Published Online: 2016.March.16

Review Article

Effects of Exposure to an Augmented Acoustic Environment on the Auditory System

Abdollah Mousavi[1], Negin Salehi[*2], Leila Faraji[2]

1. Otorhinolaryngologist, Associate Professor, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. PhD candidate of Audiology, Iran University of Medical Sciences, Audiology department, Tehran, Iran

Received: 2015.December.08 Revised: 2016. January.06 Accepted: 2016.February.27

Abstract

Background and Aim: Millions of individuals worldwide experience sensorineural hearing loss. The current treatments include prescription of conventional hearing aids. Hearing aids have varying degrees of success in patients experiencing considerable hearing loss. Recently, augmented acoustic environment (AAE) has been proposed as a method for alleviating the severity and progression of sensorineural hearing loss disorders, involving the exposure of patients to augmented levels of controlled acoustic stimulation. Treatment efficacy was assessed in other progressive sensorineural hearing loss disorders, such as presbycusis, in which the aim of the treatment was to reduce the damage to the auditory system following noise-induced hearing loss and to promote the migration of transplanted cells to the injured region. Different factors such as age, sex, level of sexual hormones, location of the effect (cochlea or anterior ventral cochlear nucleus [AVCN]), frequency, tonotopic organization, and hearing sensitivity determine the effect of AAE on the auditory system.

Materials and Methods: Articles published between 1988 and 2014 related to the effects of augmented acoustic environment on the function of auditory system were searched and selected for review from Google scholar, PubMed, Scopus, and ScienceDirect databases.

Conclusion: The study of the factors determining the effectiveness of AAE has applications for hearing aids (following exposure to AAE), or the control of environmental noise for individuals who are at risk for hearing loss. Amplification of certain frequencies in the damaged area of the cochlea during the fitting of hearing aids may have similar peripheral and central (positive or negative) effects as those reported in other studies on AAE.

Keywords: Augmented acoustic environment; Sensorineural hearing loss

Cite this article as: Abdollah Mousavi, Negin Salehi, Leila Faraji. Effects of Exposure to an Augmented Acoustic Environment on the Auditory System. J Rehab Med. 2017; 6(1):210-225.

* **Corresponding Author:** Negin Salehi. PhD candidate of Audiology, Iran University of Medical Sciences, Audiology department, Tehran, Iran
Email: salehi_au@yahoo.com

تاثیر مواجهه با محیط تحت تقویت شده آکوستیک بر دستگاه شنوایی

عبدالله موسوی[۱] ، نگین صالحی[۲*]، لیلافرجی[۲]

۱. جراح ومتخصص گوش وحلق و بینی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. دانشجوی دکتری شنوایی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

* دریافت مقاله ۱۳۹٤/۰۹/۱۷ بازنگری مقاله ۱۳۹٤/۱۰/۱٦ پذیرش مقاله ۱۳۹٤/۱۲/۰۸ *

چکیده

مقدمه و اهداف

میلیون‌ها انسان در سراسر جهان در هر سنی از افت شنوایی حسی عصبی رنج می‌برند که در معیارهای متعارف جاری درمانی برای آنها مطرح نیست و در صورت وجود افت قابل توجه، سمعک با درجات متفاوتی از توفیق تجویز می‌شود. بررسی‌های اخیر روشی جهت تغییر شدت و دوره زمانی افت شنوایی پیش‌رونده حسی عصبی به‌صورت مواجهه با سطوح تقویت شده تحریک کنترل شده آکوستیک یا محیط آکوستیک تقویت شده Augmented Acoustic Environment (AAE) را مطرح کرده‌اند. این پدیده در مقوله‌های بسیاری از جمله مقابله با پیرگوشی و سایر موارد کم شنوایی حسی عصبی پیش‌رونده، کاهش آسیب‌های وارده به دستگاه شنوایی پس از رخداد کم‌شنوایی ناشی از نویز و افزایش مهاجرت سلول‌های بنیادی پیوند شده به منطقه آسیب‌دیده شنوایی بررسی شده است. عوامل مختلفی از قبیل سن، جنس و هورمون‌های جنسی، محل اثر (حلزون یا AVCN)، محتوای فرکانسی AAE، سازمان‌دهی تونوتوپیک و حساسیت شنوایی در پاسخ به AAE در تعیین تاثیر مثبت، منفی و یا حتی خنثی AAE بر حلزون یا AVCN نقش مهمی دارند.

مواد و روش‌ها

در مقاله حاضر مروری برخی مباحث مطرح شده در خصوص "اثرات محیط تحت تقویت آکوستیک بر عملکرد دستگاه شنوایی" در مقالات از بانک‌های اطلاعاتی Scopus، PubMed، Google scholar،Sciencedirect ازسال‌های ۱۹۸۸ تا ۲۰۱۴ انتخاب و بررسی شدند.

نتیجه‌گیری

توجه به عوامل تعیین کننده میزان سودمندی AAE در رابطه با استفاده از سمعک (که نوعی AAE محسوب می‌شود) یا کنترل نویز محیطی در افراد مواجه با خطر افت شنوایی کاربردهای واضحی دارد. در تجویز سمعک این احتمال وجود دارد که تقویت فرکانس‌های مناطق آسیب‌دیده حلزون می‌تواند تاثیرات محیطی و مرکزی (مثبت یا منفی) مشابه با موارد گزارش شده در تقویت محیط آکوستیک در مطالعات داشته باشد.

واژگان کلیدی

محیط تحت تقویت آکوستیک؛ کاهش شنوایی حسی عصبی

نویسنده مسئول: نگین صالحی، دانشجوی دکتری شنوایی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

آدرس الکترونیکی: Salehi_au@yahoo.com

مقدمه و اهداف

اختلال شنوایی متداول‌ترین علت ناتوانی در سراسر جهان است. به‌طور کل اختلالات شنوایی به دو نوع کم شنوایی انتقالی[1] و حسی عصبی[2] تقسیم می‌شوند. کم شنوایی حسی عصبی مجموعه‌ای از اختلالات شنیداری متداول ناشی از اختلال عملکرد گوش داخلی، عصب شنوایی یا مسیر پردازش شنیداری در سیستم عصبی مرکزی[3] می‌باشد. افت شنوایی حسی عصبی شامل انواع گسترده‌ای از اختلالات شنیداری از قبیل افت شنوایی ناگهانی[4]، افت شنوایی مرتبط با سن[5]، کم‌شنوایی ناشی از نویز[6] و بیماری منیر[7] می‌باشد.

اگرچه تا حد زیادی با راهکارهای جراحی و دارویی می‌توان افت شنوایی انتقالی را درمان کرد، تقریبا نمی‌توان کاری به منظور مهار پیشرفت تخریب حلزونی و افت حسی عصبی حاصله انجام داد. راهکارهای درمانی برای افت شنوایی حسی عصبی محدود به سمعک و کاشت حلزون می‌باشد. از سوی دیگر بهبود اثرات مرکزی نامطلوب افت شنوایی حسی عصبی شامل مجموعه‌ای از شکایات از قبیل مشکلات درک گفتار و سایر محرک‌ها در شرایط نویزی یا دشوار اکوستیک، نیز امکان‌پذیر نمی‌باشد. از این رو در سال‌های اخیر محققان به دنبال راهکارهای درمانی جدیدی برای مهار افت شنوایی حسی عصبی هستند.

بررسی‌های اخیر، پدیده ساده اما چالش‌انگیزی را به‌عنوان روشی جهت تغییر شدت و دوره زمانی افت شنوایی پیش‌رونده حسی عصبی یعنی مواجهه با سطوح تقویت شده تحریک آکوستیک به‌صورت کنترل شده یا محیط آکوستیک تقویت شده Augmented Acoustic Environment (AAE) مطرح کرده‌اند [۱, ۲, ۳]. مواجهه اعمال شده در مطالعات شامل صوت با فرکانس‌های مختلف و دیرش حدود ۲۰۰ میلی‌ثانیه، با نرخ ۲ Hz بوده است. شدت صوت به کار رفته در اکثر مطالعات ۷۰ دسی بل SPL بوده، اما محدوده‌ی زمانی مواجهه در مطالعات مختلف، متغیر است که به دنبال مواجهه با چنین محیط آکوستیک تقویت شده تغییرات عملکردی در هر دو دستگاه محیطی و مرکزی شنوایی، بررسی و گزارش شده است. AAE می‌تواند با ارائه تحریکات محیطی و یا با تقویت و ارائه‌ی اصوات با استفاده از سمعک‌ها یا سایر ابزارها ایجاد گردد. تقویت به‌طور گسترده‌ای به‌صورت بالینی به منظور کاهش علائم (کاهش شنوایی) استفاده می‌گردد، اما معمولا به عنوان راهبرد درمانی بالقوه به منظور تغییر دوره و خط سیر افت شنوایی به کار گرفته نمی‌شود.

