

## نقش احتمالی ساخت پذیری سیناپسی هسته پستی حلزونی در ایجاد وزوزهای سابجکتیو

عبدالله موسوی: دانشیار، جراح و متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. amoosavi@gmail.com

\* لیلا فرجی: دانشجوی دکتری شنوایی شناسی، عضو کادر علمی دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (\*نویسنده مسئول). Ifarajil15@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۹۴/۹/۲۲

تاریخ دریافت: ۹۴/۷/۱۴

### چکیده

**زمینه و هدف:** وزوز عبارت از ایجاد نوعی حساسیت شنیداری در غیاب محرک خارجی است. از دیدگاه عصب شناسی سازوکارهای عصبی متعددی در این زمینه شرح داده شده است. اغلب گزارش‌ها 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 مهار در شبکه‌ی عصبی است. این کاهش مهار پاسخی جبرانی به کاهش ورودی آوران (در اثر آسیب شنوایی، ضربه صوتی و...) است و منجر به افزایش سرعت شلیک‌های عصبی خودبخودی خواهد شد که عمدتاً مربوط به تغییر ویژگی‌های پاسخی سلول‌های دوکی شکل (fusiform) در هسته حلزونی پستی (Dorsal cochlear nucleus (DCN)) است. در این مقاله مروری سعی شده است تا نقش ساخت پذیری (plasticity) سیناپسی در ایجاد وزوز با تأکید بر نقش هسته حلزونی پستی 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 Pub، Scopus، Med، Google scholar، Science direct از سال‌های ۱۹۸۸ تا ۲۰۱۳ بررسی و موارد منطبق و در ارتباط با موضوع انتخاب شدند.

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

**کلیدواژه‌ها:** وزوز، ساخت پذیری سیناپسی، هسته پستی حلزونی

### مقدمه

و... بنظر می‌رسد که وزوز ناشی از تغییرات ساخت پذیری در هسته‌ی پستی 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 توأم در ایجاد وزوز نقش داشته باشد (۱) و (۲). بین افزایش سن و افزایش درجه‌ی افت شنوایی با وزوز ارتباط وجود دارد و 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

وزوز، شنیدن نوعی صدا بدون منبع صوت خارجی است. در این خصوص تقسیم بندی‌های متعددی عنوان شده است. رایج ترین تقسیم بندی نوع آجکتیو و سابجکتیو است. در نوع آجکتیو 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. در نوع سابجکتیو، فقط خود فرد قادر به شنیدن صدای وزوز است؛ و علل متعددی دارد از جمله: علل اتولوژیک، عروقی، متابولیک، نورولوژیک، فارماکولوژیک، سایکولوژیک

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 غیر کلاسیک 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<sub>2</sub>) 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 غیر کلاسیک شنوایی و یا ساخت پذیری عصبی است (۵ و ۷ و ۱۵ و ۱۶).

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

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 می‌شود که 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 و حسی پیکری (Somatosensory) (۵ و ۶). هدف این مقاله مروری بررسی نقش ساخت پذیری سیناپسی در ایجاد وزوز با تاکید بر نقش احتمالی هسته حلزونی پشتی است.

## روش کار

در راستای نیل به هدف بررسی از سیستم جستجوی پیشرفته در بانک‌های اطلاعاتی Scopus، Science direct، Google scholar، PubMed 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 مکانیسم‌های سلولی و ساخت پذیری سیناپسی داشتند، از سال‌های ۱۹۸۸ تا ۲۰۱۳ انتخاب و بررسی شدند.

