

Patomechanizmy szumów usznych – przegląd wybranych hipotez

Pathomechanisms of tinnitus – a review of selected hypotheses

Iwona Niedziałek, Izabela Sarnicka, Monika Lewandowska, Rafał Milner, Małgorzata Ganc, Małgorzata Fludra, Karina Karendys, Agata Szkiełkowska, Henryk Skarżyński

Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Światowe Centrum Słuchu, Warszawa/Kajetany

Adres autora: Iwona Niedziałek, Światowe Centrum Słuchu, Klinika Audiologii i Foniatrii, ul. Mokra 17, Kajetany, 05-830 Nadarzyn, e-mail: i.niedzialek@ifps.org.pl

Streszczenie

Tinnitus jest percepcją dźwięku bez zewnętrznego źródła stymulacji akustycznej. Większość osób habituuje fantomowe dźwięki, jednakże około 1–2% ludzi odczuwa szumy uszne jako bardzo dokuczliwe, pogarszające jakość ich życia. Z uwagi na fakt, że szumy są często związane z niedosłuchem pochodzenia ślimakowego, źródła ich generacji upatrywano w ślimaku. Dzięki współczesnym metodom neuroobrazowania możliwa stała się identyfikacja regionów w ośrodkowym układzie nerwowym związanych z szumami. Deprywacja słuchowa powoduje wzrost neuronalnej aktywności, jej synchronizację, zmiany w tonotopowej organizacji centralnych ośrodków słuchowych oraz zmiany poza układem słuchowym odpowiedzialne za powstawanie szumów. Celem artykułu jest przedstawienie hipotez na temat różnych patomechanizmów powstawania szumów usznych.

Słowa kluczowe: etiologia • patomechanizmy • tinnitus

Abstract

Tinnitus is a phantom perception of sound in the absence of external acoustic stimuli. Many people are able to habituate to the phantom sounds, 1–2% people worldwide however, perceive tinnitus as annoying, worsening their quality of life. Because tinnitus is often associated with the cochlear hearing loss, it was traditionally believed to originate in the cochlea. Studies using modern neuroimaging methods have shown changes in the brain activity of tinnitus patients. Increased neuronal firing rate, enhanced neuronal synchrony and changes in the tonotopic organization of the primary auditory cortex in tinnitus have been interpreted as the brain response to auditory input deprivation occurring in both auditory and non-auditory areas. The purpose of this paper is to provide information on different pathological mechanisms underlying tinnitus perception.

Key words: etiology • pathomechanisms • tinnitus

Wstęp

Subiektywne szumy uszne (*tinnitus*) są percepcją dźwięku bez obecności zewnętrznego źródła stymulacji akustycznej. Mogą występować pod postacią różnych fantomowych dźwięków, przypominających najczęściej dzwonienie, pisk, gwizd, szum, brzęczenie czy cykanie świerszcza. Mogą być odczuwane jedno- lub obustronnie, a także słyszane w środku głowy. Szumy subiektywne są słyszane tylko przez osobę, która ich doświadcza. Występują stosunkowo często. Istnieją również szumy uszne obiektywne, będące w sensie fizycznym rzeczywistym dźwiękiem, który da się zarejestrować. Szumy obiektywne są bardzo rzadkie. Powstają wskutek zaburzonego przepływu krwi w naczyniach lub toniczno-klonicznych skurczów mięśni w obrębie ucha środkowego lub podniebienia miękkiego.

Badania przeprowadzone przez Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu (IFPS) pokazały, że około 20% dorosłych Polaków doświadcza szumów usznych trwających dłużej niż 5 minut, a około 5% zauważa u siebie stałe szumy uszne [1]. Szacuje się, że w Polsce co dziesiąta osoba między 55 a 64 rokiem życia i co piąta po 75 roku życia cierpi na szumy uszne [2]. Na podstawie raportów rodziców dzieci uczestniczących w badaniach przeprowadzonych przez IFPS stwierdzono, że 12,9% dzieci siedmioletnich i 16,6% dzieci dwunastoletnich doświadcza szumów usznych. Z badań tych wynika, że wśród 12-letnich dzieci odczuwających szumy uszne obserwuje się wielomówność, nerwowość, obniżoną koncentrację; natomiast u młodszych, 6-latków, krzykliwość i nadmierną ruchliwość. Łatwe rozpraszenie się, izolowanie występuje zarówno u 6-latków, jak i u 12-latków [3].