فرض اصلی این است که ارائه تحریک AAE مناسب به حلزون در حال تخریب و یا دستگاه شنوایی مرکزی می‌تواند تاثیرات بهبود دهنده‌ای (مشابه با تاثیر ورزش یا افزایش فعالیت عصبی در سایر دستگاه‌های عصبی)، داشته باشد.[۴]

مواد و روش ها

جستجویی جامع به منظور شناسایی تمام اطلاعات مربوط در زمینه اثرات محیط تحت تقویت آکوستیک بر عملکرد دستگاه شنیداری صورت گرفت. در بانک‌های اطلاعاتی Scopus، PubMed و Google scholar با کلیدواژه‌های محیط تحت تقویت آکوستیک و کم‌شنوایی حسی عصبی، از بین مقالات منتشر شده در سال‌های ۱۹۸۸ تا ۲۰۱۴، در مجموع ۵۲ مقاله به‌دست آمد و در مراحل بعدی آنالیز گردید. معیارهای خروجی از قبیل مقالات منتشر شده در زمینه آماده‌سازی صوتی و سیستم‌های Augmented audio reality و مقالات منتشر شده به زبان‌های غیر از انگلیسی،به مقالات به‌دست آمده اعمال گردید و در مجموع ۳۶ مقاله مرتبط با موضوع مورد نظر، در زیرگروه‌هایی طبقه‌بندی گردید. در مجموع ۴ مقاله در زمینه محیط تحت تقویت آکوستیک بعد از رخداد کم‌شنوایی ناشی از نویز، ۶ مقاله در مورد مداخله حاضر در پیرگوشی، ۳ مقاله در زمینه کاربرد آن در پیوند سلول‌های بنیادی، و در نهایت ۳۱ مقاله در زمینه کم شنوایی حسی عصبی پیش‌رونده و تاثیر کلی بر حلزون و سیستم عصبی مرکزی به جزئیات بررسی گردید.

[1] Conductive Hearing loss(CHL)
[2] Sensory Neural Hearing Loss(SNHL)
[3] Central Nervous System(CNS)
[4] Sudden Hearing Loss
[5] Age Related Hearing Loss(ARHL)
[6] Noise Induced Hearing Loss(NIHL)
[7] Meniere Disease

ساز و کار اثر AAE

این پدیده در چند سطح خاص یعنی ملکولی، سلولی، اندامی، هسته عصبی و یا مستقل بررسی می‌گردد.

ساز و کار پاروآلبومین[1] (PV)

پروتئین‌های متصل به کلسیم[2] (CBPs) از قبیل کلبیدین[3] (CB)، پاروآلبومین و کلرتنین[4] (CR) در بسیاری روندهای فیزیولوژیک از قبیل تنظیم چرخه‌های سلولی، تولید پیغام‌برهای ثانویه، انقباض ماهیچه‌ای و سازمان‌دهی میکروتوبول‌ها نقش بسیار مهمی دارند. این پروتئین‌ها یکی از اصلی‌ترین تعدیل کننده‌های[5] کلسیم سیتوپلاسمیی در دستگاه عصبی مرکزی هستند.[۵] برای مثال یکی از مهم‌ترین عملکردهای پاروالبومین ممانعت از تغییرات سریع کلسیم سیتوپلاسمی می‌باشد. این پروتئین غلظت کلسیم داخل سلول را تنظیم می‌کند و در مقابل افزایش بیش از حد[6] کلسیم از سلول حفاظت می‌کند.[۲] برهم خوردن هومئوستازیس عصبی کلسیم و حوادث مولکولی متعاقب آن، زیست‌پذیری عصبی و ساخت‌پذیری سیناپسی را متاثر می‌کند و ممکن است بخشی از مراحل اولیه تخریب عصبی باشد.[۵]

تغییرات PV در آسیب‌های دستگاه عصبی شنوایی

در مطالعات مختلف دستگاه عصبی مرکزی شنوایی در آسیب‌های حلزونی، نقش عمده این پروتئین‌ها آشکار شده است. در آسیب به سطوح پایین‌تر دستگاه شنوایی (از جمله حلزون شنوایی)، به علت کاهش در ورودی‌های آوران، PV در هسته حلزونی و کلبیدین در ساقه مغز، به عنوان ساز و کار حفاظتی جهت جلوگیری از مرگ سلولی، افزایش می‌یابند. از سوی دیگر در مطالعات روی پیرگوشی هم افزایش این پروتئین‌ها در بخش پشتی هسته شکمی حلزونی یا PVCN[7]، ملاحظه شده است. در موش B6، تعداد نورون‌های PV+ هنگام رخداد کم‌شنوایی بیش از ۸۰٪ افزایش می‌یابد.[۲]

تاثیر AAE بر نورون‌های PV+

در مطالعات اخیر نشانه‌گذاری PV، (به عنوان شایع‌ترین پروتئین متصل شونده به کلسیم، در بخش قدامی هسته شکمی حلزونی یا AVCN[8] موش و سایر گونه‌ها) دریچه جدیدی را به تاثیرات مرکزی افت شنوایی مزمن و مواجهه با AAE باز می‌کند. محیط تقویت شده آکوستیک با فرکانس بالا[9] در موش D2 منجر به کاهش نورون‌های دارای PV در نیمه پشتی[10] (فرکانس بالا) AVCN (دریافت کننده ورودی‌هایی از قسمت قاعده‌ای حلزون) می‌گردد. این تغییر نشان‌دهنده واکنش جبرانی نسبت به تنش فیزیولوژیک و تغییرات در تنظیم[11] کلسیم ایجاد شده با افت شنوایی حلزونی در این گونه است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که افت شنوایی به علت اختلال و آشفتگی در تنظیم کلسیم، منجر به تنظیم افزایشی پاروآلبومین می‌گردد و این واکنش با تقویت محیط آکوستیک می‌تواند تعدیل شود. از این رو می‌توان ادعا کرد که اگر افزایش[12] مزمن پروتئین‌های متصل شونده به کلسیم مرتبط با تاثیرات منفی بر فیزیولوژی عصبی باشد، در این صورت معکوس کردن این واکنش با درمان AAE ممکن است کاربردهای بالینی برای درمان پاسخ‌های مرکزی به اختلال شنوایی داشته باشد.[۲]

---

[1] Parvalbumin (PV)
[2] Calcium Binding Proteins (CBPs)
[3] Calbidin (CB)
[4] Calretenin (CR)
[5] Buffers
[6] Overload
[7] Posterior ventral cochlear nucleus
[8] Anterior ventral cochlear nucleus
[9] High frequency augmented acoustic environment(HAAE)
[10] Dorsal
[11] Regulation
[12] Up-regulation

ساز و کار اثر بر حلزون

افزایش فعالیت دستگاه شنوایی می‌تواند شرایط کلی بافت حلزونی را از طریق "تمرین" فیزیولوژیک، تنظیم افزایشی نوروتروفین‌ها و یا تسهیل مسیر حلزون-هسته حلزونی، بهبود دهد. به عبارت دیگر AAE به بقای بافت حلزونی کمک می-کند.[۱]

ساز و کار اثر بر AVCN

از آنجا که آسیب حلزونی پیش‌رونده همراه با از دست رفتن نورون‌های AVCN است، این فرضیه مطرح شده است که از دست رفتن نورون‌های مرکزی واکنشی ثانویه به محرومیت فیزیولوژیک و یا آناتومیک ورودی آوران است. در راستای این توجیه، بهبود افت شنوایی یا آسیب محیطی با AAE به همراه تحریک عصبی، با روند محرومیت مقابله خواهد کرد. اگر چه فرضیه‌ی "وابستگی به فعالیت/ activity-dependent" را می‌توان در توجیه مسئله به‌کار گرفت، ولی در حال حاضر ساز و کار مسئول در مرگ نورونی در AVCN یا کاهش آن با AAE شناخته شده نیست.[۱]

ساز و کار اثر AAE در تلفیق سلول‌های بنیادی

می‌دانیم که نشانه‌های مختص منطقه[۱] در تمایز عصبی و مهاجرت سلول‌های بنیادی جنینی نقش بسزایی دارند.[۶] برای مثال سلول‌های تلفیق شده به مغز، با ارائه محرک‌های بویایی، در مسیر قدامی[۲] حرکت می‌کنند تا به نورون‌های پیاز بویایی تمایز یابند.[۷] سلول‌های تلفیقی در محیط آکوستیک معمول، به‌طور پراکنده به اطراف نقطه تلفیق مهاجرت می‌کنند.[۸] می‌توان گفت AAE مهاجرت مختص شنوایی ایجاد می‌کند و AAE مناسب، با افزایش بیان فاکتور ۱ مشتق از استروما[۳] در عقده مارپیچی حلزون به لانه‌گزینی سلول‌های بنیادی داخل منطقه آسیب‌دیده شنوایی کمک می‌کند.[۹ و ۱۰]

عوامل تاثیرگذار بر نتیجه‌ی AAE

سن (تجربه در موش‌ها و دوره بحرانی)

افزایش فعالیت توسط یک تون یا محرک آکوستیک دارای الگو[۴] در حین تکامل، تغییراتی را ایجاد می‌کند که تا بزرگسالی ادامه دارد. محدوده زمانی ۱۱ تا ۱۳ روزگی در Rat به عنوان دوره بحرانی به منظور القاء تغییرات در کوک طیفی قشر شنوایی اولیه شناخته شده است. مواجهه با AAE مثل تکرار تون خالص در دوره بحرانی تاثیر عمیقی دارد و تا بزرگسالی هم ادامه پیدا می‌کند و نقشه قشری شنوایی برای فرکانس محرک AAE را افزایش می‌دهد. همچنین تجربه آکوستیک زودهنگام در هفته‌های آغازین شنوایی نیز جهت القا تغییرات طولانی مدت در ویژگی‌های پاسخ عصبی، ارزشمند است. مواجهه با نویز سفید یا باندگذر حین ۳ هفته نخست شروع شنوایی می‌تواند تغییرات مداوم در نقشه قشری القاء کند.[۱۱] برای مثال مواجهه Rat با تون خالص ۷ KHz حین دوره بحرانی شنوایی، تعداد نورون‌های کوک شده به ۷ KHZ را در قشر شنوایی اولیه افزایش می-دهد. این ساخت‌پذیری[۵] تکاملی تاثیرات طولانی مدتی بر درک حسی و رفتار حیوان دارد.[۱۲]

