

Fizyolojik Ve Morfolojik Değişmeler ve Gelişmelere Genel Bir Bakış

A General Overview To Physiological And Morphological Changes And Developments

¹Yrd.Doç.Dr. Mehmet BOŞNAK

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD

²Yrd.Doç.Dr. Ayhan ERALP

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD

Gaziantep Tıp Dergisi 2009;15(2):56-65.

Özet

Presbikuzi (yaşlanmaya bağlı olarak işitme gücünün azalması); yaşlanmış insanların başta gelen iletişimsel ve kronik tıbbi bozukluğudur. Önleyici ve iyileştirici biyomedikal girişimler sadece, bu duyu kaybının sinirsel ve moleküler temelini anlamamızı sağlar. Koklear nukleus (KN); iç kulağın, işitme duyusuna ait kısmının çıktılarını alır ve beyin sapındaki paralel işleme yollarında kritik ses analizi ve algılama yapılan merkezlere aktarır. Sesin işleme tabi tutulması için bu bölge, anahtar bir rol oynar. Bu bölge yaşlanmaya bağlı olarak KN'de meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri incelemek için önemli bir yerdir. Amacımız, memeli KN'sinde yaşlanmaya bağlı olarak meydana gelen fonksiyonel değişikliklerin nörofizyolojik temellerini ortaya koymaktır.

Anahtar Kelimeler: Presbikuzi, Koklear nukleus, Yaş ile ilişkili işitme kaybı, Nörofizyoloji, Morfoloji.

Abstract

Presbycusis (age-related hearing loss) is one of the principal communicative and chronic medical disorders of our aged population. Preventative and curative biomedical interventions provide us with an understanding of the basis of this neural and molecular sensory deficit. The cochlear nucleus (CN) receives the outputs of the auditory portion of the inner ear, and sends these outputs to the centres where critical sound and perception analyses are conducted in parallel processing pathways of brainstem. This location plays a key role to process the sound. This location is an important place to investigate the structural and functional changes related to aging occurring in cochlear nucleus. Our goal is to reveal the neurophysiologic bases of functional changes which occur in mammalian CN related to aging.

Key Words: Presbycusis, Cochlear nucleus, Age-related hearing loss, Neurophysiology, Morphology.

Giriş

Presbikuzi; beyin işitme alanlarına gelen periferik işitme sinyallerinin yavaş bir şekilde bozulmasıyla sonuçlanan karmaşık bir hastalıktır (1,2). Bu hastalığın önemli bir sekeli, yaşının sosyal ve ruh sağlığı üzerinde büyük bir etki yapan, ayakta dururken konuşmanın kaybıdır (3-9).

İnsan presbikuzi'sinin daha önceden belirlenen 4 farklı tipi vardır :

- 1.Korti organının dejenerasyonu ve tüy hücrelerinin kaybı ile karakterize olan; duyu,
- 2.Koklear sinir lifleri ve spiral gangliyon hücrelerini de içine alan nöral elementlerin primer dejenerasyonu ile karakterize olan; nöral,
- 3.Tam odiyometrik bir kayıp ve stria vaskülaris'in atrofiyle karakterize olan; strial veya metabolik,
- 4.Basiler membranın mekanik özellikleri ve yapısındaki değişikliklerle karakterize olan; iç kulak iletimi veya mekanik durum (10,11).

Bunların altında yatan mekanizma değişiklikleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Pek çok vakada spesifik tip ayırt edilememiştir; ancak bunlar, patolojik tiplerin bir karışımı şeklindedir (mixed tip presbikuzi) (12). Son yıllarda buna bir de belirsiz (indeterminate) tip presbikuzi eklenmiştir (13). Presbikuzi'nin periferik formuna ilave olarak; "santral presbikuzi", merkezi işitme yolları boyunca sinapsların dejenerasyonu ile karakterize olan çeşidi için kullanılan bir kavramdır (11,14-16).

Yaşla ilişkili morfolojik değişiklikler; maymun (17,18), fare (19), sıçan (20), şingilla (21,22), tavşan (23) ve kobay (24) gibi laboratuvar hayvanlarının iç kulaklarında minimum düzeydedir. Çünkü bu hayvanlar, laboratuvarın kontrol altındaki çevre şartlarında yetiştirilirler (17).

Yrd.Doç.Dr. Mehmet BOŞNAK Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD

Adres: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi 27310 Şehitkamil / GAZİANTEP

Tel: 0342 360 60 60 / 77745 Fax: 0342 360 16 17 Gsm: 0533 651 69 21 E-mail: bosnak@gantep.edu.tr



İlerlemiş aşamadaki koklear patolojinin bir çeşidinden ibaret olan insan presbikuzi'si göz önüne alındığında; presbikuzi, genetik olarak birikmiş olan etkiler, hastalık, gürültü, ototoksik ajanlar, muhtemel diğer çevre ve diyetle ilgili faktörler ile yaşlanmanın bizzat kendi etkilerinin ilave edilmesiyle ortaya çıkan durumu yansıtmalıdır (17,22,25).

Presbikuzi'nin sonuçları, santral veya periferel yaşlanmanın ya da periferel işitme kaybının bir fonksiyonu şeklinde tanımlanmaktadır. Konuşmanın ayırt edilmesindeki yeteneğin azalması, özellikle de karmaşık akustik çevrelerde, santral işitme nöraksis'i (beyin-omurilik eksen) içindeki akustik bilginin işlenmesindeki bozulmaları yansıtmaktadır (26-34).

Hayvan modellerindeki fonksiyonel ve nörokimyasal çalışmalar, duysal yaşlanmanın; santral inhibitör aminoasit nörotransmitter fonksiyonunun telafi edici bir downregülasyonunu başlatan, yavaş bir periferel deafferentasyon (vücudun herhangi bir bölgesindeki afferent sinir liflerinin, harabiyet veya ameliyatla çıkarılması sonucu, uyarıları iletememesi hali) şeklinde başlayabileceğini göstermiştir.

Bu da bize, klinik olarak gözlenen yaşlanmayla ilişkili santral duyu işleme bozukluklarının, en azından bir bölümünün, inhibitör sinyal iletimindeki azalmalar sonucu meydana gelebileceğini göstermektedir (8,35-42).

PRESBİKUZİ'NİN GENETİK OLMAYAN BİLEŞENLERİ

Gürültü, üzerinde en fazla çalışılmış ve belgelenmiş çevresel işitme kaybı sebebidir. Primer bozukluk, uzun süreli gürültüye maruz kalma sonucu; dış tüy hücrelerinin kaybı ve eğer gürültüye maruziyet devam ediyorsa, daha sonra da iç tüy hücrelerinin kaybı şeklinde kendini gösterir (43).

Gürültüye maruz kalma ömür boyu devam ettiği takdirde, anatomik ya da odimetri olarak, yaşlanmaya bağlı işitme kaybı ile gürültüye bağlı işitme kaybını birbirinden ayırt etmek çok zorlaşmaktadır. İlave olarak; ototoksik maddelerin, ilaçların veya diyet gibi çevresel faktörlerin yaşlanma ile ilişkili işitme kaybına karşı oluşan duyarlılığı etkileyebileceği ifade edilmektedir (44-46).

