



Changes in Structure and Connectivity of Auditory Cortex in Patients with Unilateral Hearing Loss

Ja Hee Kim^{1,2}, Hyo-Jeong Lee^{1,2}

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

²Laboratory of Brain & Cognitive Sciences for Convergence Medicine, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Received: March 25, 2024

Revised: April 24, 2024

Accepted: April 25, 2024

Correspondence:

Ja Hee Kim, PhD

Department of

Otorhinolaryngology-Head and

Neck Surgery, Hallym University

Sacred Heart Hospital, 22

Gwanpyeong-ro 170beon-gil,

Dongan-gu, Anyang 14068, Korea

Tel: +82-31-380-3794

Fax: +82-31-380-3860

E-mail: jahee12@hallym.or.kr

The purpose of this study was to investigate cortical structural and connectivity changes in the auditory system due to the absence of unilateral input signals from the hearing-impaired ear in patients with unilateral hearing loss. Twenty-seven patients who have severe to profound unilateral hearing loss participated. T-1 images were acquired to calculate the normalized cortical volume (nCv), and seed-based connectivity analysis was performed. It was shown that the nCv of Te 3.0 was decreased in the left unilateral hearing loss (LUHL). In LUHL group, a significant structural correlation was observed between region of interests (ROIs) within the auditory cortices of bilateral hemispheres, while right unilateral hearing loss (RUHL) group showed significant correlation between thalamus and auditory cortical regions. We proposed that cortical structural reorganization in unilateral hearing loss patients, that is different by deafness side. These results are expected to be related to individual binaural hearing performance in unilateral hearing loss.

Key Words: Auditory cortex, Cortical reorganization, Cortical volume, Structural connectivity, Unilateral hearing loss.

INTRODUCTION

일측성 난청(unilateral hearing loss, UHL)은 좌측과 우측 말초 청각계의 비대칭적 청력손실을 의미하며 이는 결과적으로 중추 청각피질에 불균형적인 청각 정보가 제공됨을 의미한다. 일측성 난청은 경우에 따라 다르게 정의되지만, Cozad(1976)의 연구에 따르면 일측 귀는 정상 청력역치(pure tone average [PTA] \leq 25 dB hearing level [HL])이고, 반대측의 귀는 고심도(severe to profound, PTA \geq 70 dB HL)의 청력역치를 기준으로 정의하였다. 이러한 청력손실은 비대칭적 청각 정보로 인하여 청각처리 능력의 변화뿐만 아니라, 그로 인한 중추 청각계(central auditory system)의 변화 또한 확인할 수 있는 모델로 높은 연구적 가치를 갖는다.

일측성 난청은 비대칭적 청각 정보로 인하여 중추 청각계의 기능적 재조직화(functional reorganization)를 야기시킨다. 양측 귀가 정상 청력인 경우, 해부학적으로 뇌간 단계에서 대측

으로 교차되어 있어, 일측 귀에 대한 청각자극은 자극 귀의 동측 청각피질보다는 교차를 통해 대측 청각피질의 경로가 더 강화되어 있다(Hine et al., 2008; Ponton et al., 2001). 그러나 일측성 난청군과 같이 비대칭적 청력을 갖는 경우 말초 청각계뿐만 아니라 중추 청각계에서 또한 청각 정보의 불균형이 일어난다. 이러한 결과는 일측성 난청을 대상으로 한 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance image, fMRI)이나 전기생리학(electrophysiology) 검사를 통해 대뇌의 기능적 변화에 대한 연구들이 보고되었다. 일측성 난청에서 건측 귀에 소리 자극을 주게 되면 건청인과 다른 양상을 보이는데 자극 귀의 대측 청각피질과 더불어 동측 청각피질의 활성화도 또한 증가되어 양측 청각피질의 대칭적인 활성도를 보이며 건청인에서 보이는 비대칭적 활성화도와 확연한 차이가 관찰되었다(Bilecen et al., 2000; Scheffler et al., 1998; Vasama et al., 1995). 이러한 뇌의 기능적 재조직화는 아동뿐만 아니라 성인에서도 관찰되었으며, 일측성 난청 발병 후 몇 주부터 몇 년까지도 지속됨이 확인되었다(Li et al., 2022; Li et al., 2023; Xu et al., 2016).

청각피질의 기능적 재조직화는 난청 귀에 따라 대뇌의 기능적 변화가 다르게 나타났으며, 청각유발전위(auditory evoked

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

potential)를 측정하였을 때 우측 난청군에 비해 좌측 난청군에서 난청 귀의 대측인 우측 청각피질의 다이폴 강도(dipole strength)가 증가하는 것으로 관찰되었다(Fujiki et al., 1998; Khosla et al., 2003). 현재까지 일측성 난청으로 인한 청각피질의 변화는 기능적 가소성에 대한 연구가 주를 이루고 있었으며, 피질의 구조적 변화에 대한 연구는 그에 비해 드물게 보고되었다. 일측성 난청 환자를 대상으로 복셀기반형태분석법(Voxel-based morphometry, VBM) 및 신경다발 공간영상 통계기법(tract-based spatial statistics)을 이용한 구조적 변화를 보고한 연구에 따르면, 청각 소실 직후부터 변화가 일어났으며 청각 피질을 포함한 다양한 뇌 영역에서 변화된 회백질 부피 및 신경다발의 변화를 보고하였다(Li et al., 2023; Shang et al., 2018; Yang et al., 2014). 하지만 아직까지 일측성 난청에서 난청 귀에 따른 청각피질의 구조적 변화에 대한 연구는 부재하며 청각처리 특성상 각 반구의 청각시스템이 처리하는 정보가 상이함으로 난청 귀의 방향에 따른 구조적 가소성이 실제 일측성 난청에서 어떠한 양상으로 일어나는지에 대한 연구가 필요하다.