در مطالعات اخیر این نتیجه حاصل شده است که تجربه آکوستیک حتی پس از سپری شدن دوره بحرانی (هفته ۴ بعد از تولد) نیز می‌تواند تغییراتی در اندازه نورون‌های قشر شنوایی ایجاد کند. از این رو مطالعات بیشتری جهت شناخت حوادث پیچیده احتمالی در دوره‌های سنی مختلف در موش‌ها مورد نیاز است.[۱۲]

گونه موش‌ها

گونه یکی از عوامل مهم و تاثیرگذار در نتیجه حاصل از مواجهه حیوان با انواع AAE می‌باشد. آسیب‌پذیری بیش از حد گونه B6 به صوت و رخداد کم‌شنوایی ناشی از نویز[۶] حتی در مواردی که سطوح ایمن تحریکی ارائه شده است، از مواردی است که باید در تفسیر نتایج مدنظر قرار گیرد.[۱۳]

---

[1] Region specific cues
[2] Rostral
[3] Stromal Cell-Derived Factor-1(SDF1)
[4] Patterned Acoustic Stimulus
[5] Plasticity
[6] Noise Induced Hearing Loss (NIHL)

جنس و هورمون‌های جنسی

جنس نقش کلیدی در تعیین نتیجه مواجهه با AAE را دارد. هورمون‌های جنسی به عنوان عوامل موثر در این روند معرفی شده‌اند.[۱۴]

گفته می‌شود استروژن نقش حفاظتی در دستگاه شنوایی بازی می‌کند. موش‌های CBA ماده تا یائسگی[1]، شنوایی بهتری نسبت به نرها دارند، اما بعد از یائسگی کاهش شنوایی سریع‌تری مرتبط با سن در نشان می‌دهند.[۱۴] در موش‌های B6 ماده در ۳ ماهگی هیچ اختلافی بین دو جنس وجود ندارد، اما در ۹ ماهگی آستانه پاسخ‌های برانگیخته ساقه مغز[2] در ماده‌ها بالاتر از نرها است.[۱۳]

بنابراین می‌توان گفت در ماده‌ها بعد از یائسگی سطح استروژن بسیار پایین‌تر از نرها است و به همین دلیل دستگاه به مواجهه با نویز حساس‌تر است. از این رو در مطالعاتی که بر دستگاه شنوایی موش‌های مسن ماده انجام می‌گیرد، (از آنجا که موش‌ها بعد از یائسگی هستند) اغلب سطوح ایمن نویز AAE در آن‌ها آسیب‌رسان بوده و NIHL ایجاد می‌کند.[۱۳،۱۵]

در مجموعه مطالعاتی که تاثیر جنس و درمان AAE را بررسی می‌کنند، این نتیجه حاصل شده است که هورمون‌های جنسی مونث تاثیر منفی بر دستگاه شنوایی موش‌های مونث دارد[۱۶-۱۸] و آسیب ناشی از نویز را تشدید می‌کنند.[۱۳] برداشتن غدد جنسی[3] تا حدی تاثیر منفی مواجهه با AAE راکاهش می‌دهد، در حالی‌که در نرها وجود آندروژن تاثیر سودمندی بر نتیجه مواجهه با AAE دارد.[۱۸]

از این رو در مطالعات مواجهه با AAE، در موش‌های نر در مقایسه با موش‌های ماده تاثیر حفاظتی بیشتری در موارد آسیب به سلول‌های مویی داخلی[1] و خارجی[2]، کاهش آستانه‌های ABR (در نرها در محدوده فرکانسی وسیع‌تر)[۱۳،۱۷،۱۶] و نیز از دست رفتن نورون‌های هسته حلزونی شکمی-قدامی[4] دیده شده است.[۱۳]

تاکید بر این نکته ضروری است که فرضیه مطرح شده صرفا در مورد ارتباط هورمون‌ها در پاسخ به AAE آسیب‌رسان صادق است. چنانچه NIHL مطرح نباشد، هورمون‌های مونث ممکن است تاثیر حفاظتی بر شنوایی در انسان و جوندگان داشته باشند.[۱۳] اختلاف معنادار مشاهده شده بین موش‌های نر و ماده بدون هیچ‌گونه مواجهه، گواه این امر است. به این صورت که معمولا ماده‌ها شنوایی بهتری نسبت به نرها دارند[۱۵] و با افزایش سن، کم‌شنوایی مرتبط با سن در نرها شدیدتر می‌شود.[۱۴،۱۹]

از این رو، هنگام تفسیر تاثیر AAE در نرها و ماده‌ها، اختلاف بین گروه کنترل هم باید مدنظر قرار گیرد.

محتوای فرکانسی AAE

به منظور بررسی تاثیر محتوای فرکانسی AAE در افت شنوایی پیش‌رونده ژنتیکی در مطالعات مختلف از گونه‌های D2 و B6 استفاده شده است. این دو گونه، آسیب سلول‌های مویی حلزونی و سلول‌های عقده مارپیچی[5] را نشان می‌دهند که منجر به افت شنوایی پیش‌رونده می‌گردد.[۲]

در موش D2، افزایش آستانه شنوایی از ۳ هفتگی و در فرکانس‌های بالا آغاز می‌شود و از ۲ ماهگی، افت شنوایی در فرکانس-های بالا شدید می‌شود و آستانه‌های فرکانس‌های پایین نیز افزایش می‌یابد. در موش B6، پیشرفت افت شنوایی کندتراست، تا ۲ ماهگی شنوایی آن‌ها هنجار است و از ۹ ماهگی به‌ویژه در فرکانس‌های بالا کاهش شنوایی شدید می‌شود. در این گونه‌ها همزمان با تخریب حلزون، کاهش حدود ۲۰-۱۵٪ نورون‌های AVCN نیز رخ می‌دهد. بعد از حدود ۲ ماهگی در D2 و ۶ ماهگی در B6 کاهش نورونی کمی رخ می‌دهد.[۲]

چندین فرضیه برای از دست دادن نورون‌های AVCN در این گونه‌ها مطرح شده است که هرکدام به نحوی نقش ضروری محرومیت شنوایی را مطرح می‌کنند. به عبارت دیگر، کاهش یا حذف جزئی ورودی نورون‌های آوران از حلزون، منجر به

---

[1] Menopause
[2] Auditory Brainstem Responses (ABR)
[3] Gonadectomy
[4] Anterior Ventral Cochlear Nucleus (AVCN)
[5] Spiral Ganglion

محروم کردن نورون‌ها از عوامل تغذیه‌ای وابسته به فعالیت و یا سایر عوامل مهم برای سلامت نورون‌ها و در نهایت مرگ یا آسیب نورون‌ها می‌گردد. فرضیه این مطالعات مبنی بر این است که کاهش ورودی آوران از حلزون باعث تخریب AVCN می‌گردد، بنابراین حفظ و برگرداندن مجدد یا افزایش چنین ورودی توسط AAE باید تاثیر مثبت داشته باشد. به این صورت که درمان با AAE می‌تواند آسیب حلزون را کاهش دهد و همین باعث می‌شود صدای زمینه به تحریک نورون‌های AVCN ادامه دهد و سطوح هنجارتری از فعالیت سیناپسی را حفظ کند.[۲] به عبارت دیگر به نظر می‌رسد تغییرات تخریبی در AVCN موش‌ها (کاهش نورون‌ها) همراه با آسیب حلزونی پیش‌رونده واکنش ثانویه به محرومیت فیزیولوژیک یا آناتومیک ورودی آوران از حلزون آسیب‌دیده، باشد. از این رو کند کردن روند پیشرفت آسیب شنوایی با AAE، به همراه تحریک عصبی اضافی برانگیخته شده با AAE، روند محرومیت را خنثی می‌کند. این فرضیه با عنوان "activity-dependent" شناخته شده و بر این پایه است که افزایش فعالیت عصبی برانگیخته تاثیرات سودمندی خواهد داشت .در این فرضیه گفته می‌شود که طیف فرکانسی AAE، محل تاثیرات آناتومیک و فیزیولوژیک را تعیین می‌کند.[۲۰]

در مطالعات مختلف تاثیرات وابسته به فرکانس AAE بر قسمت‌های مختلف دستگاه شنوایی به اثبات رسیده است. در موش D2، تاثیر سودمند باند نویز AAE با محتوای فرکانس‌های بالا و پایین، مطابق با منطقه تونوتوپیک فرکانسی حلزون و AVCN و آستانه‌های ABR است.[۱] در بررسی آستانه ABR در موش D2، باند نویز فیلتر شده، باز هم AAE تاثیر وابسته به فرکانس را نشان می‌دهد.[۲۰] در موش C57BL/6J نیز AAE تاثیر مرتبط با فرکانس بر آستانه‌های ABR، سیتوکوکلئوگرام[۱] و ریخت‌شناسی[۲] AVCN دارد.[۱۷] در گربه‌ها، AAE تغییر آستانه ناشی از نویز را در فرکانس‌های مطابق از نظر طیفی[۳] بهبود می‌بخشد.[۲۲]

