مرکز تخصصی نیوشا
ارزیابی و درمان اختلالات شنوایی
www.newsha.ir

مرکز تخصصی نیوشا
ارزیابی و درمان اختلالات شنوایی
www.newsha.ir

عنوان: نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی

تهیه و تدوین: گروه علمی موسسه دانش بنیان نیوشا

سال انتشار: ۱۳۹۴

تهران - انتهای خیابان امام خمینی (سیه غربی)
نرسیده به بزرگراه یادگار امام - پلاک ۱۳۸۶
تلفن: ۶۰-۶۶۸۴۵۹۵۹ تلفکس: ۶۶۸۳۰۴۰۹

تعریف، مکانیزم های درگیر، مشخصات بالینی، راهبری ادیولوژیک

۱. مقدمه

نوروپاتی/ ناهمزمانی (AN/AD)[1]، اختلال جدیدی نیست، بلکه در سال های اخیر، امکان بررسی دقیق تر و درک بهتر آن، امکان پذیر شده است. نوروپاتی شنوایی، نوعی نقص شنوایی است که در آن سلول های مویی خارجی (OHCs) یا دستگاه تقویت حلزون سالم است، در حالی که هدایت عصبی در مسیر شنوایی آسیب دیده است (۱،۲). این وضعیت (یا دیگر وضعیت های با مشخصات بالینی مشابه) تقریبا ۷ درصد کم شنوایی های دایمی دوران کودکی و درصد قابل توجهی از نقایص شنوایی بزرگسالان (که هنوز مقدار آن به درستی تعیین نشده است) را شامل می شود (۳). مقاله حاضر به مشخصات بالینی همراه با این اختلال، مکانیزم های مختلف محتمل در بروز آن، نقایص درکی ناشی از این اختلال، و راهبری ادیولوژیک آن پرداخته می شود.

۲. مشخصات نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی

یافته های بالینی توصیف کننده نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی شامل: مشاهده عملکرد سلول های مویی خارجی (OHC) و یا پاسخ کوکلئار میکروفونیک (CM)، و عدم ثبت فعالیت عصبی برانگیخته در سطح عصب هشت

1- Auditory neuropathy/auditory dys-synchrony

(پتانسیل عمل مرکب/CAP)[2] و ساقه مغز (پاسخ شنوایی ساقه مغز/ ABR) است (شکل-۱). بر این اساس، نمای الکتروفیزیولوژیک اختلال، ورای حلزونی است، اما محل دقیق آسیب و مکانیزم های وقوع آن، هنوز به درستی روشن نشده است. از دیگر مشخصات بالینی همراه با AN/AD می توان به وجود کم شنوایی دایمی یا نوسانی به درجات مختلف، یافته های رادیولوژیک طبیعی، فقدان رفلکس صوتی عضله گوش میانی، و درک گفتار ضعیف تر از آستانه های شنوایی رفتاری در ادیوگرام، اشاره نمود. در کل، در فرد مبتلا به نوروپاتی شنوایی، تمام نشانه های زیر مشاهده می شود:

۱. امتیاز بازشناسی گفتار ضعیف که با آستانه های شنوایی بیمار همخوانی نداشته (درک کلمات ضعیف تر از آنچه از ادیوگرام انتظار می رود)، و به ویژه در حضور نویز، بدتر می گردد.

- کودکانی که در برنامه توانبخشی شنوایی و گفتار، علیرغم پروتکل درمانی مناسب، پیشرفت مورد انتظار را نشان نمی دهند، می توانند مشکوک به نوروپاتی شنوایی باشند.

۲. فقدان رفلکس آکوستیک (همان سویی و دگرسویی)، و عدم ثبت ABR (در اکثر مواقع) یا نتایج غیر طبیعی آن.

۳. شواهد مبنی بر عملکرد طبیعی حلزون، و ثبت OAE در اکثر افراد مبتلا.

کاهش حساسیت شنوایی می تواند در اثر اختلال در مناطق مختلف راه های شنوایی محیطی و مرکزی ایجاد شود. رایج ترین نوع کم شنوایی دایمی در نتیجه آسیب حلزون به وقوع می پیوندد، و می تواند به کاهش یا بد عملکردی سلول های مویی داخلی (IHC)، کاهش یا بد عملکردی تقویت کننده های حلزونی (OHC ها که حساسیت شنوایی را در حدود ۴۰-۳۰ dB بهبود می بخشند)، و یا از بین رفتن نیروی محرکه[3] IHC ها با عنوان پتانسیل

2- Compound action potential
3- Driving force

داخل حلزونی[۴] (۴) مربوط باشد. نقایص شنوایی در سطح حلزون با عناوین مختلف کم شنوایی حسی، گوش داخلی، سلول مویی، حلزونی، و حسی- عصبی شناخته می شود. مورد آخر به این امر اشاره دارد که در برخی کم شنوایی های حلزونی ممکن است بخش های عصبی (برای مثال در اثر محرومیت حسی) نیز درگیر شده باشند.

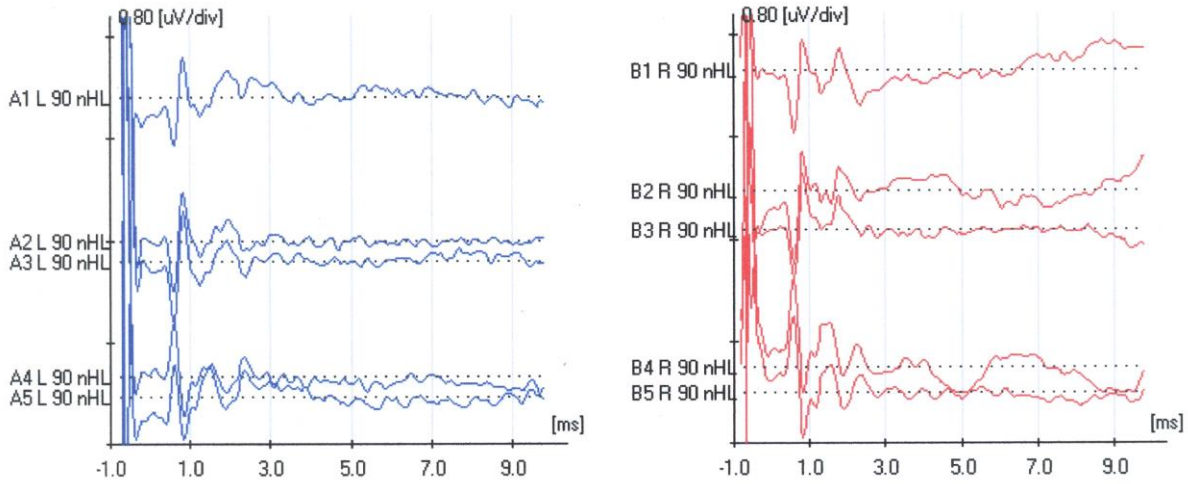
نقص شنوایی می تواند در اثر اختلال در انتقال سیگنال های عصبی در مسیر شنوایی یا اختلال در پردازش این سیگنال ها در ساقه مغز نیز ایجاد شود. این نقایص می توانند علایمی مشابه نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی ایجاد نمایند که تا زمان زمان دستیابی به ابزار ثبت پاسخ های پیش عصبی، افتراق آنها از اختلالات با منشای حلزونی، دشوار بود. امروزه با در اختیار داشتن اندازه گیری های فیزیولوژیک پیش عصبی مانند کوکلئار میکروفونیک (CM) و گسیل های صوتی- گوشی (OAE) در کنار ثبت پاسخ های عصبی شامل CAP و ABR می توان در افراد با عملکرد طبیعی حلزون (سلول های مویی خارجی)، اختلال هدایت عصبی را مورد مطالعه قرار داد.

۲-۱. پاسخ شنوایی ساقه مغز (ABR)

ABR از فعالیت راه های شنوایی در محدوده زمانی ۱۵-۱۰ ms ابتدایی پس از ارایه محرک، ثبت می گردد. این پاسخ شامل هفت قله مهم است که معمولا قلل مثبت در بالای محور افقی رسم شده و با اعداد رومی شماره گذاری می شوند. مولدهای عصبی مسئول پاسخ ABR هنوز به روشنی مشخص نشده اند. بر اساس اطلاعات موجود، به نظر می رسد امواج I و II، پتانسیل های عمل مرکبی (CAP) هستند که اولی از بخش دیستال عصب هشت و

4- Endocochlear potential

دومی از بخش پروگزیمال عصب، ثبت می گردد (۵،۶). دیگر امواج ABR، مولدهای چندگانه داشته و به نقش زیتون فوقانی، لمنیسکوس جانبی، و کالیکولوس تحتانی در تولید آنها اشاره شده است (۹-۷).



شکل-۱. ثبت ABR با محرک کلیک در سطح شدت ۹۰ dB nHL از یک کودک ۶ ساله مبتلا به AN/AD با کم شنوایی در حد شدید تا عمیق. در هر دو گوش، سه موج ابتدایی با قطبیت/پلاریته منفی (Rarefaction) و دو موج آخر با قطبیت مثبت (Condensation) ثبت شده است. با تغییر قطبیت محرک، فاز پاسخ کوکلئار میکروفونیک (CM) معکوس گردیده است (مرجع: مولف).

۲-۱-۱. ABR در افراد با شنوایی طبیعی و کم شنوایی های حسی- عصبی

بیش از ربع قرن است که از آزمایش ABR به طور گسترده برای هر دو اهداف تشخیصی و غربالگری شنوایی استفاده می شود. در افراد با شنوایی طبیعی، امواج ABR تکرارپذیر و معتبری در پاسخ به محرکات صوتی کلیک و تون انفجاری در سطح شدت ۱۰-۲۰ dB nHL قابل ثبت است (۱۲-۱۰). در صورت وجود کم شنوایی قابل توجه، ارتباط نزدیک و مشخصی بین سطح شنوایی و آستانه ABR قابل مشاهده است (۱۶-۱۳، ۱۰). در هر دو مطالعات انجام شده روی کودکان و بزرگسالان، متوسط اختلاف بین آستانه رفتاری و آستانه به دست آمده با ABR، برابر یا کمتر از ۱۰ dB گزارش شده است.

با توجه به ارتباط نزدیک بین آستانه های ABR و ادیوگرام رفتاری در افراد با شنوایی طبیعی و در کم شنوایی های حسی- عصبی، با اطمینان معقولی امکان پیش بینی ادیوگرام بر اساس نتایج ABR وجود دارد. در آستانه گیری با ABR، معمولا آستانه ها به میزان ناچیزی بالاتر برآورد می گردد، و عدم ثبت پاسخ در حداکثر سطح شدت ارایه محرک (تقریبا ۱۰۰ dB nHL با محرک کلیک و۱۱۰-۱۰۰ dB nHL با محرک تون انفجاری)، با آستانه های شنوایی رفتاری در حد شدید تا عمیق معادل است (۱۷،۱۸).

۲-۱-۲. ABR در نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی

در افراد با نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی، صرف نظر از آستانه های شنوایی، ABR در حداکثر سطح شدت محرک ثبت نمی گردد یا کاملا غیر طبیعی است (۲۱-۱۹). تاکنون برای پاسخ های "کاملا غیر طبیعی"، تعریف کاربردی ارایه نشده است، با این حال می تواند پاسخ های با زمان تاخیر دو انحراف استاندارد بالاتر از محدوده طبیعی،

کاهش قابل ملاحظه دامنه، و شکل غیر طبیعی امواج را شامل شود. این تعریف باید با احتیاط مورد استناد قرار گیرد، زیرا در کم شنوایی های حسی شدید نیز احتمال طولانی شدن زمان تاخیر و شکل نامناسب امواج وجود دارد.