따라서 본 연구에서는 일측성 난청 환자에서 난청 귀의 방향에 따라 그룹을 나눈 후 구조적 영상을 획득한 후 그룹 간 구조적 변화를 확인하고 seed-based 연결성 분석을 통해, 청각을 담당하는 영역들 간 구조적 연결성 변화를 확인하고자 하였다.

MATERIALS AND METHODS

연구 대상

본 연구에는 총 27명의 일측성 난청 환자가 참여하였으며, 난

청 귀의 방향에 따라 두 개의 그룹으로 구분하였다. 좌측 난청군(left unilateral hearing loss, LUHL)은 16명(평균 연령 40.3 ± 12.4세, 남성 8명, 여성 8명), 우측 난청군(right unilateral hearing loss, RUHL)은 11명(평균 연령 46.1 ± 9.1세, 남성 4명, 여성 7명)이 참여하였다. 난청 기간은 최소 1개월 이상으로 제한하여, 짧게는 1개월에서 길게는 45년까지의 난청 기간을 가진 자가 포함되었다. 청력역치는 TDH39 헤드폰을 이용하여 125~8,000 Hz의 주파수별 측정하였다(GSI 61; Grason-Stadler, Eden Prairie, MN, USA). 일측성 난청의 기준은 평균순음역치(four-frequency pure tone average, 4fPTA) 결과 난청 귀의 청력이 70 dB HL 이상의 고심도 난청이며 건측 귀 청력은 정상 혹은 경도 난청(mild hearing loss, PTA < 40 dB HL) 인자로 하였고, 검사 결과 건측 귀의 평균 4fPTA는 13.2 dB HL로 정상 청력이었으며 난청 귀는 70 dB HL 이상이거나 반응을 보이지 않는 고심도 난청이었다. 대조군으로는 23명의 건청 성인(normal-hearing control, NC)이 참여하였으며(평균 연령 41.7 ± 12.0세, 남성 11명, 여성 12명), 순음청력검사 결과 양측 청력이 정상 혹은 경도 난청(PTA < 40 dB HL)이면서 제외 기준에 해당되지 않는 자가 참여하였다.

우측 난청군과 좌측 난청군 간에는 성별, 나이, 건측 귀의 청력역치, 난청 발병 시기 및 난청 기간에 대한 통계적으로 유의한 차이가 확인되지 않았고, 또한 대조군과 좌측 난청군 그리고 우측 난청군 간에는 나이, 성별, 건측 귀의 청력역치에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

연구에 참여한 모든 피험자는 오른손잡이였으며 신경과적 혹은 신경정신과적 질환의 과거력 혹은 관련 투약 경험이 있거나

Table 1. Demographic information and statistical analysis between groups

	LUHL (n = 16)	RUHL (n = 11)	NC (n = 23)	p-value
Age (yr)	40.3 ± 12.4	46.1 ± 9.1	41.7 ± 12.0	0.42
Gender, M/F	8/8	4/7	11/12	0.50
Etiology				
Acute labyrinthitis	3	-	-	-
Otitis media	1	-	-	-
Post trauma	1	-	-	-
SSNHL	2	2	-	-
Unknown	9	9	-	-
HL onset (yr)	19.9 ± 14.8	23.7 ± 20.0	-	0.76
Duration of HL (yr)	16.0 ± 14.8	21.1 ± 20.2	-	0.72
4fPTA of right ear (dB HL)	13.3 ± 11.8	-	8.6 ± 7.0	0.25
4fPTA of left ear (dB HL)	-	13.8 ± 9.0	9.4 ± 6.8	0.13

Values are presented as mean ± standard deviation or number unless otherwise indicated. LUHL: left unilateral hearing loss, RUHL: right unilateral hearing loss, NC: normal hearing control, M: male, F: female, SSNHL: sudden sensorineural hearing loss, HL: hearing loss, 4fPTA: four frequency pure tone average, dB HL: dB hearing level

동의서를 제출하지 아니한 경우는 연구에서 제외하였다. 본 연구는 한림대학교성심병원의 임상연구심의위원회(Institutional Review Board/Ethics Committee, IRB)로부터 승인을 받아 진행되었다(IRB 승인번호 # 2010-1071).

영상 획득 및 분석

영상 획득(image acquisition)

뇌 영상은 한림대학교성심병원 영상의학과에서 Philips 3.0 T (Philips, Amsterdam, Netherlands) 자기공명영상기기(MRI scanner)를 사용하여 촬영하였고, 회백질 부피를 구하고자 3D T1 구조적 강조영상(T1-weighted image)을 획득하였다. 영상 촬영 중에는 피험자에게 눈을 감은 상태로 가만히 누운 채, 머리를 움직이지 않으며 수면 상태에 들지 않도록 설명하였다. T1 구조적 강조영상은 multi shot TFE (Turbo field echo pulse sequence) 방법으로 다음과 같은 프로토콜을 이용하여 획득하였다; repetition time (TR) = 9.3 ms, echo time (TE) = 4.6 ms, flip angle = 8°, field of view (FOV) = 230 × 230 mm, slice thickness = 1 mm, 160 slice의 값으로 영상을 얻었다.