AAE فرکانس بالا (HAAE)

HAAE به کار رفته در این مطالعات معمولا شامل نویز وسیع باند یا باند نیم اکتاوی با فرکانس مرکزی ۲۰ KHz می‌باشد.[۲، ۲۰] لازم به ذکر است اگر چه در این مطالعات از اصطلاح HAAE استفاده شده است، اما نویز نیم اکتاو باندی با فرکانس مرکزی ۲۰ KHz، درمحدوده شنوایی موش، فرکانس بالا محسوب نمی‌شود.[۳] بر اساس نتایج مطالعات در زمینه‌ی نقشه تونوتوپیک در کالیکولوس تحتانی[۴] موش، مناطق فرکانسی موش‌ها تقریبا بدین صورت است: ۱۲ KHz>فرکانس پایین و ۲۴-۱۲ KHz فرکانس‌های میانی و ۲۴ KHz<فرکانس بالا.[۱۵]

در آزمایش با HAAE بر موش D2، افزایش کمتر آستانه‌های ABR در فرکانس‌های مرتبط با AAE، از دست رفتن کمتر سلول‌های مویی خارجی در منطقه تونوتوپیک فرکانس بالای حلزون و از دست رفتن نورونی کمتر و حجم بیشتر بافت باقی‌مانده در نیمه پشتی (فرکانس بالا) AVCN در مقایسه با گروه کنترل ملاحظه شد.[۱۳، ۲۰] تاثیرات مثبت HAAE بر AVCN، احتمالا با غلبه بر کاهش ورودی حلزونی به علت آستانه‌های پایین‌تر یا فعالیت آکوستیک بالاتر ناشی از HAAE، می‌باشد.[۲]

اگر چه استفاده از AAE وسیع باند در موش B6 تاثیر مثبت دارد[۲۱، ۱۷]، اما HAAE در این گونه بر خلاف گونه D2 باعث تشدید افت شنوایی فرکانس بالا و آسیب سلول‌های مویی و از دست رفتن نورون‌ها در AVCN می‌گردد.[۱۶، ۱۳] اگرچه شدت محرک به کار رفته در مطالعات آسیب‌زا نیست، اما مدت زمان طولانی در گونه آسیب‌پذیر، تاثیر منفی دارد.[۲، ۱۳]

در مطالعات انجام شده بر این گونه، روش درمانی HAAE باعث افزایش آستانه‌های ABR و نیز از دست رفتن سلول‌های مویی در مناطق فرکانسی بالاتر از فرکانس HAAE گردید. "افزایش آستانه‌های ABR "و "از دست رفتن سلول‌های مویی" می‌تواند نشان دهد که احتمالا NIHL مسئول آن است. AAE به کار رفته در این مطالعات فقط ۷۰ دسی بل SPL بوده است، اما گونه موش B6 نسبت به صداهای با شدت بالا، بسیار آسیب‌پذیر می‌باشد یعنی NIHL در آنها زودتر رخ می‌دهد.[۱۶، ۱۳]

[1] Cytocochleogram
[2] Morphology
[3] Spectral
[4] Inferior Colliculus

AAE فرکانس میانی (MAAE)[1]

نتایج یک بررسی نشان داد که درمان AAE با نویز باند فرکانس میانی (KHZ ۲۰ -۸) با شدت متوسط (dB SPL ۷۰) افت شنوایی پیش‌رونده را در گونه‌های مختلف بهبود می‌دهد. MAAE تغییرات تخریبی در بخش‌های حلزون و AVCN موش B6 و D2 را کاهش می‌دهد.[۱۷] لازم به ذکر است در موش B6 بخش میانی حلزون مقاوم‌ترین قسمت نسبت به تغییرات مرتبط با سن در این گونه است، از این رو بر خلاف سایر AAE ها، MAAE در این گونه تاثیر مثبت داشت، می‌توان گفت که تحریک MAAE در حلزون سالم ودر این گونه نه تنها آسیب ایجاد نمی‌کند، بلکه سودمند نیز هست.[۱۳]

AAE فرکانس پایین (LAAE)[2]

درمان فرکانس پایین شامل نویز با باند KHZ ۸-۲ می‌باشد. لازم به ذکر است این باند نویز محدوده فرکانسی را می‌پوشاند که در آنها افزایش آستانه در موش B6 در ۹ ماهگی نسبتا ملایم (حدود dB ۱۰) است. مواجهه این موش‌ها با نویز LAAE منجر به افزایش آستانه ABR در فرکانس‌های KHZ۲۴-۸ شد (فرکانس‌هایی که از نقطه قطع بالای طیف LAAE به سمت بالا گسترده شده‌اند). مشابه مورد ذکر شده در HAAE، افزایش آستانه‌های ABR در این گونه می‌تواند نشان دهنده‌ی رخداد NIHL باشد.[۱۳]

تاثیرات متناقض AAE بر AVCN

در موش نیز مشابه سایر پستانداران، فرکانس‌های بالا اندام کورتی را در منطقه قاعده‌ای حلزون تحریک می‌کنند که ورودی عصبی به منطقه پشتی AVCN را فراهم می‌کند و فرکانس‌های پایین‌تر مناطق راسی تری از حلزون را تحریک می‌کنند که ورودی به سطوح شکمی[3] تر AVCN را فراهم می‌کند. در واقع نوعی شیب تونوتوپیک پشتی-شکمی فرکانس بالا به پایین در AVCN وجود دارد. بنابراین می‌توان پیش‌بینی کرد که نویز AAE فرکانس بالا، پاسخ‌ها را در منطقه پشتی AVCN بر می‌انگیزد، اما تاثیرات معمولا به‌طور دقیق محدود به منطقه آناتومیک خاصی نمی‌باشد.[۲۰]

منحنی کوک تار عصب شنوایی دارای فرکانس ویژه[4] است که در آن حداقل آستانه وجود دارد. کوک در سطح آستانه معمولا کاملا تیز است، اما وقتی شدت محرک به بالای آستانه افزایش می‌یابد، تار عصبی به محدوده پهن‌تری از فرکانس‌های بالا و پایین CF پاسخ می‌دهد و رابطه بین فرکانس محرک و پاسخ نورون‌ها در AVCN در شدت‌های بالاتر محرک، مبهم می‌شود. به عبارت دیگر نقشه‌های دقیق مختص فرکانس فقط هنگامی به‌دست می‌آیند که محرک در سطح آستانه به کار رفته است. نویز AAE با شدت dB ۷۰ با فرکانس‌های بالا، محدوده وسیع‌تری از غشاء پایه[5] را نسبت به نقشه تونوتپیک تحریک می‌کند. بنابراین تطابق دقیق طیف AAE با نقشه فرکانسی ممکن نیست.[۲۰]

از سوی دیگر در موش D2 رابطه بین فعالیت شنوایی برانگیخته و محل آناتومیک در AVCN پیچیده است. به علت تخریب سلول‌های مویی و کاهش حساسیت فرکانس بالا در این گونه، نورون‌های AVCN پاسخ هنجاری به اصوات فرکانس بالا (KHz ۸۰-۳۲ یا بالاتر) نشان نمی‌دهند و این کیفیت عمدتا AVCN پشتی را متاثر خواهد کرد. تخریب زودهنگام حلزون و افت شنوایی، منجر به نوعی ساخت‌پذیری در AVCN با گسترش فرکانس‌های قابل شنیدن به بخش پشتی صورت می‌پذیرد. بنابراین فرکانس‌ها در محدوده KHz ۲۴-۱۶ با شدت۷۰-۵۰ دسی‌بل SPL نورون‌های سرتاسر AVCN پشتی را تحریک می‌کنند. نوع مشابهی از ساخت‌پذیری در پاسخ فرکانسی در IC موش D2 نیز شرح داده شده است.[۲۰]

تاثیرات سودمند در بافت پاسخ دهنده به AAE می‌تواند گاهی همراه با تاثیرات مخرب بر بافت نزدیک و مجاور تونوتوپیک باشد. یافته جالب در بعضی مطالعات بر موش‌های تحت درمان AAE، از دست رفتن شدید سلول‌های مویی داخلی و خارجی در انتهای قاعده‌ای حلزون و نیز از دست رفتن شدیدتر نورون‌های AVCN در منطقه انتهایی پشتی AVCN (منطقه تونوتوپیک بدون تحریک با AAE) است.[۱۷،۱] در بعضی موارد مناطق تونوتوپیکی از حلزون یا AVCN، که به‌طور حداقل با

[1] Mid Frequency Augmented Acoustic Environment (MAAE)
[2] Low Frequency Augmented Acoustic Environment (LAAE)
[3] Ventral
[4] Characteristic Frequency(CF)
[5] Basilar Membrane

