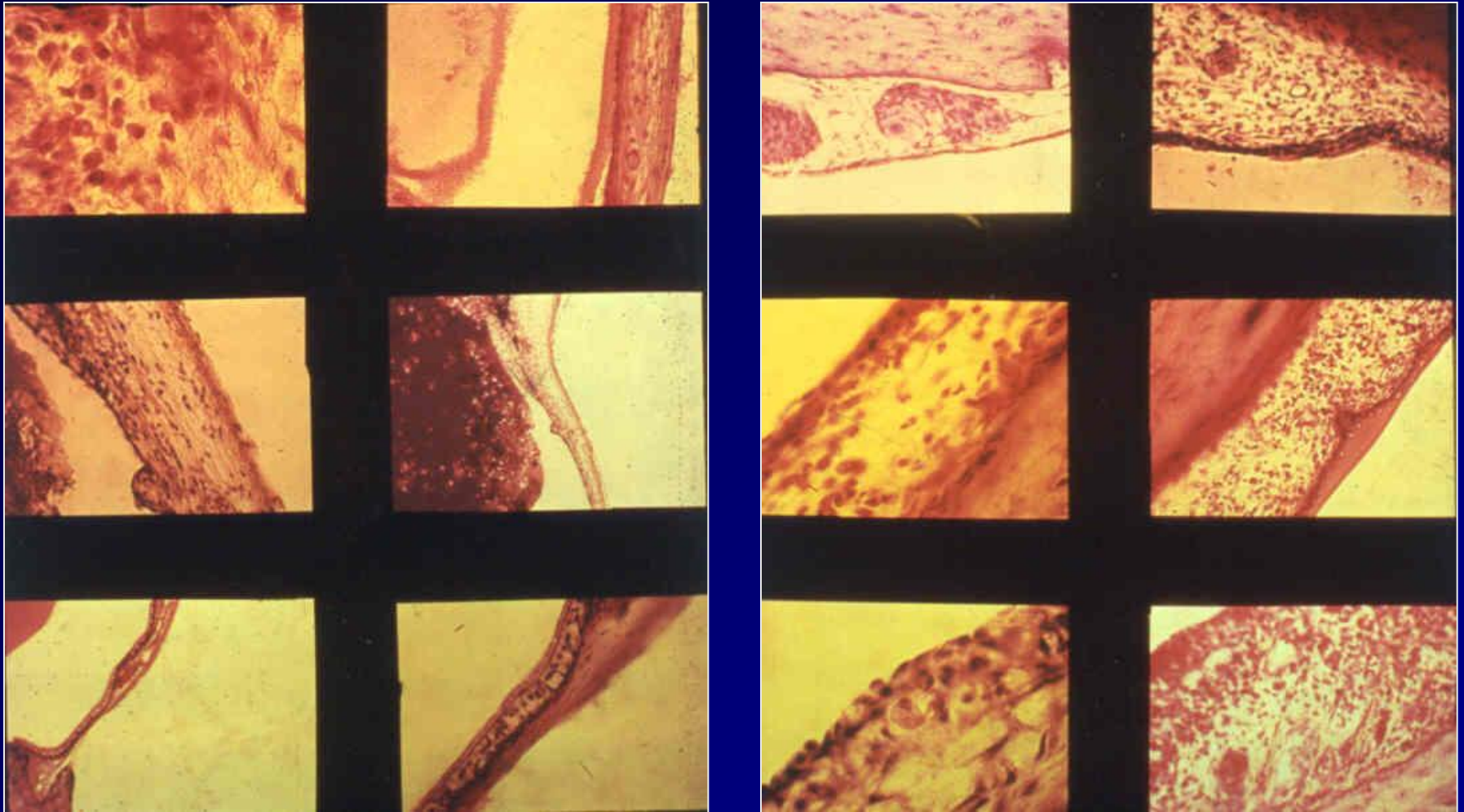
↙ Antibióticos: Ciprofloxacino.

## ♦ BENEFICIALES:

↙ Corticoesteroides: Dexametasona.

Juhn SK, Hamaguchi Y, Goycoolea MV. Acta Otolaryngol 457:43-48, 1988.  
Palomar García V., Palomar Asenjo V. Acta Otolaryngol 121:561-568, 2001.

