

Mechanism of Tinnitus Generation

Da Jung Jung and Kyu-Yup Lee

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

이명의 발생기전

정 다 정 · 이 규 엽

경북대학교 의과대학 이비인후과학교실

Received March 21, 2014

Accepted April 23, 2014

Address for correspondence

Kyu-Yup Lee, MD

Department of Otorhinolaryngology-

Head and Neck Surgery,

School of Medicine,

Kyungpook National University,

130 Dongdeok-ro, Jung-gu,

Daegu 700-721, Korea

Tel +82-53-420-5785

Fax +82-53-423-4524

E-mail kylee@knu.ac.kr

Subjective tinnitus can be defined as sound sensations (ringing or roaring) occurring in the absence of external auditory stimulus. It is one of the most widespread disorders of auditory system that might be caused by the peripheral auditory injury and insults to somatosensory levels. There were some theories in pathophysiology of tinnitus, such as change in biochemical systems, discordant dysfunction, and spontaneous hyperactivity of auditory tract or imbalance between inhibitory and excitatory transmitter actions of central auditory tracts. Theories related to neural plasticity and cortical reorganization have been recently introduced. Current understanding of pathophysiology in tinnitus is essential to therapeutic approaches. Although there were many studies addressing pathophysiology of tinnitus, controversies exist regarding the pathophysiology of tinnitus. The aim of this review was to review and summarize the recent studies related to pathophysiology of tinnitus.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2014;57(6):357-63

Key Words Biochemical · Neural plasticity · Pathophysiology · Somatosensory · Tinnitus.

서 론

이명은 외부 청각 자극의 유무와 관계없이 귀 또는 머리에 서 소리가 들린다고 느끼는 청각적 환상 지각으로,¹⁾ 증상과 강도가 다양하며, 한 가지 이상의 소리를 듣는 경우도 흔하다.²⁾ 유병률은 15% 내외로 알려져 있으며, 선진국의 경우 점차 증가하는 추세로 최근 보고에 의하면 미국 성인의 25.3%가 이명을 경험하였고, 유럽의 경우 50000명 이상의 설문 조사에서 약 20%의 성인이 이명으로 불편감을 호소하였다.³⁻⁵⁾ 최근 우리나라의 보고에 따르면 국내의 이명 유병률은 12세 이상의 경우 26% 정도였으며, 60대 이상에서는 33%에 달하였다.⁶⁾ 이명은 모든 연령에서 발생 가능하지만 젊은 연령에 비해 노인에서 흔하며, 난청과 연관되어 있는 경우가 많다. 또한 일반인의 1~3%에서는 높은 강도의 이명으로 수면 장애, 일의 효율성 저하, 정신적 고통 등을 포함한 삶의 질에 많은 영향을 받고 있는 것으로 알려져 있다.⁷⁾

이명의 원인 중 삼출성 중이염 등의 중이 병변, 외이 기원의 이명, 살리실산(salicylate) 약물 등에 의한 가역적인 이명의 경우 해당 질병의 치료나 약물 제한 등으로 이명이 소실되지만, 대부분의 이명은 외부 자극 없이 발생하는 주관적 이명이다. 현재까지 이명의 치료로는 이명의 감지(sensation)를 조절하고 적응시켜 이명에 대한 고통을 줄이는 방법들이 소개되고 있으나, 이명 자체를 줄이거나 제거하는 근본적인 치료법은 없는 상태이다.⁸⁾ 또한 이명의 치료에 앞서 이명의 원인에 대한 다양한 연구가 이루어져 왔으나, 이 역시 아직까지 명확한 기전이 밝혀지지 않은 채 다양한 이론들이 제시되고 있다.

이명의 병태 생리에 대한 연구에서 과거에는 주로 난청 환자들의 이환된 귀에서 이명이 발생함으로 인해 이명이 말초청각 기관의 문제로 인식되었으나,^{1,9)} 1981년 House와 Brackmann¹⁰⁾과 1984년 Brackmann과 Barrs¹¹⁾의 연구에서 8번 뇌신경의 절단 후에도 이명이 지속되었다는 보고와 1992년 Berliner 등¹²⁾의 연구에서 뇌종양 제거시 청신경 일부의 손상에서도 이명이

유발된다고 보고됨으로써 현재에는 중추신경계와의 관련성에 대한 다양한 연구결과들을 중심으로 이명의 병태생리를 해석하고 있다. 여기서는 이명 발생의 병태생리에 대해 최근 발표된 논문을 통해 정리해 보고자 한다.

