نقش احتمالی ساخت‌پذیری سیناپسی هسته پشتی‌حلزونی در ایجاد وزوزهای سابجکتیو

عبدالله موسوی: دانشیار، جراح و متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. amoossavi@gmail.com
* **لیلا فرجی**: دانشجوی دکتری شنوایی شناسی، عضو کادر علمی دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (*نویسنده‌ی مسئول). lfaraji15@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۷/۱۴ تاریخ پذیرش: ۹۴/۹/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: وزوز عبارت از ایجاد نوعی حساسیت شنیداری در غیاب محرک خارجی است. از دیدگاه عصب شناسی سازوکار های عصبی متعددی در این زمینه شرح داده شده است. اغلب گزارش ها حاکی افزایش فعالیت عصبی مرکزی است که با افزایش در سرعت شلیک خود بخودی مشخص می‌شود. وزوز ناشی از ساخت پذیری ناهنجار و کاهش نوروترانسمیترهای آمینواسیدی مهاری در شبکه‌ی عصبی است. این کاهش مهار پاسخی جبرانی به کاهش ورودی آوران (در اثر آسیب شنوایی، ضربهء صوتی و...) است و منجر به افزایش سرعت شلیکهای عصبی خودبخودی خواهد شد که عمدتاً مربوط به تغییر ویژگی-های پاسخی سلول‌های دوکی شکل (fusiform) درهسته حلزونی پشتی ((Dorsal cochlear nucleus (DCN) است. در این مقاله مروری سعی شده است تا نقش ساخت پذیری (plasticity) سیناپسی در ایجاد وزوز با تاکید بر نقش هسته حلزونی پشتی مورد بررسی قرار گیرد.

روش کار: در این بررسی برخی مباحث مطرح شده در خصوص ساخت پذیری سیناپسی و وزوز در مقالات از بانکهای اطلاعاتی Scopus، Pub Med، Google scholar، Science direct ازسالهای ۱۹۸۸ تا ۲۰۱۳ بررسی و موارد منطبق و در ارتباط با موضوع انتخاب شدند.

یافته‌ها: هسته پشتی حلزونی اولین و پایین ترین سطح عصبی شنوایی است که ساخت پذیری عصبی و افزایش فعالیت عصبی به دنبال آسیبهای شنوایی در آن رخ می دهد و این زمینه را برای بروز وزوز فراهم می نماید. این به معنی عدم مشارکت مراکز دیگر نیست و بررسیها نشان میدهند که هسته پشتی حلزونی شاید اولین ایستگاه عصبی در گیر در وزوز باشد.

کلیدواژه‌ها: وزوز، ساخت پذیری سیناپسی، هسته پشتی حلزونی

مقدمه

وزوز، شنیدن نوعی صدا بدون منبع صوت خارجی است. در این خصوص تقسیم بندی‌های متعددی عنوان شده است. رایج‌ترین تقسیم بندی نوع آبجکتیو و سابجکتیو است. در نوع آبجکتیو وزوز علاوه بر بیمار توسط دیگران هم شنیده می‌شود. مثل شنیدن صدای دم و بازدم که معمولاً نشانگر وضعیت غیرهنجار لوله‌ی استاش است که بعضاً در کاهش وزن شدید، دیده می‌شود. وزوزهای ناشی از آنوریسم‌های عروقی در مناطق سر و گردن (که شایعترین آن شریان قدامی گوش است) نیز در این طبقه هستند. درنوع سابجکتیو، فقط خود فرد قادر به شنیدن صدای وزوز است؛ و علل متعددی دارد از جمله: علل اتولوژیک، عروقی، متابولیک، نورولوژیک، فارماکولوژیک، سایکولوژیک و... . بنظر می‌رسدکه وزوز ناشی از تغییرات ساخت پذیری در هسته‌ی پشتی حلزون، در این طبقه قرار گیرد (۱).

به طور کلی عنوان شده که ۱۵-۵ درصد جمعیت کلی هر کشور به درجاتی وزوز را تجربه می‌کنند و در ۳-۱ درصد آنها وزوز کیفیت زندگی را متأثر می‌کند. فرضیه‌ها راجع به سازوکارهای ایجاد کننده‌ی وزوز فراوان است و حتی بعضاً عنوان می‌شود در یک فرد ممکن است چندین سازوکار توأماً در ایجاد وزوز نقش داشته باشد (۱ و ۲). بین افزایش سن و افزایش درجه‌ی افت شنوایی با وزوزارتباط وجود داردو وقوع آن در زنان کمی بیش از مردان است (۱).

سازوکارهای عصبی متعددی در این زمینه شرح داده شده، ولی اغلب گزارش‌ها حاکی از تغییر در

وضعیت و افزایش فعالیت عصبی است که با افزایش در سرعت شلیک خود بخودی مشخص می‌شود.(۳) افزایش فعالیت عصبی، در چندین سطح دستگاه مرکزی شنوایی از جمله هسته پشتی حلزونی، IC (Inferior colliculus) و AC (Auditory cortex) مشاهده شده است. هسته پشتی حلزونی پایین‌ترین سطح دستگاه عصبی شنوایی است که افزایش فعالیت عصبی مربوط به وزوز در آن دیده می‌شودکه ارتباطات شنوایی و غیر شنوایی متعددی دارد (۳ و ۴).

درگیری هسته پشتی حلزونی در وزوز به چندین دلیل جالب توجه است: اول اینکه چون هسته پشتی حلزونی دریافت‌های عصبی مستقیمی از عصب شنوایی دارد، با تغییر در ورودی محیطی، آسیب پذیر است (نظیر آسیب حلزونی ناشی از در معرض صوت بودن یا مصرف داروهای ایجاد کننده‌ی وزوز). دوم اینکه چون خروجی آن به مراکز بالاتر منتقل می‌شود، دارای تأثیر بر مراکز بالاتر است و می‌تواند منجر به افزایش فعالیت عصبی در آنها بشود. سومین نکته این است که هسته پشتی حلزونی یک مرکز تلفیق چند حسی هم است (ورودی‌های لمسی وحسی پیکری (Somatosensory) (۵ و ۶). هدف این مقاله مروری بررسی نقش ساخت پذیری سیناپسی در ایجاد وزوز با تکید بر نقش احتمالی هسته حلزونی پشتی است.

روش کار

در راستای نیل به هدف بررسی از سیستم جستجوی پیشرفته در بانکهای اطلاعاتی Scopus، PubMed، Google scholar، Science direct استفاده شد. در ابتدا مقالاتی که در خصوص مکانیسمهای وزوز بودند، مورد جستجو شدند و سپس با استفاده از واژگان کلیدی نظیر وزوز، ساخت پذیری سیناپسی، هسته پشتی حلزونی مقالاتی که تاکید بر مکانیسم های سلولی و ساخت پذیری سیناپسی داشتند، ازسالهای ۱۹۸۸ تا ۲۰۱۳ انتخاب و بررسی شدند.

علل وزوز می‌تواند چند حسی باشد: میزان فعالیت عصبی به تعادل ورودی‌های تحریکی و مهاری بستگی دارد؛ بنابراین افزایش فعالیت عصبی در سلول‌های دوکی شکل در حیواناتی که دچار وزوز شده اند، اهمیت تغییر در ورودی‌های شنیداری و غیر شنیداری بعد از ایجاد وزوز را نشان می‌دهد (۵ و ۷ و ۸).