در ABR، قلل مثبت اصلی با تفاوت زمانی حدودا یک میلی ثانیه از یکدیگر تفکیک می گردند. بر این اساس، پاسخ های ثبت شده پس از هر ارایه محرک، از تخلیه زمانی نسبتا یکسانی برخوردارند. مطالعات مختلف نشان داده است که ناهمزمانی شلیک نورون ها در حد کسری از میلی ثانیه، برای به هم ریختگی پاسخ و غیر قابل تشخیص بودن پتانسیل های عصبی، کافی است (۲۴-۲۲).

۲-۲. کوکلئار میکروفونیک (CM)

کوکلئار میکروفونیک (CM) پتانسیل گیرنده ای است که از پلاریزاسیون و دپلاریزاسیون سلول های مویی حلزون ایجاد می شود. این پاسخ، پیش عصبی است و از زمان ارایه محرک، تاخیر بسیار ناچیز یا زمان تاخیری را نشان نمی دهد. در مطالعه استار[5] و همکارانش (۲۲)، زمان تاخیر اولین قله موج CM در گروهی از افراد طبیعی، ms ۰/۲ ± ۰/۴۲ پس از ارایه محرک به پرده گوش، گزارش گردید. CM به مانند ABR ثبت شده و از EEG استخراج می گردد، و نوعی پتانسیل AC (جریان متناوب) به نظر می رسد که مشابه بیو- الکتریک ورودی به شمار می آید (و به همین دلیل به آن میکروفونیک اطلاق می گردد). بر این اساس، این پتانسیل (بر خلاف فعالیت عصبی) با موج تحریکی، ارتباط فازی مستقیمی را نشان می دهد (۲۵). به طوری که با تکیه بر روش های بالینی می توان

5- Starr

CM را از پتانسیل های عصبی افتراق داد. مهم ترین وجه تمایز CM از پتانسیل های عصبی، حساسیت آن به فاز محرک، و تغییر فاز ۱۸۰ درجه آن با تغییر قطبیت محرک کلیک از منفی به مثبت است (۲۷،۲۶) (شکل-۱). در مقابل، قطبیت پاسخ عصبی از فاز موج تحریکی، متاثر نمی گردد (اگرچه ممکن است بروز تغییراتی در زمان تاخیر CAP یا همان موج I در ABR، به نوعی تغییر فاز پاسخ به نظر رسد) (۲۸).

پاسخ CM با توانایی نشان دان یکپارچگی سلول های مویی حلزون می تواند در شناسایی افراد با نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی، نقش مهمی را ایفا نماید. همان طور که پیش از این اشاره شد، در کم شنوایی های حسی-عصبی، عدم ثبت یا نتایج غیر طبیعی ABR در حداکثر سطوح تحریکی، به آسیب شدید حلزون تعبیر می شود. در چنین مواردی، غیبت CM نیز انتظار می رود. اما ثبت این پاسخ می تواند حداقل به سطحی از عملکرد OHC ها، و در نتیجه نقص در انتقال عصبی در موارد غیبت یا نتایج غیر طبیعی ABR، اشاره داشته باشد (۲۹).

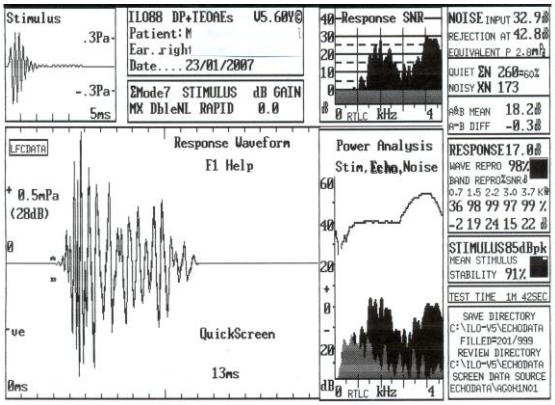
۲-۳. گسیل های صوتی- گوشی گذرا (OAE)

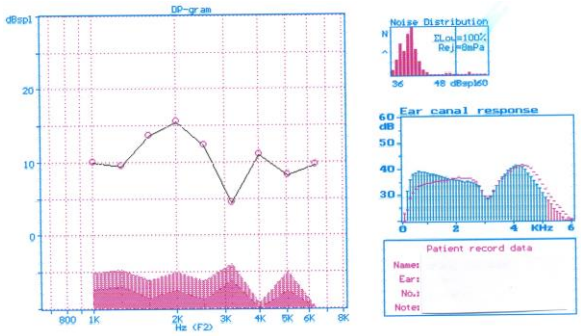
OAE انرژی صوتی منشا گرفته از حلزون است که می توان آن را در مجرای گوش ثبت نمود. به نظر می رسد این صوت، محصول جانبی فرایند بیو- الکتریک فعالی است که در حلزون طبیعی وجود دارد. این "فرایند فعال" که در تقویت آستانه حساسیت شنوایی و تنظیم فرکانس دستگاه تبدیل انرژی گوش داخلی نقش دارد، در سلول های مویی خارجی (OHC) روی می دهد (۲۹).

آزمایش OAE نسبتا به سهولت قابل انجام است، و با توجه به امکان ثبت آن در تمام سنین، به عنوان ابزار غربالگری شنوایی کاربرد گسترده ای دارد. اگرچه، روش های مختلف OAE در برآورد آستانه های ادیومتریک،

ضعیف عمل می کنند، از OAE می توان به عنوان ابزار غربالگری معتبری در افتراق عملکرد طبیعی حلزون (سلول های مویی خارجی) از کم شنوایی حسی- عصبی کمک گرفت. تقریبا در ۹۹ درصد گوش های با آستانه های ادیومتریک طبیعی (بهتر از ۲۰ dB HL) امکان ثبت OAE با هر دو محرک گذرا (۳۰) و محصول اعوجاج (۳۱) وجود دارد. در هر حال، با افزایش میزان کم شنوایی حسی، احتمال ثبت OAE کاهش می یابد؛ به طوری که در صورت افزایش کم شنوایی از حد ۳۵ dB HL در آزمون TEOAE (۳۰) و از حد ۶۰ dB HL در آزمون DPOAE (۳۱)، هیچ پاسخی قابل ثبت نیست. در حالی که غیبت گسیل های صوتی (در صورت عملکرد طبیعی حلزون) به کم شنوایی حلزونی قابل توجه اشاره دارد، ثبت OAE را می توان دال بر شنوایی محیطی (گوش میانی و OHC ها) طبیعی دانست.

آزمون OAE با اندازه گیری غیر مستقیم عملکرد OHC ها در نقش تقویت کننده حلزونی، به عنوان ابزاری برای تمیز بین کم شنوایی حسی و نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی به کار می رود. غالبا در صورت عدم ثبت ABR در کم شنوایی های حسی- عصبی، آستانه های ادیومتریک در حد شدید تا عمیق قابل انتظار است. آسیب حلزونی که کم شنوایی در این حد را باعث شود، با عدم ثبت پاسخ در OAE همراه است. بنابراین، در صورت وجود OAE در گوش های بدون ABR، می توان احتمال نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی را مطرح نمود. در شکل-۲، نتایج OAE بیمار توصیف شده در شکل-۱، نشان داده شده است.





شکل-۲. نتایج آزمایش OAE (TEOAE و DPOAE) یک کودک ۶ ساله مبتلا به AN/AD با کم شنوایی در حد شدید تا عمیق، که نتایج آزمایش ABR و CM وی در شکل-۱ نشان داده شده است (مرجع: مولف).

۳. مکانیزم های درگیر در نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی

در بیماران با مشخصات فیزیولوژیک نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی، طیفی از علائم بالینی را می توان شاهد بود. تغییرپذیری علایم بالینی می تواند به درجات مختلف یک آسیب یکسان، یا بروز اختلالات متفاوت در مسیر شنوایی مربوط باشد. برخی جایگاه های محتمل آسیب شامل: IHC ها، سیناپس بین IHC ها و رشته های عصب شنوایی نوع I، و عصب شنوایی به تنهایی می باشد (۳۲،۲۰،۱۹).

۳-۱. آسیب سلول های مویی داخلی (IHC)

یکی از مکانیزم های احتمالی بروز AN/AD، آسیب صرف سلول های مویی داخلی است. این جایگاه محیطی آسیب، با غیبت امواج ابتدایی ABR (شامل موج I، اولین پتانسیل عمل عصب شنوایی) همراه است. در حالی که عملکرد OHC ها طبیعی است، عملکرد غیر طبیعی IHC ها می تواند بر کل امواج ABR تاثیر گذارد (۳).

در حال حاضر، ابزار تشخیصی مناسبی برای بررسی یکپارچگی عملکرد IHC ها در اختیار نیست. با این حال، الگوهای بیولوژیکی برای بررسی آسیب انتخابی IHC ها در موش برونکس- والتزر[۶] (۳۳) و موش بیتوون[۷] (۳۴) مطرح است. علاوه براین، در حیوانات (چین چیلا) تحت درمان با داروهای ضد سرطان (مانند کاربوپلاتین) که به طور انتخابی به IHC ها تاثیر دارند، مشخصات فیزیولوژیک AN/AD قابل مشاهده است (۳۵). با این حال، ابزاری در دست نیست که تاثیر درمان با کربوپلاتین بر آسیب انتخابی IHC ها را نشان دهد. به نظر می رسد در این حیوانات، تغییر آستانه ثبت ABR به کاهش دامنه پاسخ (در اثر کاهش تعداد عناصر دخیل در پتانسیل انتقال اندازه تحریک) تا افزایش آستانه شلیک اجزای عصبی باقی مانده مربوط باشد، چراکه ثبت پاسخ های انفرادی از نورون های کالیکولوس تحتانی، آستانه حساسیت شنوایی طبیعی را نشان می دهد. بر اساس این مکانیزم، در افراد مبتلا به AN، در کنار غیبت یا کسب نتایج ضعیف در آزمایش ABR، آستانه های شنوایی رفتاری طبیعی یا نزدیک به طبیعی قابل انتظار است (همچنان که در بسیاری از بیماران، گزارش شده است). با این حال در مطالعات حیوانی فوق الذکر به آستانه های رفتاری اشاره نشده است، و روشن نیست که آیا برای کشف رفتاری اصوات کم شدت، حساسیت شنوایی طبیعی تعداد محدودی از نورون های دستگاه شنوایی مرکزی، کافی است.

6- Brony Waltzer
7- Beethoven

یافته های اخیر آماتوزی و همکارانش (۳۲) نشان داد که امکان آسیب انتخابی IHC ها در انسان وجود دارد. در این مطالعه بافت شناسی روی جسد ۱۵ نوزاد در بخش مراقبت های ویژه، دو نوزاد یا آسیب هر دو سلول های مویی خارجی و داخلی، دو مورد با آسیب OHC ها، و سه مورد با آسیب انتخابی IHC ها گزارش شدند. در هر ۳ مورد آسیب انتخابی IHC ها، آزمایش ABR در سطح شدت غربالگری (۴۰ dB nHL) قبل از مرگ، پاسخی را نشان نداد. در هیچ یک از این نوزادان، شاهدی بر آسیب نورون های مرتبط با IHC ها مشاهده نگردید که نشان می داد عدم ثبت ABR از عدم فعالیت نورون ها در اثر آسیب تعدادی از IHC ها و نه آسیب خود رشته های عصبی ناشی می شود. همچنین، یافته های به دست آمده از مطالعه روی افراد جوان با کمبود اکسیژن، با شواهد بافت شناسی مطالعات حیوانی در توافق است که انواع خاصی از آسیب حلزون (به ویژه موارد با کمبود اکسیژن طولانی مدت)، بیشتر سلول های مویی داخلی تا خارجی را آسیب می زند (۳۶).