AAE تحریک شده‌اند با تاثیرات منفی AAE مواجه خواهند شد. برای چنین مشاهداتی در AVCN فرضیه محدودیت منابع[1] به کار می‌رود که می‌توان آن را به حلزون هم تعمیم داد: هنگامی که آسیب در قاعده حلزونی رخ می‌دهد، نورون‌های AVCN یا سلول‌های مویی که در حالت هنجار به فرکانس‌های بالا پاسخ می‌دهند از گلوکز، اکسیژن و یا سایر مواد مهم برای بقای سلول محروم می‌شوند. ارائه AAE باعث ایجاد سطوح بالای سوخت و ساز در بافت تونوتوپیک پاسخ‌دهنده به طیف AAE می‌شود و این باعث ربودن متابولیت‌ها و سایر مولکول‌های سودمند (مثلا نوتروفین‌ها) و در نتیجه تشدید محرومیت بافت فرکانس بالا می‌گردد. به عبارت دیگر فرضیه محدودیت منابع عنوان می‌کند که بافتی که به علت آسیب قاعده حلزونی، محروم از فعالیت فیزیولوژیک است، می‌تواند با ارائه AAE به علت کمک به منطقه مجاور که مستقیما به AAE پاسخ می‌دهد بیشتر آسیب ببیند.[۲۰]

حساسیت شنوایی در پاسخ به AAE

نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهند که AAE زمانی می‌تواند سودمند باشد که اختلال شنوایی وجود داشته باشد[۲۳] و هنگامی‌که که شنوایی هنجار باشد این تاثیرات مشاهده نمی‌شوند.[۲۳، ۲۴] از سوی دیگر این سودمندی زمانی حاصل می‌شود که مواجهه با AAE قبل از رسیدن کم‌شنوایی به میزان شدید باشد، در غیر این‌صورت کاهش حساسیت شنوایی روند طبیعی خود را طی می‌کند.[۳۲، ۲۱، ۱]

۴-۶ این نکته را باید در نظر داشت که این متغیرها ممکن است با یکدیگر ارتباط متقابل داشته باشند. برای مثال هنگامی که موش B6 به میانسالی می‌رسد (۹ ماهگی)، عملکرد هورمون‌های مربوط به تخمدان[2] در ماده‌ها شروع به کاهش می‌کند و تاثیر آنها بر دستگاه شنوایی تغییر می‌یابد. در همین دوره، آسیب حلزونی ژنتیکی و افت شنوایی رخ می‌دهند و نحوه پاسخ دستگاه شنوایی به AAE را تغییر می‌دهند که به نوبه خود الگوی شکمی-پشتی[3] فعالیت عصبی برانگیخته شنوایی و سازمان‌دهی تونوتوپیک در AVCN را تغییر می‌دهند. در همان زمان درصدی از نورون‌های AVCN در این گونه بدون ارتباط با AAE از بین می‌روند. موش B6 یک ماهه تدریجا به یک موش ۹ ماهه نسبتا متفاوت حین دوره درمان AAE تبدیل می‌شود، بنابراین تعیین اینکه چگونه و چه زمانی عوامل مختلف در درمان AAE با یکدیگر رابطه متقابل دارند، دشواراست.[۱۳]

کاربردهای AAE

پیرگوشی

پیرگوشی یکی از متداول‌ترین بیماری‌های دوران کهنسالی است که تقریبا نیمی از افراد بالای ۷۴ سال را مبتلا می‌کند. علاوه بر افت شنوایی محیطی، پیرگوشی مرتبط با نقص‌های پردازش مرکزی شامل اختلال در پردازش محرکات مرکب (شامل گفتار) در نویز است. در حالی که فناوری سمعک ظاهرا می‌تواند به بسیاری از افراد مبتلا به پیرگوشی کمک کند تا ارتباط خود را در جامعه حفظ کنند، اما تعداد کمی از افراد مسن مبتلا به افت شنوایی (۲۰-۱۸ ٪) از سمعک استفاده می‌کنند. آمار پایین استفاده افراد مسن از سمعک می‌تواند به این دلیل باشد که تقویت ساده بعضی جنبه‌های محیط آکوستیک در کوتاه-مدت منجر به بهبود در ارتباط نمی‌شود. بیمارانی که برای مدت طولانی‌تر از سمعک استفاده می‌کنند، سود بیشتری هم می‌برند، چون به دستگاه شنوایی این امکان را می‌دهند تا با ورودی‌های جدید خو بگیرد. تحقیقات نشان می‌دهند که بیشترین سودمندی از سمعک، ۱۸-۱۳ هفته بعد از فیتینگ رخ می‌دهد. بنابراین می‌توان گفت که تجربه آکوستیک در نتیجه‌ی استفاده از سمعک می‌تواند تغییرات مغزی ساخت‌پذیر ایجاد کند. از این رو فرض بر این است که قرار گرفتن در محیط تحت تقویت آکوستیک نیز می‌تواند به شیوه مشابهی روند پیشرفت کم‌شنوایی ناشی از سن را تغییر دهد.[۱۵]

تاثیر بر دستگاه شنوایی

به منظور بررسی این پدیده مطالعات متعددی در گونه‌های مختلف حیوانی انجام گرفته است. در این مطالعات به منظور بررسی تاثیر تحریک آکوستیک مداوم و با شدت پایین بر تخریب حلزون و دستگاه عصبی مرکزی، موش‌ها را در

[1] Limited Resources
[2] Ovarian hormones
[3] Dorso-ventral

AAE(معمولا نویز وسیع باند با شدت دسی‌بل ۷۰ دسی‌بل SPL، مدت زمان ms ۲۰۰،در پالس ریت Hz ۲) به مدت حداقل ده روز تا یک سال قرار، دادند.[۲۶-۲۴] در این مطالعات، AAE همراه با ساخت‌پذیری عملکردی و ساختاری برجسته در موش‌های سالخورده بود. این تاثیرات با بررسی‌های متعددی که فعالیت ساختارهای محیطی و مرکزی را بررسی می‌کردند، ملاحظه شد. به عبارت دیگر مواجهه با نویز سطح پایین و ایمن در موش سالخورده توانایی تغییر عملکرد و ساختار شنوایی (در طول مسیر شنوایی از سلول‌های مویی خارجی[۱] تا آستانه رفتاری، آستانه ABR[۲۴] و تا سطح گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز[۱] در IC و قشر شنوایی اولیه[۲]، را دارد.[۲۱] مطالعات دیگری نیز تاثیر AAE را در موش‌های میانسال بررسی کرده‌اند و نشان دادند که ۱۳ هفته مواجهه شبانه با AAE افت شنوایی ناشی از سن را کاهش می‌دهد.[۲۷]

لازم به ذکر است موش CBA/CaJ به عنوان الگویی برای پیرگوشی با شروع دیرهنگام به کار می‌رود. زیرا این موش در بیشتر دوره زندگی خود شنوایی هنجار دارد و تخریب پیش‌رونده عملکرد شنوایی در دوره‌های آخر زندگی رخ می‌دهد. این الگو مشابه روندی است که اغلب انسان‌ها در کم‌شنوایی ناشی از افزایش سن با آن روبرو می‌شوند و از این رو موش CBA/CaJ انتخاب متداول در مطالعاتی است که تاثیر روند هنجار پیری بر دستگاه شنوایی را بررسی می‌کند.[۱۵]

ساز و کار عملکرد AAE در افراد مسن

GABA درتمامی دستگاه‌های حسی یافت می‌شود و نقش مهمی در شکل دادن پاسخ نورون‌ها دارد.[۱۵] در دستگاه‌های حسی کاهش ورودی محیطی منجر به کاهش عملکرد GABA می‌گردد و آسیب به آوران‌های حسی باعث تنظیم کاهشی عملکرد مرتبط با GABA می‌شود. دستگاه شنوایی نیز به شیوه مشابهی به کاهش ورودی محیطی پاسخ می‌دهد. سالمندی، به علت کاهش آرام و پیش‌رونده‌ی ورودی شنوایی به مغز، دستگاه GABA را در طول مسیر شنوایی تغییر می‌دهد. در سطح IC، کاهش سطوح GABA منجر به کاهش انتشار آن، کاهش سطح گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز[۳] و کاهش اتصال گیرنده-های GABA و آرایش مجدد پایانه‌های اکسونی می‌گردد. کاهش در انتقال عصبی GABA و نیز کاهش مرتبط با سن GAD 67,65 mRNA، می‌تواند منجر به تغییر در رمزگذاری سیگنال‌های آکوستیک درIC و AI افراد مسن گردد. تغییرات مرتبط با سن در فعالیت ورودی به کورتکس شنوایی اولیه، می‌تواند به عنوان محرکی برای تغییر در تولید GAD در کهنسالی عمل کند.[۱۵] در بعضی حیوانات (مثل موش‌ها) مواجهه با محیط تحت تقویت آکوستیک منجر به افزایش سطح GAD در IC و معکوس کردن بعضی از نقص‌های مرتبط با سن در دستگاه GABA در AI، می‌گردد. از این رو می‌توان گفت تجربه آکوستیک می‌تواند تخریب مرتبط با سن دستگاه GABA را تغییر دهد ویا حتی برعکس کند.[۱۵]

کم‌شنوایی ناشی از نویز

آماده‌سازی صوتی[۴] که برای اولین بار در دهه ۱۹۸۰ توصیف شد، روندی است که در آن مواجهه مکرر با نویز با سطح متوسط، مقاومت گوش را به مواجهه صوتی بعدی شدیدتر و آسیب‌رسان افزایش می‌دهد.[۲۸] موفقیت این روش در حفاظت از گوش داخلی در مقابل آسیب ایجاد شده با ضربه صوتی[۵] یا افت شنوایی ایجاد شده با عوامل ارثی[۶] اثبات شده است.[۲۹] چندین مکانیسم در حفاظت شنوایی ایجاد شده با آماده‌سازی صوتی نقش دارند، از قبیل فعال شدن آنزیم‌های آنتی اکسیدان[۷]، مهار آپوپتوزیس[۸]، افزایش فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز[۹] در دستگاه وابران جانبی[۱۰]، و فعال شدن گلوکوکورتیکوییدها[۱۱].[۳۰] مواجهه با همین سطح نویز غیر آسیب‌رسان، بعد از مواجهه با نویز آسیب‌رسان نیز میزان NIHL را کاهش می‌دهد.[۲۲ و ۳۱-۳۲]

