

Survival of Spiral Ganglion

Chang Hyun Cho

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Gachon University of Medicine & Science,
Graduate School of Medicine, Incheon, Korea

나선 신경절의 생존

조 창 현

가천의과대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실

Address for correspondence

Chang Hyun Cho, MD
Department of Otolaryngology-Head
and Neck Surgery, Gachon University
of Medicine & Science,
Graduate School of Medicine,
1198 Guwol-dong, Namdong-gu,
Incheon 405-760, Korea
Tel +82-32-460-3770
Fax +82-32-467-9044
E-mail chochmd@gilhospital.com

Survival and regeneration of spiral ganglion neuron (SGN) following deafening carries critical implication for cochlear implantation as well as reinnervation of restored hair cells. Survival and development of SGN depend on neurotrophic factors supplied by hair cells glial cells and other targets. The membrane electrical activity of spiral ganglion neurons also support their survival. Cell death inhibitors can also preserve spiral ganglion neurons. Recent studies of spiral ganglion survival including stem cell transplantation have identified several neurotrophic factors which protect neurons from death following hair cell loss. Although these experimental results are still preliminary, progression in study of strategy for SGN survival should be an important part of future neurobiology.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2009;52:869-73

Key Words Spiral ganglion · Neurotrophic factor · Survival · Regeneration.

서 론

나선 신경절 뉴런(spiral ganglion neurons, SGNs)들은 코티 기관으로부터 중추로 연결되는 구심성(afferent) 신호를 전달하는 역할을 한다. 대부분의 전농(deafness)은 외우 유모세포의 소실에 연이은 청각 신경의 퇴행성 변화에 기인하며, 드물게는 청각 신경에 단독으로 발생하는 기능 이상이나 퇴행성 변화에 의한 청신경 병증으로 인해 발생한다.¹⁾ 이런 경우 인공와우 이식(cochlear implantation, CI)으로 SGNs를 직접 전기 자극해서 유모세포의 신호 전달 기능을 대신함으로써 환자들의 청각적 기능을 회복시켜 주게 된다. CI의 성공 여부는 부분적으로 청각 신경의 기능과 중추로 가는 신경섬유들의 유지 정도에 달려있으며, 이런 사실은 청신경 병증에서는 CI의 효과가 떨어진다는 데에서도 확인할 수 있다.²⁾

대부분의 CI 대상 환자들은 이식의 효과를 얻기에 충분한 뉴런들을 소유하고 있다. 하지만 최근의 기계적인 발전과 자극 전략의 발전으로 인한 자극 빈도의 증가, 전극으

로부터 전류가 흐르는 공간의 제한, 뉴런에서 더 가까워진 전극의 위치 등은 좋은 결과를 위해서는 그만큼 청각 신경이 맡은 역할이 더 커졌다는 것을 의미한다.³⁾ 즉, 현재까지는 SGNs의 10%만 있어도 성공적인 결과를 얻기에 충분했지만,⁴⁾ 더 좋은 결과를 위해 CI 기술이 발전할수록 잔존 SGNs 수는 CI 성공 여부에 제한적 요소가 될 가능성이 앞으로 더 커진다는 것을 의미한다. 이런 관점에서, 유모세포로부터의 전기적인 신호와 neurotrophic support가 없어진 상태의 뉴런들을 보존하거나 재생하는 데 관련된 연구들이 좋은 결과들을 얻게 된다면, CI 기술이 더 발전하는 데 결정적인 동력을 제공할 것이라고 생각한다. 더구나 현재 일각에서 진행되고 있는 유모세포 재생 연구가 궁극적으로 성공한다고 가정하면, SGN 재생 여부는 새로 재생된 유모세포로의 신경 연결을 위해 필수적인 전제조건이 될 것이다. 최근 들어서는 유모세포로부터 정상적인 연결이 끊어진 뉴런들이 어떻게 퇴행성 변화를 겪게 되는지에 대한 연구에서 세포, 분자적인 규명이 시작되고 있으며, 적절한 조건 하에서 이런 기전들을 조절한다면 SGN의 소실을

방지하거나 촉진하는 것이 앞으로 가능해지지 않을까 하는 기대를 조심스럽게 가져보면서 SGN 보존과 재생 전략 연구의 흐름을 간략히 기술해 보겠다.

