

# 청각신경병성 스펙트럼 장애

부산가톨릭대학교 보건과학대학 언어청각치료학과

김진동

## Assessment and Management of Auditory Neuropathy Spectrum Disorder

Jin-Dong Kim, PhD

Department of Speech and Hearing Therapy, College of Health Science, Catholic University of Pusan, Busan, Korea

### — ABSTRACT —

Auditory neuropathy spectrum disorder (ANSD) is a specific form of hearing loss characterized by normal or near-normal outer hair cell function but severely abnormal or completely absent afferent neural activity in the auditory pathway. This review is to provide physicians and clinicians with information about the disorder and to help them understand it. It includes descriptions of causes of ANSD, assessment tools used to diagnose ANSD, limitations in current tools to determine site(s) of lesion, and current evidence related to the management of individuals with ANSD. (J Clinical Otolaryngol 2016;27:246-261)

**KEY WORDS** : Auditory neuropathy spectrum disorder · Cochlear microphonics · Otoacoustic emissions · Auditory brainstem response · Hearing aids · Cochlear implants.

## 서론

청각신경병성 스펙트럼 장애(auditory neuropathy spectrum disorder, ANSD)는 신경전 와우반응(pre-neural cochlear response)인 이음향방사(otoacoustic emissions, OAEs) 및 와우 전위(cochlear microphonics, CM)는 정상적으로 존재하지만, 신경 반응(neural response)인 청성뇌간반응(auditory brainstem response, ABR)은 나타나지 않거나 또는 비정상적 형태(abnormal morphology)로 출현하는 특이한 유형의 청력손실을

기술하기 위해 최근 이탈리아에서 개최된 국제 지침서 개발회의에서 채택하여 청각분야의 전문가 집단에서 권장하는 용어이다.<sup>1)</sup> 감각신경성 난청으로 진단받은 아동의 약 10~15%정도를 차지하고 있으며,<sup>2-4)</sup> 임상적으로 이 질환을 가지고 있는 환자는 이음향방사와 자극음의 극성을 역전시킬 때 반전되는 와우 전위가 명확하게 측정되기 때문에 와우 외유모세포의 기능은 정상 또는 정상에 가깝지만, 청성뇌간반응 및 음향반사(acoustic reflex)가 출현하지 않거나 비정상적인 형태로 출현하므로 내유모세포에서 뇌간에 이르는 청각신경경로의 어떤 지점에서 음향정보의 전송에 방해를 받고 있음을 의미한다.<sup>2,5-7)</sup>

청각학적 평가 결과에서 이러한 양상으로 나타나는 질환을 기술하기 위해 사용되어 온 청각신경병증(auditory neuropathy, AN)이라는 용어는 중추청각경로 및 뇌간에 영향을 미치는 병리상태를 설명하기 위해 사용하기에는 부적절하며 말초청각기관 중 나선신경절 세포(spiral

논문접수일 : 2016년 9월 12일  
논문수정일 : 2016년 10월 11일  
심사완료일 : 2016년 11월 21일  
교신저자 : 김진동, 46252 부산광역시 금정구 오륜대로 57  
부산가톨릭대학교 보건과학대학 언어청각치료학과  
전화 : (051) 510-0844 · 전송 : (051) 510-0848  
E-mail : jdkim@cup.ac.kr

ganglion cell)와 이들의 작용 및 청각전정신경 섬유(VIIIth nerve fiber)의 축삭(axons)에 한정된 기능장애 또는 병리상태를 기술하는데 가장 적합하다고 제안하였다.<sup>8)</sup> 또한 청각신경병증은 해부학적 진단의 의미를 담고 있어 일부 연구자들은 특정한 병리학적 소견을 포함하지 않고 청각시스템에서 발생하고 있는 현상, 즉 청신경 및 청각뇌간신경경로의 비동기적인 발화(dys-synchronous firing)로 발생하는 주요 생리학적 결함을 보다 자세히 설명할 수 있는 청각비동기증(auditory dys-synchrony 또는 auditory de-synchrony) 또는 auditory mismatch 같은 용어로 더 선호하였다.<sup>9-11)</sup> 이러한 서로 다른 견해를 절충하기 위해 'Auditory Neuropathy/Dys-synchrony(AN/AD)'라는 용어가 사용되었다.<sup>12)</sup>

그러나 ANSD를 발생시키는 청각시스템의 문제 또는 발생 가능 병변 위치는 내유모세포에서 청신경에 이르는 청각 시스템의 한 부분 또는 청각경로의 복합적인 부분이 영향을 받을 수 있기 때문에 기능장애(dysfunction)의 해부학적 위치에 따라 청각학적 평가의 결과와 기능적 성과(functional outcomes)는 매우 다양하게 나타날 수 있다. 즉, ANSD의 병인(etiology)은 광범위하기 때문에 이질적인 환자 집단을 초래한다. 따라서 본 종설에서는 청신경의 진정한 이상을 의미하는 청각신경병증과 청신경의 비동기증을 발생시킬 가능성 있는 다른 근본 기전을 모두 포함하고 있을 뿐 아니라 하위 청각경로의 성숙 지연, 표상, 예후 및 해당 질환과 관련된 기본 병인을 광범위하게 표현할 수 있는 ANSD라는 용어를 사용하여 현재까지 문헌을 통해 밝혀진 사실을 바탕으로 본 질환의 병태 생리, 임상증상, 진단 및 평가, 중재 방법에 대해 알아보려고 한다.

## 본 론

### ANSD의 해부학적 기능장애 위치

청각 기능장애의 해부학적 위치를 규명하는 일은 생리학적 기전을 이해하는데 매우 중요하며 환자의 치료계획을 결정하는데 매우 유용할 수 있다. ANSD의 해부학적 병변 위치에 대한 다양한 가설이 존재하며, ANSD로 발생하는 생리학적 기능장애는 청각시스템의 특정한 한 부분 또는 청각경로의 복합적인 부분에서 발생할 수

있다. 근본적인 생리학적 병변 위치는 내유모세포의 기계적인 장애,<sup>13)</sup> 내유모세포와 제 1형 구심성 청신경 섬유의 신경연접부위(synapse) 또는 나선신경절 세포, 청신경의 축삭, 세포체(cell bodies), 수초 등<sup>7)</sup>이 포함된다. 일부 연구자는 ANSD의 임상적 징후(clinical picture)가 말초 청각기관의 원위부 구성요소(terminal dendrites, 내유모세포, 신경연접부위)의 장애를 동반하고 있는 경우 distal ANSD 또는 type II ANSD로, 나선신경절 세포, 축삭, proximal dendrites와 관련된 ANSD는 proximal ANSD 또는 type I ANSD로 분류할 수 있다고 주장하였다.<sup>14)</sup> 최근 연구에서는 ANSD를 신경연접부위 전 병변(presynaptic lesions)과 신경연접부위 이후 병변(postsynaptic lesions)으로 분류하였다.<sup>15)</sup> 이러한 구분은 관리 방향을 결정하는데 유용하게 사용될 수도 있다. 또한 ANSD 경우 청각적 기능장애의 해부학적 위치 및 행동학적 발현 증상(behavioral manifestation)을 이해하기 위해 아형(subtype)으로 분류하였다.<sup>8)</sup>

ANSD의 가설 모델로 여겨져 왔던 내유모세포 손실의 경우 Charcot-Marie-Tooth disease를 가진 환자의 측두골 조직검사소견(temporal bone histology)에서 외유모세포는 정상이었으나 내유모세포와 나선신경절 세포는 상당히 손실되어 있었다고 보고하였다.<sup>16)</sup> 또한 신생아 집중치료실에서 사망한 신생아 중 ABR 선별검사를 통과하지 못한 귀의 측두골 조직검사서 일부는 내유모세포가 선택적으로 손상되어 있음을 보고하였다. 또한 사망한 미숙아의 측두골 조직병리학적 소견에서도 내유모세포의 단독 손실(27%)을 확인하여 내유모세포의 선택적 손상(selective inner hair cell loss)이 ANSD의 발생 원인 중 한가지라고 결론 내렸다.<sup>17)</sup>

ANSD를 발생시키는 또 다른 병변 위치는 내유모세포와 제 1형 구심성 신경섬유 사이의 신경연접부위이다.<sup>18)</sup> 신경전달물질은 (내)유모세포의 기저부(base)에 저장되어 있기 때문에 신경연접부위 전 기능장애는 신경전달물질의 방출을 방해할 수도 있으며, 신경연접 부위 후 기능장애는 화학적 교환의 청각 수용체인 dendrite의 기능을 억제할 수도 있다.<sup>19)</sup>

마지막으로 청각 기능장애의 해부학적 위치는 청신경이 될 수도 있다. ANSD를 가진 51명의 아동에 대한 자기공명영상을 검토한 결과 이들 중 9명에서 청신경이 정상

보다 적거나 또는 없다고 보고하였다.<sup>20)</sup> 다른 연구에서는 ANSD 환자의 10명 중 8명에서 또 다른 종류의 말초신경 이상(peripheral nerve abnormality)에 대한 증거를 가지고 있다고 보고하였다.<sup>7)</sup> Starr 등은 청신경에 영향을 미칠 수도 있는 ANSD를 다음과 같은 4가지 유형으로 제안하였다.<sup>18)</sup> 제 1 유형인 탈수초성 신경병증(demyelinating neuropathy)은 수초를 형성하는 Schwann cells에 영향을 주며, 한 신경세포에서 다른 신경세포로의 정보교환에 영향을 미친다. 제 2유형인 축삭성 신경병증(axonal neuropathy)은 근력 약화(muscular weakness) 및 근육 위축(muscular atrophy)을 초래한다. 제 3유형인 축삭성 감각 신경병증(sensory axonal neuropathy)은 감각(sensation) 장애를 야기한다. 제 4유형인 혼합성 신경병증(mixed neuropathy)은 수초와 신경세포의 축삭 모두에 영향을 준다. 축삭성 신경병증에서 탈수초성 신경병증으로 또는 이와 반대 방향으로 점진적인 변성을 발생시킬 수도 있으나, 병변이 뇌간으로 확장된 경우 ANSD가 아니라 중추성 병변으로 특징지어야 한다고 주장하였다.<sup>8)</sup>

### 청각적 증상 또는 기능적 의사소통 능력

ANSD는 청각시스템 내의 다양한 해부학적 위치에 기능장애를 발생시킬 수 있기 때문에 기능적 성과는 매우 다양하게 나타날 수 있다. ANSD로 진단된 환자의 행동학적 청각역치는 정상에서 심도청력손실까지 나타날 수 있으며,<sup>21)</sup> 청각역치는 변동할 수도 있다.<sup>22,23)</sup>