Aminoglikozid antibiyotikler, aynen gürültüde olduğu gibi, tüy hücrelerine hasar verebilirler ve ağırlıklı olarak yüksek frekansları etkileyen, geri dönüşümsüz işitme kaybına sebep olurlar.

Ayrıca aminoglikozidlerin, gürültünün ototoksik etkilerini artırdığı da rapor edilmektedir (44). Bununla birlikte bazı çalışmalar; sigara içme, kan basıncı ve kolesterol düzeylerinin yükselmesi gibi bireysel faktörlerin, yaşlanmaya bağlı işitme kaybının derecesini etkileyebileceğini göstermiştir (13,47-49).

KALITSAL OLARAK AKTARIM, ALELİZM VE PRESBİKUZİ'NİN DEĞİŞTİRİCİLERİ

Presbikuzi'nin, ailelerde kümelenmekte olduğu (50) ve kalıtım yoluyla aktarımda yaşlanmayla ilişkili işitme kaybının görülme sıklığının yaklaşık olarak %35-55'inin genlerin etkisine olduğu ifade edilmektedir. İsveç'te 250 monozygot ve 307 diziyot erkek ikizlerde (yaşları 36-80) yapılan bir araştırmada; anket ve odimetri verileri kullanılarak 65 kişilik bir popülasyonun yaklaşık %47'sinde genetik olarak genlerin aktarıldığı tespit edilmiştir (51). Bu oran ABD'de ikizler üzerinde aynı analitik metod kullanılarak yapılan bir diğer araştırmada %61 olarak bulunmuştur (52). Tüm yaşlar arasında yapılan karşılaştırmalarda çevresel ve genetik olarak aktarılan faktörlerin yaş ilerledikçe daha fazla etkileyen değişkenliğin önemli faktörleri olduğu bulunmuştur. Framingham kohort çalışmasındaki odimetri ölçümlerinin değerlendirilmesi sonucu, presbikuzi'nin fenotiplerinin genetik olarak aktarılabiliği 0.35-0.55 olarak bulunmuştur (50). Genetik olarak ailenin üyesi olmayanlar (karı-koca çiftler) ile genetik olarak ilişkili bireylerde (kardeşler, anne-çocuk) işitme durumunun karşılaştırılması ile yapılan çalışmalarda yaşla ilişkili işitme düzeyleri için açık bir şekilde ailesel kümelenmelerin olduğu ortaya konmuştur. Genlerin bu etkisi, işitme kaybının strial modeli (flat odigram) ile duyu fenotipi (ani yüksek-ton işitme kaybı) karşılaştırıldığında, strial model için daha büyük bulunmuştur. Genetik olarak aktarılan özelliklerin indeksi bu oranın, bayan eşleşmelerinde (kız kardeş-kız kardeş, 0.53; anne-kız evlat, 0.36) daha yüksek olduğunu göstermiştir (51,53).

İnsanlarda; Usher sendromu tip-1D geni ve resesif sendromik olmayan işitme kaybı geni (NSHL); farelerdeki "mdfw" (sallanarak yürüyen sağırın lokus (bir genin DNA molekülünde kapladığı fiziksel alan) bölgesini değiştirici) alanı"na benzer kromozom 10q21-q22'e eşleştirilmiş olan, DFNB12 geni tespit edilmiştir. Bu gen, bir plazma membran ATPaz tip2-kalsiyum taşıyıcı pompası (Atp2b2) gibi tanımlanmış olan "dfw" mutasyonundan sorumludur. Kokleada, Atp2b2 proteini, sterosilya ve tüy hücrelerinin bazolateral duvarında yerleşiktir; dolayısıyla, işitme ve denge tüy hücrelerinin her ikisindeki hücre içi alanlardan kalsiyumun uzaklaştırılması için esastır (54). Genetik haritalamalar; farelerde kaderin 23 geni (Cdh23^V) içerisindeki waltzer mutasyonunun, "mdfw" ile allelik olduğunu göstermiştir (55). Bununla birlikte genetik tamamlama testleri ise; "ahl1" ve "mdfw" arasında "allelizm (kalıtsal olarak değişmelere neden olan genlerin mevcudiyeti; bir genin değişik biçimleri)" olduğunu göstermiştir.

Her ikisinin de, şiddetli işitme kaybına eklendiği ifade edilen Atp2b2 geninin mutasyonuna sebep olduğu bulunmuştur (56). Daha sonra da Ahl1 geninin, Cdh23^V genine allelik olabileceği gösterilmiştir. Böylece Cdh23 geni, sadece konjenital sağırılığın belirli formları için değil; yaşla ilişkili işitme kayıplarına karışması açısından da önemli bir gen olduğu ve muhtemelen işitmeyi etkileyen diğer sağırılık genleriyle genetik olarak karşılıklı etkileşim içerisinde olduğu ifade edilmektedir (13,57).

Presbikuzi'ye Aday Genler

Kokleanın karmaşık yapısı ve farklı hücre tiplerinden dolayı; farklı fonksiyonlar, yapısal devamlılık ile mekano – elektriksel iletinin entegrasyonu ve nöronal innervasyon için geniş bir protein bandına ihtiyacı vardır. İşitme kaybı tipi, eşikler, frekans aralığı ve hayatının belli bir döneminde hastalık geçirmiş olması gibi; genlerin karşılıklı etkileşimi ve işitme kaybının çok sayıdaki parametrelerini farklı düzeylerde etkileyen proteinler mevcuttur.

Günümüzde, NSHL'nin temelini teşkil eden yaklaşık 40 ayrı formda ve sendromik işitme kaybı (SHL) için ise, daha fazla sayıda gen kopyalanmıştır. Bu genler; transkripsiyon faktörlerini, ekstraselüler matriks moleküllerini, hücre iskeleti bileşenlerini, iyon kanallarını ve taşıyıcı molekülleri ihtiva eden farklı fonksiyonlara sahip, farklı gen ailelerine aittirler.

Potansiyel olarak, koklear fonksiyona karışan çok sayıdaki genin herhangi birisi, yaşlanmayla ilişkili işitme kaybı açısından risk faktörüne sahip olabilir. Bilinen tüm monogenik işitme kaybı genleri, yaşlanmayla ilişkili işitme kaybı hassasiyeti için potansiyel adaylardır. Oksidatif stres ve mitokondriyal genlere karşı koruyucu olan genler, dikkate alınması gereken önemli adaylardır ki bunlardan oksidatif stres, yaşlanmayla ilişkili işitme kaybının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (13).

Serbest Radikaller ve Diğer Reaktif Oksijen Türlerinin Etkileri

Serbest radikaller ve diğer reaktif türleri–presbikuzi'si de içine alan – yaşlılık hastalıklarının gelişiminde dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir. Koklea, metabolik olarak aktif dokularda üretilen reaktif oksijen türlerini (ROS) ihtiva eder. ROS'daki bir artışa; ROS hasarından hücreyi koruyan endojen enzimlerin fonksiyon veya üretimindeki bir azalma eşlik eder. Bu durum yaşlılık olaylarına da katılan antioksidan savunma sisteminin kaybı şeklinde ortaya çıkar.