**علل وزوز می‌تواند چند حسی باشد:** میزان فعالیت عصبی به تعادل ورودی‌های تحریکی و

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

کاهش مهار	افزایش تحریک
کاهش رها سازی گلايسين	افزایش رها سازی گلو تامات
کاهش گیرنده های گلايسينرژيک	افزایش گیرنده های گلو تاماترژيک
	افزایش تعداد گیرنده های استیل کولينی
	افزایش تعداد سيناپسهای کولينرژيک

تصویر ۱- سازو کارهای زمینه ساز افزایش فعالیت عصبی در هسته ی حلزونی پستی

متعددی از مسیرهای نزولی و صعودی و هسته‌های مختلف و از جمله سلول‌های دوکی شکل هسته پستی حلزونی دریافت می‌کند، در تولید، حفظ و تغییرات وزوز نقش دارد. نورون‌های کالیکولوس تحتانی ورودی‌های گابارژیک را از هسته‌های پستی لمینیسکوس جانبی (Dorsal nucleus of lateral lemniscus) و اینترنورون‌های موضعی دریافت می‌کنند. کاهش مهار گابارژیک منجر به افزایش سرعت فعالیت خودبخودی در نورون‌های کولیکولوس تحتانی خواهد شد. عنوان شده است که میزان سیتوپلاسمیک آنزیم GAD (Glutamic acid decarboxylase) (آنزیم مهم در سنتز گابا) در کولیکولوس تحتانی در ۳۰ روز بعد از آسیب صوتی کاهش می‌یابد و این می‌تواند منجر به افزایش سرعت فعالیت عصبی خودبخودی در کولیکولوس تحتانی شود (۲ و ۱۸ و ۲۱).

**تأثیر شبکه عصبی بر ورودی‌های تغییر یافته ی هسته های حلزونی:** این تغییرات بصورت کاهش مهار و افزایش تحریک، رخ می‌دهد (تصویر ۱). کاهش مهار عملکرد خود را بصورت کاهش عملکرد گلايسينرژيک در سلولهای دوکی شکل و بیش فعالی هسته حلزونی پستی، پس از آسیب‌های تجربی نشان داده است.

در کنار کاهش مهار، افزایش سیناپس‌های تحریکی را هم باید مد نظر داشت. افزایش رها سازی گلو تامات هم می‌تواند علت دیگر آسیب به نورون‌های DCN از طریق مکانیسم‌های مربوط به تحریک سمی (Excitotoxicity) باشد که منجر به افزایش تحریک و کاهش مهار و آسیب به اینتر نورون‌های مهارتی مثل سلول‌های ستاره‌ای و

که اخیراً در الیاف موازی هسته پستی حلزونی، کشف شده است منجر به بیش فعالی (Hyperactivity) سلول‌های دوکی شکل بشود (۵ و ۷ و ۸ و ۱۶).

**شواهد نوروشیمیایی مهار گابارژیک / گلايسينرژيک و وزوز:** در حمایت از این فرضیه که حذف ناقص آوران محیطی (Partial peripheral differentiation) از جمله علی است که سطح فعالیت عصبی در هسته پستی حلزونی و کولیکولوس تحتانی را تغییر می‌دهد، مطالعات نوروشیمیایی شواهدی را عنوان می‌کنند که وزوز می‌تواند ناشی از کاهش مهار گلايسينرژيک در هسته پستی حلزونی و یا کاهش مهار گابارژيکی در مراکز بالاتر باشد (۲ و ۱۶ و ۱۷).

گیرنده گلايسين (GlyR) دارای سه زیرمجموعه  $\alpha$  و یک زیرمجموعه  $\beta$  می‌باشد. در یک بررسی نشان داده شده که در اثر آسیب صوتی میزان پروتئین برای ساخت زیرمجموعه  $\alpha 1$  و  $\alpha 3$  در ناحیه فرکانس‌های بالا و میانه در هسته پستی حلزونی کاهش می‌یابد (۱۸). در این خصوص بررسی روی جفرین هم صورت پذیرفته است. جفرین یک پروتئین غشایی محیطی است که در قسمت سیتوپلاسمیک سیناپس‌های گلايسينرژيک یافت می‌شود و در استقرار درست گیرنده گلايسين و اتصال درست آن و در تحرک درون و برون سلولی گیرنده نقش دارد. ممکن است در ساخت پذیری، موقعیت زیر مجموعه‌های گیرنده گلايسين و یا اتصال آن توسط جفرین، توسط سازوکارهای وابسته به مهار تغییر کند (۱۸-۲۰). کالیکولوس تحتانی بدلیل اینکه ورودی‌های

ماه‌چپه‌های 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 پستی حلزونی، با تحریکات اعصاب گردنی (بویژه C<sub>2</sub>) یا اعصاب جمجمه‌ای همانطرفی معینی (نظیر شاخه‌های حسی عصب trigeminal)، تغییر می‌کند (۷ و ۲۳ و ۲۶).