본 론

말초성 기원(Peripheral origin, cochlear origin)

이명의 기원이 내이 유래의 말초성인지 뇌 중추신경계를 포함한 중추성인지에 대한 구분은 명확하지 않으며, 아직까지 말초성과 중추성 한 부분의 문제로 국한하는 데에는 논란의 여지가 있다. 과거 한쪽 귀의 국소화된 이명의 경우, 이명의 원인을 말초 청각기관의 이상으로 설명하였으나, 중이 또는 내이의 이상이 없는 귀에서 동반된 이명은 말초 기관의 이상을 넘어선 말초 신경의 이상 또는 중추성 원인을 고려하게 되었다.¹³⁾ 예를 들면, 살리실산(sodium salicylate)이나 퀸린(quinine sulfate) 등의 이명 유발 약제들의 경우 말초 기관의 이독성 효과뿐만 아니라 직접적인 중추성 효과를 보이는데, 살리실산을 이용한 고양이 실험에서 약물 주입 전과 후 청각피질의 뇌파의 변화는 약물의 중추성 효과를 반영한다고 할 수 있다.¹⁴⁾ 이명의 말초성 기원에 대한 이론으로는 생화학적 모델과 불협 기능이상론(discordant dysfunction theory) 등이 연구 보고되었다.

생화학적 모델(Biochemical model)

1992년 Pujol 등¹⁵⁾과 1995년 Puel¹⁶⁾은 포유류의 와우 내에 N-Methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체와 다이놀핀(dynorphin), 글루타메이트(glutamate)의 존재를 확인하였으며, 1994년 Shukla와 Lemaire¹⁷⁾과 1997년 Laughlin 등¹⁸⁾은 척수(spinal cord)의 글루타메이트 감수성 NMDA 수용체에서 다이놀핀의 흥분성과 신경독성 작용을 확인하였다. 이후 1998년 Lin과 Chen¹⁹⁾과 2000년 Peng 등²⁰⁾이 이명을 유발하는 약제로 알려진 살리실산이 와우의 NMDA 수용체에서 글루타메이트의 활성을 유도함을 확인함으로써 이명의 생화학적 모델의 토대를 마련하였다. 이것은 말초성 이명의 기전으로 알려진 생화학 모델의 하나로, 와우 내에 존재하는 NMDA 수용체와 내인성 와우오피오이드(opioid)인 다이놀핀의 상호작용이 이명의 발생에 관여할 것이라는 가설이다. 다이놀핀은 와우의 NMDA 수용체에서 글루타메이트의 흥분성 활성을 증가시켜, 조용한 환경에서 청각 신경 물질(auditory neural discharge)의 생산을 증가시켜 소리 자극이 없는 상태에서도 소리가 들리는 것처럼 인지되도록 하며 이것은 살리실산의 이명 유발효과가 이러한 활성과 유사한 것으로 보고되었다.²¹⁾ 또 다른 이론으로는 NMDA 수용체에서 다이놀핀의 상호작용이 이미 존재

하는 신경활성을 증폭시켜 지속적 청각 자극을 유발하며 이로 인해 신경 감수성(neural sensitivity)이 증가되고 청각과민이 발생한다는 이론이다.¹⁸⁾ 또한 다이놀핀에의 지속적인 노출은 고주파수 영역의 1형 청각 뉴런에서의 신경 활성을 점차적으로 증가시키거나 “wind-up-like” 활성이 이명의 발생에 관여할 것으로 알려져 있다.²²⁾

불협 기능이상이론(Discordant dysfunction theory)

2002년 Kaltenbach 등²³⁾은 이명이 청력 저하나 내유모세포의 손상보다는 외유모세포의 손상과 밀접한 관련을 보인다는 결과를 보고하였으며, 이는 불협 기능이상 이론의 근거가 된다. 불협 기능이상 이론은 이명이 정상인 내유모세포와 손상된 외유모세포 사이의 기능적 부조화에 의해 발생한다는 이론이다. 내유모세포는 소음, 이독성 약제 등에 대해 상대적으로 내성이 강한 반면, 외유모세포의 경우에는 손상이 더 심하며, 이러한 내유모세포와 외유모세포의 손상 정도의 차이는 개막과 기저막에 영향을 주게 된다.^{23,24)} 이로 인해 청각계에 불균형이 발생하며, 이러한 불균형은 와우 내에서 전달 신호의 변화를 일으키게 된다. 즉 제2형 청신경 섬유의 신호 감소와 억제 작용의 감소로 배측와우신경핵(dorsal cochlear nucleus)에서는 신경활동이 증가되며, 이렇게 증가된 신경활동이 이명과 관련되는 것이다.^{23,24)} 와우내 전달 신호의 변화는 와우의 특정 부위와 동기화된 신호(synchronous signal)를 유발하게 되며, 이는 이 부위 신경의 민감도를 증가시킨다. 지속적인 신경의 민감도 증가는 청각 중추의 자발적 신호 입력을 변화시켜 이명이 유발될 수도 있다.^{23,24)} 임상적으로 정상청력을 지닌 환자의 일부에서도 이명이 유발되며, 반대로 심한 청력저하를 지닌 환자의 약 30%에서 이명이 존재하지 않는 점은 이러한 이론을 뒷받침하는데, 일부 외유모세포의 손상은 청력 감소를 유발하지 않으므로 청력의 저하는 발생하지 않으나, 두 영역 사이에 불균형을 초래하여 이명은 유발할 수 있다. 또한 전농 환자의 경우 외유모세포와 내유모세포가 모두 손상되어, 내유모세포와 외유모세포의 불균형이 발생하지 않으므로 청각계의 신호 변화에 관여하지 않기 때문에 이명이 발생하지 않는 것으로 설명할 수 있다.^{1,25)}