انتقال اطلاعات شنوایی از گوش به سمت مراکز بالاتر از دو مسیر کلاسیک یا مسیر لمینسکال و مسیر غیر کلاسیک یا غیر لمینسکال صورت می‌پذیرد (۹-۱۱). نورون‌ها در مسیر کلاسیک دارای کوک دقیق و پاسخ دقیق و خالص هستند ولی در مسیر غیر کلاسیک اتصالات و ارتباطات متعدد شنوایی و غیر شنوایی وجود دارد. بعنوان مثال هسته‌ی مرکزی کولیکولوس تحتانی جزء مسیر کلاسیک شنوایی است در حالیکه هسته‌های خارجی و کورتکس پشتی کولیکولوس تحتانی در مسیر غیر کلاسیک درگیر هستند (۱۲ و ۱۳). نورون‌های هسته‌ها در مسیر کلاسیک فقط به یک تحریک حسی پاسخ می‌دهند در حالیکه نورون‌های مسیر غیرکلاسیک شنوایی به چندین تحریک حسی مثل تحریکات حسی پیکری و تحریکات دستگاه بینایی نیز پاسخ می‌دهند (۵ و ۱۰).

مشکلات مفصلی فکی – گیجگاهی ((TemporoMandibular joint (TMJ))، غالباً همراه با وزوز است، برخی افراد نیز به هنگام لمس برخی نواحی پوست، اصواتی را می‌شنوند. چون پوست اطراف گوش با الیاف ریشه‌ی پشتی عصب گردنی دوم (C_2) عصب دهی می‌شود که ارتباطاتی با هسته پشتی حلزونی دارد (۱۴). وزوز برخی از افراد نیز با تغییر جهت دید (Gaze)، تغییر می‌کند. تمام این مثال‌ها حاکی از درگیری دستگاه حسی پیکری و تقابل آن با شنوایی است که در این حالت نشانگر وجود نوعی درگیری ناهنجار در مسیر غیرکلاسیک شنوایی و یا ساخت پذیری عصبی است (۵ و ۷ و ۱۵ و ۱۶).

مسیر غیر کلاسیک شنوایی در بزرگسالان هنجارکمتر فعال می‌شود ولی در افراد مبتلا به وزوز فعالتر است. درنتیجه فرضیه‌ی اصلی این است که تغییر تحریک و مهار در سلول‌های دوکی شکل هسته پشتی حلزونی، می‌تواند از طریق سازوکارهای شبه-ساخت پذیری (– Plasticity

سازو کارهای زمینه ساز افزایش فعالیت عصبی در هسته ی حلزونی پشتی

افزایش تحریک	کاهش مهار
افزایش رهاسازی گلوتامات	کاهش رهاسازی گلایسین
افزایش گیرنده های گلوتاماترژیک	کاهش گیرنده های گلایسینرژیک
افزایش تعداد گیرنده های استیل کولینی	
افزایش تعداد سیناپسهای کولینرژیک	

تصویر ۱- ساز و کارهای زمینه ساز افزایش فعالیت عصبی در هسته ی حلزونی پشتی

like) کـه اخیـراً در الیـاف مـوازی هسـته پشـتی حلزونی، کشف شده است منجـر بـه بـیش فعـالی (Hyperactivity) سلول‌های دوکی شکل بشود (۵ و ۷ و ۸ و ۱۶).

شـواهد نوروشـیمیایی مهـار گاباارژیـک / گلایسینرژیک و وزوز: در حمایت از این فرضیه کـه حـذف نـاقص آوران محیطـی (Partial peripheral differentiation) از جمله عللی است که سطح فعالیت عصبی در هسته پشتی حلزونی و کولیکولوس تحتانی را تغییـر مـی‌دهـد، مطالعـات نوروشیمیایی شواهدی را عنوان می‌کنند کـه وزوز می‌تواند ناشـی از کـاهش مهـار گلایسـینرژیک در هسته پشتی حلزونی و یا کاهش مهـار گابـاارژیکی در مراکز بالاتر باشد (۲ و ۱۶ و ۱۷).

گیرنده گلایسین (GlyR) دارای سه زیرمجموعه α و یک زیرمجموعه β می‌باشد. در یـک بررسـی نشان داده شده کـه در اثـر آسـیب صـوتی میـزان پروتئین بـرای سـاخت زیرمجموعـه ۱ α و α۳ در ناحیه فرکانس‌های بـالا و میانـه در هسـته پشـتی حلزونی کـاهش مـی‌یابـد (۱۸). در ایـن خصـوص بررسی روی جفـرین هـم صـورت پذیرفتـه اسـت. جفرین یک پروتئین غشایی محیطی است کـه در قسمت سیتوپلاسمیک سیناپس‌های گلایسینرژیک یافت می‌شود ودراستقرار درست گیرنده گلایسـین و اتصـال درسـت آن و در تحـرک درون و بـرون سلولی گیرنده نقش دارد. ممکن اسـت در سـاخت پـذیری، موقعیـت زیـر مجموعـه هـای گیرنـده گلایسـین ویـا اتصـال آن توسـط جفـرین، توسـط سازوکارهای وابسته به مهار تغییر کند (۱۸-۲۰).

کالیکولوس تحتـانی بـدلیل اینکـه ورودی‌هـای متعددی از مسیرهای نزولی و صعودی و هسته‌های مختلف و از جمله سلول‌های دوکـی شـکل هسـته پشتی حلزونی دریافت می‌کند، در تولیـد، حفـظ و تغییرات وزوز نقش دارد. نورون هـای کـالیکولوس تحتـانی ورودی‌هـای گاباارژیـک را از هسـته‌هـای پشتی لمینیسـکوس جـانبی (Dorsal nucleus of lateral lemniscus) و اینترنـورون هـای موضـعی دریافت می‌کنند. کاهش مهار گاباارژیک منجـر بـه افزایش سرعت فعالیت خودبخودی در نورون هـای کوکیکولوس تحتانی خواهد شد. عنوان شده اسـت که میزان سیتوپلاسمیک آنزیم GAD (Glutamic acid decarboxylase) (آنزیم مهم در سنتز گابـا) در کولیکولوس تحتـانی در ۳۰ روز بعـد از آسـیب صوتی کاهش می‌یابـد و ایـن مـی‌توانـد منجـر بـه افـزایش سـرعت فعالیـت عصـبی خودبخـودی در کولیکولوس تحتانی شود (۲ و ۱۸ و ۲۱).

تاثیر شبکه عصبی بـر ورودی هـای تغییـر یافته ی هسته هـای حلزونـی: ایـن تغییـرات بصورت کاهش مهار و افزایش تحریک، رخ می‌دهد (تصویر ۱). کاهش مها رعملکـرد خـود را بصـورت کاهش عملکرد گلایسینرژیک در سـلولهای دوکـی شکل و بیش فعالی هسته حلزونی پشـتی، پـس از آسیب های تجربی نشان داده است.