Pojawienie się szumów usznych może wywołać silne emocje i w ten sposób zmienić tryb życia osoby doświadczającej szumów, jej aktywność, a nawet osobowość. Znaczna część pacjentów z szumami podaje, że dolegliwość ta powoduje u nich przygnębienie, niepokój. W konsekwencji chorzy odczuwają spadek poczucia własnej wartości, przydatności dla rodziny i przyjaciół, zmniejszenie chęci do utrzymywania kontaktów społecznych [4]. Jest wiele doniesień świadczących o tym, że osoby z szumami usznymi częściej niż inni cierpią na depresję, nerwowość, zaburzenia snu i koncentracji, nadwrażliwość słuchową, łatwiej się irytują, są bardziej podatni na stres, zamknięci w sobie, bardziej wrażliwi na przeżywane doświadczenia. Im więcej tych cech jest obecnych, tym większe jest cierpienie pacjenta z powodu szumów usznych i tym trudniejsze uzyskanie efektu habituacji [5,6].

Szumy uszne często pojawiają się po urazie akustycznym, u osób pracujących w hałasie, u muzyków, a także po zapaleniu ucha czy jako skutek powikłań po grypie. Liczni pacjenci kojarzą wystąpienie szumów usznych z sytuacją stresową, np. w domu, pracy, i z dłuższym przemęczeniem. Do powstania szumów usznych predysponuje wiele chorób ogólnych, takich jak np.: nieuważane nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia, anemia, niedoczynność i nadczynność tarczycy. Szumu uszne mogą być objawem choroby Meniere'a, otosklerozy, mogą występować przy zmianach w kręgosłupie szyjnym, w dysfunkcji stawu skroniowo-żuchwowego. Szumy mogą pojawić się jako objaw guza nerwu słuchowego, a także neuroboreliozy i neurokifozy lub też ich przyczyna pozostaje nieznana [1,4,7–11].

Patomechanizm powstawania szumów usznych nie został do tej pory w pełni wyjaśniony, choć jest wiele hipotez mówiących zarówno o patofizjologii obwodowego układu słuchowego, jak i o zmianach w ośrodkowym układzie słuchowym. Szumy uszne, tak jak ból, mają wiele przyczyn i mogą być objawem różnych patologii w całej drodze słuchowej, zarówno w części obwodowej, jak i ośrodkowej. Dlatego opisane różne patomechanizmy mogą być prawdziwe i stanowić razem układankę puzzli tworzących całość.

Obecnie najbardziej aktualna wydaje się hipoteza podkreślająca, że do powstania i percepcji szumów usznych niezbędne są dwa czynniki:

1. Uszkodzenie lub dysfunkcja drogi słuchowej, w wyniku której następuje redukcja lub brak dopływu informacji do centralnych ośrodków słuchowych. Prowadzi to do zsynchronizowanej, zwiększonej aktywności spoczynkowej kory słuchowej, która może być odczytana jako sygnał szumów usznych, a także do zwiększonej aktywności ośrodków układu limbicznego i kory przedczołowej [9,12].
2. Zmniejszona zdolność ośrodkowego układu nerwowego do wyeliminowania nieprawidłowego sygnału [13,14].

W wielu przypadkach generacja szumów usznych może być wieloetapowa, np. szumy związane ze zmianami w ślimaku wywołanymi pracą w hałasie mogą ujawnić się kilka lat po uszkodzeniu – gdy pacjent ma zmniejszoną kompensację ośrodkowego układu nerwowego z powodu silnego stresu, konfliktów emocjonalnych, urazu głowy, niedotlenienia mózgu lub po prostu wskutek naturalnych

procesów starzenia się związanych z wiekiem. Osoba pracująca w hałasie w młodym wieku może nie odczuwać szumów usznych lub zauważać je jedynie okresowo. Jeśli nawet je dostrzeże, zwykle opisuje je jako nieuciążliwe. Dopiero kilkanaście lub kilkadziesiąt lat później zaczyna skarżyć się na narastające szumy uszne, gorsze rozumienie mowy i niedosłuch.