유모세포 소실에 따른 청각 신경의 퇴행성 변화

SGN의 생존에는 그들과 연결된 와우나 뇌간의 세포들이 필수적이다. 유모세포가 소실되거나 청신경이 끊어진다면 뉴런은 죽게 된다.^{5,6)} 유모세포가 소실된 후 SGN이 죽는 과정은 특정한 패턴을 갖게 되는데, 뉴런의 세포체나 중추로 가는 섬유가 점진적으로 소멸되는 것과는 달리 유모세포와 연결되는 신경섬유는 매우 빨리 소실된다.^{7,8)} 세포 친화적인 지원이 끊어진 다른 말초 신경들과 마찬가지로, SGN의 소멸은 손상되거나 필요가 없는 세포들을 파괴하도록 조절하는 일종의 프로그램인 apoptosis 과정을 거쳐서 진행된다. 이런 과정의 속도는 동물의 종(species)에 따라 조금씩 다른데, 설치류의 경우는 특정 약물(aminoglycoside)로 유모세포를 파괴하면 수주 안에 SGN의 소실이 시작되어 수개월 안에 90% 가량이 없어지지만,⁸⁾ 사람의 경우에는 그 정도의 SGN 소멸은 유모세포가 소실되더라도 수십 년의 긴 세월동안 천천히 진행된다. 하지만 기본적으로 소멸되는 과정은 유사하다.⁹⁾

나선 신경절의 생존을 위한 Trophic Factors

뉴런들의 생존을 보장하거나 재생에 필요한 세포 친화적인 지원(trophic support)을 제공하는 여러 요소들은 점차 밝혀지고 있으며, 그런 trophic factor들이 어떤 기전으로 작용하는가에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. SGN의 생존을 위해서는 성숙한 뉴런들과 연결한 glia 혹은 synaptic partner들로부터 분비되는 단백질인 neurotrophic factor (NTF)가 필요하며, 뉴런 자체의 전기적인 활성 상태를 유지하도록 하는 여러 자극들 또한 필수적이다. NTF의 neurotrophin family 안에 속한 것들의 종류로는 nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), NT-4 등이 있다. 이들은 Trk라는 receptor tyrosine kinase family와 결합하는데, NGF는 TrkA와, BDNF와 NT-4는 TrkB와 결합하며, NT-3는 TrkA, B, C 모두와 결합하는데 이 중 C와 결합률이 가장 높다.¹⁰⁾ SGN에는 이 중 TrkB와 C type이 발현되므로, SGN에 영향을 미치는 neurotrophin은 BDNF, NT-3, NT-4 등이다.¹¹⁾ 이들과 같은 neurotrophin 외에도 다른 pep-

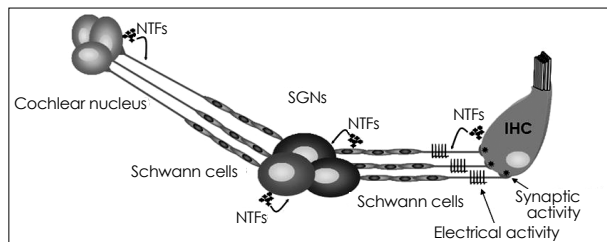


Fig. 1. Sources of trophic support for spiral ganglion neurons. NTFs: neurotrophic factors, SGNs: spiral ganglion neurons, IHC: inner hair cell.

ptide trophic factor들이 SGN의 발생이나 성숙한 SGN이 생존하는 데 관여하는데, 그 종류로는 glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF), ciliary neurotrophic factor (CNTF), fibroblast neurotrophic factor (FGF) 등이 있다.¹²⁻¹⁴⁾ 이러한 NTF들이 SGN으로 전달되도록 하는 주된 공급원은 코티 기관(organ of Corti)이지만, 이밖에 뇌간의 와우핵(cochlear nucleus), 주변의 Schwann cell로부터 NTF가 공급이 되며, 심지어는 SGN 자체에서도 NTF가 제공되기도 한다(Fig. 1).^{15,16)} 청각 신경을 절단한 경우나 Schwann cell이 부족한 형질변환 쥐에서 SGN 수가 감소한다는 보고들은 이런 보조적인 NTF 제공원의 중요성을 뒷받침해 준다.¹⁷⁾

