Candidate Genes and Effects of Auditory Deprivation in the Critical Period on the Expression of Genes and Molecules in Auditory Processing Disorder

Lotfi Y[1], Shaabani M[2], Arbab Sarjoo H[3]

1- Professor, Department of Audiology, The Faculty of Audiology, University of Rehabilitation Sciences and Social Health, Tehran, Iran.
2- Assistant Professor, Department of Audiology, The Faculty of Audiology, University of Rehabilitation Sciences and Social Health, Tehran, Iran.
3-, PhD Student of Audiology, Department of Audiology, University of Rehabilitation Sciences and Social Health, Tehran, Iran

Received: 2020.10.01 Accepted:2024.03.06

Abstract

Purpose: The purpose of this study is to examine the studies of candidate genes in auditory processing disorder and studies of the effect of auditory deprivation in the critical period on the expression of genes and protein molecules and to determine the type and location of damage and the nature of auditory processing disorder.

Methods: In this review article, the words "genes and auditory processing disorder" and "auditory deprivation and auditory processing disorder" had searched in "Google Scholar" and "Science Direct"," PubMed ,"web of science" databases in the years 2000 to 2023.

Results: After searching in Google Scholar and Science Direct and PubMed and web of science databases, 16 related and new articles were found and investigated.

Conclusion: α2δ3 protein and kcna1 and pax6 genes are known as samples effective molecules in auditory processing disorder. Auditory deprivation in the critical period by changing the expression of GABA and glutamate receptor genes causes defects in hearing behaviors without affecting hearing thresholds. Identifying proteins and molecules effective in auditory processing disorder can be a way to diagnose auditory processing disorder.

Keywords: Auditory perceptual disorders, Sensory deprivation, Gene candidate, Mutation

Corresponding Author: Hamideh Arbab Sarjoo

Email: arbab.ha8888@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7726-8158

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, Shaabani M, Arbab Sarjoo H. Candidate Genes and Effects of Auditory Deprivation in the Critical Period on the Expression of Genes And Molecules in Auditory Processing Disorder. **JPSR** 2024; 13(3): 80-92. **DOI:** 10.22038/JPSR.2024.75288.2555.

ژن های کاندید و اثر محرومیت شنوایی در دوره بحرانی بر بیان ژن ها و ملکول ها در اختلال پردازش شنوایی

یونس لطفی[۱]، مسلم شعبانی[۲]، حمیده ارباب سرجو[۳]

هدف: هدف از این مطالعه بررسی مطالعات ژن های کاندید در اختلال پردازش شنوایی و مطالعات اثر محرومیت شنوایی در دوره بحرانی بر بیان ژن ها و ملکول های پروتئینی و تعیین نوع و محل آسیب و ماهیت اختلال پردازش شنوایی است.

روش بررسی: در این مقاله مروری واژه های "ژن ها و اختلال پردازش شنوایی" و "محرومیت شنوایی و اختلال پردازش شنوایی" در منابع اطلاعاتی Google Scholar و Science Direct و PubMed و Web of Science در سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۳ جستجو شدند.

یافته ها: پس از جستجو در منابع اطلاعاتی Google Scholar و Science Direct و PubMed و Web of Science، ۱۶ مقاله مرتبط و جدید یافت شد.

نتیجه گیری: پروتئین a2δ3 و ژن های pax6, kcna1 از جمله ملکول های شناخته شده موثر در اختلال پردازش شنوایی هستند. محرومیت شنوایی در دوره بحرانی با تغییر در بیان ژن های گیرنده های گلوتامات و گابا ، باعث نقص در رفتار های شنوایی بدون تاثیر بر آستانه های شنوایی می شود. شناسایی پروتئین ها و ملکول های موثر در اختلال پردازش شنوایی می تواند راهی برای تشخیص اختلال پردازش شنوایی باشد.

کلمات کلیدی: اختلالات درک شنیداری، محرومیت حسی، ژن کاندید، جهش

نویسنده مسئول: حمیده ارباب سرجو، arbab.ha8888@gmail.com، ORCID: 0000-0002-7726-8158

آدرس: تهران، ولنجک، بلوار دانشجو، بن بست کودکیار، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، گروه شنوایی شناسی.

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

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

۳- دانشجوی دکتری شنوایی شناسی، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران

مقدمه

اختلال پردازش شنوایی اختلالی ناهمگن است به صورت اختلال در ۶ مهارت شنوایی" جهت یابی و مکان یابی صوت، تمایز شنوایی، بازشناسی الگوهای شنوایی، توانایی پردازش و درک سیگنال های صوتی رقابتی، توانایی پردازش و درک سیگنال های صوتی تنزل یافته، درک جنبه های زمانی صوت شامل:تفکیک زمانی، پوشش زمانی، یکپارچگی زمانی،ترتیب زمانی" بروز می کند (۱). مدل حیوانی اختلال پردازش شنوایی به صورت نقص در یکی از رفتارهای شنوایی مانند: مکان یابی یا پردازش‌های زمانی با وجود آستانه های شنوایی هنجار تعریف می‌شود (۲). آزمون عینی (Objective) خاصی برای شناسایی اختلال پردازش شنوایی وجود ندارد و برای شناسایی این افراد معمولا از مجموعه آزمون های رفتاری و پرسشنامه ها و آزمون های الکتروفیزیولوژی استفاده می‌شود. آزمون های رفتاری فردی (Subjective) هستند و به عوامل توجهی و زبانی وابسته هستند (۱). اختلال پردازش شنوایی به صورت همبودی (Comobidity) با اختلالات تکاملی مانند: اختلال خواندن و طیف اتیسم و نقص های زبانی و اختلالات توجهی و بیش فعالی و...بروز می کند. علی رغم همبودی اختلال پردازش شنوایی با سایر اختلالات تکاملی، این اختلال به عنوان اختلالی مستقل و عملکردی (Functional) با درگیری مسیر عصبی مرکزی شنوایی از هسته های حلزونی تا کورتکس شنوایی شناخته می شود (۱). تعیین محل و نوع آسیب و ماهیت اختلال پردازش شنوایی در درک بهتر علت ایجاد این اختلال و در نهایت در پیشگیری از این اختلال یا توانبخشی ویژه این افراد بسیار حائز اهمیت است. شناسایی عوامل ژنی دخیل در این اختلال و تعیین غالب یا مغلوب بودن ژن در مشاورات ژنتیکی و کنترل و پیشگیری این اختلال کمک کننده است. همچنین تعیین ژن ها و ملکول های دخیل در اختلال پردازش شنوایی

ممکن است منجر به ابزاری عینی برای تشخیص و شناسایی این اختلال گردد. اغلب مطالعات در تعیین ژن موثر در اختلال پردازش شنوایی در حیوانات موش و رت انجام شده است. در این مطالعات ابتدا یک ژن مشخص حذف می شود (Knock Out) سپس رفتار های شنوایی و آستانه های شنوایی حیوان دچار حذف ژن با گروه کنترل مقایسه می شوند. بر طبق مطالعات انجام شده محرومیت شنوایی موقت و طولانی مدت در دوره بحرانی (Ctirical Period; CP) منجر به ایجاد اختلال در پردازش رفتار های شنوایی می شود. لذا در این مقاله مروری سعی می شود تا با بررسی تغییراتی که در اثر جهش های ژنی و ملکول های پروتئینی، در رفتار های شنوایی بروز می کند و همچنین اثر محرومیت شنوایی بر بیان ژن ها و ملکول های پروتئینی؛ تغییرات ملکولی دخیل در اختلال پردازش شنوایی و همچنین محل این تغییرات ملکولی و ماهیت این اختلال، بیشتر شناخته شود.