Patomechanizmy powstawania szumów usznych

Według Jastreboffa głównym generatorem szumów jest ślimak znajdujący się w uchu wewnętrznym [15]. Powstanie szumów usznych można wytłumaczyć zaburzeniem jego motoryki, a konkretnie komórek rzęsatych zewnętrznych (ang. *Outer Hair Cells*, OHC) i wewnętrznych (ang. *Inner Hair Cells*, IHC). Od dawna wiadomo, że komórki OHC mają zdolność do wykonywania ruchów szybkich i wolnych. Ruchy szybkie to aktywność, dzięki której komórki rzęstate zewnętrzne mają zdolność do selektywnego wzmocnienia fali wędrującej na błonie podstawnej ślimaka. W ślimaku działa wówczas mechanizm fizjologiczny zwany aktywnym wzmacniaczem ślimakowym, który umożliwia odbiór bodźców nawet o małym natężeniu. Dzięki niemu dochodzi również do wzrostu czułości ślimaka i znacznego wzmocnienia, nawet do 40 dB, sygnału odbieranego przez ucho. Komórki rzęstate zewnętrzne wykonują również ruchy wolne. Są one wynikiem działania układu eferentnego, który oddziałując na komórki słuchowe zewnętrzne stymuluje je do działania, powodując w konsekwencji zbliżenie błony nakrywkowej i błony podstawnej ślimaka. Mechanizm ten prowadzi do usztywnienia całego układu i hamowania odpowiedzi na odbierane bodźce. Spełnia on rolę ochronną przed wysokimi poziomami natężeń [16]. Udowodniono, że komórki OHC są o wiele bardziej niż komórki wewnętrzne narażone na uszkodzenia przez hałas, niedotlenienie, zaburzenia hormonalne i wirusy. Pod wpływem tych czynników dochodzi do miejscowego, lokalnego uszkodzenia komórek słuchowych. Skutkuje to tym, iż nie następuje w tym miejscu wzmocnienie fali wędrującej, a także brak jest hamowania odpowiedzi na bodźce o dużych natężeniach. Wzrost amplitudy ruchów szybkich i ruchliwości komórki jest uznawany przez niektórych za przyczynę szumów usznych [16].

Innym powodem generacji szumów usznych mogą być nieprawidłowości w elektromechanice ślimaka. Sądzi się, że są one skutkiem na przykład różnego rodzaju zaburzeń w gospodarce jonowej komórek, zwłaszcza nieprawidłowej dystrybucji wapnia i potasu, będących skutkiem zmian w kanałach jonowych komórek rzęsatych. Prowadzą one do zaburzenia potencjałów komórki, zaburzeń w depolaryzacji i repolaryzacji błon komórkowych, a tym samym do nieprawidłowych ruchów szybkich komórek rzęsatych zewnętrznych. Pod wpływem czynności kanałów jonowych i zmian w potencjałach komórki czy też nieprawidłowości w dystrybucjach różnego rodzaju neurotransmiterów dochodzi także do nieprawidłowego funkcjonowania komórek rzęsatych wewnętrznych ślimaka. Sądzi się, że wszystkie te czynniki mogą powodować szumy [17]. Uszkodzenie komórek OHC może doprowadzić do miejscowego zapadnięcia się błony nakrywkowej i jej zbliżenia do komórek wewnętrznych. To również może skutkować depolaryzacją komórki i zmianami w uwalnianiu neurotransmitera oraz pojawieniem się szumów usznych [18].

Inne teorie tłumaczące powstawanie szumów mówią o zaburzeniach przemiany neuroprzekazników. Kwas glutaminowy jest neurotransmiterem w układzie aferentnym, występuje w synapsie między komórką słuchową wewnętrzną a włóknem aferentnym typu I, na którym są dwa rodzaje receptorów: receptor NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego) oraz receptor AMPA (kwasu alfa-amino-3-hydroxy-5-metylo-4-isoxazono-propionowego). Receptory te odpowiedzialne są zarówno za spontaniczną, jak i wywołaną dźwiękiem aktywność nerwu słuchowego. Zaburzenia syntezy kwasu glutaminowego, jego uwalniania, magazynowania i rozkładu wpływają na przekaznictwo nerwowe i mogą powodować szumy uszne [19].

