

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

پاتوفیزیولوژی و زوز ذهنی

سیروان نجفی

دانشجوی دکتری تخصصی شنوایی شناسی
دانشگاه علوم توانبخشی



Pathophysiology of Subjective Tinnitus: Triggers and Maintenance

Haúla Faruk Haider^{1*}, Tijana Bojčić², Sara F. Ribeiro¹, João Paço¹, Deborah A. Hall^{3,4,5,6} and Agnieszka J. Szczepek^{7*}

¹ ENT Department, Hospital Cuf Infante Santo – NOVA Medical School, Lisbon, Portugal, ² Laboratory of Radiobiology and Molecular Genetics, Vinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, Belgrade, Serbia, ³ NIHR Nottingham Biomedical Research Centre, Nottingham, United Kingdom, ⁴ Hearing Sciences, Division of Clinical Neuroscience, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom, ⁵ Queen's Medical Centre, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, United Kingdom, ⁶ University of Nottingham Malaysia, Semenyih, Malaysia, ⁷ Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

مقدمه

- **وزوز** بیانگر درک کاذب صوت در سر یا گوش (ها) بدون وجود خارجی است.
- عوامل **اتولوژی** و **غیر اتولوژی** در ایجاد وزوز ممکن است سهیم باشند
- حدود **۷۰ میلیون** نفر در اروپا و بیش از **۵۰ میلیون** نفر در ایالات متحده مبتلا به وزوز گوش هستند که حاکی از شیوع بالای این اختلال دارد.
- وزوز گوش را می توان از حیث این موارد طبقه بندی کرد:
 - **نوع وزوز** (ذهنی، عینی)
 - **مدت زمان ابتلا** (حاد، تحت حاد، مزمن)
 - **جنبه روانشناختی** (جبران شده، جبران نشده)

مقدمه

- مارتینز (۲۰۱۰) : ۳۰٪ افراد مبتلا به وزوز علت مشخصی ندارند
- دیویس (۲۰۰۰) : ۹۰٪ افراد مبتلا به وزوز گوش دارای کم شنوایی هستند
- مارتینز (۲۰۱۰) : شایع ترین اختلال همراه وزوز گوش **کم شنوایی (پیرگوشی، NIHL)**

مدل های حیوانی وزوز

- از مدل های **حیوانی** در خصوص بررسی وزوز استفاده می شود.
- برای ایجاد وزوز در حیوانات آزمایشگاهی (نظیر رت) از ارائه **نویز** و یا تزریق **سالیسیلات** ها یا داروهای **اتوتوکسی** استفاده می گردد
- اصلی ترین چالش : **فقدان نمونه حیوانی استاندارد برای وزوز**
- سالیسیلات باعث وزوز **موقت** (تا ۵ روز) و ارائه نویز باعث وزوز **طولانی تر** (تا ۷ هفته)
- ✓ نمونه های حیوانی بیانگر نقش **آسیب محیطی** (کم شنوایی) در ایجاد وزوز می باشد
- ✓ یافته های تصویربرداری انسان بیانگر نقش بخش های **مرکزی تر** (تالاموس و قشر شنوایی) در تداوم و ماندگاری وزوز می باشد

مکان های مربوط به منشا وزوز

- یکی از پرسش های بسیار بنیادی و مهم در خصوص وزوز، **مکان دقیق** ایجاد کننده وزوز می باشد که البته محدوده ای وسیع از **مجرای شنوایی تا قشر** را در بر گیرد.

- اولین دیدگاه ها در خصوص منشا وزوز، به **منشا حلزونی** برمی گردد (با توجه به رابطه میان مشخصات سایکواکوستیک وزوز با آستانه شنوایی فرد)



ایراد اصلی این روش آن است که در برخی موارد حتی با قطع عصب شنوایی، همچنان صدای وزوز وجود دارد!

پس نظر می رسد منشا وزوز بیشتر مرکزی (و نه محیطی) باشد

مکان های مربوط به منشا وزوز

- دیدگاه های امروزی در خصوص منشا وزوز عمدتاً مبتنی بر وجود ارتباط و تعامل پیچیده میان بخش های مرکزی و محیطی شنوایی می باشد
- وزوز را می توان به عنوان یک پاتولوژی ترکیبی پلاستیستی عصبی در نظر گرفت:
 ۱. **بخش مولکولی** (آسیب بخش محیطی نظیر OHC که منجر به شروع وزوز می شود)
 ۲. **بخش سیستمی** (آسیب بخش مرکزی که باعث ماندگاری وزوز می شود)