VBM 분석(VBM analysis)

T1 구조적 강조영상은 VBM 분석을 시행하기 위해, Matlab (Matlab R200b; Mathworks, Natick, MA, USA) 기반의 SPM8 (Statistical Parametric Mapping 8; UCL, London, UK) 프로그램으로 VBM8 toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>)를 이용하였다(Ashburner & Friston, 2000; Good et al., 2001). 전처리(preprocessing)된 영상은 관심 영역(region of interest, ROI)을 설정하여 ROI 분석을 시행하였는데, 사용된 ROI는 SPM이 제공하는 marsbar toolbox (ver. 0.43 marsbar.sourceforge.net)를 이용하여 청각 관련 총 6개의 ROI를 선택한 후 양측 반구에서 추출하였다. 중심 청각 영역(core auditory areas)에 해당되는 영역으로는 헤

슬스상회(Heschl's gyrus)와 이를 세포구조학적 확률 지도화 (probabilistic cytoarchitectonic atlas)에 따라 나눈 Te 1.0, Te 1.1, Te 1.2 영역이 포함되었고, 조금 더 복합적인 상위의 청각처리(high-level auditory processing)를 수행하는 영역으로는 상측두회(superior temporal gyrus, STG)와 세포구조학적 확률 지도화에 따른 Te 3.0을 포함하였다(Morosan et al., 2001; Morosan et al., 2005). 각 ROI 정보는 Table 2에 정리하였다. 각 ROI의 회백질(gray matter)의 피질부피(cortical volume, CV)를 계산하고자, 전처리가 끝난 개인의 회백질 영상에 대하여 ROI 마스크를 씌워 피질의 부피 값을 추출하였다. 각 ROI에서 추출된 값들은 개인 간 뇌 부피 크기를 보정하기 위하여 개인의 전체 뇌의 부피로 나누어 normalized cortical volume (nCV) 값(nCV = ROI volume/whole brain volume)을 분석에 사용하였다.

Seed-based 구조적 연결성 분석(seed-based connectivity analysis)

본 연구에서는 구조적 상관성 분석의 지표로서 앞선 VBM 분석을 통해 얻어진 피질의 부피 값을 변수로 이용하였다.

좌우 반구에서 각각 선택하여 총 12개의 seed ROIs로 지정하였고, 공분산분석(analysis of covariance, ANCOVA)을 이용하여 나이를 통제한 후, 각 그룹에서 seed ROI의 부피 값에 대한 상관분석(correlation analysis)을 시행하였다. 분석 시 포괄적 마스크(inclusive mask)를 사용하여 대뇌 안에서의 청각 경로에 한정하여 보고자 하였는데, 그 영역은 seed ROI를 포함한 양측 청각피질(auditory cortex)과 시상(thalamus)을 포함하였다. 그룹 내 각 seed ROI에 대한 상관분석의 결과 값인 t map은 matlab을 이용하여 r map으로 변환시킨 후, 피셔변환(Fisher's transformation)을 통해 다시 r map은 z map으로 변화시켰다(Kim et al., 2014). 최종적으로 변환된 z map을 통해 그룹 분석을 시행하였고, 통계 역치는 uncorrected $p < 0.005$ 와 $K > 50$ 으로 설정하였다.

Table 2. Definition of ROIs for the hemispheres

ROIs	Left hemisphere		Right hemisphere	
	Approximate MNI coordinate	Average size (mm ³)	Approximate MNI coordinate	Average size (mm ³)
HG	(-42, -18, 8)	18	(42, -28, 10)	20
Te 1.0 (middle of HG)	(-48, -20, 6)	24	(48, -16, 6)	29
Te 1.1 (posteromedial of HG)	(-38, -28, 6)	21	(-39, -26, 6)	21
Te 1.2 (anterolateral of HG)	(-56, -12, 6)	15	(58, -4, 4)	13
Te 3.0 (dorsal of STG)	(-66, -54, 4)	54	(69, -14, 4)	49
Superior temporal gyrus (STG)	(-58, -22, 8)	184	(64, -26, 8)	251

ROIs: regions of interests, MNI: Montreal Neurological Institute, HG: Heschl's gyrus, STG: superior temporal gyrus

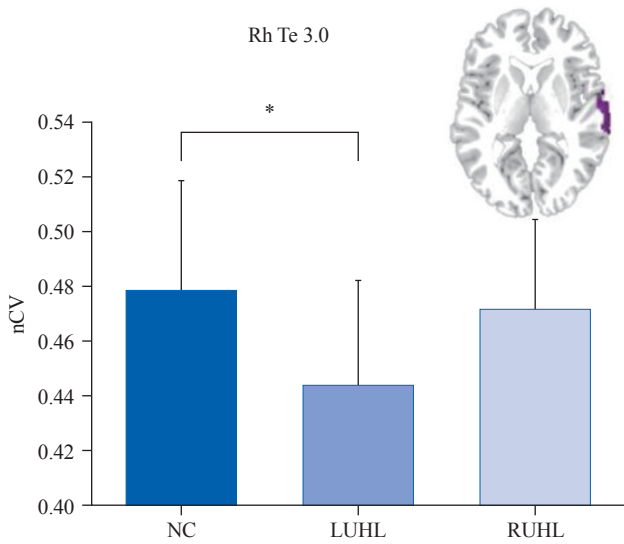


Figure 1. Result of nCV comparison between groups in ROIs. nCV: normalized cortical volume, Rh: right hemisphere, NC: normal hearing control, LUHL: left unilateral hearing loss, RUHL: right unilateral hearing loss. * $p < 0.05$.

