

Overview on Neuroscience and Management of Tinnitus

Zahra Hosseini Dastgerdi¹, Yones Lotfi², Bahare Khavarghalani³

1. PhD Student, University of Welfare and Rehabilitation Science, Tehran, Iran
2. Professor, University of Welfare and Rehabilitation, Tehran, Iran
3. Member of Audiology Department, Faculty of Rehabilitation Sciences, Hamedan University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 2017. February.23

Revised: 2017. April.30

Accepted: 2017. May.16

Abstract

Background and Aims: Tinnitus is one of the most common symptoms of otological diseases and hearing disorders that has traditionally been regarded as a disorder of ear structures. However, the recent perspective tends to the central origin. Now, the world is trying to develop appropriate management strategies based on neuroscience of tinnitus. The present study provided the new and comprehensive explanation about neuroscience, management approaches, and rehabilitation of tinnitus.

Materials and Method: The current article reviewed the latest articles and books published between 2005-2016, on tinnitus, its neural correlates, and management approaches selected from Science direct, Google scholar, PubMed, Proquest, and Scopus databases.

Conclusion: Tinnitus is often caused by abnormal changes in the central nervous system after auditory deprivation and negative emotions. Currently, this disorder cannot be cured definitely, but its severity can be reduced by drug therapy, neural modulation, and rehabilitation based on counseling. Also, new therapies are being developed that directly target the neural mechanisms of tinnitus.

Keywords: Tinnitus; Neuroscience; Neural Modulation; Management; Tinnitus Retraining Therapy

Cite this article as: Zahra Hosseini Dastgerdi, Yones Lotfi, Bahare Khavarghalani. Overview on Neuroscience and Management of Tinnitus. J Rehab Med. 2018; 7(1): 252-260.

* **Corresponding Author:** Zahra Hosseini Dastgerdi. PhD Student, University of Welfare and Rehabilitation Science, Tehran, Iran
Email: zahra.au46@yahoo.com

DOI: 10.22037/jrm.2018.110822.1565

نگاهی بر عصب‌شناسی و مدیریت وزوز

زهرا حسینی دستگرددی^۱، یونس لطفی^۲، بهاره خاور غزلانی^۳

۱. دانشجوی دکتری شنوایی‌شناسی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
۲. استاد دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
۳. عضو هیئت علمی گروه شنوایی‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

* دریافت مقاله ۱۳۹۵/۱۲/۰۵ بازنگری مقاله ۱۳۹۶/۰۲/۱۰ پذیرش مقاله ۱۳۹۶/۰۲/۲۶ *

چکیده

مقدمه و اهداف

وزوز از شایع‌ترین نشانه‌های بیماری‌های گوش و اختلالات شنوایی می‌باشد که به طور مرسوم به عنوان یک اختلال در ساختار گوش در نظر گرفته شده است، اما اخیراً دیدگاه بیشتر به سمت منشاء مرکزی گرایش دارد. امروزه تلاش بر این است که بر مبنای علوم اعصاب وزوز، تدابیر مدیریتی مناسب اتخاذ شود. مطالعه حاضر توضیحات جامع و جدید پیرامون فرآیندهای عصبی، شیوه‌های مدیریتی و توانبخشی وزوز فراهم آورده است.

مواد و روش‌ها

مقاله حاضر، مروری می‌باشد بر آخرین مقالات و کتب که از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۶ میلادی در زمینه وزوز، عصب‌شناسی و رویکردهای درمانی مرتبط منتشر شده‌اند که از بانک‌های اطلاعاتی PubMed, Proquest, Google Scholar, Science Direct انتخاب گردیده است.

یافته‌ها

وزوز بیشتر بر اثر تغییرات ناهنجار دستگاه عصبی مرکزی پس از محرومیت شنوایی و هیجان‌ناهنجاری ایجاد می‌شود. این اختلال در حال حاضر درمان قطعی ندارد، اما با استفاده از دارودرمانی، تعدیل عصبی (Neural Modulation) و توانبخشی که اساس آن مشاوره می‌باشد، می‌توان شدت آن را تسکین داد. همچنین روش‌های درمانی جدیدی در حال پیشرفت است که مستقیماً فرآیندهای عصبی مرتبط با وزوز را هدف قرار می‌دهد.

واژگان کلیدی

وزوز؛ نوروساینس؛ تعدیل عصبی؛ مدیریت؛ درمان بازآموزی وزوز

نویسنده مسئول: زهرا حسینی دستگرددی. تهران، اوین، بلوار دانشجو، بن‌بست کودکیار، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، گروه شنوایی‌شناسی.

آدرس الکترونیکی: zahra.au46@yahoo.com

مقدمه و اهداف

وزوز معادل درک صوتی بی‌معنا در گوش (در یک یا هر دو گوش) یا درون سر بدون منشائی در جهان خارج است که با طیف وسیعی از شدت‌های مختلف بروز می‌کند؛ به طوری که می‌تواند حداقل تا حداکثر تاثیر را بر روند زندگی فرد داشته باشد.^[۱] بلندی وزوز ارتباط مستقیمی با میزان استرس بیمار ندارد. بنابراین حتی اگر وزوز به آستانه شنوایی خیلی نزدیک باشد، می‌تواند شرایط ناتوان‌کننده‌ای چون اضطراب و به دنبال آن کاهش کیفیت زندگی، مشکلات تمرکزی و ناتوانی در انجام فعالیت‌های ذهنی، اختلال خواب، افسردگی و در نهایت حتی خودکشی را به همراه داشته باشد.^[۱]

وزوز در هر سنی بروز می‌کند و تقریباً ۱۵ تا ۲۰ درصد از کل جمعیت بزرگسال جهان به درجاتی دچار این اختلال هستند که در ۱ تا ۳ درصد کیفیت زندگی به شدت متاثر می‌گردد.^[۲] شیوع وزوز با افزایش میزان افت شنوایی ناشی از سن و مواجهه با نویزهای صنعتی و اجتماعی (از نظر مقدار و مدت زمان مواجهه) به طور چشمگیری افزایش می‌یابد.^[۱]