مکان های مربوط به منشا وزوز

• نورنا (۲۰۱۵) انواع وزوز را بصورت زیر ارائه کرد:

۱. وزوز **حلزونی** (فعالیت گذرا در گوش داخلی که در مسیر شنوایی حرکت کرده و باعث درک از وزوز می گردد)

۲. وزوز **مرکزی وابسته به عوامل محیطی** (وابسته به ایجاد فعالیت خودبخودی حلزون)

۳. وزوز **مرکزی مستقل از عوامل محیطی** (وزوزی که مستقل از فعالیت خودبخودی حلزون می باشد)

مکانیسم های سلولی

- آسیب حلزون شامل آسیب OHC، سیناپتوپاتی و از بین رفتن BM می باشد.
- این مکانیسم ها منجر به کاهش خروجی عصبی از حلزون به مغز می شود که این مساله می تواند باعث ایجاد مکانیسم های جبرانی در مغز گردد.

موقعیت غشای سقفی

- به دنبال ارائه نویز شدید (نظیر **ضربه صوتی**)، ممکن است تغییر در موقعیت غشای سقفی ایجاد شود که این مساله می تواند باعث **وزوز حاد** گردد.
- به دنبال ضربه صوتی، **بخش rootlet استریوسیلیا** دستخوش تغییر شده و باعث افزایش غیرمنتظره فعالیت خودبخودی حلزون می شود.
- به دنبال آسیب OHC یا استریوسیلیا، **دپولاریزیشن مداوم IHC** ایجاد می شود که باعث تغییر در موقعیت غشای سقفی می شود.

OHC

- عامل پاتوفیزیولوژی دیگر وزوز، آسیب به OHC و استریوسیلیا می باشد که معمولا در اثر در معرض نویز قرارگرفتن ایجاد می شود.
- نویز شدید در ابتدا باعث آسیب به OHC (ابتدا در استریوسیلیا) و سپس IHC می شود.

IHC و گیرنده های NMDA حلزون

- گیرنده های **NMDA** نقش مهمی در وزوز ناشی از نویز ایفا می نمایند.
- در نمونه های حیوانی، داروهایی که تاثیر **آنتاگونیست** روی گیرنده های NMDA داشته باشد باعث جلوگیری از وزوز می شود (این گیرنده ها عمدتاً در بخش مدیولار IHC و در فیبرهای با SR پایین هستند).
- افزایش سطوح گلوتامات باعث فعالسازی NMDA شده که منجر به **افزایش ترشح Ca** به دندريت گانگلیون مارپیچی می گردد. این فعالیت بیش از حد گیرنده NMDA و افزایش ترشح Ca منجر به ایجاد **کم شنوایی** و یا **وزوز** می گردد.
- گیرنده های NMDA در زمینه **پلاستیستی عصبی**، پردازش های زمانی و شروع اختلال نقش مهمی دارند

افزایش پتانسیل اندوکوکلئار (EP)

- EP نقش مهمی در فرآیند تبدیل سیگنال های شنوایی ایفا می نماید و مرتبط با غلظت بالا K در اندولنف بوده و نیز فعالیت خودبخودی حلزون می باشد.
- افزایش EP باعث **دیپولاریزیشن IHC** می گردد. این مساله باعث ترشح گلوتامات و دیپولاریزیشن فیبرهای عصبی حلزون می شود.
- تنظیم EP وابسته به **OHC** (از طریق کانال تبدیلی) می باشد.
- در اثر **ضربه صوتی**، احتمال باز شدن کانال های تبدیلی کاهش می یابد که در نتیجه باعث افزایش EP و در نهایت ایجاد وزوز گوش می شود.

سیناپتوپاتی حلزون

- برخی از افراد مبتلا به وزوز دارای **شنوایی هنجار** هستند.
- مطالعات حیوانی نشان داده است که در اثر آسیب صوتی یا افزایش سن، **سیناپس مابین IHC و فیبر عصب شنوایی** از بین می روند.
- در انسان نیز چنین وضعیتی ممکن است رخ دهد که به آن "**کم شنوایی مخفی** یا **HHL**" می گویند، زیرا از طریق ادیومتری مرسوم قابل تشخیص نیستند.
- وضعیتی را تصور کنید که به یک **کنسرت موسیقی** می روید و تا چند ساعت پس از آن از ممکن است وزوز گوش را تجربه کنید اما به مرور بعد از چند ساعت بهبود می یابد (هر چند در برخی موارد این قضیه روی نمی دهد)

سیناپتوپاتی حلزون

• دلیل:

ترشح بیش از حد گلوتامات از سیناپس های ribbon (مربوط به IHC ها) می باشد که باعث التهاب دندریت ها شده و در نتیجه یک قطعی جزئی بین IHC و فیبرعصبی صورت می گیرد. گوش این اجازه را می دهد تا پایانه های عصبی مجدد به سمت سلول های حسی رشد کرده و مجدد ارتباط را برقرار نمایند.