روش بررسی

در این مقاله مروری واژه های "ژن و اختلال پردازش شنوایی" و "محرومیت شنوایی و اختلال پردازش شنوایی" در منابع اطلاعاتی Google Scholar و Science Direct و Pubmed و Web of Science در سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۳ جستجو شدند. در Google Scholar با جستجوی واژه های محرومیت شنوایی و اختلال پردازش شنوایی با واژه های حیوان یا حیوانات یا موش ها یا رت فقط در عنوان و در سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۳، ۱۱مقاله یافت شد که ۹ مورد مرتبط بودند. در science direct با واژه های محرومیت شنوایی و پردازش شنوایی در عنوان و در محدوده ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۳، ۵۶ مقاله یافت شد که ۳ مقاله مرتبط و مشترک با Google Scholar بودند. در Pubmed با واژه های اختلال پردازش شنوایی و محرومیت شنوایی ۴۳ مقاله یافت شد و یک مورد مرتبط بود. در Web of Science با واژه های "اختلال پردازش شنوایی و محرومیت شنوایی" در همه بخش ها (Field) ، ۵۹ مقاله یافت شد با استفاده از فیلتر موضوع (Topic) ۸ مقاله باقی ماند که هیچ یک مرتبط نبودند. در این زمینه فقط مقالاتی که اثر محرومیت شنوایی در دوره بحرانی را بررسی می کردند؛ مورد استفاده قرار گرفتند. همچنین با واژه های ژن کاندید و جهش در اختلال پردازش شنوایی در هر چهار منبع اطلاعاتی جستجو انجام شد که پس از بررسی مقالات و حذف مقالات مشترک ،۶ مقاله مرتبط و به روز از بین آن ها انتخاب شد. در این بخش تنها مقالاتی که گروه هدف آستانه های شنوایی تقریبا هنجار و زیر ۳۰ دسی بل داشتند به مطالعه وارد شدند. جمعا ۱۶ مقاله جدید و به روز در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند .

یافته ها

۱- ژن های موثر احتمالی در اختلال پردازش شنوایی

اغلب مطالعات در این زمینه با ایجاد جهش در یک ژن خاص و سپس بررسی رفتارهای شنوایی در موش و رت انجام شده است. در این مطالعات آستانه های شنوایی هنجار با وجود نقص در یک مهارت شنوایی به عنوان اختلال پردازش شنوایی در نظر گرفته شد. پروتئین a2δ3 و ژن های kcna1, pax6 از جمله ملکول های شناخته شده موثر در اختلال پردازش شنوایی هستند.

۱-۱: پروتئین a2δ3

a2δ۳ یکی از زیر واحد های پروتئینی کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ در سیستم شنوایی است که در ساخت سیناپس ها نقش دارد (۳). در پستانداران ژن CACNA2D3 وظیفه رمزگذاری a2δ3 را برعهده دارد(۴). در موش هایی که دچار حذف عامل ژنی a2δ3 شده بودند؛ گسیل های اعوجاجی گوشی (Distortion Product Otoacoustic Emissions; DPOAE) طبیعی بود ولی پاسخ های شنوایی ساقه مغز(Auditory Brainstem Response; ABR) کاهش دامنه امواج III و IV را نشان دادند با وجودی که تغییری در زمان نهفتگی امواج ABR مشاهده نشد اما آستانه ها حدود ۵ دسی بل افزایش داشتند. آستانه های رفلکس استارتل افزایش یافتند و عملکرد تمایز گذاری فرکانسی ۷ و ۱۲ کیلوهرتز کاهش یافت (۴). محل بیان این ژن در سیستم شنوایی موش در نورون های ریشه حلزونی (Cochlear Root; CR)، گانگلیون مارپیچی (Spiral Ganglion; SG)، هسته های پشتی و شکمی حلزونی (Dorsal

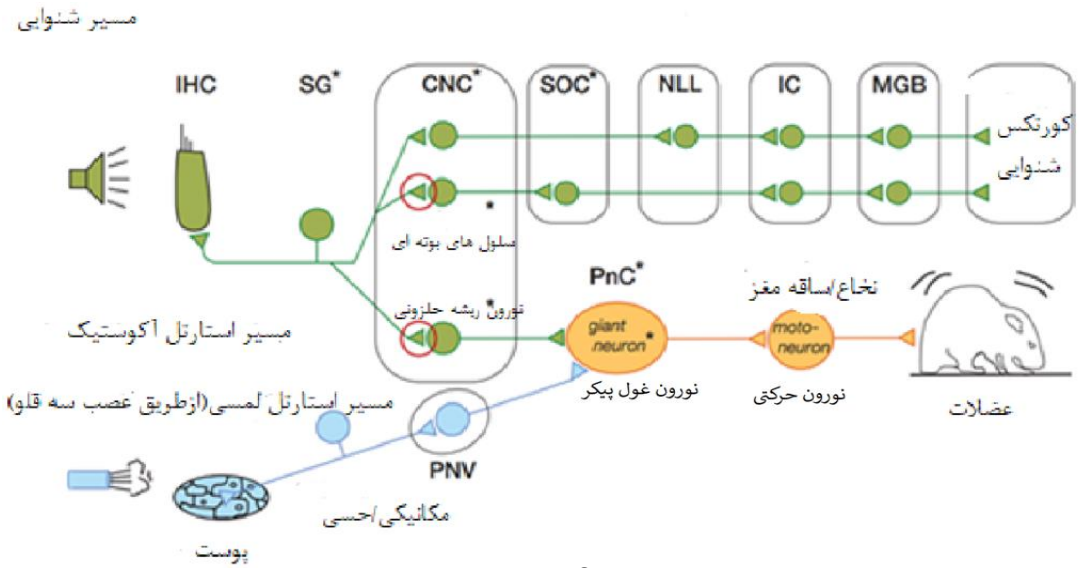
Cochlear Nucleus; DCN, Ventral Cochlear Nucleus; VCN)، هسته های ذوزنقه ای میانی (Medial Nucleus of the Trapezoid Body; MNTB)، هسته های فوقانی دور زیتونی(Superior Paraolivary Nucleus; SPN) و سلول های غول پیکر موجود در تشکیلات مشبک بخش دمی پل مغزی (Giant Neurons in the Caudal Pontine Reticular Formation; PnC) است اما در سلولهای مویی داخلی و خارجی دیده نشده است(۴). به نظر می رسد در موش های فاقد این پروتئین به دلیل نقص عملکرد کانال های کلسیمی در این مناطق موجب افزایش آستانه رفلکس استارتل و کاهش عملکرد تمایزگذاری فرکانسی می شوند (۴).