Antioksidan enzimlerin iki sınıfı koklea da aktiftir

1.Glutatyon (GSH) metabolizmasında görev yapan enzimler: Glutatyon–S–transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPX1) ve glutatyon redüktaz (GSR).

2.Süperoksit anyonlarının ve hidrojen peroksit'in yıkımını sağlayan enzimler: Katalaz (CAT) ve Cu/Zn süperoksit dismutaz (SOD1) (58,59).

Antioksidan enzimlerin fonksiyonunun bozulmasının; peroksidatif hücre hasarı ve ROS'un toksik etkilerine karşı hücresel cevapların bozulmasına götürdüğü kabul edilen genetik değişimlere neden olduğu ifade edilmektedir.

Ayrıca; GPX1 ve SOD1 için knock – out fare modellerinde yapılan çalışmalarda; yaş ve gürültüyle ilişkili işitme kaybına götürebilen bu iki enzimi üreten antioksidan gende hasarın meydana geldiğini göstermiştir (13,60–62).

KOKLEAR NUKLEUSDA YAŞLANMAYA BAĞLI OLARAK NÖRAL İŞLEMLERDE OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER

Yaşlanmaya bağlı olarak, KN'da sesin nöral kodlamasında meydana gelen değişiklikler hakkında anatomik, nörokimyasal ve nörofizyolojik pek çok çalışma vardır. Bu çalışmalarda göze çarpan yaşlanmayla ilişkili değişiklikleri incelemede iki büyük güçlük söz konusudur:

1.KN'a yapılması gereken cerrahi müdahaledeki zorluklar

2.Yaşlı hayvanlarda genel anestezinin çoğu zaman zararlı etkilerinin ortaya çıkması

Bu sonuçlar, KN kompleksindeki eksitasyon ve inhibisyon arasındaki karşılıklı etkileşimlerin yaşlılıkla bozulduğunu öne süren anatomik ve nörokimyasal çalışmaları ve yaşlılardaki merkezi işitme sinir sisteminin değiştiğini savunan hipotezleri destekler niteliktedir (9).

Periferik İşitme Kaybı ve Yaşlanmayla İlişkili Değişiklikler:

Bu konudaki ilk çalışmayı, yaşlı CBA/J farelerinin KN'undaki temel ses özelliklerinin nöral kodlanmasını araştırmak amacıyla Willott ve arkadaşları (1) yapmışlardır. CBA fareleri; yaşlılıkla, işitme duyarlılığında ilerleyici kaybı en az olan ve hatta ileriki yaşlarda da iyi bir işitmeye sahip olan farelerdir. Willott ve arkadaşları, farklı yaşlarda olan farelerin ventral koklear nukleus (VKN) ve dorsal koklear nukleus (DKN)'larındaki basit ses kabul edici alanları ölçmüşler ve cevap alanlarının minimum eşik değerlerindeki değişimlerini, en iyi frekanslarını (BF) ve frekans dizilimlerini tanımlamışlardır. Bu araştırmacılar CBA farelerinde, genç erişkin ve yaşlı fareleri karşılaştırdıklarında; minimum eşik seviye ve cevap alanlarında yaşla ilişkili düzenlenmelerin anlamlı olmadığını; VKN ve DKN'lerdeki, BF'lerin dağılımının da benzer olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte, 80 dB ses basıncı düzeyinde (SPL) tek bir nöron cevap alanının genişliğini karşılaştırdıklarında; yaşlı CBA farelerindeki VKN ve DKN'lerde, %20–25 oranında azalma olduğunu tespit etmişlerdir.

C57BL/6J fareleri, hızlı ve yüksek frekanslı bir işitme kaybına sahiptirler ki bu, "ahl" geninin mevcudiyetine göre yaklaşık bir yaşına kadar ciddi düzeylere erişebilen bir kayıptır. Bu allel (Cdh23 geni), bir "otokaderin transmembran adhezyon proteini"ndeki değişiklik sonucu meydana gelir. Bu değişiklikler, hızlı bir periferik duyu siniri işitme kaybı ile sonuçlanan; tüy hücresi sterosilyasının bozulması sonucu oluşmaktadır (57,63).

Wang ve Manis (64), DBA farelerinin anteroventral koklear nukleuslarındaki (AVKN), end – bulb sinaptik iletilerinde yaşa bağlı olarak meydana gelen değişimleri araştırdılar. Bu fare ırkı, C57'lerin işitme kaybı allellerinin sayısına bağlı, koklear işitme kaybına sahiptirler.

Bu araştırmacılar, patch-clamp kayıt tekniği kullanarak, işitme siniri lifi/bushy hücre sinaptik iletiminde yaşa bağlı olarak spontan minyatür eksitator postsinaptik akımlarda (mEPSC) kayıplar olduğunu; frekanslarda yaklaşık %60, hızda %115 ve yüksek frekans alanlarının genişliğinde %70 oranında azalmaların meydana geldiğini buldular. Bu araştırmalar neticesinde, normal işitme siniri aktivitesinde, KN'deki sinaptik işlevlerin mevcut yaşla ilişkili patolojilerinde presinaptik ve postsinaptik fonksiyonun (reseptör kompozisyonu ve kinetikleri) her ikisine de ihtiyacı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Yaşlanma Sonucu Glisin İnhibisyonunun Azalması

Caspary ve arkadaşları (8) yaşlı Fisher sıçanlarının DKN'sindeki yoğun kodlanmanın, yaşla ilişkili olarak değiştiğini rapor ettiler. Bu önemli bulgu; eşik seviye ve hız-düzye eğrisinin (hız yoğunluğu fonksiyonu) biçimi gibi nörofizyolojik cevap özelliklerini şekillendirmede inhibitör etkilerin sonlanmasını desteklemektedir. Elde edilen bulgular; yoğunluk arttıkça, eşik üstü cevapların da arttığını göstermiştir. Bunun nedeninin, fusiform hücrelere giriş sağlayan vertikal hücrelerdeki glisinerjik inhibitör girişlerin kaybolmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Vertikal hücreler, glisinerjik bağlantılar üzerinden fusiform hücrelerine BF inhibisyonunu sağlar. Bu önemli inhibitör çıkış sınırlayıcısının down regülasyonunun; VKN'deki kompleks işitme kodlamasının bir sonucu olabileceği ileri sürülmüştür ki; VKN'nin, DKN ve kontralateral DKN'den direkt inhibitör giriş alan inferior kollikulus (ICC) gibi, rostral işitme beyin sapı bölgelerinden glisinerjik giriş alması, bu görüşü desteklemektedir.

Temporal (Zamanla İlişkili) İşleme

İnferior kollikulus üzerinde yapılan araştırmalar, tek ve çoklu sinir lifi cevaplarının her ikisi için, uzun süredir devam eden toparlanma ve minimum geçit eşik seviyeleri (MGTS) biçimindeki temporal işlemlerde yaşa bağlı azalmalar olduğunu göstermiştir (65-67).

YAŞLANMAYLA İLİŞKİLİ YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER

Willott ve arkadaşları (1) ile Frisina ve arkadaşları (68,69) yaptıkları araştırmalarda; KN'a gelen girişlerde yaşa bağlı olarak azalmaların meydana geldiğini morfolojik olarak ortaya koydular. Presbikuzi'nin biyolojik temellerini anlamamız açısından, "periferle ilişkili merkezi etkiler" şeklindeki bilginin kaynağına başvurulabilir; ancak, merkezi sinir sisteminin (MSS) yaşlanmasının direkt bir sonucu olan beyindeki değişikliklerle ters bir gelişim söz konusudur (70).