محققان مدت‌ها عقیده داشتند که مکان تشریحی ناهنجاری‌های فیزیولوژیک وزوز، گوش است. اگرچه شروع بیشتر انواع وزوز همراه با افت شنوایی به خصوص بر اثر مواجهه با صدا می‌باشد، اما به کمک پیشرفت علم تصویربرداری عصبی و مطالعات حیوانی گسترده در این زمینه مشخص گردید که بیشتر انواع وزوز به خصوص وزوزهای شدید و مزمن که غالباً همراه با سایر علائم مثل بیش‌شنوایی (Hyperacusis) و اختلالات خلقی مانند ترس از صدا و افسردگی است، منشأ مرکزی دارد و بر اثر بروز ساخت‌پذیری (Plasticity) معیوب پس از افت شنوایی در دستگاه شنوایی مرکزی و مسیرهای عصبی غیرشنیداری شامل دستگاه لیمبیک و عصبی خودکار و سایر نواحی مرتبط با درک و توجه ایجاد می‌شود که بسیاری از متخصصان حوزه سلامت را برای مدیریتش به چالش کشیده است.^[۳]

ماهیت پیچیده وزوز اهمیت تحقیقات بین رشته‌ای و مشارکت تخصص‌های مختلف در زمینه علوم اعصاب، شنوایی‌شناسی، پزشکی، جراحی و روان‌شناسی را خاطر نشان می‌کند و چون پاتولوژی بیشتر انواع وزوز در ارتباط با اختلالات دستگاه عصبی مرکزی است، تدابیر مدیریت وزوز در سطح جهان بر اساس فرآیندهای عصبی درگیر صورت می‌گیرد.^[۱] هدف مطالعه حاضر گردآوری و ارائه توضیحاتی جامع و جدید مرتبط با عصب‌شناسی وزوز و شیوه‌های ممکن برای بهبودی و توانبخشی وزوز می‌باشد.

مواد و روش‌ها

برای تدوین مقاله حاضر، ابتدا با بکارگیری واژگان کلیدی انگلیسی Tinnitus، Neuroscience، Neural Modulation، Management Auditory Training و Tinnitus Retraining Therapy در بانک‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Google Scholar، ScienceDirect و Proquest در بازه زمانی ۲۰۱۶-۲۰۰۵ جستجو صورت پذیرفت. تمامی مقالات موجود به زبان انگلیسی می‌باشد و بر اساس معیارهای ورود از جمله در دسترس بودن چکیده یا متن کامل مقاله در محدوده زمانی سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۶ مورد بررسی نهایی قرار گرفت. در مرحله اول ۴۴ مقاله مرتبط با موضوع انتخاب گردید. از این میان ۲۰ مقاله که بیشترین ارتباط را با مفاهیم علوم اعصاب، مدیریت و توانبخشی وزوز داشتند، به شیوه گزینشی هدفمند، برگزیده شدند. در نهایت ۲۰ مقاله به همراه یک کتاب، منابع تحقیق حاضر محسوب می‌شوند.

یافته‌ها

وزوز و مشخصات آن

اکثر اوقات تمام افراد صدای نویز گذرا را در گوش خود تجربه کرده‌اند که معمولاً می‌تواند به صورت صدای سوت به همراه پری گوش توصیف شود. نویز گذرای گوش بعد از چند ثانیه ناپدید می‌شود و چندان اهمیتی ندارد، اما طبق گفته برخی از نویسندگان، وزوز باید ۵ دقیقه باقی بماند و حداقل دو بار در هفته رخ دهد که در این صورت مراجعه به متخصص گوش، حلق و بینی یا شنوایی‌شناس برای مشاوره و ارزیابی اولیه ضروری است.^[۴] ماهیت صوتی وزوز شبیه به صدای هیس و زنگ زدن و حتی گاهی اصوات پیچیده‌تر شامل موسیقی یا آوا می‌باشد که البته نباید آن را معادل توهم شنوایی در بیماران دچار اسکیزوفرنی دانست، زیرا برخلاف توهم شنوایی، مبهم است و معنای خاصی را القا نمی‌کند. گاهی وزوز ماهیت ضربان‌دار دارد که با ضربان قلب همزمان می‌گردد، در این موارد منشأ اختلال عروقی است، اما در شرایطی که وزوز ضربان‌دار با ضربان قلب همزمان نشود، احتمالاً انقباضات شوک‌گونه (Myoclonus) عضلات گوش میانی یا کامی درگیرند.^[۴] اگر بیمار مدت ۳ ماه درگیر وزوز و نشانه‌های آن باشد، آن را در دسته وزوزهای حاد قرار می‌دهند، اما در وزوزهای مزمن علائم بیش از ۱۲ ماه به طول می‌انجامد.^[۵] بیشتر مواقع، وزوز ذهنی است (فقط برای خود بیمار قابل شنیدن است) و بر اثر کم‌شنوایی یا تغییراتی در دستگاه شنوایی، افسردگی و در مواردی بر اثر مشکلات گردنی و مفصل گیجگاهی-فکی بروز می‌کند. در مقابل وزوز ذهنی، وزوز عینی مطرح می‌گردد، یعنی یک صوت درونی از بافت‌های بدن به گوش منتقل شده و می‌تواند توسط آزمونگر هم شنیده شود و با شیوع بسیار کمتر از نوع ذهنی غالباً بر اثر مشکلات عروقی و عضلات که پیش از این ذکر شد، رخ می‌دهد.^[۶]