۴) هسته پستی 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، هسته‌های رولر (Roller's nucleus) می‌باشد. نورون‌ها در هسته‌های رولر به سلول‌های گرانولی هسته حلزونی که فعالیت هسته پستی حلزونی را تنظیم می‌کنند، ورودی دارند. ورودی از این هسته‌ها می‌تواند زمینه ساز تغییرات در فعالیت سلولی در هسته پستی 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 پستی حلزونی و واکنش آنها با سیگنالینگ کلسیم / کالمودین وابسته به پروتئین کیناز II، باعث ساخت پذیری سیناپسی در برخی نقاط خاص در هسته پستی حلزونی می‌شود. با بلوکه کردن endocannabinoid signaling در سلول‌های Cartwheel در هسته پستی حلزونی، تضعیف طولانی مدت ((long term depression(LTD))

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 پستی حلزونی وزوز مطرح است (۳ و ۸ و ۲۲).

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

۱) تحریک الکتریکی مستقیم هسته پستی 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 پستی 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 پستی حلزونی مرتبط باشد (۶).

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

۳) هسته پستی حلزونی ارتباطاتی نیز با دستگاه حسی پیکری دارد. در ۸۰ درصد افرادی که وزوز دارند، بلندی وزوزشان با تحریکات

ویژگی است:

اول، کاهش سلول‌های مویی مرتبط با دندریتهای آوران و کاهش دندریتهای در هسته حلزونی و مرگ برنامه ریزی شده سلولی (Apoptosis) در هسته پستی حلزونی، هسته شکمی قدامی حلزونی و مجموعه زیتونی فوقانی، بعثت تماس با نويز (۲۲ و ۲۹ و ۳۳).

دوم، اضمحلال در برخی نواحی هسته‌های حلزونی، بویژه در هسته پستی 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 (بعدها تماس با صدای بلند) پس از اضمحلال (۲۲ و ۳۴ و ۳۵).

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

**ب- تغییر در اندازه‌ی سلول بعنوان اساس احتمالی برای بیش‌فعالی هسته پستی حلزونی:** کاهش حجم (Shrinkage) سلول شکل دیگری از اضمحلال است. کاهش اندازه‌ی سلول‌های هسته‌های حلزونی بدنال 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 بدنال آسیب شنوایی عمدتاً در هسته حلزونی شکمی قدامی است ولی در برخی مطالعات این حالت در هسته پستی 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 در آنها

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 پستی حلزونی بواسطه‌ی گیرنده‌های (CB1R) Cannabinoid روی سلول‌های چرخه درشکه ای صورت می‌پذیرد؛ یعنی endocannabinoid از سلول پس سیناپسی رها شده و در گیرنده‌ی خود در سلول پیش سیناپسی بصورت پس‌نوردی (Retrograde) قرار می‌گیرند. این گیرنده‌ها 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 پستی حلزونی را واسطه‌گری می‌کنند، سازوکارهای ایجاد کننده و یا درگیر در وزوز ناشی از ساخت پذیری را آشکار می‌کند (۱۸، ۲۸-۳۰).

بنظر می‌رسد که ساخت پذیری سیناپسی منجر به بیش‌فعالیتی (Hyperactivity) در هسته پستی 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 سلول‌های دوکی شکل رخ می‌دهد که در نهایت منجر به بیش‌فعالیتی در سلول‌های دوکی شکل می‌شود و زمینه برای ظهور وزوز فراهم می‌شود (۳۰ و ۳۱).