تصویر ۱ مسیر شنوایی اولیه، مسیر رفلکس استارتل آکوستیک (Acoustic Startle Reflex Pathway; ASRP) و مسیر رفلکس استارتل لمسی سه قلو (Tactile Startle Reflex Trigeminal Pathway; TSRTP)، و بیان .a2δ3 در این مسیر ها را نشان می دهد. بخش بالایی، مسیر شنوایی اولیه (Auditory Pathway; AP): گانگلیون مارپیچ (Spiral Ganglion; SG)، عصب شنوایی را به مجموعه هسته حلزونی (Cochlear Nuclear Complex; CNC)، سلول های بوته ای (Bushy Cells ; BCs) و نورون های ریشه حلزونی (Cochlear Root; CR) مرتبط می کند. BC عمدتاً به مجموعه زیتونی فوقانی (Superior Olivary Complex; SOC) مرتبط می شوند. رشته های عصبی بیشتری به کولیکولوس تحتانی (Inferior Colliculus; IC) ارسال می شود. برخی از نورون های CNC به درون هسته های لمنیسکوس جانبی (Nuclei of the Lateral Lemniscus; NLL) و IC ارسال می شوند. اطلاعات شنوایی صعودی پس از پردازش در جسم زانویی داخلی (Medial Geniculate Body; MGB) در نهایت به قشر شنوایی ارسال می شود. بخش میانی، مسیر اولیه استارتل آکوستیک: رشته های عصبی شنوایی سیناپس هایی را روی نورون های (CR) دارند. این نورون‌ها به سمت نورون‌های غول‌پیکر موجود در تشکیلات مشبک بخش دمی پل مغزی (Giant Neurons in the Caudal Pontine Reticular Formation; PNC) حرکت می‌کنند، که خود با نورون‌های حرکتی(Moto Neuron) که به عضلات صورت یا بدن عصبدهی می کنند، مرتبط هستند. بخش پایین، مسیر استارتل لمسی سه قلو: شامل نورون‌های شبه تک قطبی حسی مکانیکی در پوست هستند که نورون‌ها را در هسته اصلی (Principal Nucleus V; PNV) V فعال می‌کنند، که به نوبه خود روی نورون‌های غول‌پیکر PnC پخش می‌شوند. پایانه های فیبر عصبی شنوایی در سلول های BC یا نورون های CR (دایره های قرمز) در موش های فاقد a2δ3 کوچکتر بود. مناطق ستاره دار محل درگیری به دلیل حذف a2δ3 است. سلول مویی داخلی (Inner Hair Cell; IHC)، کورتکس شنوایی (Cortex; AC Auditory) (۵، ۴)

Bracic و همکاران (۶) پاسخ سلول های IC نسبت به محرک تون خالص و ماجولیشن فرکانسی (Frequency Modulation; FM) در موش های فاقد a2δ3 را بررسی کردند. میانگین ریت برانگیخته با محرک در موش های ناقص کمتر از گروه کنترل بود. همچنین زمان نخستین اسپایک (First Spike Latency; FSL) و زمان نهفتگی قله پاسخ مجموعه نورون های IC نسبت به گروه کنترل طولانی تر بود و با افزایش فرکانس ماجولیشن، افزایش می یافت. در نتیجه کدگذاری دقیق زمانی در این موش ها دچار نقص می شود که به نظر می رسد به دلیل کاهش کانال های کلسیمی در سیناپس های گلوتاماترژیک (Glutamatergic) مسیر شنوایی است (۶).

۲-۱: ژن Kcna1

کانال های پتاسیمی دارای ساختار پلی مری و انواع مختلف هستند که از چندین زیر واحد متنوع ساخته شده اند. بیش از ۸۰ نوع ژن در تشکیل کانال های پتاسیمی وابسته به ولتاژ پستانداران دخالت دارند. ژن Kcna1 یکی از ژن های کدکننده پروتئین های زیر واحد ساخت کانال های پتاسیمی وابسته به ولتاژ است که در بسیاری از ساختاری عصبی مرکزی مانند کولیکولوس تحتانی بیان می شود (۷). در موش هایی با حذف ژن Kcna1 نتایج آزمون های ABR نشان دادکه آستانه های شنوایی در فرکانس های مختلف با گروه کنترل (دارای ژن Kcna1) تفاوت معناداری ندارد اما میانگین دامنه های امواج -IV



تصویر ۱: محل بیان پروتئین$a2\delta3$ در مسیر شنوایی (۵، ۴)

V درفرکانس ۱۶ کیلوهرتز در دو گروه متفاوت بودند. موش های با حذف ژن Kcna1، دارای امواج ABR با دامنه بزرگتر و زمان نهفتگی کوتاه تر نسبت به گروه کنترل بودند (۸). آزمون مهار رفلکس استارتل برای بررسی حدت فضایی در دو گروه موش ها انجام شد و نشان داد که میانگین دامنه مهار رفلکس استارتل در موش های فاقد ژن Kcna1 نسبت به گروه کنترل در زوایای ۴۵ و ۹۰ و ۲۲/۵ درجه کاهش یافته است (۸). نقص در بیان ژن Kcna1 منجر به همزمانی ضعیف در مسیر عصبی شنوایی و در نتیجه مشکلات مکان یابی صوت در موش های فاقد ژن Kcna1 می شود .که از نشانه های اختلال پردازش شنوایی است. بنابراین ژن Kcna1 یکی از ژن های کاندید در اختلال پردازش شنوایی است.

۳-۱: ژن PAX

خانواده ژن‌های PAX با ساخت پروتئین هایی که به مناطق خاصی از DNA متصل می شوند، باعث کنترل بیان یکسری ژن‌های خاص می شود. براساس این عمل، پروتئین های PAX فاکتورهای رونویسی نامیده می شوند (۹). پروتئین PAX6 بیان ژن های مختلف را در بسیاری از ساختارهای چشم، مغز و نخاع (سیستم عصبی مرکزی) و پانکراس تنظیم می کند.. نقص در ژن PAX6 موجب اختلالات متنوعی از جمله آنیریدیا می شود. مطالعه ای بر کودکان دچار آنیریدیا نشان داد این کودکان با وجود آستانه های شنوایی هنجار، در اغلب آزمون های مرکزی دایکوتیک امتیاز پایینی در گوش چپ به دست آوردند و تکنیک های تصویر برداری نشان داد که کورپوس کالوزوم کوچکتری نسبت به کودکان هنجار دارند (۱۰). این موارد از علائم اختلال پردازش شنوایی است بنابراین ژن PAX6 می تواند کاندیدی برای اختلال پردازش شنوایی در نظر گرفته شود . همچنین دامنه پاسخ p50 در افراد مبتلا به آنیریدیا افزایش و دامنه پاسخ p300 نسبت به گروه کنترل کاهش نشان داد در نتیجه سیستم شنوایی تحت قشری (Subcortical) و سیستم شنوایی اولیه قشری (Cortical) دچار افزایش فعالیت و یکپارچگی عملکردی قشر شنوایی دچار کاهش فعالیت می شوند که نشان از بی نظمی هایی در پردازش اطلاعات در این بیماران هستند (۱۰).

۲- اثر محرومیت های شنوایی در دوره بحرانی بر سیستم شنوایی

تحقیقات متنوعی با اعمال محرومیت شنوایی موقت یا دائم، یکطرفه یا دو طرفه، به صورت بستن کانال گوش یا تزریق ماده اتوتوکسیک به حلزون یا تخریب حلزون و سپس بررسی بافت شناسی بخش های مختلف مسیر عصبی شنوایی، از عصب شنوایی تا کورتکس شنوایی بر رت و موش انجام شده است.