Neurotrophic Support가 중단된 후의 세포사멸(Apoptosis)

Neurotrophin 공급이 중단되면 caspase라는 특정한 protease의 활성이 증가하여 일정한 순서대로 뉴런을 파괴하는데, 먼저 세포골격과 세포핵막이 붕괴되고, 이어서 활성이 증가된 nuclease에 의해 DNA가 분해되며, 세포 대사의 변화가 유발되면서 주변 세포에 이런 징후가 전달이 되면서 탐식 과정(phagocytosis)이 촉진되는 과정이 일어난다. Caspase의 활성이 증가되는 기전으로는 3가지가 언급되고 있는데, 1) 외부로부터의 proapoptotic signal과 관련된 세포 표면의 receptor에 의한 직접적인 활성 과정인 extrinsic pathway, 2) 확실히 알려진 바는 없지만 세포질 내에 잘못 형성된 단백질에 의해 stress를 받은 endoplasmic reticulum에 의한 것으로 추정되는 intrinsic pathway, 3) 가장 가능성이 있는 기전으로 mitochondrial pathway 등이 있다. Mitochondrial pathway에 관련된 단백질들은 모두 mitochondria에서 분비되는데, 그 종류로는 cytochrome C (caspase-binding protein인 Apaf-1과 결합)와 Smac/DIABLO (cytosolic caspase inhibitor의 활성을 억제) 등이 있는데, mitochondria의 표면에 있는 pore에 이

런 단백질이 발현되면 세포사멸이 시작된다고 알려져 있다. Pore의 발현을 결정하는 apoptotic regulatory protein family가 바로 Bcl-2 family이다. 이 단백질은 pro- & anti-apoptotic member로 나뉘지며, 이들 간의 비율이 apoptosis 여부를 결정한다. 이 비율은 post-translational mechanism in cytoplasm과 transcriptional regulation in nucleus 등 두 가지 기전에 의해 결정된다.

Post-translational control of apoptosis

미토콘드리아 막에 발현되는 Bcl-2 family protein만이 apoptosis의 조절에 관여하기 때문에 세포질 내에 있는 proapoptotic Bcl-2 family를 막에 옮기느냐 여부를 조절하는 것이 post-translational control이다. 예를 들면 proapoptotic Bcl-2 family protein의 하나인 Bad는 보통 protein 14-3-3이라는 것과 결합되어 세포질 내에 sequestration되기 때문에 apoptosis를 일으키지 못하는데, 이런 결합은 어떤 prosurvival signal에 의해 활성화되는 몇 가지 protein kinase들에 의해 Bad의 몇몇 amino acid가 인산화되기 때문에 유지된다. 몇 가지 protein kinase들은 cAMP-dependent protein kinase (protein kinase A, PKA), protein kinase B (PKB), MAPK (mitogen-activated protein kinase)의 일종인 extracellular signal-regulated kinase (ERK) group 등인데, neurotrophin의 receptor인 Trk와 다른 NTF에 대한 receptor들에 의해 활성화된다. 그러나 이러한 prosurvival signal이 사라지면, Bad의 인산화가 해제되면서 Bad가 미토콘드리아의 막에 붙게 되어 apoptotic pore를 형성한다. 또한 세포 내의 proapoptotic signal system으로서 작용하는 다른 protein kinase인 Cdc-2, JNK (c-Jun N-terminal kinase) 등이 Bad의 다른 부위를 인산화시킴으로써 활성화시킨다. Bad에 의한 기전 외에도 다른 proapoptotic protein인 Bax, Bim, Bid 등이 미토콘드리아의 막에 부착하고 활성화되는 것에 관여하는 기전들도 apoptosis를 조절한다.