중심성 기원

신경생리학적 모델(Neurophysiologic model)

이명의 신경생리학적 모델에 대한 이해는 이명을 이해하는데 필수적이다. 이는 청각 신경경로 뿐만 아니라 뇌의 여러 부분들, 즉 자율신경계나 변연계 등의 부분들이 이차적인 청각기관으로 작용하여 이명에 관여한다는 이론이다(Fig. 1).^{1,25-27)}

이 이를 뒷받침한다.⁴⁴⁻⁴⁷⁾ 또한 최근 이명 동물 모델을 이용한 연구에서는 가바성(Gamma-aminobutyric acid, GABAergic) 억제작용의 하향 조절이 배측와우 신경핵에서 신경의 과활성을 유발함을 확인하였으며,⁴⁸⁾ 와우 절제(labyrinthectomy)시 가바성, 글리신성 신경 물질이 유리되며 청신경 뇌간 신경핵에서 변화를 유발함을 보고하였다.^{41,45)} 결국 억제성 청각중추에서의 하향조절 이론은 말초 감각기관의 손상으로 인해 입력 신호가 변화되면, 청신경과 뇌간 신경 세포의 변성 또는 이명 유발에 관여하는 중추신경계의 신경 세포에도 영향을 미치게 된다. 지속적인 이명은 이러한 중추신경계의 구조적, 기능적 변화로 유발된다는 것이며, 이러한 이론이 신경 가소성(neuronal plasticity) 이론의 근거가 된다.^{49,50)}

흥분신호와 억제신호의 불균형(Imbalance between excitatory and inhibitory signal)

청각 자극은 흥분성 반응과 억제성 반응을 모두 일으키게 되는데, 이러한 흥분과 억제의 상호작용은 연속적으로 상부의 대뇌 피질에서도 일어난다.⁵¹⁾ 소음이나 살리실산 등에 의해 와우 손상이 일어나면 청신경 활성이 감소하게 되고, 감소된 반응을 보상하기 위해 억제작용의 하향조절이 일어난다. 이는 앞에서 설명한 억제성 청각신호의 하향조절 이론과 연결되는 설명으로, 결국 억제작용의 하향조절 등으로 인한 흥분과 억제 반응의 불균형은 청각중추신경계의 신경 과활성을 유발해 이명이 발생한다는 이론이다.^{38,48,52)} 여러 연구에서 퀴닌, 아미노글리코시드(aminoglycoside)에 의한 난청 또는 소음에 의한 난청이 유발된 경우 청신경 섬유에서 자연적으로 발생하는 신경 활성인 자연발화율(spontaneous firing rate)의 감소가 관찰되었다.^{38,52,53)} 여기서 언급된 신경의 자연발화율은 뒤에서 다시 설명하기로 한다. 이 이론은 소음이나 이독성 약물에 노출된 경우 청신경 섬유의 자연발화율이 감소하며, 이러한 자연발화율의 감소는 중추청각계의 흥분성과 억제성 입력 신호의 균형을 깨뜨려 이명이 발생한다는 이론이다. 청신경의 자연발화율 측정과 관련된 최근의 연구들에서 이명의 발생은 난청에 의해 감소된 출력 신호가 중추청각신경계의 억제 신호를 하향조절하고,⁵⁴⁻⁵⁶⁾ 따라서 중추청각계의 과흥분성을 유발한다는 이론이 많은 지지를 받고 있다.^{57,58)}

자연발화율과 신경의 동기성(Neural synchrony)

신경의 자연발화율은 자극이 없을 때에도 자연적으로 발생하는 신경활성으로 평소에는 동기화(synchrony)가 부족하여 신호전달이 되지 않으나, 음향외상을 받게 되면 신경의 발화율의 증가로 자극의 동기화가 일어나게 된다.^{24,59)} 신경 섬유의 동기화된 발화는 상위 신경으로 전달되고, 신경반응이 한 곳에

모이면서 자연발화율은 시간적으로 동기화가 강화되는데, 이것이 이명으로 감지될 수 있다.^{51,59,60)} 소음 노출을 이용한 동물 모델에서는 배측와우핵과 하구에서 자연발화율이 증가하는 결과를 보였으며, Melcher 등⁶¹⁾은 기능적 자기공명 영상을 이용하여 소리 자극시 이명 환자군에서 대조군에 비해 하구에서의 혈액학적 증가를 관찰하였다. 이러한 결과는 기존의 전기생리학적 결과와도 상통하는 결과이다.

