

## The Effect of the Vestibular System on Bone Regeneration: a Look at the Vestibular System Beyond its Classical Role

Khakzand S<sup>1</sup>, Shaabani M<sup>2</sup>, Lotfi Y<sup>3</sup>

- 1- Doctoral student of Audiology, Faculty of Rehabilitation, University of Rehabilitation Sciences and Social welfare, Tehran, Iran
- 2-Assistant Professor, Department of Audiology, Faculty of Rehabilitation, University of Rehabilitation Sciences and Social welfare, Tehran, Iran
- 3-Professor, Department of Audiology, Faculty of Rehabilitation, University of Rehabilitation Sciences and Social welfare, Tehran, Iran

### Abstract

Received: 2023.10.22 Accepted: 202.12.25

**Purpose:** The purpose of this study is to investigate the effect of the vestibular system on the bone formation process and the possible path of this effect. Also, in the present study, an attempt has been made to provide evidence related to this effect and its importance in clinical work.

**Methods:** For this review article, the keywords "bilateral vestibulopathy", "bone regeneration", "sympathetic vestibular reflex" and "sympathetic nervous system" were searched from 1980 to 2022 in the "google scholar" and "pub Med" databases.

**Results:** After searching the mentioned sources of information, a total of 13 articles were obtained. Among these articles, 8 were research articles (animal and human studies). Therefore, the results of these 7 articles were used for discussion and conclusions

**Conclusion:** Recent studies have stated that the vestibular system may play a role in the bone regeneration process through the effect on the sympathetic system. The vestibular system is a small part of the auditory system located in the inner ear in the temporal bone. The vestibular system has many connections with important centers in the brain stem. On the other hand, the sympathetic nervous system also acts as an intermediary mechanism through which the central nervous system exerts its effects. The presence of these extensive and complex connections, which are both upward and downward, justifies the influence of the vestibular system on bone regeneration.

**Keywords:** Bilateral vestibulopathy, Bone regeneration, Vestibular-sympathetic reflex, Sympathetic nervous system.

Corresponding Author: Soheila Khakzand

Email: [Soheila.khakzand@gmail.com](mailto:Soheila.khakzand@gmail.com)

ORCID: 0005-7812-5166-0009



Copyright © 2023 Mashhad University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

► Please cite this article as: Lotfi Y, Khakzand S, Shaabani M. The Effect of the Vestibular System on Bone Regeneration: a Look at the Vestibular System Beyond its Classical Role. *JPSR* 2024; 13(2): 76-85. DOI: 10.22038/jpsr.2024.75338.2557

## تاثیر سیستم دهلیزی بر بازسازی استخوان: نگاهی به سیستم دهلیزی فراتر از نقش کلاسیک آن

سهیلا خاکزند<sup>۱</sup>، مسلم شعبانی<sup>۲</sup>، یونس لطفی<sup>۳</sup>

**هدف:** هدف از این مطالعه بررسی تاثیر سیستم دهلیزی بر فرآیند استخوان سازی و مسیر احتمالی این تاثیر است. هم چنین در مطالعه حاضر سعی شده است شواهد مربوط به این تاثیرگذاری و اهمیت آن در کار بالینی ارائه شود.

**روش بررسی:** برای این مقاله مروری کلید واژه های "آسیب دهلیزی دو طرفه"، "بازسازی استخوان"، "رفلکس دهلیزی-سمپاتیک" و "سیستم عصبی سمپاتیک" از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۲ در پایگاه های داده "PubMed"، "google scholar"، "Oxford" و "ProQuest" و "SCOPUS" جست و جو شدند.

**یافته ها:** پس از جست و جو در منابع اطلاعاتی ذکر شده در مجموع حدود ۱۳ مقاله به دست آمد. از بین این مقالات ۸ مورد پژوهشی بودند (مطالعه حیوانی و انسانی). بنابراین از نتایج این ۸ مقاله برای بحث و نتیجه گیری استفاده شد.

**نتیجه گیری:** مطالعاتی که اخیرا انجام شده است بیان می کند که ممکن است سیستم دهلیزی از طریق تاثیر بر سیستم سمپاتیک در فرآیند بازسازی استخوان نقش داشته باشد. سیستم دهلیزی بخش کوچکی از سیستم شنوایی است که در گوش داخلی در استخوان تمپورال قرار دارد. سیستم دهلیزی ارتباطات بسیاری با مراکز مهم در ساقه مغز دارد. از طرفی سیستم عصبی سمپاتیک نیز به عنوان یک مکانیسم واسطه ای عمل می کند که سیستم عصبی مرکزی از طریق آن تاثیرات خود را می گذارد. وجود این ارتباطات گسترده و پیچیده که هم بالارو و هم پایین رو هست، توجیه کننده این تاثیرگذاری سیستم دهلیزی بر بازسازی استخوان است.

**کلمات کلیدی:** آسیب دهلیزی دو طرفه، بازسازی استخوان، رفلکس دهلیزی-سمپاتیک، سیستم عصبی سمپاتیک

نویسنده مسئول: سهیلا خاکزند، [Soheila.khakzand@gmail.com](mailto:Soheila.khakzand@gmail.com) ، ORCID: 0009-0005-7812-5166

آدرس: تهران، بلوار دانشجو، خیابان کودک یار، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، دپارتمان شنوایی شناسی.