그러나 ANSD에서 주요한 생리학적 결함은 청신경 및 청각 뇌간신경경로의 비동기적인 발화이다.<sup>9-11)</sup> 이러한 신경 비동기증(neural dys-synchrony)은 특히 음향정보의 시간적 부호화(시간 해상력)에 상당한 지각적 결함을 발생시키고, 이는 결국 말 지각(speech perception)을 저조하게 만든다.<sup>24,25)</sup> 즉 말 지각능력은 신호의 시간적 왜곡(temporal distortion)의 정도와 상관관계가 있는 것으로 나타났다.<sup>26,27)</sup> 시간적 왜곡은 신경전달물질의 비동시적인 방출 때문에 발생할 수 있으며,<sup>28)</sup> 청각전정신경 섬유는 탈수초화 정도가 다양하기 때문일 수도 있다.<sup>24)</sup> 또한 피질하 청각경로(subcortical auditory pathways)에서 비정상적인 신경 발화율은 인지 장애(cognitive impairments)의 위험성을 증가시키고 정상적인 중추청각 성숙을 방해할 수 있다.<sup>10,29)</sup> 따라서 순음청각역치와 마

찬가지로, ANSD로 진단된 환자의 말 지각능력도 다양하게 나타날 수 있으며,<sup>26)</sup> 순음청력도로 항상 예측할 수는 없다.<sup>19)</sup> ANSD로 진단된 환자의 순음역치가 정상이거나 거의 정상에 가까웠지만 어음 이해력은 심각하게 저하되어 있었다고 보고된 사례가 있으며,<sup>26)</sup> 일반적으로 행동학적 청력검사로 예측하는 것보다 말 지각의 측정 결과가 저조하다.<sup>29,30)</sup> ANSD로 진단된 환자의 말 이해력은 특히 소음 상황, 즉 배경잡음과 같은 경쟁 신호(competing signals)가 존재할 경우 더욱 악화된다.<sup>10,11,31)</sup>

또한 ANSD 환자는 주파수 변별력(frequency discrimination)의 결함이 존재하며,<sup>29)</sup> 특히 가청주파수 영역의 말소리 스펙트럼에서 가장 민감한 부분의 중간에 위치해 있는 매우 중요한 말소리 주파수로 알려져 있는 1,000 Hz에서 장애를 받는다고 보고하였다.<sup>32)</sup> 이 결함은 와우 음조체계(tonotopic cochlear representation)의 장애 또는 시간적 정확도(temporal precision) 및 동기성의 장애로 인해 발생할 수 있다. 이는 청력손실과 비례하지 않는 말 인식의 결함을 설명할 수 있다.

### 진단 및 평가

ANSD로 발생하는 청각 기능장애의 근본적인 생리학적 위치는 다양한 생리학적 검사를 이용하여 확인할 수도 있다. 또한 중재방법을 설정하기 위해서는 청각역치를 통한 청취력을 파악하는 것 이외에 어음재료를 이용한 표준화된 청각적 평가를 실시하여 청력손실이 청각 기능의 청취력과 왜곡에 미치는 영향을 측정해야 한다.<sup>33)</sup> 또한 청력손실이 개인의 삶에 미치는 영향, 즉 환자가 사회적, 학업적, 직업적 상황을 포함하여 일상적인 생활에 참여하고 있는지 여부를 다루어야 하며, 환자의 기능 및 참여를 촉진하거나 방해할 수도 있는 환경적 요인 및 개인적 요인 또한 평가해야 한다.<sup>34)</sup>

### 외유모세포 기능의 생리학적 평가

이음향방사는 와우 내에 존재하는 능동적 증폭 시스템(active amplification system)에서 발생하는 부산물로, 외이도에 민감한 마이크로폰을 배치시켜 기록할 수 있다. 능동적 증폭 시스템은 작은 소리에 대한 기저막/와우 림프액의 변이를 증가시키는 운동성을 가진 외유모세포로 구성되어 있기 때문에 내유모세포는 청각전정

신경섬유를 흥분시키기 위해 충분한 양의 신경전달물질을 신경연접부 간격(synaptic cleft)으로 방출할 수 있다. 외유모세포의 기능이 손실된 경우, 와우 증폭기(cochlear amplifier)가 작은 소리에 대한 이득을 제공하지 못하기 때문에 경도에서 중등도 감각신경성 청력손실이 예상된다.<sup>35)</sup> 일반적으로 감각신경성 청력손실은 외유모세포의 손상과 함께 다양한 정도의 내유모세포의 손상을 포함한다. 따라서 이음향방사가 존재하지 않는 환자의 경우 경도 또는 그 이상의 청력손실을 가지고 있을 가능성이 매우 높다.<sup>36)</sup>

이음향방사가 존재하는 대부분의 경우는 정상 청각역치와 관련되어 있고 청력손실의 선별도구로서 유용성이 매우 높지만, 이음향방사의 기원을 생각했을 때 외유모세포 이후 청각경로의 기능에 대한 정보를 제공하지 못한다는 사실을 명심해야 한다. 외유모세포 이후 청각경로의 선택적 손상은 이음향방사검사서 정상으로 나타나므로 위음성 결과(false-negative result)를 발생시킬 수 있다. 즉, 환자가 내유모세포, 신경연접부위 또는 신경성 기능장애로 인해 발생하는 청력손실을 가지고 있는 경우 청각은 정상으로 추정될 것이다.

와우 전위는 주로 외유모세포에서 기원되는 신경전와우 반응으로 내유모세포 또한 이 반응에 어느 정도 기여를 하고 있지만, 내유모세포의 역할은 더 많은 수의 외유모세포와 비교했을 때 극히 적다.<sup>37)</sup> 유모세포와 와우 림프액을 통한 전류 흐름의 변화를 반영하는 와우 전위는 음향자극의 파형과 거울상으로 나타나기 때문에 자극음의 위상을 변화시킬 때 와우 전위의 위상도 변화될 것이다. 와우전위는 청성뇌간반응을 기록하기 위해 사용한 유사한 자극과 기록매개변수로 두피에서 측정할 수 있기 때문에,<sup>38)</sup> 진단 목적의 일반적인 청성뇌간반응 측정 동안 높은 자극강도의 희박상(rarefaction) 및 압축상(condensation) 클릭음 자극을 사용하여 확인할 수 있다. ANSD를 가진 영아 및 아동에서 가장 뚜렷하고 쉽게 확인할 수 있는 와우 전위는 자극 제시 후 0.5~0.8 ms 부근에서 발견되며, 최대 진폭은 ANSD 환자와 정상 청력대상자들 모두 자극 제시 후 0.6 ms 부근에서 발견된다.

청성뇌간반응검사를 통해 와우 전위를 확인하기 위해서는 고강도 교대상 클릭음 자극(80 또는 90 dB nHL alternating click)도 이용해야 한다. 만약 와우 전위 반응

이 진정으로 존재한다면 교대상 자극으로 발생된 두 반응의 상쇄 때문에 와우 전위는 측정되지 않고 진폭이 나타나지 않을 것이다. 또한 와우 전위는 신경에서 기원하는 반응이 아니기 때문에 피로 현상이 나타나지 않을 것이므로 클릭음의 자극율은 빠른 속도(예, 87.1 clicks/s)에서 측정할 것을 추천한다.<sup>39)</sup> 그러나 클릭 자극율을 변화시킬 경우 와우 전위의 진폭 및 잠복기가 변화하는지 여부로 피로현상이 나타나지 않음을 증명해야 한다. 예를 들어, 클릭 자극율을 빠르게 설정(87.1 clicks/s)한 경우와 느리게 설정(37.7 clicks/s)한 경우 와우 전위의 잠복기와 진폭 특성이 유사하게 나타난다면, 피로 현상이 관찰되지 않음을 증명할 수 있다.<sup>39)</sup>

측정시 주의 사항으로 와우 전위와 출력장치의 전기적 잡파를 구분하기 위해 삽입형 이어폰을 사용해야 하며, 출력장치와 전극은 최대한 멀리 배치시켜 반드시 반복 측정을 해야 한다.<sup>39)</sup> 와우 전위의 유효성을 검증하거나 또는 잡파와 같은 반응의 출현 여부를 확인하기 위해 출력장치와 귀에 삽입되는 이어팁 사이의 도음관(insert tube)을 손가락 등으로 채결한 상태에서 동일한 강도의 희박상 또는 압축상 클릭 자극을 이용하여 추가적으로 측정하여 와우 전위가 잡파가 아님을 입증해야만 한다.<sup>39)</sup> 이 대조검사서 소리 자극이 더 이상 와우를 자극하지 않는 경우 와우 전위는 사라져야 하지만 전기적 잡파는 여전히 출현할 것이므로 전위가 명확하게 제거된 경우 와우 전위는 진정으로 존재하며, 측정된 전위가 남아있는 경우 이는 자극 잡파(stimulus artifact) 때문인 것으로 생각할 수 있다.

이음향방사처럼 와우 전위는 외유모세포 이후의 청각경로의 기능에 대한 정보를 제공하지 않으며, 와우 전위의 역치는 행동학적 청각역치의 유용한 예측인자가 아니라는 사실을 기억해야 한다. 또한 와우 전위의 존재는 단지 외유모세포가 활성화되어 있는 상태이며, 내유모세포는 아마도 외유모세포에 비해 더 작은 정도로 활성화되고 있다는 것을 단순히 확인하는 것이다. 중이 기능장애 및 비정상적인 고막운동도를 가진 환자의 경우 이음향방사가 나타나지 않듯이 와우 전위도 청성뇌간반응에서 기록되지 않을 수도 있다.

### 구심성 신경경로의 생리학적 평가

음향반사경로(acoustic reflex pathway)에는 내유모세포, 청각전정신경, 와우핵, 상올리브핵 복합체, 안면신경, 안면신경운동핵, 등골근 등이 포함되어 있다. 이 경로에서 내유모세포 및 청각전정신경은 중요한 역할을 하므로 ANSD 환자는 음향반사검사서 비정상적인 결과가 나타날 것이라 예상할 수 있다. 실제로 ANSD로 진단된 대부분의 환자에서 중이근 반사가 증가되었거나 나타나지 않음을 발견하였다.<sup>3)</sup>

청성뇌간반응은 청신경 및 청각뇌간 하위영역의 기능을 평가하기 위해 사용되는 도구로서<sup>40)</sup> 유소아 및 행동학적 청력검사를 시행할 수 없는 환자의 청각역치를 추정하기 위해 주로 사용한다.<sup>41)</sup> 청성뇌간반응은 신경전달물질이 신경연접부위 간격으로 방출되어 청각전정신경 섬유가 동시에 발화해야 생성되므로 청성뇌간반응은 객관적인 청각 측정법이 아니라 신경활동 및 신경 동기성의 객관적인 측정법이다. 청력손실을 가진 대부분의 환자의 경우 주파수 특이적 청성성뇌간반응 역치(frequency-specific ABR thresholds)와 행동학적 청각역치는 매우 일치한다.<sup>42)</sup> 그러나 신경 동기성이 저조한 환자에서 청성뇌간반응의 역치를 통한 행동학적 청각역치의 추정은 신뢰할 수 없다. 이러한 환자에서 청성뇌간반응이 존재하지 않거나 또는 비정상적인 파형의 청성뇌간반응(abnormal ABR)은 행동학적 청각역치가 정상청력에서 심도 청력손실(profound hearing loss)까지 다양한 범위에서 나타난다. 즉, 청성뇌간반응은 청신경 및 뇌간 하부 청각섬유의 동시적인 발화의 정도에 따라 다르게 나타나지만, 소리에 대한 행동학적 탐지는 신경의 동기성에 대한 의존도가 훨씬 더 낮은 것으로 보인다.