요약하면, 신경 자연발화율의 규칙적 패턴의 증가와 신경의 동기화는 상위 신경으로의 신경 과활성을 유발하며, 이것이 이명과 연관된다는 이론이며, 신경의 자연발화율의 증가는 음향외상 후 여러 뉴런에서 즉시 일어나기도 하고, 나중에 발생하기도 하여 음정위 대응(tonotopic representation)의 중추적 재편성(cortical reorganization)과 연관되기도 한다.^{51,59,60)}

신경 가소성과 중추적 재편성(Cortical reorganization)

인간의 뇌신경 세포들은 기능적, 구조적으로 고정되어 있지 않고, 외부 자극에 반응하여 지속적으로 변화한다.²⁴⁾ 신경 가소성이란 새로운 자극에 의해 신경 연결망을 재편성화하는 뇌의 능력으로 중추신경계의 신경 가소성은 말초 기관으로부터의 변화된 입력 신호에 따라 변화하며, 손상에 의한 변화를 보상하는 작용이다.⁵¹⁾ 이러한 변화는 중추신경계 전체에서 일어나는 정상적인 반응으로 피질과 하부피질의 변화와 관련된다. 이러한 신경 가소성에 의해 신경의 속성이 변하고, 대뇌피질의 기능이 재편성됨으로써 이명이 발생한다는 이론이다.⁵¹⁾ 말초 기관 신호의 감소는 신경 가소성의 강력한 유발 물질로 작용하며,⁵¹⁾ 감소된 말초 기관의 신호로 인해 피질 간 억제작용(intracortical inhibition)의 감소와 자발 흥분의 증가가 일어난다. 또한 시냅스 후 탈분극의 지속적 증가와 일시적으로 시냅스로 모아진 신호의 증가로 동기화된 신경 활성이 발생한다.⁶²⁾ 즉 시냅스 수준에서의 신경 활성도 변화, 축삭, 수상상 세포의 생성·사멸과 같은 복합적인 과정이 신경계의 기능적 변화를 일으켜, 신경의 과활성 또는 과민반응 등을 유도하게 된다.⁵¹⁾ 청각 기관에서는 청각 자극이 중추신경계로 전해지지 않을 경우, 스스로 기능의 재편성화 과정이 유발되고, 입력 신호의 소실은 흥분과 억제 과정, 단백질의 합성 관계에 변화를 일으켜 이로 인한 신경계 재구성성이 일어나며, 이러한 신경계의 재구성으로 이명이 유발된다. 이는 동물실험에서 장기간의 자극시에 중추신경계의 변화를 뜻하는 환상지통(phantom limb pain)과 같은 기전이라 할 수 있다.^{51,63,64)} 말초 기관 발생이나 중추신경계의 발현 과정과 연관되어 있고, 또한 중추신경계 내의 신경 가소성과 관련이 있다는 점 등 많은 유사성이 있다.^{24,51)} 동물 실험을 바탕으로 한 이전의 연구에 의하면 소음은 배측와우핵의 변성을 가져오고, 이것은 다시 새로운 축삭,

신경종말의 재생과 발아를 유발해 자동으로 재건된다.^{24,64} 이 재건 과정에서 새로운 신경종말이 전과는 다른 형식으로 이루어져 신경가소성이 발생하며, 부적응적 중추 재편성(maladaptive cortical reorganization)에 의한 습관화의 장애시 이명이 발생할 수 있다.⁵¹ 이 이론 역시 임상적으로 이명환자의 이명 재훈련 치료의 이론적 근거가 된다.⁵¹ 또 다른 신경가소성의 증거로 외측억제(lateral inhibition) 이론이 있다. 1985년 Shamma⁶⁵는 청각경로를 포함한 중추신경 경로에서 입력자극의 흥분 패턴을 강화하는 외측억제 네트워크의 존재를 설명하였고, 1996년 Kral과 Majernik⁴³은 외측억제 모델링을 이용하여 외측억제 네트워크의 비정상적 활성이 이명과 연관될 수 있음을 확인하였다. 외측억제란 입력자극으로 인한 신경세포의 흥분시 주위 세포의 흥분을 억제하여 자극의 차이를 증폭하는 현상으로 신경 가소성을 설명하는 또 하나의 이론적 근거가 된다.^{43,51} 외측억제는 신경경로의 상위단계로 올라갈수록 신경 흥분의 차이를 더욱 극대화시키며 만약 신경네트워크의 중간과정에서 신호 입력의 결손이 발생하게 되면 외측억제에 의해 흥분의 차이가 극대화되는 에지 효과(edge effect)가 발생한다.^{43,51} 이로 인해 신호의 결손 경계에 극대화된 신호가 발생하게 되며 소리자극이 없는 난청환자에서 이명이 발생하는 현상은 이를 뒷받침한다.^{43,51}