۳-۲. سیناپس بین IHC ها و پایانه های عصب شنوایی

وجود اختلالی در سیناپس بین IHC ها و رشته های عصب شنوایی نوع I نیز به عنوان مکانیزیم احتمالی الگوی AN/AD مطرح گردیده است (۳۷). در قاعده IHC ها ساختارهای آناتومیکی وجود دارند که در ذخیره و رهاسازی میانجی های عصبی نقش دارند. با دریافت میانجی های عصبی توسط گیرنده های موجود روی دندریت رشته های عصبی، پتانسیل عمل آغاز می گردد. اختلال در این محل می تواند از نوع پیش سیناپسی (تاثیر بر تخلیه میانجی های عصبی) یا پس سیناپسی (تاثیر بر گیرنده های عصبی در دریافت میانجی های عصبی) باشد (۳۸).

تاکنون در انسان به مکانیزم درگیری سیناپس در مسیر شنوایی، پرداخته نشده است. با این حال، اختلال ژنتیکی در عملکرد پروتئین اتوفرلین[8] (OTOF) که بر تخلیه میانجی های عصبی در IHC ها نقش دارد، در افراد با علایم AN/AD گزارش گردیده است (۳۹).

۳-۳. اختلال عملکرد عصب شنوایی

همان طور که عنوان "نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی" نشان می دهد، مکان آسیب در بسیاری از بیماران، خود عصب شنوایی است. در مطالعه استار و همکارانش (۱۹) در ۸ نفر از ۱۰ فرد مبتلا ، علاوه بر نقص شنوایی، به شواهد درگیری دیگر اعصاب محیطی اشاره شد. از علایم کلی (غیر شنوایی) نوروپاتی محیطی می توان به ضعف و آتروفی عضلانی (در صورت درگیری اعصاب حرکتی)، افت حسی، پارستزی[9] (اختلال لامسه به صورت خارش و مورمور)، و ناراحتی اشاره نمود. معیارهای تشخیصی که عموما استفاده می شوند شامل: فقدان رفلکس زانو، کاهش احساس ارتعاش یا جنبش در پاها، نتایج غیر طبیعی در مطالعات هدایت عصبی، و نتایج غیر طبیعی در بیوپسی عصب سورال پا می باشد.

به طور کلی، در حدود ۴۰-۳۰ درصد موارد گزارش AN/AD، و تقریبا ۸۰ درصد بیماران با بروز علایم بالای سن ۱۵ سالگی را اختلالات نوروپاتی عمومی تشکیل می دهند. در این اختلالات ممکن است آسیب عصب شنوایی یا ساقه مغز از نوع درگیری غلاف میلین یا آسیب خود نورون باشد.

8- Otoferlin
9- Paresthesia

۳-۳-۱. اختلال میلین

در دستگاه اعصاب مرکزی، میلین نقش عایق الکتریکی را ایفا کرده، و توسط سلول هایی به نام الیگودندروسیت تولید می شود. غلاف میلین از ساختار لایه لایه ای متشکل از چربی و پروتئین، تشکیل شده است که به دور آکسون می پیچد. آسیب جزئی یا کامل این غلاف، تولید و انتقال پتانسیل عمل در رشته های عصب شنوایی را به شدت متاثر می کند. از دست دادن غلاف میلین به صورت افزایش کاپاسیتانس غشا و کاهش مقاومت آن تاثیر دارد؛ و به طولانی شدن تحریک، کاهش سرعت انتقال پتانسیل عمل، و افزایش آسیب پذیری انتقال عصبی منجر می شود (۴۰،۴۱). در این صورت، با از دست دادن این پوشش، سرعت هدایت عصبی تغییر یافته، و ناهمزمانی در تخلیه رشته های عصبی را باعث می گردد.

اگرچه نورون هایی که کاملا از پوشش میلین برخوردار نیستند نیز قادر به انتقال پتانسیل عمل می باشند، اما زمان بازگشت آنها طولانی تر است، و نمی توانند سلسله تحریکات فرکانس بالا را منتقل کنند (۴۰،۴۱). بنابراین، فعالیت مکرر رشته های از دست دهنده پوشش میلین، موجب افزایش پیشرونده زمان انتقال پتانسیل عمل شده، و به تناوب در ارسال پیام یا انسداد کامل آن (انسداد انتقال)[10] منجر می گردد (۴۰).

آسیب فیزیولوژیک در هدایت عصبی در اثر از دست دادن میلین، نتایج ABR را به شدت متاثر می کند، که از ناهمزمانی پاسخ مجموعه نورون های عصب شنوایی به تحریکات صوتی گذرا ناشی می شود. کاهش همزمانی پاسخ رشته های عصبی از دست دهنده پوشش میلین، متوسط دامنه پاسخ برانگیخته را به شدت کاهش می دهد. علاوه

10- Conduction block

بر این، پیشرفت آسیب بر انتقال پتانسیل عصب، تاثیر بیشتری گذاشته و احتمال ممانعت از دپلاریزاسیون را افزایش می دهد که به ویژه در پاسخگویی به محرکات مکرر ABR، تاثیرگذار است.

۳-۳-۲. نوروپاتی آکسونال

آکسون می تواند به صورت مجزا در اثر ابتلا به بیماری های خاصی، یا در همراهی یا به عنوان پیامد از دست رفتن پوشش میلین، آسیب ببیند. در برخی بیماران، تمایز عملی بین اختلالات ناشی از آسیب میلین و آکسون، دشوار است (۴۲). نوروپاتی آکسونال، تعداد نورون های شرکت کننده در پاسخ را کاهش می دهد، اما مستقیما بر سرعت هدایت عصبی تاثیر ندارد. زمان بازگشت آکسون های باقی مانده نیز غالبا در حد طبیعی بوده، و معمولا استفاده از تعداد تحریک بالا بر پاسخ تاثیری ندارد (۴۳). علامت اصلی نوروپاتی آکسونال در راه های شنوایی، کاهش دامنه کل پتانسیل عصب و ABR، تا افزایش زمان تاخیر آنهاست (که در آسیب غلاف میلین مشاهده می شود). با این حال، با توجه به عدم ثبت ABR در اکثر بیماران با AN/AD، نوروپاتی های آکسونال و دمیلینه (از دست دادن پوشش میلین) از یکدیگر غیر قابل افتراقند، و تمیز واقعی آنها از یکدیگر تنها می تواند با بررسی بافت عصب درگیر، امکان پذیر گردد. در نوروپاتی شنوایی، این امر تنها با بررسی استخوان تمپورال یا ساقه مغز در محل ورود عصب شنوایی، پس از مرگ موجود، میسر است. با این وجود، با بیوپسی از دیگر اعصاب حسی (در دسترس تر)، شاید بتوان درباره عملکرد عصب شنوایی نیز قضاوت نمود. به طوری که از تحلیل عملکرد عصب سورال پا برای قضاوت درباره درگیری عصب شنوایی در موارد AN/AD استفاده می شود (۴۴،۲۲).

به طور خلاصه، نوروپاتی دستگاه اعصاب محیطی (از جمله عصب شنوایی) می تواند در اثر درجات مختلف آسیب آکسون و بافت میلین ایجاد شود. بنابراین، علایم بالینی ابتلا به AN/AD می تواند به از دست دادن غلاف میلین، کاهش تعداد رشته های عصبی در اثر آسیب آکسون ها، یا هر دوی آنها (در بسیاری از موارد)، مربوط باشد (۳).

۴. نوروپاتی شنوایی یا ناهمزمانی شنوایی؟

در بخش قبل به مکانیزم های مختلف آسیب وجایگاه ضایعه که معرف ساختار فیزیولوژیک عبارت "نوروپاتی شنوایی" مطرح شده از سوی استار و همکارانش در سال ۱۹۹۶ میلادی است، اشاره شد. با این حال، واقعیت این است که بعضی از این مکانیزم ها مانند آسیب انتخابی سلول های مویی داخلی ممکن است مستقیما بر عملکرد عصب شنوایی تاثیر نداشته باشند. به همین دلیل از دیدگاه برخی متخصصین، عنوان "نوروپاتی شنوایی" نامناسب و از بعد بالینی، گمراه کننده است. برلین (۴۵) شرح داد که صحبت درباره اختلال عملکرد عصب شنوایی یا ساقه مغز می تواند پیامدهای بالینی وخیمی به همراه داشته باشد، برای مثال درمانگر ممکن است از تصمیم به ارجاع برای کاشت حلزون در بیماری که ممکن است استفاده بسیار مفیدی از این وسیله داشته باشد، منصرف گردد.

از این رو، عبارت "ناهمزمانی شنوایی" به عنوان جایگزینی برای عنوان "نوروپاتی شنوایی" پیشنهاد شده است (۲). همان طور که پیش از این اشاره شد، به نظر می رسد عدم ثبت ABR در گوش های با شنوایی قابل اندازه گیری، حداقل در برخی موارد به ناهمزمانی پاسخ ساقه مغز به تحریکات شنوایی متوالی مربوط باشد. از دست دادن پوشش میلین، به شدت بر همزمانی تخلیه رشته های عصبی تاثیر دارد. با این وجود، در برخی مکانیزم های دیگر توجیه کننده عدم ثبت ABR، ممکن است ناهمزمانی پاسخ عصبی، دلیل مطرحی نباشد. به طوری که، به

نظر می رسد عدم ثبت ABR در نوروپاتی های آکسونال و در موارد آسیب IHN ها، اساسا به ناهمزمانی پاسخ عصبی مربوط نباشد، بلکه با کاهش نورون های انتقال دهنده بزرگی پاسخ، ارتباط داشته باشد.

روشن است که هیچ یک از دو عبارت "نوروپاتی شنوایی" یا "ناهمزمانی شنوایی" برای اشاره به بیماران با علایم عدم ثبت ABR در کنار عملکرد سلول هایی مویی حلزون، کافی به نظر نمی رسند. ضعف در استفاده از عنوان مناسبی برای این اختلال، از عدم شناخت نسبت به مکانیزم های اصلی موثر در بروز آن، ناشی می شود. به همین دلیل در این متن، عبارت "نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی" استفاده شده است.

۵. مشخصات بالینی

۵-۱. سبب شناسی

در اکثر موارد، نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی با برخی نشانه های در معرض خطر، همراه است. با این حال، AN/AD می تواند بدون مشکلات پزشکی بارز یا علایم در معرض خطر شنوایی مشخص، بروز نماید. برای مثال، در مطالعه ای روی ۲۰ کودک مبتلا به AN/AD، در سابقه پزشکی ۳ کودک هیچ مشکلی از بعد سلامتی و همچنین هیچ نشانه ای از کم شنوایی دایمی در خانواده و فامیل آنها وجود نداشت (۲۰). در مطالعه دیگری روی جمعیت بزرگسالان و کودکان، در ۲۷ درصد بیماران، AN/AD بدون نشانه های در معرض خطر همراه، وجود داشت (۲۱). در سبب شناسی AN/AD، عوامل مختلفی را می توان برشمرد که در گروه های کلی: مشکلات نوزادی گذرا، علل عفونی، و مشکلات ژنتیکی یا سندرومی، طبقه بندی می شوند.

۵-۲. مشکلات نوزادی

در مطالعه رنس[11] و همکارانش (۲۰)، در ۱۳ از ۲۰ کودک با AN/AD، مشکلات شدید تهدید کننده سلامتی در دوران نوزادی، وجود داشت. این رقم بالا می تواند از روش شناسایی کودکان متاثر باشد، چراکه ۱۲ نفر آنها در برنامه غربالگری شنوایی کودکان در معرض خطر، شناسایی شدند. در مطالعه متعاقب سنینگر و اوبا[12] (۲۱) روی ۵۹ کودک با AN/AD نیز این یافته تایید گردید؛ به طوری که تقریبا در ۸۰ درصد کودکان شناسایی شده (با سن کمتر از ۲ سال)، نشانه های در معرض خطر نوزادی یا خانوادگی وجود داشت. در نیمی از نوزادان این مطالعه، وجود مشکلات پزشکی یا عوامل در معرض خطر نوزادی گزارش گردید، و همچنین ذکر شد که وجود برخی مشکلات نوزادی، شرایط بروز نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی را فراهم می کند.