علت و پاتوفیزیولوژی

وزوز می‌تواند از تغییرات ناهنجار کل مسیر شنوایی ایجاد گردد. در بیشتر موارد شروع وزوز (ذهنی) از آسیب‌های حلزونی مانند افت شنوایی ناگهانی، ضربه صوتی، پیروگوشی، مصرف داروهای سمی گوش و تغییرات عصب شنوایی به دلیل فشار مویرگ‌ها و شوانومای دهلیزی منشاء می‌گیرد.^[۱۰] البته ارتباط مستقیمی بین افت شنوایی و بروز وزوز وجود ندارد. مواردی افت شنوایی بدون هیچ‌گونه شکایتی از وزوز گزارش شده است و برعکس وزوز در ادیوگرام‌های هنجار هم مشاهده می‌شود. حقیقتاً بعضی انواع ناهنجاری‌های شنوایی در ادیوگرام آشکار نمی‌شود، زیرا معمولاً آستانه‌های شنوایی در فرکانس‌های اکتاوی ۲۵۰ تا ۸۰۰۰ هرتز مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و منطقه گسترده‌ای از حلزون شامل فرکانس‌های بالاتر بررسی نمی‌شود و در ضمن معیار شنوایی هنجار تقریباً قراردادی است، به طوری که ممکن است به عنوان مثال یک فرد با آستانه‌ای به اندازه ۲۰ دسی‌بل در فرکانس‌های بالا و آستانه بهتر در سایر فرکانس‌ها، توسط برخی از افراد هنجار تلقی گردد، اما احتمالاً یک ناهنجاری پنهان در دستگاه شنوایی (مانند نواحی مرده در حلزون (Dead Region) وجود دارد. شواهدی در دسترس است که در تغییر گذرای آستانه شنوایی بر اثر مواجهه با نویز، زوال در سطح فیبرهای عصبی و سیناپس با سلول‌های مویی داخلی و کاهش سیناپسی‌ها اتفاق می‌افتد. شاید علت وجود آستانه هنجار در این موارد سلامت فیبرهای عصب شنوایی با آستانه کم و نرخ شلیک خود به خود بالا است، اما آسیب فیبرهای آستانه بالا با نرخ شلیک خود به خود کم باشد. چون در ادیومتری، پاسخ‌گویی در سطح آستانه شنوایی است، فیبرهای کم آستانه فعال می‌شود و آسیب فیبرهای آستانه بالا شناسایی نمی‌گردد. بدین ترتیب، ادیومتری یک ابزار نسبتاً خام بررسی سلامت و یکپارچگی حلزون است و شاخص معتبری برای تعیین علت وزوز نمی‌باشد. آزمون‌های فوق آستانه‌ای مانند پاسخ ساقه مغز شنوایی با نشانه کاهش دامنه موج I، آزمون نواحی مرده حلزونی به نام آستانه برابری شده با نویز (Threshold-Equalizing Noise Test (Ten Test) و کشف مدولاسیون، این گونه ناهنجاری‌ها را آشکار می‌سازد.^[۱۱-۱۰]

به کرات مشاهده می‌شود که در جوانان تغییر آستانه شنوایی پس از مواجهه با نویز فروکش می‌کند، اما وزوز پابرجا می‌ماند و حتی در صورت پایدار نبودن وزوز، ممکن است در دوران سالمندی که تغییرات وابسته به سن در مغز (کاهش مهار) آسیب‌پذیری پنهان را آشکار می‌کند، مجدد بازگردد.^[۱۲]

معمولاً زیر و بمی وزوز مطابق با طیف فرکانسی افت شنوایی است که بیشتر در محدوده فرکانس‌های بالا قرار می‌گیرد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که در بیشتر موارد، منشاء وزوز، کم‌شنوایی است. البته منشاء غیرشنوایی وزوز هم وجود دارد، مانند اختلالات مفصل فکی، آسیب‌های گردنی و مشکلات دندانی که باعث ظهور یا پایدار شدن وزوز می‌شود. فرآیند عصبی مرتبط احتمالاً اثر ورودی آوران حس پیکری از عصب زوج پنجم و فیبرهای C2 بر فعالیت مسیر شنوایی مرکزی است که در سطح هسته‌های حلزونی خلفی ساقه مغز با هم تعامل دارند.^[۱۳، ۱۰] عوامل هیجانی و استرسی هم می‌تواند باعث شروع وزوز گردد. در بسیاری از موارد وزوز چندعاملی است؛ بنابراین هر گونه تغییر ترکیبی در ورودی‌های شنوایی و حس پیکری به همراه فعالیت ناهنجار دستگاه عصبی مرکزی (به دلیل ضربه، ایسکمی یا عوامل هیجانی) می‌تواند عامل بروز وزوز باشد. علاوه بر این، عواملی که در ایجاد وزوز نقش دارد احتمالاً با مواردی که باعث پایدار شدن آن می‌شود، متفاوت است. برای مثال پس از ضربه صوتی، معمولاً وزوز گذرا است، اما فقط در تعداد کمی از افراد پایدار می‌ماند. در کل شواهد علمی، وزوز و دلایل پایدار ماندن آن را صرفاً حلزونی نمی‌دانند، به طوری که بسیاری از درمان‌ها با این هدف موفقیت‌آمیز نبود. یکی از شواهد تاییدکننده، ماندگاری وزوز پس از قطع عصب ۸ است.^[۱۰] دیدگاه مطرح این است که اغلب وزوز بر اثر یک افت شنوایی یا ناهنجاری آشکار یا پنهان در سطح گوش داخلی آغاز می‌شود و سپس به دلیل کاهش خروجی فیبرهای شنوایی، ساخت‌پذیری معیوب در دستگاه مرکزی به راه می‌افتد که نهایتاً به عنوان وزوز پایدار درک می‌شود. پس به نظر می‌رسد فرآیندهای مرکزی نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی وزوز ایفا کنند. در ادامه منشاء وزوز بیشتر از دیدگاه علوم اعصاب مطرح شده است، اما پیش از آن مختصری در ارتباط با مفهوم ساخت‌پذیری عصبی توضیحاتی آورده شده است.

ساخت‌پذیری عصبی

ساخت‌پذیری عصبی اشاره به گنجایش مغز برای سازماندهی مجدد شبکه‌های عصبی پس از یک تجربه جدید دارد. در اغلب موارد اتصالات و سیناپس‌های عصبی مجدداً سازماندهی می‌شود، اما ممکن است ویژگی‌های غشای سلولی هم تغییر کند. ساخت‌پذیری می‌تواند مثبت و انطباقی باشد مانند شکل‌گیری حافظه و یادگیری، یا در جبران یک آسیب مغزی، باعث ایجاد شبکه‌های عصبی جدید برای بازگرداندن عملکرد هنجار شود. از طرف دیگر ساخت‌پذیری ممکن است ناسازگار باشد و شاید منجر به عدم توازن وقایع تحریکی و مهارتی در مغز گردد. حقیقتاً، وزوز ممکن است در نتیجه این چنین تغییرات ناسازگار مغز ایجاد شود. محققان گامی فراتر نهادند و وزوز را به عنوان تظاهر درکی تغییرات ساخت‌پذیر مغز توصیف کردند که باعث بیش‌فعالی عصبی می‌شود.^[۱۴] برای فهم اساس عصبی وزوز تلاش بر این است که منشاء و محل بیش‌فعالی عصبی و نحوه پایدار ماندن آن شناسایی شود.