청성뇌간반응이 출현하지 않으며 이음향방사가 존재하는 경우 명확하게 진단이 가능함에도 불구하고 “abnormal ABR”의 정의와 관련된 논란은 여전히 존재한다. Guidelines Development Conference(2008)<sup>1)</sup>에서는 abnormal ABR을 1) 파형(peaks)이 전혀 나타나지 않는 평평한(flat) 모양의 ABR, 2) 초기 파형(제 III파까지)은 존재하지만 이후의 파형이 출현하지 않는 경우, 3) 동기화가 일부 저조하지만, 고강도 자극레벨에서 후기 파형(wave V)만 출현하는 경우로 정의하였다. 영국에서 개발된 신생아청력선별프로그램 지침서[NHS Newborn

Hearing Screening Programme(NHS NHSP), 2011]<sup>43)</sup>에서는 Sininger<sup>44)</sup>가 제안한 심각하게 비정상적인 청성뇌간반응 파형(severely abnormal ABR morphology)을 정의로 채택하였다. 이 정의에 따르면 신경반응(청성뇌간반응)은 저조하거나 또는 완전히 출현하지 않을 것이지만, 경우에 따라 높은 자극강도에서 제 5번 파형의 진폭반응이 작게 나타날 것이며, 대부분의 ANSD 사례에서는 최대 5 또는 6 ms까지 지속될 수 있는 반전 형태의 큰 와우 전위가 출현한 후 저조한 청성뇌간반응이 나타난다.

### 생리학적 검사의 해석

이음향방사 및 와우 전위의 존재는 외유모세포가 정상적인 기능을 가지고 있다는 증거이며, 이음향방사 및 와우 전위가 존재하면서 청성뇌간반응이 존재하지 않거나 또는 비정상적인 파형의 청성뇌간반응은 외유모세포 이후의 청각경로의 병변에 대한 증거이다. “Abnormal ABR”의 정의에 대한 합의가 이루어지지 않았음에도 불구하고 ANSD로 진단된 환자는 정상적인 기능을 가진 외유모세포와 비정상적인 기능의 구심성 청각경로에 대한 명백한 증거를 가지고 있다. 외유모세포의 기능은 이음향방사로 평가할 수 있지만, 외유모세포 이후 구심성 청각경로의 해부학적 병변 위치를 감별 진단할 수 있는 청각학적 검사법이 존재하지 않기 때문에 생리학적 검사를 기반으로 감각성 청력손실(내유모세포 손실)과 신경연접부 기능장애와 신경성 청력손실(축삭 또는 탈수초화로 인한 비동기증)을 서로 완벽하게 구분하기는 불가능하다. 일부 사례의 경우, 초기 청력검사의 양상에 대한 근본적인 원인을 분명히 밝혀낼 수 있는 반면 일부의 경우에는 근본적인 이유를 찾을 수 없는 경우도 있다. 일부 경우에는 신경 발화율이 발생될 수도 있지만 신경 동기성의 부족으로 인해 청성뇌간반응의 파형이 명확하게 검출되지 않을 수도 있다. 일부의 경우 신경의 비동기성은 성숙 지연(delayed maturation) 또는 청각경로의 수초화(myelination)로 인해 발생할 수 있다.

ANSD의 병변 위치에 따른 특이적 검사결과(site-specific test results)를 보고한 연구에서 내유모세포의 기능장애가 원인(isolated site-specific ANSD)인 경우 이음향방사와 와우 전위는 기록할 수 있었으나 ABR은 나타나지 않았고, 뇌간의 기능장애(isolated brainstem lesion)

가 원인인 경우 이음향방사와 와우 전위를 측정할 수 있으며, 음향반사(병변의 위치나 크기에 따라 동측 및 대측 음향반사 중 한 가지, 또는 동측 및 대측 음향반사 둘 모두)는 출현하지 않으며, ABR의 파형 중 제 I 및 II 파는 측정되었지만, 제 III 및 V 파는 출현하지 않거나 지연되어 나타났다.<sup>8)</sup>

그러나 기능장애는 구심성 청각경로의 하나 이상의 위치 뿐 아니라 외유모세포에서도 복합적으로 발생할 수 있다.<sup>21)</sup> 이러한 예는 ANSD로 진단된 아동 또는 성인의 경우 재검사에서 이음향방사가 출현하지 않는 경우 종종 입증된다.<sup>45)</sup> 실제로 이음향방사는 ANSD로 확진 받은 귀의 최대 30%에서 출현하지 않을 수도 있으며,<sup>11)</sup> 이러한 아동에서 이음향방사의 출현 여부와 행동학적 청각역치 간 통계학적으로 유의한 상관관계는 존재하지 않는다.<sup>11,46)</sup> ANSD의 진행 과정 동안 이음향방사가 사라지는 이유는 단지 중이 질환 또는 보청기 착용 등과 같은 잠재적 기여 요인과 연관되어 있지 않을 수 있으며,<sup>19)</sup> 이음향방사가 사라진 경우에도 행동학적 청력검사결과는 악화되는 것처럼 보이지 않는다.<sup>47)</sup> 외유모세포의 점진적인 기능장애와 관련된 기전은 순환계 문제 및 이온 채널의 장애로 비롯될 수 있다. 이런 경우 백색잡음을 반대측 귀에 제시하는 이음향방사의 원심성 억제(efferent suppression of OAEs)의 결여는 ANSD 감별진단에 좀 더 특이적이라고 생각된다.<sup>48)</sup>

이음향방사의 점진적인 감소와는 달리 와우 전위는 더 오랜 기간 동안 유지될 가능성이 높는데 이러한 이유는 아마도 와우 전위가 외유모세포 및 내유모세포에서 모두 생성되기 때문이거나 또는 이음향방사(1,000 Hz 이상의 반응)와 와우 전위(250 Hz 이상의 반응)로 측정할 수 있는 외유모세포의 숫자가 차이가 나기 때문일 가능성이 있다. 따라서 와우 유모세포의 무결성을 반영하는 와우 전위는 ANSD의 진단에 중요한 역할을 하는 것처럼 보인다.<sup>49,50)</sup> 사실상, Rance 등은 연구대상자의 약 1/2에서 이음향방사가 존재하지 않음에도 와우 전위가 나타났기 때문에 ANSD로 진단하였다.<sup>46)</sup> ANSD이면서 변조이음향방사(DPOAE)가 존재하지 않는 환자와 DPOAE가 존재하는 환자의 와우 전위의 잠복기는 유의한 차이가 나지 않았으나, ANSD로 진단되었으면서 DPOAE가 출현하지 않는 환자는 DPOAE가 출현한 경

우 또는 대조 집단의 정상청력 아동보다 와우 전위의 진폭이 유의하게 더 낮게 측정되었다. 와우전위는 외유모세포와 내유모세포에도 모두 기원하므로, DPOAE가 존재하지 않는 ANSD 환자에서 와우 전위의 진폭이 낮게 나타난 경우 와우 전위는 내유모세포에서 기원되었을 가능성이 높다. 이 경우 병변의 위치는 내유모세포와 제 8번 뇌신경 사이의 신경연접부위 또는 8번 뇌신경일 가능성이 높다.<sup>51)</sup> 그러나 이음향방사가 존재하지 않는 경우 외유모세포의 기능저하를 제외할 수 없다면 외유모세포의 무결성은 반드시 와우 전위의 존재로 추론하지 말아야 하며,<sup>52)</sup> 와우 전위를 ANSD의 일차적인 확인 방법으로 적용해야 하는 경우 주의해야 한다. 예를 들어, 이음향방사는 존재하지 않지만 와우 전위가 명백하게 존재하는 경우(예, 압축상 및 희박상 클릭자극 사용하여 두 유발 파형이 자극음의 극성에 따라 변화를 관찰한 경우), 위상역전반응(phase-shifted response)이 저주파수 청력이 좋기 때문에 발생된 반응이 아니라는 사실을 입증해야 한다. 이를 확인하기 위해서는 해당 환자가 저주파수 청력은 양호하면서 급경사형의 고주파수 와우성 청력손실인지 여부를 판단할 수 있는 주파수 특이성을 가진 1 kHz tone-pip을 사용하기를 권고하고 있다.<sup>39)</sup> 저주파수 청각역치를 평가하기 위해서는 500 Hz tone-burst를 자극음으로 사용하는 방법도 적절한 것이다.

청성뇌간반응 파형이 출현하지 않거나 또는 심각하게 비정상적으로 나타나는 환자에서 외유모세포 기능의 객관적인 지표인 이음향방사 및 와우 전위의 조합은 진단의 정확도를 향상시키는 방안으로 생각된다.

### 청각학적 평가

청신경의 비동기증을 가지고 있는 환자에서 청성뇌간반응은 청각역치의 좋은 예측인자가 아니기 때문에 청각신호에 대한 행동학적 청각역치 및 반응을 확인하는 절차는 매우 중요하다. 또한 행동학적 청각역치는 어음 이해력을 예측할 수 없다. 따라서 청각역치, 어음인지능력, 기능적 듣기 능력(functional listening abilities) 평가를 신뢰할 수 있는 경우 증폭 또는 인공와우 이식 뿐 아니라 최적의 의사소통 방식에 대한 결정을 내리는데 도움을 줄 것이다.

### 청각역치 평가

생후 5개월경 영아의 경우 발달 요인 및 성숙요인으로 인해 행동학적 청각역치반응이 성인과 다르기 때문에 기능적 평가는 청력에 대한 정보를 얻기 위한 기본적인 평가가 될 수도 있다. 이 연령대의 영아를 위한 평가도구는 소리인식 및 소리에 대한 최소 반응을 확인하기 위한 행동관찰청력검사(behavioral observation audiometry, BOA)를 이용할 수 있다. Infant Toddler Meaningful Auditory Integration Scale<sup>53</sup>와 같은 기능적 듣기 평가도구 또한 소리에 대한 영아의 반응을 상세히 기록하는데 사용할 수 있다. 기능적 듣기 평가도구는 청각전문가, 말언어병리학자 또는 조기 중재자의 도움을 받아 부모 또는 보호자가 실시할 수 있다.

최소한 약 5~6개월 이상의 발달 연령을 보유하고 있는 아동의 경우 각각의 귀의 청각역치를 확인하기 위해 공식적인 청력검사를 실시할 수 있다. 순음 역치를 얻기 위해 환자의 발달연령에 따라 시각강화 청력검사(visual reinforcement audiometry), 조건화 놀이 청력검사(conditioned play audiometry), 순음청력검사 등을 선택하여 사용할 수 있다.

### 말 지각능력 평가

단어인지검사(word recognition testing)는 환자가 간단한 단어를 인지할 수 있는 능력을 보유하고 있고, 구어 또는 지적 반응(pointing response)으로 신뢰할 수 있게 표현할 수 있는 경우 실시할 수 있다. 조용한 상황에서의 말인지 평가는 표준화된 조건에서 최적의 단어인지능력에 대한 정보를 제공하며, 시간 경과에 따른 환자의 수행력을 관찰 할 수 있게 하며, 증폭의 실시 여부를 결정할 수 있게 한다. 또한 감각신경성 청력손실을 가진 환자는 공통적으로 소음 하에서 말소리를 이해하는데 어려움을 경험하기 때문에,<sup>54</sup> 배경소음 하에서 단어인지능력에 대한 표준화된 검사도 추가적으로 실시해야 한다. ANSD로 진단된 환자는 정상에서 정상에 가까운 청각역치를 보유하고 있을 수 있으며, 조용한 상황에서 단어인지능력이 비교적 양호할 수 있기 때문에 기능적 어려움이 최소화되어 있을 것이라 가정하는 오류를 범할 수도 있으므로 특히 중요할 수도 있다.