Transcriptional control of apoptosis

Proapoptotic과 antiapoptotic regulatory protein의 상대적인 생산량을 핵 내의 transcription factor가 조절함으로써 apoptosis를 control한다. 예를 들면 survival-promoting stimuli에 의해 활성화되는 몇 가지 세포 내 신호 전달 체계들이 cAMP/Ca-Regulatory Element Binding protein (CREB)이라는 transcription protein에 집중됨으로써 수많은 유전자들이 발현되고, 이 중 prosurvival signaling에 관여하는 유전자도 포함되어 BDNF가 up-re-

gulation되고, anti-apoptotic regulatory Bcl-2 protein을 증가시키는 기전이 있다. 반면에 trophic support가 사라짐으로써 pro-apoptotic regulator를 up-regulation시키는 기전이 있다. Neuron들은 apoptosis를 유발하는 cytochrome이 세포 내로 release되더라도 '사멸할 능력 (competence to die)' 이 충분치 않은 상태로 유지되는데, 이는 아마도 평소에는 pro-apoptotic regulator protein의 양이 작기 때문일 거라고 여겨진다. 바로 이런 이유로 인해 세포 핵 내에서 사멸을 일으키는 transcription이 apoptosis에 필수적이며, pro-apoptotic Bcl-2 family인 Bim이나 Bax의 유전자들의 up-regulation에 의해 이것이 달성될 수 있다.

뉴런 활성화 촉진과 생존

NTF 이외에도 전기적인 뉴런의 활성화에 의한 신호들에 의해서도 SGN의 생존과 신경돌기의 생장이 조절될 수 있다. 전기적으로 활성이 있는 상태의 뉴런들은 자신의 막전위 (membrane electrical potential)를 빠르게 변화시킬 수 있으며, 막전위는 감각신호를 중추로 전달하는 데에도 필요하지만 한편으로는 외우에서부터의 신경 연결을 유지하는데 중요하다. 다른 신경계와 마찬가지로 실험적으로 세포 바깥의 칼륨 농도를 올리거나 생체에서 직접 가해지는 전기 자극으로 막전위가 발생하고, 신경 연결이 끊어진 SGN의 생존을 촉진할 수 있다. 이런 두 종류의 자극에 의한 생존효과는 NTF에 의한 효과와 함께 합산적인 생존반응을 유도할 수 있고, 이런 사실은 NTF에 의해 활성화된 다양한 세포 내 생존 신호들이 세포막의 전기적인 활성에 영향을 준다는 것을 말해준다.^{18,19)} SGN에서는 세포막이 탈분극되면 세포 내의 칼슘 이온 농도가 증가하고 이로 인해 calcium-calmodulin dependent kinase II와 IV (CaMKII & IV), cAMP dependent kinase, protein kinase A (PKA) 등의 다양한 prosurvival signaling pathway가 활성화되며, 이들 각각은 SGN 생존을 촉진하는 데 충분한 힘을 가지고 있다.^{20,21)} 배양된 SGN을 대상으로 한 여러 실험들에 의해 이와 같은 세포막의 전기적인 활성이 생존에 큰 영향을 준다는 사실과 NTF에 의한 효과보다 강력한 생존 자극이라는 사실이 증명되었다.

Cell Death Inhibitors

신경 연결이 끊어진 나선 신경절 뉴런 내의 death signal을 차단하여 신경의 사멸을 방해하는 것은 외부로부터의 trophic support가 없더라도 생존을 유지하게끔 하는 대안적 방법이 될 수 있다. 앞서 기술한 뉴런의 apoptosis와 연