ساخت پذیری ساقه مغز و وزوز

آسیب گوش داخلی موجب بیش‌فعالی در چندین ساختار ساقه مغز شامل هسته‌های حلزونی شکمی و خلفی و هسته مرکزی کولیکولوس تحتانی می‌شود که به شکل افزایش نرخ شلیک خود به خود بروز می‌نماید. این فعالیت‌های خود به خودی در زمان‌های مختلف رخ می‌دهد و ممکن است شدید و ماندگار با ویژگی تونوتوپیک باشد.^[۱۴] در هسته حلزونی خلفی، نرخ شلیک خود به خود یک اکتاو بالای نویز آسیب-رسان در محدوده کم شنوایی رخ می‌دهد که با فرکانس وزوز مطابقت دارد. با این حال به نظر نمی‌رسد که وزوز مزمن در نتیجه افزایش نرخ شلیک خود به خود در هسته حلزونی خلفی ایجاد شود، زیرا با انهدام هسته، علائم رفتاری وزوز در حیوانات باقی ماند.^[۱۳] شاید اگر در مرحله حاد وزوز، هسته منهدم شود، وزوز پایدار نماند، اما قطع هسته در شرایط وزوز مزمن کارساز نیست. طبق مطالعات اخیر، هسته حلزونی خلفی مکان لازم برای ماندگاری وزوز مزمن نمی‌باشد.^[۱۵] در حال حاضر شواهد کافی وجود دارد که به دنبال آسیب گوش داخلی تغییرات ساختاری، زیستی-شیمیایی و فیزیولوژیک در کل مسیر شنوایی و حتی غیرشنیداری (مثل مخچه) رخ می‌دهد که منشاء وزوز مزمن می‌باشد. این تغییرات شامل پاسخ‌های ساخت-پذیر از جمله رشد جدید و شاخه‌زنی آکسونی، زوال یا شکل‌گیری سیناپس‌های جدید، کوچک شدن، تغییر توزیع تونوتوپیک و افزایش تعداد نورون‌ها از هسته حلزونی به کولیکولوس تحتانی می‌باشد. نمونه‌ای از تغییرات عصبی شیمیایی در هسته‌های شنوایی مرکزی، کاهش آنزیم گاد (GAD: آنزیمی برای ساخت انتقال‌دهنده عصبی مهاری گابا) و اتصال گابا به گیرنده‌ها است. تغییرات مذکور تعادل بین ارتباطات تحریکی و مهاری را در هسته‌ها (به دنبال کاهش نرخ شلیک خود به خود فیبرهای آوران شنوایی، مهار مدار عصبی گرانول-کارتویل (Granul-Cartwheel) و نورون‌های رابط عمودی بر سلول‌های فوزیفورم (Fusiform) هسته حلزونی خلفی کاهش می‌یابد) و شبکه‌های عصبی شنوایی مخدوش می‌کند که در نتیجه کاهش مهار، فعالیت خود به خود نورون‌ها افزایش می‌یابد. این امکان وجود دارد که بیش‌فعالی سلول‌های فوزیفورم که آکسون‌هایی به سمت کولیکولوس تحتانی روانه می‌کند، یک سیگنال مهم پایدار برای ایجاد وزوز باشد.^[۱۴ و ۱۵]

البته تغییرات ساخت‌پذیر فقط محدود به مسیر مرسوم شنوایی نیست، بلکه سایر نواحی مثل دستگاه لیمبیک، لوكوس کوئرلوس و مسیر خارج نواری (هسته خارجی کولیکولوس تحتانی و قشر شنوایی ثانویه) می‌تواند از طریق ارسال فیبرهای بازخوردی مرکزگریز بر سلول‌های دانه‌دار تاثیر مهاری بر هسته خلفی حلزونی را بیشتر کاهش دهد.^[۱۴]

دو منبع دیگر تغییر فعالیت‌های عصبی پس از آسیب حلزونی، شلیک‌های انفجاری و همزمانی عصبی است. در مطالعات حیوانی فعالیت‌های انفجاری فیبرهای عصبی پس از مواجهه با نویز و مصرف سالیسیلات گزارش شده است، ولی متأسفانه هنوز ارتباط روشنی بین این گونه فعالیت‌ها و وزوز وجود ندارد و مشخص نیست که برای مدت طولانی باقی بماند. افزایش همزمانی شلیک عصبی به این معنی است که فعالیت خود به خودی نورون‌های مختلف در یک زمان رخ می‌دهد. این پدیده در سازماندهی مجدد قشر به دنبال آسیب شنوایی مشاهده می‌شود که با گذر زمان گسترده‌تر می‌گردد. در حال حاضر وجود همزمانی در سطح هسته‌های ساقه مغز نامشخص است.^[۱۴]

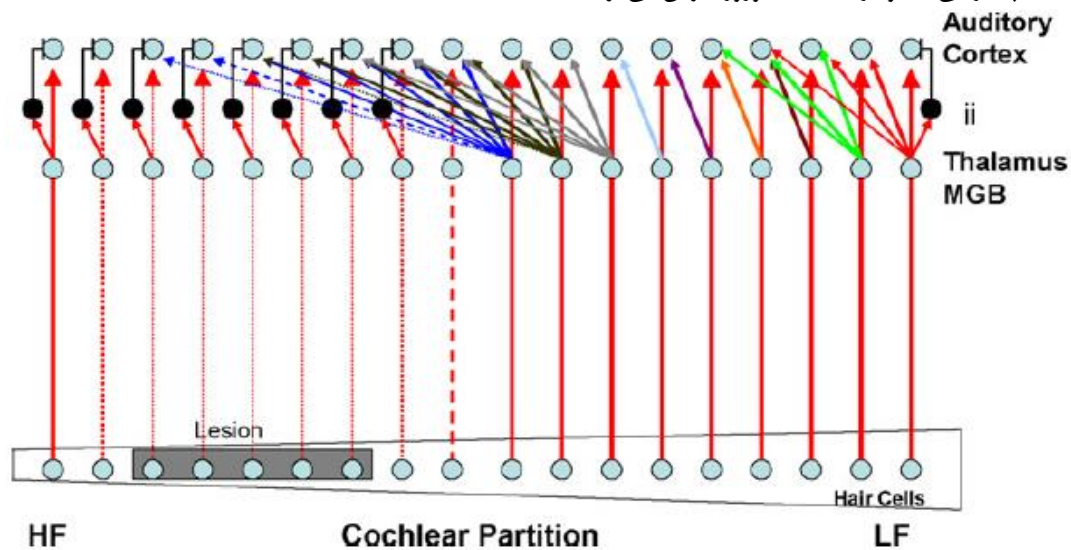
سازماندهی مجدد قشر و وزوز

طبق شواهد علمی احتمالاً فرآیندهای عصبی مسئول درک وزوز در قشر، افزایش نرخ شلیک خود به خود و همزمانی عصبی باشد. یکی از نتایج افت شنوایی فرکانس بالا و کاهش خروجی حلزون، عدم تعادل در فعالیت‌های مهاری و تحریکی می‌باشد و باعث می‌شود که مدتی پس از کم‌شنوایی بازنمایی فرکانس‌های لبه افت شنوایی (نواحی مجاور کم‌شنوایی) در قشر افزایش یابد. در ادامه توضیحاتی در خصوص علت بروز این پدیده آورده شده است.