• اگر به هر دلیلی این قضیه ناقص رخ دهد سیناپتوپاتی ایجاد شده و فرد وزوز را مداوم احساس خواهد کرد.

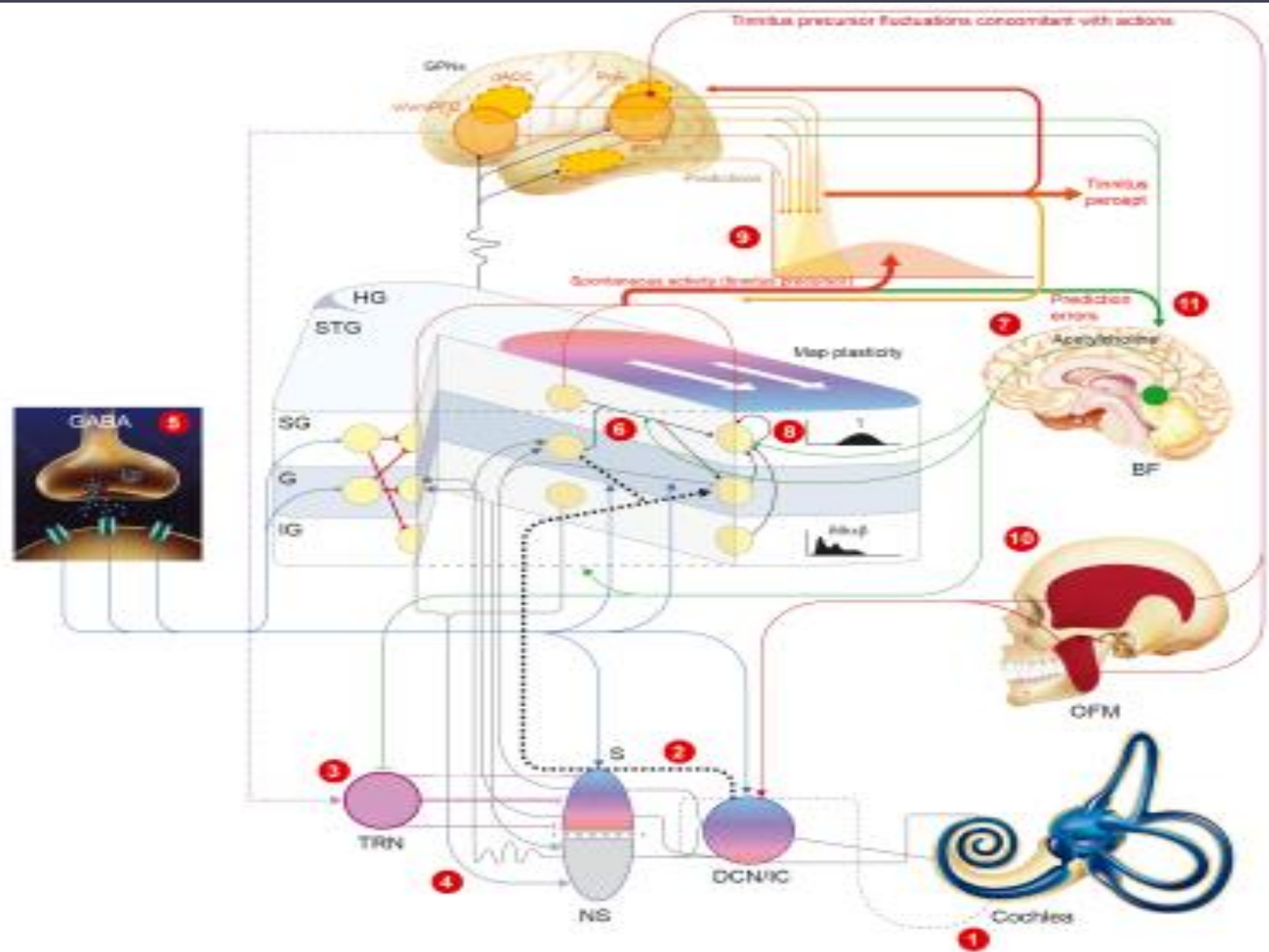
• شاخص سیناپتوپاتی: فرد مبتلا به وزوز شنوایی هنجار که دامنه موج I کوتاه تری دارد