[1] Glutamic Acid Decarboxylase (GAD)
[2] Primary Auditory Cortex (A1)
[3] Glutamic Acid Decarboxylase (GAD)
[4] Sound Conditioning
[5] Acoustic Trauma
[6] Hereditary Factors
[7] Antioxidant Enzymes
[8] Apoptosis
[9] Tyrosine Hydroxylase
[10] Lateral Efferent system
[11] Glucocorticoids

تاثیر نویز بر دستگاه شنوایی

تغییر آستانه دائم ناشی از نویز آسیب‌رسان بعد از مواجهه با نویز شدید به‌ویژه در فرکانس‌های بالا با قرار گرفتن در AAE، کاهش می‌یابد.[۱۵، ۲۲] تاثیر مثبت استقرار کوتاه‌مدت (فقط ۲۴ ساعت) در AAE، در مقایسه با محیط صوتی ساکت معمول، در خوکچه هندی معادل تقریبا ۱۰-۵ دسی‌بل بهبود آستانه در ABR و DPOAE[۱] است.[۳۱] این تاثیر در مورد AAE بلندمدت (بیشتر از ۳۵ روز) حدود ۴۵-۱۰ دسی‌بل تغییر در آستانه ABR است.[۲۲] کاهش آستانه DPOAE بعد از مواجهه با AAE، نشان‌دهنده‌ی این تاثیر حفاظتی درگیری بر سلول‌های مویی خارجی می‌باشد.[۳۱] کاهش تخریب به‌ویژه از نوع نکروتیک سلول‌های مویی خارجی، بعد از مواجهه با AAE، شاهد خوبی بر این امر است.[۳۳] از سوی دیگر تحریک صوتی بعد از آسیب آکوستیک در مقایسه با استراحت صوتی برای موهای حسی سلول‌های مویی داخلی نیز سودمند است.[۳۲]

به طور کلی می‌توان گفت محیط آکوستیک بعد از مواجهه با نویز آسیب‌رسان عامل مهمی در تعیین میزان افت شنوایی و آسیب سلول‌هایی مویی خارجی است. مطالعات بیشتر و کشف راهبردهای جدیدتر به منظور فهم ساز و کار حفاظتی AAE در NIHL جهت کاهش آسیب و نجات حلزون بعد از مواجهه با نویز آسیب‌رسان لازم است.[۳۳]

ساز و کار عملکرد AAE در زمینه NIHL

حفاظت جزئی از شنوایی در موارد به‌کارگیری AAE پس از رخداد NIHL ممکن است ناشی از تولید مجدد الیاف عصب شنوایی و موهای حسی سلول‌های مویی خارجی، بهبود جریان خونی موییینه[۲] در حلزون، یا انتشار عوامل رشد عصبی، باشد.[۲۲] ساز و کار احتمالی ممکن است مرتبط با افزایش در ظرفیت آنتی اکسیدانی در حلزون باشد.[۳۱] این ساز و کار بخشی از پدیده آماده‌سازی صوتی قبل از مواجهه است. سوخت و ساز گلوتاتیون[۳] (یک آنتی‌اکسیدان طبیعی داخلی) به عنوان خط دفاعی اصلی برای حفاظت سلول‌های مویی از تنش اکسیداتیو[۴] ایجاد شده با مواجهه نویزی، شناخته شده است. با آماده‌سازی صوتی قبل از مواجهه با نویز آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در حلزون نیز افزایش می‌یابند و می‌تواند به عنوان ساز و کار احتمالی در موارد به کارگیری AAE پس از رخداد NIHL نیز مطرح باشد.[۳۳]

کم‌شنوایی حسی عصبی پیش‌رونده

تغییر در نقشه تونوتوپیک قشر و زیر قشر

محیط آکوستیک تاثیر برجسته و دائمی در سطح قشر شنوایی دارد. مواجهه با AAE (مثلا یک تون خالص تکراری)، منجر به تغییرات دائم در نقشه قشری می‌گردد. منطقه موجود در نقشه قشر شنوایی و تعداد نورون‌های کوک شده به فرکانس محرک AAE، احتمالا افزایش می‌یابد.[۳۴-۳۷] در تئوری، تغییر مشاهده شده در کوک فرکانسی قشر شنوایی می‌تواند ناشی از تظاهر پیشخوراند[۵] تغییرات سیناپسی در مسیر بالارو قشر شنوایی (مثل هسته‌های ساقه مغز شنوایی) باشد.[۴۰-۴۲]

تجربه آکوستیک زودهنگام، کوک فرکانسی تونال را علاوه بر قشر شنوایی اولیه، در IC نیز تغییر می‌دهد.[۴۳] تغییرات تونوتوپیک مشابه قشر شنوایی اولیه (از قبیل افزایش فعالیت در برابر فرکانس مورد نظر و کاهش فعالیت به سایر محرک‌ها، پهن‌تر شدن کوک فرکانسی در محرک مورد نظر، ایجاد خوشه‌هایی اطراف آن محدوده فرکانسی و افزایش خوشه‌بندی بهترین فرکانس اطراف آن تون) در هسته مرکزی کولیکولوس تحتانی[۶] نیز بعد از AAE گزارش شده است.[۴۰، ۴۱، ۴۴، ۴۵] مطالعات تصویربرداری رزونانس مغناطیسی[۷] نیز از سازمان‌دهی مجدد نقشه تونوتوپیک مغز میانی شنوایی و افزایش حجم بافت در مغز میانی شنوایی در قسمت حساس به محرک حکایت دارند.[۴۲]

از سوی دیگر در سطح سیناپسی، تقویت طولانی‌مدت[۸] و تضعیف طولانی‌مدت[۱] در سطح ساقه مغز در هسته حلزونی پشتی[۲][۳۴، ۳۵] و مغز میانی در ICC[۳۶، ۳۷] در دستگاه شنوایی در حال تکامل دیده شده‌اند.[۱۱]

---

[1] Distortion Product Otoacoustic Emission
[2] Microcirculation
[3] Glutathione
[4] Oxidative Stress
[5] Feed-Forward
[6] Central Nucleus of Inferior Colliculus(ICC)
[7] Magnetic Resonance Imaging(MRI)
[8] Long Term Potentiation(LTP)

این اشکال ساخت‌پذیری پاسخ ممکن است نشان‌دهنده‌ی تغییرات اولیه‌ای در سطح ساقه مغز و مغز میانی باشد که منجر به تغییر دائم در سطح قشر بعد از تکامل می‌شود.[۱۱]

بررسی‌های اخیر نشان می‌دهد درحالی که مواجهه با تون، باعث افزایش دائم در نمایش قشری فرکانس مواجهه می‌گردد، تغییرات در نورون‌های IC محدود به باریک شدن گذرای پهنای باند کوک است. این نتایج نشان می‌دهد که سازمان‌دهی مجدد نقشه فرکانسی قشری که قبلا به اثبات رسیده بود، به تغییرات مشابه و یکسان در هسته‌های شنوایی زیرقشری وابسته نیست.[۴۳]

مشارکت‌های ساخت‌پذیری IC در سازمان‌دهی مجدد نقشه فرکانسی قشر کاملا آشکار نیست. تا به امروز مطالعات انجام گرفته در این زمینه پاسخ واضحی به این سوال که "آیا ساختارهای زیرقشری، به دنبال دستکاری تجربه آکوستیک زودهنگام، سازمان‌دهی مشابه قشر شنوایی اولیه را در نقشه تونوتوپیک خود نشان می‌دهند یا خیر" ارائه نکرده‌اند.[۴۳]

تغییر در بهره[۳]

مطالعات منطقه پاسخ فرکانسی[۴]، کاهش فعالیت گروه نورونی در معرض AAE در فرکانس محرک را نشان می‌دهند که نمایانگر افزایش آستانه است. در حالی که حساسیت آنها در برابر محرک‌های فوق آستانه‌ای افزایش می‌یابد. این ترکیب نشان دهنده‌ی تغییر در کنترل بهره در سطح ساقه مغز شنوایی است، چنان که تابع بهره شیب تندتری نسبت به حالت هنجار دارد.[۱۱]

ساز و کارهای تغییر کنترل بهره می‌تواند کاهش طولانی مدت در حساسیت (مثلا LTD)، یا عادت‌پذیری به محرک AAE در سطح آستانه باشد. از دست رفتن همزمان باندهای کناری مهاری نورون‌های IC و کاهش کلی مهار منجر به حساسیت بیش از حد نسبت به محرک فوق آستانه‌ای خواهد شد. در نتیجه تعداد نورون‌هایی که در ثبت‌های چند واحدی[۵] نقشه تونوتوپیک به محرک AAE پاسخ می‌دهند، افزایش می‌یابد. افزایش در تعداد یا پاسخ تطبیق یافته نورون‌ها نیز منجر به پاسخ‌های ABR با دامنه بزرگ‌تر در IC، یا هسته حلزونی[۶] می‌شود. دامنه‌های بزرگ و زمان تاخیر کوتاه امواج در ABR، نشان‌دهنده منبع جریان بزرگ‌تر هم در IC و هم در CN است.[۱۱]