شایع ترین مشکلات دوران نوزادی همراه با AN/AD، کمبود اکسیژن (آنوکسی) و بیلی روبین بالا می باشند (۴۶،۲۱،۱). در بیش از ۵۰ درصد موارد بروز زود هنگام AN/AD، وجود یک یا هر دو مشکل فوق گزارش شده است (۳). مقدار زیاده از حد بیلی روبین (محصول جانبی متابولیسم گلبول قرمز خون) که غالبا با عدم بلوغ کبد در دوران نوزادی همراه است، می تواند برای دستگاه اعصاب مرکزی سمی بوده، و آسیب عصبی عمده ای با نام کرنیکتروس را باعث گردد (۴۷). در حالی که در بسیاری از نوزادان (۶۰ درصد)، مقداری زردی فیزیولوژیک مشاهده می شود که مسمومیت زا نیست، بیلی روبین غیر متصل یا آزاد[13] (عدم اتصال به پروتئین آلبومین) می تواند باعث شکستن سد خونی- مغزی شده، و بروز زردی در دستگاه اعصاب مرکزی را باعث گردد. حتی فواصل زمانی کوتاه افزایش بیلی روبین می تواند اختلالات موقت و دایمی را در پتانسیل های برانگیخته از جمله افزایش

11-Rance
12- Sininger, Oba
13- Unconjugated bilirubin

آستانه ها در ABR و افزایش زمان تاخیر امواج (I-V) ABR را موجب شود (۴۸،۱۰)، که به آسیب پذیری هر دو دستگاه شنوایی محیطی و مرکزی از بیلی روبین بالا اشاره دارد.

۵-۳. علل عفونی

علل عفونی ابتلا به AN/AD، بخش کوچک اما قابل توجهی از موارد گزارش شده در منابع اخیر را به خود اختصاص می دهد. استار و همکارانش (۳۷) در ۱۰ درصد از ۶۷ بیمار مبتلا به AN/AD، ابتلا به عفونت های ویروسی را برشمردند. جزئیات مربوط به این بیماران، گزارش نگردید؛ اما در چند مطالعه دیگر به مشاهده AN/AD در موارد ابتلا به اریون و مننژیت (۴۹،۲۰) اشاره شد.

۵-۴. مشکلات ژنتیکی یا سندرومی

نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی غالبا بخشی از یک نوروپاتی عمومی یا کلی تر است. نوروپاتی های حرکتی و حسی ارثی (HMSN)[14] مانند سندروم چارکوت- ماری- توث[15] (نوع I و II) درصد بالایی از بزرگسالان مبتلا به AN/AD را شامل می شوند. برای مثال، در مطالعه سینینگر و اوبا (۲۱)، در ۸ نفر از ۱۳ بیمار با علایم AN/AD از سن شروع ۱۰ سالگی و بالاتر، HMSN تایید شده وجود داشت. سندروم چارکوت- ماری- توث، نوعی نقص ژنتیکی با تخریب غلاف میلین است که به نظر می رسد با عملکرد غیر طبیعی پروتئین [PMP-22]22 بر روی کروموزوم

14- Hereditary motor and sensory neuropathies
15- Charcot- Marie- Tooth syndrome

17p 11.2 ، یا جهش ژن MPZ در ارتباط است. در این سندروم، کاهش آکسون های بخش دیستال اعصاب محیطی نیز گزارش شده است. در این بیماران، ABR، غیر قابل ثبت یا به شدت آسیب دیده است (۵۰)؛ در حالی که مطالعات بافت شناسی، بقای سلول های مویی در کنار کاهش سلول های گانگلیون مارپیچی و از دست دادن غلاف میلین عصب هشت را نشان داده است (۵۱).

در مطالعات اخیر در اسلونی، ایتالیا، و بلغارستان، ارتباط بین نوروپاتی های حرکتی و حسی ارثی (MSN) با نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی گزارش گردیده است (۴۴،۵۲). ژن اتوزومال مغلوب که در این بیماران مسئول آسیب به هر دو غشای میلین و آکسون است، در بازوی بلند کروموزوم هشت (8q24) قرار دارد. این نوروپاتی، با ناتوانی حرکتی شدید پیشرونده از دوران کودکی، و درگیری راه های شنوایی در دوران جوانی، شناخته می شود. آتاکسی فردریش، بیماری ارثی دیگری است که با AN/AD در ارتباط است. در مطالعه سینینگر و اوبا (۲۱)، چهار بیمار با این اختلال اتوزومال مغلوب، گزارش گردید. آتاکسی فردریش، اختلال عصبی پیشرونده ای است که به نظر می رسد به ساقه مغز و پارانشیم مخچه، محدود است. غالبا نتیجه انجام آزمایش ABR در این بیماران، به صورت عدم ثبت پاسخ یا مشاهده موج یک و غیبت دیگر امواج می باشد. مطالعات بافت شناسی نیز درگیری سلول های گانگلیون مارپیچی و عصب، در کنار عدم تاثیرپذیری حلزون را نشان داده است (۵۳).

مواردی از AN/AD در دیگر اختلالات ژنتیکی، مانند سندروم اهلرس- دانلوس[16] (۲۱) نوعی اختلال اتوزومال غالب با مشکلات عروقی شدید؛ و سندروم استیونس- جانسون[17]، بیماری پوستی نادری که با درمان دارویی تشدید می گردد (۵۴)، گزارش گردیده است. AN/AD همچنین با سندروم های درگیر کننده دستگاه ایمنی (سندروم

16- Ehlers-Danlos syndrome
17- Stevens-Johnson

گیلن باره[18]) و آنزیم های میتوکندریال در ارتباط است. بررسی عوامل زنتیکی مرتبط با AN/SD، از موضوعات مورد توجه در مطالعات اخیر است (۵۴).

۵-۵. سن بروز علایم

نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی غالبا در دو گروه سنی مشخص: یکی در دوران نوزادی و دیگری در سن نوجوانی و آغاز بزرگسالی، مشاهده می شود. از هر ۴ فرد مبتلا، تنها در یک مورد، سن بروز علایم بالای ۱۰ سال گزارش شده است (۳۸،۲۱). شاید این اختلاف، به کاهش تدریجی گسیل های صوتی در طول زمان، به عنوان یکی از معیارهای تشخیص AN/AD مربوط باشد (۳۸). همچنین، بالاتر بودن آمار AN/AD در دوران کودکی، می تواند به استفاده از آزمون های فیزیولوژیک (ABR/CM/OAE) ویژه تشخیص این اختلال، به عنوان ابزار غربالگری و تشخیص کم شنوایی در جمعیت کودکان مربوط باشد. بیماران بزرگسال با AN/AD، با آستانه های شنوایی متقارن و درک گفتار قابل قبول، کمتر احتمال دارد که مورد ارزیابی فیزیولوژیک قرار گیرند (۳).

۵-۶. شیوع نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی

به دلایلی که در بخش قبل ذکر گردید، تعیین شیوع نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی در جمعیت افراد بزرگسال دشوار است. ضمن این که درباره شیوع آن در جمعیت نوزادان بدون عوامل در معرض خطر نیز اطلاعات کافی در دست

18- Guillain-Barre syndrome

نیست. اگرچه، به زودی نتایج برنامه های غربالگری شنوایی جهانی، اطلاعاتی را در این زمینه در اختیار خواهد گذاشت.

مطالعات معدودی برای شناسایی AN/AD در کودکان در معرض خطر، انجام شده است (جدول-۱). در بررسی رنس و همکارانش (۲۰) روی ۵۱۹۹ نوزاد با نشانه های در معرض خاصی برای کم شنوایی، شواهد وجود AN/AD در ۱۲ کودک با عدم ثبت ABR و ثبت OAE و یا CM مشاهده گردید. این رقم معرف شیوع ۰/۲۳ درصد یا یک در ۴۳۳ نوزاد است. در مطالعات دیگر روی نوزادان با مشکلات پزشکی شدید بدو تولد، شیوع بالاتری گزارش شده است (۵۵،۱). در مطالعه ای روی ۱۰۰ نوزاد در بخش پرستاری از کودکان در معرض خطر، ۴ نوزاد با مشخصات AN/AD گزارش گردید (۱). در مطالعه مشابه دیگری روی ۱۰۲ نوزاد، به ۲ مورد با مشخصات AN/AD اشاره شد (۵۵). شیوع بالاتر AN/AD در این دو مطالعه (۴٪-۲٪) می تواند از حجم نمونه کوچک آنها متاثر شده باشد. این نتایج، به احتمال درگیری شدید راه های شنوایی در نوزادان با علایم شدید در معرض خطر کم شنوایی، اشاره دارد.

جدول-۱. شیوع نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی در جمعیت نوزادان در معرض خطر

مطالعه	جمعیت	تعداد افراد	تعداد (درصد) AN/AD
Stein (۱۹۹۶) و همکاران	بخش پرستاری	۱۰۰	۴ (۴٪)
Psarommatis (۱۹۹۷) و همکاران	بخش مراقبت ویژه	۱۰۲	۲ (۱/۹۶٪)
Rance (۱۹۹۹) و همکاران	کودکان در معرض خطر	۵۱۹۹	۱۲ (۰/۲۳٪)

در برخی مطالعات اخیر، درصد کم شنوایی دایمی ناشی از نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی در جمعیت کودکان گزارش شده است (جدول-۲). با این حال، اختلافات در روش مطالعه، مقایسه آنها را دشوار می کند (برای مثال، در بعضی مطالعات از CM و در برخی دیگر از OAE برای اندازه گیری جزء پیش عصبی شنوایی استفاده شده است). اما در کل، نتایج آنها بسیار به یکدیگر نزدیک است و شیوع AN/AD در کم شنوایی های دایمی در کودکان را ۷ درصد نشان می دهد (۳).

جدول-۲. شیوع نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی در کودکان با کم شنوایی دایمی

مطالعه	جمعیت	تعداد کودکان با کم شنوایی دایمی	تعداد (درصد) AN/AD
Kraus (۱۹۸۴) و همکاران	کودکان کم شنوا	۴۸	۷ (۱۴/۵۸)
Park (۱۹۹۸) و Lee	کودکان کم شنوا	۱۳۹	۷ (۵/۰۴)
Vohr (۱۹۹۸) و همکاران	غربالگری جهانی	۱۱۱	۲ (۱/۸۰)
Rance (۱۹۹۹) و همکاران	نوزادان در معرض خطر	۱۰۹	۱۲ (۱۱/۰۱)

Berlin (۲۰۰۰) و همکاران	کودکان کم شنوا	۱۰۰۰	۸۷ (۸/۷۰)
Cone-Wesson (۲۰۰۰) و همکاران	غربالگری جهانی	۵۶	۳ (۵/۳۶)
Lee (۲۰۰۱) و همکاران	کودکان کم شنوا	۶۷	۲ (۲/۹۸)
Madden (۲۰۰۲) و همکاران	کودکان کم شنوا	۴۲۸	۲۲ (۵/۱۴)
Tang (۲۰۰۴) و همکاران	کودکان کم شنوا	۵۶	۱ (۱/۷۸)
Rance (۲۰۰۵) و همکاران	نوزادان در معرض خطر	۲۹۰	۱۹ (۶/۵۵)

۵-۷. اندازه گیری عملکرد سلول های مویی خارجی

از هر دو کوکلئار میکروفونیک (CM) و گسیل های صوتی- گوشی (OAE) برای بررسی عملکرد سلول های مویی (خارجی) حلزون در شناسایی افراد مبتلا به نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی استفاده شده است. اما در افراد مبتلا، نتایج این دو روش، همواره یکسان نیست. این عدم تطبیق نتایج به اختلاف عملکردی این دو شیوه اشاره داشته، و این سوال را برمی انگیزد که بهترین روش اندازه گیری جزء پیش عصبی در ارزیابی های بالینی کدام است.