در کنار کـاهش مهـار، افـزایش سـیناپس‌هـای تحریکـی را هـم بایـد مـد نظـر داشـت. افـزایش رهاسازی گلوتامات هم می‌تواند علت دیگر آسـیب به نورون‌های DCN از طریق مکانیسم‌های مربـوط به تحریک سمی (Excitotoxicity) باشد که منجر به افزایش تحریک و کاهش مهارو آسیب بـه اینتـر نورون‌هـای مهـاری مثـل سـلول‌هـای سـتاره‌ای و

چرخه درشکه ای (Cartwheel) شود. آسیب و صدمه به این سلول‌ها باعث قطع مهار از سلول‌های دوکی شکل و در نتیجه افزایش فعالیت آنها خواهد شد (افزایش تحریک) (۱۰).

افزایش در انتقال عصبی گلوتاماترژیک بنظر می‌رسد که سازوکار مهمی در ایجاد وزوز وابسته به بیش فعالی در DCN باشد. شواهدی نیز برای افزایش جایگاه‌های اتصال گیرنده های کولینرژیک بعد از آسیب، وجود دارد. این مسأله منجر به افزایش سرعت شلیک عصبی در سلول‌های ستاره‌ای و چرخه درشکه ای (تارگت‌های سلول-های گرانولی) خواهد شد؛ بنابراین مشارکت آنها در بیش فعالی هسته پشتی حلزونی وزوز مطرح است (۳ و ۸ و ۲۲).

DCN بعنوان یک مشارکت کننده (Contributor) در وزوز: عنوان شده است که هسته پشتی حلزونی در وزوزنقش اساسی دارد و در این زمینه شواهد متعددی مطرح شده است که در زیر به آنها اشاره می‌شود.

۱) تحریک الکتریکی مستقیم هسته پشتی حلزونی در بلندی وزوز تغییر ایجاد می‌کند. در این زمینه تحقیقی روی ۱۰ بیمار با سابقه‌ی وزوز و ابتلا به نوروفیبروماتوز نوع ۲ انجام شد. هر کدام از بیماران یک کاشت ساقه‌ی مغزی شنوایی (Auditory brainstem implant (ABI)) را بدلیل شوآنوم وستیبولار دو طرفه، دریافت کرده بودند. در هر بیمار،ABI بصورت یکطرفه روی سطح هسته پشتی حلزونی جایگذاری شده بود. در این بررسی از بیماران خواسته می‌شد که با تحریک ABI وزوز خود را توصیف کنند.گزارشات بصورت کاهش بلندی وزوز در ۷ بیمار، کاهش در ۲ بیمار و عدم تغییر در ۱ بیمار بود و بنظر می‌رسد که تغییر در وزوز با تغییر در سطح فعالیت هسته پشتی حلزونی مرتبط باشد (۶).

۲) بیش فعالی در هسته پشتی حلزونی با در معرض نویز شدید بودن هم ایجاد می‌شود (۴ و ۲۳-۲۵).

۳) هسته پشتی حلزونی ارتباطاتی نیز با دستگاه حسی پیکری دارد. در ۸۰ درصد افرادی که وزوز دارند، بلندی وزوزشان با تحریکات ماهیچه‌های سر و گردن، تغییر می‌کند. در این حالت وجود یک مرکز تلفیق اطلاعات شنوایی با حسی پیکری مطرح است. عنوان می‌شود که سرعت فعالیت عصبی خود بخودی نورون‌های هسته پشتی حلزونی، با تحریکات اعصاب گردنی (بویژه C_2) یا اعصاب جمجمه‌ای همانطرفی معینی (نظیر شاخه‌های حسی عصب trigeminal)، تغییر می‌کند (۷ و ۲۳ و ۲۶).

۴) هسته پشتی حلزونی دارای ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیک خاص است و مداراتی دارد که وزوزهای Gaze-evoked را توضیح می‌توان داد. این نوع وزوز معمولاً بدنبال جراحی‌هایی که منجر به صدمه به عصب ۸ می‌شوند، دیده می‌شود و با تغییر وزوز بدنبال تغییر زاویه‌ی دید مشخص می‌شوند (۱۸ و ۲۲ و ۲۷). یکی از هسته‌هایی که مربوط به وستیبولار است، هسته-های رولر (Roller's nucleus) می‌باشد. نورون ها در هسته‌های رولر به سلول‌های گرانولی هسته حلزونی که فعالیت هسته پشتی حلزونی را تنظیم می‌کنند، ورودی دارند. ورودی از این هسته‌ها می‌تواند زمینه ساز تغییرات در فعالیت سلولی در هسته پشتی حلزونی که در طول تغییر در موقعیت چشم در طی امواج آهسته‌ی خواب رخ می‌دهد، باشد (۲۷).

سازوکارهای سلولی ساخت پذیری سیناپسی و وزوز: مطالعات و بررسی‌های اخیر نشان می‌دهد که ساخت پذیری دردستگاه عصبی مستلزم افزایش کلسیم در نورون پس سیناپسی و در نتیجه فعال شدن گیرنده‌های NMDA و endocannabinoid و کلسیم / کالمودین وابسته به پروتئین کیناز II است.درگیری مکانیسم retrograde endocannabinoid signaling در سلول‌های چرخه درشکه ای در هسته پشتی حلزونی و واکنش آنها با سیگنالینگ کلسیم / کالمودین وابسته به پروتئین کیناز II، باعث ساخت پذیری سیناپسی در برخی نقاط خاص در هسته پشتی حلزونی می‌شود. با بلوکه کردن endocannabinoid signaling در سلول‌های Cartwheel در هسته پشتی حلزونی، تضعیف طولانی مدت ((long term depression(LTD)

تبدیل به تقویت طولانی مدت (long term potentiation (LTP)) می‌شود. این مسأله مشابه با تقویت طولانی مدت در سلول‌های دوکی شکل است (۲۸-۳۰). ساخت پذیری سیناپسی در هسته پشتی حلزونی بواسطه‌ی گیرنده های (CB1R) Cannabinoid روی سلول‌های چرخه درشکه ای صورت می‌پذیرد؛ یعنی endocannabinoid از سلول پس سیناپسی رها شده و در گیرندهء خود در سلول پیش سیناپسی بصورت پسنوردی (Retrograde) قرار می‌گیرند. این گیرنده ها به G–Protein جفت هستند و رهایی نوروترانسمیتر را مهار می‌کنند (۲۴ و ۲۸). شناخت مسیرهای علامت دادن (Signaling) خاص که ساخت پذیری سیناپسی در هسته پشتی حلزونی را واسطه گری می‌کنند، سازوکارهای ایجاد کننده و یا درگیر در وزوز ناشی از ساخت پذیری را آشکار می‌کند (۱۸، ۲۸-۳۰۳۰).

بنظر می‌رسد که ساخت پذیری سیناپسی منجر به بیش فعالیتی (Hyperactivity) در هسته پشتی حلزونی می‌شود (تصویر ۲) که بصورت تقویت (Potentate) در سلول‌های دوکی شکل و تضعیف (Depression) در سلول‌های چرخه درشکه ای می‌باشد؛ یعنی کاهش فعالیت مهار اینترنورون‌ها و همزمان افزایش ورودی‌های تحرکی از سلول های دوکی شکل رخ می‌دهد که در نهایت منجر به بیش فعالیتی در سلول‌های دوکی شکل می‌شود و زمینه برای ظهور وزوز فراهم می‌شود (۳۰ و ۳۱).