관련 기전들에 관여하는 요소들은 이런 시도의 주요 목표가 된다. 즉, JNK, calpain protease, proapoptotic members of Bcl-2 family 등이 가능한 치료 목표가 되며,^{22,23)} 일례로 JNK inhibitor(SP600125 등)가 하나의 생존 촉진제 역할을 할 수 있다. c-Jun N-terminal Kinase(JNK)는 세포질과 핵 내에 존재하는 다양한 전사물질(transcription factors)을 인산화시키는 mitogen-activated protein kinase(MAP kinase) family의 일원으로서 체내의 세포들에 두루 존재한다. Subtype으로 1형부터 3형까지 세 가지가 존재하는데, 이 중 1, 2형은 체내 대부분 세포에 발현되며, 3형은 특징적으로 중추신경계, 자율신경계세포, 체장 내분비세포와 고환 내에서 발현된다고 알려져 있다.²⁴⁾ JNK는 신경세포에서 크게 두 가지 작용을 한다고 알려져 있는데, 하나는 신경돌기의 생장 촉진 작용이며, 다른 하나는 이와는 상반되게 신경세포의 apoptosis를 촉진하는 작용이다. 두 가지 역할은 JNK 아형의 종류에 따라 분담이 되어있는데, 1형과 2형은 신경돌기의 생장을 촉진하고, 3형은 사멸에 관여한다고 알려져 있다.²⁵⁾ JNK는 세포 밖에서 스트레스가 가해질 때 혹은 neurotrophic factor의 영향이 없어질 때 활성화되어 세포의 생존이나 적응 과정을 조절한다. 활성화를 위해서는 JNK/MAP kinase module의 활성화가 전 단계에서 반드시 이루어져야 하는데, 이 module은 활성화된 MAP kinase kinase kinase(MKKK)에 의해 MAP kinase kinase(MKK)가 인산화되어 활성을 갖게 되고, 이로 인해 최종적으로 JNK가 활성화되는 일련의 연쇄적인 구조를 갖는다. 이 module을 조절하는 scaffolding protein으로는 JNK interacting protein(JIP)이 대표적이며 이밖에 filamin, beta-arrestin-2 등이 있다. scaffolding protein은 뉴런의 세포체 내와 세포 돌기 내에 모두 존재하며, 이들의 역할이 제한되면 module 역시 억제되어 JNK의 활성이 떨어지게 된다.²⁵⁾ SP600125는 JNK module 내에서 작용하는 것이 아니라 최종적으로 활성화된 JNK molecule이 protein substrate를 인산화시키기 위해 필요한 물질인 ATP와 경쟁적으로 작용하여 방해하기 때문에 매우 강력한 JNK inhibitor로써의 역할을 한다. 이미 이 물질의 효과에 대한 연구는 ischemia/reperfusion damage 후의 회복이나 다양한 조직에서의 손상 후 회복 연구들에 서 증명된 바 있다.²⁶⁾

Trophic Factor나 Cell Death Inhibitor를 어떻게 투입할 것인가?

NTF, anti-apoptotic factor, antioxidant 등을 전신적

으로 투여하여 와우 내로 도달하도록 하는 방법은 일반적으로 효과적이지 않다. 그 이유는 물질들이 도달되기 전에 빨리 분해되기도 하고, 전신적인 독성을 유발할 수도 있기 때문에 와우 내에 충분히 높은 농도를 유지하는 데 적합하지 않기 때문이다.²⁷⁾ 그러나 다행히도 와우는 물질들을 국소적으로 투여하는 데 있어 비교적 접근이 용이한 구조를 갖고 있어 직접 와우 내에 osmotic mini pump를 이용해 물질을 주입하거나 고실 내 주입이나 패치로 정원창을 통해 물질이 스며들도록 할 수 있다.^{28,29)} 이런 방법의 문제점은 직접 주입의 경우 물질들이 와우 전체의 다양한 조직에 모두 닿기 때문에 비 특이적인 전달이 일어나고 정원창을 통한 전달의 경우에는 정확한 농도 설정이 어렵고 전체 와우 내에 골고루 전달할 수 없다는 문제가 있어 결국 높은 농도로 투입을 해야 하며, 일부는 중추신경계로 들어가 예상치 못한 부작용을 일으킬 수 있다는 것이다. 한편 CI 전극의 디자인을 변형해서 trophic factor 등의 물질이 직접 와우 내로 투입될 수 있는 통로를 만들어서 전기 자극 모드로 물질의 배출이 조절되도록 시도하는 연구도 활발히 진행되고 있다. 하지만 이 방법도 앞서 언급한 위험성에서 완전히 자유로울 수는 없다.³⁰⁾

대안적인 방법으로서, 직접적인 drug delivery와는 달리 NTF나 anti-apoptotic protein을 encoding 하는 유전자를 viral vector나 liposome 등의 vector를 이용하여 target cell 내로 전달하여 물질과 관련한 유전자의 발현을 유도하는 방법(gene-based therapy)도 연구되고 있으며,³¹⁻³³⁾ neurotrophin의 분비가 증가된 Schwann cell을 이식하거나 neural stem cell을 이식하는 연구(cell-based therapy)도 아직 초기 단계이지만 활발히 연구가 진행되고 있다.^{34,35)}

결 론

이상에서 기술된 내용들은 여러 연구소에서 진행되고 있는 나선 신경절의 생존에 대한 연구의 대략적인 뼈대일 뿐이지만 한편으로는 전농 환자의 효과적인 재활에 새 장을 열 수 있는 가능성을 엿보았다. Exogenous NTF, electrical stimulation을 통한 neural activity의 유지, 줄기세포, 유전자 치료 등 다양한 실험실에서의 연구가 언젠가는 환자에게 직접 적용될 수 있을 것이라는 기대를 가져본다.