۱- دانشجو دکتری شنوایی شناسی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران

۲- استادیار گروه شنوایی شناسی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران

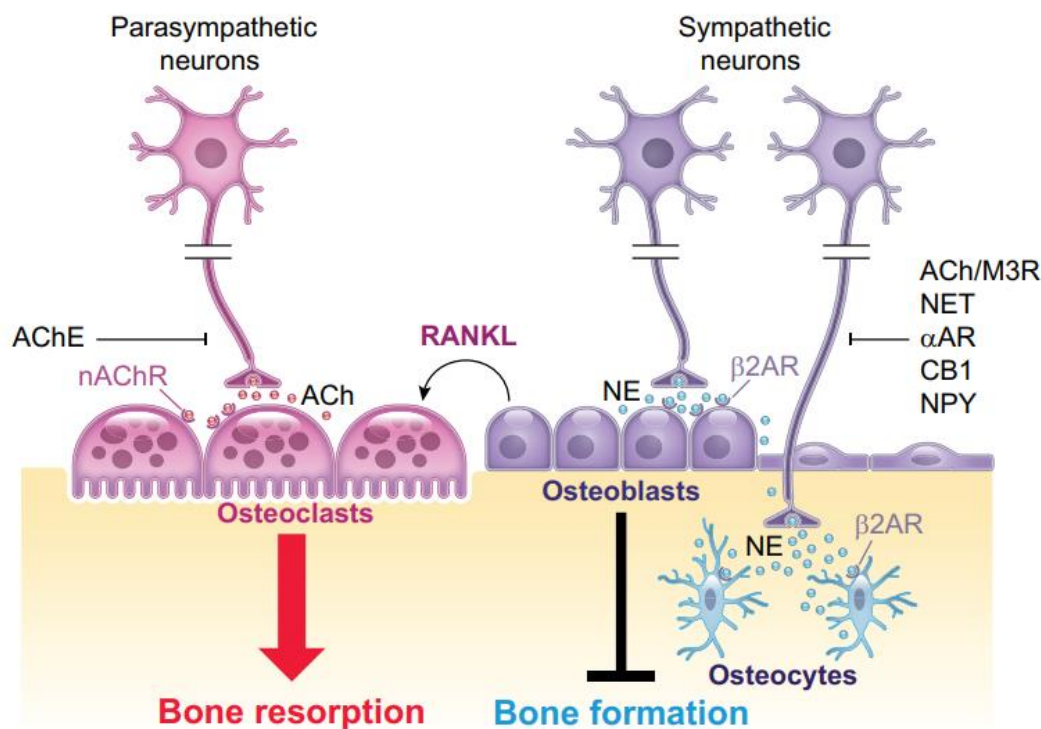
۳- استاد گروه شنوایی شناسی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران

### مقدمه

هستند(۶). پوکی استخوان نیز به نوبه خود خطر عواملی مانند افسردگی، کاهش فعالیت اجتماعی و شکستگی استخوان را افزایش می دهد (۸، ۷).

مطالعات مختلفی وجود دارد که نشان می دهند سیستم عصبی سمپاتیک ( Sympathetic Nervous System; SNS) از طریق فیبرهای عصبی خود که در امتداد شریان های استخوان وارد آن می شوند، در این فرآیند نقش دارند(۹-۱۴). از طرفی وجود پذیرنده های آدرنرژیک ۲ بتا (  $\beta_2$  Adrenergic receptor;  $\beta_2$ AR) در سلول های استخوانی تایید شده است. مطالعات نشان داده اند که SNS از طریق این پذیرنده ها بر فرآیند بازسازی استخوان تاثیر می گذارد (۱۶، ۱۵، ۱۲). به نحوی که مانع از فعالیت OB شده در صورتی که عملکرد OC را افزایش داده و از این طریق به بازجذب استخوان کمک می کند (۵). (تصویر ۱) تاثیر سیستم دهلیزی بر روی سیستم اتونوم (Autonomic) نسبت به

سلامت اسکلت بدن پستانداران از طریق فرآیندی به نام بازسازی استخوان (Bone Remodeling; BR) حفظ می شود(۱). دو نوع سلول با منشا متفاوت مسئول حفظ سلامت و انجام این فرآیند هستند: سلول های سازنده استخوان یا استئوبلاست ها (Osteoblasts; OB) با منشا مزانشیمی و سلول های بازجذب کننده یا استئوکلاست ها (Osteoclasts; OC) با منشا سلول - های خونی(۴-۲). در فرآیند بازسازی استخوان، در صورتی که تعادل عملکرد بین این دو نوع سلول از بین رفته و فرآیند به سمت بازجذب برود، اختلالی به نام کاهش حجم استخوان ایجاد می شود که بسته به میزان کاهش حجم، درجاتی از پوکی استخوان (Osteoporosis) را ایجاد می کند(۵). عوامل متعددی می توانند منجر به پوکی استخوان شوند اما مهم ترین این عوامل مواردی مانند عوامل هورمونی، نقص ویتامین D و کلسیم



تصویر ۱: تصویری از تأثیر سیستم سمپاتیک در مهار استخوان سازی و فعال کردن و بازجذب استخوان (۱۷)

**Bone Formation:** شکل گیری استخوان  
**Osteocytes:** استئوکیت ها (نوعی سلول استخوانی)  
**NE:** نوراپی نفرین  
**B2AR:** پذیرنده بتا ۲ آدرنژیک  
**Osteoblast:** سلول های سازنده استخوان  
**Ach/M3R:** پذیرنده M3 استیل کولین ماسکرینی  
**NET:** تله خارج سلولی نوتروفیل  
**αAR:** پذیرنده آدرنژیک آلفا