Jedną z przyczyn szumów usznych może być także zaburzenie funkcjonowania układu eferentnego GABA-ergicznego, gdzie neuroprzekaznikiem jest kwas gamma-aminomasłowy, mający hamujący wpływ na OUN. W wyniku np. uszkodzenia ślimaka w drodze słuchowej dochodzi do redukcji receptorów GABA, czyli zniesienia hamowania, co powoduje nadaktywność w drodze słuchowej i powstanie wrażenia szumów usznych [20].

Model neurofizjologiczny Jastreboffa wskazuje na istotną rolę innych, oprócz ślimaka, struktur układu nerwowego w procesie generacji, detekcji i percepcji szumów usznych. Jak wskazuje autor, szumy uszne mogą powstawać w wyniku nie zrównoważonej aktywności neuronów typu I i II, wynikającej z dysharmonicznego zniszczenia układów komórek rzęsatych zewnętrznych i wewnętrznych. Nowa, niespotykana dotąd aktywność neuronalna zostaje wykryta przez OUN i porównana z istniejącymi wzorcami dźwiękowymi. Sygnały nieistotne są eliminowane i nie dochodzą do kory mózgowej, natomiast istotne, mówiące np. o niebezpieczeństwie, są do niej kierowane. Szumy uszne wzbudzają niepokój, lęk, zatem pobudzony zostaje układ limbiczny odpowiedzialny za emocje. Pobudzony może zostać także układ autonomiczny odpowiedzialny za reakcje obronne, a pod jego wpływem dochodzić może np. do wzrostu ciśnienia krwi. Współdziałanie i zaangażowanie tych układów decyduje o stopniu dokuczliwości szumów usznych [15]. Terapia TRT (ang. *Tinnitus Retraining Therapy*) oparta na modelu Jastreboffa zmierza do habituacji szumów – mają one stać się jak najbardziej obojętne, bez znaczenia emocjonalnego i jak najmniej uświadamiane przez pacjenta. Pomocne są w tym konsultacje terapeutyczne i stosowanie podwyższonego tła dźwiękowego.

Szumy modulowane somatosensorycznie są to szumy zmieniające swoje natężenie pod wpływem zaciśnięcia żuchwy, skrętu głowy, szyi barku. Uszkodzenie np. w ślimaku powoduje zniesienie dopływu bodźca słuchowego do kory mózgowej, a po około miesiącu obserwuje się reakcję tej części kory słuchowej na somatosensoryczną stymulację czoła, twarzy, szyi, grzbietu. Są to reakcje z nerwu V trójdzielnego i gałęzi C2. Interakcje pomiędzy drogą słuchową a aferentnym układem somatosensorycznym pojawiają się już od jąder ślimakowych [9,12].

Niektórzy uważają, że w patomechanizmie powstawania szumów istotną rolę odgrywać może hipokamp zaangażowany w procesy pamięciowe. To pod wpływem jego działania dochodzić może do stałej transmisji sygnału do słuchowych asocjacyjnych pól korowych. Tego typu teorii potwierdzają

badania pacjentów z szumami usznymi i depresją, u których obserwuje się między innymi redukcję istoty szarej w hipokampie. Szczury, u których doszło do zniszczenia komórek słuchowych, wykazują zmniejszenie proliferacji i neurogenyzy hipokampa oraz zmniejszenie jego objętości [12].