### 비청각학적 평가

말언어병리학자 및 조기 중재자는 환자가 일상생활에서 청각 및 시각단서를 어떻게 활용하고 인지 및 언어 기능이 어느 정도의 수준인지 평가하기 위해 아동 또는 성인의 모든 의사소통 특징을 완벽하게 분석해야 한다. 비청각학적 평가에는 환자가 사용하는 양식(modality)이 무엇이든지 간에 환자의 잠재력 뿐 아니라 수용 및 표현 언어, 의사소통 능력을 확인해야 한다.<sup>55</sup> 출생 전후 원인질환(예, 고빌리루빈혈증, 저산소증)으로 인해 중추 청각기능장애가 동반되어 있다고 의심되는 환자의 경우 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)은 청각전정신경 이후의 두개내 비정상적 소견(abnormal intracranial findings)을 확인하는데 유용하게 사용할 수 있다. 이는 ANSD로 진단된 아동에서 흔하게 나타난다.<sup>56</sup>

### 관 리

ANSD로 진단된 모든 아동 및 성인은 진단 이후 다학제관으로 구성된 다양한 분야의 전문가들에게 종합적인 평가를 받아야 한다. 유소아의 경우 이러한 구성원에는 최소한 가족, 소아 청각전문가, 의사(이비인후과 의사, 소아과 의사, 신경과 의사 등), 말/언어병리학자, 농아 교사가 포함되어야 하며,<sup>43</sup> 필요할 경우 물리치료사 및 작업치료사가 포함될 수 있다. 또한 ANSD에 대한 개인적 경험을 가지고 있는 부모 및 조기 중재자는 중요한 구성원이 될 수 있다. 일부 유전적 원인(genetic causes)은 기능적 결과를 예측할 수 있기 때문에 다른 질환을 동반하지 않고 ANSD만 있는 경우 유전학적 검사도 실시해야 한다. ANSD로 진단된 성인의 경우 청각전문가, 이비인후과의사, 신경과의사, 말언어병리학자, 주치의가 포함되어야 한다. 유전성 말초신경병증(hereditary peripheral neuropathy)이 의심될 경우 임상적 표지자(clinical marker) 및 유전자 검사는 진단을 용이하게 할 수도 있다.<sup>57</sup>

관리는 각 환자의 능력(청각학적 상태 및 비청각학적 상황)를 고려하여 개별적으로 이루어져야 한다. 특히 언어습득전 ANSD가 발병된 아동의 경우 청각 및 의사소통능력 발달이 저조할 수 있으며, 손상의 범위를 예측할 수 있는 없다. 따라서 이러한 질병을 가진 아동의 관리는 개별화해야 하며 진전상황에 따라 변경해야 한다.<sup>46</sup>

ANSD로 확인된 어린 아동의 치료 목표는 언어발달, 특히 구어 개발이다.<sup>55)</sup> 청각전문가, 언어병리학자 등과 같은 중재자는 환자의 의사소통 능력(communitive competence)을 촉진시킬 수 있는 지식과 능력을 보유해야 한다. 치료계획은 환자의 강점과 한계점 뿐 아니라 환자 및 가족의 요구 및 욕구를 논의한 후 시작되어야 한다. 이 과정에서 부모에게 아동의 질병을 알리고 가능한 모든 진단 및 치료방법을 제시해야 한다. 또한 환자마다 나타나는 증상이 다양하고, 일부 아동의 경우 청취력이 시간에 따라 변화될 수 있기 때문에, 이를 고려하여 중재는 적절하게 변경할 수도 있다는 사실을 부모에게 알려야 한다. 보청기 착용 또는 인공와우 이식 후 구어를 개발시키기 위한 청각입력에 만족할 정도로 반응하지 않는 경우 아동의 연령, 증상이 발현된 연령, 아동의 진전상황에 따라 일시적 또는 지속적 의사소통 수단으로 시각언어[아기의 몸짓(baby signs), 수화(sign language), 단서언어(cued speech), 독화(speech reading)]를 고려해야만 한다는 사실을 통보해야 한다.

성인의 청능재활 프로그램은 집단 및 개인적 회기로 실시하며, 환경적 요인의 제어, 자기 옹호(self-advocacy), 의사소통을 향상시키기 위한 인지적 접근방식 등의 전략을 학습시키기 위해 사용할 수 있다.<sup>58)</sup>

ANSD를 가진 영유아의 경우 언어 및 구어 습득전 의사소통적 상호작용(preverbal communicative interactions)을 촉진시키기 위한 초기 중재는 사용하는 의사소통 방식에 관계없이 향후 언어 및 의사소통능력의 기반을 마련해줄는데 도움이 될 수 있다.<sup>59)</sup> 기본 언어(language base)를 가지고 있지 않은 아동의 경우 해당 아동과 가족을 위해 의사소통방식(communication method)을 확립시켜줘야 한다.<sup>43)</sup> 구두 의사소통(oral communication) 방식을 사용하기로 선택한 환자에게 말 청취력과 명료도(speech audibility and clarity)를 최대화하고 청각적 경험 및 의사소통 경험을 제공하는 경우 의사소통 기능을 최적화시킬 수 있지만, 특히 영아는 선택한 의사소통방식이 의사소통 능력을 적절하게 진전시키고 있는지 여부를 확인하기 위해 정기적으로 평가해야 한다. 적절한 진전이 확인되지 않는 경우 다른 의사소통 방식이나 또는 현재의 의사소통방식에 추가적으로 다른 의사소통방식을 찾아봐야 한다.

동반질환을 가지고 있는 아동 및 영아에서 의사소통 방식의 선택은 간단한 일이 아니다. 청각전정신경에서 대뇌피질까지 중추신경계 전반에서 동반되는 신경성 기능장애의 정도는 음향 패턴을 해석하기 위해 고차원적인 인지 및 언어전략을 사용하는 개인의 능력에 영향을 미칠 것이다. 동반질환을 가지고 있는 ANSD 아동의 경우 구화법(auditory/aural)과 같은 의사소통방식에 독순 및 자연스런 몸짓, 총체적 의사소통(total communication), 수화를 동반시키는 것이 적절하다고 제안하고 있으며,<sup>43)</sup> 청각정보를 이해하는데 어려움을 겪고 있는 아동의 경우 독순, 단서언어, 수화 등의 시각적 접근방식을 고려해야 한다고 제안하였다.<sup>55)</sup> 이러한 아동에서 보청기 또는 인공와우를 성공적으로 사용하는 능력은 좀 더 제한되어 있다.<sup>60,61)</sup> 따라서 재활 및 관리 방법은 후속 평가를 통해 환자의 청각적 능력, 말/언어 능력, 의사소통능력, 인지 능력의 진전 상황에 대한 정보가 더 많이 밝혀지는 데로 상황에 맞게 적절하게 변화시켜야 한다.<sup>55)</sup>

앞서 설명한 바와 같이 ANSD 환자의 순음역치는 변동될 수 있으며 말지각능력은 행동학적 검사로 예측한 결과보다 일반적으로 저조하고 청력손실 정도와 말지각 능력은 일치하지 않는 비동기증 질환이며, 전기생리학적 검사결과는 비동기증을 가진 대부분의 환자에서 손상되어 있고, 비동기증의 중증도(severity)는 청력손실의 정도와 관련되어 있지 않기 때문에 행동학적 청력 검사 결과로 쉽게 특징지을 수 없다.<sup>62)</sup> 이러한 생리적 및 지각적 취약성을 감안할 때, 일부의 중재방법은 ANSD로 기인하는 부정적인 영향을 개선하기 위해 사용된다. 그러나 ANSD로 진단받은 영유아의 청각학적 관리는 표준 청력검사를 이용한 행동학적 청각 역치에 따라 달라져야 한다.<sup>2)</sup>

ANSD 환자의 청취력 및 명료성을 향상시키기 위해 이용할 수 있는 중재방법 중에는 보청기(hearing aids), 인공와우(cochlear implants) 및 주파수 변조 (frequency modulated, FM) 시스템 등이 있다. 경도에서 중등도 청력손실을 가지고 있는 경우 보청기와 주파수 변조 시스템은 일반적으로 선택할 수 있는 초기 중재방법이며, 청력손실의 정도와 관계없이 1세 이하의 아동의 경우 유일한 치료방법이다. Joint Committee on Infant Hearing (2007)<sup>63)</sup>에 따르면 청력손실을 가진 아동은 6개월 이내



에 보청기를 착용해야 한다고 권고하고 있다. Guidelines Development Conference(2008)<sup>1)</sup>에서는 행동학적 청력 검사 결과를 신뢰할 수 있으며, 순음 및 어음에 대한 역치가 상승된 것으로 밝혀지면 가능한 빠른 시일 내에 보청기를 고려해야 한다고 권고하였다.

### 보청기

일반적으로 ANSD 진단 이후 부모 및 전문가가 설정한 주요 목표는 아동의 구어 개발이다. 그러나 구어 개발은 긴 재활 과정을 거쳐야 하며 결과가 다양하게 나타날 수 있다. ANSD 환자의 대부분은 경도에서 중등도 청각역치를 가지고 있기 때문에, 잔존 청각기능(residual auditory function)은 인공와우 이식에 대한 초기 열망을 제한하는 상당히 중요한 요인이었다. 또한 일부 ANSD 환자는 연령이 증가하면서 청각신경의 성숙화가 진행되어 청성뇌간반응이 나타날 수 있기 때문에,<sup>64)</sup> ANSD로 진단받은 아동이 신뢰할 수 있는 행동학적 청각역치에서 상당한 청력손실이 증명된 경우 일반적으로 적절한 보청기를 통한 증폭으로 증재할 것을 추천한다.<sup>43)</sup> 종래의 증폭은 구어개발을 위해 시도할 수 있는 첫 번째 증재전략이 될 수도 있지만 보청기의 사용에 관해서는 여전히 수많은 논쟁이 존재한다.