**Bone resorption:** بازجذب استخوان  
**Osteoclasts:** استئوکلاست ها  
**ACh:** نوروترنس میتراستیل کولین  
**nAChR:** پذیرنده استیل کولین نیکوتینی  
**Parasympathetic Neurons:** نورون پاراسمپاتیک  
**Sympathetic Neuron:** نورون سمپاتیک  
**NPY:** نوروپپتید Y  
**CB1:** پذیرنده ۱ کانابینوئید

### روش بررسی

برای این مقاله مروری کلید واژه های "آسیب دهلیزی دو طرفه"، "بازسازی استخوان"، "رفلکس دهلیزی-سمپاتیک" و "سیستم عصبی سمپاتیک" از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۲ در پایگاه های داده "Oxford"، "ProQuest"، "Google Scholar" و "Pub Med" و "SCOPUS" جستجو شدند. از مقالات پژوهشی مربوط و موجود در بازه زمانی ۱۹۹۵ تا ۲۰۲۳ که از نظر عنوان با هدف این مرور تطابق داشتند استفاده شد. در مجموع حدود ۱۳ (تأثیر سیستم دهلیزی بر بازسازی استخوان) مقاله به دست آمد. از بین این مقالات ۸ مورد پژوهشی بودند (مطالعه حیوانی و انسانی). بنابراین از نتایج این ۸

بقیه نقش های آن جدیدتر کشف شده است (۱۸). در طی تغییر پوسچر، سیستم دهلیزی از طریق مسیر رفلکس دهلیزی-سمپاتیک ( Vestibulo-Sympathetic Reflex; VSR) بر خروجی سیستم سمپاتیک تأثیرگذار خواهد بود (۲۰، ۱۹). همان طور که در گربه هایی با افت دهلیزی دو طرفه کاهش فشار خون مشاهده شده است (۲۱). این تعامل بین سیستم دهلیزی و سیستم سمپاتیک، ارتباط احتمالی بین سیستم دهلیزی و بازسازی استخوان را نشان می دهد. از این رو، از آنجایی که سیستم عصبی سمپاتیک از نظر آناتومیکی سیستم دهلیزی و استخوان را به هم مرتبط می کند، فرض شد که سیستم دهلیزی می تواند در بازسازی استخوان نقش داشته باشد.

مقاله برای بحث و نتیجه گیری استفاده شد.

## یافته ها

پوکی استخوان یا کاهش حجم استخوان یکی از بیماری‌هایی است که بر کیفیت زندگی سالمند تاثیر می‌گذارد. زیرا کاهش حجم منجر به افزایش خطر شکستگی می‌شود. از طرفی انواع اختلالات دهلیزی نیز تاثیر بسیار زیادی بر زندگی و تعاملات اجتماعی فرد می‌گذارد. بنابراین به نظر می‌رسد که همبودی این دو اختلال مشکل را مضاعف کند. در صورت وجود ارتباط بین اختلال دهلیزی و کاهش حجم استخوان، به نحوی که وجود اختلال دهلیزی دو طرفه احتمال بروز کاهش حجم استخوان را افزایش دهد، می‌توان با انواع روش‌های توانبخشی دهلیزی از احتمال بروز کاهش حجم استخوان کاست. این یافته‌ها پیامدهای بالینی و درمانی برای بیماران با سابقه پاتولوژی‌های دهلیزی خواهد داشت. بنابراین برای درک بهتر و شناسایی درمان‌های جدید برای جلوگیری از کاهش توده استخوانی می‌توان از این مطالعه استفاده کرد.

چهار مطالعه اصلی نقش سیستم سمپاتیک، در بازسازی استخوان را نشان می‌دهند: الف) ظاهر توده استخوانی بالا در موش‌های دارای کمبود لپتین (Leptin) با کاهش فعالیت سیستم سمپاتیک همراه است (۷). ب) تحریک الکتریکی نورون‌های هیپوتالاموس شکمی (۱۰) و تزریق لپتین به ناحیه بطن سوم منجر به افزایش تون سمپاتیک (۱۱) شده است. ج) اثبات عصب دهی در استخوان‌ها و د) گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک پس سیناپسی ( $\beta 2AR$ ) (۱۲). بنابراین به نظر میرسد نقش سیستم سمپاتیک در تنظیم توده استخوانی تایید شده است. بنابراین مطالعاتی که در ادامه می‌آیند با تکیه بر این فرضیه مورد قبول نتایج خود را بیان کرده‌اند.

## مطالعات انسانی

برخی از مطالعاتی که در سالمندان انجام شده است نشان داده که در سنین سالمندی بین تراکم حجم استخوان (Bone Mineral Density; BMD) و عملکرد تعادلی ارتباط وجود دارد (۲۳، ۲۲). به عنوان مثال Bigelow و همکارانش (۲۴) در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۵ انجام دادند مشاهده کردند که افراد سالمندی که