مکانیسم های دخیل در ماندگاری وزوز گوش

- استفاده از سمک و کاشت حلزون باعث بهبود وزوز گوش در **۵۰٪** افراد و حتی حذف کامل آن در **۲۰٪** موارد می شود. دلیل اصلی این مسئله را می توان به بازیابی (هر چند مختصر) خروجی حلزون ربط داد.
- برخی بر این باورند که **آسیب حلزون** عامل اصلی وزوز است (ارتباط بین فرکانس وزوز با الگوی کم شنوایی)
- در اثر آسیب سلول های مویی حلزون (بخصوص OHC)، کاهش خروجی حلزون رخ خواهد داد که مبنای **تئوری Discordant** است.
- بر اساس این تئوری، DCN ورودی تحریکی از IHC سالم دریافت می کند اما ورودی مهاری از OHC آسیب دیده دریافت نمی کند، در نتیجه **عدم مهار** شاهد افزایش فعالیت خودبخودی در دستگاه شنوایی مرکزی خواهیم بود.

مکانیسم های دخیل در ماندگاری وزوز گوش

- این تئوری بر اساس مدل بهره مرکزی نشان می دهد که چرا برخی افراد با شنوایی هنجار در ادیومتری ، وزوز گوش دارند (چون آسیب OHC حتی تا ۳۰ درصد باعث شنوایی هنجار می گردد)!
- کاهش خروجی حلزون که باعث افزایش فعالیت خودبخودی دستگاه شنوایی مرکزی می شود با عناوین مختلفی نظیر بازنمایی بیش از حد، بیش فعالی و افزایش شلیک عصبی خودبخودی شناخته می شود که می تواند عامل اصلی وزوز باشد (شکل ۲)
- این قضیه باعث درک کاذب صدا در فرکانس دچار کم شنوایی شده و در نتیجه فرد صدای وزوز گوش را درک می کند.