체성 조절(Somatic modulation)

최근 이명에 대한 연구는 청각 신호가 와우로부터 복측와우핵, 하구의 중심부, 시상의 복측핵을 거쳐 청각 피질로 전달된다는 고전적 청각경로뿐만 아니라, 신호가 하구 부위에서 고전적 경로로부터 갈라져 나오는 시상의 배측 부분과 이와 연결된 피질 영역으로 투사되는 비고전적 경로를 포함한다.⁵¹ 비고전적 경로로 투사된 신호는 편도체(amygdala)와 변연계의 구조물과도 연결되고, 이 부위의 신경핵들은 청각 신호뿐만 아니라 다른 감각 기관, 즉 체성 감각이나 시각으로부터도 신호를 받는 것으로 생각된다.⁶⁶⁻⁶⁸ 체성 감각계와 청각계의 해부학적 연결 및 상호작용은 동물 실험에서 보고된 바 있으며, 체성감각 정보는 배측와우핵에 전달되어 통합되며, 청각계와 연결될 것으로 생각된다.⁶⁸⁻⁷⁰ 배측와우핵은 복측와우핵과 달리 다양한 감각계로부터 정보를 공급받아 청각과 함께 여러 감각으로부터의 복합자극이 통합되는 청각중추이며⁶⁸ 배측와우핵의 신경 활성 변화는 청각 신경계로 전달되어 이명의 유발에 관여한다. 임상적으로 정상인에서 두부나 목의 움직임 등의 변화로 이명이 발생하는 결과들은 이러한 체성감각계 간의 연관성이 이명의 발생에 관여할 것이라는 이론을 뒷받침한다.^{66,67} 이명의 원인에 대한 최근의 연구 결과들은 억제성 배측와우핵의 하향조절로 인해 발생하는 감각-청각의 상

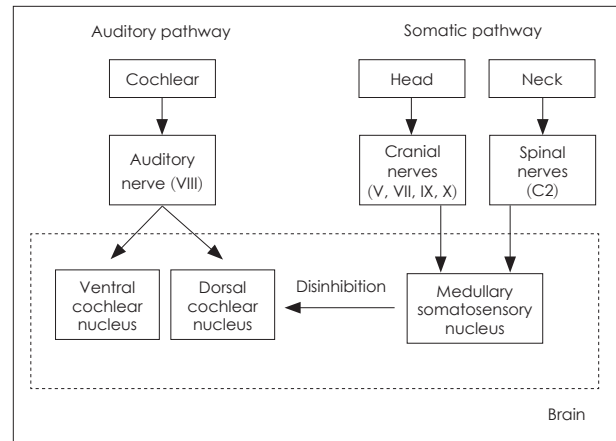


Fig. 2. Adapted from Levine. Exp Brain Res 2003;153(4):643-8.⁶⁶ Somatic modulation. Somatic modulation of tinnitus demonstrates the somatosensory - auditory interactions within dorsal cochlear nucleus (DCN). Somatosensory input from fibers connected with cranial nerves and spinal nerves intergrated in medullary somatosensory nucleus (MSN). And the signals from MSN can inhibit the inhibitory signal of DCN. Inhibited auditory signal and imbalance between excitatory and inhibitory signals within DCN can account for the clinical feature of tinnitus.

호작용(somatosensory-auditory interaction)을 그 원인의 하나로 주장한다.²⁴ 즉 체성감각과 연관된 5, 7, 9, 10번 뇌신경들의 정보가 배측와우핵과 해부학적으로 연결되어 있는 연수체성감각핵(medullary somatosensory nucleus)에 모이게 되므로, 말초 기관에서 발생하는 다양한 신호 자극들이 결국 연수체성감각핵을 거쳐 결국 배측와우핵으로 모이게 되고, 이러한 체성 정보들은 억제성 배측와우핵의 하향조절을 일으켜, 자발적 신경활성을 증가시키게 되어 이명이 유발된다(Fig. 2).^{24,66-68}