تغییر در ریخت‌شناسی سلولی[۷] نورون‌ها

تحریک صوتی طولانی‌مدت نقشه‌های تونوتوپیک را در قشر شنوایی و نیز مغز میانی بازسازی می‌کند و منطقه فرکانسی محتوای نورون‌های پاسخ‌دهنده به تون مواجهه، معمولا به شیوه‌ی وابسته به فعالیت گسترش می‌یابد. به‌علاوه، ریخت‌شناسی سلولی نورون‌های هدایت شده با صوت نیز تغییر می‌یابد. نورون‌های قشری در معرض AAE در موش‌های Rat جوان، سیناپس‌های بیشتر و دندریت‌های بزرگ‌تری پیدا می‌کند. این درست عکس تغییر مشاهده شده در ریخت‌شناسی سلولی به دنبال محرومیت حسی است. برای مثال، در حیوانات ناشنوا، اندازه نورون‌های شنوایی ساقه مغز کوچک می‌شود و خارهای دندریتی کمتری نشان می‌دهند. همچنین بعد از محرومیت حسی تغییرات مشابهی در قشر شنوایی مشاهده می‌شود. در مغز بیماران مبتلا به دمانس[۸] و اسکیزوفرنیا[۹]، اندازه نورون‌ها، میدان دندریتی و چگالی سیناپسی در مقایسه با حالت هنجار کاهش می‌یابند. در پرندگان آوازخوان، اندازه نورون‌های کنترل کننده آهنگ، نوسان فصلی نشان می‌دهند و فرآیند توسط هورمون‌ها تنظیم می‌شود. در تومورها نیز سلول‌های در حال تقسیم، بزرگ‌تر هستند و سلول‌های بزرگ‌تر اسیدهای نوکلوئیک و فعالیت رونویسی بالاتری دارند. به طور خلاصه، همه یافته‌ها از وجود ارتباط قوی بین فعالیت و ریخت‌شناسی سلولی به‌ویژه اندازه نورونی حمایت می‌کنند.[۱۲ و ۴۶]

---

[1] Long Term Depression(LTD)
[2] Dorsal Cochlear Nucleus(DCN)
[3] Gain
[4] Frequency Response Area(FRA)
[5] Multi-Unit Records
[6] Cochlear Nucleus(CN)
[7] Cytomorphology
[8] Dementia
[9] Schizophrenia

مواجهه با AAE منجر به افزایش اندازه نورون‌ها در قشر شنوایی و ساقه مغز می‌گردد. افزایش قابل ملاحظه در اندازه نورون‌ها (۳۲ درصد) در قشر و افزایش بیشتر در مغز میانی، حکایت از تغییر قابل‌ملاحظه و همزمان در ریخت‌شناسی سلولی نورون‌ها در هر دو سطح قشر و ساقه مغز دارد. تاثیر مواجهه با صوت بر بزرگ شدن اندازه نورون‌ها و محل رخداد آن، در ساختارهای قشری و زیرقشری متفاوت است. چنین تغییرات افتراقی مواجهه صوت در مراکز شنوایی در سطوح قشری و زیرقشری را نمی‌توان به سادگی با تغییر ساده ناشی از فعالیت که در ساقه مغز زودتر رخ می‌دهد، نسبت داد، و ممکن است شامل عملکرد سایر ساختارها برای مثال دستگاه شنوایی نزولی باشد.[۱۲،۴۶]

پیوند سلول‌های بنیادی

اکثر نورون‌های عقده مارپیچی در حلزون، نورون‌های آوران شنوایی اولیه هستند و سیگنال‌ها را از گیرنده‌های شنوایی محیطی، (به عبارت دیگر سلول‌های مویی اندام کورتی) و از طریق عصب شنوایی به مغز می‌رسانند. بنابراین از دست رفتن آنها منجر به افت شنوایی حسی-عصبی شدید خواهد شد. برخلاف نورون‌های حرکتی محیطی و بعضی نورون‌های حسی، نورون‌های عقده مارپیچی بعد از تخریب، بازسازی نمی‌شوند. بنابراین تولید مجدد و جایگزینی این نورون‌ها می‌تواند یکی از گام‌های اساسی در بازگرداندن عملکرد شنوایی در افت شنوایی حسی-عصبی باشد.[۹]

در سال‌های اخیر روش درمانی جایگزینی سلول به منظور جایگزینی سلول‌های آسیب‌دیده داخل حلزون پستانداران معرفی شده است. محققان سراسر دنیا این بررسی‌ها را با تلفیق به داخل حلزون حیوان مبتلا به تخریب نورون‌های عقده مارپیچی انجام می‌دهند. نتایج نشان می‌دهند که نورون‌های عقده مارپیچی در مقایسه با حلزون محیط مناسب‌تری به منظور بقا و مهاجرت سلول‌های بنیادی به داخل بافت آسیب‌دیده و تمایز به نورون‌ها فراهم می‌کنند. با این وجود روش‌های افزایش مهاجرت عمده سلول‌های تلفیق شده و متعاقب آن برقراری ارتباطات سیناپسی اساسی بین سلول‌های خارجی و مسیر شنوایی میزبان هنوز مشکل عمده محسوب می‌شود.[۹]

تاثیر AAE در تلفیق سلول‌های بنیادی

محرک دارای تقویت آکوستیک، احتمال مهاجرت سلول‌های بنیادی تلفیق شده به سمت عقده مارپیچی را افزایش می‌دهد و در بازسازی نورون‌های عقده مارپیچی آسیب‌دیده بعد از تزریق سلول‌های بنیادی به داخل حلزون مشارکت می‌کند. AAE مطلوب، باعث افزایش تاثیر مثبت راهبردهای درمان سلولی می‌گردد و در نتیجه در آینده می‌تواند در تکامل الگوی درمانی کمک کند.[۱۰]

نتیجه‌گیری

افت شنوایی حسی-عصبی یکی از شایع‌ترین اختلالاتی است که میلیون‌ها انسان در سراسر جهان در هر سنی از آن رنج می‌برند و به شدت کیفیت زندگی افراد جوامع امروزی را متاثر می‌کند. محققان سراسر دنیا به دنبال راهکارهایی به منظور پیشگیری و یا مهار افت شنوایی ایجاد شده در افراد می‌باشند. بررسی‌های انجام شده در زمینه افت شنوایی نشان می‌دهد که در دو علت شایع و اصلی کم‌شنوایی حسی-عصبی، پیرگوشی و کم‌شنوایی ناشی از نویز، محل اصلی آسیب ارگان کورتی حلزون می‌باشد و در نهایت اختلال حسی ناشی از آسیب به ارگان کورتی، مکانیسم‌های مرکزی پلاستیسیتی ناهنجار را هم متاثر می‌کند و تغییراتی در شبکه‌های تحریکی و مهاری در مسیر شنیداری مرکزی رخ می‌دهد. یکی از راهکارهایی که به منظور مهار مکانیسم‌های ذکر شده صورت پذیرفته، مواجهه با سطوح آکوستیک تقویت شده می‌باشد. AAE نویز زمینه مرکب در سطحی است که به وضوح قابل شنیدن است، اما انقدر بلند نیست که تغییر آستانه ایجاد کند. مطالعات مختلف انجام شده در این زمینه تاثیر AAE را بر بسیاری از مکانیسم‌های آسیب دیده در انواع کم‌شنوایی های حسی-عصبی اثبات کرده‌اند، از قبیل بهبود شرایط کلی بافت حلزونی از طریق "تمرین" فیزیولوژیک، تنظیم افزایشی نوروتروفین‌ها و یا تسهیل مسیر حلزون-هسته حلزون، تغییر در تنظیم کلسیم ایجاد شده با افت شنوایی حلزونی، تغییر در سیستم GABA در سالمندی و افزایش در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در حلزون. این نکته را هم باید در نظر داشت که چندین عامل در تعیین تاثیر مثبت یا منفی و حتی خنثای AAE بر حلزون یا AVCN نقش دارند. این عوامل شامل سن، جنس و هورمون‌های جنسی،

محل تاثیر (حلزون یا AVCN)، محتوای فرکانسی AAE، سازمان‌دهی تونوتوپیک و حساسیت شنوایی در پاسخ به AAE می‌باشد.

