

Koklear Nukleusun Elektrofizyolojik, Histolojik ve Nörokimyasal Özellikleri

Electrophysiological, Histological and Neurochemical Features of Cochlear Nucleus

Mehmet BOŞNAK¹, Ayhan ERALP²

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD

Özet

Koklear nukleus (KN), işitme sisteminin ilk durak yeridir ve kokleadan alınan nöral sinyallerin tasnif edilerek sıralanmasından sorumludur. KN, daha üstteki işitme nukleuslarına iletilmek üzere, akımların paralel olarak işlenmesini sağlarlar. Komissural bağlantılar vasıtasıyla, koklear nukleuslar arasında direkt ileti sağlar. Bu şekilde, her iki kulaktan (binaural) alınan bilgiler, çıkıcı işitme sinyallerini etkileyebilmektedir. Ayrıca, alınan bilginin düzenlenmesinde bu bağlantılardaki nörotransmitterlerinde etkisi büyüktür. Bu araştırma, kontralateral KN'un akustik ve elektriksel olarak uyarılmasıyla; elektrofizyolojik olarak alınan intraselüler ve ekstraselüler kayıtlar aracılığıyla KN'un üst nöronlara olan etkilerini ve KN ile komissural projeksiyonların elektrofizyolojik, histolojik ve nörokimyasal özelliklerini sınırlı bir şekilde açıklamak üzere yazılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Koklear Nukleus, Elektrofizyoloji, Histoloji, Nörokimyasal.

Abstract

The cochlear nucleus (CN), as the first brain centre in the auditory system and is responsible for sorting the neural signals received from the cochlea, into parallel processing streams for transmission to the assorted higher auditory nuclei. A commissural connection formed between cochlear nuclei through direct projections, thereby provides the first site in the central auditory system at which binaural information is able to influence the ascending auditory signal. This restricted review investigates the nature of commissural projections and the impact of their input upon neurons of the CN through intracellular and extracellular electrophysiological recordings together with both acoustic and electrical stimulation of the contralateral KN. It also investigates electrophysiological, histological and neurochemical features of CN and commissural projections.

Key Words : Cochlear Nucleus, Electrophysiology, Histology, Neurochemical.

Gaziantep Tıp Dergisi 2007, 42-49.

GİRİŞ

Koklear nukleus (KN), işitme sisteminin ilk durak yeridir (1,2,3) ve kokleadan alınan nöral sinyallerin tasnif edilerek sıralanmasından sorumludur. Burada işlenen bilgiler daha sonra daha üst merkezlere gönderilirler. Beyindeki merkezi ve periferel işitme merkezlerinin, çevremizden alınan konuşma işitme ile ilgili önemli verileri işleme ve yorumlama özelliği vardır (3,4,5,6,7). Bu merkezler, karmaşık ses basıncı dalgalarını toplama ve akustik sinyallere dönüştürme yeteneğine sahiptir. En üstteki işitme merkezleri tarafından işlenmesi ve tanımlanabilmesi için; elektriksel spike (dikensi) deşarjlarının uygun bir şekilde ayırt edilmesi gerekir.

Bu işlem beyinsapı ve her iki hemisferde yer alan işitme nukleusları ve merkezleri arasında yer alan nöral yolların karmaşık entegrasyonunu gerektirir. Koklea'da dönüştürülen ve nöral kodlar haline getirilen bu bilgiler, buradan başlayan yollarla, merkezi işitme sistemindeki ilk durak yeri olan KN'a gelir. Çeşitli üst merkezlere projekte olmadan önce işitme sinyallerinin şifreleri, bu nukleuslarda çeşitli özelliklerine göre sınıflandırılarak çözülür. Aynı özelliğe sahip olanlar bir araya getirilerek tanımlanır. Çok sayıdaki paralel işlemlerden sonra temel nöral kodlar şeklinde tasnif edilir ve beyin aracılığıyla farklı yolların üstlendiği her bir kod; ki bu, tüm işitme sisteminde çeşitli işlemler görecektek olan ses bilgisidir, esas itibarıyla KN tarafından düzenlenir. Bununla birlikte KN'un bu rolü, basit bir düzenleyici istasyondan çok daha fazladır. KN'un nöronları, kokleadan kaynaklanmayan çok sayıda bilgi de alır; bu bilgiler, nukleusa eksitator ve inhibitör feedback yollarla temin edilir (8,9,10). Böyle bir eferent giriş, kontralateral KN aracılığıyla ortaya çıkar. Her iki koklear nukleus arasındaki bu komissural yol, tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen, işitme sistemindeki binaural entegrasyon için ilk elverişli durumu sağlaması açısından önemlidir.

✉ Yazışma Adresi:
Dr. Mehmet BOŞNAK Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji AD
Adres:Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Şehitkamil/Gaziantep
Tel: 0 342 3606060 / 77745
Fax: 0 342 3601617
E-mail: bosnak@gantep.edu.tr

Bu durumda beynin kontralateral tarafından alınan akustik bilgi, ipsilateral tarafta seyreden işitme yollarının işlemlerini etkileyebilmekte ve böylece, daha üst işitme merkezlerinin her birisi aracılığıyla işitme işlemine katkıda bulunabilmektedir (3,11).

İŞİTME SİNİRİNİN FONKSİYONEL ANATOMİSİ

Koklea: İç kulak, fiziksel uyarıların biyoelektriksel potansiyeller haline dönüştürülmesini ve aksiyon potansiyelleri (APs) şeklinde işitme sinirinde iletilmesini sağlar. Akustik uyarıların özellikleri ve frekanslarının ilk analiz edildiği yer olan koklea, tonotopik bir organizasyona (Örneğin; korti organının bazal ve apikal hücrelerinin; sırasıyla, yüksek veya düşük frekanstaki sesler tarafından uyarılması) sahiptir. İşitme sinirindeki yüksek frekanslara, esas olarak frekans seçici lifler aracılık ederler; oysa düşük frekanslar, işitme sinirlerinin deşarj hızının belirli aralıklarla tekrar edilmesi ile kodlanır (12). Yoğunluk, ya frekans seçici liflerin deşarj hızı ile; ya da nöral popülasyonun büyüklüklerine göre ardışık bir şekilde iletime katılmasıyla ilişkilidir (5).