통계 분석

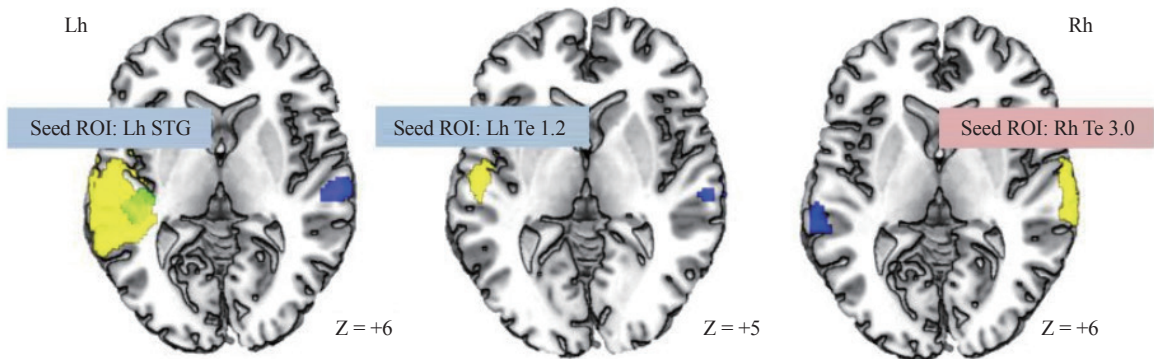
통계 분석은 SPSS (IBM SPSS Statistics 20; IBM, New York, NY, USA)를 사용하였다. ROI 분석을 통해 얻어진 각 ROI 영역들의 nCV 값을 이용하여 그룹 비교를 시행하였다. 대조군, 좌측 난청군과 우측 난청군 간의 nCV 값 비교는 다변량 분석을 시행하였는데, 이때 회백질 부피는 중년층부터 나이에 가장 크게 영향을 받기 때문에 나이를 공변량으로 통제 후, 그룹 효과만을 보고자 확인하였다(Terribilli et al., 2011). 그 후 Mann-Whitney test를 이용하여 사후검정을 수행하였다. 또한 좌측 난청군과 우측 난청군에서 nCV 값과 청력역치, 난청 발병 시기, 난청 기간과 Spearman's 상관분석을 시행하였다. 통계 분석에서 p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

RESULTS

그룹 간 nCV 비교 및 상관분석 분석 결과

세 그룹의 ROIs에서 다변량 분석을 통한 nCV의 비교 분석 결

LUHL vs. NC



RUHL vs. NC

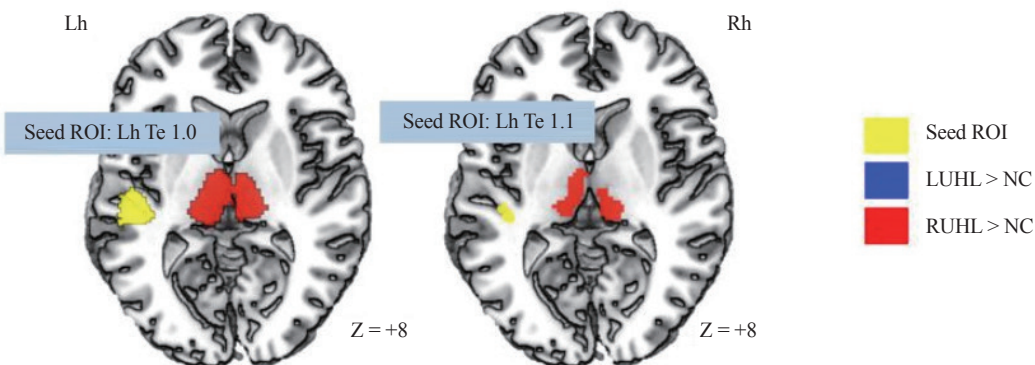


Figure 2. Results of changes in structural connectivity for seed ROI according to hearing loss side. The upper panel is the comparison between the LUHL and the NC, and the lower panel is the comparison between the RUHL and the NC (uncorrected $p < 0.005$, $k > 50$). LUHL: left hearing loss, NC: normal control, Lh: left hemisphere, ROI: region of interest, STG: superior temporal gyrus, Rh: right hemisphere, RUHL: right hearing loss.

과 우측 반구의 Te 3.0 영역에서 유의미한 차이를 확인하였고 Mann-Whitney 사후분석 결과, 좌측 난청군이 대조군보다 유의미하게 낮은 회백질 부피를 보였고 그 외의 영역에서는 유의미한 차이를 보이지 않았다. 그 결과는 Figure 1에 제시하였다. 대조군과 우측 난청군 간에 유의미한 차이를 보이는 영역은 없었다.