Anteroventral Koklear Nukleus (AVKN)

DBA/2J ve C57 ırkı farelerin AVKN'lerinde yapılan araştırmalarda, birbirinden farklı yapısal ve morfolojik değişikliklerin olduğu tespit edilmiştir (71).

DBA ırkı farelerde, C57'lere göre daha hızlı bir şekilde gelişen konjenital yüksek frekanslı koklear işitme kaybının meydana geldiği ortaya konmuştur. Bu ırkın "periferle ilişkili merkezi etkiler"inin C57'lere göre daha önemli; örneğin, özellikle koklear temelde ve kokleadan gelen primer afferent nöronlar tarafından innerve edilen KN alanlarındaki büzüşme ve daha büyük nöronal bir kaybın olabileceği öne sürülmüştür. AVKN'de meydana gelen başlangıçtaki morfolojik değişikliklerin benzer olduğu; ancak, erken yaşlarda DBA farelerinde C57'lere göre daha hızlı bir ilerlemenin olduğu tespit edilmiştir.

Elektron mikroskobu ile yapılan araştırmalarda; AVKN'nin iki temel hücresi, sferik/bushy ve multipolar/stellat hücrelerde aşırı bir değişimin olduğu; heterokromatik nukleusların yoğunluğunda ve gövdede lipofuskin meydana gelme yüzdesinde bir artışın olduğu kaydedilmiştir (72). Multipolar hücrelerde aynı zamanda, nuklear invaginasyon sayısında artış ve küreselleşmede azalma gibi nukleusun şekliyle ilgili değişikliklerin de var olduğu bildirilmektedir. Özellikle dorsal AVKN'deki bushy hücrelerinde hücre gövdesindeki terminal sonlanmaların yüzdesi ve sinaptik terminallerin uzunluğunda azalma; ortalama sinaptik vezikül yoğunluğunda ve miyelinli aksonlarla ilişki kuran bushy hücrelerinin yoğunluğunda artışlar tespit edilmiştir (9).

Posteroventral Koklear Nukleus (PVKN)

Oktopus hücre alanı, PVKN'nin posterior bölümünün önemli bir özelliğidir. Oktopus nöronları, emsalsiz uzun dendritlere, çok küçük sinaptik özelleşmelere; ayrıca, işitme siniri lifleriyle geniş oranda bağlantı kurma ve BF'lerin nadiren büyük tamamlayıcısı olma gibi özelliklere sahiptir.

Oktopus hücre cevapları hemen hemen sadece sesin başlangıcında ve diğer KN nöronlarıyla ilişkili BF'lerin büyük bir kısmıyla ilgili cevaplarda meydana gelir. Genç erişkin, orta yaş ve yaşlı C57 ve CBA farelerinde ışık mikroskobu ile yapılan araştırmalarda; hücrelerin tümünün hacminde, oktopus hücre sayısında, nöron büyüklüğünde, dendrit sayı ve büyüklüğünde azalma ile glial hücre yoğunluğunda artış tespit edilmiştir. En büyük değişikliklerinde en yaşlı olan hayvanlarda (2 yaşından büyük) meydana geldiği gösterilmiştir (73,74).

Dorsal Koklear Nukleus (DKN)

DKN'nin çıkış nöronlarında olduğu varsayılan yaşla ilişkili değişiklikler, inhibitör cevapları ihtiva eden cevap özelliklerinin karakteristik bir özelliği gibi görünen glisinerjik döngüye atfedilmektedir (75-77). Bu döngü, AVKN ve DKN nöronlarının çıkışını biçimlendirir (78). DKN içerisindeki döngüler, temporal olarak aşırı yoğun bir şekilde uyarıların verilmesinde dahi, akustik arka plan içerisinde gizlenmiş olan sinyalin en uygun şekilde şifrelenebilmesini sağlar (8,79-82).

C57 ırkı farelerde yapılan bir araştırmada, özellikle DKN'nin III. tabakasındaki hücrelerin hacminin, sayısının ve büyüklüğünün azaldığı tespit edilmiştir.

CBA farelerinde ise, hücre hacminin ilk yıllarda arttığı, ileriki yaşlarda azaldığı veya hücre sayısı ve büyüklüğünde de büyük bir değişikliğin olduğu hakkında herhangi bir bulgu elde edilememiştir. Bu sonuçlar özellikle C57'lerde; VKN'nin, DKN'den daha fazla yaşla ilişkili olarak değişebileceğini göstermektedir (16).

Çıkış Yollarındaki Azalmalar

Walton ve arkadaşlarının (66) geçitlerde geniş band gürültüsü kullanarak yaptıkları temporal uyarılarla elde ettikleri ICC cevaplarında yaş ile ilgili problemlerin olduğunu buldular. Özellikle genç erişkin fareler, yaşlı farelerle karşılaştırıldığında; daha çok ICC nöronlarında olmak üzere, uzun geçit eşik seviyeleri ve uzamış toparlanma zamanlarının olduğunu tespit ettiler. Daha sonra yapılan araştırmalarda, kontralateral KN'nin 3 bölümünün tamamındaki nöron girişlerinin sayısında yaşa bağlı olarak azalmalar meydana geldiği gösterildi (83). Kontralateral KN'deki bu azalmaların; muhtemelen, yaş ile KN'nin esas hücrelerindeki akson terminallerinin azalması ya da; ICC bölgesindeki kısmi olarak önceden var olan yaş ile ilişkili temporal işleme kayıplarının bir sonucu olabileceği ifade edilmiştir (9).

Sinaptik Bağlantılarda Yaş İle İlişkili Olarak Meydana Gelen Değişmeler

Keithley ve Croskrey (84) yapmış oldukları çalışmada; genç erişkinlerle karşılaştırıldıklarında, yaşlı hayvanların VKN'sinin sinaptik sonlanmalarındaki komponentlerin sayı ve büyüklüklerinde artışlar bulmuşlardır. Bu bilim adamları, yaşla birlikte spiral gangliyon hücrelerinin hasara uğradığı ve bunlarla bağlantılı VKN akson terminallerinin azaldığı sonucuna varmışlar; geriye kalan aksonların ise, bu karmaşıklığı çözmek için aksonal terminallerinin büyüklüğünde artışlar meydana getirdiklerini tespit etmişlerdir.

Yapılan bir diğer çalışmada, sinaptik terminallerle ilişki kuran küçük çaplı dendritlerin sayısında yaşa bağlı azalmaların olduğu tespit edilmiştir (85). Aynı şekilde, bu dendritlerle sinaps yapan küresel ve pleomorfik veziküllü terminallerin hacminin sırasıyla; %44 ve %24 oranında (gençlere nazaran yaşlılarda) azaldığı bulunmuştur. Pleomorfik terminal büyüklüğündeki azalmaların, yaşla birlikte inhibitör nörotransmitterlerin azalmasına bağlı olduğu ifade edilmektedir. Aksine; daha önce sıçanlarda yapılan bir çalışmada sinaptik terminallerin sayısı ve dendritlerin, dendritik profillerin, sinaptik alanlarının büyüklüğü ve nöronların sayısının yaşla farklılaştığına dair anlamlı bir bulgu tespit edilememiştir (86).