Na etiologię pozaślimakową szumów usznych wskazują także badania elektrofizjologiczne prowadzone na ludziach i zwierzętach. Te dotyczące zwierząt pokazują, że deaferentacja, czyli odcięcie dopływu bodźców z danego narządu pełniącego funkcję receptora, powoduje reorganizację mapy czuciowej danego obszaru, w postaci poszerzenia pól czuciowych, zmiany reprezentacji czucia skórznego na różnych poziomach ośrodkowego układu nerwowego: w rdzeniu kręgowym, jądrach rdzenia przedłużonego, jądrach czuciowych wzgórza [21]. Z kolei uszkodzenie ślimaka powoduje poszerzenie obszaru reprezentacji słuchowej na wszystkich poziomach OUN. Sądzi się, że dochodzi do niej, ponieważ zaburzeniu ulega równowaga pomiędzy oddziaływującymi na siebie układami pobudzającymi i hamującymi OUN. Przy braku pobudzenia, które wynika z ograniczonego napływu informacji ze strony receptora, jakim jest ślimak, układy hamujące są wyłączane, przewagę uzyskują zaś układy pobudzające, co może prowadzić do zwiększonej aktywności centralnych ośrodków słuchowych. Deaferentacja tonotopowo zorganizowanej kory słuchowej prowadzi też do zwiększonej spoczynkowej aktywności i jej synchronizacji w rejonach niedosłuchu, co może być źródłem powstawania szumów usznych. Trzeba podkreślić jednak fakt, że wielu starszych pacjentów z niedosłuchem nie ma szumów usznych, co jest najprawdopodobniej związane z lepszym hamowaniem przypadkowych sygnałów, z lepszą kompensacją ze strony OUN [22].

Na etiologię ośrodkową szumów usznych wskazują też badania elektrofizjologiczne wykorzystujące nowoczesne techniki badawczo-diagnostyczne. Niektóre z nich, na przykład te prowadzone z użyciem techniki ilościowej analizy sygnału EEG-QEEG, pokazują, iż u pacjentów z szumami usznymi bardzo często obserwuje się wzmogoną ekspresję fal wolnych (delta, theta i alfa) w sygnale EEG. Zwiększona aktywność w tych zakresach obserwowana jest przede wszystkim w obszarach czołowo-skronowych, skroniowych i potylicznych. Badania z wykorzystaniem analizy ilościowej wskazują również, że w rejestrowanym w spoczynku sygnale bioelektrycznym u pacjentów z szumami usznymi obserwuje się znaczący wzrost ilości fal szybkich (12–25 Hz) tylko w prawej okolicy skroniowej [14]. Na pochodzenie szumów usznych na skutek nieprawidłowego działania różnych ośrodków korowych wskazują też prace Vanneste i wsp. [23]. Badacze ci, prowadząc badania na pacjentach słyszących uporczywą muzykę w uszach lub w głowie (złożony sygnał szumów), zaobserwowali bowiem zwiększoną aktywację prawego dolnego zakrętu czołowego (prawostronny odpowiednik ośrodka Broca) i prawego górnego zakrętu skroniowego, który jest prawdopodobnie powiązany z muzyką [23]. W innych badaniach stwierdzono, że u pacjentów, którzy mogą świadomie modułować szumy przez ruch głowy, szyi czy zaciśnięcie zębów, obserwuje się wzmogoną aktywność kory słuchowej tylko po stronie lewej (pole 21 i 41 Brodmana) [12].

Układ limbiczny jest odpowiedzialny za emocje, pamięć, motywację i uwagę, ma liczne powiązania z układem

słuchowym, w obu kierunkach i na różnych poziomach. Dźwięki zarówno zewnętrzne, jak i fantomowe (*tinnitus*) mają przypisane przez układ limbiczny zabarwienie emocjonalne – negatywne lub pozytywne, zatem mogą wywołać stres i reakcje obronne lub relaksację i inne pozytywne emocje. Stopień zaangażowania układu limbicznego wiąże się z odczuwaną dokuczliwością szumów [24]. W badaniach Deniza i wsp. (2009) nad znaczeniem genu transportera serotoniny SLC6A4 LL wariantu polimorfizmu 5HTTLPR wykryto powiązania genu z objawami ze strony układu limbicznego i autonomicznego, takimi jak dyskomfort w odczuwaniu szumów, deficyt uwagi i zaburzenia snu. Badacze sugerują, że dysfunkcja serotonergicznego układu aktywności w centralnym układzie słuchowym hamuje habituację szumów [25].