각 ROI 영역에서의 nCV 값과 청력역치, 난청 발병 시기 그리고 난청 기간 사이의 상관분석 결과, 좌측 난청군과 우측 난청군 두 그룹 모두에서 유의한 상관성이 나타나지 않았다.

일측성 난청에 따른 청각피질 영역 간의 구조적 연결성 변화

청각피질에 대해 seed-based 구조적 연결성 분석을 시행하여 난청 귀 방향에 따른 구조적 연결성 변화의 차이를 확인하고자 하였다. 좌측 난청군과 대조군과의 비교에서는 좌측 반구(ipsi-lesional)의 상측두회(STG) 및 Te 1.2 영역을 seed 영역으로 잡았을 때 좌측 난청군에서 대조군에 비해 우측 반구(contra-lesional)의 청각피질과 상관관계가 증가하는 것이 확인되었다. 우측 반구(contra-lesional)의 Te 3.0 영역을 seed 로 잡았을 경우, 좌측 난청군에서 대조군보다 좌측 반구(ipsi-lesional)의 청각피질과 높아진 구조적 연결성을 보이며 양 반구의 seed 영역과 대측 반구의 청각피질과의 증가된 구조적 연결성 패턴을 확인하였다(Figure 2; upper pannel). 이와는 다르게 대조군이 좌측 난청군보다 증가된 연결성은 seed 영역과 동일한 반구의 청각피질 영역 안에서 자기상관(auto-correlation)이 관찰되었다.

우측 난청군과 대조군의 분석 결과, 좌측 난청군과는 확연히 다른 연결성 변화를 보였다. 우측 난청군은 대조군에 비해 좌측 반구(contra-lesional)의 Te 1.0, Te 1.1 영역이 seed ROI인 경우, 양측 반구의 시상과의 증가된 구조적 상관성을 확인하였다(Figure 2; lower pannel).

DISCUSSIONS

본 연구에서는 16명의 좌측 난청군과 11명의 우측 난청군에서 청각피질의 구조 및 구조적 연결성 변화를 확인하고자 하였다.

일측성 난청군에서 대조군과 비교하여 청각 관련 영역의 구조적 변화를 확인한 결과, 좌측 난청군에서만 대조군과 유의한 차이가 관찰되었으며, 난청 귀의 대측(contra-lesional)인, 우측 반구의 Te 3.0 영역에서 낮아진 부피 값을 확인하였다. 선행 연구에 따르면 일측성 난청군에서 건측 귀의 자극음에 따른 청각피질의 기능적 재조직화가 확인되었으며, 본 연구와 동일하게 좌측 난청군에서 이러한 재조직화가 더 뚜렷하게 나타났다(Bilecen et al., 2000). fMRI 연구와 청각유발전위 연구에서도 좌측 난청군의 청각피질에서 우측 난청군보다 더 뚜렷한 반

구간 대칭성이 확인되었다(Fujiki et al., 1998; Hanss et al., 2009; Khosla et al., 2003; Scheffler et al., 1998). 이러한 차이는 인간의 청각피질의 특수성 때문일 수 있다(Belin, 1998; Johnsrude et al., 1997; King, 1999; Zatorre et al., 1992). 청각피질의 세포학적 특징으로도 설명되는데, 좌측 반구의 청각피질을 구성하는 세포들은 우측 반구에 비해 신경의 수초화가 많이 이루어져 있으며 상대적으로 피라미드세포(pyramidal cell)가 크며 구심성 신경(afferent neuron)들이 밀집되어 있어 상대적으로 환경이나 자극에 대한 순응성이 떨어진다고 한다(Anderson et al., 1999; Hutsler, 2003). 이와 같이 기능 및 구조적 특징으로 인해 상대적으로 우측 반구의 청각피질의 재조직이 더 용이한 것으로 보이며 본 연구에서도 좌측 난청군에서 난청 귀의 대측인 우측 청각피질이 지속적 청각결핍을 통해 구조적 변화가 야기된 것으로 해석할 수 있다. 본 연구에서 우측 난청군과 대조군 간에는 차이가 나타나지 않았다. 이러한 결과는 우측 귀의 청각 부재로 인한 대측인 좌측 반구 청각피질의 변화가 상대적으로 미미하게 나타났음을 시사하며 이는 우측 귀의 청각 부재가 청각피질에 미치는 영향이 제한적이거나 좌측 반구의 청각피질이 조직적이나 기능적으로 변화하기 어렵다는 가능성을 야기한다. 최근 일측성 난청 환자에서 구조적 변화를 관찰한 연구가 있었는데, 청신경 종양(acoustic tumor) 환자들에서 청각피질과 더불어 상위 레벨의 고차원의 정보 처리를 담당하는 영역들의 부피 변화가 관찰되었고 1개월 이내의 급성 일측성 난청 환자에서도 기능적뿐만 아니라 구조적 변화가 일어날 수 있음을 보고하였다(Li et al., 2023; Wang et al., 2016). 하지만 청신경 종양이 후두부인 소뇌교각부(cerebellopontine angle)에 위치하여 크기가 커짐에 따라 일측성 난청의 효과만으로 피질의 구조적 변화를 설명하기에는 어려움이 있어, 본 연구 결과와 직접적 비교는 어렵다.