ANSD와 같이 외유모세포의 기능이 보존되어 있는 와우의 경우 소음으로 인해 손상 받을 가능성이 존재하기 때문에 이음향방사가 존재하는 동안 외유모세포의 기능을 보존하기 위해 보청기 사용을 반대하고 이음향방사가 사라질 때까지 보청기 적합을 연기하자는 보청기 사용의 안정성에 대한 회의적인 시각이 일부 존재한다.<sup>65)</sup> 보청기에 대한 회의적 시각의 합리적인 근거는 정상적인 와우 내 기능을 가진 귀는 과증폭으로 인한 음향외상(acoustic trauma)의 발생 가능성이 더 높으며, 특히 중이반사로 적절하게 보호될 수 없기 때문이다.<sup>22)</sup> 그러나 동일한 정도의 감각신경성 청력손실에 대한 지침에 따라 최소 12개월 이상 보청기를 장착한 ANSD 아동의 행동학적 청각역치가 심각하게 저하되지 않았으며,<sup>30)</sup> 보청기 사용으로 인한 유모세포의 기능장애에 대한 증거는 아직까지 보고되지 않았다.<sup>50,66)</sup> 또한 이음향방사의 존재여부는 청력레벨 또는 어음지각능력과 유의한 상관관계가 없음이 증명되었으므로<sup>46)</sup> ANSD 아동의 청각

능력에 외유모세포가 어느 정도 기여를 하며, 또한 과증폭이 외유모세포를 손상시킨다는 증거는 존재하지 않기 때문에, 과증폭으로 인한 외유모세포의 손상이 ANSD 아동에게 어떠한 심각한 영향을 미칠 것인지 알지 못한다.

Hood는 이러한 아동들을 위해 이음향방사를 주의 깊게 관찰하면서 광대역압축 보청기로 이득을 낮게 제공하는 신중한 증폭전략을 제안하였다.<sup>67)</sup> 그러나 이음향방사는 보청기를 장착시키기 전에 사라질 수도 있기 때문에,<sup>47)</sup> 이 경우 이음향방사를 이용하여 증폭의 영향을 감시하는 것은 오해를 불러일으킬 수도 있다. 다른 방법으로 이음향방사가 출현하지 않는 아동이나 또는 질병의 경과 과정에서 이음향방사가 사라진 아동으로 보청기 장착을 한정시킬 수도 있다.<sup>47)</sup> 그러나 이러한 방법은 상당수의 아동이 보청기를 착용하지 않거나 또는 저증폭된 채로 남아있기 때문에 정상적인 청각 스펙트럼으로 조기에 접근시킬 수도 있는 증재 혜택을 잃어버리게 될 것이다.

ANSD 아동의 보청기 사용과 관련된 두 번째 주요 걱정거리는 이 질병의 병리생리학적 기재(pathophysiologic substrate) 및 기존의 증폭은 아직까지 왜곡된 신호를 포함하여 단지 소리만 크게 제공할 수 있다는 우려와 관련되어 있다.<sup>50)</sup> ANSD로 진단된 일부 환자는 보청기로 혜택을 받지만 대부분의 환자는 도움을 받지 못한다.<sup>1)</sup> 보청기의 혜택이 거의 없거나 또는 전혀 없는 이러한 문제는 성인 환자에서 증폭의 수용이 저조한 큰 이유로 추정된다.<sup>7,47)</sup> Cone-Wesson 등<sup>68)</sup>은 보청기를 처방받은 29명의 ANSD 환자 중 14명(48%)은 실제로 보청기 착용을 중단하였음을 확인하였는데, 이는 보청기(증폭)의 혜택이 거의 없거나 전혀 없다는 것을 의미한다. 반면에 3명의 환자(10%)는 청각역치 및 말지각능력이 향상됨을 관찰할 수 있었고, 5명(17%)은 측정할 수 있는 지각적 혜택이 존재하지 않음에도 불구하고 역치의 향상이 입증된 중간 정도(intermediate situation)였다고 보고하였다. 반면, Rance 등<sup>30)</sup>은 보청기를 장착시킨 ANSD 아동의 50%에서 개방형 말 지각 능력이 유의하게 향상되었으며, 말지각능력의 향상은 사건관련피질전위(cortical event-related potentials)와 상관관계가 있음을 증명하였다.

일부 청각전문가는 감각신경성 청력손실을 가진 다

른 사례에서와 같이 환자의 행동학적 여치에 따라 적절한 이득 및 주파수 처방법으로 보청기를 통한 청취력의 회복을 권장한다.<sup>69)</sup> ANSD를 가진 아동에서 보청기의 증폭 수준은 유아용 표준 적합 지침서에 의거하여 순음 청각역치에 따라 전체 주파수의 이득을 처방하는 알고리즘을 이용하여 적합시켜야 한다.<sup>70)</sup> ANSD를 가진 아동에서 청성뇌간반응은 순음청각역치를 추정하는데 사용하지 못하며 발달지연을 동반하고 있는 아동의 경우 행동학적 청각역치를 측정하는데 어려움 때문에 보청기의 적합은 지연될 수도 있다. ANSD 환자에게 신뢰할 수 있는 행동학적 청각검사결과를 얻지 못하는 경우 가족과 조기중재자가 이를 매우 걱정스럽게 생각한다면 검증방법(예, unaided와 aided conditions에서 아동의 반응 비교)을 이용하는 동시에 이러한 걱정과 행동관찰청력검사를 기반으로 보청기 적합을 시작해야 한다고 권고하고 있다.<sup>43)</sup>

Zeng 등<sup>24)</sup>은 보청기를 통해 저주파수 음향정보를 제거하거나 또는 고주파수 음향정보를 강조함으로써 ANSD로 진단된 환자가 공통적으로 가지고 있는 시간 처리능력의 결함을 보상할 수 있으며, 시간처리능력의 저하 때문에 진폭의 압축은 피해야 하며 선형 증폭방식의 보청기를 고려해야 한다고 제안하였다. 또 다른 방법으로 시간적 변조(temporal modulations)의 진폭을 확장하는 방법을 제안하였는데, 압축 해제시간을 느린 속도로 조정하는 경우 시간변조의 진폭 차이를 더 크게 할 수 있다. 이와 같이 향상된 진폭 차이는 자음 및 모음 지각에 대한 두드러진 단서를 제공하는데 도움을 주며 발생시간(voice onset time), 파열(burst), 전이(transitions)와 같은 화행(speech events)에 대한 지각을 향상시키고 신호대잡음비를 극대화 시키는데 유용하다.<sup>71-73)</sup> 추가적으로 저주파수 신호를 필터링을 통해 걸러내거나 또는 주파수 전위(frequency transposition)를 통해 고주파수 영역으로 이동시키는 방법<sup>71)</sup> 및 시간적 포락선 향상(temporal envelope enhancement)<sup>74)</sup> 시키는 방법이 있다. ANSD를 가진 영유아 및 아동에서 유의하게 나타날 수도 있다.

ASND를 가진 일부 영유아 및 아동은 회복될 수도 있으며, 청각 기능이 유의하게 향상될 수도 있다.<sup>64,75)</sup> 따라서 증폭을 필요에 따라 조정하고 변경하기 위해 청성뇌

간반응 및 행동반응 청력검사를 통해 청각기능을 주의 깊게 관찰해야 한다.<sup>77)</sup> 물론 보청기 적합만으로는 최종이 아니며 성공적인 보청기 적합을 위해서는 진단서 연령, 치료 방법, 기술 및 보청기 사용의 규칙성(규칙적인 보청기 사용), 적절한 재활 및 언어치료 프로그램, 가족 참여, 아동의 동반 질환 또는 발달 지체 등의 다양한 요인을 전체적으로 고려해야 한다.

ANSD를 가진 일부 아동의 경우 인지 장애가 추가적으로 존재할 수 있는데, 이러한 인지장애는 여치 결정의 과정을 더 복잡하고 어렵게 한다. 따라서 증폭은 신뢰할 수 있는 행동반응 청각역치를 얻을 수 있을 때까지 연기될 수도 있다. 이것은 증폭의 지연을 초래하고 음성 신호에 대한 적절한 청취력이 없는 상태로 지내는 시간을 더욱 증가시킬 수 있다.

가정 또는 학교에서 주파수 변조 시스템의 사용은 위험성이 낮으며, 신호대잡음비를 향상시키는 잠재적 이점을 가지고 있고 최소 증폭 수준에서 생존해 있는 외유모 세포에게 최소 위험을 제공할 수 있다. 그러므로 ASND 아동에게 기존의 증폭을 제공하는 것은 아직 확인되지 않았지만 일부 환자에게 혜택을 줄 수도 있기 때문에 말 명료도를 향상시키거나 또는 인공와우 이식 전 단계의 관리 방법으로 정당화될 수 있다.<sup>46)</sup>

### Cochlear implants

ASND는 탈수초화 및 축삭 손상 과정에서 부차적으로 신경 변성이 발생될 수있기 때문에 초기에는 인공와우 이식이 ASND 환자에게 도움이 되지 못할 것이라 생각했었다. 그러나 쥐의 탈수초화된 신경(demyelinated nerves)에 대한 전기자극으로 청성뇌간반응의 파형을 측정할 수 있었기 때문에 인공와우 이식이 ASND의 효과적인 중재방법이라는 생각을 가지게 하였다.<sup>77)</sup> 또한 신경섬유를 전기적으로 자극하는 경우가 음향적으로 자극하는 경우보다 방전율(discharge rate)과 최대 속도 모두 증가하는 것으로 밝혀졌다. 또한 전기자극에 대한 신경반응 시간은 음향 자극보다 좀 더 정확하고 반복성을 가지고 있는 것으로 나타났다.<sup>50)</sup> 최근 연구에서는 ANSD를 가진 대부분의 아동이 인공와우 이식으로 혜택을 받고 있는 것으로 밝혀졌다.<sup>64,78,79)</sup>

따라서 적절한 증폭에도 불구하고 여전히 말언어 발

달의 진전이 저조한 경우, 인공와우 이식을 고려해야 한다.<sup>76,80</sup> 인공와우 이식은 ANSD 아동의 손상된 청각정보 처리능력을 회복시킬 수 있는 최후의 중재방법이다.<sup>80</sup> 사실상, ANSD의 관리에 있어 인공와우 이식의 장점에 대한 증거가 더욱 많아지고 있다. 1세경 순음청각 역치를 기반으로 고도의 감각신경성청력손실로 진단된 아동은 인공와우의 대상자가 될 수 있다. 보청기와 달리 인공와우는 고도 감각신경성 청력손실 환자에게 말소리 대역의 모든 주파수 전반에 대한 청취력을 제공할 수 있는 가능성을 가지고 있으며,<sup>81,82</sup> 일부 아동에서는 연령 일치 또래 집단의 능력에 상응하는 언어능력을 보유하게 할 가능성이 있다.<sup>83-85</sup> 많은 연구에서 ANSD와 감각신경성 청력손실을 가진 아동의 인공와우 이식 후 수행력은 비슷하게 나타났다.<sup>71,86</sup> 이러한 증거를 바탕으로 인공와우 이식은 청신경병증을 치료할 수 있는 중재 방법이라고 주장하고 있다. 일부 연구자들은 ANSD를 가진 아동의 경우 순음역치에 관계없이 인공와우 이식 대상자가 될 수 있다고 권고하고 있으며,<sup>1,86</sup> 이는 음향 자극과 달리 신경의 비동기증을 가진 아동의 신경 동기성을 증가시키고 말지각을 향상시키는 전기자극의 혜택을 기반으로 하고 있다.<sup>50</sup> 이러한 주장은 신경에서 기인하는 기능장애를 가진 환자에서 인공와우 이식은 말 및 언어 능력을 향상시킬 수 있다는 다양한 연구가 뒷받침하고 있다.<sup>87,88</sup>