سازماندهی تونوتوپیک در سرتاسر دستگاه شنوایی شامل تالاموس و قشر شنوایی وجود دارد. هر نورون در بخش شنوایی تالاموس (جسم زانویی داخلی) نه تنها ورودی اصلی به منطقه مورد نظر خود در قشر شنوایی ارسال می‌کند، بلکه اتصالات جانبی ضعیف از نوع تحریکی هم به نورون‌های قشری مجاور آن منطقه می‌فرستد. به همین دلیل است که غالباً منحنی کوک قشر چندین فرکانس ویژه (Characteristic Frequency) دارد. در بیشتر نواحی، فعالیت این اتصالات جانبی توسط ورودی اولیه جسم زانویی داخلی و مهار سلول‌های قشری پنهان می‌شود، اما به دلیل کم‌شنوایی، ورودی تالاموس به نورون‌های مربوطه در قشر کاهش می‌یابد و مهار از روی اتصالات جانبی سلول‌های مجاور برداشته می‌شود، بنابراین نورون‌های ناحیه افت شنوایی قشر به ورودی‌های مجاور که مربوط به فرکانس پایین لبه کم‌شنوایی هستند، پاسخ می‌دهند و این فرکانس‌ها به محدوده افت شنوایی نقشه تونوتوپیک گسترش می‌یابد (شکل ۱).^[۱۴] البته هنوز مورد بحث است که آیا تغییرات نقشه تونوتوپیک علت وزوز است یا در نتیجه یک فرآیند جبرانی ایجاد شده است.^[۱۰] در هر حال این وقایع باعث افزایش همزمانی خروجی نورون‌های قشری می‌شود، زیرا تعداد زیادی از نورون‌ها به یک ورودی (ورودی از نواحی لبه افت شنوایی) پاسخ می‌دهند. کاهش مهار در سطح قشر و افزایش همزمانی در طول زمان باعث تقویت سیناپس‌ها (فرآیند Hebbian) و افزایش نرخ شلیک خود به خود (افزایش بهره مرکزی) نیز می‌گردد.^[۱۴] در مطالعات بیان شده است که به احتمال زیاد بلافاصله با شروع

وزوز، همزمانی عصبی نمود می‌یابد و ساعت‌ها یا روزها بعد به دلیل تغییرات هومئوستازی، نرخ شلیک خود به خود در دستگاه عصبی مرکزی افزایش می‌یابد.^[۱۳]

افزایش همزمانی نورون‌ها، احتمال ورودی‌های همزمان و همگرا به نواحی ارتباطی شنوایی و سایر مراکز مغز که از قشر شنوایی اولیه ورودی می‌گیرند (دستگاه لیمبیک و آمیگدال) و همچنین همزمانی فعالیت‌های بازخوردی قشری-تالاموسی را افزایش می‌دهد.^[۱۴] محققان از طریق مطالعات تصویربرداری، مشارکت سایر مراکز غیرشنیداری مغز را در درک و تشدید وزوز تایید کردند، زیرا درک شنوایی آگاهانه نیاز به فعالیت قشر شنوایی در بطن شبکه‌های عصبی مرتبط با هوشیاری و توجه مثل اینسولا و سینگولیت قدامی و تالاموس دارد.^[۶] البته نشانه‌های خلقی همراه با وزوز مانند استرس، شبکه عصبی درگیر را تغییر داده و فعالیت را به مراکز لیمبیک و آمیگدال گسترده می‌کند که در تشدید وزوز نقش بسزایی دارد.^[۱۰، ۱۴] فعالیت شبکه‌های عصبی همزمان موجب ظهور گسترده امواج مغزی گاما می‌شود که در مطالعات مختلف تایید شده است. نتایج ثبت فعالیت‌های الکتریکی و مغناطیسی مغز در بیماران نشان داده‌اند که فعالیت‌های خود به خودی و اتصالات شبکه عصبی مربوط به درک، هیجان، حافظه، توجه و مراکز کنترلی در طول زمان تغییر می‌کند و حتی با قطع منشاء وزوز این اتصالات پایدار می‌ماند و درک آگاهانه وزوز، مزمن می‌گردد.^[۱۰]



تصویر ۱. گسترش اتصالات جانبی نواحی فرکانس پایین به منطقه مربوط به آسیب حلزونی در قشر شنوایی اولیه (Saunders, 2007).

نقش مخچه در وزوز

در چندین مطالعه حیوانی و تصویربرداری عملکردی، گزارش شده است که مخچه در وزوز مزمن نقش دارد. طبق این مطالعات، فعالیت پارافلوکولوس مخچه در مدل‌های حیوانی وزوز افزایش یافته بود. ممکن است تغییرات ساخت‌پذیر در این ناحیه اساس وزوز مزمن را تشکیل دهد و شاید یکی از مولدهای آن باشد. البته نقش مخچه در وزوز هنوز کاملاً تایید نشده است و نظریات مختلفی در این مورد مطرح است که یکی از آنها وجود ارتباطات عصبی مخچه‌ای-حلزونی می‌باشد. طبق این نظریه مخچه به عنوان یک کنترل‌گر عمل می‌کند و پس از ورودی کاهش یافته حلزون (به دلیل آسیب شنوایی) از طریق ارتباطات و ابرانش به هسته حلزونی خلفی، فعالیت عصبی هسته را تغییر می‌دهد که گسترش این تغییرات در سطح قشر شنوایی به صورت حس وزوز درک می‌گردد. انهدام پارافلوکولوس حیوانات در حذف وزوز مزمن موفقیت‌آمیز بود، اما در پیشگیری از شروع آن موفقیت کمتری حاصل شد. این شواهد مطرح می‌کند که ممکن است پارافلوکولوس مولد مهم و کافی وزوز باشد، اما الزامی نیست.^[۱۵]