عملکرد سیستم دهلیزی آن‌ها آسیب دیده است BMD پایین تری دارند (با استفاده از روش جذب سنجی اشعه ایکس (Dual Energy X-ray Absorptiometry; DEXA)). این موضوع بیشتر در استخوان‌های مفصل ران و استخوان‌های نیمه پایینی بدن دیده شد. گرچه در ادامه بیان کردند که این ارتباط ظریف است و همچنین ممکن است به اندازه‌ای نباشد که برای فرد از نظر بالینی مشکل‌چندانی ایجاد کند. به دلیل ماهیت مقطع عرضی بودن این مطالعه اظهار نظر قطعی با این مطالعه امکان پذیر نیست. به صورت کلی مطالعات گذشته نگر نشان داده‌اند که بین میزان BMD و آسیب‌های تعادلی در سالمندان ارتباط وجود دارد (۲۵، ۲۲). علاوه بر این مقاله‌ای که در سال ۲۰۱۶ توسط Park & Kim (۲۶) انجام شده ارتباط بین حجم استخوان و اختلال راه رفتن را با استفاده از آزمون رومبرگ (Romberg) سنجیده است. گرچه این مطالعات بیان کرده‌اند که تغییرات متابولیک استخوانی در گوش داخلی می‌تواند علت بروز این نتایج باشد ولی این احتمال نیز وجود دارد که ابتدا اختلال دهلیزی بروز کرده و سپس بر روی حجم استخوان تاثیر گذاشته باشد. به خصوص اینکه در یکی از مطالعات انجام شده پیشنهاد شده است که غیر قرینگی مجرای نیم دایره افقی (Lateral Semicircular Canal; LSC) می‌تواند در بروز اسکولیوز (Scoliosis) جوانان با منشا ناشناخته نقش داشته باشد و برای توجیه این پیشنهاد از مسیر رفلکس VSR استفاده شده است. یعنی سیستم دهلیزی از طریق این مسیر با تاثیرگذاری بر ترشح لپتین در سیستم عصبی غدد درون‌ریز، به تغییر شکل ستون فقرات کمک کند (۲۷، ۱۵).

اکثر مطالعاتی که در گذشته انجام شده است (۲۶، ۲۴، ۲۲) بیشتر بر ارتباط حجم توده استخوان و سرگیجه وضعیتی خوش خیم (Benign Positional Vertigo; BPV) (۲۸، ۲۹) یا اختلال دهلیزی به صورت کلی تمرکز داشته‌اند. hupak & Faranesh (۳۰) مطالعه-ای برای بررسی ارتباط بین بیماری منیر (Meniere) و میزان حجم استخوان انجام دادند. نتایج نشان داد که بین بیماری منیر و کاهش تراکم معدنی استخوان در سر استخوان ران ارتباط معناداری وجود دارد. گرچه در این مطالعه نیز به دلیل ماهیت گذشته نگر این مطالعه نمی‌توان این فرضیه را به صورت کامل برای کاهش حجم

می شود، و بنابراین با یک حالت تقریباً ثابت بزرگسالان مطابقت دارد. هفت نفر از آن ها به صورت دو طرفه لایبرنتکتومی شدند و هفت نفر دیگر به عنوان موش های کنترل در نظر گرفته شدند. دهلیز باز شد و اندام های گوش داخلی به طور مکانیکی تخریب شدند. ۱ ماه پس از انجام آزمایش، حیوانات قربانی شدند و گسترش کامل ضایعه بر روی مقاطع سریال کلسیفیه شده تایید شد. در مقایسه با موش های کنترل شده، حیوانات لایبرنتکتومی شده کاهش تراکم استخوان را در متافیز (Metaphysis) دیستال ران نشان دادند اما تفاوت معنی داری بین دو گروه در تراکم مواد معدنی کل بدن مشاهده نشد. این نتایج نشان می دهد که دستگاه دهلیزی محیطی تعدیل کننده توده استخوانی و به طور خاص در استخوان تحمل کننده وزن است و مکانیسم های احتمالی احتمالاً تحت تأثیر سیستم عصبی سمپاتیک ایجاد می شود (۳۳).

در سال ۲۰۱۳، Vignaux و همکاران (۳۴) مطالعه دیگری در این مورد انجام دادند. این محققین از تزریق سدیم آرسنیلیت (Sodium Arsenilate; SA) منجر به آسیب سیستم دهلیز و تخریب عصب ۸ می شود (۳۶)، (۳۵) به صورت دو طرفه داخل پرده تیمپان در موش های صحرایی استفاده کردند. هم چنین گروه شم (Sham) نیز تزریق دو طرفه داخل پرده تیمپان محلول ۰/۱ میلی لیتر سالین (Saline) داشت. اثرات آسیب سیستم دهلیزی با یک مقیاس ۶ موردی تایید شده، مقایسه و بررسی شد. این اثرات شامل مجموعه ای از فعالیت های خود به خودی هستند. این فعالیت های خود به خودی در روزهای ۳، ۱۵، و ۳۰ پس از آسیب، مجدد مشاهده و بررسی شد. نتایج ارزیابی های فعالیت خود به خودی، مطالعات بافت شناسی، بیان ژنی و ارزیابی حجم استخوان نشان داد که القای ضایعه دهلیزی دو طرفه در موش های صحرایی باعث از دست دادن حجم قابل توجهی از استخوان می شود که به استخوان های تحمل کننده وزن محدود می شود (در دیافیز (Diaphysis) استخوان ران و نه در مهره های کمری ۳ و ۴) که همچنین با کاهش قابل توجه در تشکیل استخوان همراه است. این موضوع با علائم مولکولی افزایش خروجی سمپاتیک نیز همراه بود. جالب است که در این مطالعه استفاده از پروپرانولول (Propranolol) (آنتاگونیست  $\beta_2AR$ )، اثرات آسیب سیستم دهلیزی بر کاهش حجم استخوان استخوان را