그러나 ANSD로 진단받고 인공와우를 장착한 아동의 전반적인 말 및 언어결과는 일정하지 않다. 인공와우를 통해 혜택을 받은 아동도 있고 그렇지 않은 아동도 있다. 일부 연구에서는 인공와우 이식 후 수행력이 저조하거나 다양하게 나타났는데, 이는 병변 위치 때문이었다.<sup>89,90</sup> 따라서 병인은 인공와우 사용이 말 및 언어의 혜택으로 이어지는지를 판단하는 요인일 가능성이 높다. 특히 일부 ANSD 환자는 청각전정신경이 비정상적이거나 또는 결손되어 있기 때문에,<sup>56</sup> 인공와우 이식을 고려할 경우 자기공명영상 검사를 통해 청신경의 상태를 반드시 평가해야 한다. 또한 ANSD로 진단된 환자에서 흔하게 관찰할 수 있는 동반질환<sup>91</sup>은 아동의 말 언어 발달을 지연시킬 수도 있다. 그러나 비증후군성 열성(non-syndromic recessive) ANSD 환자<sup>92</sup>의 경우 인공와우 이식을 통해 적절한 도움을 받을 수 있다. 예를

들어, OTOF 유전자 돌연변이처럼 신경연접부위 전 단독 질환(isolated presynaptic disorder)으로 인해 심도 청력손실을 가지고 있는 ANSD 아동의 경우 인공와우 이식은 만족스런 결과를 얻을 수 있었으며,<sup>93</sup> 이식 받은 아동의 수술 후 임상적 반응 및 전기생리학적 검사는 매우 좋은 것으로 보고되었다.<sup>94,95</sup>

전기유발 청성뇌간반응과 같은 술중 전기생리학적 측정은 ANSD 아동의 인공와우 수술의 결과를 예측하기 위해 사용할 수도 있다.<sup>96</sup> 정원창 전기와우도검사(round-window electrocochleograms)에서 비정상적인 파형을 보이는 인공와우 이식 대상자에서 술중 전기유발 청성뇌간반응의 파형이 정상적으로 나타난 경우 또래 집단의 감각신경성 청력손실로 인한 인공와우 이식대상자보다 술 후 1년 및 2년경 어음지각점수가 더 좋은 것으로 나타났다. 그러나 술중 전기유발 청성뇌간반응의 파형이 비정상적으로 나타난 경우 인공와우 이식 아동의 어음지각점수는 유의하게 나쁜 점수를 나타내었다.<sup>96</sup> 비정상적인 전기와우도 파형을 가진 아동의 25% 정도는 술중 전기유발 청성뇌간반응의 파형에서도 비정상적으로 나타나기 때문에 사실상 아직 정확하게 규명되지는 않았으나 진정한 의미의 신경병증을 경험하고 있는 것 같아 보인다. 반면, 전기와우도의 비정상적 파형을 가진 대부분 환자(75%)의 외유모세포는 기저막을 부적절하게 동조시켜 잔존하고 있는 내유모세포의 출력을 비동기화 시킨다.<sup>97</sup> 이와 같이 전기와우도는 비정상이지만 술중 전기유발 청성뇌간반응은 정상에 속하는 소아 인공와우 대상자가 대조집단보다 수행력이 우수하다는 연구 결과는 상위 대뇌피질영역은 부정적인 영향을 받지 않는다는 것을 제안하고 있다.

그러나 인공와우 이식 전 ANSD의 경과 변동을 반드시 고려해야만 한다. 사실, ANSD를 가진 영아 인공와우 이식대상자의 청각 시스템의 성숙과정은 여전히 진행되고 있을 수도 있기 때문에,<sup>75,98</sup> 인공와우 이식은 아동에게 자연적으로 유용한 청력레벨로 회복될 수 있는 적절한 기회를 효율적으로 제공해주지 못할 수도 있다.<sup>80</sup> 따라서 인공와우 이식은 아동의 보청기 착용 후 말지각 능력 뿐 아니라<sup>50</sup> 추가적인 반복 측정을 통해 ANSD가 지속적으로 존재하고 있다고 입증되었고 아동의 행동학적 청력검사결과를 신뢰할 수 있는 경우<sup>76</sup>에 한하여

치료방법 중 하나로 고려해야 한다. 또한 고심도 청력손실을 가진 ANSD 아동의 경우 인공와우 이식 대상으로 고려하는 것이 합리적인 선택처럼 보일 수도 있지만, 상당수의 환자는 청력손실의 정도가 이보다 더 낮다. 이러한 아동들의 인공와우 이식대상자 선정은 수초성 질환 및 신경병증 등의 동반질환 뿐 아니라 술전 전기생리학 적 측정결과(사건관련전위, 와우감각전기자극검사, 전기와우도 등)를 포함하여 신중하게 평가해야 할 것이다.

인공와우 이식 후 어음처리기의 프로그래밍은 청각 전문가가 담당해야 하며, 아동의 상태에 따라 개별적으로 조정해야 한다. 즉 내유모세포 기능장애로 인해 발생한 ANSD 환자는 감각신경성 청력손실을 가진 아동과 유사한 형태의 프로그래밍으로 성공할 가능성이 높지만, 신경 비동기성으로 인해 발생한 ANSD 환자의 경우 말 지각을 최적화시키기 위해 다른 프로그래밍 전략이 필요할 수도 있기 때문에<sup>61)</sup> 개별적인 접근전략이 필요하다. 따라서 대부분의 아동은 인공와우 프로그래밍 소프트웨어의 기본 변수로 수행력이 좋을 수 있지만 일부 아동의 경우 프로그래밍 과정에서 다른 적합 고려사항을 조절해야 할 수도 있다. 이론적으로 인공와우의 전기신호는 청각경로 내의 동기화를 향상시킬 수 있으며,<sup>71)</sup> 현대의 인공와우는 대부분 불연속적이며 박동성인 신호를 생성하므로 신경활동의 동기화에 더욱 기여할 수 있을 것이므로,<sup>99)</sup> ANSD 환자의 시간적 처리능력을 개선시킬 수 있다. 실제로 술전, 술중, 술후 유발전위는 ANSD 환자의 청각경로 중 다양한 수준에서 신경 동시성이 회복되는 것으로 나타났다.<sup>100)</sup> 또한 병변이 와우 내에 존재하는 경우(endocochlear origin) 나선신경절 신경세포의 직접적인 자극은 숫자적으로 감소되어 있는 내유모세포를 우회할 것이므로 청각기능을 향상시킬 것이다. 그러나 탈수초화된 섬유의 시간상수(time constants)는 탈수초화된 축삭의 종류 뿐 아니라 자극 방법에 따라 달라지고, 기능장애를 가진 청신경에 높은 자극율(stimulation rates)을 제시할 경우 전도성의 피로현상(conductivity fatigue)이 발생하여 예상보다 좋지 않은 결과를 초래할 수 있으므로<sup>101)</sup> 인공와우의 신호 처리전략에 주의해야 한다. 따라서 프로그래밍의 고려사항 중 한 가지는 자극율을 느리게 하는 것이다. 이 방법은 청신경 섬유의 불응기(refractory period)를 연장

시켜 연속적인 신경 동시성을 강화한다.<sup>61)</sup> 또 다른 중요한 매개 변수는 적절한 자극을 제공하기 위해 펄스 폭(pulse width)을 증가시킬 수 있지만, 이 주파수 및 시간 해상력이 저하되지 않도록 주의해야 한다.<sup>102)</sup>

또 다른 방법은 음량증가지각을 측정해보는 것이다. 그러나 일부 아동에서 소리에 대한 청각적 경험의 부족 또는 너무 어린 경우 이 방법을 시행할 수 없을 수도 있다. 이런 아동의 경우 음량을 척도화하고 전기역동범위를 최적화하기 위해 아주 작은 소리에서 큰 소리까지 다양한 강도의 소리에 해당하는 그림을 사용하는 방법이 유용할 것이다.<sup>103)</sup> 와우의 주파수 대응배열(tonotopic organization)의 복제를 목표로 하는 주파수 순서화(pitch ranking)의 장점을 최대한 활용하여 지각적으로 동일하게 들리는 일부 채널을 제거해야 한다. 마지막으로 아동이 더 많은 검사에 협조할 수 있고 집중할 수 있으며 청각전문가가 아동의 정보를 더 많이 파악하게 된 경우 가상채널(virtual channels)을 이용하는 어음처리전략을 사용할 수 있다.<sup>104)</sup> 이러한 모든 방법은 프로그래밍 소프트웨어를 통해 구현시킬 수 있지만, 기본 설정 값이 존재하지 않기 때문에 더 많은 시간과 노력이 필요하다.

보청기와 인공와우는 조용한 상황에서 신호의 청취력을 향상시킬 수 있지만, ANSD 환자는 여전히 소음 하에서 말을 이해하는데 심각한 어려움을 경험할 수 있다.<sup>10,105,106)</sup> 개인용 주파수 변조 시스템은 신호대 잡음비, 말 지각능력, 언어학습능력을 향상시키기 위해 단독 또는 보청기 및 인공와우와 결합시켜 사용할 수 있다.<sup>43)</sup>

## 결 론

ANSD는 내유모세포와 청각뇌간신경경로에 이르는 다양한 해부학적 위치의 기능저하를 발생시킬 수 있다. 일부 ANSD 환자는 청신경은 정상이지만, 내유모세포의 손상으로 인해 신경전달물질을 시냅스 간격으로 방출할 수 없거나 청각 신경연접부위의 결함으로 인한 신경 전 기능장애이지만, 일부 환자의 경우 청신경의 탈수초화와 같은 신경성 기능장애이다. ANSD는 환자의 시간처리능력을 심각하게 손상시키고 언어습득 과정을 위협에 빠뜨리게 하므로 정확한 진단이 가장 중요하며,

청성뇌간반응의 파형이 출현하지 않거나 또는 심각하게 비정상적으로 나타나는 환자에서 이음향방사와 와우 전위를 함께 측정해야 한다. 그러나 ANSD 환자의 병변 위치를 정확하게 진단할 수 있는 청각학적 검사도구는 현재 존재하지 않기 때문에 유전자 검사와 철저한 병력(case history) 조사는 ANSD와 관련된 근본적인 병리 현상을 이해하는데 도움을 줄 것이다.

이 질환을 가진 환자의 관리는 시기 적절해야 하며 청각학적 및 비청각학적인 상황을 고려하여 개별화되어야 한다. 특히 환자의 기능적 결함 및 고유의 요구 사항을 고려하여 접근해야 하며, 청각역치 및 말지각 능력, 의사소통 기능을 주기적으로 감시하여 진전상황에 따라 관리 계획을 수정해야 한다. 보청기의 경우 안정성 문제 등으로 유보하지는 의견도 있지만, 일부 집단에서는 현재까지 확인되지 않은 혜택을 받을 수 있을 것으로 생각되기 때문에 말 명료도를 증가시키거나 인공와우 이식 전 단계에서 중재의 한 방법으로서 정당화 될 수 있다. 그러나 아동의 청각적 의사소통의 진전 상황을 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 인공와우 이식은 청각 경로 내의 동기화를 향상시켜 청각정보처리능력의 손상을 회복시키기 위한 수단이지만 인공와우 이식 대상자 선정은 신중해야 하며, 잠재적인 동반질환 및 술 후 예상 결과를 예측할 수도 있는 전기생리학적 측정결과를 고려해야 한다.