الف-اضمحلال (Degeneration) **عصبی بعنوان اساس احتمالی بیش فعالی هسته پشتی حلزونی:** اضمحلال عصبی در دستگاه عصبی شنوایی مرکزی بزرگسالان یک سازوکار بالقوه و مهم است که بواسطه‌ی آن صدمه به گوش داخلی می‌تواند منجر به بیش فعالی هسته پشتی حلزونی شود.چون قدرت ورودی‌های مهاری و تحریکی به نورون های هسته پشتی حلزونی متأثر می شود و کاهش بیشتر سیناپس های مهاری باعث افزایش سرعت شلیک خود بخودی نورون‌ها خواهد شد (۲۲ و ۲۶ و ۳۲). اضمحلال سیناپسی به دلیل در معرض صوت بودن، حدود ۸-۴ روز بعد از آسیب ایجاد می‌شود که دارای چندین ویژگی است:

اول، کاهش سلول‌های مویی مرتبط با دندریت‌های آوران و کاهش دندریت‌ها در هسته حلزونی و مرگ برنامه ریزی شدهء سلولی (Apoptosis) در هسته پشتی حلزونی، هسته شکمی قدامی حلزونی ومجموعه زیتونی فوقانی، بعلت تماس با نویز (۲۲ و ۲۹ و ۳۳).

دوم، اضمحلال در برخی نواحی هسته‌های حلزونی، بویژه در هسته پشتی حلزونی، بدون کاهش سلول‌های مویی داخلی یا دندریت‌های آوران به دلیل تحریک سمی (۸ و ۲۲ و ۲۷).

سوم، تداوم فرایند چند ماهه اضمحلال که محدود به بازه‌ی زمانی تماس با صوت بودن نیست. حتی جوانه زدن (Sprouting) اکسونها و تشکیل سیناپس های جدید (بعداز تماس با صدای بلند) پس از اضمحلال (۲۲ و ۳۴ و ۳۵).

چهارم، کاهش بیشتر سیناپس‌های مهاری در مقایسه با سیناپس های تحریکی بدنبال اضمحلال و فرآیند رشد مجدد به علت بهبودی و برگشت (Recovery) کاملتر سیناپس‌ها تحریکی در مقایسه با سیناپس های مهاری و افزایش تحریک و کاهش انتقال گلایسینرژیک و افزایش سرعت شلیک خودبخودی و کاهش در ورودی‌های مهاری در هسته پشتی حلزونی (۲۲ و ۳۵).

ب- تغییر در اندازه‌ی سلول بعنوان اساس احتمالی برای بیش فعالی هسته پشتی حلزونی: کاهش حجم (Shrinkage) سلول شکل دیگری از اضمحلال است. کاهش اندازه‌ی سلول‌های هسته‌های حلزونی بدنبال آسیب‌های مختلف حلزونی که الیاف آوران به هسته حلزونی را متأثر می‌کنند ملاحظه شده است (۵ و ۲۲ و ۳۵). در بررسی‌های حیوانی کاهش حجم سلول بدنبال آسیب شنوایی عمدتاً در هسته حلزونی شکمی قدامی است ولی در برخی مطالعات این حالت در هسته پشتی حلزونی در ۲ هفته بعد از صدمه حلزونی شدید دیده شده است (۳۶ و ۳۷). کاهش در حجم سلول‌ها منجر به تغییر شکل پتانسیل عمل عصب می‌شود که احتمالاً بصورت کاهش دیرش‌ها (Duration) است. در نتیجه نورون‌هایی که دیرش پتانسیل عمل درآنها

کوتاهتر است، کوچکتر از نورون‌های دیگر هستند. در نتیجه نورون پس سیناپسی این نورون‌ها، سرعت شلیک پایین‌تری خواهد داشت؛ بنابراین اگر اغلب نورون‌های هسته پشتی حلزونی خودشان تغییر اندازه نداشته باشند، فعالیت‌شان با کاهش در اندازه‌ی نورون‌های هسته حلزونی شکمی قدامی، متأثر می‌شود چون برخی نورون‌های هسته حلزونی شکمی قدامی به طور مستقیم به هسته پشتی حلزونی ، وارد می‌شوند (۵و۲۲و۳۶و۳۷).

دو نوع سلول ستاره‌ای نوع D و T در هسته حلزونی شکمی وجود دارد که دارای دو نوع تأثیر متفاوت بر روی سلول‌های عمودی (Vertical cell) در هسته پشتی حلزونی می‌باشند. سلول‌های ستاره‌ای نوع D دارای تأثیر مهاری روی سلول‌های عمودی هستند در حالیکه سلول‌های ستاره‌ای نوع T تأثیر تحریکی بر آنها دارند. سلول‌های عمودی، نورون‌های Principal را در هسته پشتی حلزونی مهار می‌کنند (۱و۵و۲۲و۳۲).

اگر سلول‌هایی که برای نورون‌های هسته پشتی حلزونی تحریکی هستند، دچار کاهش اندازه شوند (بدلیل آسیب شنوایی و صدمه به حلزون)، دیرش شلیک‌های آنها نیزکاهش می‌یابد و قدرت سیناپسی آنها و قدرت تحریک نورون‌های هسته پشتی حلزونی (از جانب آنها) کاهش می‌یابد. کاهش اندازه‌ی سلول ،توانایی متابولیک نورون برای رهاسازی نوروترانسمیتر را نیز کاهش می‌دهد. اگر پدیده‌ی کاهش اندازه‌ی سلول در هسته حلزونی شکمی ، در سلول‌هایی که تأثیر مهاری روی هسته حلزونی پشتی دارند رخ بدهد، کاهش مهار در هسته حلزونی پشتی بروز خواهد نمود و نتیجه‌ی نهایی افزایش سرعت فعالیت خود بخودی نورون‌های هسته حلزونی پشتی و مهیا شدن زمینه برای بروز وزوز خواهد بود(۵و۱).

ج- نقش ساخت پذیری عصبی بعنوان اساس احتمالی برای بیش فعالی هسته حلزونی پشتی: تغییرات ساخت پذیری در هسته حلزونی پشتی که منجر به وزوز شود در مواردی نظیر در معرض اصوات شدید قرار گرفتن، آمینوگلیکوزیدها، سیسپلاتین و سدیم سالیسیلات دیده شده است. این تغییرات همگی در سطح سیناپس رخ می‌دهند. البته درگیری‌های محیط داخل سلول و غشای سلولی هم مطرح است (۷و۸و۲۲و۲۷). در ادامه به برخی اشاره می‌شود.

۱) تغییرات در رهاسازی نوروترانسمیتر: افزایش در سرعت فعالیت خودبخودی، ناشی از افزایش رها سازی نوروترانسمیترهای تحریکی است. نوروترانسمیترهای تحریکی هسته حلزونی پشتی ،شامل گلوتامات یا آسپارات، استیل کولین و احتمالاً سروتونین است (۸و۲۲و۳۸). سروتونین توسط ورودی‌های غیر شنوایی و از بخش پشتی هسته‌های رافه به هسته‌های حلزونی رها می‌شود و دارای تأثیرات مهار و تحریکی بر نورون‌های هسته-های حلزونی است. افزایش فعالیت سروتونین در هسته حلزونی پشتی با در معرض صدا بودن ملاحظه می‌شود که منجر به بیش فعالی در هسته حلزونی پشتی و مهیا شدن زمینه برای وزوز خواهد شد (۲۲و۳۹و۳۰).