در مطالعه رنس و همکارانش (۲۰)، بررسی وجود پاسخ CM به عنوان اولین جزء روش شناسایی، مد نظر بود. در این مطالعه، آزمایش TEOAE روی ۳۳ گوش مبتلا صورت گرفت. پاسخ قوی OAE که به سلامت تقویت کننده های حلزونی (سلول های مویی خارجی) اشاره داشت، در ۱۶ گوش مشاهده شد. در ۱۷ گوش علیرغم پاسخ CM واضح، OAE ثبت نگردید. تفسیرهای متفاوتی برای این عدم تطبیق نتایج قابل طرح است که از آن جمله می توان به احتمال درگیری جزئی گوش میانی، و یا آسیب قابل توجه سلول های مویی خارجی اشاره داشت؛ ضمن توجه به این امر که پاسخ CM توسط سلول های مویی داخلی تولید می شود. اما محتمل ترین توضیح ممکن این است که در این گوش ها، OHC ها فعالیت داشته و قادر به پلاریزه و دپلاریزه شدن (تولید پاسخ CM) می باشند، اما به نوعی آسیب دیده اند که قادر به انجام اعمال مکانیکی حلزون که در قالب OAE نمایش داده می شود، نیستند. در مطالعات بعدی نیز به غیبت گسیل های صوتی- گوشی علیرغم CM طبیعی، اشاره شد (۵۶،۳۸،۲۱). در مطالعه استار و همکاران (۳۸) روی کودکان و بزرگسالان با AN/AD، TEOAE در ۱۹ گوش (۳۰ درصد) از ۶۳ گوش ثبت نگردید. جالب بود که در این مطالعه بین سطح شنوایی رفتاری و وجود یا عدم وجود OAE، رابطه ای مشاهده نشد، که با یافته های مطالعه رنس (۲۰) در توافق است.

دیگر یافته مورد توجه در مطالعه استار و همکارانش (۳۸)، کاهش تدریجی پاسخ OAE با گذشت زمان، علیرغم نبود عوامل مخدوش کننده ای مانند مشکل گوش میانی یا استفاده از سمعک بود. این یافته در ۹ نفر از افراد مورد مطالعه آنها، گزارش گردید. مکانیزم های دخیل در از بین رفتن گسیل های صوتی- گوشی با گذشت زمان، هنوز شناخته نشده اند. در صورت انجام مطالعه روی حجم نمونه بزرگ تر، شاید بتوان در این زمینه به شواهدی دست یافت. با این حال، تاکنون از لحاظ آماری هیچ گونه ارتباطی بین افت OAE و آسیب یا بیماری خاصی گزارش نشده است (۲۱). مدت زمان طی شده برای از بین رفتن پاسخ OAE نیز روشن نشده است، و این امر از موضوعاتی است که مطالعه و بررسی بیشتر را می طلبد. آنچه روشن است، این است که در صورت ملاک قرار دادن مشاهده OAE در کنار عدم ثبت یا نتایج غیر طبیعی ABR برای تشخیص AN/AD، تعداد قابل توجهی از افراد مبتلا نادیده گرفته می شوند. بر این اساس، به نظر می رسد ملاک قرار دادن ثبت پاسخ CM که با کاهش OAE، نسبتا تغییری را نشان نمی دهد، معیار مناسب تری برای تشخیص AN/AD باشد.

در تشخیص افتراقی نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی، CM نسبت به OAE، معیار بهتری برای بررسی عملکرد سلول های مویی حلزون است.

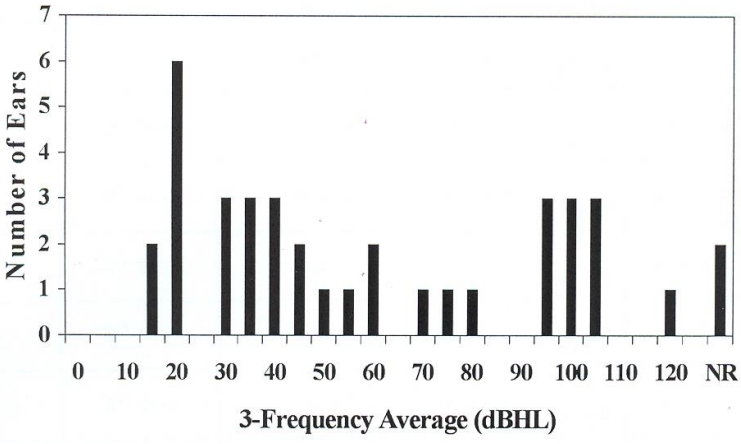
۵-۸. ادیوگرام رفتاری

در اکثر مقالات AN/AD منتشر شده پیش از دهه ۱۹۹۰ میلادی، به افراد با کم شنوایی در محدوده ملایم تا متوسط اشاره شده است (۳). این سوگیری به سمت کم شنوایی های پایین تر ممکن است ناشی از این واقعیت باشد که تشخیص بسیاری از اولین بیماران مبتلا به AN/AD، بر اساس ناهمخوانی نتایج یافته های رفتاری و

الکتروفیزیولوژیک، صورت گرفته است. در ارزیابی بالینی، زمانی که امکان بررسی عملکرد پیش عصبی وجود نداشته باشد، در کم شنوایی های شدید تا عمیق ناشی از AN/AD با نتیجه عدم ثبت ABR، تشخیص جزء حسی کم شنوایی دشوار خواهد بود. در مطالعات بعدی، محدوده آستانه های رفتاری بین شنوایی طبیعی تا کم شنوایی عمیق گزارش شد. برای مثال در مطالعه رنس و همکاران (۲۰)، توزیع میزان کم شنوایی در کل طیف ادیوگرام، گزارش شد (شکل-۳). در مطالعه استار و همکاران (۳۸) و سینینگر و اوبا (۲۱) نیز در یافته های بالینی کودکان و بزرگسالان، تغییرپذیری ادیومتریک مشابهی ذکر گردید. در مطالعه استار و همکاران (۳۸)، متوسط سطوح کم شنوایی در ۳۱ درصد افراد، کمتر از ۳۵ dB HL؛ در ۳۹ درصد افراد بین ۷۰-۳۵ dB HL؛ و در ۳۰ درصد افراد، بالاتر از ۷۰ dB HL گزارش شد. در مطالعه مدن و همکارانش (۵۷) روی ۱۸ کودک نیز به ۶ مورد شنوایی طبیعی و کم شنوایی در حد ملایم، ۶ مورد کم شنوایی متوسط تا شدید، و ۶ مورد کم شنوایی عمیق اشاره شد.

۵-۹. ثبات آستانه

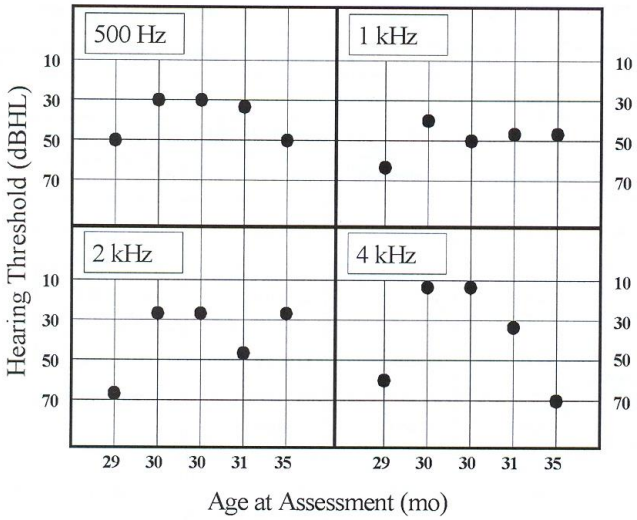
نوسان آستانه های شنوایی و توانایی بازشناسی واژه ها در افراد با AN/AD، علامت شایعی است. در مطالعه رنس و همکارانش (۲۰) روی ۱۴ بیمار، تکرار آستانه گیری از ۵ نفر، تغییرات سطوح شنوایی در حد ۲۰ dB را نشان داد. در شکل-۴، نمونه ای از این تغییرات در یکی از افراد مورد بررسی، نشان داده شده است. در مطالعات بعدی سینینگر و اوبا (۲۱) و استار و همکاران (۱۹) نیز درصد مشابهی (۲۹ درصد) از گوش های با تغییرات سطوح آستانه شنوایی، گزارش گردید.



شکل-۳. توزیع آستانه های شنوایی رفتاری (متوسط ۳ فرکانس) در ۳۸ گوش با AN/AD.

علاوه براین تغییرات آستانه شنوایی که جهت خاصی را نشان نمی دهد، بیمارانی با کاهش و بیمارانی با بهبود آستانه ها در طولانی مدت، گزارش شده اند. در مطالعه استار و همکاران (۳۸) و سینینگر و اوبا (۲۱) با تکرار ارزیابی ها، بدتر شدن آستانه های شنوایی به میزان dB ۱۰ در ۳ فرکانس یا بیشتر، مشاهده شد. تنها در یکی از افراد مورد بررسی، dB ۲۰-۱۵ بهبود آستانه با گذشت زمان، مشاهده شد. در مطالعات انجام شده روی کودکان، فراوانی بهبود آستانه بیشتر بوده است. برای مثال، در مطالعه مدن و همکاران (۵۷)، بهبود خودبخودی آستانه شنوایی در ۹ کودک از ۲۲ کودک مورد مطالعه، گزارش شد. در این بررسی، در ۵ کودک تغییر متوسط آستانه شنوایی از حد عمیق به به محدوده متوسط یا شدید، و ۴ مورد بهبود آستانه ها در حد طبیعی یا نزدیک به طبیعی، گزارش گردید. بهبود شنوایی غالبا در کودکان با بیلی روبین بالای نوزادی، و در همه موارد در سن کمتر از ۲۵ ماه، مشاهده شد. در این مطالعه (۵۷) ذکر شد که بلوغ و تکامل، بر بهبود آستانه های شنوایی تاثیر دارد (محدوده

سنی ۲۵-۶ ماه)، اما نتیجه گیری شد که تغییرات روی داده، بیشتر از آن چیزی است که از تاثیر رشد انتظار می رود.



شکل-۴. نتایج ادیومتریک کودک ۵ ساله ای با AN/AD در ۴ فرکانس در طول ۶ ماه. هر مقدار عددی، نشان دهنده حساسیت شنوایی کودک در آن روز است (۲۰).

۵-۱۰. شکل کم شنوایی

در هر دو جمعیت بزرگسالان و کودکان با AN/AD، مشاهده کم شنوایی فرکانس پایین، یافته شایعی است. در مطالعه رنس و همکاران (۲) در ۲۸/۹ درصد، و در مطالعه استار و همکاران (۱۹) و سینینگر و اوبا (۲۱) در ۳۰ درصد گوش های مورد مطالعه، کم شنوایی فرکانس پایین مشاهده شد. در این مطالعات، کم شنوایی فرکانس بالا که در افت های شنوایی حسی- عصبی شایع است، تقریبا در ۱۰ درصد موارد گزارش گردید.

۵-۱۱. رفلکس های صوتی

غیبت رفلکس های صوتی، موردی است که در هر دو جمعیت کودکان و بزرگسالان با AN/AD گزارش شده است. جدای از برخی موارد معدود، در کلیه سطوح شنوایی منجمله افراد با شنوایی در حد طبیعی یا نزدیک به طبیعی، رفلکس های صوتی همان سویی و دگرسویی ثبت نشده است. درباره مکانیزم این پدیده، نقطه نظراتی مطرح است؛ با این حال، مطالعات اخیر با ثبت رفلکس های عضله گوش میانی به تحریک غیر شنوایی در این بیماران، سلامت جزء وابران قوس رفلکس (عصب صورتی و عضله رکابی) را نشان داده است (۵۸). در مطالعه کنرادسون[19] (۵۹) روی ۴ کودک با AN/AD یک طرفه، برانگیخته شدن رفلکس از گوش مبتلا با ارایه تحریک از گوش مقابل، و عدم ثبت رفلکس با ارایه تحریک به گوش مبتلا گزارش گردید. بر این اساس، به نظر می رسد در افراد با AN/AD، مسیر آوران (عصب شنوایی) از میزان تخلیه عصبی مناسبی برای فعال کردن نورون های حرکتی عضله رکابی برخوردار نیست (۳).