구조적 변화가 관찰된 ROI는 Te 3.0 영역이었다. 이 영역은 세포구조학적 확률 지도화에 따라 나뉜 이차 청각피질인 상측두회(STG) 영역의 배측(dorsal)에 위치하며, 이는 선행 연구에서 좌측 난청군에서 기능적 재조직화가 일어난 후방 상측두회(posterior STG)와 비슷한 위치에 있음이 확인되었다(Burton et al., 2012; Morosan et al., 2001; Zachlod et al., 2020). Te 3.0 영역은 상측두열구(superior temporal sulcus)와 측두평면부(planum temporale) 영역에 인접하며, 음 변별 및 모니터링(tone monitor & discrimination), 음조 변별 및 모니터링(pitch monitor & discrimination) 등을 담당한다고 밝혀졌다(Zachlod et al., 2020). 최근 연구 중 우측 난청군에서 우측의 후방 상측두회의 부피와 소리방향성 수행도와 관련 있음이 보고되었고, 이는 난청 기간 및 발병 시기와의 관련이 있었다(Han et al., 2021; Kim et al., 2021). 본 연구 결과에서 Te 3.0

영역의 nCV 값과 두 일측성 난청군 모두 난청 발병 시기 및 난청 기간 간 유의한 상관성이 관찰되지 않았는데, 선행 연구 결과에서 유의하게 관찰된 영역인 후방 상측두회와 비교해보면 본 연구에서 사용된 Te 3.0의 사이즈가 49 mm³로 상대적으로 매우 작아 통계적으로 유의한 상관성이 관찰되지 않았을 수 있어, 추후 조금 더 다양한 ROI들을 포함한 분석이 필요하다. 하지만 선행 연구 결과로 미루어 보아 본 연구 결과에서 관찰된 우측 난청군에서 상대적으로 보존된 Te 3.0 회백질의 부피가 개인의 양이청 수행력을 예측해 볼 수 있는 지표로 작용될 수 있음을 추정해 볼 수 있다.

일측성 난청에서 난청 귀의 대측에 있는 청각피질은 주로 청각 자극을 제공하던 귀에 난청이 발생함으로 인해 동측인 건청 귀에서 들어오는 청각자극을 사용하게 된다. 본 연구에서는 이 과정에서 달라지는 청각신경로의 연결성 변화를 청각피질 영역의 회백질 부피를 이용한 구조적 연결성 분석을 시행하였고, 일측성 난청군에서 난청 귀에 따라 다른 청각피질의 구조적 연결성을 확인하였다. 좌측 난청군에서는 양측 청각피질 간의 연결성이 대조군에 비해 높아져 있었고, 선행 연구에서 보고된 양측 반구의 청각피질 간 뇌량연결(callosal connection)로 추정하여 볼 수 있다(Hackett et al., 1999; Rouiller et al., 1991). 동물 실험을 통해 양측 반구의 청각피질 간의 연결은 중심(core) 영역보다는 이차 청각 영역 간의 연결로가 발달되어 있음을 확인하였는데, 본 연구에서도 중심 영역인 헤슬스상회가 아니라 상측두회 영역 간의 상관성이 증가됨을 확인하였다. 이와는 다르게 우측 난청군은 난청 귀의 대측인 좌측 반구의 청각피질과 양측의 시상(thalamus)과의 구조적 연결성이 증가되어 있었다. 특히 내측슬상체(medial geniculate body)로부터 청각 경로가 연결되는 일차청각영역인 Te 1.0과 Te 1.1을 관심 영역으로 사용하였을 때, 대조군과 비교하여 유의하게 증가된 상관성이 관찰되었고 이는 시상피질 간 연결(thalamo-cortical connection)의 강화로 추정해 볼 수 있다(Hackett et al., 1999; Lee, 2013). Langers et al.(2005)의 연구에서 효과적 연결성(effective connectivity) 분석을 통해 처음으로 일측성 난청에서 중추 청각시스템에 대한 가소성 모델이 제시되었는데, 자기공명영상을 이용하여 뇌간의 하위 영역부터 청각피질에 이르기까지의 청각 경로 변화를 보고하였다. 일측성 난청군은 자극 귀 대측의 청각 영역뿐만 아니라 동측의 청각 영역들에서도 자극에 대한 반응이 관찰되어 대칭적 신호반응이 확인되었으며, 건청 귀로부터의 자극은 대측 청각 경로를 따라 대측의 시상하구(inferior colliculus)와 내측슬상체로 전달된 후, 양측 반구의 청각피질로 전달되는 모델을 제시하였다. 하지만 이 연구에서 난청 귀에 따른 변화는 설명할 수 없는데, 연구에 포함된 총 5명의 피험자 중 4명은 좌측 난청, 1명은 우측 난청으로, 우측 난청 환자의 뇌영

상을 좌측 난청군을 기준으로 거울상으로 뒤집어 분석하였기 때문이다. 따라서 본 연구를 통해 난청 귀에 따라 피질의 재조직화가 다르게 일어날 수 있음을 시사하였고, 청각피질의 연결망 또한 상이한 양상으로 일어날 수 있음을 확인하였다.