REFERENCES

- 1) Doyle KJ, Sininger Y, Starr A. Auditory neuropathy in childhood. *Laryngoscope* 1998;108(9):1374-7.
- 2) Miyamoto RT, Kirk KI, Renshaw J, Hussain D. Cochlear implantation in auditory neuropathy. *Laryngoscope* 1999;109(2 Pt 1):181-5.
- 3) Rubinstein JT. How cochlear implants encode speech. *Curr Opin Oto-*

- laryngol Head Neck Surg 2004;12(5):444-8.
- 4) Khan AM, Handzel O, Burgess BJ, Damian D, Eddington DK, Nadol JB Jr. Is word recognition correlated with the number of surviving spiral ganglion cells and electrode insertion depth in human subjects with cochlear implants? *Laryngoscope* 2005;115(4):672-7.
 - 5) Spoendlin H. Retrograde degeneration of the cochlear nerve. *Acta Otolaryngol* 1975;79(3-4):266-75.
 - 6) Webster M, Webster DB. Spiral ganglion neuron loss following organ of Corti loss: a quantitative study. *Brain Res* 1981;212(1):17-30.
 - 7) Dodson HC, Mohuiddin A. Response of spiral ganglion neurones to cochlear hair cell destruction in the guinea pig. *J Neurocytol* 2000;29(7):525-37.
 - 8) Bichler E, Spoendlin H, Rauegger H. Degeneration of cochlear neurons after amikacin intoxication in the rat. *Arch Otorhinolaryngol* 1983;237(3):201-8.
 - 9) Zimmermann CE, Burgess BJ, Nadol JB Jr. Patterns of degeneration in the human cochlear nerve. *Hear Res* 1995;90(1-2):192-201.
 - 10) Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem* 2003;72:609-42.
 - 11) Fritzsche B, Silos-Santiago I, Bianchi LM, Fariñas I. The role of neurotrophic factors in regulating the development of inner ear innervation. *Trends Neurosci* 1997;20(4):159-64.
 - 12) Ylikoski J, Pirvola U, Virkkala J, Suvanto P, Liang XQ, Magal E, et al. Guinea pig auditory neurons are protected by glial cell line-derived growth factor from degeneration after noise trauma. *Hear Res* 1998;124(1-2):17-26.
 - 13) Staeker H, Liu W, Hartnick C, Lefebvre P, Malgrange B, Moonen G, et al. NT-3 combined with CNTF promotes survival of neurons in modiolus-spiral ganglion explants. *Neuroreport* 1995;6(11):1533-7.
 - 14) Kuang R, Hever G, Zajic G, Yan Q, Collins F, Louis JC, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor. Potential for otoprotection. *Ann N Y Acad Sci* 1999;884:270-91.
 - 15) Hansen MR, Vijapurkar U, Koland JG, Green SH. Reciprocal signaling between spiral ganglion neurons and Schwann cells involves neuregulin and neurotrophins. *Hear Res* 2001;161(1-2):87-98.
 - 16) Hansen MR, Zha XM, Bok J, Green SH. Multiple distinct signal pathways, including an autocrine neurotrophic mechanism, contribute to the survival-promoting effect of depolarization on spiral ganglion neurons in vitro. *J Neurosci* 2001;21(7):2256-67.
 - 17) Stankovic K, Rio C, Xia A, Sugawara M, Adams JC, Liberman MC, et al. Survival of adult spiral ganglion neurons requires erbB receptor signaling in the inner ear. *J Neurosci* 2004;24(40):8651-61.
 - 18) Kanzaki S, Stöver T, Kawamoto K, Prieskorn DM, Altschuler RA, Miller JM, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor and chronic electrical stimulation prevent VIII cranial nerve degeneration following denervation. *J Comp Neurol* 2002;454(3):350-60.
 - 19) Shepherd RK, Coco A, Epp SB, Crook JM. Chronic depolarization enhances the trophic effects of brain-derived neurotrophic factor in rescuing auditory neurons following a sensorineural hearing loss. *J Comp Neurol* 2005;486(2):145-58.