۵-۱۲. پتانسیل های برانگیخته از راه های شنوایی مرکزی

با توجه به این که یکی از نشانه های AN/AD، غیبت یا افت شدید پاسخ شنوایی ساقه مغز است، ممکن است این انتظار وجود داشته باشد که پاسخ های دیررس تر مانند پاسخ با زمان تاخیر میانی (MLR) و پتانسیل های برانگیخته قشری (CAEP) نیز متاثر شده باشند. با این وجود، اکثر مطالعات در این زمینه، پاسخ های قابل شناسایی با شکل و زمان تاخیر طبیعی را نشان داده است (۶۲-۶۰، ۲۴).

19- Konradsson

ممکن است بتوان پتانسیل های برانگیخته شنوایی قشری را از برخی افراد AN/AD ثبت نمود، زیرا این پاسخ ها نسبت به پتانسیل های شنوایی ساقه مغز، کمتر به همزمانی شلیک نورون ها وابسته اند. قلل موج ABR معمول، دوفازی بوده و غالبا در حدود ۱ ms با یکدیگر فاصله دارند. بر این اساس، بروز تغییرات کوچکی در زمان بندی پاسخ به محرکات انفرادی می تواند به حذف سیگنال کلی یا میانگین گرفته شده، منجر گردد. در مقابل، قلل امواج قشری که بزرگ تر بوده و در افراد بزرگسال در حدود ۵۰-۱۰۰ ms (و در کودکان با مقادیر بیشتر) با یک دیگر اختلاف دارند، نسبت به تغییرات ظریف در زمان بندی پاسخ های انفرادی، مقاومت بیشتری نشان می دهند (۳).

اطلاعاتی در دست نیست که نشان دهد مخدوش شدن همزمانی پاسخ های عصبی در AN/AD، در چه حدی می تواند بر متوسط پتانسیل های شنوایی قشری تاثیر گذارد. با این حال، می توان نتیجه گرفت که اگر انحراف استاندارد در نوسانات زمان تاخیر قله پاسخ در پتانسیل های دیررس، در حدود ۲۰ ms باشد، سطح ناهمزمانی برای متاثر شدن امواج CAEP در حدود ده ها میلی ثانیه خواهد بود. این مقدار، بسیار بزرگ تر از مقدار ناهمزمانی تاثیرگذار بر پاسخ ABR است. بر این اساس، پتانسیل های وابسته به واقعه قشری، یک اندازه گیری کلی از تاثیر ناهمزمانی عصبی محیطی بر سیگنال های دریافت شده در قشر را در اختیار می گذارند (۳).

۶. درک گفتار در بزرگسالان با نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی

ضعف درک گفتار از پیامدهای بارز نقص شنوایی است. در افراد بزرگسال کم شنوای حسی- عصبی پس از زبان آموزی، بین ادیوگرام رفتاری و درگ کفتار در مجموعه باز، ارتباط کاملا مستقیمی وجود دارد. به طوری که هرچه کم شنوایی بیشتر باشد، توانایی درک گفتار ضعیف تر خواهد بود (۶۴،۶۳). دلایل اصلی مشکلات درک گفتار در

افراد کم شنوا، هنوز هم از موضوعات مورد بحث است، اما روشن است که در کم شنوایی های تا حد ۶۰dB، درک گفتار به دلیل ضعف قابلیت شنیدن سیگنال، کاهش می یابد؛ و در مقادیر بیشتر کم شنوایی، هر دو قابلیت شنیدن و اعوجاج حلزونی از عوامل موثر است.

در مقابل، در افراد بزرگسال با AN/AD، بین ادیوگرام رفتاری و توانایی درک گفتار، ارتباطی مشاهده نمی شود (۶۳،۳۸)؛ و در اکثر موارد، درک گفتار از کم شنوایی حسی- عصبی معادل، بسیار ضعیف تر است. بررسی توانایی درک گفتار در مجموعه باز روی ۸ فرد مبتلا، امتیاز بین ۹۲-۰ درصد در ۱۲ گوش از ۱۶ گوش را نشان داد (۱۹) که به میزان معناداری نسبت به افراد با کم شنوایی حسی- عصبی معادل (۶۴)، پایین تر بود. در مطالعه سینینگر و اوبا (۲۱) نیز امتیاز بازشناسی واژه ها (با فهرست واژگان CID W-22) در ۲۵ فرد از ۳۶ نمونه مورد مطالعه (غالبا بزرگسال) با AN/AD نیز مقادیر پایین تر از امتیازات افراد با کم شنوایی حسی- عصبی معادل را نشان داد. در این رابطه می توان مطالعات مشابه متعددی اشاره کرد (۳).

این مطالعات نشان داده است که در بزرگسالان با نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی نسبت به افراد با کم شنوایی حلزونی، کاهش درک گفتار بسیار شدیدتر است. با این حال، در همه افراد با این اختلال، ضعف شدید درک گفتار (حداقل در شرایط سکوت) گزارش نشده است. برای مثال، در ۲۵ درصد افراد مطالعه استار و همکاران (۱۹) و ۳۰ درصد بیماران مطالعه سینینگر و اوبا (۲۱)، امتیازات درک گفتار در محدوده طبیعی قرار داشت. بر اساس گزارشات موجود، در اکثر افراد با AN/AD، نوروپاتی پیشرونده و عمومی مشاهده می شود. بنابراین، این احتمال مطرح است که در افراد با توانایی درک گفتار مشابه کم شنوایی حسی- عصبی، بیماری در مرحله پیشرفته قرار نداشته و درک گفتار هنوز به شدت متاثر نشده باشد. کنترل این بیماران در طولانی مدت می تواند این وضعیت را روشن

تر نماید. آنچه بر اساس اطلاعات موجود قابل توجه است، انتظار مشاهده بیمارانی با توانایی درک گفتار خوب، در کنار عدم ثبت یا نتایج کاملا غیر طبیعی ABR است.

علاوه بر بیماران با نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی با درک گفتار شبیه افراد کم شنوایی حسی- عصبی، می توان به افراد با درک گفتار طبیعی نیز اشاره نمود. کروز و همکارانش (۲۴) بیمار ۲۴ ساله ای با سابقه پزشکی بدون علامت و آستانه های شنوایی طبیعی را گزارش کردند که از دوران کودکی، با مشکل درک گفتار در حضور نویز روبرو بود. ارزیابی درک جملات این بیمار در سکوت، نتایج طبیعی را نشان داد؛ که به احتمال کسب نتایج طبیعی درک گفتار در مجموعه باز، علیرغم نتایج غیر طبیعی یا عدم ثبت ABR اشاره دارد. اما در ارزیابی درک گفتار در حضور نویز (همهمه گفتاری)، کاهش شدید امتیارات مشاهده شد. برای مثال، ارزیابی بیمار با نسبت سیگنال به نویز dB ۳+، امتیاز درک گفتار ۱۰ درصد (در مقابل ۵۰ درصد افراد طبیعی) را نشان داد. شالوپ (۶۶) نیز خانومی با کم شنوایی ملایم تا متوسط در اواخر دهه ۲۰ زندگی را گزارش نمود که از کودکی با مشکل درک گفتار در حضور نویز روبرو بود. در این بیمار نیز امتیاز درک جمله، در سکوت ۱۰۰ درصد، و در حضور نویز به شدت کاهش یافته بود. امتیاز بازشناسی واژه این بیمار در دو نسبت سیگنال به نویز ۱۵+ و صفر دسی بل، به ترتیب ۲۵ و صفر درصد بود. این موارد به درک گفتار ضعیف افراد AN/AD در حضور نویز زمینه یا حتی با کاهش حشو سیگنال گفتاری، علیرغم درک گفتار خوب در محیط های شنوایی مطلوب اشاره دارد.

مشکل درک گفتار در حضور نویز، تنها به بیماران با نورپاتی/ ناهمزمانی شنوایی اختصاص ندارد، بلکه در افراد با کم شنوایی حسی- عصبی نیز مشاهده می شود (۳). اما در افراد با AN/AD، این مشکل شدیدتر است. در مطالعه اخیر زنگ و لیو (۶۲) روی ۱۴ فرد مبتلا، حتی در نسبت های سیگنال به نویز مطلوب یا با کاهش ناچیز درک گفتار در افراد طبیعی، کاهش امتیاز بازشناسی گفتار مشاهده شد.

به طور خلاصه، در اکثر افراد با AN/AD، کاهش شدید درک گفتار گزارش شده است. با این حال باید درصد افراد مبتلا با مشکلات خاص درک گفتار را نیز در نظر داشت. در ۷۵ درصد بیماران مطالعه استار و همکاران (۱۹)، امتیازات درک گفتار نسبت به مقادیر مورد انتظار از آستانه های رفتاری، ضعیف تر بود؛ و در اکثر آنها، ضعف درک گفتار، مشخصه اصلی به شمار می آمد. با این حال، همان طور که در این بخش ذکر شد، بیمارانی با تایید نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی وجود دارند که از لحاظ کاهش درک گفتار، به افراد کم شنوای حسی- عصبی شبیه اند. بنابراین ممکن است افراد بزرگسال با علایم فیزیولوژیک AN/AD وجود داشته باشند که تاکنون شناسایی نشده اند.

۷. درک گفتار در کودکان با نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی

همانند بزرگسالان، در کودکان با AN/AD نیز مشکلات درک گفتار ضعیف تر از مقادیر مورد انتظار از سطوح شنوایی، گزارش شده است. علیرغم توجه گسترده به موضوع درک سیگنال گفتاری در کودکان با AN/AD، به ندرت اطلاعاتی درباره ارزیابی رسمی درک گفتار آنها گزارش شده است. در بین نتایج رسمی ارایه شده در مقالات، توانایی درک گفتار ضعیف تر از مقادیر مورد انتظار از آستانه های شنوایی در برخی یا همه نمونه ها، مورد توافق عمومی است (۳).

همانند بزرگسالان با AN/AD، کودکان مبتلا نیز حتی با امتیاز درک گفتار خوب در شرایط سکوت، ضعف زیادی را در درک گفتار در حضور نویز نشان می دهند. در این رابطه، استفاده از دستگاه FM برای بهبود نسبت سیگنال به نویز از سوی بسیاری از محققین پیشنهاد شده است (۶۷،۲۴).

در حالی که کسب امتیازات ضعیف درک گفتار در بسیاری از کودکان با AN/AD می تواند از تضعیف سیگنال در راه های شنوایی ناشی شود، در برخی موارد این امر از عوامل غیر شنوایی متاثر می گردد. در بزرگسالان با کم شنوایی تاخیری (پس از فراگیری زبان)، یکسان در نظر گرفتن ساختارهای زبانی و توانایی درک گفتار و عدم تاثیر آنها بر نتایج آزمون درک گفتار، معمول است. با این حال، این عوامل، تاثیراتی را بر دستیابی به محرک حسی باعث می شوند. در اطفال و به ویژه کودکان با کم شنوایی پیش زبانی نمی توان فرض یکسانی قابلیت های عملکردی را مد نظر قرار داد. بر این اساس، یافته های درک گفتار خردسالان با AN/AD زودهنگام (پیش از زبان آموزی)، می تواند از عوامل نامربوط به کیفیت سیگنال عصبی ارایه شده به مغز از طریق راه های شنوایی، تاثیر پذیرد (۳).