그러나 본 연구는 몇 개의 제한점을 가지고 있다. 첫 번째, 일측성 난청 환자들의 양이청 부재에 따른 청각학적 행동 평가가 포함되지 않아, 난청 귀에 따라 피질의 재조직화의 변화가 실제 일측성 난청 환자들의 양이청 수행 능력을 설명하기에는 어려움이 있다. 두 번째, 앞서 언급하였듯이, 일측성 난청에서 청각피질 외의 다른 영역들의 구조적 변화가 관찰되었기에, 그 상위의 복합적인 청각 정보 처리(complex auditory processing)와 관련된 영역들을 포함하여 변화를 관찰할 필요가 있고 이 영역들의 재조직화가 난청 발병 시기 및 기간에 따라 변화되는지에 대한 연구도 추가적으로 필요하다. 세 번째는 피질의 구조적 변화는 부피뿐만 아니라 백색질의 신경다발의 변화들도 수반되기 때문에, 확산텐션영상(diffusion tensor imaging)을 확보하여 백색질의 연결망 분석이 추가적으로 필요하다.

본 연구는 일측성 난청군에서 난청귀에 따라 청각 관련 대뇌 피질의 구조적 변화와 더불어 연결성의 변화를 종합적으로 보고자 하였다. 좌측 난청군에서 난청이 있는 귀의 대측 청각피질의 구조적 부피 변화를 관찰하였으나, 우측 난청군에서는 관찰되지 않았다. 더불어 청각 관련 영역들의 연결성 변화를 확인하였는데, 난청 귀의 방향에 따른 상이한 패턴의 연결성 변화를 보였으며, 이러한 결과는 대뇌피질의 구조적 변화가 단순히 국소적으로 일어나는 것이 아니라, 다른 관련 영역들과 복합적으로 연결되어 발생함을 시사한다. 일측성 난청 환자에서 청각피질의 재조직화는 처음에는 단기적으로 보상적(compensate) 효과를 가져올 수 있지만, 장기간 또는 만성적인 일측성 난청은 악화된(maladaptive) 대뇌 재조직화를 초래할 수 있어, 일측성 난청 환자가 직면하는 청각 및 사회적 문제를 빠르게 파악하고 이에 맞는 효과적인 재활 전략과 치료 방법을 개발하는 것이 매우 중요하다고 할 수 있다.

중심 단어: 청각피질, 구조적 재조직화, 피질 부피, 구조적 연결성, 일측성 난청.

Ethical Statement

This study was approved by the Institutional Review Board of Hallym University Sacred Heart Hospital. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study (IRB#2010-I071).

Acknowledgments

N/A

Declaration of Conflicting Interests

There is no conflict of interests.

Funding

This study was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea funded by the Korean Government (NRF-2022R1A2C10048621322182102840103).