۲-۱: اثر محرومیت شنوایی بر ساقه مغز

Marianowski و همکارانش (۱۲) تأثیر ناشنوایی اولیه پس از تولد، بر مسیرهای شنوایی در موش‌های تازه متولد

شده که با تزریق روزانه آمیکاسین از P7 (روز ۷ بعد از تولد- P=Postnatal) تا P16 (روز 16 بعد از تولد- P=Postnatal) با تخریب کامل اندام کورتی ناشنوا شده بودند مورد بررسی قرار دادند. بیان mRNA های کد کننده N-متیل-D-آسپارتات (N-Methyl-D-Aspartate; NMDA)، زیر واحدهای گیرنده آلفا - آمینو-۳-هیدروکسی-۵-متیل-۴-ایزوکسازول (α-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole; AMPA) و گابا-آمینوبوتیریک اسید نوع (γ -A Aminobutyric Acid Type A; GABAA) توسط هیبریداسیون درجا (in Situ Hybridization) در (DCN,VCN) و در هسته مرکزی کولیکولوس تحتانی(Central Nucleus of the Inferior Colliculus;CNIC) مورد مطالعه قرار گرفت (۱۲).

گیرنده NMDA و AMPA دریافت کننده نروترنسمیتر گلوتامات هستند که در تحریک سیستم عصبی شنوایی نقش مهمی دارند. زیر واحد های گیرنده NMDA شامل NR1, NR2a, NR2b, NR2c, NR2d, است که NR1 تقریبا در کل سیستم عصبی بیان می شود اما بیان mRNA زیر واحد NR2 الگوی بیانی متفاوتی در مغز جوندگان در حال رشد نشان می دهد(13). زیر واحدهای گیرنده AMPA شامل (or GluR A-D) GluR1-4 است که به دو گروه فلیپ (Filp) و فلاپ (Flop) هم نامگذاری می شوند. در طی تکامل سیستم عصبی مرکزی زیر واحد های خانواده (Isoforms) فلیپ به فلاپ تبدیل می شوند (۱۴). گیرنده GABAA از جمله کانال های وابسته به لیگاند دارای محل های اتصال برای نروترنسمیتر GABA هستند. گیرنده GABA دارای زیر واحد های δوα,β,γ است. مهار سیناپسی با واسطه GABA در تنظیم کوتاه مدت و بلند مدت تحریک پذیری عصبی و در مهار سریع سیناپسی نقش دارد (۱۵). در این مطالعه تزریق آمیکاسین باعث تخریب کامل سلول های موهای داخلی و خارجی و سلولهای پیلار و رو هم افتادن (Collapse) غشای تکتوریال و آتروفی نوار عروق خونی (Stria Vascularis) و انحطاط (Degeneration) پایانه های عصب آوران و کاهش چگالی سلول های گانگلیون های مارپیچی و در نتیجه ناشنوایی محیطی شد. ناشنوایی زودهنگام پس از تولد در اثر تزریق آمیکاسین، بیان mRNAهای کدکننده NR1 ، NR2a، NR2b و خانواده فلاپ AMPA را درVCN,DCN,CNLC کاهش داد (۱۲). اما بیان mRNA های کدکننده برخی از زیرواحدهای(α1,β1,γ2) GABAA ، خانواده فلیپ گیرنده های AMPA را در DCN,VCN,CNIC افزایش داد. تغییرات گیرنده های AMPA در هسته حلزون بیشتر از CNIC بود. بیان NR1 در روز های ۱۰ و ۱۲ بعد از تولد در هسته های DCN و VCN در دو گروه موش ها تفاوت معناداری نداشتند اما در روز های ۸ و ۱۴ و ۱۶ بعد از تولد در موش های ناشنوا شده نسبت به گروه کنترل کاهش می یابد (۱۲). می توان نتیجه گرفت که بیان ژن ها در روز های ۱۰تا ۱۲ تحت برنامه ریزی رشدی درونی و در روز های ۸ تا ۱۶ وابسته به دریافت محرک های شنوایی محیطی است. بنابراین نتیجه گرفتند که دریافت صحیح محرک صوتی در تکامل مسیرهای شنوایی مرکزی ضروری است و می تواند توضیح دهد که چرا به دنبال محرومیت شنوایی در دوره بحرانی حتی بعد از برطرف شدن کم شنوایی، اثرات غیر قابل برگشتی بر عملکردهای مسیر شنوایی و رفتار های شنوایی مشاهده می شود. یکی از ایرادات این مطالعه استفاده از مواد اتوتوکسیک برای تخریب گوش داخلی و ایجاد ناشنوایی دائم است. به نظر برخی محققین ممکن است علت تغییر در بیان ژن های گیرنده های گلوتامات و گابا تزریق خود ماده آمیکاسین باشد نه اثر محرومیت شنوایی.

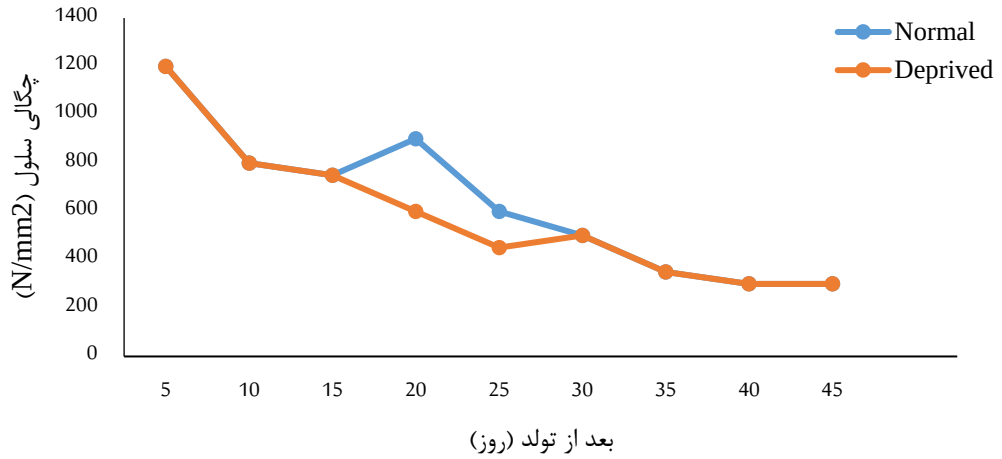
Qi و همکارانش (۱۶) اثر محرومیت شنوایی کوتاه مدت و بلند مدت موقت انتقالی را بر موش مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه دو گروه موش به صورت دو طرفه با قرارگیری قالب گوش به مدت ۲ هفته (کوتاه مدت) و ۶ هفته (بلند مدت) دچار محرومیت شنوایی شدند. همچنین بعد از برداشتن قالب گوشی موش ها به مدت ۴ یا ۸ هفته مورد پیگیری قرار گرفتند تا اثر شنیدن مجدد را بر بهبود سیستم شنوایی بررسی کنند. ابتدا بلافاصله بعد از محرومیت شنوایی (۲ هفته یا ۶ هفته) و سپس بعد از برداشتن قالب (۴ هفته یا ۸ هفته بعد)، آزمون های ABR و DPOAE و بررسی بافتی سلول های مویی داخلی و خارجی، عصب شنوایی، گانگلیون های مارپیچی و سیناپس های ریبون انجام شدند (۱۶). در مورد محرومیت شنوایی کوتاه مدت، آستانه های ABR حدود ۵ دسی بل افزایش یافتند و سیناپس های

ریبون کاهش یافتند. اما تغییری در DPOAE ، بافت های سلول هایی مویی داخلی و خارجی، عصب شنوایی و گانگلیون مارپیچی مشاهده نشد. همچنین ۴ هفته بعد از برداشتن قالب گوش آستانه های ABR و سیناپس ریبون به حالت هنجار برگشتند (۱۶). در محرومیت های شنوایی طولانی مدت، آستانه های ABR در فرکانس های مختلف، حدود ۲۵ تا ۴۰ دسی بل افزایش یافتند و تعداد سلول هایی مویی خارجی مخصوصا در پیچ پایه حلزون و میزان سیناپس های ریبون به شدت کاهش یافت اما تغییری در DPOAE ، ساختار سلول های مویی داخلی و خارجی، عصب شنوایی و گانگلیون مارپیچی مشاهده نشد همچنین ۸ هفته بعد از برداشتن قالب گوش آستانه های ABR و سیناپس های ریبون به حالت هنجار برنگشتند (۱۶). این تحقیق نشان می دهد که شکل گیری و تکامل سلول های مویی داخلی و خارجی، عصب شنوایی و گانگلیون مارپیچی قبل از تولد صورت گرفته و نیاز به محرک صوتی نداشته است و در صورت محرومیت شنوایی هم اثری بر ساختار این بخش ها ندارد. اما سیناپس های ریبون و DNA میتوکندری ها در اثر محرومیت شنوایی دچار آسیب می شوند و در صورتی که این محرومیت طولانی باشد آسیب های سیناپس های ریبون و DNA میتوکندری غیر قابل بازگشت است که بر نتایج ABR هم تاثیر میگذارد.