 - 20) Miller AL, Prieskorn DM, Altschuler RA, Miller JM. Mechanism of electrical stimulation-induced neuroprotection: effects of verapamil on protection of primary auditory afferents. *Brain Res* 2003;966(2):218-30.
 - 21) Bok J, Zha XM, Cho YS, Green SH. An extranuclear locus of cAMP-dependent protein kinase action is necessary and sufficient for promotion of spiral ganglion neuronal survival by cAMP. *J Neurosci* 2003;23(3):777-87.
 - 22) Lefebvre PP, Malgrange B, Lallemand F, Staeker H, Moonen G, Van De Water TR. Mechanisms of cell death in the injured auditory system: otoprotective strategies. *Audiol Neurotol* 2002;7(3):165-70.
 - 23) Cheng AG, Huang T, Stracher A, Kim A, Liu W, Malgrange B, et al. Calpain inhibitors protect auditory sensory cells from hypoxia and neurotrophin-withdrawal induced apoptosis. *Brain Res* 1999;850(1-2):234-43.
 - 24) Waetzig V, Zhao Y, Herdegen T. The bright side of JNKs-Multitasked mediators in neuronal sprouting, brain development and nerve fiber regeneration. *Prog Neurobiol* 2006;80(2):84-97.
 - 25) Bodmer D, Gloddek B, Ryan AF, Huverstuhl J, Brors D. Inhibition of the c-Jun N-terminal kinase signaling pathway influences neurite outgrowth of spiral ganglion neurons in vitro. *Laryngoscope* 2002;112(11):2057-61.
 - 26) Guan QH, Pei DS, Zhang QG, Hao ZB, Xu TL, Zhang GY. The neuroprotective action of SP600125, a new inhibitor of JNK, on transient brain ischemia/reperfusion-induced neuronal death in rat hippocampal CA1 via nuclear and non-nuclear pathways. *Brain Res* 2005;1035(1):51-9.
 - 27) Ohinata Y, Yamasoba T, Schacht J, Miller JM. Glutathione limits noise-induced hearing loss. *Hear Res* 2000;146(1-2):28-34.
 - 28) Hoffer ME, Balough BJ, Gottshall KR, Allen K, Weisskopf P, Wester D, et al. Sustained-release devices in inner ear medical therapy. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37(5):1053-60.
 - 29) Bianchi LM, Raz Y. Methods for providing therapeutic agents to treat damaged spiral ganglion neurons. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004;3(3):195-9.
 - 30) Pettingill LN, Richardson RT, Wise AK, O'Leary SJ, Shepherd RK. Neurotrophic factors and neural prostheses: potential clinical applications based upon findings in the auditory system. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007;54(6 Pt 1):1138-48.
 - 31) Gonçalves MA. A concise peer into the background, initial thoughts and practices of human gene therapy. *Bioessays* 2005;27(5):506-17.
 - 32) Staeker H, Li D, O'Malley BW Jr, Van De Water TR. Gene expression in the mammalian cochlea: a study of multiple vector systems. *Acta Otolaryngol* 2001;121(2):157-63.
 - 33) Lalwani AK, Han JJ, Castelein CM, Carvalho GJ, Mhatre AN. In vitro and in vivo assessment of the ability of adeno-associated virus-brain-derived neurotrophic factor to enhance spiral ganglion cell survival following ototoxic insult. *Laryngoscope* 2002;112(8 Pt 1):1325-34.
 - 34) Tamura T, Nakagawa T, Iguchi F, Tateya I, Endo T, Kim TS, et al. Transplantation of neural stem cells into the modiolus of mouse cochlea injured by cisplatin. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004;(551):65-8.
 - 35) Olivius P, Alexandrov L, Miller JM, Ulfendahl M, Bagger-Sjöbäck D, Kozlova EN. A model for implanting neuronal tissue into the cochlea. *Brain Res Brain Res Protoc* 2004;12(3):152-6.