۲) تغییرات در سطح گیرنده: در بررسی که در خصوص گیرنده AMPA (یکی از گیرنده های گلوتامات) صورت پذیرفت ، ملاحظه شد که در لایه‌های سلول‌های دوکی شکل و مولکولار در هسته حلزونی پشتی همانطرفی در ۲ روز بعد از آسیب، افزایش در جایگاه گیرنده AMPA وجود داشت (۴۰). این تغییرات را می‌توان به تغییر در سطح سرعت فعالیت خودبخودی نورون‌های پس سیناپسی بعد از آسیب ، نسبت داد. سلول‌های گرانولی عمده‌ی ورودی‌های تحریکی به سلول‌های چرخه درشکه ای را در اختیار می‌دهند و اخیراً شواهد نشان می‌دهند که کاهش ورودی‌ها به هسته های حلزونی می‌تواند منجر به افزایش تعداد گیرنده های استیل کولین نیزدر ناحیه‌ی سلول-های گرانولی و در لایه‌ی سلول‌های دوکی شکل بشود (یعنی افزایش تحریک بارزتر خواهد شد) و در نتیجه دندریت تمام این نوع سلول‌ها با سازو کار ناشناخته‌ای بیش فعال خواهد شد و این به معنای مهیا شدن برای شروع افزایش سرعت فعالیت خودبخودی و وزوز، می باشد (۷و۲۲و۳۰).

۳) تغییرات در تعداد سیناپس‌ها: بررسی‌های متعددی نشان می‌دهند که کاهش ورودی‌های حلزون (به هر علت) منجر به افزایش تعداد

سیناپس‌های کولینرژیک در هسته حلزونی خواهد شد. CHAT آنزیمی است که در پایانه‌های پیش سیناپسی نورون‌های کولینرژیک که در سنتز استیل کولین درگیر هستند، وجود دارد. بدنبال در معرض نویز بودن و یا آسیب حلزونی بیان این آنزیم در ناحیه‌ی سلول‌های گرانولی هسته حلزونی پشتی افزایش دارد این افزایش، شاخص امکان افزایش پایانه‌ها و سیناپس های کولینرژیک در ناحیه‌ی سلول‌های گرانولی است (۵).

بیش فعالی هسته حلزونی پشتی، می‌تواند ناشی ازکاهش گیرنده های گلایسین و یا کاهش سیناپس‌های گلایسینرژیک(کاهش مهار) باشد. رشد سیناپس های جدید بدنبال آسیب حلزونی در هردو هسته ی پشتی و شکمی حلزون دیده می‌شود ولی در هسته ی شکمی کمی بیشتر گزاش شده است. اما نکته جالبی که در متون و مقالات بدان اشاره شده است، کاهش سیناپس‌های مهاری در هسته پیشتی بدنبال کاهش گیرنده های گلایسین بعد از آسیب حلزون شنوایی است و در عین حال هسته حلزونی پشتی ورودی‌های تحریکی را از هسته حلزونی شکمی نیزدریافت می‌کند. و می‌توان گفت، احتمال دارد بخشی از بیش فعالی هسته حلزونی پشتی ، ناشی از بیش فعالی در هسته حلزونی شکمی و ارتباطات هسته حلزونی پشتی با هسته حلزونی شکمی باشد (۹و۲۲و۳۰).

۴) **پروتئین‌های سیگنالینگ سلول:** تغییر در انتقال نوروترانسمیترها، گیرنده ها و سیناپس‌ها (بدنبال آسیب شنوایی) همراه با تغییر در بیان آنزیم‌های متعدد در مسیر انتقال سیگنال مثل C-AMP وابسته به پروتئین کیناز، پروتئین کیناز C(PKC)، پروتئین کیناز وابسته به کلسیم /کالمودین ،CREB ، کینازی که سیگنالینگ خارج سلولی را تنظیم می‌کند (ERK) و ... است. برخی از این‌ها در تنظیم رها سازی نوروترانسمیترها و تغییریا جایگاه اتصال گیرنده ها نقش دارند. تغییر در تعداد سیناپس‌ها بدنبال نقص آوران (Deafferentation)، با افزایش فاکتور رشد (Growth factor) در هسته‌های حلزونی همراه خواهد بود. در این زمینه می‌توان به افزایش در NT-3 (Neurotrophin -3) و BDNT (Brain-derived neurotrophic factor) بعد از حذف حلزون و افزایش در فاکتور رشد Fibroblast بعد از آسیب صوتی اشاره نمود. این تغییرات با کاهش و تحلیل سیناپس‌ها ایجاد می‌شد و منجر به تحریک ناهنجار برای رشد ناهنجار سیناپس‌های جدید خواهند شد(۳و۷و۳۰و۳۱و۴۱).

۵) **تغییر در میزان هدایت (Conductance) یونی:** تغییر درهدایت یونی لزوما مستقل از موارد عنوان شده در بالا نیست و البته نقش مهمی در کنترل نفوذ پذیری غشای سلولی، پتانسیل استراحت غشاء، آستانه ی شلیک عصبی، دیرش پتانسیل عمل و مدت زمان بهبودی از پتانسیل عمل نقش دارد. بنابراین در تحریک پذیری و سرعت شلیکهای عصبی، حائز اهمیت است. برخلاف اهمیت این مساله ، این موضوع کمتر بررسی شده است (۳۰).

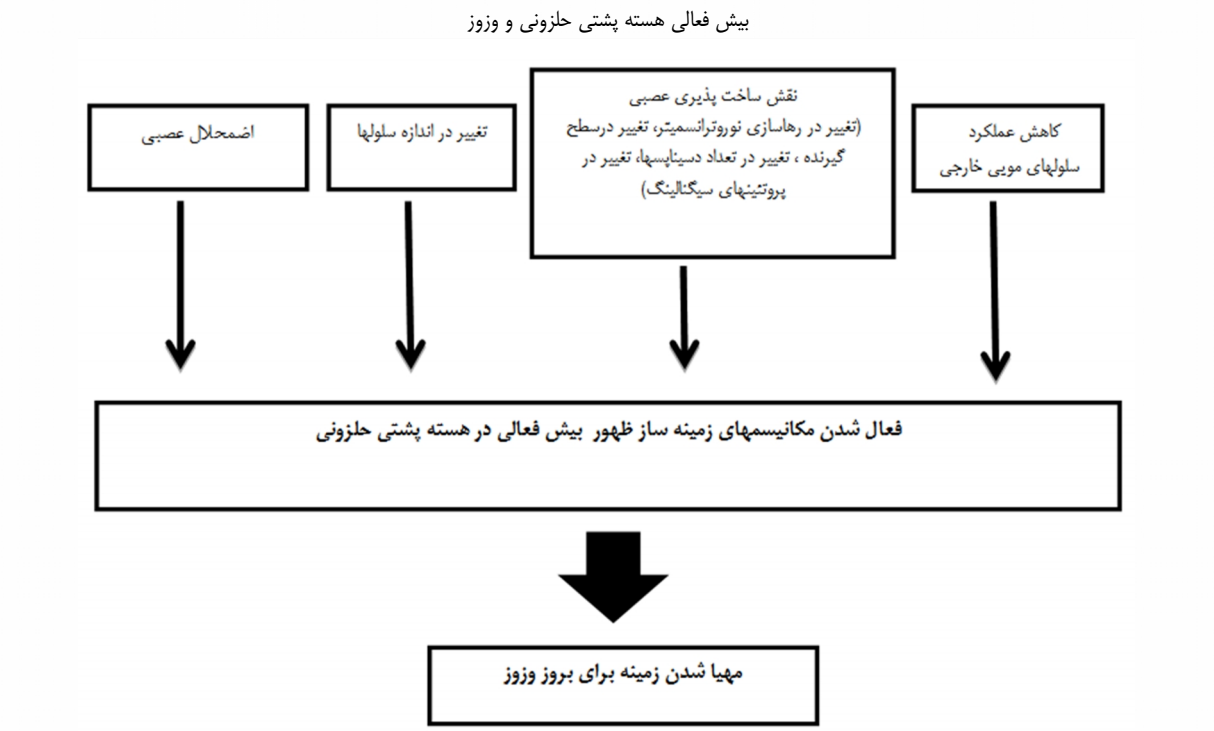
در یک بررسی عنوان شده است که نورونهای شنوایی دارای نقص آوران ، در مقایسه با موارد هنجار در رت، دپلاریزه تر و دارای پتانسیل عصبی کوچکتربودند. گفته میشود این موارد میتواند در اثر تغییرات در اندازه سلول و تغییر درتوزیع کانالهای یونی وابسته به ولتاژ، باشد (۷).