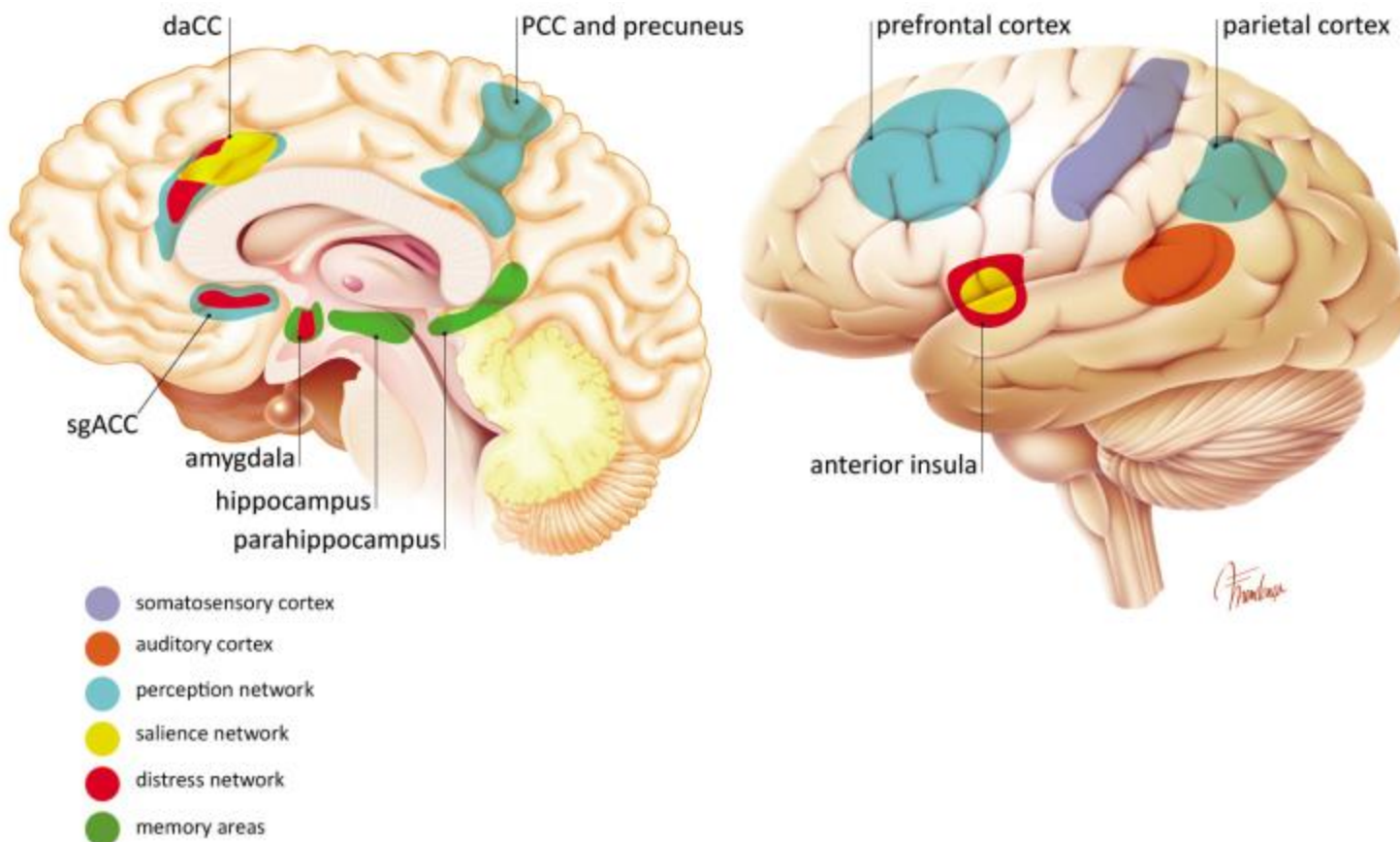


- 1 Deafferentation
- 2 Spontaneous ascending activity
- 3 Deficient noise cancelling
- 4 (Thalamo) cortical coherence
- 5 GABA-ergic deficiency
- 6 Enhanced lateral communication
- 7 Cholinergic excess
- 8 Persistent prediction errors
- 9 Silence prediction over-ridden
- 10 Cross-modal interactions
- 11 Reinforcement through attention

- Tonotopy
- Cell body
- Excitatory connection
- - - Inhibitory connection
- Reduced activity
- Reduced/increased activity
- ~ Delta/theta coherence
- Synchronous projections
- Cut-away section for display

مکانیسم های دخیل در ماندگاری وزوز گوش

- درگیری صرف **دستگاه شنوایی** نمی تواند تمامی علائم و عوارض وزوز را توجیه نماید.
- فعالیت های غیر هنجار در نواحی نظیر **قشر پیشانی** و **دستگاه لیمبیک** علت اصلی احساس ناخوشایندی یا درماندگی نسبت به وزوز می باشد.



مکانیسم های مرکزی دخیل در وزوز گوش

- مکانیسم جبرانی که در دستگاه عصبی مرکزی رخ می دهد، تحت عنوان **پلاستیسیته هوموستاتیک** شناخته می شود. به زبان ساده یعنی آنکه نورون های شنوایی درون مغز اتصالات سیناپسی خود را به نحوی مشابه وضعیت عادی و بدون آسیب منطبق می سازند.
- وزوز باعث نوعی بیش فعالی در نورون های **PVCN، DCN، IC** و حتی **لوب پارافلوکوس مخچه** می شود.
- فرضیه دیگر در خصوص وزوز، به نقش **قشر شنوایی** در وزوز اشاره دارد که بر این اساس در مواردی که فرد همراه با وزوز کم شنوایی دارد، نوعی بازسازماندهی قشری اتفاق می افتد که بیانگر آن **بازنمایی بیش از حد فرکانس وزوز در قشر شنوایی** می باشد

مکانیسم های مرکزی دخیل در وزوز گوش

- مقایسه mapping پایگاه ها (hubs) قشری در افراد مبتلا به وزوز **متفاوت** از افراد هنجار می باشد.
- مطالعات نشان داده که **دامنه موج گاما** (بالتر از ۳۰ هرتز) ناحیه تمپورال افراد مبتلا به وزوز دچار نوعی بیش فعالی می باشد.
- نکته جالب توجه آن است که زمانی به فرد مبتلا به وزوز نویز فرستاده می شود و **CRI** رخ می دهد؛ امواج دلتا، تتا و گاما سرکوب می شود.
- اما زمانی که **Rebounded** صورت می گیرد؛ این امواج دستخوش تغییر نمی شوند!
- بطور کل می توان نتیجه گرفت که **تقریبا تمامی هسته های** موجود در مسیر شنوایی، به نحوی در ایجاد یا ماندگاری وزوز دخیل هستند.