Zhou و همکاران (۱۷) با تخریب یکطرفه حلزون در رت های ۱۲ روزه تغییرات جریان پس سیناپسی را در سلول های اصلی (Principle) مجموعه زیتونی فوقانی خارجی (Lateral Superior Olive Complex; LSO) یک هفته بعد از تخریب حلزون مورد بررسی قرار دادند. LSO در ساقه مغز قرار دارد و اولین مرکز دریافت اطلاعات دو گوشی در مسیر شنوایی است که از هسته حلزون قدامی شکمی همانطرفی (Anterior Ventral Cochlear Nucleus Ipsilateral; AVCN) ورودی تحریکی، و از MNTB طرف مقابل ورودی مهاری دریافت می کند. نورون های اصلی LSO مسئول محاسبه تفاوت شدت بین گوشی (Interaural Intensity Difference; IID) هستند که برای مکان یابی منبع صدا در محور افقی ضروری هستند (۱۸). در این مطالعه محرومیت شنوایی ناشی از تخریب حلزون یکطرفه آستانه پتانسیل عمل (Action Potential; AP) در نورون های اصلی LSO همانطرفی (نسبت به حلزون تخریب شده) نسبت به دگرطرفی بیش از اندازه تحریک (Hyperpolarization) شده بودند اما با گروه کنترل تفاوت معناداری نداشتند (۱۷). بنابراین تحریک پذیری نورون های اصلی LSO در همانطرفی بیشتر از دگر طرفی بود اما مقاومت ورودی در هر دو طرف افزایش یافته بود. علاوه براین با مقایسه جریان های پس سیناپسی تحریکی و مهاری در دو سمت متوجه شدند که محرومیت شنوایی یکطرفه، نیروی محرکه مهاری دگرطرفی را کاهش می دهد اما نیروی محرکه تحریکی همان طرفی را افزایش می دهد.

۲-۲: اثر محرومیت شنوایی بر کورتکس شنوایی

در مطالعه که Bi و همکارانش (۱۹) انجام دادند از قالب های صوتی برای ایجاد کم شنوایی انتقالی استفاده کردند و اثر محرومیت شنوایی را بر رت مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه قالب گوش از روز ۱۱ بعد از تولد (اولین روزی که گوش رت باز می شود) در کانال گوش قرار گرفت و با چسب مخصوص محکم شد و رت ها روزانه دو بار برای اطمینان از بسته بودن گوش مورد بررسی قرار گرفتند. این قالب حدود۴۵ تا ۵۰ دسی بل، محدوده ۱-۱۶ کیلو هرتز را کاهش میدهد. در نهایت با خارج کردن کورتکس شنوایی رت ها، در روز های اول تا شانزدهم به صورت روزانه و در روزهای ۱۸ تا ۴۳ هر ۳ تا ۴ روز میزان بیان ژن NR2B از زیر واحد های گیرنده NMDA ،در کرتکس شنوایی مورد بررسی قرار گرفت (۱۹). محرومیت شنوایی در دوران تکامل سیستم شنوایی (دوره بحرانی) بیان NR2B را تغییر داد. در این مطالعه هم تایید شد که در اثر محرومیت شنوایی میزان بیان ژن NR2B کاهش می یابد. ضمن اینکه بیان این ژن در رت های هنجار دارای الگوی خاصی است به این صورت که در ابتدای تولد، میزان بیان ژن بسیار زیاد است؛ اما بعد از آن با سرعت کاهش می یابد به جز روز ۲۱ که در این محدوده یک قله مشاهده می شود سپس میزان بیان ژن کاهش می یابد .در رت های با محرومیت شنوایی تقریبا همین الگو مشاهده می شود با این تفاوت که قله در محدوده روز ۲۱ مشاهده نمی شود و به طور کلی میزان بیان ژن در تمام روز ها کمتر از گروه کنترل هنجار است (نمودار ۱) (۱۹).



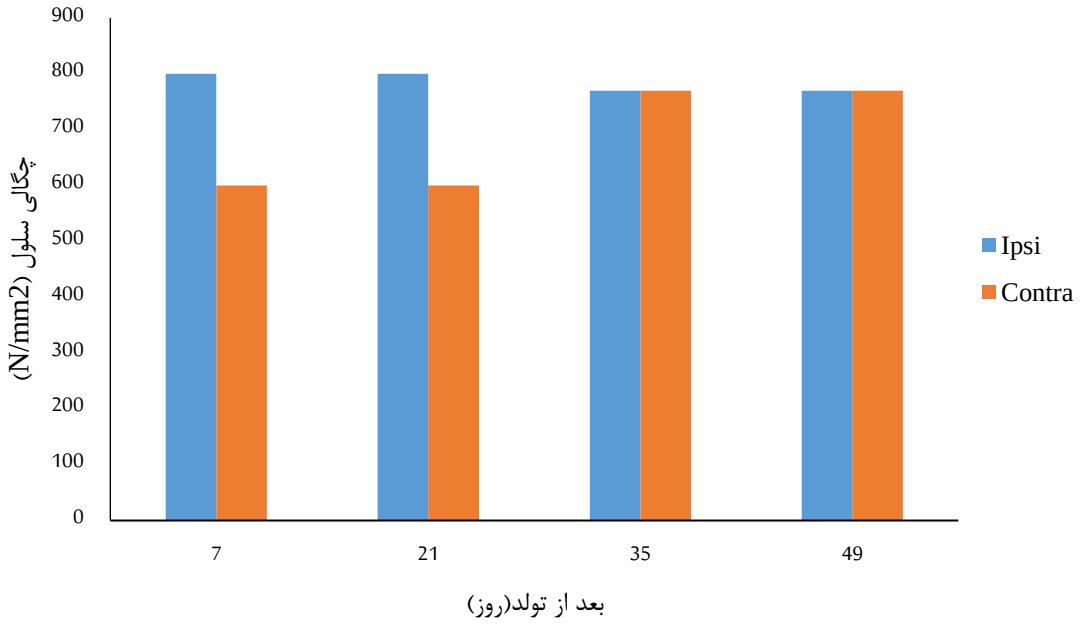
نمودار۱: الگوی بیان ژن NR2B در کورتکس شنوایی در دو گروه کنترل (Normal) و دچار محرومیت شنوایی (Deprived) از روز اول تولد تا روز ۴۵ با استفاده از چگالی سلول های مثبت (سلول های دارای ژن NR2B)(۱۹))