مهارت های تولید گفتار، توانایی تمرکز، و قابلیت های شناختی، از جمله عوامل غیر شنوایی تاثیر گذار بر نتیجه آزمون درک شنوایی در ارتباط با سن و سطح رشدی می باشند (۶۸). توجه به این عوامل، به ویژه در کودکان با AN/AD حایز اهمیت است، زیرا بسیاری از آنها دوران نوزادی بسیار سختی را سپری کرده، و در معرض خطر تاخیر عصبی- رشدی قرار دارند. چنین تاخیرهایی هم بر توانایی این کودکان در طول جلسه آزمون، و هم بر پیشرفت کلی آنها در حیطه هایی چون رشد زبان و گفتار، تاثیر دارد.

سطح رشد گفتار و زبان کودک، عامل دیگری است که می تواند بر نتیجه آزمون درک گفتار تاثیر گذارد (۶۸). تاکنون، رشد مهارت های گفتار و زبان بیانی در کودکان با AN/AD به تفصیل مورد بررسی قرار نگرفته است، با این حال گزارشات روایتی موجود حاکی از مشکلات قابل ملاحظه این کودکان در رشد زبان و تولید گفتار است (۳) که می تواند امتیازات درک گفتار در هر دو مجموعه باز و بسته را به دشدت متاثر نماید. به طور کلی، یافته های درک گفتار کودکان با AN/AD زودهنگام نیز همانند افراد بزرگسال بوده، و نتایج ارزیابی های رسمی،

امتیازات درک گفتار ضعیف تر از کم شنوایی های حسی- عصبی معادل را نشان می دهد. با این حال، روشن نیست که آیا از لحاظ کیفی، مشکلات درکی این کودکان به بزرگسالان با نوروپاتی پیشرونده نزدیک است. علاوه براین، تاثیر عوامل رشدی متاثر از اختلالات عصبی عمومی و فقدان تحریک شنوایی در دوره های بحرانی رشد بر نتایج ارزیابی درک گفتار کودکان، به طور همه جانبه مورد بررسی قرار نگرفته است.

۸. راهبری ادیولوژیک

۸-۱. پایش شنوایی

کنترل وضعیت شنوایی در طول زمان، به ویژه در اطفال و خردسالان با علایم نوروپاتی شنوایی، از موضوعات مهم است. برای مثال می توان به کودکانی اشاره نمود که بهبود مشخصات ABR غیر طبیعی آنها با گذشت زمان، وجود "نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی" را منتفی می کند. براین اساس، پایش و کنترل منظم وضعیت شنوایی در کودکان با نشانه های نوروپاتی شنوایی، ضروری است، و در این زمینه و به ویژه در بحث راهبری درمانی، هیچ گونه قاعده از پیش تعیین شده ای وجود ندارد (۴۲).

۸-۲. تقویت مرسوم

در زمینه استفاده از تقویت صوتی برای افراد با تشخیص نوروپاتی/ناهمزمانی شنوایی، اختلاف نظرهایی وجود دارد. شواهد بحث برانگیز و نقل قول های متفاوتی در زمینه نیاز به استفاده از سمعک در این افراد، مطرح است. به نظر

برخی محققین، استفاده از تقویت مرسوم برای افراد با نوروپاتی شنوایی (برخلاف افراد با کم شنوایی حلزونی)، سودمندی چندانی را در بر ندارد (۶۹). در مقابل، محققین دیگر با توجه به مواردی از سودمندی استفاده از تقویت مرسوم، استفاده آزمایشی آن را توصیه می کنند.

۸-۳. کاندیداتوری کاشت حلزون

با توجه به نتایج ناموفق استفاده از تقویت مرسوم در افراد با نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی، بسیاری از این بیماران صرف نظر از آستانه های شنوایی ادیومتریک، کاندید استفاده از کاشت حلزونی می باشند. در برخی از افراد با نوروپاتی شنوایی، استفاده از کاشت حلزونی نسبت به سمعک های مرسوم، درک گفتار بسیار بهتری را به همراه داشته است (۴۲).

اگرچه گزارشات فزاینده ای از نتایج موفقیت آمیز استفاده از کاشت های حلزونی در کودکان با نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی در دست است (۷۰)، اما استفاده از این شیوه درمانی برای کلیه افراد با این اختلال، مناسب نیست. در صورتی که OAE، CM، و امواج ABR (I-V) قابل ثبت نباشند، اما تحریک الکتریکی پرومونتوری، پاسخ CAP را نتیجه دهد، این بدین معناست که علیرغم مرگ سلول های مویی، سلول های گانگلیون مارپیچی سالمند. این یافته، نشانه خوبی برای کاندیداتوری کاشت حلزون با هدف تحریک رشته های عصب هشت، برای جلوگیری از وقوع تخریب از طریق سیناپس، و مرگ سلول های عصبی در اثر عدم دریافت ورودی صوتی از سلول های مویی شنوایی است. کاشت حلزونی با فراهم آوردن ورودی های شنوایی- زبانی، کودکان کم شنوای شدید تا عمیق را برای شنیدن و درک اصوات ضروری برای رشد و توسعه زبان دریافتی و زبان بیانی شفاهی یاری می دهد. اما

روشن است کودکی که سلول های گانگلیون مارپیچی خود را از دست داده و عصب هشت وی غیر قابل تحریک است، کاندید مناسبی برای دریافت پروتز کاشت حلزونی نیست.

۹. نتیجه گیری

"نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی"، آسیبی که به گانگلیون های مارپیچی و زواید آنها محدود است، اختلال نادری است. بهره گیری از یک مجموعه آزمون تشخیصی جامع می تواند به تعیین جایگاه ضایعه در این اختلال، کمک موثری نماید. استفاده از عنوان "نوروپاتی شنوایی" زمانی که محل آسیب در ساقه مغز یا سطوح بالاتر دستگاه شنوایی است، مورد سوال و ابهام برانگیز است، و برای اشاره درست به مکان آناتومیک ضایعه، انجام بررسی های جامع رفتاری، الکتروفیزیولوژیک، و پاتولوژیک ضرورت دارد.

افتراق جایگاه آناتومیک ضایعات از یک دیگر، چه اهمیتی دارد؟ در غربالگری شنوایی نوزادان و در کاندیداتوری زودهنگام کاشت حلزون در کودکان، این مسئله اهمیت بسزایی دارد. اما در کودکان بزرگ تر و بزرگسالان که درمان آنها بسیار عملی بوده و به اطلاعاتی که از بیمار گرفته می شود و نتایج آزمون های رفتاری بستگی دارد، اهمیت آن کمتر است. از سوی دیگر، تعیین جایگاه آناتومیک ضایعه در تحقیقات و توسعه دانش درباره علل و اساس آناتومیک نقایص شنوایی و زبانی، و درمان آنها، و برای تعیین دقیق شیوع آسیب در جمعیت های مختلف، حائز اهمیت است.

فهرست منابع

1. Stein L., Tremblay K., Pasternak J., Banerjee S., Lindermann K., Kraus N. Brainstem abnormalities in neonates with normal otoacoustic emissions. *Sem Hear*, 1996; 17(2): 197-213.
2. Berlin C.I., Hood L.J. Rose K. On renaming auditory neuropathy as auditory dys-synchrony. *Audiol Today*, 2001; 13: 15-7.
3. Rance G. Auditory Neuropathy/ Dys-synchrony and it's perceptual consequences. *Trends Ampl*, 2005; 9(1): 1-43.
4. Ryan A., Dallos P. Absence of cochlear outer hair cells: effect on behavioral auditory thresholds. *Nature*, 1975; 253: 44-6.
5. Hashimoto I., Ishiyama Y., Yoshimoto T, Nemoto S. Brainstem auditory evoked potentials recorded directly from the human brainstem and thalamus. *Brain*, 1981; 104: 841-59.
6. Møller A.R., Janetta PJ. Compound action potentials recorded intercranially from the auditory nerve in man. *J Exp Neurol*, 1981; 74: 862-74.
7. Melcher JR., Knudson IM., Fullerton BC., Guinan JJ. Jr., Norris BE., Kiang NY. Generators of the brainstem auditory evoked potential in cat. I. An experimental approach to their identification. *Hear Res*, 1996; 93:1-27.
8. Melcher JR., Guinan JJ. Jr., Knudson, IM., Kiang NY. Generators of the brainstem auditory evoked potential in the cat. II. Correlating lesion sites with waveform changes. *Hear Res*, 1996; 93: 28-51.

مرکز تخصصی نیوشا
ارزیابی و درمان اختلالات شنوایی
www.newsha.ir

9. Melcher JR, Kiang NY. Generators of the brainstem auditory evoked potential in the cat. III: Identified cell populations. *Hear Res*, 1996; 93: 52-71.
10. Hyde ML, Riko K., Malizia K. Audiometric accuracy of the click ABR in infants at risk for hearing loss. *J Am Acad Audiol*, 1990; 1: 59-74.
11. Durieux-Smith A., Picton TW, Bernard P, MacMurray B, Goodman JT. Prognostic validity of brainstem electric response audiometry in infants of a neonatal intensive care unit. *Audiol*, 1991; 30: 249-65.
12. Stapells DR., Picton TW., Durieux-Smith A. Electrophysiologic measures of frequency specific auditory function. In J.T. Jacobsen (Ed.), Principles and applications in auditory evoked potentials. Needham Heights, MA: Allyn & Bacon. 1994; pp: 251-83.
13. Gorga MP., Worthington DW., Reiland JK., Beauchaine KA., Goldgar DE. Some comparisons between auditory brainstem response threshold, latencies, and the pure-tone audiogram. *Ear Hear*, 1985; 6: 105-112.
14. Picton, T.W., Durieux-Smith, A., & Moran, L. Recording auditory brainstem responses from infants. *Int J Paed Otorhinolaryngol*, 1994; 28: 93-110.
15. Stapells DR., Gravel JS., Martin BA. Thresholds for auditory brainstem responses to tones in notched noise from infants and young children with normal hearing or sensorineural hearing loss. *Ear Hear*, 1995; 16: 361-71.
16. Stapells DR., Oates P. Estimation of the pure-tone audiogram by the auditory brainstem response: a review. *Audiol & Neuro-Otol*, 1997; 2(5): 257-80.

تهران - انتهای خیابان امام خمینی (سیه غربی)
نرسیده به بزرگراه یادگار امام - پلاک ۱۳۸۶
تلفن: ۶۰-۶۶۸۴۵۹۵۹ تلفکس: ۶۶۸۳۰۴۰۹

مرکز تخصصی نیوشا
ارزیابی و درمان اختلالات شنوایی
www.newsha.ir

17. Brookhouser PE., Gorga MP., Kelly, WJ. Auditory brainstem response results as predictors of behavioural auditory thresholds in severe and profound hearing impairment. *Laryngoscope*, 1990; 100: 803-810.
18. Rance G., Dowell RC., Rickards FW., Beer DE., Clark GM. Steady-state evoked potential and behavioural hearing thresholds in a group of children with absent click-evoked auditory brainstem response. *Ear Hear*, 1998; 19: 48-61.
19. Starr A., Picton TW., Sininger YS., Hood LJ., Berlin C.I. Auditory Neuropathy. *Brain*, 1996; 119 (3): 741-53.
20. Rance G., Beer DE., Cone-Wesson B., Shepherd RK., Dowell RC., King AK., Rickards FW., Clark GM. Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear Hear*, 1999; 20: 238-52.
21. Sininger YS., Oba S. Patients with auditory neuropathy: Who are they and what can they hear? In Y.S. Sininger & A. Starr (Eds.), Auditory Neuropathy. San Diego: Singular Publishing, 2001; pp: 37-50.
22. Starr A., Picton TW., Kim R. Pathophysiology of auditory neuropathy. In Y.S. Sininger & A. Starr (Eds.), Auditory Neuropathy. San Diego: Singular Publishing, 20011; pp: 67-82.
23. Sininger YS., Hood LJ., Starr A., Berlin CI., Picton TW. Hearing loss due to auditory neuropathy. Audiol Today, 1995; 7: 10-13.
24. Kraus N., Bradlow A.R., Cheatham J., Cunningham CD., King DB., Koch TG., Nicol TJ., McGee LK., Stein LK., Wright BA. Consequences of neural asynchrony: A case of auditory neuropathy. *J Assoc Res in Otolaryngol*, 2000; 1 (1): 33-45.