중심 단어 : 청각신경병성 스펙트럼 장애 · 와우 전위 · 이음향방사 · 청성뇌간반응 · 보청기 · 인공와우.

## REFERENCES

- 1) Hayes D, Sininger YS. *Guidelines for Identification and management of infants and children with auditory neuropathy spectrum disorder. Guidelines Development Conference, International Newborn Hearing Screening Conference. Lake Como, Italy;2008.*
- 2) Sininger YS, Oba S. *Patients with auditory neuropathy: who are they and what can they hear? In: Auditory Neuropathy: a new perspective on hearing disorders. Sininger YS, Starr A, editors. San Diego, CA: Singular Hompson Learning;2001. p.15-35.*
- 3) Kirkim G, Serbetcioglu B, Erdag TK, Ceryan K. *He frequency of auditory neuropathy detected by universal newborn hearing screening program. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72(10):1461-9.*
- 4) Roush P, Frymark T, Venediktov R, Wang B. *Audiologic*

*management of auditory neuropathy spectrum disorder in children: a systematic review of the literature. Am J Audiol 2011;20(2):159-70.*

- 5) Berlin CI, Hood LJ, Morlet T, Wilensky D, John PS, Montgomery E, et al. *Absent or elevated middle ear muscle reflexes in the presence of normal otoacoustic emissions: a universal finding in 136 cases of auditory neuropathy/dys-synchrony. J Am Acad Audiol 2005;16(8): 546-53.*
- 6) Berlin CI, Morlet T, Hood LJ. *Auditory neuropathy/dys-synchrony: its diagnosis and management. Pediatr Clin North Am 2003;50(2):331-40.*
- 7) Starr A, Picton TW, Sininger YS, Hood LJ, Berlin CI. *Auditory neuropathy. Brain 1996;119(3):741-53.*
- 8) Rapin I, Gravel J. *Auditory neuropathy: physiologic and pathologic evidence calls for more diagnostic specificity. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2003;67(7):707-28.*
- 9) Berlin CI, Bordenon J, John PS, Wilensky D, Hurley A, Kluka E, et al. *Reversing click polarity may uncover auditory neuropathy in infants. Ear Hear 1998;19(1):37-47.*
- 10) Kraus N, Bradlow AR, Cheatham MA, Cunningham J, King CD, Koch DB, et al. *Consequences of neural asynchrony: a case of auditory neuropathy. J Assoc Res Otolaryngol 2000;1(1):33-45.*
- 11) Starr A, Sininger YS, Nguyen T, Michalewski HJ, Oba S, Abdala C. *Cochlear receptor (microphonic and summing potentials, otoacoustic emissions) and auditory pathway (auditory brain stem potentials) activity in auditory neuropathy. Ear Hear 2001;22(2):91-9.*
- 12) Berlin CI, Hood LJ, Rose K. *On renaming auditory neuropathy as auditory dys-synchrony. Audiology Today 2001;13:15-7.*
- 13) Harrison RV. *An animal model of auditory neuropathy. Ear Hear 1988;19(5):355-61.*
- 14) Starr A, Isaacson B, Michalewski HJ, Zeng FG, Kong YY, Beale P, et al. *A dominantly inherited progressive deafness affecting distal auditory nerve and hair cells. J Assoc Res Otolaryngol 2004;5(4):411-26.*
- 15) McMahon CM, Patuzzi RB, Gibson WP, Sanli H. *Frequency-specific Electrocochleography indicates that pre-synaptic and postsynaptic mechanisms of auditory neuropathy exist. Ear Hear 2008;29(3):314-25.*
- 16) Starr A, Michalewski HJ, Zeng FG, Fujikawa-Brooks S, Linthicum F, Kim CS, et al. *Pathology and physiology of auditory neuropathy with a novel mutation in the MPZ gene (Tyr145→Ser). Brain 2003;126(Pt 7):1604-19.*
- 17) Amatuzzi M, Liberman MC, Northrop C. *Selective inner hair cell loss in prematurity: a temporal bone study of infants from a neonatal intensive care unit. J Assoc Res Otolaryngol 2011;12(5):595-604.*
- 18) Starr A, Picton TW, Kim R. *Pathophysiology of auditory neuropathy. In: Auditory Neuropathy: a new perspective on hearing disorders. Sininger YS, Starr A, editors. San Diego, CA: Singular Hompson Learning;2001. p.67-81.*
- 19) Starr A, Sininger YS, Pratt H. *The varieties of auditory*

- neuropathy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2000;11(3):215-30.
- 20) Buchman CA, Roush PA, Teagle HFB, Brown CJ, Zdan-ski CJ, Grose JH. Auditory neuropathy characteristics in children with cochlear nerve deficiency. *Ear Hear* 2006;27(4):399-408.
  - 21) Berlin CI, Hood LJ, Morlet T, Wilensky D, Li L, Mattingly KR, et al. Multi-site diagnosis and management of 260 patients with auditory neuropathy/dys-synchrony (auditory neuropathy spectrum disorder). *Int J Audiol* 2010;49(1):30-43.
  - 22) Starr A, Sininger YS, Winter M, Derebery MJ, Oba S, Michalewski HJ. Transient deafness due to temperature-sensitive auditory neuropathy. *Ear Hear* 1998;19(3):169-79.
  - 23) Varga R, Avenarius MR, Kelley PM, Keats BJ, Berlin CI, Hood LJ, et al. OTOF mutations revealed by genetic analysis of hearing loss families including a potential temperature sensitive auditory neuropathy allele. *J Med Genet* 2006;43(7):576-81.
  - 24) Zeng FG, Kong YY, Michalewski HJ, Starr A. Perceptual consequences of disrupted auditory nerve activity. *J Neurophysiol* 2005;93(6):3050-63.
  - 25) Michalewski HJ, Starr A, Nguyen TT, Kong YY, Zeng FG. Auditory temporal processes in normal-hearing individuals and in patients with auditory neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2005;116(3):669-80.
  - 26) Rance G, McKay C, Grayden D. Perceptual characterization of children with auditory neuropathy. *Ear Hear* 2004;25(1):34-46.
  - 27) Glowatzki E, Fuchs PA. Transmitter release at the hair cell ribbon synapse. *Nat Neurosci* 2002;5(2):147-54.
  - 28) Cardon G, Campbell J, Sharma A. Plasticity in the developing auditory cortex: evidence from children with sensorineural hearing loss and auditory neuropathy spectrum disorder. *J Am Acad Audiol* 2012;23(6):396-411.
  - 29) Zeng FG, Oba S, Garde S, Sininger YS, Starr A. Temporal and speech processing deficits in auditory neuropathy. *Neuroreport* 1999;10(16):3429-35.
  - 30) Rance G, Cone-Wesson B, Wunderlich J, Dowell R. Speech perception and cortical event related potentials in children with auditory neuropathy. *Ear Hear* 2002;23(3):239-53.
  - 31) Rance G, Ryan MM, Carew P, Corben LA, Yiu E, Tan J, et al. Binaural speech processing in individuals with auditory neuropathy. *Neuroscience* 2012;226:227-35.
  - 32) Gabr TA. Mismatch negativity in auditory neuropathy/auditory dys-synchrony. *Audiological Medicine* 2011;9(3):91-7.
  - 33) Wilson RH. Development of a speech-in-multiple-babble paradigm to assess word-recognition performance. *J Am Acad Audiol*. 2003;14(9):453-70.
  - 34) World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF*. Geneva, Switzerland;2001.
  - 35) Stebbins WC, Hawkins JE Jr, Johnson LG, Moody DB. Hearing thresholds with outer and inner hair cell loss. *Am J Otolaryngol* 1979;1(1):15-27.
  - 36) Kim DH, Goh EK, Woo CK, Mun MJ, Kong SK, Chon KM. Significance of Transiently Evoked Otoacoustic Emission as a Prognostic Indicator in Sudden Deafness. *J Clinical Otolaryngol* 2009;20:28-33.
  - 37) Dallos P. Some electrical circuit properties of the organ of Corti: I. Analysis without reactive elements. *Hear Res* 1983;12(1):89-119.
  - 38) Goh EK. Clinical application of electrocochleography. *J Clinical Otolaryngol* 1996;7:308-15.
  - 39) Lightfoot G. *Guidelines for Cochlear Microphonic Testing version 2.0. referred from the newborn hearing screening programme (NHSP)*. NHSP Clinical Group; 2011. Retrieved from [https://www.thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2015/02/CM\\_Guidance\\_v2\\_2109111.pdf](https://www.thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2015/02/CM_Guidance_v2_2109111.pdf).
  - 40) Park WK, Lee YM, Heo KW, Kim JR. Auditory Brainstem Response in Normal Hearing Patients with Tinnitus. *J Clinical Otolaryngol* 2015;26:202-7.
  - 41) Stapells DR, Gravel JS, Martin BA. Thresholds for auditory brainstem responses to tones in notched noise from infants and young children with normal hearing or sensorineural hearing loss. *Ear Hear* 1995;16(4):361-71.
  - 42) Stapells DR. Threshold estimation by the tone-evoked auditory brainstem response: A literature meta-analysis. *Can J Speech Lang Pathol Audiol* 2000;24(2):74-83.
  - 43) Feirn R (editor), Sutton G, Parker G, Sirimanna T, Lightfoot G, Wood S. *Guidelines for the Assessment and Management of Auditory Neuropathy Spectrum Disorder in Young Infants version 2.2 referred from the newborn hearing screening programme(NHSP)*. NHSP Clinical Group; 2013. Retrieved from [https://www.thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2015/02/ANSD\\_Guidelines\\_v\\_2-2\\_0608131.pdf](https://www.thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2015/02/ANSD_Guidelines_v_2-2_0608131.pdf).
  - 44) Sininger YS. Identification of auditory neuropathy in infants and children. In *Sem Hear* 2002;23(3):193-200.
  - 45) Starr A, Zeng FG, Michalewski HJ, Moser T. Perspectives on auditory neuropathy: disorders of inner hair cell, auditory nerve, and their synapse. In *The senses: A comprehensive reference, Vol 3, audition*. Basbaum AI, Kaneko A, Shepherd GM, Westheimer G, editors. San Diego, CA: Academic Press;2008. p.397-412.
  - 46) Rance G, Beer DE, Cone-Wesson B, Shepherd RK, Dowell RC, King AM, et al. Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear Hear* 1999;20(3):238-52.
  - 47) Deltenre P, Mansbach AL, Bozet C, Christiaens F, Barthelemy P, Paulissen D, et al. Auditory neuropathy with preserved cochlear microphonics and secondary loss of otoacoustic emissions. *Audiology* 1999;38(4):187-95.
  - 48) Abdala C, Sininger YS, Starr A. Distortion product otoacoustic emission suppression in subjects with auditory neuropathy. *Ear Hear* 2000;21(6):542-53.
  - 49) Santarelli R, Arslan E. Electrocochleography in auditory neuropathy. *Hear Res* 2002;170(1):32-47.
  - 50) Rance G. Auditory neuropathy/dys-synchrony and its