استخوان در افراد منیبری قبول کرد (۳۰). در سال ۲۰۲۲ Choi و همکارانش (۳۱) مطالعه ای انجام دادند که به صورت ۲ طرفه ارتباط بین منیبر و پوکی استخوان را بررسی می کرد. این مطالعه که روی تعداد زیادی از افراد در کره جنوبی انجام شد، نشان داد که در افراد دارای منیبر خطر بروز پوکی استخوان ۱/۵۰ برابر در یک آنالیز چند متغیره است. این مطالعه نشان داد که تغییر عملکرد سیستم دهلیزی در افراد دارای منیبر می تواند بر بازسازی استخوان تاثیرگذار باشد. زیرا سیستم تعادلی از طریق ارتباطات عصبی با مناطقی مانند ساقه مغز و مخچه (Cerebellum)، تعادل بدن را تنظیم کرده و بر روی فعالیت فیزیکی و خطر افتادن تاثیرگذار می گذارد.

به صورت کلی در مطالعات انسانی که تاکنون انجام شده است تاثیر سیستم دهلیزی بر بازسازی استخوان بیان شده است، به دلیل اندک بودن تعداد مطالعات انسانی و همچنین ماهیت گذشته نگر مطالعات انجام شده نمی توان تصمیم قطعی گرفت. از طرفی این امکان نیز وجود دارد که وجود مشکل استخوان قبل از بروز اختلالات دهلیزی بوده باشد. در واقع اختلال توده استخوانی منجر به بروز اختلال دهلیزی شده باشد. بنابراین نیاز به انجام مطالعات حیوانی نیز هست.

### مطالعات حیوانی

در مطالعاتی که در موش های صحرایی انجام شده دیده شده است که تغییرات سیستم دهلیزی منجر به تغییر هومئوستازی و حجم استخوان از طریق تاثیر بر VSR شده است. احتمال تاثیر سیستم دهلیزی بر بازسازی استخوان با انجام مطالعاتی مطرح شد که نشان می دادند در شرایط بی وزنی تغییر فعالیت سیستم دهلیزی می تواند منجر به افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک و به دنبال آن بروز کاهش حجم استخوان شوند (۳۲). اولین بار در سال ۲۰۰۴ توسط Levasseur و همکارانش (۳۳) مطالعه ای بر روی موش های صحرایی برای بررسی تاثیر عملکرد سیستم دهلیزی بر بازسازی استخوان انجام شد. آن ها BMD را با روش DEXA قبل و ۳۰ روز پس از لایبرنتکتومی (Labyrinthectomy) دوطرفه اندازه گیری کردند. در این آزمایش از چهارده موش صحرایی (Rat) نر بالغ استفاده شد. آنها در آغاز آزمایش ۷۰ روز سن داشتند، در این دوره سنی رشد بسیار کند

فرآیند استخوان سازی و مسیر احتمالی این تاثیر است. بنابراین در این بخش با توجه به مواردی در بالا اشاره شده است، احتمال این تاثیر گذاری و مسیر احتمالی آن بررسی می شود.