Lu و همکارانش (۲۰) بیان ژن NR1 را در کورتکس شنوایی رت بررسی کردند. در این مطالعه رت ها با قرارگیری قالب در گوش راست دچار محرومیت شنوایی یکطرفه شدند و از روز هفتم تا ۵۶ روز بعد از تولد مورد بررسی قرار گرفتند. سپس نتایج را با کورتکس راست (که محرک های صوتی را به طور کامل از گوش چپ دریافت میکرد و محرومیت شنوایی نداشت) و گروه کنترل (هنجار) مقایسه کردند. بیان این ژن در گروه کنترل دارای الگوی مشخصی است که با ایجاد محرومیت شنوایی، تغییراتی در قطر و چگالی سلول های کورتکس شنوایی که دارای ژن NR1 بودند ایجاد شد. در گروه کنترل بیان ژن NR1 از زمان تولد تا روز ۳۵ افزایش یافت و از روز ۳۵ تا ۵۶ ثابت بود (۲۰). بیشترین میزان بیان ژن در روز های ۷ تا ۱۴ بعد از تولد اتفاق افتاد و در دو نیمکره متقارن بود. اما در رت هایی که دچار محرومیت شنوایی یکطرفه راست بودند؛ بیان ژن در نیمکره چپ کمتر از نیمکره راست بود مخصوصا در روز های ۷ تا۲۱ بعد از قرارگیری قالب این کاهش بیشتر مشاهده شد .اما در روزهای ۳۵ تا ۴۹ بعد از قرارگیری قالب این تفاوت بین دو نیمکره مشاهده نشد. ضمن اینکه این تغییرات در سه بخش میانی، پشتی و شکمی کورتکس شنوایی و همچنین در لایه های دوم و سوم قشر شنوایی بیشتر مشاهده شد. نتیجه نهایی اینکه محرومیت شنوایی تک گوشی، بیان ژن NR1 را در کورتکس شنوایی در طی فرآیند رشد و تکامل پس از تولد زمانی که گوش راست موش‌ها، قبل از ۲۱روزگی بسته شد؛ تغییر داد. تراکم نورون NR1 مثبت در کورتکس شنوایی دگرطرفی(Contra) و همانطرفی (Ipsi) تفاوت آشکاری را نشان داد (نمودار۲) (۲۰).

Mishra و همکاران (21) اثرات کم شنوایی یکطرفه را بر توانایی تمایزگذاری فرکانسی گوش هنجار این افراد بررسی کردند. حد افتراق فرکانسی (Difference Limen Frequency;DLF) گوش هنجار شنوندگان با کاهش شنوایی یک طرفه نسبت به گروه کنترل با شنوایی دو طرفه هنجار، ضعیف تر بود. این تفاوت در توانایی تشخیص فرکانس فقط برای فرکانس پایین (۲۵۰ هرتز) بود، اما برای تن فرکانس بالا (۴۰۰۰ هرتز) مشاهده نشد. محرومیت شنوایی یکطرفه، اثرات قابل توجهی بر ورودی های ساختارهای قشری و زیر قشری و پیامدهای عملکردی سیستم شنوایی دارد.

بحث و نتیجه گیری

چندین عامل ژنی در اختلال پردازش شنوایی ممکن است مشارکت داشته باشند. برخی اختلالات تکاملی مانند اختلال خواندن با نقص ژن Dcdc2 در آزمون فاصله سکوت (Silence Gap) به عنوان مهارکننده رفلکس استارتل تفاوتی با گروه کنترل نداشتند اما با تون وارد شده (Embedded Tone) ۱۰-۰ میلی ثانیه به عنوان مهارکننده رفلکس استارتل کاهش عملکرد داشتند که نشان می دهد این موش ها پردازش زمانی ضعیف تری از گروه هنجار دارند (۲۲) اما موش هایی با همین نقص ژنی در تمایزگذاری گفتاری در اصوات ممتد مشکلی نداشتند



نمودار ۲: بیان ژن NR1 در کورتکس شنوایی (۲۰))

در تمایزگذاری گفتاری در اصوات ممتد مشکلی نداشتند(23). همچنین در اختلالات خواندن با نقص سایر ژن ها، از جمله ژن های KIAA0319 و KIAA0319L و DYX1C1 نتایج آزمون های پردازش شنوایی متعدد نشان میدهد که این افراد از لحاظ وجود یا عدم وجود مشکلات پردازش شنوایی متفاوت اند (۲۵، ۲۴). در مطالعه ای که پردازش شنوایی موش های مبتلا به طیف اتیسم با نقص ژن Shank3B بررسی شدند. پردازش تمایزگذاری زیر و بمی (Pitch Discrimination) در این موش ها نسبت به گروه کنترل تفاوتی نداشت (۲۶) در حالی که موش های طیف اتیسم به دلیل نقص ژنی .Cacna2d3 مشکلات پردازش شنوایی را نشان می دادند (۶). با توجه به همبودی اختلال پردازش شنوایی با سایر اختلالات تکاملی مانند اختلال خواندن یا اتیسم یا نقص زبانی (۲۷) همچنین نتایج متنوع پردازش شنوایی در این گروه ها نمی توان به طور دقیق مشخص نمود که عوامل ژنی این اختلالات تکاملی می توانند به عنوان عامل ژنی در اختلال پردازش شنوایی در نظر گرفته شوند یا خیر.

Kurioka و همکارانش (۲۸) با ایجاد کم شنوایی انتقالی موقت یکطرفه با استفاده از قالب های صوتی بر گوش موش های با سن ۸ هفته، میزان بیان ژن وزیکول های انتقال دهنده گلوتامات (Vesicular Glutamate Transporter-1;VGLUT-1) در هسته های حلزونی را بررسی کردند. موش ها به مدت ۴ هفته دچار کم شنوایی موقت انتقالی شدند سپس قالب گوشی برداشته شد و ۴ هفته زمان برای بهبود مسیر شنوایی و دریافت مجدد محرک شنوایی فرصت داده شدند و بعد از آن میزان بیان ژن (VGLUT-1) در هسته حلزونی اندازه گیری شد. فیبرهای عصبی شنوایی بر روی هسته حلزون سیناپس می شوند. محرومیت شنوایی تأثیر قابل توجهی بر بقای گانگلیون مارپیچی و نورون های VCN نداشت؛ اما اندازه سلول و بیان VGLUT-1 در VCN به طور قابل توجهی پس از محرومیت شنوایی کاهش یافت(۲۸). همچنین ۴ هفته بعد از برداشتن قالب، تغییرات در بیان VGLUT-1 تقریباً به طور کامل بهبود یافت. این موضوع با ABR هم تایید شد به این صورت که پس از قرار دادن قالب گوش، آستانه ABR به طور قابل توجهی در تمام فرکانس های آزمایش شده افزایش یافت اما ۴ هفته پس از برداشتن قالب به طور کامل بهبود یافتند. این نتایج نشان میدهد محرومیت شنوایی بعد از دوره بحرانی معمولا تغییرات پایداری بر بیان ژن ها نمیگذارد و همچنین نشاندهنده ظرفیت نوروپلاستیسیتی است که با افزایش و کاهش سطح صدا تنظیم می شود. اصلاح سطح صدا ممکن است تا حدی از کاهش اندازه سلول جلوگیری کند و بیان VGLUT را در هسته حلزونی حفظ کند و باعث می شود بعد از بر طرف شدن کم شنوایی عملکرد به حالت طبیعی

باز گردد (۲۸).