**الف- اضمحلال (Degeneration) عصبی بعنوان اساس احتمالی بیش‌فعالی هسته پستی 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 بیش‌فعالی هسته پستی حلزونی شود. چون قدرت ورودی‌های مهارى و تحریکی به نورون‌های هسته پستی حلزونی متأثر می‌شود و کاهش بیشتر سیناپس‌های مهارى 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

سیناپس رخ می‌دهند. البته درگیری‌های محیط داخل سلول و غشای سلولی هم مطرح است (۷ و ۲۲ و ۲۷). در ادامه به برخی اشاره می‌شود.

**(۱) تغییرات در رها سازی 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 (۸ و ۲۲ و ۳۸). 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 (۲۲ و ۳۹ و ۳۰).

**(۲) تغییرات در سطح گیرنده:** در بررسی که در خصوص گیرنده AMPA (یکی از گیرنده‌های 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 هسته‌های حلزونی می‌تواند منجر به افزایش تعداد گیرنده‌های استیل کولین نیز در 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، می‌باشد (۷ و ۲۲ و ۳۰).

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

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 (۵ و ۲۲ و ۳۶ و ۳۷).

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 (۱ و ۲۲ و ۳۲).

اگر سلول‌هایی که برای نورون‌های هسته پشتی حلزونی تحریکی هستند، دچار کاهش اندازه شوند (بدلیل آسیب شنوایی و صدمه به حلزون)، دیرش شلیک‌های آنها نیز کاهش می‌یابد و قدرت سیناپسی آنها و قدرت تحریک نورون‌های هسته پشتی حلزونی (از جانب آنها) کاهش می‌یابد. کاهش اندازه‌ی سلول، توانایی متابولیک نورون برای رها سازی 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 (۱ و ۵).

**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

Brain- ) BDNT و (Neurotrophin -3) NT-3 بعد از حذف (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 (۳ و ۷ و ۳۰ و ۳۱ و ۴۱).

**۵) تغییر در میزان هدایت (Conductance) یونی:** تغییر در هدایت یونی لزوماً 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 کوچکتر بودند. گفته میشود این موارد میتواند در اثر تغییرات در اندازه سلول و تغییر در توزیع کانالهای یونی وابسته به ولتاژ، باشد (۷).

در یک بررسی دیگر در هسته‌های 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 هر صورت 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 (۷ و ۵).

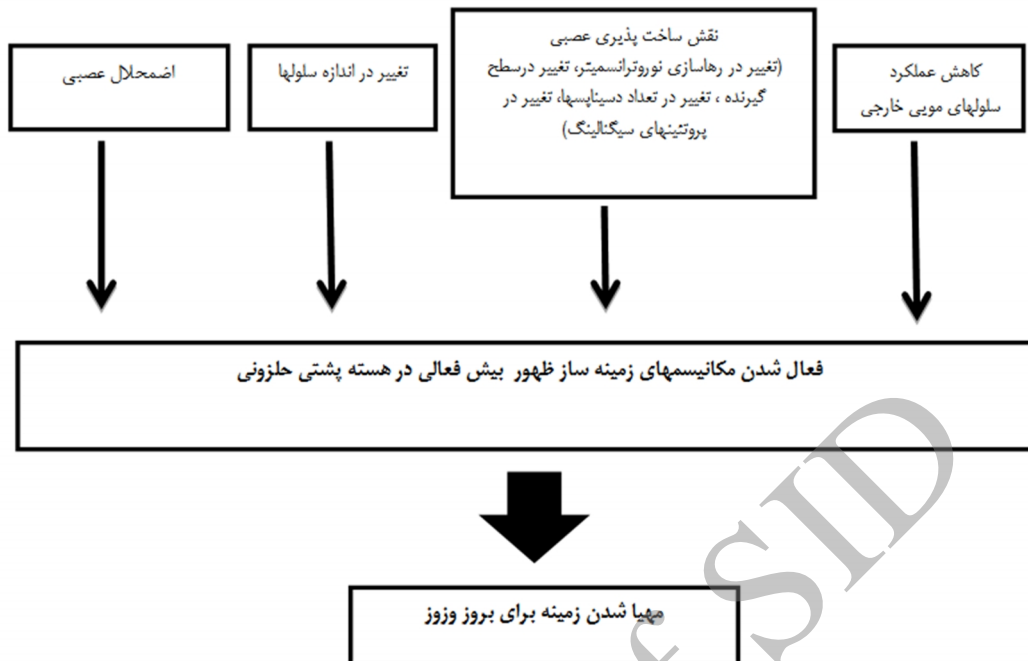
**د- کاهش عملکرد سلولهای مویی بعنوان اساس احتمالی برای بیش فعالی هسته پستی حلزونی:** نقش سلولهای مویی خارجی هنجار در تثبیت و فیکس نمودن نقطه فعال سازی (Operating point) برای سلولهای مویی داخلی همواره مد نظر بوده است و عبارت از توانایی