YAŞLANMAYLA İLİŞKİLİ NÖROKİMYASAL DEĞİŞMELER

Glisin, beyinsapındaki işitme nöronal döngüsünün büyük inhibitör nörotransmitterlerinden birisidir ve KN için önemlidir. Mildbrant ve Caspary (87), yaşa bağlı olarak AVKN ve DKN'deki glisinin reseptörüne bağlanmasında anlamlı azalmalar olduğunu buldular.

Saturasyon analizleri bu azalmanın, yaşa bağlı olarak küçük bir affinite değişikliğiyle ve daha ziyade bağlanma bölgelerinin sayısının azalmasından kaynaklandığını ortaya koymuştur. Krenning ve arkadaşları (88), insitu hibridizasyon metodunu kullanarak, sıçanların AVKN'deki glisin reseptörünün a_1 ve b_1 alt birimlerinde azalmaların; a_2 alt biriminde ise, artışların meydana geldiğini bulmuşlar; bu değişmelerin, karmaşık ses işlemedeki rollerini azaltabileceği ve aynı zamanda, normal alt birim yapısını, ligand bağlanmasını ve kanalın fizyolojik özelliklerini de değiştirebileceğini ifade etmişlerdir. Bununla birlikte, Willott ve arkadaşları (89), DKN'de yapmış oldukları araştırmalarda; farklı türlerin, farklı yaş gruplarında, azalmanın derecesinin farklı olduğunu tespit etmişlerdir. Bu da bize; türlerin etkilerinin, işitme kaybının, yaşın ve bunların DKN üzerine olan etkilerinin birbirinden ayırt edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Gama – amino bütirik asit (GABA); konuşma ve hayvansal ses çıkarmayı da kapsayan, karmaşık ses işleme fonksiyonunun işitme beyin sapı sistemindeki bir diğer önemli inhibitör nörotransmitter maddesidir. Raza ve arkadaşlarının (90), biyosentetik bir enzim olan glutamik asit dekarboksilaz (GAD) üzerinde yaptıkları bir çalışmada; GABA ve GABA – transaminaz (GABA – T)'in intraselüler sentezini sağlayan bu enzimin yaşa bağlı olarak değiştiğini tespit etmişlerdir. Tersine ICC'deki GABA sisteminde bozulmalar görülürken; GABA ve GABA – T'nin, KN'de sabit kaldığını ortaya koymuşlardır. Banay – Schwartz ve arkadaşları (91), sıçan beyininde yaptıkları biyokimyasal araştırmalarda, KN'deki glisin ve glutamat'ın yaşa bağlı olarak azaldığını; ancak, GABA'nın yaşa bağlı olarak herhangi bir değişme göstermediğini tespit etmişlerdir.

SESİN KODLANMASI İÇİN İHTİMALLER; TARTIŞMA VE SONUÇ

Elde edilen bulgulara göre, yaşla ilişkili işitme kaybı, periferik kısımda (koklea) veya KN düzeyinde daha fazla oranda meydana gelmektedir. KN ile ICC arasında yaşa bağlı oluşan değişiklikler arasında ilginç bir zıtlık vardır. Her ne kadar bazı işitme orta beyin değişiklikleri periferik presbikuzi'ye bağlı ise de; ICC'deki çoğu yaşla ilişkili değişmelerin periferik işitme kaybına neden olmadığı söylenebilir. Bu değişiklikler sıklıkla, karmaşık ses işlemedeki değişmelerin, periferik işitmeye bağlı olan beyin sapı işitme sistemindeki yaşa bağlı bozulmalardan ileri geldiğini ortaya koymaktadır (92). Yaşın ilerlemesine bağlı olarak; sinaptik işlemedeki değişmeler, inhibitör nörotransmitterlerdeki azalmalar ve temporal işlemin bozulması, yaş ile gelişen idrakte ilgili problemlerin birer nedenidir. İnsanlar için önemli olan nokta; gürültünün arka planındaki (konuşmanın algılanması gibi) karmaşık ses işlemede meydana gelen azalmadır. Konuşmayı algılamak problemlerinin hayata etkileri hususu, yaşlı kişilerin en çok yakındıkları durumlardan birini oluşturmaktadır; hatta hafif işitme kaybı olan şahıslarda buna dâhildir (9).

Histolojik ve fizyolojik bulgulara dayanılarak, insan presbikuzi'si yukarıda da belirtildiği gibi dört patolojik tipe ayrılır.

Bunlar: Duyu, nöral, strial ve koklear iletkenlik'tir. Birdenbire yüksek tondaki sinyallerin kaybedilmesi, duyu presbikuzi'sini; düz bir eşik modelinin görülmesi, strial presbikuzi'yi; kelime ayrımının kaybı, nöral presbikuzi'si ve odiyometrik gösterge çizelgesi üzerindeki doğrusal dağılımın dereceli olarak azalmasıyla karakterize olan işitme kaybı, koklear iletkenlik presbikuzi'sini tanımlamaktadır (10,11). Pek çok vakada bu patolojik tiplerden herhangi birisi spesifik olarak tanımlanamamaktadır. Çünkü aynı anda birkaç tip birlikte her şahısta bulunabilmektedir. Bu nedenle bu vakalar mixed (karma) presbikuzi olarak adlandırılmaktadır (12). Nöronlar ve nörotransmitterlerin kaybı gibi, koklear nukleuslardaki değişiklikler için kullanılan bir terim olan santral presbikuzi; işitme bozukluğundan sorumludur (11,14-16).

Yaşlı kemirgenlerde yapılmış yaşa bağlı periferik işitme değişiklikleri ile ilgili çok sayıda araştırmada; dış tüy hücrelerinin eğimli düşük frekansı ile apikal ve bazal iç tüy hücrelerindeki yavaş frekanslarda (93-98) ve işitme sınırı liflerinde kayıplar olduğu ortaya konmuştur (8,99-102).

Yaşlı Rhesus maymunlarında yapılan çalışmalarda, kulaktaki gangliyon hücre kaybının, daima ikincil tüy hücresi dejenerasyonu ile birlikte olmadığı tespit edilmiştir (17). Aynı şekilde Bohn ve arkadaşlarının (22), şinsillaların iç kulağında yaptıkları diğer bir çalışmada, duyu hücrelerindeki değişikliklerin olduğu alanlarda meydana gelen gangliyon hücresi kaybının minimum olduğu ifade edilmiştir. Bu bulgular insan kokleasında da kaydedilmiştir (103). İlave olarak, köpeklerdeki koklea ve koklear nukleuslar arasındaki lezyonların yoğunluğunda da uyumsuzluklar vardır. Beyin sapındaki koklear nukleusları da ihtiva eden işitme yollarındaki her bir anatomik alandaki değişimler, birbirine bağımlı veya bağımsız olarak meydana gelmektedir (25).