در محرومیت شنوایی یکطرفه، ۱۹ روز پس از تولد یعنی یک هفته .پس از تخریب یکطرفه حلزون، تغییرات نامتقارن در فعالیت الکتروفیزیولوژیک نورون های اصلی LSO در هر دو طرف مشاهده شد (۱۷). بنابراین می توان نتیجه گرفت که محرومیت شنوایی یک طرفه منجر به تغییرات جهت دهی شده در سیستم شنوایی مرکزی می شود که در یکپارچگی اطلاعات دو گوش اختلال ایجاد می کند و در نتیجه منجر به کاهش عملکردهای شنوایی دو گوشی مانند مکان یابی منبع صوت می شود. در مطالعه Marianowski بیان NR2B در VCN و DCN تا روز ۱۶ روند کاهشی نشان داد (۱۲) شاید اگر بررسی ها تا روز ۲۱ ام ادامه پیدا می کرد؛ الگوی بیان آن، همانند NR2B کورتکس شنوایی، قله روز ۲۱ ام را نشان می داد (۲۹). الگوی بیان NR2B مشابهی در هر ۳ بخش کورتکس شنوایی پشتی ، میانی و شکمی مشاهده شد اما میزان بیان ژن در بخش میانی بیشتر بود. ضمن اینکه این بررسی در ۶ لایه کورتکس شنوایی انجام شد و میزان بیان ژن در لایه های دوم و سوم بیشتر از سایر لایه ها بود (۱۹). این الگوی کاهشی بدون قله در محدوده روز ۲۱ ام در رت های دچار محرومیت شنوایی هم اتفاق افتاد با این تفاوت که میزان بیان ژن نسبت به گروه کنترل در همه بخش ها و لایه ها کمتر بود (۱۹). بنابراین محرومیت شنوایی در دوره بحرانی باعث تغییرات سلولی در مسیر شنوایی می شود که بدون اینکه آستانه های شنوایی را تغییر دهد؛ درحالی که رفتار های شنوایی نقص دارند. به نظر می رسد بیان ژن NR1 در کورتکس شنوایی در روز های اول تولد وابسته به ورودی های شنوایی است. و بعد از آن مستقل از محرک است. این الگو با الگوی بیان NR1 در VCN و DCN متفاوت است. بنابراین می توان نتیجه گرفت که محرومیت شنوایی در دوره بحرانی رشد و تکامل سیستم شنوایی، با تاثیرات متفاوت بر بخش های مختلف مسیر سیستم شنوایی بر عملکرد سیستم شنوایی اثر می گذارد (۲۰-۱۲).

با توجه به مطالعات بالا در موش و رت اختلال پردازش شنوایی می تواند به دلیل اختلال در بیان زیرواحد های کانال های کلسیمی و پتاسیمی وابسته به ولتاژ در مسیر شنوایی باشد(۲۸، ۸، ۶، ۴) چنانکه مشاهده شد با حذف ژن های بیان کننده پروتئین a2δ3 (۶) و ژن kcna1 (۸) که از جمله ژن های موثر در زیر واحد های کانال های کلسیمی و پتاسیمی هستند، بدون تغییر در آستانه های شنوایی در مهارت هایی مانند مکان یابی صوتی و پردازش زمانی اختلال داشتند. از طرفی مشاهده شد که با ایجاد کم شنوایی های موقت یا دائم و یکطرفه یا دو طرفه بیان زیر واحد های متنوع گیرنده های گلوتامات (NR1, NR2a, NR2d, NR2b, NR2c)و گابا (α1,β1,γ2) در هسته های مختلف شنوایی به شکل های متفاوتی تحت تاثیر قرار گرفت .این دو نروترنسمیتر از مهمترین نروترنسمیتر های تحریکی و مهاری در مسیر شنوایی هستند که در سیناپس های مختلف از سیناپس ریبون تا CN و LSO و IC و کورتکس شنوایی فعالیت میکنند که با تغییر در زیرواحد های گیرنده های این نروترنسمیترها در اثر محرومیت شنوایی می توان نتیجه گرفت تغییر در بیان زیر واحدهای گیرنده های گلوتامات و گابا از جمله مهم ترین مکانیسم های زیر ساخت اختلال پردازش شنوایی می تواند باشد.

اختلال پردازش شنوایی اختلالی ناهمگن است و به صورت اختلال در مهارت های شنوایی مختلف و شدت های مختلف بروز می کند. این اختلال می تواند همراه با اختلالات در ملکول های پروتئینی متنوعی از کانال های کلسیمی و پتاسیمی وابسته به ولتاژ گرفته تا زیر واحد های گیرنده های گلوتامات و گابا متفاوت باشد. همچنین این اختلالات به دلیل نقص این پروتئین ها در بخش های مختلف سیستم شنوایی مخصوصا در سیناپس های مختلف از سیناپس ریبون تا CN و LSO و IC و کورتکس شنوایی اتفاق بیافتد که میتواند دلیل اختلالات متنوع و درجات مختلف شدت این اختلال را تا حدودی توجیه کند. علاوه براین پاتولوژی های مختلف دیگری از جمله نقص های ساختاری و آناتومیکال و وجود تومور ها هم به عنوان پاتولوژی اختلال پردازش شنوایی شناخته می شود(29). در تشخیص اختلال پردازش شنوایی آزمون های تصویر برداری شاید بتوانند در پاتولوژی های آناتومیکال کمک کننده باشند. اما در مواردی که نقص عملکردی عامل اختلال پردازش شنوایی است نیاز به آزمون های فردی یا عینی است. انواع آزمون های رفتاری و الکتروفیزیولوژی در تشخیص اختلال پردازش شنوایی کمک کننده اند اما اغلب زمان بر هستند و نیاز به مجموعه آزمون ها برای تشخیص اختلال پردازش شنوایی است (۳۹-۳۰). شناسایی عوامل ژنی و ملکولی شاید بتواند ابزاری برای تشخیص اختلال

پردازش شنوایی مخصوصا در سنین زیر ۷ سال و یا تعیین محل و نوع آسیب فراهم کند.

سپاسگزاری

از مدیرگروه و اساتید محترم گروه شنوایی شناسی دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی کمال تشکر و قدردانی را داریم.

نقش نویسندگان

حمیده ارباب سرجو (نویسنده مسئول): گردآوری مقالات و نگارش مقاله.

یونس لطفی (نویسنده اول): استاد راهنما، تایید نهایی مقاله

مسلم شعبانی: استاد راهنما، تایید نهایی مقاله.

منابع مالی

ندارد.

تعارض منافع

نویسندگان دارای تعارض منافع نمی باشند.

منابع

1. De Wit E, Visser-Bochane MI, Steenbergen B, Van Dijk P, et al. Characteristics of auditory processing disorders: A systematic review. J Speech Lang Hear Res 2016; 59(2): 384-413.

2. Moore DR. Auditory processing disorder (APD)—Potential contribution of mouse research. Brain Res 2006; 1091(1): 200-206.

3. Dolphin AC. Voltage- gated calcium channels and their auxiliary subunits: physiology and pathophysiology and pharmacology. J Physiol 2016; 594(19): 5369-5390.

4. Pirone A, Kurt S, Zuccotti A, Rüttiger L,et al. α2δ3 is essential for normal structure and function of auditory nerve synapses and is a novel candidate for auditory processing disorders. J Neurosci 2014; 34(2): 434-445.

5. Simons-Weidenmaier NS, Weber M, Plappert CF, Pilz PK, et al. Synaptic depression and short-term habituation are located in the sensory part of the mammalian startle pathway. BMC neuroscience. 2006; 38(7):1-13.