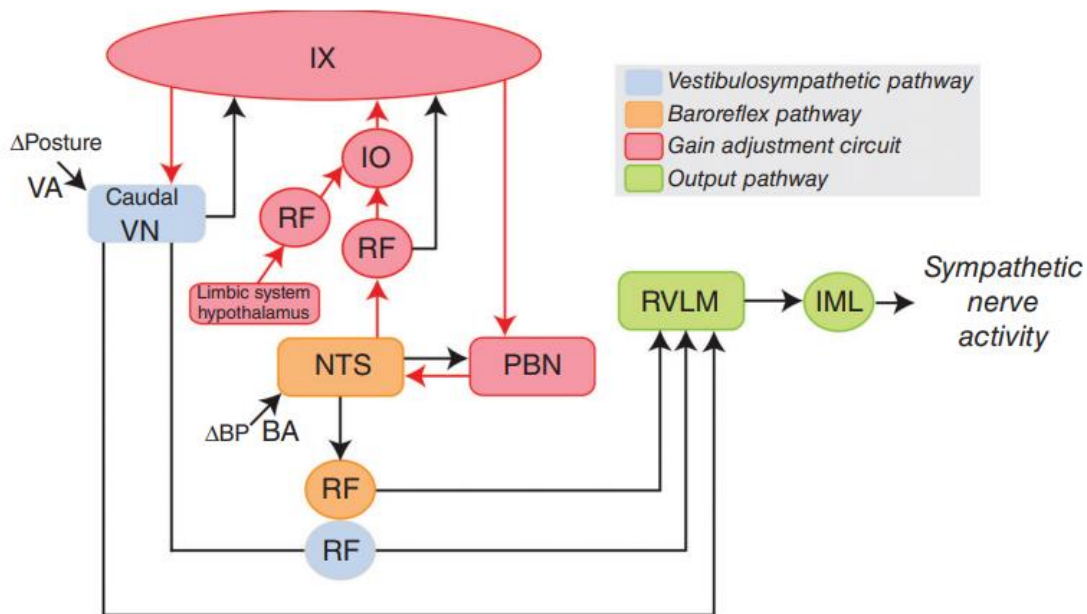
اثر بالقوه اختلال عملکرد دهلیزی بر هموستاز و تراکم استخوان با مشاهده این موضوع مطرح شد که جریان سمپاتیک به دنبال تغییر سیگنال‌های دهلیزی در بی‌وزنی افزایش یافته و فعال شدن سمپاتیک منجر به از دست دادن استخوان شده است. از طرفی فیبر های سیستم سمپاتیک که در امتداد شریان ها وارد استخوان می شوند، در بازسازی استخوان موثر هستند. زیرا دیده شده است که واسطه های عصبی که توسط سیستم سمپاتیک بیان می شوند بر بازسازی استخوان موثرند. از طرفی اتصالات عمیقی بین استخوان و سیستم عصبی مرکزی (CNS; Central Nervous System) وجود دارد (۳۸). با توجه به مطالعاتی که در بخش قبل آورده شده اند در مجموع، به نظر می رسد SNS نقش مهمی در تنظیم توده استخوان دارد. به نظر می رسد تاثیر سیستم دهلیزی بر عملکرد اتونوم جنبه های مختلفی را در بر میگیرد. به عنوان مثال تنظیم وضعیت، تنفس، ضربان قلب و فشار خون در حیوانات یا تاثیر آن در بروز بیماری حرکت (۴۴-۳۹). اساس این تاثیر گذاری وجود ارتباطات آناتومیک بین سیستم دهلیزی و مراکز اتونوم در ساقه مغز است. بنابراین می توان تصور کرد که سیستم دهلیزی به دلیل داشتن این ارتباطات آناتومیک با سیستم سمپاتیک می تواند روی آن تاثیر گذار باشد. در واقع رفلکس دهلیزی-سمپاتیک مسیر های متعددی دارد که از طریق این مسیرها بر خروجی سیستم سمپاتیک تاثیر می گذارد (۴۶، ۴۵). مسیر اصلی شامل یک مسیر نزولی از هسته دهلیزی تحتانی (Inferior Vestibular Nucleus; IVN) به هسته حرکتی پشتی واگ و بصل النخاع شکمی و یک مسیر صعودی از هسته دهلیزی شاخی (Rostral) به مجموعه پارابراکیال (Parabrachial) است (۴۷). از طرفی تلفیق اطلاعات مختلف در CNS را نیز می توان عامل دیگری در این تاثیر گذاری دانست (تصویر ۲). زیرا اطلاعات سیستم دهلیزی و سیستم سمپاتیک در کورتکس اینسولار (Insular Cortex; IC) (۴۸) ترکیب می شود. داده های بررسی شده در اینجا نشان می دهند که تغییرات مضر در عملکرد دهلیزی که منجر

کاهش داد. در واقع تزریق بتابلاکر پروپونانول و حذف ژنتیکی پذیرنده B2 مانع از بروز کاهش حجم استخوان شد (۳۴). این داده ها نشان می دهد که فرآیند هموستاتیک بازسازی استخوان دارای یک جزء تنظیمی دهلیزی سمپاتیک است و آسیب های سیستم دهلیزی ممکن است با شکنندگی استخوان همراه باشد. از طرفی به دلیل اینکه به دنبال تزریق و تخریب سیستم دهلیزی فعالیت خود به خودی کاهش پیدا نکرده است نمی توان کاهش فشار مکانیکی را عامل کاهش حجم استخوان در نظر گرفت. هم چنین به دلیل عدم افزایش سطوح فاکتور آلفا نکروز تومور (-Tumor Necrosis Factor; TNF $\alpha$ ; Alpha) در سرم، التهاب سیستمیک مزمن نیز به عنوان عامل احتمالی کاهش حجم استخوان در نظر گرفته نمی شود (۳۷). گرچه یکی از علل احتمالی این تاثیر گذاری می تواند این باشد که تغییر در عملکرد دهلیزی ممکن است درک فشار استخوان را تغییر دهد به طوری که آستانه شروع بازسازی استخوان افزایش پیدا کند. این اثر منطقه ای کمبود دهلیزی بر روی استخوان-های تحمل کننده وزن بیانگر الگوی فعالیت عصب سمپاتیک در پاسخ به تحریک های مختلف دهلیزی است و نشان می دهد که مراکز مرکزی و اعصاب سمپاتیک محیطی، بازسازی استخوان را به طور متفاوت در بین بخش های مختلف اسکلتی عصب دهی و کنترل می کنند.

مطالعه دیگری اثرات ضایعات دهلیزی (VL) را بر روی تغییرات عضله و استخوان ناشی از گرانش ۳ گرم به مدت ۴ هفته در موش های C57BL/6J بررسی کرد. تجزیه و تحلیل کمی توموگرافی کامپیوتری نشان داد که افزایش جاذبه باعث افزایش توده عضلانی اطراف استخوان درشت نی و محتوای مواد معدنی استخوان تراپکولار شده و وزن بدن را در موش تنظیم می کند. از طرفی ضایعات دهلیزی افزایش توده عضلانی و استخوانی ناشی از افزایش جاذبه را کاهش داد. به نظر محققین این مقاله تغییرات گرانش از طریق سیگنال های دهلیزی و متعاقب آن خروج سمپاتیک در موش ها بر عضلات و استخوان تاثیر می گذارد (۳۸).

### بحث و نتیجه گیری

هدف از این مطالعه بررسی تاثیر سیستم دهلیزی بر



تصویر ۲: مناطقی که در بهره رفلکس VSR تاثیر گذار هستند (۱).