تشخیص وزوز

وزوز نشانه‌ای از وجود ناهنجاری‌های عصبی با علت و منشاء مختلف است. بنابراین برای تشخیص جامع وزوز به یک رویکرد یکپارچه چندرشته‌ای نیاز می‌باشد.^[۶] هر بیمار باید تحت آزمایش‌های کامل گوش، حلق و بینی قرار گیرد و ارزیابی شنوایی، تعیین بلندی و زیر و بمی وزوز توسط شنوایی‌شناس انجام شود. در آزمون تطبیق زیر و بمی بیشتر بیماران فرکانس وزوز را در محدوده کم‌شنوایی خود قضاوت می‌کنند، اما با این وجود تکلیف دشواری است و حتی در جلسات مختلف، بیمار قضاوت متفاوتی خواهد داشت. معمولاً وزوز بیماران ماهیت نویزی دارد و حتی اگر بیمار درک تون خالص از وزوز خود داشته باشد، وزوز یک محدوده فرکانسی را شامل می‌شود. آزمون‌های تطبیق بلندی و فرکانسی، ارتباط مشخصی با میزان استرس بیمار و نتایج درمانی ندارد.^[۶، ۱۶] بیماران دچار وزوز ضربان‌دار با منشاء عروقی، الزامی

است که برای تصویربرداری عصبی و معاینات دقیق عصبی-عروقی ارجاع داده شوند. و زوزهای حمله‌ای می‌تواند نشانه فشردگی عصب-شنوایی، سندرم پارگی کانال فوقانی، بیماری منیر، انقباضات شوک‌گونه کامی، میگرن یا صرع باشد. انجام MRI، پتانسیل‌های برانگیخته شنوایی، آزمون‌های دهلیزی و نوار مغز گزینه‌های مناسبی برای تشخیص افتراقی می‌باشد. برای بیماران دچار زوز یک‌طرفه و کم‌شنوایی نامتقارن توصیه می‌شود که برای رد کردن احتمال شوانومای دهلیزی MRI انجام شود. در مواردی که زوز با حرکت فک و گردن تغییر می‌کند، فیزیوتراپی یا معاینه توسط ارتوپد/دندانپزشک باید مد نظر گرفته شود. برای زوزهای همراه با افت شنوایی ناگهانی و حاد، زوزهای پس از ضربه حاد و همچنین در موارد همراه با تمایلات خودکشی باید اقدامات فوری صورت پذیرد. وجود اختلالات روان‌شناختی همراه مانند افسردگی، اضطراب و بی‌خوابی باید بررسی و درمان شود، زیرا نقش مهمی در کیفیت زندگی و توانایی مقابله بیماران با مشکلاتشان ایفا می‌کند. ارجاع به روان‌شناس در این موارد بسیار کمک‌کننده است. می‌توان برای ارزیابی ذهنی شدت زوز و تاثیر آن بر کیفیت زندگی بیمار از پرسش‌نامه‌هایی مثل معلولیت زوز و شاخص‌های عملکردی زوز استفاده کرد.^[۹-۱۰]

مدیریت زوز

پس از این که ناهنجاری قابل درمان زوز برطرف شد، باید میزان آزاردهندگی زوز و تاثیرش بر کیفیت زندگی فرد بررسی گردد، زیرا هر زوزی را نمی‌توان مرضی دانست. بسیاری از بیماران در طول زمان به زوز خود عادت کرده و برای درمان مراجعه نمی‌کنند و در بسیاری از مواقع هم از زوز خود آگاه نیستند. همچنین در صورت مراجعه، با دریافت یک مشاوره ساده و اطمینان از خوش‌خیم بودن ماهیت زوز آسوده می‌شوند و نیاز به درمان بیشتر نیست.^[۹] برای درمان زوزهای مزمن و آزاردهنده تحقیقات گسترده‌ای انجام شده است، اما به دلیل ماهیت ناهمگن، تنوع فردی، فقدان روش معتبر ارزیابی زوز و نتایج درمانی، اثرات قابل توجه دارونما و کیفیت پایین روش‌های درمانی، نتایج متناقض به دست آمده است. با این حال نتایج مطالعات توانبخشی زوز به خصوص روش درمان بازتوانی زوز رضایت‌بخش است.^[۶] در ادامه تمام گزینه‌های بهبودی و مدیریتی ممکن برای زوز که تحت پژوهش و بررسی قرار گرفته‌اند، مرور شده است.

دارودرمانی

مداخلات دارویی متعددی برای درمان زوز بررسی شده است، اما تاکنون هیچ کدام تاثیر طولانی مدتشان در مقایسه با دارونما بیشتر نبود و هنوز دارویی مشخصی از سوی سازمان غذا و داروی آمریکا و آژانس پزشکی اروپا تایید نشده است. با این حال، همچنان داروهایی برای درمان زوز توسط متخصصین تجویز می‌گردد. احتمالاً گروه‌های خاصی از بیماران دچار زوز که همچنان نامشخص‌اند، از دارودرمانی سود می‌برند. این داروها شامل موادی که موثر بر گردش خون، بی‌حس‌کننده عضلات (لیدوکائین) که با مسدود کردن کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی می‌تواند به طور گذرا زوز را سرکوب کند، اما درمان عملی برای آن به حساب نمی‌آید و عوارض جانبی دارد، ضد صرع، استروئیدی و مدرحلقوی می‌باشد و همچنین داروهای ضد افسردگی و خواب‌آور که از این گروه کاربامازوپین مدتهاست که برای درمان زوز استفاده می‌شود، اما مزایای افزونی نسبت به دارونما ندارد. قابل ذکر است که مصرف داروها باید در راستای مشاوره صورت گیرد.^[۱۰]

مصرف مکمل‌های گیاهی مثل جینگو بیلوبا و مکمل‌های غذایی و آنتی‌اکسیدانهایی مثل روی، منیزیم، مس، نیاسین/ویتامین B3، کوبالامین/ویتامین B1 و ملاتونین هم توصیه شده است که در مواردی اثربخشی آنها گزارش شده است.^[۱۷-۱۹] ملاتونین یک انتقال‌دهنده عصبی است که در غده صنوبری تولید و ترشح می‌شود. ملاتونین در پیگیری چرخه‌های شبانه‌روزی و تنظیم خواب نقش دارد. علاوه بر آن یک آنتی‌اکسیدان بسیار قوی است، به طوری که در مطالعات، اثر آنتی‌اکسیدانی آن برای حلزون ۱۵۰ برابر قوی‌تر از سایر آنتی‌اکسیدان‌ها مثل گلوتاتیون، آسکوربات و استیل‌سیستئین گزارش شده است. چندین مطالعه، اثر درمانی ملاتونین بر زوز را با دز ۳ میلی‌گرم در روز برای تقریباً ۳۰ روز بررسی کردند. طبق نتایج، ملاتونین برای بیماران دچار زوز به خصوص در افرادی که از مشکلات خواب رنج می‌بردند، سودمند بود، به طوری که امتیازات پرسش‌نامه معلولیت زوز و کیفیت خواب بیماران در مقایسه با گروه دارونما به طور قابل توجهی بهبود یافت. به نظر می‌رسد ملاتونین در مردان بدون تاریخچه افسردگی با سابقه مواجهه با نوبت که درمان قبلی برای زوزشان دریافت نکردند و همچنین زوزهای دوطرفه مزمن موثرتر باشد.^[۱۷ و ۱۸]