6. Bracic G, Hegmann K, Engel J, Kurt S. Impaired subcortical processing of amplitude-modulated tones in mice deficient for Cacna2d3, a risk gene for autism spectrum disorders in humans. eNeuro 2022; 9(2): 1-13.

7. Guda P, Bourne PE, Guda C. Conserved motifs in voltage-sensing and pore-forming modules of voltage-gated ion channel proteins. Biochem Biophys Res Commun 2007; 352(2): 292-298.

8. Allen PD, Ison JR. Kcna1 gene deletion lowers the behavioral sensitivity of mice to small changes in sound location and increases asynchronous brainstem auditory evoked potentials but does not affect hearing thresholds. J Neurosci. 2012; 32(7): 2538-2543.

9. Thompson B, Davidson EA, Liu W, Nebert DW, et al. Overview of PAX gene family: analysis of human tissue-specific variant expression and involvement in human disease. Hum Genet 2021; 140(1): 381-400.

10. Bamiou DE, Free SL, Sisodiya SM, Chong WK, et al. Auditory interhemispheric transfer deficits,

hearing difficulties, and brain magnetic resonance imaging abnormalities in children with congenital aniridia due to PAX6 mutations. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161(5): 463-469.

11. Bobilev AM, Hudgens-Haney ME, Hamm JP, Oliver WT, et al. Early and late auditory information processing show opposing deviations in aniridia. Brain Research 2019; 1720: 146307.

12. Marianowski R, Liao WH, Van Den Abbeele T, Fillit P, et al. Expression of NMDA, AMPA and GABAA receptor subunit mRNAs in the rat auditory brainstem. I. Influence of early auditory deprivation. Hear Res 2000; 150(1-2): 1-11.

13. Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. Curr Opin Pharmacol 2007; 7(1): 39-47.

14. Kamalova A, Nakagawa T. AMPA receptor structure and auxiliary subunits. J Physiol. 2021; 599(2): 453-469.

15. Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DE. GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. J Genet Eng Biotechnol 2021; 19(1): 123

16. Qi Y, Yu S, Du Z, Qu T, et al. Long-term conductive auditory deprivation during early development causes irreversible hearing impairment and cochlear synaptic disruption. Neurosci 2019; 406: 345-355.

17. Zhou M, Yuan J, Yan Z, Dai J, et al. Intrinsic and miniature postsynaptic current changes in rat principal neurons of the lateral superior olive after unilateral auditory deprivation at an early age. Neurosci 2020; 428: 2-12.

18. Gillespie DC, Kim G, Kandler K. Inhibitory synapses in the developing auditory system are glutamatergic. Nat Neurosci 2005; 8(3): 332-338.

19. Bi C, Cui Y, Mao Y, Dong S, et al. The effect of early auditory deprivation on the age-dependent expression pattern of NR2B mRNA in rat auditory cortex. Brain Res 2006; 1110(1): 30-38.

20. Lu J, Cui Y, Cai R, Mao Y, et al. Early auditory deprivation alters expression of NMDA receptor subunit NR1 mRNA in the rat auditory cortex. J Neurosci Res 2008; 86(6): 1290-1296.

21. Mishra SK, Dey R. Unilateral auditory deprivation in humans: Effects on frequency discrimination and auditory memory span in the normal ear. Hear Res 2021;405: 108245.

22. Truong DT, Che A, Rendall AR, Szalkowski CE, et al. Mutation of Dcdc2 in mice leads to impairments in auditory processing and memory ability. Genes, Brain and Behavior 2014; 13(8): 802-811.

23. Centanni TM, Booker AB, Chen F, Sloan AM, et al. Knockdown of dyslexia-gene Dcdc2 interferes with speech sound discrimination in continuous streams. J Neurosci 2016; 36(17): 4895-4906.

24. Guidi LG, Mattley J, Martinez-Garay I, Monaco AP, et al. Knockout mice for dyslexia susceptibility gene homologs KIAA0319 and KIAA0319L have unaffected neuronal migration but display abnormal auditory processing. Cereb Cortex 2017; 27(12):5831-5845.

25. Müller B, Schaadt G, Boltze J, Emmrich F, et al. ATP 2C2 and DYX 1C1 are putative modulators of dyslexia-related MMR. Brain Behav 2017;7(11):1-12.

26. Rendall AR, Perrino PA, Buscarello AN, Fitch RH. Shank3B mutant mice display pitch discrimination enhancements and learning deficits. Int. J Dev Neurosci 2019; 72(1):13-21.

27. Kurt S, Groszer M, Fisher SE, Ehret G. Modified sound-evoked brainstem potentials in Foxp2 mutant mice. Brain Res 2009; 1289(1): 30-36.

28. Kurioka T, Mogi S, Yamashita T. Transient conductive hearing loss regulates cross-modal VGLUT expression in the cochlear nucleus of C57BL/6 mice. Brain Sci 2020; 10(5): 260.

29. Kopp-Scheinpflug C, Tempel BL. Decreased temporal precision of neuronal signaling as a candidate mechanism of auditory processing disorder. Hear Res 2015; 330(Pt B): 213-220.

30. Dawes P, Bishop DV, Sirimanna T, Bamiou DE. Profile and aetiology of children diagnosed with auditory processing disorder (APD). Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008; 72(4): 483-489.

31. Lotfi Y, Moossavi A, Afshari PJ, Bakhshi E, et al. Spectro-temporal modulation detection and its relation to speech perception in children with auditory processing disorder. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2020; 131: 109860.

32. Lotfi Y, Kargar S, Javanbakht M, Biglarian A. Development, validity and reliability of the Persian version of the consonant-vowel in white noise test. J Rehabil Sci Res 2016; 3(2): 29-34.

33. Rezapour M, Abdollahi FZ, Delphi M, Lotfi Y, et al. Normalization and reliability evaluation of persian version of two-pair dichotic digits in 8 to 12-year-old children. IRJ. 2016; 14(2): 115-120. [Persian]

34. Moossavi A, Lotfi Y, Javanbakht M, Faghihzadeh S. Speech-evoked auditory brainstem response; electrophysiological evidence of upper brainstem facilitative role on sound lateralization in noise. J Neurol Sci 2020; 41(1): 611-617.

35. Moossavi A, Jafari Z, Lotfi Y, Malayeri S, et al. Correlation between Speech Evoked Auditory Brainstem Response and Gap in Noise Tests in 8-12 Year-Old Children with Central Auditory Processing Disorder. The Scientific Journal of Rehabilitation Medicine 2017; 6(4): 23-230.

36. Abdollahi FZ, Lotfi Y, Moosavi A, Bakhshi E. Binaural interaction component of middle latency response in children suspected to central auditory processing disorder. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2019; 71(2): 182-185.

37. Arbab sarjoo H, Moossavi A, Javanbakht M, Bakhsh E, et al. Development and psychometric evaluation of Persian version of the quick speech in noise test in Persian speaking 18-25 years old normal adults. Journal of Rehabilitation Sciences & Research 2016; 3(3): 51-56.

38. Lotfi Y, Moossavi A, Javanbakht M, Zadeh SF. Speech-ABR in contralateral noise: A potential tool to evaluate rostral part of the auditory efferent system. Med Hypotheses 2019; 132: 109355.

39. Lotfi Y, Nazeri AR, Asgari A, Moosavi A, et al. Iranian version of speech, spatial, and qualities of hearing scale: a psychometric study. Acta Med Iran 2016; 54(12): 756-764.