Spiral gangliyon ve koklear sinir : Spiral gangliyon hücreleri, işitme yolunun ilk nöronlarının gövdesidir. Modiolusun (kokleanın aksisi) merkezinde yerleşmiştir ve insanda 30–35 bin nöron ihtiva eder. Spiral gangliyon, iki farklı nöron tipine sahiptir (13). Büyük çoğunluğu tip I spiral gangliyon hücrelerinden (tüm nöronların %90-95'i) meydana gelir. Çapları 12–20 µm olan büyük hacimli, bipolar hücrelerdir. Bu hücrelerin hücre gövdeleri, miyelinlidir. Tip I spiral gangliyon hücreleri; korti organının iç tüy hücrelerinin kaide kısmıyla bağlantılıdır. Tip II hücreleri (spiral gangliyon nöronlarının %5-10'u), küçük çaplı (8-12 µm) ve miyelinsiz hücrelerdir. Korti organının dış tüy hücrelerinin kaide kısmıyla irtibatlıdır.

Tip I hücrelerinin dendritik uzantıları, sadece bir tane iç tüy hücresi ile irtibatlı iken; bir adet iç tüy hücresi, çok sayıda tip I hücresi ile bağlantı kurabilmektedir. Bununla birlikte, tip II spiral gangliyon hücrelerinin dendritleri; 10–20 adet dış tüy hücresi ile bağlantı yapmaktadır (5,14).

Spiral gangliyon hücrelerinin aksonları, vestibulo-koklear sinirin koklear dalı aracılığıyla, merkezi işitme yapılarına projekte olur. Koklea'nın apikal (düşük frekanslı) ve bazal (yüksek frekanslı) hücrelerinden gelen lifler; sırasıyla, sinirin merkezi ve periferel kısımlarına yerleşirler. İşitme siniri, internal işitme kanalı aracılığıyla ilerler ve iç akustik açıklıktan beyinsapına girer (5,15).

KOKLEAR NUKLEUSUN NÖROKİMYASI

Koklear nukleusun nörokimyası ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda; - amino bütirikasit (GABA), glisin, glutamat ve aspartat gibi nörotransmitterlerin dağılımı tespit edilmiştir (16,17). Daha sonra yapılan farmakolojik çalışmalarda, çeşitli türlerin koklear nukleuslarında ve bunların yollarında; GABA, glisin, glutamat ve aspartatın önemli nörotransmitter maddeler olarak görev yaptığı (18-22); geri alım ve salgılama (23-26); reseptör bağlanma (27,28) mekanizmalarının olduğu tespit edilmiştir.

SİNAPTİK TERMİNALLERDEKİ VEZİKÜLLER VE SALGILADIKLARI ARACI MADDELER

İyonik akımları düzenleyen nörotransmitterlerin oluşturduğu nöronal cevaplar, bir sıra dahilinde düzenlenir. Sinaptik giriş tarafından salgılanan nörotransmitterin tipi, nöronun fizyolojik aktivitesine önemli katkılarda bulunur. Bu göze çarpan kimyasal paketler, terminal sonlanmalarda yerleşik olan veziküllerdir. Bu veziküller ihtiva ettikleri nörotransmitterin tipine göre çeşitli şekillerde bulunurlar. Sinaptik terminallerin morfolojik analizleri KN'da; büyük küresel (BK), küçük küresel (KK), düzleşmiş (D) ve oval/pleomorfik (O/PL) olmak üzere dört tip vezikülün yaygın bir şekilde bulunduğunu göstermiştir (29-32). Küresel (BK ve KK) veziküller, postsinaptik yüzey ile asimetric bir biçimde temasta olan sinaptik terminallerde bulunur (29, 32, 33) ve eksitatör iletiyle ilişkidir (34). Tersine D ve O/PL veziküller, simetrik görünüşleriyle karakterize olan sinaptik sonlanmalarda yerleşmişlerdir (32, 35, 36, 37) ve inhibitör nörotransmitterler ihtiva ederler (34).

KN'DAKİ EKSİTATÖR (UYARICI) SİNAPSLAR

BK veziküller yaklaşık 54 nm çapındadırlar ve tipik olarak presinaptik membran yakınında kümelenmişlerdir (38). BK veziküller, işitme siniri (İS) liflerinin terminalleri içerisinde bulunur ve "Held sonlanmaları; kaliks" adını alır; bu sonlanmalar küçük aferent ayakçıklar şeklinde düzenlenmiştir. Kokleanın ipsilateral olarak çıkarılmasıyla haraplanan bu sinapslar, sadece BK veziküllerini ihtiva ederler. Bu sinapslardaki terminaller, KN'a yegane aferent girişi sağlayan ve ayak tabanı şeklinde lokalize olmuş yapılardır (29, 33, 39). İS terminallerindeki BK veziküllerinin, eksitatör nörotransmitter glutamat ihtiva ettiği bulunmuştur (17,23,40,41,42). Glutamat'ın yüksek konsantrasyonları, onun ön maddesi olan glutamin, metabolik enzim glutaminaz ve aspartat aminotransferaz; spiral gangliyon nöronlarında ve İS terminallerinde tespit edilmiştir (41,42).

Ayrıca İS terminallerinin, hem ekzojen hem de endojen glutamati salgıladığı gösterilmiştir (23). Bu sonuçlar, KN'a gelen aferent girişlerin tümünün glutamaterjik tabiatlı olduğunu göstermektedir. İlave olarak, metabotropik glutamat reseptörleri ve iyonotropik reseptörler (AMPA, NMDA ve Kainat) aracılığıyla glutamat aktivasyonlu membran depolarizasyonu meydana geldiği (43-47) ve direkt olarak yan yana gelen primer aferent sonlanmaların KN boyunca yer aldığı tespit edilmiştir (43,45,46).