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 نوز بودن و یا آسیب حلزونی بیان این آنزیم در ناحیه‌ی سلول‌های گرانولی هسته حلزونی پستی افزایش دارد این افزایش، شاخص امکان افزایش پایانه‌ها و سیناپس‌های کولینرژیک در ناحیه‌ی سلول‌های گرانولی است (۵).

بیش فعالی هسته حلزونی پستی، می‌تواند ناشی از کاهش گیرنده‌های گلیسین و یا کاهش سیناپس‌های گلیسینرژیک (کاهش مهار) باشد. رشد سیناپس‌های جدید بدنبال آسیب حلزونی در هر دو هسته‌ی پستی و شکمی حلزون دیده می‌شود ولی در هسته‌ی شکمی کمی بیشتر گزارش شده است. اما نکته جالبی که در متون و مقالات بدان اشاره شده است، کاهش سیناپس‌های مهار در هسته پستی بدنبال کاهش گیرنده‌های گلیسین بعد از آسیب حلزون شنوایی است و در عین حال هسته حلزونی پستی ورودی‌های تحریکی را از هسته حلزونی شکمی نیز دریافت می‌کند. و می‌توان گفت، احتمال دارد بخشی از بیش فعالی هسته حلزونی پستی، ناشی از بیش فعالی در هسته حلزونی شکمی و ارتباطات هسته حلزونی پستی با هسته حلزونی شکمی باشد (۲۲ و ۳۰).

**۴) پروتئین‌های سیگنالینگ سلول:** تغییر در انتقال نوروترانسمیترها، گیرنده‌ها 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 تغییر یا جایگاه اتصال گیرنده‌ها 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

## بیش فعالی هسته پستی حلزونی و وزوز



تصویر ۲- بیش فعالی هسته پستی حلزونی و وزوز

کاهش و اختلال خواهد کرد. این سازو کار به صورت بالقوه شروع اولیه‌ی وزوز و بیش فعال شدن هسته پستی حلزونی، در آسیب حلزونی را توضیح می‌دهد. ضعف این فرضیه این است که ویژگی‌های آوران‌های 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 (۴۵ و ۴۴ و ۸).

اگر سلول‌های گرانولی در بین تارگت‌های کاهش یافته‌ی ورودی از الیاف نوع II باشند، احتمالاً شاخه‌های ساخت پذیر بیشتری از مدار هسته پستی حلزونی (الیاف موازی، سلول‌های چرخه درشکه‌ای 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 پستی حلزونی نقش دارند، می‌شود. اگر گیرنده‌های گلوتامات سلول‌های چرخه درشکه‌ای کاهش بیابند و یا اگر این گیرنده‌ها در سلول‌های دوکی شکل افزایش یابند (افزایش تحریک)، بیش فعالی هسته پستی حلزونی رخ خواهد داد. حالت بعدی کاهش

سلولهای مویی خارجی‌ها 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 (۳۷ و ۴۱ و ۴۲).