- perceptual consequences. *Trends Amplif* 2005;9(1):1-43.
- 51) Shi W, Ji F, Lan L, Liang SC, Ding HN, Wang H, et al. Characteristics of cochlear microphonics in infants and young children with auditory neuropathy. *Acta Otolaryngol* 2012;132(2):188-96.
- 52) Withnell RH. Brief report: the cochlear microphonic as an indication of outer hair cell function. *Ear Hear* 2001; 22(1):75-7.
- 53) Zimmerman-Phillips S, Robbins AM, Osberger MJ. Assessing cochlear implant benefit in very young children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000;185:42-3.
- 54) Carhart R, Tillman TW. Interaction of competing speech signals with hearing losses. *Arch Otolaryngol* 1970;91(3): 273-9.
- 55) Stredler-Brown A. Developing a treatment program for children with auditory neuropathy. In *Sem Hear* 2002;23 (3):239-49.
- 56) Roche JP, Huang BY, Castillo M, Bassim MK, Adunka OF, Buchman CA. Imaging characteristics of children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Otol Neurotol* 2010;31(5):780-8.
- 57) Wilmshurst JM, Ouvrier R. Hereditary peripheral neuropathies of childhood: an overview for clinicians. *Neuromuscul Disord* 2011;21(11):763-75.
- 58) Marrone N, Harris FP. A multifaceted living well approach to the management of hearing loss with adults and their frequent communication partners. *SIG 7 Perspectives on Aural Rehabilitation and Its Instrumentation* 2012;19(1):5-14.
- 59) Yoshinaga-Itano C. Early identification, communication modality, and the development of speech and spoken language skills: patterns and considerations. In: *Advances in the spoken language of deaf and hard-of-hearing children*, Marschark M, Spencer PE, editors. New York, NY: Oxford University Press;2006. p.298-327.
- 60) Bagatto MP, Moodie ST, Malandrino AC, Richert FM, Clench DA, Scollie SD. The University of Western Ontario Pediatric Audiological Monitoring Protocol (UWO PedAMP). *Trends Amplif* 2011;15(1):57-76.
- 61) Pelosi S, Rivas A, Haynes DS, Bennett ML, Labadie RF, Hedley-Williams A, et al. Stimulation rate reduction and auditory development in poorly performing cochlear implant users with auditory neuropathy. *Otol Neurotol* 2012; 33(9):1502-6.
- 62) Sharma A, Cardon G, Henion K, Roland P. Cortical maturation and behavioral outcomes in children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Int J Audiol* 2011; 50(2):98-106.
- 63) American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007;120(4):898-921.
- 64) Madden C, Rutter M, Hilbert L, Greinwald JH Jr, Choo DI. Clinical and audiological features in auditory neuropathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(9): 1026-30.
- 65) Doyle KJ, Slinger YS, Starr A. Auditory neuropathy in childhood. *Laryngoscope* 1998;108(9):1374-7.
- 66) Lee JS, McPherson B, Yuen KC, Wong LL. Screening for auditory neuropathy in a school for hearing impaired children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;61(1):39-46.
- 67) Hood LJ. Auditory neuropathy: what is it and what can we do about it?. *Hear J* 1998;51(8):10-2.
- 68) Cone-Wesson B, Rance G, Slinger YS. Amplification and rehabilitation strategies for patients with auditory neuropathy. In: *Auditory Neuropathy: a new perspective on hearing disorders*. Slinger YS, Starr A, editors. San Diego, CA: Singular Houpson Learning;2001. p.233-50.
- 69) Hayes D. Diagnosis and management of pediatric auditory neuropathy. *Starkey Audiology Series* 2009;1(2):1-4.
- 70) Ching T, Galaster J, Grimes A, Johnson C, Lewis D, McCreery R, et al. Clinical practice guidelines: Pediatric amplification. Reston, VA: American Academy of Audiology;2013. Retrieved from <http://galster.net/wp-content/uploads/2013/07/AAA-2013-Pediatric-Amp-Guidelines.pdf>.
- 71) Zeng FG, Liu SL. Speech perception in individuals with auditory neuropathy. *J Speech Lang Hear Res* 2006;49(2): 367-80.
- 72) Rance G, Barker EJ, Sarant JZ, Ching TY. Receptive language and speech production in children with auditory neuropathy/dyssynchrony type hearing loss. *Ear Hear* 2007;28(5):694-702.
- 73) Spirakis S. Auditory Neuropathy Spectrum Disorder and Hearing Aids: Rethinking Fitting Strategies. *Hearing Review* 2011;18(11):28-33.
- 74) Narne VK, Vanaja C. Speech identification and cortical potentials in individuals with auditory neuropathy. *Behav Brain Funct* 2008;4:15.
- 75) Psarommatas I, Riga M, Douros K, Koltsidopoulos P, Douniadakis D, Kapetanakis I, et al. Transient infantile auditory neuropathy and its clinical implications. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(9):1629-37.
- 76) Attias J, Raveh E. Transient deafness in young candidates for cochlear implants. *Audiol Neurootol* 2007;12(5): 325-33.
- 77) Zhou R, Abbas PJ, Assouline JG. Electrically evoked auditory brainstem response in peripherally myelin-deficient mice. *Hear Res* 1995;88(1):98-106.
- 78) Shallop JK, Peterson A, Facer GW, Fabry LB, Driscoll CL. Cochlear implants in five cases of auditory neuropathy: postoperative findings and progress. *Laryngoscope* 2001;111(4):555-62.
- 79) Rance G, Barker EJ. Speech and language outcomes in children with auditory neuropathy/dys-synchrony managed with either cochlear implants or hearing aids. *Int J Audiol* 2009;48(6):313-20.
- 80) Madden CI, Hilbert L, Rutter M, Greinwald J, Choo D. Pediatric cochlear implantation in auditory neuropathy. *Otol Neurotol* 2002;23(2):163-8.
- 81) Baudhuin JI, Cadieux J, Firszt JB, Reeder RM, Maxson JL. Optimization of programming parameters in children with the advanced bionics cochlear implant. *J Am Acad*

- Audiol* 2012;23(5):302-12.
- 82) Firszt JB, Holden LK, Skinner MW, Tobey EA, Peterson A, Gaggl W, et al. Recognition of speech presented at soft to loud levels by adult cochlear implant recipients of three cochlear implant systems. *Ear Hear* 2004;25(4):375-87.
  - 83) Hammes DM, Novak MA, Rotz LA, Willis M, Edmondson DM, Thomas JF. Early identification and cochlear implantation: critical factors for spoken language development. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2002;189:74-8.
  - 84) Leigh J, Dettman S, Dowell R, Briggs R. Communication development in children who receive a cochlear implant by 12 months of age. *Otol Neurotol* 2013;34(3):443-50.
  - 85) Nicholas JG, Geers AE. Will they catch up? The role of age at cochlear implantation in the spoken language development of children with severe to profound hearing loss. *J Speech Lang Hear Res* 2007;50(4):1048-62.
  - 86) Jeong SW, Kim LS, Kim BY, Bae WY, Kim JR. Cochlear implantation in children with auditory neuropathy: outcomes and rationale. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007;558:36-43.
  - 87) Breneman AI, Gifford RH, Dejong MD. Cochlear implantation in children with auditory neuropathy spectrum disorder: Long-term outcomes. *J Am Acad Audiol* 2012;23(1):5-17.
  - 88) Peterson A, Shallop JK, Driscoll C, Breneman A, Babb J, Stoeckel R, et al. Outcomes of cochlear implantation in children with auditory neuropathy. *J Am Acad Audiol* 2003;14(4):188-201.
  - 89) Postelmans JT, Stokroos RJ. Cochlear implantation in a patient with deafness induced by Charcot-Marie-Tooth disease (hereditary motor and sensory neuropathies). *J Laryngol Otol* 2006;120(6):508-10.
  - 90) Leigh J, Rance G, Dettman S, Dowell R. Cochlear implant outcomes for children with auditory neuropathy spectrum disorder. *SIG 9 Perspectives on Hearing and Hearing Disorders in Childhood* 2009;19(2):75-84.
  - 91) Uus K, Young A, Day M. Auditory neuropathy spectrum disorder in the wider health 580 context: Experiences of parents whose infants have been identified through newborn hearing programme. *Int J Audiol* 2012;51(3):186-93.
  - 92) Varga R, Kelley PM, Keats BJ, Starr A, Leal SM, Cohn E, et al. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet* 2003;40(1):45-50.
  - 93) Rodriguez-Ballesteros M, del Castillo FJ, Martin Y, Moreno-Pelayo MA, Morera C, Prieto F, et al. Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the otoferlin gene (OTOF). *Hum Mutat* 2003;22(6):451-6.
  - 94) Rouillon I, Marcolla A, Roux I, Marlin S, Feldmann D, Couderc R, et al. Results of cochlear implantation in two children with mutations in the OTOF gene. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(4):689-96.
  - 95) Gallo-Terán J, Morales-Angulo C, Sánchez N, Manrique M, Rodríguez-Ballesteros M, Moreno-Pelayo MA, et al. Auditory neuropathy due to the Q829X mutation in the gene encoding otoferlin (OTOF) in an infant screened for newborn hearing impairment. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006;57(7):333-5.
  - 96) Gibson WP, Sanli H. Auditory neuropathy: an update. *Ear Hear* 2007;28(Suppl. 2):102S-6.
  - 97) Gibson WP, Graham JM. Editorial: 'auditory neuropathy' and cochlear implantation-myths and facts. *Cochlear Implants Int* 2008;9(1):1-7.
  - 98) Aldosari M, Mabie A, Husain AM. Delayed visual maturation associated with auditory neuropathy/dyssynchrony. *J Child Neurol* 2003;18(5):358-61.
  - 99) Berlin CI. Auditory neuropathy: using OAEs and ABRs from screening to management. *In Sem Hear* 1999;20(4):307-14.
  - 100) Shallop JK, Jin SH, Driscoll CL, Tibesar RJ. Characteristics of electrically evoked potentials in patients with auditory neuropathy/auditory dys-synchrony. *Int J Audiol* 2004;43(Suppl. 1):S22-7.
  - 101) Stephanova DI, Daskalova M. Excitability properties of normal and demyelinated human motor nerve axons. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004;44(3):147-52.
  - 102) Teagle HFB, Finley HDR, Park WJS, Strader BC. A Different Approach to Programming Advanced Bionics 90k Recipients: Return to Traditional Methods and Concepts. *In 13th Symposium on Cochlear Implants in Children. Chicago, IL.;2011.*
  - 103) Pearce W, Golding M, Dillon H. Cortical auditory evoked potentials in the assessment of auditory neuropathy: two case studies. *J Am Acad Audiol* 2007;18(5):380-90.
  - 104) Raveh E, Buller N, Badrana O, Attias J. Auditory neuropathy: clinical characteristics and therapeutic approach. *Am J Otolaryngol* 2007;28(5):302-8.
  - 105) Rance G, Barker E, Mok M, Dowell R, Rincon A, Garratt R. Speech perception in noise for children with auditory neuropathy/dys-synchrony type hearing loss. *Ear Hear* 2007;28(3):351-60.
  - 106) Shallop JK. Auditory neuropathy/dys-synchrony in adults and children. *In Sem Hear* 2002;23(03):215-24.