결론

이명의 발생 과정에는 청각 신경계 전체가 연관되며, 단순한 와우의 기능 저하만으로 이명을 설명할 수 없다. 현재 지지받는 이론은 뇌신경회로의 비정상적인 연결에 의한 환상음(phantom sound)으로 생각되며, 처음 이명의 발생은 말초 청각 기관에서 시작될 수 있으나, 지속적인 자각적 이명은 청각계의 신호 없이도 중추신경계의 신경 활성화와 관련된다는 의견이 널리 받아들여지고 있다. 이명 환자들에서 관찰되는 다양한 임상양상을 통한 연구들은 이명의 원인에 대한 서로 다른 여러 메커니즘이 존재할 수 있음을 시사하며, 이는 뉴런의 세포 수준에서의 가소성, 시냅스 수준에서의 민감도, 신경전달물질의 변화 등 다양한 부분이 연관될 수 있다. 또한 체성감각이나 시각계와 변연계의 활성화와 연관된 비고전적 경로를 통한 신경 활성화 역시 이명의 발생에 관여한다. 이전의 수많은 연구에도 불구하고 이명의 메커니즘은 현재까지 일부만 밝혀져 있는 상태이며, 여기에 기술된 가설들은 현재까지 밝혀진

병태생리 가설의 일부로 이명의 치료법 개발에 앞서 이명의 메커니즘을 이해하기 위한 다양한 연구와 노력이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res* 1990;8(4):221-54.
- Langguth B, Elgoyhen AB. Current pharmacological treatments for tinnitus. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(17):2495-509.
- Shargorodsky J, Curhan GC, Farwell WR. Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *Am J Med* 2010;123(8):711-8.
- Lasisi AO, Abiona T, Gureje O. Tinnitus in the elderly: Profile, correlates, and impact in the Nigerian Study of Ageing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143(4):510-5.
- Henry JA, Schechter MA, Loovis CL, Zaugg TL, Kaelin C, Montero M. Clinical management of tinnitus using a "progressive intervention" approach. *J Rehabil Res Dev* 2005;42(4 Suppl 2):95-116.
- Cho YS, Choi SH, Park KH, Park HJ, Kim JW, Moon IJ, et al. Prevalence of otolaryngologic diseases in South Korea: data from the Korea national health and nutrition examination survey 2008. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2010;3(4):183-93.
- Dobie RA. Depression and tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36(2):383-8.
- Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci* 2004;27(11):676-82.
- Baguley DM, Phillips J, Humphriss RL, Jones S, Axon PR, Moffat DA. The prevalence and onset of gaze modulation of tinnitus and increased sensitivity to noise after translabyrinthine vestibular schwannoma excision. *Otol Neurotol* 2006;27(2):220-4.
- House JW, Brackmann DE. Tinnitus: surgical treatment. *Ciba Found Symp* 1981;85:204-16.
- Brackmann DE, Barrs DM. Assessing recovery of facial function following acoustic neuroma surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984;92(1):88-93.
- Berliner KI, Shelton C, Hitselberger WE, Luxford WM. Acoustic tumors: effect of surgical removal on tinnitus. *Am J Otol* 1992;13(1):13-7.
- Dauman R, Tyler RS. Some considerations in the classification of tinnitus. In: Aran JM, Dauman R, editors. *Proceedings of the fourth international tinnitus seminar*. Amsterdam: Kugler;1992. p.225-9.
- Kenmochi M, Eggermont JJ. Salicylate and quinine affect the central nervous system. *Hear Res* 1997;113(1-2):110-6.
- Pujol R, Puel JL, Eybalin M. Implication of non-NMDA and NMDA receptors in cochlear ischemia. *Neuroreport* 1992;3(4):299-302.
- Puel JL. Chemical synaptic transmission in the cochlea. *Prog Neurobiol* 1995;47(6):449-76.
- Shukla VK, Lemaire S. Non-opioid effects of dynorphins: possible role of the NMDA receptor. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15(11):420-4.
- Laughlin TM, Vanderah TW, Lashbrook J, Nichols ML, Ossipov M, Porreca F, et al. Spinally administered dynorphin A produces long-lasting allodynia: involvement of NMDA but not opioid receptors. *Pain* 1997;72(1-2):253-60.
- Lin X, Chen S. Modulation of synaptic efficacy as a basis for tinnitus: Hints suggested from the effects of quinine and aspirin on cochlear neurotransmission. In *Abstracts of the Twenty-First Midwinter Meeting of the Association for Research in Otolaryngology* 1998:447.
- Peng BG, Chen S, Lin X. Aspirin selectively augmented N-methyl-D-aspartate types of glutamate responses in cultured spiral ganglion neurons of mice. *Neurosci Lett* 2003;343(1):21-4.