در یک بررسی دیگر در هسته های حلزونی رتهایی که حلزون آنها خارج شده بود، مشاهده شد که بیان کانالهای پتاسیمی با مکانیسم ناشناخته ای تغییر کرده بود. این تغییرات حاکی از تغییرات ساخت پذیری در کانالهای پتاسیمی ، در پاسخ به نقص آوران است(۵).

به هرصورت این تغییرات در کنترل سرعت فعالیت عصبی خودبخودی و نیز در فعالیت عصبی در پاسخ به صوت اهمیت دارد چرا که یکی از عملکردهای مهم کانالهای پتاسیمی، تنظیم پتانسیل استراحت غشاء است (۵و۷).

د- کاهش عملکرد سلولهای مویی بعنوان اساس احتمالی برای بیش فعالی هسته پشتی حلزونی: نقش سلولهای مویی خارجی هنجار در تثبیت و فیکس نمودن نقطه فعال سازی (Operating point) برای سلولهای مویی داخلی همواره مد نظر بوده است و عبارت از توانایی

بیش فعالی هسته پشتی حلزونی و وزوز



تصویر ۲- بیش فعالی هسته پشتی حلزونی و وزوز

سلولهای مویی خارجی ها برای کنترل حساسیت سلولهای مویی داخلی است. کاهش تحریک پذیری سلولهای مویی خارجی ممکن است از توانایی آن برای تنظیم نقطه فعال سازی در سلولهای مویی داخلی بکاهد تا حدی که فعالیت غیر شنیداری هنجار، ممکن است بصورت وزوز درک شود (۳۷و۴۱و۴۲).

اختلال عملکرد سلولهای مویی خارجی منجر به رهایی بیش از حد نوروترانسمیتر از سلولهای مویی داخلی میشود که با افزایش در پتانسیل داخل حلزونی همراه است . این پدیده منجر به وزوزی بنام Rate tinnitus خواهد شد که بدلیل رهایی میزان بالایی از گلوتامات از سلولهای مویی داخلی رخ می دهد (۴۰و۴۲و۴۳). سازوکار دیگر در مورد بیش فعال شدن هسته حلزونی پشتی، مربوط به میزان کاهش سلولهای مویی خارجی است. کاهش عملکرد سلولهای مویی خارجی می‌تواند منجر به کاهش ورودی سلول‌های چرخه درشکه ای به سلول‌های دوکی شکل ، خواهد شد (۴۴و۴۵).

کاهش ورودی به سلول‌های چرخه درشکه ای، مهار را احتمالاً از سلول‌های دوکی شکل دچار کاهش و اختلال خواهد کرد. این سازو کار به صورت بالقوه شروع اولیه‌ی وزوز و بیش فعال شدن هسته پشتی حلزونی، در آسیب حلزونی را توضیح می‌دهد. ضعف این فرضیه این است که ویژگی‌های آوران های نوع II به خوبی ثابت نشده که نقش مؤثری در سرعت فعالیت خود بخودی یا پاسخ به صوت را داشته باشند و درصد کوچکی از آنها در این زمینه نقش دارند (۸و۴۴و۴۵).

اگر سلول‌های گرانولی در بین تارگت‌های کاهش یافته‌ی ورودی از الیاف نوع II باشند، احتمالاً شاخه‌های ساخت پذیر بیشتری از مدار هسته پشتی حلزونی (الیاف موازی، سلول‌های چرخه درشکه ای و سلول‌های دوکی شکل) متأثر خواهد شد. بعنوان مثال کاهش در فعالیت سلول گرانولی منجر به کاهش ورودی گلوتاماترژیک به الیاف موازی،که در تنظیم بخشی از پدیده‌های ساخت پذیر در هسته پشتی حلزونی نقش دارند، می شود. اگر گیرنده های گلوتامات سلول‌های چرخه درشکه ای کاهش بیابند و یا اگر این گیرنده ها در سلول‌های دوکی شکل افزایش یابند(افزایش تحریک)، بیش فعالی هسته پشتی حلزونی رخ خواهد داد. حالت بعدی کاهش

گیرنده‌های GABAA یا گلایسین در سلول‌های دوکی شکل (کاهش مهار) است که باز منجر به بیش فعالی هسته پشتی حلزونی خواهد شد (۲۲و۴۱و۴۵).

ساخت پذیری هسته ی پشتی حلزونی وبررسی مسیر رایج برای وزوز: در هسته پشتی حلزونی مداراتی عصبی وجود دارد که که هنگام آسیب به حلزون شنوایی بدنبال مصرف دارو(مثل مصرف سیسپلاتین)، وزوز ناشی از بیش فعالی در آن ، القا می‌شود. یک مدل فرض شده، بیش فعال شدن سلول‌های دوکی شکل است. این مدار شامل ورودی‌هایی از هسته‌های حسی پیکری ، کورتکس شنوایی و لوکوس سرلئوس است. در این مدار الیاف عصب شنوایی نوع I و II (از سلولهای مویی داخلی و سلولهای مویی خارجی) به جمعیت متعددی از سلول‌ها در هسته‌های حلزونی ختم می‌شوند (۴۱و۴۶و۴۷).