درمان تعدیل عصبی

طبق این یافته که زوز مزمن بر اثر تغییرات دستگاه عصبی مرکزی ایجاد می‌شود، در سال‌های اخیر انواع مختلف درمان‌های تعدیل عصبی برای زوز توسعه یافته است. روش‌های مرسوم تعدیل عصبی شامل تحریک مغناطیسی تراجمه‌ای (Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)) که در حال حاضر برای تغییر فعالیت‌های جاری مغز به کار می‌رود، به شیوه کنترل‌نشده‌ای با فعالیت‌های عصبی تداخل دارد. به تازگی مطالعات حیوانی و انسانی نشان دادند که با تحریک عصب واگ همزمان با ارائه تون‌های صوتی خارج از محدوده فرکانسی زوز، ممکن است به شیوه کنترل‌شده‌ای در مغز ساخت‌پذیری ایجاد کند و بازنمایی فرکانس‌های زوز از قشر خارج گردد. تحریک الکتریکی عصب واگ با تاثیر بر ساختارهای خاصی از مغز شامل هسته‌های عصبی قاعده مغز، لوکوس کوئرلوس، هیپوکامپ و امیگدال که مسئول ترشح انتقال‌دهنده‌های عصبی استیل‌کولین و نوراپی‌نفرین می‌باشد، ساخت‌پذیری عصبی را افزایش می‌-

دهد. حال اگر تون‌های صوتی با فعالیت عصب واگ همراه شود، احتمال دارد ساخت‌پذیری انتخابی در قشر شنوایی مرتبط با صوت ارائه شده ایجاد گردد. در مطالعه Ridder و همکارانش در سال ۲۰۱۴، از میان ۱۰ بیمار دچار وزوز مزمن شدید، ۴ نفر که سابقه دارودرمانی نداشتند، با این روش بهبود یافتند. سایر بیماران به دلیل مصرف دارو نتوانستند از واگ‌درمانی بهره‌مند شوند. به نظر می‌رسد مصرف دارو با ترشح استیل‌کولین و نوراپی‌نفرین تداخل دارد. در کل می‌توان گفت که ممکن است تحریک واگ همزمان با ارائه تون‌های خالص خارج از محدوده فرکانسی وزوز، تاثیر سودمندی بر درک وزوز و استرس ناشی از آن داشته باشد. البته برای نتیجه‌گیری نهایی در این زمینه نیاز به مطالعات بیشتر با روش‌شناسی قوی‌تر است.^[۲۰]

تربیت شنوایی

شیوه‌های تربیت شنوایی متعددی با هدف هنجارسازی مجدد تغییرات عصبی مرتبط با وزوز توسعه یافته‌اند. آموزش‌ها در حیطه تمایز فرکانسی، شدتی و شناسایی و مکان‌یابی شیء‌شنوایی (Auditory Object Localization) می‌باشد. در پژوهش‌های مختلف تمامی آزمایش‌ها درون محدوده فرکانسی وزوز یا خارج از آن با پاسخ‌گویی فعال (مشارکت فعال و پاسخ رفتاری بیمار) و منفعل (بدون نیاز به مشارکت فعال و پاسخ رفتاری بیمار) انجام شد. اگرچه نتایج این مطالعات برای درمان وزوز نویدبخش است، اما به دلیل کیفیت پایین روش‌شناسی بیشتر مطالعات، نتیجه‌گیری نهایی اثربخشی تربیت شنوایی غیرممکن می‌باشد.^[۱۰، ۱۱]

درمان بازآموزی وزوز گوش

Tinnitus Retraining Therapy (TRT) ترکیب خاصی از برنامه مشاوره منظم و صوت‌درمانی می‌باشد. این روش طبق این فرضیه بنا شده است که ارتباط نوروفیزیولوژیک وزوز شامل فعالیت ناهنجار و اتصال مدارات عصبی مرکزی دستگاه شنوایی و غیرشنوایی مثل لیمبیک و دستگاه عصبی خودکار می‌باشد. واکنش‌های هیجانی منفی بیمار به وزوز می‌تواند به دلیل دریافت مشاوره بد از جانب دیگران و همچنین اتفاقات ناگوار زندگی مثل طلاق و غم از دست دادن عزیز، بازنشستگی و غیره باشد که همزمان با وزوز اتفاق افتادند. تحت این شرایط وزوز به یک سیگنال تهدیدکننده تبدیل می‌شود که فرد هیچ کنترلی بر روی آن ندارد. همین واکنش‌ها باعث می‌گردد که بیمار نتواند به وزوز خود عادت کند. در TRT تلاش بر این است که بتوان با آموزش و مشاوره ساده و منظم، سیگنال وزوز را در رده محرک‌های خنثی طبقه‌بندی کرد. با کم‌اهمیت کردن سیگنال وزوز، واکنش‌های منفی چون ترس و اضطراب کاهش می‌یابد و تدریجاً ارتباط قشر با لیمبیک و دستگاه عصبی خودکار کاهش می‌یابد و عادت‌پذیری شکل می‌گیرد. تاکنون هیچ راهی برای کاهش مستقیم فعالیت عصبی ناشی از وزوز به خصوص در نواحی تحت قشری شنوایی وجود ندارد، اما با صوت‌درمانی می‌توان با افزایش فعالیت عصبی زمینه و کاهش قدرت نسبی سیگنال وزوز فرآیند عادت‌پذیری را تسهیل کرد. اگر در همان مراحل ابتدایی وزوز، صوت‌درمانی یا مشاوره صورت گیرد، می‌توان از گسترش سیگنال به سایر مناطق مرکزی مغز و احتمال تبدیل آن به وزوز آزاردهنده و مزمن پیشگیری به عمل آورد. هرچه درمان زودتر انجام شود، اتصالات عصبی مسئول واکنش‌های منفی ناشی از وزوز فرصت کافی برای پایداری پیدا نمی‌کنند و به راحتی می‌توان بازآموزی مغز را به ثمر رساند. همچنین گزارش شده است که در کودکان به دلیل ساخت‌پذیری بالای مغز، TRT سریع‌تر و با موفقیت بیشتری انجام می‌شود.