Bununla birlikte KK veziküller (29–50 nm çapında), kokleanın çıkarılmasına rağmen varlıklarını sürdürürler (38, 48). Bu veziküller KN'a eksitatör giriş sağlayan koklea dışı sinapslarda bulunur; ancak, koklea dışı sinapslardaki miktarı daha azdır. Terminal sonlanmalardaki KK veziküllerinin, bol miktarda asetilkolinesteraz (AChE; ACh'i parçalayıcı enzim) ve veziküler ACh taşıyıcısı (ACh transporter) bulunmasından dolayı, asetilkolin (ACh) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (48,49). KN'un tümünde ACh'in mevcudiyeti; AChE'nin lokalizasyonu, veziküler ACh taşıyıcısı ve kolin asetiltransferaz (ACh sentezleyici enzim) aracılığıyla doğrulanmıştır (49,50) .

Buna ilave olarak, muskarinik ve nikotinik ACh reseptörleri, KN'un tüm alanlarına dağılarak kolinerjik etki gösterirler (51,52). Bununla birlikte, ACh'in eksitatör etkisinin KK vezikülleri (53,54) ve inhibisyonun ise; O/PL vezikülleri aracılığıyla meydana geldiği doğrulanmıştır (48,53). Bu da KN'da, ACh'in hem eksitatör hem de inhibitör sinaptik iletiye karıştığını göstermektedir.

İmmünohistokimyasal araştırmalar sonucunda koklear nukleusun pek çok yerinde noradrenerjik uyarıların olduğu da tespit edilmiştir (55-57). Noradrenerjik lifler üzerine yapılan daha sonraki çalışmalarda, noradrenalinin başlangıçta koklear nukleus hücrelerini baskıladığı, ancak daha sonra uzun süreli bir uyarıcı etkisinin ortaya çıktığı tespit edilmiştir (56,58).

KN'DAKİ İNHİBİTÖR (DURAKLATICI) SİNAPSLAR

D ve O/PL vezikülleri ihtiva eden sinaptik terminaller, basit ayakçıklar şeklinde sonlanırlar (30). İpsilateral kokleanın haraplanmasına rağmen mevcudiyetlerini devam ettirirler. Bu sinaptik sonlanmalar, KN nöronlarına giriş yapan tüm koklea dışı inhibitör sinyallerin kaynağıdır. Küçük (1-1.5 m çapında), yuvarlak terminallerin ihtiva ettiği O/PL veziküller aksonların ince (0.2 m çapında) miyelinsiz kısımlarında meydana gelir. Bu terminallerdeki O/PL vezikülleri, postsinaptik membranlarla yakından ilişkilidir ve genellikle D vezikülleri ile birlikte düzenlenirler (29,33). Bununla birlikte az miktardaki D vezikülleri, daha kalın aksonlardaki büyük terminallerde (1-5 m çapında) yerleşmiştir ki, bu kısımlar miyelinsiz preterminal kısımlardır (29,33,48).

Çok sayıdaki çalışma, O/PL veziküllerinin glisin ve -aminobütirik asit (GABA) ile; D veziküllerinin ise, glisin ve zaman zaman ACh ile ilişkili olduğunu göstermiştir (37,59-62). KN'da glisinin karıştığı inhibitör ileti için şu sonuçlar ileri sürülmüştür:

KN, yüksek konsantrasyonlarda diğer beyin alanlarından daha fazla glisin ihtiva eder (17, 63); Glisin reseptörleri (GlyR), KN'un tümünde bulunur (33,64); Glisinin; salgılanması, sinaptik geri alımı ve depolanması için gerekli mekanizmalar KN'da mevcuttur (65,66);

Glisinin iyontoforetik olarak uygulanması KN aktivitesini azaltır (19,67); İnhibitör potansiyeller, glisin reseptör antagonisti sitrikinin ile bloklanır (67).

KN nöronlarına yaygın bir glisinerjik girişin olduğu, dorsal koklear nukleus (DKN) ve ventral koklear nukleus (VKN) alanlarındaki nöronların çoğu üzerinde glisin immünoreaktif beneklenmenin mevcudiyeti ile gösterilmiştir (36,60).

Bu bulgu, GlyR'nin ve glisine özgü taşıyıcıların dağılımı ile doğru orantılıdır. Bu moleküller, presinaptik veziküllerin yeniden doldurulması ve sinaptik aralıktan glisinin uzaklaştırılmasından sorumludur (27,36,60,64,66). Ayrıca reseptör immünoreaktivitesi, ya D ya da O/PL sinaptik vezikülleri ihtiva eden postsinaptik terminallerde sürekli olarak gözlenir (32,36,60).

Aynı şekilde, KN'daki GABA aktivitesini ispat eden bulgular da şu şekildedir :

KN'da, GABA ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD; GABA'nın biyosentetik enzimi)'nin mevcut olması (16,17,35,59,61,68); KN'da, GABAA ve GABAB reseptörlerinin tespit edilmesi (22, 28, 69); GABA veya GABAA agonisti muskimol'un iyontoforetik olarak uygulanması sonucu hiperpolarizasyonun başlaması (67, 70); GABAA antagonisti bikukullin'in uygulanması ile hiperpolarizasyonun bloklanması (67, 70).