- Sahley TL, Nodar RH. A biochemical model of peripheral tinnitus. *Hear Res* 2001;152(1-2):43-54.
- Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;306(5944):686-8.
- Kaltenbach JA, Rachel JD, Mathog TA, Zhang J, Falzarano PR, Lewandowski M. Cisplatin-induced hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus and its relation to outer hair cell loss: relevance to tinnitus. *J Neurophysiol* 2002;88(2):699-714.
- Park MS. Mechanism of Tinnitus. In: Yeo SG, editor. *Proceedings of the 4th Kyung-Hee Tinnitus Seminar*; 2012 March 25. Seoul: Kyung Hee University School of Medicine;2012. p.1-9.
- Jastreboff PJ. Tinnitus as a phantom perception: theories and clinical implications. In: Vernon J, Moller AR, editors. *Mechanisms of tinnitus*. 1st ed. Boston: Allyn&Bacon;1995. p.73-94.
- Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Tinnitus and hyperacusis. In: Snow JB, Ballenger JJ, editors. *Ballenger's otorhinolaryngology head and neck surgery*. 16th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker;2003. p.456-75.
- Chae SW. The neurophysiological models of tinnitus. In: Cho CH, editor. *Current opinion on tinnitus*. 1st ed. Seoul: Koonja;2011. p.37-47.
- Davis A, EL Refaie A. Epidemiology of tinnitus. In: Tyler RS, editor. *Tinnitus handbook*. 1st ed. San Diego, CA: Singular, Thomson Learning;2000. p.1-23.
- Coles RR. Epidemiology of tinnitus: (1) prevalence. *J Laryngol Otol Suppl* 1984;9:7-15.
- Hoshiyama M, Kakigi R, Watanabe S, Miki K, Takeshima Y. Brain responses for the subconscious recognition of faces. *Neurosci Res* 2003;46(4):435-42.
- David D, Brown RJ. The impact of different directed forgetting instructions on implicit and explicit memory: new evidence from a modified process dissociation procedure. *Q J Exp Psychol A* 2003;56(2):211-31.
- Snodgrass M. Disambiguating conscious and unconscious influences: do exclusion paradigms demonstrate unconscious perception? *Am J Psychol* 2002;115(4):545-79.
- Klapp ST, Hinkley LB. The negative compatibility effect: unconscious inhibition influences reaction time and response selection. *J Exp Psychol Gen* 2002;131(2):255-69.
- Salidis J. Nonconscious temporal cognition: learning rhythms implicitly. *Mem Cognit* 2001;29(8):1111-9.
- Bargh JA, Gollwitzer PM, Lee-Chai A, Barndollar K, Trötschel R. The automated will: nonconscious activation and pursuit of behavioral goals. *J Pers Soc Psychol* 2001;81(6):1014-27.
- Caldwell JJ, Masson ME. Conscious and unconscious influences of memory for object location. *Mem Cognit* 2001;29(2):285-95.
- Esteves F, Parra C, Dimberg U, Ohman A. Nonconscious associative learning: Pavlovian conditioning of skin conductance responses to masked fear-relevant facial stimuli. *Psychophysiology* 1994;31(4):375-85.
- Liberman MC, Kiang NY. Acoustic trauma in cats. Cochlear pathology and auditory-nerve activity. *Acta Otolaryngol Suppl* 1978;358:1-63.
- Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML, Towsley ML, Wack DS, Murphy BW. The functional neuroanatomy of tinnitus: evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology* 1998;50(1):114-20.
- Brozoski TJ, Spires TJ, Bauer CA. Vigabatrin, a GABA transaminase inhibitor, reversibly eliminates tinnitus in an animal model. *J Assoc Res Otolaryngol* 2007;8(1):105-18.
- Wang H, Brozoski TJ, Turner JG, Ling L, Parrish JL, Hughes LF, et al. Plasticity at glycinergic synapses in dorsal cochlear nucleus of rats with behavioral evidence of tinnitus. *Neuroscience* 2009;164(2):747-59.
- Møller AR, Langguth B, DeRidder D, Kleinjung T. *Textbook of tinnitus*. New York: Springer;2011.
- Kral A, Majernik V. On lateral inhibition in the auditory system. *Gen Physiol Biophys* 1996;15(2):109-27.
- Melcher JR, Levine RA, Bergevin C, Norris B. The auditory midbrain