فهم عوامل تعیین‌کننده میزان سودمندی AAE، کاربردهای واضحی در رابطه با استفاده از سمعک (که نوعی AAE محسوب می‌شود) یا کنترل نویز محیطی در افرادی دارد که در معرض خطر افت شنوایی هستند.[۱۲] در تجویز سمعک این احتمال وجود دارد که تقویت فرکانس‌های مناطق آسیب‌دیده حلزون بتواند تاثیرات محیطی و مرکزی (مثبت یا منفی) مشابه با موارد گزارش شده در تقویت محیط آکوستیک در مطالعات را داشته باشد.[۲۰]

منابع

1. Willott JF, Bross LS, McFadden S. Ameliorative effects of exposing DBA/2J mice to an augmented acoustic environment on histological changes in the cochlea and anteroventral cochlear nucleus. Journal of the Association for Research in Otolaryngology. 2005;6(3):234-43.
2. Willott JF, VandenBosche J, Shimizu T. Effects of a high-frequency augmented acoustic environment on parvalbumin immunolabeling in the anteroventral cochlear nucleus of DBA/2J and C57BL/6J mice. Hearing research. 2010;261(1):36-41.
3.Zhang W, Zhang F, Han Y, Liu H, Wang Y, Yue B, et al. Auditory stimulation modulates CXCL12/CXCR4 expression in postnatal development of the newborn rat cochlea. NeuroReport. 2015;26(12):681-7.
4.Willott J, Sundin V, Jeskey J. Effects of exposure to an augmented acoustic environment on the mouse auditory system. Handbook of Mouse Auditory Research: From Behavior to Molecular Biology: CRC Press; 2001. p. 205-14.
5.Ouda L, Druga R, Syka J. Changes in parvalbumin immunoreactivity with aging in the central auditory system of the rat. Experimental gerontology. 2008;43(8):782-9.
6.Harkany T, Andäng M, Kingma HJ, Görcs TJ, Holmgren CD, Zilberter Y, et al. Region-specific generation of functional neurons from naive embryonic stem cells in adult brain. Journal of neurochemistry. 2004;88(5):1229-39.
7.Fricker RA, Carpenter MK, Winkler C, Greco C, Gates MA, Björklund A. Site-specific migration and neuronal differentiation of human neural progenitor cells after transplantation in the adult rat brain. The Journal of neuroscience. 1999;19(14):5990-6005.
8.Chen Y, Qiu J, Chen F, Liu S. Migration of neural precursor cells derived from olfactory bulb in cochlear nucleus exposed to an augmented acoustic environment. Hearing research. 2007;228(1):3-10.
9.Zhang P-z, He Y, Jiang X-w, Chen F-q, Chen Y, Xue T, et al. Up-regulation of stromal cell-derived factor-1 enhances migration of transplanted neural stem cells to injury region following degeneration of spiral ganglion neurons in the adult rat inner ear. Neuroscience letters. 2013;534:101-6.
10.Zhang P-z, Cao X-s, Jiang X-w, Wang J, Liang P-f, Wang S-j, et al. Acoustical stimulus changes the expression of stromal cell-derived factor-1 in the spiral ganglion neurons of the rat cochlea. Neuroscience letters. 2014;561:140-5.
11.Oliver DL, Izquierdo MA, Malmierca MS. Persistent effects of early augmented acoustic environment on the auditory brainstem. Neuroscience. 2011;184:75-87.
12.Lu H-P, Chen S-T, Poon PW-F. Enlargement of neuronal size in rat auditory cortex after prolonged sound exposure. Neuroscience letters. 2009;463(2):145-9.
13.Willott JF, VandenBosche J, Shimizu T, Ding D-L, Salvi R. Effects of exposing C57BL/6J mice to high-and low-frequency augmented acoustic environments: Auditory brainstem response thresholds, cytocochleograms, anterior cochlear nucleus morphology and the role of gonadal hormones. Hearing research. 2008;235(1):60-71.
14.Guimaraes P, Zhu X, Cannon T, Kim S, Frisina RD. Sex differences in distortion product otoacoustic emissions as a function of age in CBA mice. Hearing research. 2004;192(1):83-9.
15.Turner JG, Parrish JL, Zuiderveld L, Darr S, Hughes LF, Caspary DM, et al. Acoustic experience alters the aged auditory system. Ear and hearing. 2013;34(2):151.
16.Willott JF, VandenBosche J, Shimizu T, Ding D-L, Salvi R. Effects of exposing gonadectomized and intact C57BL/6J mice to a high-frequency augmented acoustic environment: Auditory brainstem response thresholds and cytocochleograms. Hearing research. 2006;221(1):73-81.
17.Willott JF, Bross L. Effects of prolonged exposure to an augmented acoustic environment on the auditory system of middle-aged C57BL/6J mice: Cochlear and central histology and sex differences. Journal of Comparative Neurology. 2004;472(3):358-70.
18.Willott JF. Effects of sex, gonadal hormones, and augmented acoustic environments on sensorineural hearing loss and the central auditory system: insights from research on C57BL/6J mice. Hearing research. 2009;252(1):89-99.

19.Henry KR. Males lose hearing earlier in mouse models of late-onset age-related hearing loss; females lose hearing earlier in mouse models of early-onset hearing loss. Hearing research. 2004;190(1):141-8.
20.Willott JF, Bosch JV, Shimizu T, Ding D-L. Effects of exposing DBA/2J mice to a high-frequency augmented acoustic environment on the cochlea and anteroventral cochlear nucleus. Hearing research. 2006;216:138-45.
21.Willott JF, Turner JG. Prolonged exposure to an augmented acoustic environment ameliorates age-related auditory changes in C57BL/6J and DBA/2J mice. Hearing research. 1999;135(1):78-88.
22.Noreña AJ, Eggermont JJ. Enriched acoustic environment after noise trauma reduces hearing loss and prevents cortical map reorganization. The Journal of Neuroscience. 2005;25(3):699-705.
23.Willott JF, Turner JG, Sundin VS. Effects of exposure to an augmented acoustic environment on auditory function in mice: roles of hearing loss and age during treatment. Hearing research. 2000;142(1):79-88.
24.Turner JG, Willott JF. Exposure to an augmented acoustic environment alters auditory function in hearing-impaired DBA/2J mice. Hearing research. 1998;118(1):101-13.
25.Jeskey JE, Willott JF. Modulation of prepulse inhibition by an augmented acoustic environment in DBA/2J mice. Behavioral neuroscience. 2000;114(5):991.
26.Willott JF, Turner JG. Neural plasticity in the mouse inferior colliculus: relationship to hearing loss, augmented acoustic stimulation, and prepulse inhibition. Hearing research. 2000;147(1):275-81.
27.Tanaka C, Bielefeld EC, Chen GD, Li M, Henderson D. Ameliorative effects of an augmented acoustic environment on age-related hearing loss in middle-aged Fischer 344/NHsd rats. The Laryngoscope. 2009;119(7):1374-9.
28.Harris KC, Bielefeld E, Hu BH, Henderson D. Increased resistance to free radical damage induced by low-level sound conditioning. Hearing research. 2006;213(1):118-29.
29.Niu X, Canlon B. Activation of tyrosine hydroxylase in the lateral efferent terminals by sound conditioning. Hearing research. 2002;174(1):124-32.
30.Tahera Y, Meltser I, Johansson P, Salman H, Canlon B. Sound conditioning protects hearing by activating the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. Neurobiology of disease. 2007;25(1):189-97.
31.Niu X, Tahera Y, Canlon B. Protection against acoustic trauma by forward and backward sound conditioning. Audiology and Neurotology. 2004;9(5):265-73.
32.Fukushima N, White P, Harrison R. Influence of acoustic deprivation on recovery of hair cells after acoustic trauma. Hearing research. 1990;50(1):107-18.
33.Tanaka C, Chen G-D, Hu BH, Chi L-H, Li M, Zheng G, et al. The effects of acoustic environment after traumatic noise exposure on hearing and outer hair cells. Hearing research. 2009;250(1):10-8.
34.Zhang LI, Bao S, Merzenich MM. Persistent and specific influences of early acoustic environments on primary auditory cortex. Nature neuroscience. 2001;4(11):1123-30.
35.Chang EF, Merzenich MM. Environmental noise retards auditory cortical development. Science. 2003;300(5618):498-502.
36.de Villers-Sidani E, Chang EF, Bao S, Merzenich MM. Critical period window for spectral tuning defined in the primary auditory cortex (A1) in the rat. The Journal of neuroscience. 2007;27(1):180-9.
37.Zhang LI, Bao S, Merzenich MM. Disruption of primary auditory cortex by synchronous auditory inputs during a critical period. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002;99(4):2309-14.
38.Chang EF, Bao S, Imaizumi K, Schreiner CE, Merzenich MM. Development of spectral and temporal response selectivity in the auditory cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102(45):16460-5.
39.de Villers-Sidani E, Simpson KL, Lu Y, Lin RC, Merzenich MM. Manipulating critical period closure across different sectors of the primary auditory cortex. Nature neuroscience. 2008;11(8):957-65.
40.Poon PW, Chen X. Postnatal exposure to tones alters the tuning characteristics of inferior collicular neurons in the rat. Brain research. 1992;585(1):391-4.
41.Sanes D, Constantine-Paton M. The sharpening of frequency tuning curves requires patterned activity during development in the mouse, Mus musculus. The Journal of Neuroscience. 1985;5(5):1152-66.
42.Yu X, Sanes DH, Aristizabal O, Wadghiri YZ, Turnbull DH. Large-scale reorganization of the tonotopic map in mouse auditory midbrain revealed by MRI. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007;104(29):12193-8.
43.Miyakawa A, Gibboni R, Bao S. Repeated exposure to a tone transiently alters spectral tuning bandwidth of neurons in the central nucleus of inferior colliculus in juvenile rats. Neuroscience. 2013;230:114-20.
44.Grecova J, Bureš Z, Popelář J, Šuta D, Syka J. Brief exposure of juvenile rats to noise impairs the development of the response properties of inferior colliculus neurons. European Journal of Neuroscience. 2009;29(9):1921-30.
45.Bureš Z, Grecova J, Popelář J, Syka J. Noise exposure during early development impairs the processing of sound intensity in adult rats. European Journal of Neuroscience. 2010;32(1):155-64.

46.Lu H, Syka J, Chiu T, Poon PW. Prolonged sound exposure has different effects on increasing neuronal size in the auditory cortex and brainstem. Hearing research. 2014;314:42-50.