IX: لوبول سربرال	NTS: هسته سولاریتوس ترکتوس
ΔPosture: تغییر پوسچر	ΔBP: تغییر فشار خون
VA: آوران دهلیزی	BA: آوران باروریسپتور
Caudal VN: هسته دهلیزی کوآدال	PBN: هسته پارابراکیال
IO: هسته الیوری تحتانی	RVLM: مدولا ونترولترال روسترال
RF: رتیکولار فورمیشن	IML: ستون سلول اینترمدیولترال

### سپاسگزاری

از آقای دکتر لطفی و آقای دکتر شعبانی برای تشویق و ارائه راهنمایی های خردمندانه در نگارش مقاله تشکر می کنم.

### نقش نویسندگان

سهیلا خاکزند: نویسنده  
 آقای دکتر مسلم شعبانی: تصحیح کننده  
 آقای دکتر یونس لطفی: تصحیح کننده

### منابع مالی

این مطالعه از هیچ سازمانی تامین مالی نشده است

### تعارض منافع

تعارض منافی وجود ندارد.

به افزایش جریان سمپاتیک می شود، ممکن است در تنظیم حجم استخوان تاثیرگذار باشد. بنابراین به نظر می رسد مجموع نتایج بیانگر این است که سیستم دهلیزی از طریق ارسال انشعابات به مراکز مرکزی مانند مراکز مدولاری (Medullary) ساقه مغز و هسته پونتین (Pontin) که مراکز کنترل اتونوم هستند، بر بازسازی استخوان تاثیر گذار بوده و بد عملکردی این سیستم منجر به کاهش حجم توده استخوانی می شود. مسیرهای دقیق سیستم عصبی مرکزی و انتقال دهنده های عصبی که به طور خاص در از دست دادن استخوان مشاهده شده ناشی از تغییرات دهلیزی دخیل هستند، هنوز مشخص نشده اند.

این یافته ها پیامدهای بالینی برای بیماران با سابقه پاتولوژی های دهلیزی مانند لایبرنتکتومی، درمان آنتی بیوتیکی (آمینوگلیکوزید ها و شیمی درمانی مبتنی بر پلاتین)، نوریت دهلیزی یا بیماری منیر دارد. بنابراین تغییرات محور دهلیزی - سمپاتیک ممکن است پیامدهای پاتوفیزیولوژیکی بالقوه زیادی بر روی اسکلت داشته باشد که برای درک بهتر و شناسایی درمان های جدید برای بهبود توده استخوانی باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد.

## منابع

1. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med* 2007; 13(7): 791-801.
2. Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19(5): 444-451.
3. Novack DV, Teitelbaum SL. The osteoclast: friend or foe? *Annu Rev Pathol* 2008; 3(1): 457-484.
4. Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic control of bone formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009; 25(1): 629-648.
5. Mano T, Nishimura N, Iwase S. Sympathetic neural influence on bone metabolism in microgravity. *Acta Physiol Hung* 2010; 97(4): 354-361.
6. Prevention O. Diagnosis, and therapy. NIH consensus statement 2000; 17(1): 1-36.
7. Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Resnick NM, Hayes WC. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* 1994; 271(2): 128-133.
8. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312(7041): 1254-1259.
9. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100(2): 197-207.
10. Perkins MN, Rothwell NJ, Stock MJ, Stone TW. Activation of brown adipose tissue thermogenesis by the ventromedial hypothalamus. *Nature* 1981; 289(5796): 401-402.
11. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, Numata Y, et al. Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion. *Diabetes* 1999; 48(9): 1787-1793.
12. Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu Z-W, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell* 2009; 138(5): 976-989.
13. Togari A, Arai M, Mizutani S, Mizutani S, et al. Expression of mRNAs for neuropeptide receptors and  $\beta$ -adrenergic receptors in human osteoblasts and human osteogenic sarcoma cells. *Neurosci Lett* 1997; 233(2-3): 125-128.
14. Kellenberger S, Muller K, Richener H, Bilbe G. Formoterol and isoproterenol induce c-fos gene expression in osteoblast-like cells by activating  $\beta$ 2-adrenergic receptors. *Bone* 1998; 22(5): 471-478.
15. Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S, Starbuck M, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005; 434(7032): 514-520.
16. Fu L, Patel MS, Bradley A, Wagner EF, Karsenty G. The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation. *Cell* 2005; 122(5): 803-815.
17. Eleftheriou F. Impact of the autonomic nervous system on the skeleton. *Physiol Rev* 2018; 98(3): 1083-1120.
18. Carter JR, Ray CA. Sympathetic responses to vestibular activation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294(3): 681-688.
19. Kerman I, Yates B. Regional and functional differences in the distribution of vestibul sympathetic reflexes. *Am J Physiol* 1998; 275(3): R824-R835.
20. Kasumacic N, Glover JC, Perreault MC. Vestibular-mediated synaptic inputs and pathways to sympathetic preganglionic neurons in the neonatal mouse. *J Physiol* 2012; 590(22): 5809-5826.
21. Mori RL, Cotter LA, Arendt HE, Olsheski CJ, Yates BJ. Effects of bilateral vestibular nucleus lesions on cardiovascular regulation in conscious cats. *J Appl Physiol* 2005; 98(2): 526-533.
22. Mendy A, Vieira ER, Albatineh AN, Nnadi AK, et al. Low bone mineral density is associated with balance and hearing impairments. *Ann Epidemiol* 2014; 24(1): 58-62.
23. Radaei F, Gharibzadeh S. Relationship between bone mineral density and balance disorders in osteoporotic patients. *Front Bioeng Biotechnol* 2013; 19(1):5.