GABA, glisin ile karşılaştırıldığında, KN'da nispeten daha düşük konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen (63); KN'daki O/PL vezikülleri ihtiva eden sinapslarda tespit edilmesi, KN içerisindeki sinirsel iletiye karıştığını göstermektedir (32,59,61). Bunun yanı sıra, GABAerjik terminaller, VKN'daki GABA ve GAD immünoreaktivitesi ile tanımlanmıştır. Ayrıca GABA'nın; DKN'un moleküler ve fusiform tabakalarında ve granüler hücre tabakasında (GHT) yaygın bir şekilde bulunduğu ve GABAerjik girişlerin esas alıcılarının bu bölgeler olduğu tespit edilmiştir (59,61,68). Bu; VKN, DKN ve GHT alanlarındaki GABA reseptörlerinin (GABAA ve GABAB) dağılımıyla ilişkilidir (22,27,28,32,69,71). Pek çok çalışma, KN'daki aynı presinaptik terminaller içerisinde, GABA ve glisinin mevcut olduğunu göstermiştir (37,72); ancak henüz bu birlikte bulunma tam olarak anlaşılammıştır. Hipotezlerden biri, farklı reseptörlerin kinetikleriyle ilişkili olarak birlikte salınmasıdır (73).

GABAA ve GlyR'ne rağmen, iyontotropik reseptörler; postsinaptik membran üzerinde lokalizedir ve klor - aracı kanallar üzerinden hiperpolarizasyonu kolaylaştırırlar. GABA-aracılı hiperpolarizasyonun zaman sabitesi (time-course), glisinin geçici etkileri ile karşılaştırıldığında sürekli ve daha hızlıdır (69,74,75). Böylece, GABA ve glisinin birlikte aktivasyonu, hızlı ve sürekli hiperpolarizasyona sebep olabilir.

Alternatif bir hipotez de ise; metabotropik GABAB reseptörleri, pre ve postsinaptik membranların her ikisinde de bulunduğu ve bir ikinci haberci sistemi üzerinden K⁺ ve Ca²⁺ kanallarının kontrolü aracılığıyla eksitatör (glutamaterjik) ve inhibitör (glisinerjik ve GABAA-aracılı GABAerjik) sinir iletilerini blokladığı ileri sürülmüştür (22,76,77). Gerçekten GABAB reseptörlerinin aktivasyonu, trapezoid cisimciğin medial nukleusundaki (MNTB) Held'in büyük glutamaterjik sonlanmalarında, presinaptik kalsiyum kanallarının G-protein aracılı düzenlenmesi üzerinden tekrar geri alınan sinaptik vezikülleri engellediği görülmektedir (78,79).

GABAB reseptörleri için benzer bir rol diğer beyin alanlarında da öngörülmektedir (80,81,82). Böylece, glisinin aynı terminal sonlanmalarda GABA ile birlikte bulunma durumu, yakın İS sonlanmalarındaki sinapsların inhibitör etkileri ve/veya eksitatör iletilerini düzenlemesini sağlayan mekanizmaları sağlayabilmektedir (33,28,71). Kontralateral işitme sinirinin elektriksel olarak uyarılması ile yapılan hücre içi çalışmalarda, T stellat ve bushy hücrelerinin kontralateral inhibisyona aracılık ettikleri tespit edilmiştir (83,84).

Ayrıca, kontralateral KN'un uyarılması esnasında T stellat nöronlara giriş yapan komissural bağlantıların monosinaptik tabiatı olduğu da bulunmuştur (2,6). Bununla birlikte bazı anatomik çalışmalar, komissural bağlantılara bushy hücrelerinin de katılabileceğini göstermiştir (3,85).

FİZYOLOJİK AKTİVİTELERİN CEVAP ÖZELLİKLERİ

Hücrelerin fizyolojik özelliklerini tanımlamak amacıyla nöral aktivite, saf frekans tonlarına karşı elde edilen cevapların deşarj ölçümünün ayırt edici özelliklerine göre kategorize edilmiştir. Bu plan ilk kez Pfeiffer (86) tarafından ortaya atılmış ve kısa tek frekans sinyallerinin (genellikle 50 ms süreyle) ortaya konması sonucunda; sonraki – uyarın zamanı (post-stimulus time; PST) histogramında gösterilmiş olan ateşleme modelinin temeli üzerinde nöronal aktivite sınıflandırılmıştır. Bu PST histogramı; en iyi frekans (BF) aralığındaki tonların börtlerinin bulunduğu çoklu (genellikle 50–500) cevaplarının gösterimindeki spike aktivitelerinden elde edilmiş ve binlerce 0.1 veya 0.2 ms karşılaştırılmıştır. BF'den, karakteristik frekans olarak da bahsedilebilir ki, ton eğrisinde ölçülen optimal nöron cevabı olan frekansı ifade eder (87). Cevap modelleri, nöron eşikleri ile ilişkili olarak, genellikle artan yoğunlukla birlikte değişir.

Bu PST modeli sınıflama, yaklaşık 30 dB ve yukarıdaki aktivite kayıtlarına dayanmaktadır. Inter-spike interval (ISI) histogramı, BF cevabı süresince kaydedilir ve ilgili nöronun eksiksiz sınıflandırılmasını sağlayan kullanışlı diğer bir sınıflandırıcıdır. ISI histogramı, birbirini izleyen spike'lar arasındaki intervallerin (aralık) dağılımından elde edilen deşarjların düzenliliğini ortaya koyar. Böylece, ISI histogramı içerisindeki aktivitenin ayrıntılı dağılımı; uyarının süresi ile sınırlı pik cevapların zamanlamasını daha tutarlı bir şekilde tanımlarken, spike aktivitesindeki yüksek değişkenliği de birlikte göstermektedir. Düzenliliğin derecesi, varyasyon katsayısı (CV)'nin (ISI ortalamalarının, standart sapmaya (SD) bölünmesiyle belirlenir) hesaplanmasıyla elde edilebilir (88). CV değerinin çok düşmesi, tersine, deşarjın yüksek oranda düzenli olduğunu gösterir.