طبق نظر Jasterboff معیارهای بهبودی وزوز به دنبال درمان TRT به شرح زیر می‌باشد:

۱. حداقل یکی از اعمال و فعالیت‌هایی که وزوز با آن مداخله می‌کند، شامل خواب، ورزش، مطالعه و غیره بهبود یابد. ۲. آگاهی از وزوز در طول روز و آزار و اذیت ناشی از آن تا حداقل ۲۰ درصد کاهش یابد. ۳. امتیاز پرسش‌نامه معلولیت وزوز پس از درمان حداقل ۲۰ درصد کاهش یابد.

در TRT سعی می‌شود اتصالات عصبی و ساخت‌پذیری ناهنجار بین مراکز مختلف مغز (دستگاه شنوایی، مراکز توجهی و حافظه، دستگاه لیمبیک و عصبی خودکار) کم‌رنگ گردد تا عادت‌پذیری رخ دهد. از آن جایی که این فرآیند زمان‌بر است، درمان ۱ تا ۲ سال (به طور متوسط ۱۸ ماه) به طول می‌انجامد. طبق مطالعات آینده‌نگر و گذشته‌نگر بر روی TRT، میزان موفقیت آن تقریباً ۸۵ درصد تخمین زده شده است و گزارش شده است که این روش درمانی برای انواع وزوز چه حاد و چه مزمن سودمند می‌باشد. البته می‌توان با استفاده از درمان‌های کمکی شامل بازخوراند زیستی، یوگا، تن آرامی و غیره به همراه TRT که در کاهش سطح فعالیت‌های دستگاه عصبی خودکار و واکنش‌های منفی نقش دارند، اثربخشی درمان را افزایش داد.^[۲۱، ۲۲]

نتیجه‌گیری

وزوز یک اختلال رایج و ناهمگنی می‌باشد که در بیشتر موارد به خصوص وزوزهای مزمن و جبران‌نشده بر اثر ساخت‌پذیری معیوب در سطوح مختلف دستگاه شنوایی مرکزی و مراکز غیرشنوایی شامل مراکز توجهی، حافظه، دستگاه لیمبیک و عصبی خودکار پس از محرومیت حس شنوایی ایجاد می‌شود. وزوز درمان مشخصی ندارد، اما با روش‌های مختلفی چون دارودرمانی، تعدیل عصبی، مشاوره و توانبخشی می‌توان به درجاتی درک و شدت آزاردهندگی آن را کاهش داد. بدین ترتیب برای تشخیص جامع و مدیریت وزوز نیاز به رویکرد

چندرشته‌ای است. مطالعات حیوانی و روش‌های تصویربرداری عصبی دانش بشر را در فرآیندهای عصبی درگیر در انواع وزوز افزایش داده است که اساس کشف و ابداع شیوه‌های درمانی و مدیریتی مناسب را تشکیل می‌دهد.

منابع

1. Møller AR, Langguth B, DeRidder D, Kleinjung T. Textbook of tinnitus: Springer Science & Business Media; 2010.
2. Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, Rosenfeld RM, Chandrasekhar SS, Cunningham Jr ER, et al. Clinical practice guideline: tinnitus. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2014;151(2_suppl):S1-S40.
3. Swain SK, Nayak S, Ravan JR, Sahu MC. Tinnitus and its current treatment—Still an enigma in medicine. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2016;115(3):139-44.
4. Eggermont JJ. The auditory cortex and tinnitus—a review of animal and human studies. *European Journal of Neuroscience*. 2015;41(5):665-76.
5. Henry JA, Dennis KC, Schechter MA. General Review of Tinnitus Prevalence, Mechanisms, Effects, and Management. *Journal of speech, language, and hearing research*. 2005;48(5):1204-35.
6. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. *The Lancet*. 2013;382(9904):1600-7.
7. Adjamian P, Hall DA, Palmer AR, Allan TW, Langers DR. Neuroanatomical abnormalities in chronic tinnitus in the human brain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014;45:119-33.
8. Michiels S, Naessens S, Van de Heyning P, Braem M, Visscher CM, Gilles A, et al. The Effect of Physical Therapy Treatment in Patients with Subjective Tinnitus: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*. 2016;10
9. Kreuzer PM, Vielsmeier V, Langguth B. Chronic tinnitus: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(16):278-84.
10. Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. *The Lancet Neurology*. ۲۰۱۳;۱۲(۹):۹۲۰-۳۰.
11. Noreña AJ, Farley BJ. Tinnitus-related neural activity: theories of generation, propagation, and centralization. *Hearing research*. 2013;295:161-71.
12. Paul BT, Bruce I, Roberts L. Hidden hearing loss in tinnitus with normal hearing thresholds. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2016;139(4):2075.-
13. Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, Shore SE, Melcher JR, Kaltenbach JA. Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(45):14972-9.
14. Saunders JC. The role of central nervous system plasticity in tinnitus. *Journal of communication disorders*. 2007;40(4):313-34.
15. Bauer CA, Kurt W, Sybert LT, Brozoski TJ. The cerebellum as a novel tinnitus generator. *Hearing research*. 2013;295:130-9.
16. Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus. *Trends in neurosciences*. 2004;27(11):676-82.
17. Merrick L, Youssef D, Tanner M, Peiris AN. Does melatonin have therapeutic use in tinnitus. *South Med J*. 2014;107(6):362-6.
18. Miroddi M, Bruno R, Galletti F, Calapai F, Navarra M, Gangemi S, et al. Clinical pharmacology of melatonin in the treatment of tinnitus: a review. *European journal of clinical pharmacology*. 2015;71(3):263-70.
19. Singh C, Kawatra R, Gupta J, Awasthi V, Dungan H. Therapeutic role of Vitamin B12 in patients of chronic tinnitus: A pilot study. *Noise & health*. 2016;18(81):93.
20. De Ridder D, Vanneste S, Engineer ND, Kilgard MP. Safety and efficacy of vagus nerve stimulation paired with tones for the treatment of tinnitus: a case series. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2014;17(2):170-9.
21. Shin J-W, Lee H-K. Tinnitus retraining therapy. *Hanyang Medical Reviews*. 2016;36(2):120-4.