24. Bigelow RT, Semenov YR, Anson E, Du Lac S, et al. Impaired vestibular function and low bone mineral density: data from the baltimore longitudinal study of aging. *J Assoc Res Otolaryngol* 2016; 17(5): 433-440.
25. Kahveci O, Demirdal U, Yücedag F, Cerci U. Patients with osteoporosis have higher incidence of sensorineural hearing loss. *Clin Otolaryngol* 2014; 39(3): 145-149.
26. Park RJ, Kim YH. Association between osteoporosis/osteopenia and vestibular dysfunction in South Korean adults. *Ear Hear* 2016; 37(5): 615-619.
27. Hitier M, Hamon M, Denise P, Lacoudre J, et al. Lateral semicircular canal asymmetry in idiopathic scoliosis: an early link between biomechanical, hormonal and neurosensory theories? *PLoS One* 2015; 10(7): 131-120.
28. Jeong SH, Choi SH, Kim JY, Koo HJ, Km JS. Osteopenia and osteoporosis in idiopathic benign positional vertigo. *Neurology* 2009; 72(12):1069-1076.
29. Parham K, Leonard G, Feinn RS, Lafreniere D, Kenny AM. Prospective clinical investigation of the relationship between idiopathic benign paroxysmal positional vertigo and bone turnover: a pilot study. *Laryngoscope* 2013; 123(11): 2834-2839.
30. Shupak A, Faranesh N. Bone Mineral Density in Patients Suffering from Meniere's Disease. *Audiol Neurootol* 2020; 25(3): 158-163.
31. Choi HG, Chung J, Yoo DM, Lee CH, Kim SY. Association between Osteoporosis and Meniere's Disease: Two Longitudinal Follow-Up Cohort Studies. *Nutrients* 2022; 14(22): 48-85.
32. Vignaux G, Ndong JD, Perrien DS, Elefteriou F. Inner ear vestibular signals regulate bone remodeling via the sympathetic nervous system. *J Bone Miner Res* 2015; 30(6): 1103-1111.
33. Levasseur R, Sabatier JP, Etard O, Denise P, Reber A. Labyrinthectomy decreases bone mineral density in the femoral metaphysis in rats. *J Vestib Res* 2004; 14(5): 361-365.
34. Vignaux G, Besnard S, Ndong J, Philoxène B, et al. Bone remodeling is regulated by inner ear vestibular signals. *J Bone Miner Res* 2013; 28(10): 2136-2144.
35. Shaabani M, Lotfi Y, Karimian SM, Rahgozar M, Hooshmandi M. Short-term galvanic vestibular stimulation promotes functional recovery and neurogenesis in unilaterally labyrinthectomized rats. *Brain Res* 2016; 1648(1): 152-162.
36. Shaabani M, Lotfi Y, Karimian SM, Rahgozar M, Hooshmandi M. Data on galvanic-evoked head movements in healthy and unilaterally labyrinthectomized rats. *Data Brief* 2016; 9(1): 338-344.
37. Ossenkopp K-P, Prkacin A, Hargreaves EL. Sodium arsenilate-induced vestibular dysfunction in rats: effects on open-field behavior and spontaneous activity in the automated digiscan monitoring system. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 36(4): 875-881.
38. Kawao N, Morita H, Obata K, Tamura Y, et al. The vestibular system is critical for the changes in muscle and bone induced by hypergravity in mice. *Physiol Rep* 2016; 4(19): 129-179.
39. Cherruau M, Facchinetti P, Baroukh B, Saffar J. Chemical sympathectomy impairs bone resorption in rats: a role for the sympathetic system on bone metabolism. *Bone* 1999; 25(5): 545-451.
40. Barmack NH. Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. *Brain Res Bull* 2003; 60(5-6): 511-541.
41. Yates BJ. The vestibular system and cardiovascular responses to altered gravity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286(1): 22-30.
42. Etard O, Reber A, Quarck G, Normand H, et al. Vestibular control on blood pressure during parabolic flights in awake rats. *Neuroreport* 2004; 15(15): 2357-2360.
43. Abe C, Tanaka K, Awazu C, Morita H. Strong galvanic vestibular stimulation obscures arterial pressure response to gravitational change in conscious rats. *J Appl Physiol* 2008; 104(1): 34-40.
44. Lotfi Y, Mardani N, Rezazade N, Saeidi KE, Bakhshi E. Vestibular function in patients with vestibular migraine. *Aud Vest Res* 2016; 25(3): 166-174.
45. Hammam E, Macefield VG. Vestibular modulation of sympathetic nerve activity to

- muscle and skin in humans. *Front Neurol* 2017; 8(1): 334.
46. Pliego A, Vega R, Gómez R, Reyes-Lagos JJ, Soto E. A transient decrease in heart rate with unilateral and bilateral galvanic vestibular stimulation in healthy humans. *Eur J Neurosci* 2021; 54(2): 4670-4681.
47. Fulwiler CE, Saper CB. Subnuclear organization of the efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res* 1984; 7(3): 229-259.
48. Nagai M, Scheper V, Lenarz T, Förster CY. The insular cortex as a vestibular area in relation to autonomic function. *Clin Auton Res* 2021; 31(1): 179-85.
49. Yates BJ, Bolton PS, Macefield VG. Vestibulo-sympathetic responses. *Compr Physiol* 2014; 4(2): 851-887.