PST ve ISI histogramlarında gösterilen cevap modellerine ilave olarak, diğer çok sayıda ölçümler; fizyolojik aktivitenin eksiksiz bir sınıflandırılmasını elde etmek için kullanılabilir. Bu kapsamlı bir işlemdir, ancak sınırsız değildir. Çünkü: Değer kümesi (dynamic range); BF'deki doygunluk ve deşarj eşiği arasındaki yoğunluk farkının bir ölçümüdür. Frekans seçiciliği (Q10), akort genişliğinin bir ölçümüdür; 10 dB ve daha yukarı eşikteki akort eğrisinin bant genişliği ile nöronun BF'sinin bölümünden hesaplanır.

Başlangıç spike latensi (BSL); "entegrasyon zamanı" olarak adlandırılmış olan aksiyon potansiyelinin (AP) oluşumunda yeterli düzeyde bir girişin toplanabilmesi için nörona gerekli olan zamanın bir göstergesidir. Evre kenetlenmesi (phase-locking) yeteneği; düşük frekans girişlerine karşı oluşan cevaplardaki senkronizasyon indeksi veya vektör geriliminin ölçülmesidir.

KOKLEAR NUKLEUSLAR ARASINDAKİ BAĞLANTILAR

DKN nöronlarında yapılan çalışmalarda, kontralateral ton börtlerini müteakip, nöronların %20'inde spontan ve ipsilateral olarak uyarılmış aktivitenin baskılandığı tespit edilmiştir (89). Binaural ses uygulanması süresince bazı nöronlarda küçük farklılıkların tespit edilmesi; kontralateral girişlerin, DKN nöronlarındaki ses lokalizasyonuna katıldığını göstermektedir. Kontralateral uyarılmış inhibisyonun latensi (8–25 ms), ipsilateral olarak uyarılmış aktiviteninkinden biraz daha uzundur (5–20ms).

Bu sonuçlar, kontralateral kulağın akustik uyarılması sonucu, spontan cevapların baskılandığını göstermektedir. Bu inhibisyon, saf seslerden ziyade geniş aralıklı gürültüye cevap oluşturmada çok daha fazla etkilidir (90). Kontralateral işitme sinirinin elektriksel olarak uyarılmasıyla ilgili olarak yapılan diğer çalışmalarda; inhibitör postsinaptik potansiyellerin (IPSPs) tüm KN hücrelerinde ortaya çıktığı görülmüştür (83,84). IPSP'lerin göstergesi olarak, hiperpolarizasyonun amplitüdü azaltması ve bazı vakalarda membrana akım uygulandığında geri dönmesi şeklinde tespit edilmiştir (83). Bununla birlikte, anteroventral koklear nükleus (AVKN)'daki IPSP'lerin glisin reseptör agonisti strikinin uygulandığında bloklanması; komissural inhibisyonun glisinerjik olduğunun da bir göstergesidir (84).

Spontan aktivite hıızlı ve güçlü bir şekilde baskılanmasının inhibitör monosinaptik komissural bağlantılardan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (11,91). Benzer şekilde, in vivo şartlarda VKN nöronlarından elde edilen ekstraselüler kayıtlarda spontan aktivite, kontralateral akustik uyarınlar tarafından azaltıldığı da tespit edilmiştir (92).