تهران - انتهای خیابان امام خمینی (سیه غربی)
نرسیده به بزرگراه یادگار امام - پلاک ۱۳۸۶
تلفن: ۶۰-۶۶۸۴۵۹۵۹ تلفکس: ۶۶۸۳۰۴۰۹

مرکز تخصصی نیوشا
ارزیابی و درمان اختلالات شنوایی
www.newsha.ir

25. Dallos P., Cheatham, MA. Production of cochlear potentials by inner and outer hair cells. *J Acoust Soc Am*, 1976; 60: 510-12.
26. Berlin CI., Bordelon J., St.John P., Wilenski D., Hurley A, Kluka E., Hood, LJ. Reversing click polarity may uncover auditory neuropathy in infants. *Ear Hear*, 1998; 19: 37-47.
27. Sohmer H., Pratt H. Recording of the cochlear microphonic potential with surface electrodes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* , 1976; 40: 253-60.
28. Stockard JE., Stockard JJ., Wesmoreland BF., Corfits, JL. Brainstem auditory evoked responses: Normal variation as a function of stimulus and subject characteristics. *Arch Neurol*, 1979; 36: 823-31.
29. Davis H. An active process in cochlear mechanics. Hear Res, 1984; 9: 79-90.
30. Kapadia S., Lutman M. Are normal hearing thresholds a sufficient condition for click-evoked otoacoustic emissions? *J Acoust Soc Am*, 1997; 101: 3566-76.
31. Bonfils P., Avan P. Distortion-product otoacoustic emissions: values for clinical use. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*, 1992; 118: 1069-76.
32. Amatuzzi MG., Northrop C., Liberman C., Thornton A., Halpin C., Herrmann B., Pinto L., Saenz A., Carranza A., Eavey R. Selective inner hair cell loss in premature infants and cochlear pathological patterns from neonatal intensive care unit autopsies. *Arch. Otolaryngol. Head & Neck Surg*, 2001; 127: 629-36.
33. Schrott A., Stephan K., Spoendlin H. Hearing with selective inner hair cell loss. *Hear Res*, 1989; 40: 213-20.
34. Bussoli TJ., Kelly A., Steel P. Localization of the bronx waltzer (bv) deafness gene to mouse chromosome 5. *Mamm. Genome*, 1997; 10: 714-7.

تهران - انتهای خیابان امام خمینی (سیه غربی)
نرسیده به بزرگراه یادگار امام - پلاک ۱۳۸۶
تلفن: ۶۶۸۴۵۹۵۹-۶۰ تلفکس: ۶۶۸۳۰۴۰۹

مرکز تخصصی نیوشا
ارزیابی و درمان اختلالات شنوایی
www.newsha.ir

35. Salvi RJ. ,Wang J., Ding D., Stecker N., Arnold S. Auditory deprivation of the central auditory system resulting from selective inner hair cell loss: animal model of auditory neuropathy. *Scand Audiol Supp*, 1999; 51: 1-12.
36. Billet TE., Thorne PR., Gavin JB. The nature and progression of injury in the organ of Corti during ischemia. *Hear Res*, 1989; 41: 189-98.
37. Starr A., McPherson D., Patterson J., Don M., Luxford W., Shannon R., Sininger Y., Tonakawa L., Waring M. Absence of both auditory evoked potentials and auditory percepts dependent on timing cues. *Brain*, 1991; 114: 1157-80.
38. Starr A., Sininger YS., Pratt H. The varieties of auditory neuropathy. *J Basic & Clin Physiol Pharmacol*, 2000; 11(3): 215-30.
39. Varga R., Kelley PM., Keats BJ., Starr A., Leal SM., Cohn E., Kimberline WJ. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet*, 2003; 40:45-50.
40. Rasminsky M., Sears TA. Internodal conduction in undissected demyelinated nerve fibres. *J Physiol*, 1972; 227: 323-50.
41. Pender M.P., Sears TA. The pathophysiology of acute experimental allergic encephalomyelitis in the rabbit. *Brain*, 1984; 107: 699-726.
42. Rapin I., Gravel J. “Auditory neuropathy”: physiologic and pathologic evidence calls for more diagnostic specificity. *Int J Ped Otorhinolaryngol*, 2003; 67: 707-28.
43. Kuwabara S., Nakajima Y., Hattori T., Toma S., Mizobuchi K., Ogawara K. Activity-dependent excitability changes in chronic inflammatory demyelinating

تهران - انتهای خیابان امام خمینی (سیه غربی)
نرسیده به بزرگراه یادگار امام - پلاک ۱۳۸۶
تلفن: ۶۰-۶۶۸۴۵۹۵۹ تلفکس: ۶۶۸۳۰۴۰۹

مرکز تخصصی نیوشا
ارزیابی و درمان اختلالات شنوایی
www.newsha.ir

polyneuropathy: A microneurographic study. *Muscle & Nerve*, 1999; 22: 899-904.

44. Butinar D., Zidar J., Leonardis L., Popovic M., Kalaydjieva L., Angelicheva D., Sininger Y., Keats B., Starr A. Hereditary auditory, vestibular and motor neuropathy in a Slovenian Roma (Gypsy) kindred. *Ann Neurol*, 1999; 46: 36-44.
45. Berlin CI., Hood LJ., Morlet T., Rose K., Brashears S. Auditory neuropathy/dys-synchrony: after diagnosis, then what? *Sem Hear*, 2002; 23 (3): 209-14.
46. Dunkley C., Farnsworth A., Mason S., Dodd M., Gibbin K. Screening and follow up assessment in three cases of auditory neuropathy. *Arch of Dis in Childhood*, 2003; 88: 25-6.
47. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Ped Neurol*, 2003; 29(5): 410-21.
48. Hung KL. Auditory brainstem responses in patients with neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy. *Brain Develop*, 1989; 11: 297-301.
49. Sininger YS., Hood LJ., Starr A., Berlin CI., Picton TW. Hearing loss due to auditory neuropathy. *Audiol Today*, 1995; 7: 10-13.
50. Cassandro E., Mosca F., Sequino L., De Falco FA., Campanella G. Otoneurological findings in Friedreich's ataxia and other inherited neuropathies. *Audiol*, 1986;24: 84-91.
51. Nadol JB. Primary Cochlear Neuronal Degeneration. In Y.S. Sininger & A. Starr (Eds.), Auditory Neuropathy. San Diego: Singular Publishing. 2001; pp: 99-140.

تهران - انتهای خیابان امام خمینی (سیه غربی)
نرسیده به بزرگراه یادگار امام - پلاک ۱۳۸۶
تلفن: ۶۶۸۴۵۹۵۹-۶۰ تلفکس: ۶۶۸۳۰۴۰۹

مرکز تخصصی نیوشا
ارزیابی و درمان اختلالات شنوایی
www.newsha.ir

52. Leonardis L., Popovic M., Timmerman V., Lofgren A., van Broeckhoven C., Butinar D. Hereditary motor and sensory neuropathy associated with auditory neuropathy in a Gypsy family. *Eur J Physiol*, 2000; 439: 208-10.
53. Jabbari B., Schwartz DM., MacNeil DM., Coker SB. Early abnormalities of brainstem auditory evoked potentials in Friedreich's ataxia: Evidence of primary brainstem dysfunction. *Neurology*; 1983; 33: 1071-4.
54. Doyle KJ., Sininger YS., Starr A. Auditory neuropathy in childhood. Laryngoscope, 1998; 108: 1374-7.
55. Psarommatis IM., Tsakanikos MD., Kontorgianni AD., Ntouniadakis DE., Apostolopoulos NK. Profound hearing loss and presence of click-evoked otoacoustic emissions in the neonate: a report of two cases. *Int J Ped Otorhinolaryngol*, 1997; 39: 237-43.
56. Trautwein P., Sininger Y.S., Nelson R. Cochlear implantation of auditory neuropathy. J Am Acad Audiol, 2000; 11: 309-15.
57. Madden C., Rutter M., Hilbert L., Greinwald J., Choo D. Clinical and audiological features in auditory neuropathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002; 128: 1026-30.
58. Starr A., Sininger YS., Winter M., Derebery MJ., Oba S., Michalewski HJ. Transient deafness due to temperature-sensitive auditory neuropathy. *Ear Hear*, 1998; 19: 169-79.
59. Konradsson KS. Bilaterally presented otoacoustic emissions in four children with profound idiopathic unilateral hearing loss. *Audiol,* 1996; 35: 217-27.

تهران - انتهای خیابان امام خمینی (سیه غربی)
نرسیده به بزرگراه یادگار امام - پلاک ۱۳۸۶
تلفن: ۶۰-۶۶۸۴۵۹۵۹ تلفکس: ۶۶۸۳۰۴۰۹

مرکز تخصصی نیوشا
ارزیابی و درمان اختلالات شنوایی
www.newsha.ir

60. Hood LJ. A review of objective methods of evaluating neural pathways. *Laryngoscope*, 1999; 109: 1745-8.

61. Rance G., Cone-Wesson B., Wunderlich J., Dowell RC. Speech perception and cortical event related potentials in children with auditory neuropathy. *Ear Hear*, 2002; 23: 239-53.

62. Zeng F.-G., Liu S. Clear speech perception in auditory neuropathy subjects. *J Sp Hear Res*, 2006; 42: 367-80.

63. Walden BE. Speech perception of the hearing impaired. In J. Jerger (Ed.), Hearing Disorders in Adults. San Diego: College-Hill Press, 1984; pp: 263-309.

64. Yellin MW., Jerger J., Fifer RC. Norms for disproportionate loss in speech intelligibility. *Ear Hear*, 1989; 10(4): 231-4.

65. Zeng F.-G., Oba S., Starr A. Supra threshold processing deficits due to desynchronous neural activities in auditory neuropathy. In Physiological and Psychophysical bases of Auditory Function. D.J. Breebaart, A.J.M. Houstma, A. Kohlrausch, V.F. Prijs & R. Schoonhoven (Eds.), Shaker Publishing BV, Maastricht, Netherlands, 2001b; pp: 365-72.

66. Shallop JK. Auditory neuropathy/dys-synchrony in adults and children. *Sem Hear*, 2002; 23 (3): 215-23.

67. Berlin CI. Auditory Neuropathy: using OAEs and ABRs from screening to management. *Sem Hear*, 1999; 20: 307-15.

68. Boothroyd A. Speech perception tests and hearing impaired children. In G. Plant & K.E. Spens (Eds.). Profound deafness and speech communication. Tyne & Wear, London, 1995; 345-71.

تهران - انتهای خیابان امام خمینی (سیه غربی)
نرسیده به بزرگراه یادگار امام - پلاک ۱۳۸۶
تلفن: ۶۰-۶۶۸۴۵۹۵۹ تلفکس: ۶۶۸۳۰۴۰۹

مرکز تخصصی نیوشا
ارزیابی و درمان اختلالات شنوایی
www.newsha.ir

69. Hood LJ. Auditory neuropathy: what is it and what can we do about it. *Hear J*, 1989; 51: 10-18.

70. Trautwein P, Shallop J, Fabry L, Friedman R. Cochlear implantation of patients with auditory neuropathy, in: Y. Sininger, A. Starr (Eds.), Auditory Neuropathy: A New Perspective on Hearing Disorders, Singular-Thomson learning, San Diego, CA, 2001; pp. 203- 232.

تهران - انتهای خیابان امام خمینی (سیه غربی)
نرسیده به بزرگراه یادگار امام - پلاک ۱۳۸۶
تلفن: ۶۰-۶۶۸۴۵۹۵۹ تلفکس: ۶۶۸۳۰۴۰۹