در هسته پشتی حلزونی ، الیاف نوع I عمدتاً به دندریت‌های قاعده‌ای سلول‌های دوکی شکل و تا حدی روی سلول‌های کوچک عمودی و سلول‌های giant، ختم می‌شوند. تارگت‌های عمده‌ی الیاف نوع II ناشناخته هستند ولی در کل برخی از این الیاف به هسته پشتی حلزونی وارد می‌شوند. این مدل فرض می‌کند که سلول‌های گرانولی با ورودی از الیاف نوع II ، متأثر می‌شوند (هر چند این تأثیر ممکن است مستقیم نباشد) و ممکن است لزوماً بصورت اکوستیکی یا سرعت فعالیت خودبخودی درگیر نباشند (۴۸و۴۹). سلول‌های گرانولی به طور مستقیم و از طریق سیناپس‌های تحریکی و همچنین به طور غیر مستقیم از طریق اینترنورون-های مهاری (سلول‌های چرخه درشکه ای) به سلول‌های دوکی شکل وارد می‌شوند، بنابراین سلول‌های گرانولی، چرخه درشکه ای و دوکی شکل بعنوان ارتباطات مستقیم بین عصب شنوایی و ورودی‌های حسی پیکری به هسته پشتی حلزونی نقش دارند. همچنین فرض می‌شود که قابلیت برای تعدیل‌های ساخت پذیری، یک ویژگی زنجیره‌ی سیناپسی دوکی شکل - چرخه درشکه ای - گرانولی است. بنابراین این زنجیره‌ی سیناپسی در بیش فعال شدن هسته پشتی حلزونی و بروز وزوز ، با تغییر در ورودی‌ها (با آسیب به حلزون شنوایی) مطرح می باشد (۴۲،۳۰، ۴۷-۴۹).

نتیجه‌گیری

درک وزوز فرآیند پیچیده‌ای است که درگیری مراکز متعددی در سطوح پایین و بالا دردستگاه شنوایی در آن مطرح است. بنظر می‌رسد در ایجاد و یا ردیابی سیگنال وزوز ، تأثیرات حسی پیکری بر وزوز، تغییرات بلندی وزوز و... مشارکت هسته پشتی حلزونی با هسته شکمی حلزونی مطرح است (۴۵). همانطوری که اشاره شده هسته پشتی حلزونی در جایی واقع شده است که آسیب‌های وارده به گوش، ابتدا در آن سرعت فعالیت عصبی خودبخودی را بدنبال فعال شدن مکانیسم های ساخت پذیری ،افزایش می‌دهند لذا این اطلاعات با همان الگوی تغییر یافته به مراکز بالاتر منتقل شده و منجر به تغییراتی در عملکرد هنجار درآنها خواهند شد(بعنوان مثال افزایش فعالیت عصبی در آنها) (۲۲). هسته پشتی حلزونی قابلیت برای تغییرات ساخت پذیری هماهنگ با تغییرات در ورودی‌ها(نه فقط با آسیب‌ها ، بلکه تحریکات صوتی و تغییرات در وضعیت برانگیختگی ، توجهی و هیجانی) را داراست همچنین دارای مداراتی برای تلفیق شنوایی با اطلاعات چند حسی که در ارتباط با وزوز مطرح هستند، نیز است. با توجه به مطالب عنوان شده بنظر می رسد هسته پشتی حلزونی اولین و پایین ترین سطح عصبی شنوایی باشد که افزایش فعالیت عصبی و ساخت پذیری به دنبال آسیبهای شنوایی در آن رخ می دهد. البته همانطوری که در ابتدا هم به آن اشاره گردید این به معنی عدم مشارکت مراکز دیگر نیست و بنظر می رسددر این زمینه و به منظور شناخت کاملتر مکانیسم ها بررسی های بیشتری نیاز باشد (۲۲و۴۳و۴۶).

منابع

1. Baguley DM. Mechanisms of tinnitus. British Medical Bulleti. 2002; 63: 195–212.

2. Wang H, Brozoski TJ, Caspary DM. Inhibitory neurotransmission in animal models of tinnitus: Maladaptive plasticity. Hear Res. 2011;279(1-2):111-7.

3. Kaltenbach JA, Godfrey DA, Neumann JB, McCaslin DL, Afman CE, Zhang J. Changes in spontaneous neural activity in the dorsal cochlear nucleus following exposure to intense sound: relation to threshold shift. Hear Res. 1998;124(1-2):78-84.

4. Noreña AJ, Eggermont JJ. Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. Hea Res. 2003; 183(1-2):137-53.

5. Tzounopoulos T. Mechanisms of Synaptic Plasticity in the Dorsal Cochlear Nucleus: Plasticity-Induced Changes That Could UnderlieTinnitus. Am J Audiol. 2008; 17(2):S170-5.

6. Kaltenbach JA. The dorsal cochlear nucleus as a contributor to tinnitus: mechanisms underlying the induction of hyperactivity. Prog Brain Res. 2007;166:89-106.

7. Shore SE. Plasticity of somatosensory inputs to the cochlear nucleuse Implications for tinnitus. Hear Res. 2011;281(1-2):38-46.

8. Kaltenbach JA, Zhang J, Finlayson P. Tinnitus as a plastic phenomenon and its possible neural underpinnings in the dorsal cochlear nucleus. Hear Res. 2005;206(1-2):200-26.

9. Shore SE, Koehler S, Oldakowski M, Hughes LF, Syed S. Dorsal cochlear nucleus responses to somatosensory stimulation are enhanced after noise-induced hearing loss. Eur J Neurosci. 2008; 27(1):155-68.

10. Zhang J, Guan Z. Pathways involved in somatosensory electrical modulation of dorsal cochlear nucleus activity. Brain Res. 2007 Dec 12;1184:121-31.

11. Hirsch JA, Oertel D. Synaptic Connections in The Dorsal Cochlear Nucleus Of Mice, In vitro. J Physiol. 1988 Feb;396:549-62.

12. Hancock KE, Voigt HF. Intracellularly Labeled Fusiform Cells in Dorsal Cochlear Nucleus of the Gerbil. II. Comparison of Physiology and Anatomy. J Neurophysiol. 2002;87(5):2520-30.

13. Zhou J, Shore S. Convergence of Spinal Trigeminal and Cochlear Nucleus Projections in the Inferior Colliculus of the Guinea Pig. J Comp Neurol. 2006;495(1):100-12.

14. Davis KA, Young ED. Granule Cell Activation of Complex-Spiking Neurons in Dorsal Cochlear Nucleus. J Neurosci. 1997;17(17):6798-806.

15. Knipper M, Zimmermann U, Müller M. Molecular aspects of tinnitus. Hear Res. 2010;266(1-2):60-9.

16. Brozoski TJ, Bauer CA. The effect of dorsal cochlear nucleus ablation on tinnitus in rats. Hear Res. 2005;206(1-2):227-36.

17. Browne CJ, Morley JW, Parsons CH. Tracking the Expression of Excitatory and Inhibitory Neurotransmission-Related Proteins and Neuroplasticity Markers after Noise Induced Hearing Loss. PLoS One. 2012;7(3): 1-10.

18. Wang H, Brozoski TJ, Turner JG, Ling L, Parrish JL, Hughes LF, et al. Plasticity at glycinergic synapses in dorsal cochlear nucleuse of rats with behavioral evidence of tinnitus. Neuroscience. 2009;164(2):747-59.

19. Zhang JS, Kaltenbach JA, Godfrey DA, Wang J. Origin of Hyperactivity in the Hamster Dorsal Cochlear Nucleus Following Intense Sound Exposure. J Neurosci Res. 2006 Sep;84(4):819-31.

20. Manzoor NF, Licari FG, Klapchar M, Elkin RL, Gao Y, Chen G, et al. Noise-induced hyperactivity in the inferior colliculus: its relationship with hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus. J Neurophysiol. 2012;108(4):976-88.