Görüldüğü gibi pek çok çevresel ve tıbbi risk faktörleri, presbikuzi'nin oluşumuna katılmaktadır. Oysa bu faktörler çok açık değildir ve kulaktaki yaşlanmayla meydana gelen etkileri veya özel fizyolojik yollar üzerine olan etkilerini hızlandırmaktadır. Yaşlanmayla ilişkili işitme kaybı hakkındaki genel kanaat; çevresel faktörlerin birikmiş etkileri, tıbbi hastalıklar ve onların tedavileri ve bireyler arası farklılıklar gösteren duyarlı genlerdeki artış fizyolojik dejenerasyonun çeşitli tiplerinin bir sonucu olarak ortaya konulmaktadır.

KN'nin; anatomi, fizyoloji ve moleküler biyolojisinde yaşa bağlı değişikliklerin araştırılması hâlâ başlangıç safhasındadır. KN düzeyindeki presbikuzi'nin nöral temellerinin en iyi şekilde anlaşılması; koklear implantlara uygun olmayan (örneğin; akustik nöroma hastaları) daha yaşlı hastalar için daha iyi koklear implantların gelişimine, merkezi işitme plastisiteleri için gelişmiş stratejilere ve gelecekte iç kulağı tedavi edici müdahalelere katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Willott JF, Parham K, Hunter KP. Comparison of the auditory sensitivity of neurons in the cochlear nucleus and inferior colliculus of young and aging C57BL/6J and CBA/J mice. *Hear Res.* 1991;53:78-94.
2. Syka J. Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol Rev.* 2002;82:601-636.
3. Thomas A, Herbst KG. Social and psychological implications of acquired deafness for adults of employment age. *Br J Audiol.* 1980;14:76-85.
4. Weinstein BE, Ventry IM. Hearing impairment and social isolation in the elderly. *J Speech Hear Res.* 1982;25:593-599.
5. Mulrow CD, Aguilar C, Endicott JE, Tuley MR, Velez R, Charlip WS, et al. Quality-of-life changes and hearing impairment: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1990;113:188-194.
6. Gordon-Salant S, Fitzgibbons PJ. Temporal factors and speech recognition performance in young and elderly listeners. *J Speech Hear Res.* 1993;36:1276-1285.
7. Frisina DR, Frisina RD. Speech recognition in noise and presbycusis: relations to possible neural mechanisms. *Hear Res.* 1997;106:95-104.
8. Caspary DM, Schatteman TA, Hughes LF. Age-Related Changes in the Inhibitory Response Properties of Dorsal Cochlear Nucleus Output Neurons: Role of Inhibitory Inputs. *The J Neurosci.* 2005;25(47):10952-10959.
9. Frisina RD, Walton JP. Age-related structural and functional changes in the cochlear nucleus. *Hear Res.* 2006;216-217:216-223.
10. Schuknecht H. Pathology of the ear. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1974;388-403.
11. Schuknecht HF. Pathology of presbycusis. In: Goldstein JC, Kashima, HK and Koopman CF (eds), *Geriatric Otorhinolaryngology*. Inc., Toronto and Philadelphia, BD Decker, 1989;40-44.
12. Schuknecht HF, Gacek MR. Cochlear pathology in presbycusis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;102:1-16.
13. Liu XZ, Yan D. Ageing and hearing loss. *J Pathol.* 2007;21:188-197.
14. Arnesen AR. Presbycusis - loss of neurons in the human cochlear nuclei. *J Laryngol Otol.* 1982;96:503-511.
15. Welsh LW, Welsh JJ, Healy MP. Central presbycusis. *The Laryngol.* 1985;95:128-136.

16. Willott JF, Bross LS, McFadden SL. Morphology of the dorsal cochlear nucleus in C57BL/6J and CBA/J mice across the life span. *J Comp Neurol.* 1992;32:666–678.
17. Hawkins JE, Miller JM, Rouse RC, Davis JA, Rarey K. Inner ear histopathology in aging rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). In: Davis RT and Leathers CW (eds) *Behavior and Pathology of Aging in Rhesus Monkeys*. Alan R. Liss, Inc., New York. 1985;137–154.
18. Dayal VS, Bhattacharyya TK. Comparative study of age-related cochlear hair cell loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1986;95:510–513.
19. Henry KR, Chole RA. Genotypic differences in behavioral, physiological and anatomical expressions of age-related hearing loss in the laboratory mouse. *Audiology.* 1980;19:369–383.
20. Keithley EM, Feldman ML. Hair cell counts in an age-graded series of rat cochleas. *Hear Res.* 1982;8:249–262.
21. Bhattacharyya TK, Dayal VS. Age-related cochlear hair cell loss in the chinchilla. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985;94:75–80.
22. Bohne BA, Gruner MM, Harding GW. Morphological correlates of aging in the chinchilla cochlea. *Hear Res.* 1990;48:79–92.
23. Bhattacharyya TK, Dayal VS. Influence of age on hair cell loss in the rabbit cochlea. *Hear Res.* 1989;40:179–184.
24. Coleman JW. Hair cell loss as a function of age in the normal cochlea of the guinea pig. *Acta Otolaryngol.* 1976;82:33–40.
25. Shimada A, Ebisu M, Morita T, Takeuchi T, Umemura T. Age-Related Changes in the Inhibitory Response Properties of Dorsal Cochlear Nucleus Output Neurons: Role of Inhibitory Inputs. *J Vet Med Sci.* 1998;60(1):41–48.
26. Dubno JR, Dirks DD, Morgan DE. Effects of age and mild hearing loss on speech recognition in noise. *J Acoust Soc Am.* 1984;76:87–96.
27. Moore BC, Peters RW, Glasberg BR. Detection of temporal gaps in sinusoids by elderly subjects with and without hearing loss. *J Acoust Soc Am.* 1992;92:1923–1932.
28. Fitzgibbons PJ, Gordon-Salant S. Age effects on measures of auditory duration discrimination. *J Speech Hear Res.* 1994;37:662–670.
29. Schneider BA, Pichora-Fuller MK, Kowalchuk D, Lamb M. Gap detection and the precedence effect in young and old adults. *J Acoust Soc Am.* 1994;95:980–991.
30. Snell KB. Age-related changes in temporal gap detection. *J Acoust Soc Am.* 1997;101:2214–2220.
31. Strouse A, Ashmead DH, Ohde RN, Grantham DW. Temporal processing in the aging auditory system. *J Acoust Soc Am.* 1998;104:2385–2399.
32. Tremblay KL, Piskosz M, Souza P. Aging alters the neural representation of speech cues. *Neuro Report.* 2002;13:1865–1870.
33. Tremblay KL, Piskosz M, Souza P. Effects of age and age-related hearing loss on the neural representation of speech cues. *Clin Neurophysiol.* 2003;114:1332–1343.
34. Ostroff JM, McDonald KL, Schneider BA, Alain C. Aging and the processing of sound duration in human auditory cortex. *Hear Res.* 2003;181:1–7.
35. Caspary DM, Raza A, Lawhorn Armour BA, Pippin J, Arneric SP. Immunocytochemical and neurochemical evidence for age-related loss of GABA in the inferior colliculus: implications for neural presbycusis. *J Neurosci.* 1990;10:2363–2372.
36. Caspary DM, Backoff PM, Finlayson PG, Palombi PS. Inhibitory inputs modulate discharge rate within frequency receptive fields of anteroventral cochlear nucleus. *J Neurophysiol.* 1994;72:2124–2133.
37. Caspary DM, Milbrandt JC, Helfert RH. Central auditory aging: GABA changes in the inferior colliculus. *Exp Gerontol.* 1995;30:349–360.
38. Schmolesky MT, Wang Y, Pu M, Leventhal AG. Degradation of stimulus selectivity of visual cortical cells in senescent rhesus monkeys. *Nat Neurosci.* 2000;3:384–390.
39. Caspary DM, Salvi RJ, Helfert RH, Brozoski TJ, Bauer CA. Neuropharmacology of noise induced hearing loss in brainstem auditory structures. In: *Noise induced hearing loss: mechanisms of damage and means of prevention*. Henderson D, Prasher D, Kopke R, Salvi RJ, Hamernik R. (eds), London: NRN. 2001;169–186.
40. Mendelson JR, Ricketts C. Age-related temporal processing speed deterioration in auditory cortex. *Hear Res.* 2001;158:84–94.
41. Caspary DM, Palombi PS, Hughes LF. GABAergic inputs shape responses to amplitude modulated stimuli in the inferior colliculus. *Hear Res.* 2002;168:163–173.
42. Leventhal AG, Wang Y, Pu M, Zhou Y, Ma Y. GABA and its agonists improved visual cortical function in senescent monkeys. *Hear Res.* 2003;300:812–815.
43. Emmerich E, Richter F, Reinhold U, Linss V, Linss W. Effects of industrial noise exposure on distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) and hair cell loss of the cochlea – long term experiments in awake guinea pigs. *Hear Res.* 2000;148:9–17.