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 می‌دهد (۴۰ و ۴۲ و ۴۳). سازوکار دیگر در مورد بیش فعال شدن هسته حلزونی پستی، مربوط به میزان کاهش سلولهای مویی خارجی است. کاهش عملکرد سلولهای مویی خارجی می‌تواند منجر به کاهش ورودی سلول‌های چرخه درشکه‌ای به سلول‌های دوکی شکل، خواهد شد (۴۴ و ۴۵).

کاهش ورودی به سلول‌های چرخه درشکه‌ای، مهار را احتمالاً از سلول‌های دوکی شکل دچار



حلزونی و بروز وزوز، با تغییر در ورودی‌ها (با آسیب به حلزون شنوایی) مطرح می‌باشد (۴۲، ۳۰، ۴۷-۴۹).

### نتیجه‌گیری

درک وزوز فرآیند پیچیده‌ای است که درگیری مراکز متعددی در سطوح پایین و بالا در دستگاه 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 پستی حلزونی با هسته شکمی حلزونی مطرح است (۴۵). همانطوری که اشاره شده هسته پستی حلزونی در جایی واقع شده است که آسیب‌های وارده به گوش، ابتدا در آن سرعت فعالیت عصبی خودبخودی را بدنبال فعال شدن مکانیسم‌های ساخت پذیری، افزایش می‌دهند لذا این اطلاعات با همان الگوی تغییر یافته به مراکز بالاتر منتقل شده و منجر به تغییراتی در عملکرد هنجار در آنها خواهند شد (بعنوان مثال افزایش فعالیت عصبی در آنها) (۲۲). هسته پستی 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 می‌رسد هسته پستی حلزونی اولین و پایین‌ترین سطح عصبی شنوایی باشد که افزایش فعالیت عصبی و ساخت پذیری به دنبال آسیب‌های شنوایی در آن رخ می‌دهد. البته همانطوری که در ابتدا هم به آن اشاره گردید این به معنی عدم مشارکت مراکز دیگر نیست و بنظر می‌رسد در این زمینه و به منظور شناخت کاملتر مکانیسم‌ها بررسی‌های بیشتری نیاز باشد (۲۲ و ۴۳ و ۴۶).

### منابع

1. Baguley DM. Mechanisms of tinnitus. British Medical Bulletin. 2002; 63: 195-212.

گیرنده‌های GABA یا گلیسین در سلول‌های دوکی شکل (کاهش مهار) است که باز منجر به بیش‌فعالی هسته پستی حلزونی خواهد شد (۲۲ و ۴۱ و ۴۵).

**ساخت پذیری هسته ی پستی حلزونی و بررسی مسیر رایج برای وزوز:** در هسته پستی حلزونی مداراتی عصبی وجود دارد که که هنگام آسیب به حلزون شنوایی بدنبال مصرف دارو (مثل مصرف سیسپلاتین)، وزوز ناشی از بیش‌فعالی در آن، القا می‌شود. یک مدل فرض شده، بیش‌فعال 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 (۴۱ و ۴۶ و ۴۷).

در هسته پستی حلزونی، الیاف نوع I عمدتاً به دندریته‌های 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 پستی 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 (۴۸ و ۴۹). سلول‌های گرانولی به طور مستقیم و از طریق سیناپس‌های تحریکی و همچنین به طور غیر مستقیم از طریق اینترنورون‌های 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 پستی 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 بیش‌فعال شدن هسته پستی

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 nucleus 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 of Inhibitory Inputs. *J Neurosci*. 2005;25(47):10952-9.
22. Pickles JO. An introduction to the physiology of hearing. 2008. Emerald Group publishing limited. pp:159-166.
23. Dehmel S, Pradhan S, Koehler S, Bledsoe S, Shore S. Noise over-exposure alters long-term somatosensory-auditory processing in the dorsal cochlear nucleus – possible basis for tinnitus-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.
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 Underlie Tinnitus. *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 nucleus: 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.

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.

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, Schattman TA, Turner JG. Age-related changes in the response

## 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)