SONUÇ

Bu sınırlı araştırmada, KN nöronlarından alınan intraselüler veya ekstraselüler kayıtlardan elde edilen bilgiler ışığında; her iki KN arasındaki komissural bağlantıların tabiatı ve KN nöronlarının elektrofizyolojik, histolojik ve nörokimyasal özellikleri açıklanmaya çalışılmıştır. Kontralateral işitme sinirinin akustik ve elektriksel olarak uyarılması sonucu; her iki KN arasında esas itibarıyla mono ve disinaptik inhibitör bağlantı olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca, KN'a gelen aferent girişlerin hemen hemen hepsinin glutamaterjik olduğu; bunun da KN'un eksitator uyarılarının kaynağını teşkil ettiği ifade edilmiştir. Böylelikle, her iki KN arasındaki eksitator ve inhibitör girişler sayesinde alınan bilgilerin KN'da değiştirilip düzenlendiği ve üst merkezlerin işlemesine uygun nöral kodlar haline getirildiği açıklanmaya çalışılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Açar E, Boşnak M, Korkmaz A, Demir Ş, Ayyıldız M. The effect of ethanol on the number of cells in the cochlear nucleus of the male adult rat : A stereological study. *Neurosci Res Com* 2001;28(3):189–200.
2. Needham K and Paolini AG. Fast inhibition underlies the transmission of auditory information between cochlear nuclei. *J Neurosci* 2003;23(15):6357–6361.
3. Needham K and Paolini AG. The commissural pathway and cochlear nucleus bushy neurons : An in vivo intracellular investigation. *Brain Res* 2007;1134(1):113–21.
4. Young ED. Cochlear nucleus. In: *The synaptic organization of the brain*, (4th ed) (Shepherd GM, ed), New York, Oxford UP 1998:121–157.
5. Biacabe B, Chevallier JM, Avan P, Bonfils P. Functional anatomy of auditory brainstem nuclei : application to the anatomical basis of brainstem auditory evoked potentials. *Auris Nasus Larynx* 2001;28:85–94.
6. Needham K and Paolini AG. Neural timing, inhibition and the nature of stellate cell interaction in the ventral cochlear nucleus. *Hear Res* 2006;216–217:31–42.
7. Irvine DR. *Anonymous the auditory brainstem*, Berlin, Springer-Verlag, 1986.
8. Schofield BR, Cant NB. Origins and targets of commissural connections between the cochlear nuclei in guinea pigs. *J Comp Neurol* 1996b;375:128–146.
9. Alibardi L. Putative commissural and collicular axo-somatic terminals on neurons of the rat ventral cochlear nucleus. *J Submicrosc Cytol Pathol* 2000;32:555–566.
10. Cant NB, Benson CG. Parallel auditory pathways: projection patterns of the different neuronal populations in the dorsal and ventral cochlear nuclei. *Brain Res Bullet* 2003;60:457–474.
11. Davis KA. Contralateral effects and binaural interactions in dorsal cochlear nucleus. *J Assoc Res Otolaryngol* 2005;6:280–296.
12. Kiang NYS, Watanabe T, Thomas EC, Clark LF. *Discharge Patterns of Single Fibers in the Cat's Auditory Nerve*. Cambridge, MA: MIT Press 1965.
13. Kiang NYS, Liberman MC, Gage JS, Northrop CC, Dodds LW, Oliver ME. Afferent innervation of the mammalian cochlea. In: Bolis L, Keynes RD, Maddrell SHP, editors. *Comparative Physiology of Sensory Systems*. Cambridge: Cambridge University Press 1984:143–61.
14. Kiang NYS, Rho JM, Northrop CC, Liberman MC, Ryugo DK. Hair cell innervation by spiral ganglion cells in adult cat. *Science* 1982;217:17–177.
15. Arnesen AR, Osen KK. The cochlear nerve in the cat: topography, cochleotomy and fiber spectrum. *J Comp Neurol* 1978;178:661–78.
16. Godfrey DA, Carter JA, Lowry OH, Matschinsky, FM. Distribution of - amino butyric acid, glycine, glutamate and aspartate in the cochlear nucleus of the rat. *J Histochem Cytochem* 1978;26:118–126.
17. Godfrey DA, Farms WB, Godfrey TG, Mikesell NL, Liu J. Amino acid concentrations in rat cochlear nucleus and superior olive. *Hear Res* 2000;150:189–205.
18. Caspary DM, Rybak LP, Faingold CL. The effects of inhibitory and excitatory amino – acid neurotransmitters on the response properties of brainstem auditory neurons. In : Drescher DG (ed), *Auditory Biochemistry*, Charles CT, Springfield 1985:198–226.
19. Caspary DM. Electrophysiological studies glycinergic mechanisms in auditory brain stem structures. In : Ottersen OP and Storm- Mathisen J (eds), *Glycine Neurotransmission*, Wiley, Chichester 1990:453–483.
20. Oertel D, Wickesberg RE. Glycinergic inhibition in the cochlear nuclei : evidence for tuberculoventral neurons being glycinergic. In : Merchan MA, Juiz JM, Godfrey DA, Mugnaini E (eds), *The Mammalian Cochlear Nuclei: Organization and Function*, Plenum, New York 1993:225–237.
21. Zhang S, Oertel D. Neuronal circuits associated with the output of the dorsal cochlear nucleus through fusiform cells. *J Neurophysiol* 1994;71:914–930.
22. Lim R, Alvarez FJ, Walmsley B. GABA mediates presynaptic inhibition at glycinergic synapses in a rat auditory brainstem nucleus. *J Physiol* 2000;525:447–459.
23. Wenthold RJ. Release of endogenous glutamic acid, aspartic acid and GABA from cochlear nucleus slices. *Brain Res* 1979;162:338–343.
24. Canzok V, Reubi JC. The effect of cochlear nerve lesion on the release of glutamate, aspartate, and GABA from cat cochlear nucleus, in vitro. *Exp Brain Res* 1980;38:437–441.
25. Potashner SJ, Morest DK, Oliver DL, Jones DR. Identification of glutamatergic and aspartatergic pathways in the auditory system. In : Drescher DG (ed), *Auditory Biochemistry*, Charles CT, Springfield 1985:141–162.
26. Potashner SJ, Benson CG, Ostapoff EM, Lindberg N, Morest DK. Glycine and GABA : transmitter candidates of projections descending to the cochlear nucleus. In : Merchan MA, Juiz JM, Godfrey DA, Mugnaini E (eds), *The Mammalian Cochlear Nuclei: Organization and Function*, Plenum, New York 1993:195–210.
27. Glendenning KK, Baker BN. Neuroanatomical distribution of receptors for three potential inhibitory neurotransmitters in the brain stem auditory nuclei of the cat. *J Comp Neurol* 1988;275:288–308.