- 44.Aran JM, Hiel H, Hayashida T. Noise, aminoglycosides, diuretics. In *Noise Induced Hearing Loss*, Dancer A, Henderson D, Salvi R, Hamernik R (eds). Mosby: St Louis, 1992;188–195.
- 45.Boettcher FA, Gratton MA, Bancroft BR, Spongr V. Interaction of noise and other agents: recent advances. In *Noise Induced Hearing Loss*, Henderson D, Salvi R, Hamernik R (eds). Mosby: St Louis, 1992;175–187.
- 46.Houston DK, Johnson MA, Nozza RJ, Gunter EW, Shea KJ, Cutler GM, et al. Age-related hearing loss, vitamin B-12, and folate in elderly women. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:564–571.
- 47.Rosenhall U, Sixt E, Sundh V, Svanborg A. Correlations between presbycusis and extrinsic noxious factors. *Audiol*. 1993;32:234–243.
- 48.Brant LJ, Gordon-Salant S, Pearson JD, Klein LL, Morrell CH, Metter EJ, et al. Risk factors related to age-associated hearing loss in the speech frequencies. *J Am Acad Audiol*. 1996;7:152–160.
- 49.Cruickshanks KJ, Klein R, Klein B, Wiley TL, Nondahl DM, Tweed TS. Cigarette smoking and hearing loss: the epidemiology of hearing loss study. *J Am Med Assoc*. 1998;279:1715–1719.
- 50.Gates GA, Couropmitree NN, Myers RH. Genetic associations in age-related hearing thresholds. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:654–659.
- 51.Karlsson KK, Harris JR, Svartengren M. Description and primary results from an audiometric study of male twins. *Ear Hear*. 1997;18:114–120.
- 52.Reed T, Christian JC, Page WH. Self-reported health history survey (Q8) and genetic analyses in the NAS–NRC ageing twin panel cohort. *Am J Hum Genet*. 2000;67:215.
- 53.Lutman ME, Spencer HS. Occupational noise and demographic factors in hearing. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1990;476:74–88.
- 54.Street VA, McKee-Johnson JW, Fonseca RC, Tempel BL, Noben-Trauth K. Mutations in a plasma membrane Ca(2+)-ATPase gene cause deafness in deafwaddler mice. *Nat Genet*. 1998;19:390–394.
- 55.Bryda EC, Kim HJ, Legare ME, Frankel WN, Noben-Trauth K. High-resolution genetic and physical mapping of modifier of-deafwaddler (mdfw) and Waltzer (Cdh23v). *Genom*. 2001;73:338–342.
- 56.Zheng QY, Johnson KR, Erway LC. Hearing loss associated with the modifier of deaf waddler (mdfw) locus corresponds with age-related hearing loss in 12 inbred strains of mice. *Hear Res*. 2001;154:45–53.
- 57.Noben-Trauth K, Zheng QY, Johnson KR. Association of cadherin 23 with polygenic inheritance and genetic modification of sensorineural hearing loss. *Nat Genet*. 2003;35:21–23.
- 58.El Barbary A, Altschuler RA, Schacht J. Glutathione S-transferase in the organ of Corti of the rat: enzymatic activity, subunit composition and immunohistochemical localization. *Hear Res*. 1993;71:80–90.
- 59.Jacono AA, Hu B, Kopke RD, Henderson D, Van De Water TR, Steinman HM. Changes in cochlear antioxidant enzyme activity after sound conditioning and noise exposure in the chinchilla. *Hear Res*. 1998;117:31–38.
- 60.Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, Lear PMI, Ho YS. Targeted mutation of the gene for cellular glutathione peroxidase (Gpx1) increases noise-induced hearing loss in mice. *Assoc Res Otolaryngol*. 2000;1:243–254.
- 61.McFadden SL, Ohlemiller KK, Ding D, Shero M, Salvi RJ. The influence of superoxide dismutase and glutathione peroxidase deficiencies on noise-induced hearing loss in mice. *Noise Health*. 2001;3:49–64.
- 62.Fortunato G, Marciano E, Zarrilli F, Mazzaccara C, Intrieri M, Calcagno G, et al. Paraoxonase and superoxide dismutase gene polymorphisms and noise-induced hearing loss. *Clin Chem*. 2004;50:2012–2018.
- 63.Zheng QY, Yan D, Ouyang XM, Du LL, Yu H, Chang B, et al. Digenic inheritance of deafness caused by mutations in genes encoding cadherin 23 and protocadherin 15 in mice and humans. *Hum Mol Genet*. 2005;14:103–111.
- 64.Wang Y, Manis PB. Synaptic transmission at the cochlear nucleus end bulb synapse during age-related hearing loss in mice. *J Neurophysiol*. 2005;94:1814–1824.
- 65.Walton JP, Frisina RD, Ison JE, O'Neill WE. Neural correlates of behavioral gap detection in the inferior colliculus of the young CBA mouse. *J Comp Physiol A*. 1997;181:161–176.
- 66.Walton JP, Frisina RD, O'Neill WE. Age-related alteration in neural processing of silent gaps in the central nucleus of the inferior colliculus in the CBA mouse model of presbycusis. *J Neurosci*. 1998;18:2764–2776.
- 67.Allen PD, Burkard RF, Ison JR, Walton JP. Impaired gap encoding in aged mouse inferior colliculus at moderate but not high stimulus levels. *Hear Res*. 2003;186:17–29.
- 68.Frisina RD. Possible neurochemical and neuroanatomical bases of age-related hearing loss – presbycusis. *Sem. Hearing: Innovations in Aging Auditory Res*. 2001a;22:213–225.
- 69.Frisina RD. Anatomical and neurochemical bases of presbycusis. In: Hof PR, Mobbs CV. (eds.), *Functional Neurobiology of Aging*. Academic Press, San Diego, 2001b;531–547.