W modelu Rauscheckera układ limbiczny odgrywa ważną rolę w filtrowaniu sygnału szumów dochodzących do kory słuchowej. Uszkodzenie lub dysfunkcja komórek słuchowych, w wyniku której następuje redukcja lub brak dopływu informacji do centralnych ośrodków słuchowych, prowadzi do zsynchronizowanej, zwiększonej aktywności spoczynkowej kory słuchowej, która może być odczytana jako sygnał szumów usznych, a także do zwiększonej aktywności ośrodków układu limbicznego i kory przedczołowej. Szumy uszne generowane np. w ślimaku mogą być hamowane przy sprawnie działającym układzie limbicznym we wzgórzu i nie osiadać wyższych piętér ośrodkowego układu nerwowego. Zwiększona aktywność tych struktur została pokazana i opisana dzięki nowoczesnym technikom neuroobrazowania [26].

W modelu psychologicznym podkreśla się znaczenie sytuacji stresowej i emocjonalnej w powstawaniu szumów. W wywiadzie medycznym i psychologicznym niektórzy pacjenci kojarzą, z uwagi na zbieżność w czasie, powstanie szumów z okresem zwiększonego stresu. Często na przykład wskazują, że szumy pojawiły się po przeciążeniu organizmu długotrwałym i nadmiernym zmęczeniem lub po utrzymującym się napięciu i pobudzeniu emocjonalnym, które spowodowała określona zmiana sytuacji

życiowej. Silne napięcie emocjonalne może przyczyniać się zatem do generacji szumów usznych poprzez wzmocnienie sygnału w drodze słuchowej. Istotną rolę w utrwalaniu obecności szumów w naszej świadomości i sposobie jego odczuwania przypisuje się emocjom. Szumy uszne jako niepożądany bodziec wywołują negatywną reakcję emocjonalną, która zwiększa stopień koncentracji na nich, nadaje im większe znaczenie (podstawowe funkcje emocji) i wzbudza dodatkowe pobudzenie organizmu (komponent fizjologiczny emocji). Utrzymanie negatywnych emocji skojarzonych z szumami usznymi może się przyczyniać – poprzez procesy błędnego koła – do nasilania dolegliwości. Nadmierna reakcja powoduje nasilenie sygnału, a nasilone szumy przyczyniają się do zwiększenia reakcji emocjonalnej. Przerwanie procesu błędnego koła nasilania negatywnych reakcji może wówczas przyczynić się do stopniowego zmniejszania sygnału. W takiej sytuacji włączenie technik psychologicznych w proces terapii może okazać się efektywnym rozwiązaniem.

Podsumowanie

Szumy uszne są obecnie przedmiotem zainteresowania wielu zespołów naukowych zarówno za granicą, jak i w Polsce. Mechanizmów powstawania szumów usznych jest wiele, ich poznanie pomoże w zwiększeniu skuteczności terapii, dobieranej indywidualnie dla każdego pacjenta. Wśród pacjentów IFPS nierzadko zdarzają się przypadki całkowitego wyeliminowania szumów po zastosowaniu właściwie dopasowanego aparatu słuchowego czy wszczępieniu implantu słuchowego. Pozostałe terapie, jak TRT czy terapia poznawczo-behawioralna, mają na celu przyzwyczajenie pacjenta do obecności szumów usznych, czyli habituację.

Duże nadzieje wiąże się z pracami naukowców na całym świecie nad zmniejszeniem aktywności spoczynkowej kory słuchowej i struktur układu limbicznego związanej z odczuwaniem szumów usznych. Wydaje się, że jest to kolejna, obiecująca droga postępowania terapeutycznego, oparta na neuromodulacji ośrodkowego układu nerwowego.

Piśmiennictwo:

1. Skarżyński H. Szumy uszne w życiu codziennym. Warszawa: Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu; 2000.
2. Fabijańska A. Badania epidemiologiczne szumów usznych i nadwrażliwości słuchowej na świecie i w Polsce. W: Skarżyński H, red. Warszawa: Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu; 1998, 35–41.
3. Raj-Koziak D. Analiza częstości występowania szumów usznych u dzieci w wieku szkolnym. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Warszawa; 2013.
4. Bartnik G. Szumy uszne i nadwrażliwość słuchowa. Warszawa: Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu; 2010.
5. Welch D, Dawes D. Personality and perception of tinnitus. *Ear Hear*, 2008; 29(5): 684–92.
6. McCormac A, Edmondson-Jons M, Fortnum H, Middleton H, Munro K, Moore D. The prevalence of tinnitus and relationship with neuroticism in a middle-aged UK population. *J Psychosom Res*, 2013; 76(1): 56–60.
7. Seidman M, Strandring R, Dornhoffer J. Tinnitus: Current understanding and contemporary management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010; 18: 363–8.
8. Wolf A, Honaker J, Decker N. Exploring the association of hearing loss with diabetes mellitus: A critical review. *Semin Hear*, 2011; 32: 332–42.
9. Langguth B, Kreuzer P, Klejnuung T, Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. *Lancet Neurol*, 2013; 12: 920–30.
10. Gompel J, Danner C, Zhang AN, Samy J, Loveren HR, Agazzi S. Acoustic neuroma observation associated with an increase in symptomatic tinnitus: results of the 2007–2009 Acoustic Neuroma Association survey. *J Neurosurg*, 2013; 119(4): 864–8.
11. Simmons R, Dambra Ch, Lobarinas E, Stocking Ch, Salvi R. Head, neck and eye movements modulate tinnitus. *Semin Hear*, 2008; 29: 361–70.
12. Salvi R, Langguth B, Kraus S, Landgrebe M, Allman B, Ding D, Lobarinas E. Tinnitus and hearing loss and changes in hippocampus. *Semin Hear*, 2011; 32: 203–11.

13. Rauschecker JP, Leaver AM, Muhlau M. Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus. *Neuron*, 2010; 66(6): 819–26.
14. Lewandowska M, Milner R, Ganc M, Niedziątek I, Karpiesz L, Wolak T, Skarżyński H. Bioelektryczna aktywność spoczynkowa mózgu osób z obustronnymi szumami usznymi. *Nowa Audiofonologia*, 2013; 2(3): 40–6.
15. Jastreboff PJ, Hazell J. Optimal sound use in TRT – theory and practice. *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar*, Cambridge, UK, 1999.
16. Zimmermann U, Famin C. Shape deformation of the organ of Corti associated with length changes of outer hearing cell. *Acta Otolaryngologica*, 1996; 116: 395–400.
17. Zenner HP, Ernst A. Cochlear motor tinnitus, transduction tinnitus, and signal transfer tinnitus; three models of cochlear tinnitus. W: Vernon J, Moller A, red. *Mechanisms of tinnitus*. Boston: Allyn and Bacon; 1995, 237–55.
18. Jastreboff PJ. Tinnitus as a phantom perception: theories and clinical implication. W: Vernon J, Moller A, red. *Mechanisms of tinnitus*. Boston: Allyn and Bacon; 1995, 73–95.
19. Denk D, Heinzl H, Franz P, Ehrenberger K. Caroverine in tinnitus treatment: a placebo-controlled blind study. *Acta Otolaryngol*, 1997; 117(6): 825–30.
20. Pinkert PK, Gitter AH, Zenner HP. GABA-Receptors in cochlear outer hair cells. *Hearing Research*, 1991; 53: 131–40.
21. Harrison RV, Nagasawa A, Smith DW. Reorganization of auditory cortex after neonatal high frequency cochlear hearing loss. *Hear Res*, 1991; 54: 11–9.
22. Eggermont R, Caspary DM, Shore SE, Melcher JR, Kaltenbach JA. Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. *J Neurosci*, 2010; 30(45): 14792–9.
23. Vanneste S, Song JJ, De Ridder D. Tinnitus and musical hallucinosis: the same but more. *Neuroimage*, 2013; 82: 373–83.
24. Galazyuk A, Wenstrup J, Hamid M. Tinnitus and underlying brain mechanisms. *Cur Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012; 20: 409–15.
25. Deniz M, Bayazit Y, Celenk F. Significance of serotonin transporter gene polymorphism in tinnitus. *Otol Neurotol*, 2009; 31(1): 19–24.
26. Rauschecker J, Leaver A, Muhlau M. Tuning out the noise: Limbic-auditory interactions in tinnitus. *Neuron*, 2010; 66(6): 819–26.