- of people with tinnitus: abnormal sound-evoked activity revisited. *Hear Res* 2009;257(1-2):63-74.
- 45) Finlayson PG, Kaltenbach JA. Alterations in the spontaneous discharge patterns of single units in the dorsal cochlear nucleus following intense sound exposure. *Hear Res* 2009;256(1-2):104-17.
 - 46) Lanting CP, de Kleine E, van Dijk P. Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI. *Hear Res* 2009;255(1-2):1-13.
 - 47) Brozoski TJ, Bauer CA, Caspary DM. Elevated fusiform cell activity in the dorsal cochlear nucleus of chinchillas with psychophysical evidence of tinnitus. *J Neurosci* 2002;22(6):2383-90.
 - 48) Middleton JW, Kiritani T, Pedersen C, Turner JG, Shepherd GM, Tzounopoulos T. Mice with behavioral evidence of tinnitus exhibit dorsal cochlear nucleus hyperactivity because of decreased GABAergic inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(18):7601-6.
 - 49) Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, Shore SE, Melcher JR, Kaltenbach JA. Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. *J Neurosci* 2010;30(45):14972-9.
 - 50) Eggermont JJ. Tinnitus: neurobiological substrates. *Drug Discov Today* 2005;10(19):1283-90.
 - 51) Oh SH. Central nervous system and Tinnitus. In: Cho CH, editor. *Current opinion on tinnitus*. 1st ed. Seoul: Koonja;2011. p.49-60.
 - 52) Müller M, Klinke R, Arnold W, Oestreicher E. Auditory nerve fibre responses to salicylate revisited. *Hear Res* 2003;183(1-2):37-43.
 - 53) Kiang NY, Moxon EC, Levine RA. Auditory-nerve activity in cats with normal and abnormal cochleas. In: *Sensorineural hearing loss*. Ciba Found Symp 1970:241-73.
 - 54) Szczepaniak WS, Möller AR. Effects of (-)-baclofen, clonazepam, and diazepam on tone exposure-induced hyperexcitability of the inferior colliculus in the rat: possible therapeutic implications for pharmacological management of tinnitus and hyperacusis. *Hear Res* 1996;97(1-2):46-53.
 - 55) Abbott SD, Hughes LF, Bauer CA, Salvi R, Caspary DM. Detection of glutamate decarboxylase isoforms in rat inferior colliculus following acoustic exposure. *Neuroscience* 1999;93(4):1375-81.
 - 56) Milbrandt JC, Holder TM, Wilson MC, Salvi RJ, Caspary DM. GAD levels and muscimol binding in rat inferior colliculus following acoustic trauma. *Hear Res* 2000;147(1-2):251-60.
 - 57) Salvi RJ, Saunders SS, Gratton MA, Arehole S, Powers N. Enhanced evoked response amplitudes in the inferior colliculus of the chinchilla following acoustic trauma. *Hear Res* 1990;50(1-2):245-57.
 - 58) Salvi RJ, Wang J, Ding D. Auditory plasticity and hyperactivity following cochlear damage. *Hear Res* 2000;147(1-2):261-74.
 - 59) Seki S, Eggermont JJ. Changes in spontaneous firing rate and neural synchrony in cat primary auditory cortex after localized tone-induced hearing loss. *Hear Res* 2003;180(1-2):28-38.
 - 60) Kaltenbach JA. Insights on the origins of tinnitus: an overview of recent research. *Hearing J* 2009;62(2):26-9.
 - 61) Melcher JR, Sigalovsky IS, Guinan JJ Jr, Levine RA. Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *J Neurophysiol* 2000;83(2):1058-72.
 - 62) Buonomano DV, Merzenich MM. Net interaction between different forms of short-term synaptic plasticity and slow-IPSPs in the hippocampus and auditory cortex. *J Neurophysiol* 1998;80(4):1765-74.
 - 63) Bartels H, Staal MJ, Albers FW. Tinnitus and neural plasticity of the brain. *Otol Neurotol* 2007;28(2):178-84.
 - 64) Eggermont JJ. Central tinnitus. *Auris Nasus Larynx* 2003;30 Suppl: S7-12.
 - 65) Shamma SA. Speech processing in the auditory system. II: Lateral inhibition and the central processing of speech evoked activity in the auditory nerve. *J Acoust Soc Am* 1985;78(5):1622-32.
 - 66) Levine RA, Abel M, Cheng H. CNS somatosensory-auditory interactions elicit or modulate tinnitus. *Exp Brain Res* 2003;153(4):643-8.
 - 67) Moller AR. Pathophysiology of tinnitus. In: Vernon J, Moller AR, editors. *Mechanisms of tinnitus*. 1st ed. Boston: Allyn&Bacon;1995. p.207-17.
 - 68) Nam EC. Somatic tinnitus. In: Cho CH, editor. *Current opinion on tinnitus*. 1st ed. Seoul: Koonja;2011. p.61-80.
 - 69) Young ED, Nelken I, Conley RA. Somatosensory effects on neurons in dorsal cochlear nucleus. *J Neurophysiol* 1995;73(2):743-65.
 - 70) Levine RA, Nam EC, Oron Y, Melcher JR. Evidence for a tinnitus subgroup responsive to somatosensory based treatment modalities. *Prog Brain Res* 2007;166:195-207.

정답 및 해설

답 Fat myringoplasty

해설 Fat myringoplasty는 2~3 mm 정도의 작은 고막 천공에서 외래에서 국소마취만으로 시행할 수 있는 매우 유용한 방법이다. 채취할 지방의 크기는 보통 천공보다 2배 정도 커야 하고, 천공이 작은 경우 ear lobule에서 주로 graft material을 채취하지만 천공이 큰 경우, 혹은 ear lobule이 작거나 ear ring의 구멍 등으로 채취가 어려운 경우 복부 등에서도 채취할 수 있다.