70. Frisina DR, Frisina RD, Snell KB, Burkard R, Walton JP, Ison JR. Auditory temporal processing during aging. In: Hof PR, Mobbs CV. (eds.), *Functional Neurobiology of Aging* (Chapter 39). Academic Press, San Diego, 2001;565–579.
71. Willott JF, Bross LS. Morphological changes in the anteroventral cochlear nucleus that accompany sensorineural hearing loss in DBA/2J and C57BL/6J mice. *Dev Brain Res.* 1996;91:218–226.
72. Briner W, Willott JF. Ultrastructural features of neurons in the C57BL/6J mouse anteroventral cochlear nucleus: young mice versus old mice with chronic presbycusis. *Neurobiol Aging.* 1989;10:295–303.
73. Willott JF, Bross LS. Morphology of the octopus cell area of the cochlear nucleus in young and aging C57BL/6J and CBA/J mice. *J Comp Neurol.* 1990;300:61–81.
74. Willott JF, Bross LS, McFadden SL. Morphology of the cochlear nucleus in CBA/J mice with chronic, severe sensorineural cochlear pathology induced during adulthood. *Hear Res.* 1994;74:1–21.
75. Voigt HF, Young ED. Evidence of inhibitory interactions between neurons in dorsal cochlear nucleus. *J Neurophysiol.* 1980;44:76–96.
76. Caspary DM, Pazara KE, Kossl M, Faingold CL. Strychnine alters the fusiform cell output from the dorsal cochlear nucleus. *Brain Res.* 1987;417:273–282.
77. Davis KA, Young ED. Pharmacological evidence of inhibitory and disinhibitory neuronal circuits in dorsal cochlear nucleus. *J Neurophysiol.* 2000;83:926–940.
78. Young ED, Oertel D. Cochlear nucleus. In: *The synaptic organization of the brain*. Shepherd GM. (ed), New York, Oxford UP. 2004;125–163.
79. Gibson DJ, Young ED, Costalupes JA. Similarity of dynamic range adjustment in auditory nerve and cochlear nuclei. *J Neurophysiol.* 1985;53:940–958.
80. Frisina RD, Walton JP, Karcich KJ. Dorsal cochlear nucleus single neurons can enhance temporal processing capabilities in background noise. *Exp Brain Res.* 1994;102:160–164.
81. Rhode WS, Greenberg S. Encoding of amplitude modulation in the cochlear nucleus of the cat. *J Neurophysiol.* 1994;71:1797–1825.
82. Joris PX, Schreiner CE, Rees A. Neural processing of amplitude modulated sounds. *Physiol Rev.* 2003;84:541–577.
83. Frisina RD, Walton JP. Aging of the mouse central auditory system. In: Willott JP. (ed.), *Handbook of Mouse Auditory Research: From Behavior to Molecular Biology* (Chapter 24), New York, CRC Press, 2001;339–379.
84. Keithley EM, Crookrey KL. Spiral ganglion cell endings in the cochlear nucleus of young and old rats. *Hear Res.* 1990;49:169–177.
85. Helfert RD, Krenning J, Wilson TS, Hughes LF. Age-related synaptic changes in the anteroventral cochlear nucleus of Fischer-344 rats. *Hear Res.* 2003;183:18–28.
86. Helfert RD, Sommer TJ, Meeks J, Hofstetter P, Hughes LF. Age-related synaptic changes in the central nucleus of the inferior colliculus of the Fischer-344 rat. *J Comp Neurol.* 1999;406:285–298.
87. Milbrandt JC, Caspary DM. Age-related reduction of [³H]strychnine binding sites in the cochlear nucleus of the Fischer 344 rat. *Neurosci.* 1995;67:713–719.
88. Krenning J, Hughes L, Caspary D, Helfert RH. Age-related glycine receptor subunit changes in the cochlear nucleus of Fischer-344 rats. *Laryngol.* 1998;108:26–31.
89. Willott JF, Milbrandt JC, Bross LS, Caspary DM. Glycine immunoreactivity and receptor binding in the cochlear nucleus of C57BL/6J and CBA/CaJ mice: effects of cochlear impairment and aging. *J Comp Neurol.* 1997;385:405–414.
90. Raza A, Milbrandt JC, Arneric SP, Caspary DM. Age-related changes in brainstem auditory neurotransmitters: measures of GABA and acetylcholine functions. *Hear Res.* 1994;77:221–230.
91. Banay – Schwartz M, Lajtha A, Palovits M. Changes with aging in the levels of amino acids in rat CNS structural elements I. Glutamate and related amino acids. *Neurochem Res.* 1989;14:555–562.
92. Frisina RD, Rajan R. Inferior colliculus: aging and plasticity. In: Winer J, Schreiner C. (eds.), *The Inferior Colliculus* (Chapter 18). New York, Springer, 2005;559–584.
93. Saitoh Y, Hosokawa M, Shimada A, Watanabe Y, Yasuda N, Takeda T, et al. Age-related hearing impairment in senescence – accelerated mouse (SAM). *Hear Res.* 1994;75:27–37.
94. Gratton MA, Schmiedt RA, Schulte BA. Age-related decreases in endocochlear potential are associated with vascular abnormalities in the stria vascularis. *Hear Res.* 1996;102:181–190.
95. Gratton MA, Schulte BA, Smythe NM. Quantification of the stria vascularis and strial capillary areas in quiet-reared young and aged gerbils. *Hear Res.* 1997;114:1–9.
96. Spongr VP, Flood DG, Frisina RD, Salvi RJ. Quantitative measures of hair cell loss in CBA and C57BL/6 mice throughout their life spans. *J Acoust Soc Am.* 1997;101:3546–3553.
97. Ingham NJ, Comis SD, Withington DJ. Hair cell loss in the aged guinea pig cochlea. *Acta Otolaryngol.* 1999;119:42–47.

98. Turner JG, Caspary DM. Comparison of two rat models of aging. In: Plasticity and signal representation in the auditory system. Syka J, Merzenich MM. (eds), New York, Springer, 2005;217–225.

99. Keithley EM, Ryan AF, Woolf NK. Spiral ganglion cell density in young and old gerbils. *Hear Res.* 1989;38:125–133.

100. Keithley EM, Ryan AF, Feldman ML. Cochlear degeneration in aged rats of four strains. *Hear Res.* 1992;59:171–178.

101. Dazert S, Feldman ML, Keithley EM. Cochlear spiral ganglion cell degeneration in wild-caught mice as a function of age. *Hear Res.* 1996;100:101–106.

102. Schmiedt RA, Mills JH, Boettcher FA. Age-related loss of activity of auditory-nerve fibers. *J Neurophysiol.* 1996;76:2799–2803.

103. Johnsson LG, Felix H, Gleeson M, Pollk A. Observations on the pattern of sensorineural degeneration in the human cochlea. *Acta Otolaryngol. (Suppl. Stockh.)* 1990;470:88–95.