21. Caspary DM, Schatteman TA, Hughes LF. Age-Related Changes in the Inhibitory Response Properties of Dorsal Cochlear Nucleus Output Neurons: Role ofInhibitory Inputs. J Neurosci. 2005;25(47):10952-9.

22. Pickles JO. An introduction to the physiology of hearing. 2008. Emerald Group publishing limted. pp:159-166.

23. Dehmel S, Pradhan S, Koehler S, Bledsoe S, Shore S. Noise over-exposure alters long-term somatosensory-auditoryprocessing in the dorsal cochlear nucleus – possible basis fortinnitus-related hyperactivity? J Neurosci. 2012;32(5):1660-71.

24. Kaltenbach JA, Zhang J, Afman CE. Plasticity of spontaneous neural activity in the dorsal cochlear nucleus after intense sound exposure. Hear Res. 2000;147(1-2):282-92.

25. Vogler DP, Robertson D, Mulders WH. Hyperactivity in the Ventral Cochlear Nucleus after Cochlear Trauma. J Neurosci. 2011;31(18):6639-45.

26. Møller AR. The role of neural plasticity in tinnitus. Prog Brain Res. 2007;166:37-45.

27. Kaltenbach JA, Godfrey DA. Dorsal Cochlear Nucleus Hyperactivity and Tinnitus: Are They Related. Am J Audiol. 2008 Dec;17(2):S148-61.

28. Zheng Y, Baek JH, Smith PF, Darlington CL. Cannabinoid receptor down-regulation in the ventral cochlear nucleus in a salicylate model of tinnitus. Hear Res. 2007;228(1-2):105-11.

29. Bear FM, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. Neurobiology. 1994; 4: 389-399.

30. Kandel ER, James HS, Jessel TM. Principles of Neural Science, 4th edition. 2000:pp:1260-1284

31. Suneja SK, Potashner SJ. ERK and SAPK Signaling in Auditory Brainstem Neurons After Unilateral Cochlear Ablation. J Neurosci Res. 2003;73(2):235-45.

32. Salvi RJ, Wang J, Ding D. Auditory plasticity and hyperactivity following cochlear damage. Hear Res. 2000;147(1-2):261-74.

33. Brozoski TJ, Bauer CA, Caspary DM. Elevated Fusiform Cell Activity in the Dorsal Cochlear Nucleus of Chinchillas with Psychophysical Evidence of Tinnitus. J Neurosci. 2002;22(6):2383-90.
34. Rachel JD, Kaltenbach JA, Janisse J. Increases in spontaneous neural activity in the hamster dorsal cochlear nucleus following cisplatin treatment: a possible basis for cisplatin-induced tinnitus. Hear Res. 2002;164(1-2):206-14.
35. Chang H, Chen K, Kaltenbach JA, Zhang J, Godfrey DA. Effects of acoustic trauma on dorsal cochlear nucleus neuron activity in slices. Hear Res. 2002;164(1-2):59-68.
36. Francis HW, Manis PB. Effects of deafferentation on the electrophysiology of ventral cochlear nucleus neurons. Hear Res. 2000;149(1-2):91-105.
37. Bender KJ, Trussell LO. Synaptic plasticity in inhibitory neurons of Auditory Brainstem. Neuropharmacology. 2011;60(5):774-9.
38. Wei L, Ding D, Sun W, Xu-Friedman MA, Salvi R. Effects of sodium salicylate on spontaneous and evoked spike rate in the dorsal cochlear. nucleus Hear Res. 2010;267(1-2):54-60.
39. Henry JA, Dennis KC, Schechter MA. General Review of Tinnitus: Prevalence, Mechanisms, Effects, and Management. J Speech Lang Hear Res. 2005;48(5):1204-35.
40. D'Sa C, Gross J, Francone VP, Morest DK. Plasticity of synaptic endings in the cochlear nucleus following noise-induced hearing loss is facilitated in the adult FGF2 overexpressor mouse. Eur J Neurosci. 2007;26(3):666-80.
41. Kaltenbach JA, Rachel JD, Mathog TA, Zhang J, Falzarano PR, Lewandowski M. Cisplatin induced hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus and its relation to outer hair cell loss: Relevance to tinnitus. J Neurophysiol. 2002;88(2):699-714.
42. Kaltenbach JA. The dorsal cochlear nucleus as a participant in the auditory, attentional and emotional components of tinnitus. Hear Res. 2006 Jun-Jul;216-217:224-34.
43. Roberts LE, Husain FT, Eggermont JJ. Role of attention in the generation and modulation of tinnitus. Neurosci Biobehav Rev. 2013;37(8):1754-73.
44. Han BI, Lee HW, Kim TY, Lim JS, Shin KS. Tinnitus: Characteristics, Causes, Mechanisms, and Treatments. J Clin Neurol. 2009;5(1):11-9.
45. Sanes DH, Kotak VC. Developmental plasticity of auditory cortical inhibitory synapses. Hear Res. 2011;279(1-2):140-8.
46. Kaltenbach JA. Summary of evidence pointing to a role of the dorsal cochlear nucleus in the etiology of tinnitus. Acta Otolaryngol Suppl. 2006 Dec;(556):20-6.
47. Caspary DM, Hughes LF, Schatteman TA, Turner JG. Age-related changes in the response properties of cartwheel cells in rat dorsal cochlear nucleus. Hear Res. 2006 Jun-Jul;216-217:207-15.
48. Mancilla JG, Manis PB. Two Distinct Types of Inhibition Mediated by Cartwheel Cells in the Dorsal Cochlear Nucleus. J Neurophysiol. 2009;102(2):1287-95.
49. Irie T, Ohmori H. Presynaptic GABAB receptors modulate synaptic facilitation and depression at distinct synapses in fusiform cells of mouse dorsal cochlear nucleus. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2008; 367(2): 503–508.

Possible role of synaptic plasticity in DCN, as factor for subjective tinnitus

Abdollah Moossavi, Associate Professor, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. amoossavi@gmail.com
Leila Faraji, PhD student, Faculty member, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author).

Abstract

Background: Tinnitus is a specific auditory sensitivity in which the patient hears nonexistent sounds. From neurological point of view, in majority of them increment in neural activity has been characterized by increase in spontaneous firing rate in central auditory system. According to a hypothesis, tinnitus is a result of abnormal synaptic plasticity and reduced inhibitory aminoacidic NTM in auditory neural network. This compensatory reduction of inhibition to partial differentiation (due to hearing pathologies, acoustic trauma,…) results in elevated neural firing rate and hyperactivity mainly in fusiform cells in DCN. In this review article was Effort survey effect of DCN synaptic plasticity and tinnitus.

Methods: At this review article, some articles about synaptic plasticity and tinnitus in DCN from Google scholar, PubMed and Scopus and Science Direct were searched from 1988 to 2013 and reviewed accordingly.

Results: DCN is the lowest level of auditory system and synaptic plasticity and hyperactivity after hearing impairment occur there. This event increases the tendency to tinnitus. Though, this does not mean other auditory centers have no effect in tinnitus.

Keywords: Tinnitus, Synaptic plasticity, Dorsal Cochlear Nucleus (DCN)