28. Juiz JM, Albin RL, Helfert RH, Altschuler RA. Distribution of GABAA and GABAB binding sites in the cochlear nucleus of the guinea pig. *Brain Res* 1994;639:193–201.
29. Cant NB, Morest DK. The bushy cells in the anteroventral cochlear nucleus of the cat. A study with the electron microscope. *Neurosci* 1979b;4:1925–1945.
30. Ostapoff EM, Morest DK. Synaptic organization of globular bushy cells in the ventral cochlear nucleus of the cat: a quantitative study. *J Comp Neurol*. 1991;314:598–613.
31. Cant NB. The cochlear nucleus: neuronal types and their synaptic organization. In: *The Mammalian Auditory Pathway: neuroanatomy*. Webster DB, Popper AN, Fay RR (eds), New York, Springer-Verlag 1992:66–116.
32. Altschuler RA, Juiz JM, Shore SE, Bledsoe SC, Jr., Helfert RH, Wenthold RJ. Inhibitory amino acid synapses and pathways in the ventral cochlear nucleus. In: *The Mammalian Cochlear Nuclei: Organization and Function*. Merchan MA, Juiz JM, Godfrey DA, Mugnaini E (eds), New York, Plenum Press 1993:211–223.
33. Tolbert LP, Morest DK. The neuronal architecture of the anteroventral cochlear nucleus of the cat in the region of the cochlear nerve root: electron microscopy. *Neurosci* 1982a;7:3053–3067.
34. Uchizono K. Characteristics of excitatory and inhibitory synapses in the central nervous system of the cat. *Nature* 1965;207:642–643.
35. Wenthold RJ, Zempel JM, Parakkal MH, Reeks KA, Altschuler RA. Immunocytochemical localization of GABA in the cochlear nucleus of the guinea pig. *Brain Res* 1986;380:7–18.
36. Wenthold RJ, Parakkal MH, Oberdorfer MD, Altschuler RA. Glycine receptor immunoreactivity in the ventral cochlear nucleus of the guinea pig. *J Comp Neurol* 1988;276:423–435.
37. Juiz JM, Helfert RH, Bonneau JM, Wenthold RJ, Altschuler RA. Three classes of inhibitory amino acid terminals in the cochlear nucleus of the guinea pig. *J Comp Neurol* 1996;373:11–26.
38. Josephson EM, Morest D. A quantitative profile of the synapses on the stellate cell body and axon in the cochlear nucleus of the chinchilla. *J Neurocytol* 1998;27:841–864.
39. Cant NB. The fine structure of two types of stellate cells in the anterior division of the anteroventral cochlear nucleus of the cat. *Neurosci* 1981;6:2643–2655.
40. Oliver DL, Potashner SJ, Jones DR, Morest DK. Selective labeling of spiral ganglion and granule cells with D-aspartate in the auditory system of cat and guinea pig. *J Neurosci* 1983;3:455–472.
41. Altschuler RA, Wenthold RJ, Schwartz AM, Haser WG, Curthoys NP, Parakkal MH, Fex J. Immunocytochemical localization of glutaminase-like immunoreactivity in the auditory nerve. *Brain Res* 1984;291:173–178.
42. Hackney CM, Osen KK, Ottersen OP, Storm-Mathisen J, Manjaly G. Immunocytochemical evidence that glutamate is a neurotransmitter in the cochlear nerve: a quantitative study in the guinea-pig anteroventral cochlear nucleus. *Eur J Neurosci* 1996;8:79–91.
43. Wickesberg RE, Oertel D. Auditory nerve neurotransmitter acts on a kainate receptor: evidence from intracellular recordings in brain slices from mice. *Brain Res* 1989;486:39–48.
44. Ottersen OP, Landsend AS. Organization of glutamate receptors at the synapse. *Eur J Neurosci* 1997;9:2219–2224.
45. Rubio ME, Wenthold RJ. Glutamate receptors are selectively targeted to postsynaptic sites in neurons. *Neuron* 1997;18:939–950.
46. Gardner SM, Trussell LO, Oertel D. Correlation of AMPA receptor subunit composition with synaptic input in the mammalian cochlear nuclei. *J Neurosci* 2001;21:7428–7437.
47. Kemmer M, Vater M. Cellular and subcellular distribution of AMPA-type glutamate receptor subunits and metabotropic glutamate receptor 1alpha in the cochlear nucleus of the horseshoe bat (*Rhinolophus rouxi*). *Hear Res* 2001;156:128–142.
48. McDonald DM, Rasmussen GL. Ultrastructural characteristics of synaptic endings in the cochlear nucleus having acetylcholinesterase activity. *Brain Res* 1971;28:1–18.
49. Yao W, Godfrey DA. Vesicular acetylcholine transporter in the rat cochlear nucleus: an immunohistochemical study. *J Histochem Cytochem* 1999a;47:83–90.
50. Godfrey DA, Beranek KL, Carlson L, Parli JA, Dunn JD, Ross CD. Contribution of centrifugal innervation to choline acetyltransferase activity in the cat cochlear nucleus. *Hear Res* 1990;49:259–279.
51. Yao W, Godfrey DA. Immunohistochemistry of muscarinic acetylcholine receptors in rat cochlear nucleus. *Hear Res* 1995;89:76–85.
52. Yao W, Godfrey DA, Levey AI. Immunolocalization of muscarinic acetylcholine subtype 2 receptors in rat cochlear nucleus. *J Comp Neurol* 1996;373:27–40.
53. Caspary DM, Havey DC, Faingold CL. Effects of acetylcholine on cochlear nucleus neurons. *Exp Neurol* 1983;82:491–498.
54. Chen K, Waller HJ, Godfrey DA. Effects of endogenous acetylcholine on spontaneous activity in rat dorsal cochlear nucleus slices. *Brain Res* 1998;783:219–226.