ORCID iDs

Ja Hee Kim <https://orcid.org/0000-0002-4883-1044>

Hyo-Jeong Lee <https://orcid.org/0000-0003-2258-0803>

REFERENCES

- Anderson, B., Southern, B. D., & Powers, R. E. (1999). Anatomic asymmetries of the posterior superior temporal lobes: A postmortem study. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *12*(4), 247-254.
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*, *11*(6 Pt 1), 805-821.
- Belin, P., Zilbovicius, M., Crozier, S., Thivard, L., Fontaine, A. A., Masure, M. C., et al. (1998). Lateralization of speech and auditory temporal processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *10*(4), 536-540.
- Bilecen, D., Seifritz, E., Radü, E. W., Schmid, N., Wetzel, S., Probst, R., et al. (2000). Cortical reorganization after acute unilateral hearing loss traced by fMRI. *Neurology*, *54*(3), 765-767.
- Burton, H., Firszt, J. B., Holden, T., Agato, A., & Uchanski, R. M. (2012). Activation lateralization in human core, belt, and parabelt auditory fields with unilateral deafness compared to normal hearing. *Brain Research*, *1454*, 33-47.
- Cozad, R. L. (1976). Speechreading skill and communication difficulty of children and young adults with unilateral hearing loss. *The Journal of Auditory Research*, *17*(1), 25-29.
- Fujiki, N., Naito, Y., Nagamine, T., Shiomi, Y., Hirano, S., Honjo, I., et al. (1998). Influence of unilateral deafness on auditory evoked magnetic field. *Neuroreport*, *9*(14), 3129-3133.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, *14*(1 Pt 1), 21-36.
- Hackett, T. A., Stepniewska, I., & Kaas, J. H. (1999). Callosal connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *The European Journal of Neuroscience*, *11*(3), 856-866.
- Han, J. H., Lee, J., & Lee, H. J. (2021). Ear-specific hemispheric asymmetry in unilateral deafness revealed by auditory cortical activity. *Frontiers in Neuroscience*, *15*, 698718.
- Hans, J., Vuillet, E., Adjout, K., Besle, J., Collet, L., & Thai-Van, H. (2009). The effect of long-term unilateral deafness on the activation pattern in the auditory cortices of French-native speakers: Influence of deafness side. *BMC neuroscience*, *10*, 23.
- Hine, J., Thornton, R., Davis, A., & Debener, S. (2008). Does long-term unilateral deafness change auditory evoked potential asymmetries? *Clinical Neurophysiology*, *119*(3), 576-586.
- Hutsler, J. J. (2003). The specialized structure of human language cortex: Pyramidal cell size asymmetries within auditory and language-associated regions of the temporal lobes. *Brain and Language*, *86*(2), 226-242.
- Johnsrude, I. S., Zatorre, R. J., Milner, B. A., & Evans, A. C. (1997). Left-hemisphere specialization for the processing of acoustic transients. *Neuroreport*, *8*(7), 1761-1765.
- Khosla, D., Ponton, C. W., Eggermont, J. J., Kwong, B., Dort, M., & Vasama, J. P. (2003). Differential ear effects of profound unilateral deafness on the adult human central auditory system. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, *4*(2), 235-249.
- Kim, E., Kang, H., Lee, H., Lee, H. J., Suh, M. W., Song, J. J., et al. (2014). Morphological brain network assessed using graph theory and network filtration in deaf adults. *Hearing Research*, *315*, 88-98.
- Kim, J. H., Shim, L., Bahng, J., & Lee, H. J. (2021). Proficiency in using level cue for sound localization is related to the auditory cortical structure in patients with single-sided deafness. *Frontiers in Neuroscience*, *15*, 749824.
- King, A. J. (1999). Sensory experience and the formation of a computational map of auditory space in the brain. *BioEssays*, *21*(11), 900-911.
- Langers, D. R., van Dijk, P., & Backes, W. H. (2005). Lateralization, connectivity and plasticity in the human central auditory system. *NeuroImage*, *28*(2), 490-499.
- Lee, C. C. (2013). Thalamic and cortical pathways supporting auditory processing. *Brain and Language*, *126*(1), 22-28.
- Li, Y. T., Bai, K., Li, G. Z., Hu, B., Chen, J. W., Shang, Y. X., et al. (2023). Functional to structural plasticity in unilateral sudden sensorineural hearing loss: Neuroimaging evidence. *NeuroImage*, *283*, 120437.
- Li, Y. T., Chen, J. W., Yan, L. F., Hu, B., Chen, T. Q., Chen, Z. H., et al. (2022). Dynamic alterations of functional connectivity and amplitude of low-frequency fluctuations in patients with unilateral sudden sensorineural hearing loss. *Neuroscience Letters*, *772*, 136470.
- Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., & Zilles, K. (2001). Human primary auditory cortex: Cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *NeuroImage*, *13*(4), 684-701.
- Morosan, P., Schleicher, A., Amunts, K., & Zilles, K. (2005). Multimodal architectonic mapping of human superior temporal gyrus. *Anatomy and Embryology*, *210*(5-6), 401-406.
- Ponton, C. W., Vasama, J. P., Tremblay, K., Khosla, D., Kwong, B., & Manuel, D. (2001). Plasticity in the adult human central auditory system: Evidence from late-onset profound unilateral deafness. *Hearing Research*, *154*(1-2), 32-44.
- Rouiller, E. M., Simm, G. M., Villa, A. E. P., de Ribaupierre, Y., & de Ribaupierre, F. (1991). Auditory corticocortical interconnections in the cat: evidence for parallel and hierarchical arrangement of the auditory cortical areas. *Experimental Brain Research*, *86*(3), 483-505.
- Scheffler, K., Bilecen, D., Schmid, N., Tschopp, K., & Seelig, J. (1998). Auditory cortical responses in hearing subjects and unilateral deaf

- patients as detected by functional magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, 8(2), 156-163.
- Shang, Y., Hinkley, L. B., Cai, C., Subramaniam, K., Chang, Y. S., Owen, J. P., et al. (2018). Functional and structural brain plasticity in adult onset single-sided deafness. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 474.
- Terribilli, D., Schaufelberger, M. S., Duran, F. L., Zanetti, M. V., Curiati, P. K., Menezes, P. R., et al. (2011). Age-related gray matter volume changes in the brain during non-elderly adulthood. *Neurobiology of Aging*, 32(2), 354-368.
- Vasama, J. P., Mäkelä, J. P., Pyykkö, I., & Hari, R. (1995). Abrupt unilateral deafness modifies function of human auditory pathways. *Neuroreport*, 6(7), 961-964.
- Wang, X., Xu, P., Li, P., Wang, Z., Zhao, F., Gao, Z., et al. (2016). Alterations in gray matter volume due to unilateral hearing loss. *Scientific Reports*, 6(1), 25811.
- Xu, H., Fan, W., Zhao, X., Li, J., Zhang, W., Lei, P., & Shi, H. (2016). Disrupted functional brain connectome in unilateral sudden sensorineural hearing loss. *Hearing Research*, 335, 138-148.
- Yang, M., Chen, H. J., Liu, B., Huang, Z. C., Feng, Y., Li, J., et al. (2014). Brain structural and functional alterations in patients with unilateral hearing loss. *Hearing Research*, 316, 37-43.
- Zachlod, D., Rüttgers, B., Bludau, S., Mohlberg, H., Langner, R., Zilles, K., et al. (2020). Four new cytoarchitectonic areas surrounding the primary and early auditory cortex in human brains. *Cortex*, 128, 1-21.
- Zatorre, R. J., Evans, A. C., Meyer, E., & Gjedde, A. (1992). Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science*, 256(5058), 846-849.