# La evidencia presentada se refiere a oídos normales: ¿Qué ocurre en el caso de otitis media?



Goycoolea MV., Paparella MM., Juhn SK, Carpenter AM. Ann Otol Rhinol Laryngol 89 (suppl. 68): 121-128, 1980.



# Permeabilidad de la Ventana Redonda en Otitis Media

- ◆ Membrana normal: Permeabilidad selectiva.
- ◆ Etapas tempranas: ↑ de la permeabilidad.
- ◆ Cambios inflamatorios establecidos: ↓ de la permeabilidad.
- ◆ Normalización gradual: ↑ gradual de permeabilidad.

Goycoolea MV., Paparella MM., et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 106:430-433,1980

Goycoolea MV., Muchow D, et al. Acta Otolaryngol 121:437-447, 2001. Ikeda K., Morizono T. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 114:895-897, 1988. Nomura Y. Karger A.G. Pub. Co., Basel, Suiza, 1984.

# ¿Lo que sucede en animales: Ocorre en humanos?

- 1) La membrana es más gruesa en humanos, decreciendo gradualmente en monos, felinos y roedores.
- 2) El grado de permeabilidad está directamente relacionado al grosor de la membrana, siendo mayor en roedores y menor en humanos.
- 3) La ventana redonda está más expuesta en los animales.

# ¿Lo que sucede en animales: Ocorre en humanos?

Sin embargo:

- 1) El grosor de la membrana es distinto, pero la estructura es la misma.
- 2) El grado de permeabilidad difiere, pero el paso - aunque menor - igual ocurre en humanos y también ocurren cambios en el oído interior.

A pesar de las diferencias entre las especies y de las condiciones clínicas y experimentales, lo que ocurre en animales también ocurre en humanos, pero con un grado de severidad menor.

Todo esto está muy interesante, sin embargo, yo he usado gotas en pacientes con oídos supurados por años y no he visto complicaciones, por el contrario, las gotas me han sido de gran ayuda.

¿Cómo explica esta discrepancia entre los estudios de laboratorio y la realidad clínica?

- ◆ La aparente discrepancia es solo eso: “aparente”.
  - ◆ Existen cambios de permeabilidad de la membrana dependiendo si es normal o de la fase o etapa del proceso inflamatorio de la otitis media en que se encuentre.
- 1) Las membranas normales son selectivamente permeables, eg. laberintectomía farmacológica.
  - 2) Estudios clínicos reportan ototoxicidad en uso prolongado de gotas y en pacientes que las han seguido usando una vez que la otorrea paró, es decir, cuando la membrana se volvió a tornar permeable.

Hellstrom S., Odkvist L. Otolaryngol Clin of NA 27:307-316, 1994.

Linder TE, Zwuky S, Brandle P. Am J Otol 16:653-657, 1995.

Entonces,

¿qué hace usted con sus pacientes?

¿cuáles gotas son seguras y en qué momento?

- ◆ OTITIS CRONICA:

Tratamiento tópico es el preferido (gotas y/o polvo).  
Primera línea: quinolonas. Si hay resistencia o alergia, otras gotas también son seguras (proceso inflamatorio establecido).

- ◆ OTORREA RECIENTE:

Tratamiento tópico y sistémico. Primera línea: quinolonas.  
Usamos también otras gotas asumiendo baja de permeabilidad, pero se sigue al paciente de cerca y se discontinúan apenas cesa la otorrea.

- ◆ SIN OTORREA:

(eg. Tubos de ventilación) Solamente quinolonas.

# Alternativas y Abordajes para el Futuro

- 1) Membranas de liberación retardada.
- 2) Desarrollo de esferas que no atravesasen la membrana a la cual se les agregarían fármacos (que mantuvieran su acción y adherencia).
- 3) Definir mejor los mecanismos de defensa de la ventana redonda.
- 4) Definir no solo el paso o no paso, sino que determinar los mecanismos, rutas y distribución en el oído interno.
- 5) Usar esta información para desarrollar formas de tratamiento para patologías del oído interno.



# ATLAS OF OTOLOGIC SURGERY AND MAGIC OTOLOGY.

The International team approach  
based on pathogenesis.

MARCOS V. GOYCOOLEA  
M.D., M.S., PhD. and friends.