- 55.Kossl M, Vater M, Schweizer H. Distribution of catecholamine fibers in the cochlear nucleus of horseshoe bats and mustache bats. *J Comp Neurol* 1988;269:523–534.
- 56.Kossl M, Vater M. Noradrenaline enhances temporal auditory contrast and neuronal timing precision in the cochlear nucleus of the mustache bat. *J Neurosci* 1989;9:4169–4178.
- 57.Klepper A, Herbert H. Distribution and origin of noradrenergic and serotonergic fibers in the cochlear nucleus and inferior colliculus of the rat. *Brain Res* 1991;557:190–201.
- 58.Ebert U. Noradrenaline enhances the activity of cochlear nucleus neurons in the rat. *Eur J Neurosci* 1996;8:1306–1314.
- 59.Mugnaini E. GABA neurons in the superficial layers of the rat dorsal cochlear nucleus: light and electron microscopic immunocytochemistry. *J Comp Neurol* 1985;235:61–81.
- 60.Altshuler RA, Betz H, Parakkal MH, Reeks KA, Wenthold RJ. Identification of glycinergic synapses in the cochlear nucleus through immunocytochemical localization of the postsynaptic receptor. *Brain Res* 1986;369:316–320.
- 61.Adams JC, Mugnaini E. Patterns of glutamate decarboxylase immunostaining in the feline cochlear nuclear complex studied with silver enhancement and electron microscopy. *J Comp Neurol* 1987;262:375–401.
- 62.Rubio ME, Juiz JM. Differential distribution of synaptic endings containing glutamate, glycine, and GABA in the rat dorsal cochlear nucleus. *J Comp Neurol* 2004;477:253–272.
- 63.Ross CD, Godfrey DA, Parli JA. Amino acid concentrations and selected enzyme activities in rat auditory, olfactory, and visual systems. *Neurochem Res* 1995;20:1483–1490.
- 64.Friauf E, Hammerschmidt B, Kirsch J. Development of adult-type inhibitory glycine receptors in the central auditory system of rats. *J Comp Neurol* 1997;385:117–134.
- 65.Staatz-Benson C, Potashner SJ. Uptake and release of glycine in the guinea pig cochlear nucleus after axotomy of afferent or centrifugal fibers. *J Neurochem* 1988;51:370–379.
- 66.Friauf E, Aragon C, Lohrke S, Westenfelder B, Zafra F. Developmental expression of the glycine transporter GLYT2 in the auditory system of rats suggests involvement in synapse maturation. *J Comp Neurol* 1999;412:17–37.
- 67.Backoff PM, Shaddock Palombi P, Caspary DM. Gamma-aminobutyric acidergic and glycinergic inputs shape coding of amplitude modulation in the chinchilla cochlear nucleus. *Hear Res* 1999;134:77–88.
- 68.Saint Marie RL, Morest DK, Brandon CJ. The form and distribution of GABAergic synapses on the principal cell types of the ventral cochlear nucleus of the cat. *Hear Res* 1989;42:97–112.
- 69.Campos ML, de Cabo C, Wisden W, Juiz JM, Merlo D. Expression of GABA(A) receptor subunits in rat brainstem auditory pathways: cochlear nuclei, superior olivary complex and nucleus of the lateral lemniscus. *Neurosci* 2001;102:625–638.
- 70.Ebert U, Ostwald J. GABA can improve acoustic contrast in the rat ventral cochlear nucleus. *Exp Brain Res* 1995;104:310–322.
- 71.Lujan R, Shigemoto R, Kulik A, Juiz JM. Localization of the GABAB receptor 1a/b subunit relative to glutamatergic synapses in the dorsal cochlear nucleus of the rat. *J Comp Neurol* 2004;475:36–46.
- 72.Moore JK, Osen KK, Storm-Mathisen J, Ottersen OP. gamma-Aminobutyric acid and glycine in the baboon cochlear nuclei: an immunocytochemical colocalization study with reference to interspecies differences in inhibitory systems. *J Comp Neurol* 1996;369:497–519.
- 73.Osen KK, Ottersen OP, Storm-Mathisen J. Colocalization of glycine-like and GABA-like immunoreactivities. A semi-quantitative study of individual neurons in the dorsal cochlear nucleus of cat. In: Glycine neurotransmission. Ottersen OP, Storm-Mathisen J (eds), New York, John Wiley & Sons, 1990:417–451.
- 74.Jonas P, Bischofberger J, Sandkühler J. Corelease of two fast neurotransmitters at a central synapse. *Sci* 1998;281:419–424.
- 75.Cascio M. Structure and function of the glycine receptor and related nicotinic receptors. *J Biol Chem* 2004;279:19383–19386.
- 76.Caspary DM, Rybak LP, Faingold CL. Baclofen reduces tone-evoked activity of cochlear nucleus neurons. *Hear Res* 1984;13:113–122.
- 77.Misgeld U, Bijak M, Jarolimek W. A physiological role for GABAB receptors and the effects of baclofen in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol* 1995;46:423–462.
- 78.Isaacson JS. GABAB receptor-mediated modulation of presynaptic currents and excitatory transmission at a fast central synapse. *J Neurophysiol* 1998;80:1571–1576.
- 79.Sakaba T, Neher E. Direct modulation of synaptic vesicle priming by GABAB receptor activation at a glutamatergic synapse. *Nature* 2003;424:775–778.
- 80.Chu Z, Hablitz JJ. GABAB receptor-mediated heterosynaptic depression of excitatory synaptic transmission in rat frontal neocortex. *Brain Res* 2003;959:39–49.
- 81.Lei S, McBain CJ. GABAB receptor modulation of excitatory and inhibitory synaptic transmission onto rat CA3 hippocampal interneurons. *J Physiol (Lond)* 2003;546:439–453.

- 82.Kolaj M, Bai D, Renaud LP. GABAB receptor modulation of rapid inhibitory and excitatory neurotransmission from subfornical organ and other afferents to median preoptic nucleus neurons. *J Neurophysiol* 2004;92:111–122.
- 83.Babalian, A.L., Ryugo, D.K., Vischer, M.W., Rouiller, E.M. Inhibitory synaptic interactions between cochlear nuclei: evidence from an in vitro whole brain study. *NeuroReport* 1999;10:1913–1917.
- 84.Babalian, A.L., Jacomme, A.V., Doucet, J.R., Ryugo, D.K., Rouiller, E.M., Commissural glycinergic inhibition of bushy and stellate cells in the anteroventral cochlear nucleus. *NeuroReport* 2002;13:555–558.
- 85.Alibardi L. Ultrastructural and immunocytochemical characterization of commissural neurons in the ventral cochlear nucleus of the rat. *Ann. Anat* 1998;180:427–438.
- 86.Pfeiffer RR. Classification of response patterns of spike discharges for units in the cochlear nucleus: tone-burst stimulation. *Exp Brain Res* 1966;1:220–235.
- 87.Lieberman MC. Auditory-nerve response from cats raised in a low-noise chamber. *J Acoust Soc Am.* 1978;63:442–455.
- 88.Young ED, Robert JM, Shofner WP. Regularity and latency of units in ventral cochlear nucleus: implications for unit classification and generation of response properties. *J Neurophysiol* 1988;60:1–29.
- 89.Mast TE. Binaural interaction and contralateral inhibition in dorsal cochlear nucleus of the chinchilla. *J Neurophysiol* 1970;33:108–115.
- 90.Young ED, Brownell WE. Responses to tones and noise of single cells in dorsal cochlear nucleus of unanesthetized cats. *J Neurophysiol* 1976;39:282–300.
- 91.Joris PX, Smith PH. Temporal and binaural properties in dorsal cochlear nucleus and its output tract. *J Neurosci* 1998;18:10157–10170.
- 92.Shore SE, Sumner CJ, Bledsoe SC, Lu J. Effects of contralateral sound stimulation on unit activity of ventral cochlear nucleus neurons. *Exp Brain Res* 2003;153:427–435.