

Tinnitus: avances en fisiopatología y tratamiento

Maximiliano Páez Nova¹, Ernesto Esteban Caicedo², Jairo Alberto Espinosa³, Lady Diana Ladino Malagón⁴, Silvia López Guzmán⁴, Camilo González González⁴

RESUMEN

El tinnitus y las alucinaciones auditivas son sensaciones de percepción de sonido en ausencia de sonido externo, afectan al 15% de la población, y puede ser completamente incapacitante para los pacientes. Se han identificado tres tipos: tinnitus objetivo, causado por sonidos generados en alguna parte del cuerpo; para este tipo no existe un tratamiento 100% efectivo. Tinnitus subjetivo, definido como la percepción de sonidos sin sonidos físicos presentes. La fisiopatología se parece a la del dolor neuropático o por deafferentación, es decir, que el común denominador es el resultado de una reorganización cortical somatotópica (en el caso del dolor neuropático) o tonotópica en el caso del tinnitus, por la plasticidad neuronal, que crea neopercepciones, que generan síntomas. Alucinación auditiva es la percepción de sonidos sin sentido, musicales o de lenguaje. Parece involucrada en su fisiopatología, una vía auditiva no clásica, usada en la infancia, que conecta la vía coclear con estructuras límbicas, antes de ser moduladas por las cortezas auditivas, explicando esto algunos síntomas asociados al tinnitus. El diagnóstico es complejo, busca causas morfológicas y funcionales, desde el conducto auditivo externo, hasta la corteza, sin desconocer, el efecto de enfermedades sistémicas como la hipertensión arterial su generación. El tratamiento no esta estandarizado.

Recibido: 25 octubre 2005. Aceptado: 24 noviembre 2005.

^{1,2}Hospital San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. ^{3,4}Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital San Ignacio. ⁴Medicina Pontificia Universidad Javeriana. Departamento de Neurociencias/ Unidad de Neurocirugía. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá DC Colombia. Correspondencia: Maximiliano Páez Nova. Carrera 31 C número 6-51 Sur E-mail: maximiliano.paez@javeriana.edu.com nqxmp3@yahoo.com

En el tinnitus objetivo, consiste en la remoción de la causa generante de la percepción anormal, y en el subjetivo, hay una amplia gama de posibilidades, oscilando desde la formulación médica, pasando por terapias de acostumbamiento, hasta estimulación magnética y eléctrica transcortical.

Palabras claves: tinnitus, estimulación eléctrica, terapéutica, fisiopatología.

TINITUS: PHYSIOPATHOLOGY AND THERAPEUTIC

ABSTRACT

Tinnitus and auditory hallucinations are delusional sound perceptions in absence of a real external sound, affecting as much as 15% of the general population. It can be completely disabling. Three main types have been identified: objective tinnitus, caused by sounds generated somewhere in the body. There is no 100% effective treatment for this type. Subjective tinnitus, defined like the perception of sounds without present physical sounds, resembles neuropathic or deafferentation pain, which may be the result of cortical somatotopic reorganisation (in the case of the neuropathic pain) or tonotopic in the case of tinnitus, by neuronal plasticity, that causes new perceptions, thus generating symptoms. Auditory delusions, is defined as non sense, musical o language sound perception. A non classic auditory pathway seems to be involved in tinnitus pathophysiology, which we use in childhood, that connects cochlear with limbic structures, before being modulated by the auditory cortex, which leads to the associated tinnitus symptoms. Diagnosis is therefore complex and consists of looking for morphologic and functional causes, from

the external auditory conduct to the cortex, bearing in mind the effect of systemic diseases like arterial hypertension in the generation of tinnitus. Treatment is not standardized. In objective tinnitus consists of removal of causative agent of the abnormal perception, and in the subjective one, there is an ample range of possibilities that vary from medical formulation, through behavioral therapies, till transcortical magnetic and electric stimulation.

Key words: tinnitus, physiopathology, therapeutic electric stimulation.

El tinnitus y las alucinaciones auditivas son sensaciones de percepción de sonido en la ausencia de sonido externo.

Es más común en hombres que en mujeres, y su prevalencia aumenta en la medida que aumenta la edad (más alta en personas mayores de 75 años)¹. Casi el 12% de los hombres con edades entre los 65 y 74 años lo padecen¹.

Los blancos son más frecuentemente comprometidos que los negros y la prevalencia en el sur de los Estados Unidos de Norteamérica es casi dos veces mayor que los habitantes del noreste^{1,2}. Desórdenes afectivos, así como fobia, y depresión frecuentemente acompañan el tinnitus severo e incluso puede llevar al paciente hasta el suicidio³.

Se han identificado tres tipos:

1. Tinnitus objetivo: el cual es causado por sonidos generados en alguna parte del cuerpo.

2. Tinnitus subjetivo: se define como la percepción de sonidos sin sentido sin que ningún sonido físico este presente.

3. Alucinación auditiva: también definida como la percepción de sonidos sin sentido o incluso que pueden ser musicales o de lenguaje, estas dos últimas son consideradas sensaciones fantasma^{4,5}.

El tinnitus objetivo es raro y es causado por un sonido del cuerpo, como es el flujo turbulento de la sangre, la contracción de los músculos de la cabeza, e incluso, el examinador puede ocasionalmente escucharlo (a diferencia del subjetivo)³.

El tinnitus subjetivo es el más prevalente y puede ser escuchado sólo en ocasiones, así como puede ser un sonido persistente que se manifieste durante las 24 horas del día acompañado de hiperacusia y de distorsión del sonido; en estos casos por lo general, la persona que lo sufre no tiene un sueño reparador o incluso para desarrollar su trabajo habitual³. Este tipo tiene muchas similitudes con el dolor, el cual también tiene distintas formas y grados de severidad³.

El tinnitus con frecuencia ocurre como resultado de lesiones del oído mismo, como la exposición a ruidos o la administración de agentes farmacológicos; sin embargo, en el caso del tinnitus subjetivo su etiología se mantiene aun desconocida, un ejemplo es la enfermedad de Menière (vértigo, sordera y tinnitus) donde la etiología aún se desconoce.

Las alucinaciones auditivas son raras y pueden ser causadas por tumores temporales, fármacos así como desórdenes psiquiátricos como en el caso de la esquizofrenia³.

Tinnitus objetivo

Como hemos mencionado el tinnitus objetivo involucra la percepción del sonido que es generado en el cuerpo y conducido a la cóclea por los huesecillos del oído medio generando la vibración de la membrana oval, lo cual significa que no es el resultado de un anormal funcionamiento del sistema auditivo.

El mioclono, o temblor palatino, o de los músculos propios del oído medio secundario a la contracción mioclónica de los mismos (*tensor veli timpani*, *levator veli palatini*, músculo constrictor superior de la faringe, o el salpingofaríngeo), cuya frecuencia oscila entre 1–3 hertz (raramente se pueden encontrar frecuencias más elevadas), es más frecuente en pacientes jóvenes en las tres primeras décadas de la vida⁶. El examinador debe tener en cuenta que con la apertura de la boca se puede eliminar la contracción del velo del paladar y por tanto ocultar la etiología del tinnitus, por esta razón se prefiere para dicho diagnóstico el examen a través de fibra óptica por vía nasal⁷.

Se distinguen dos formas: mioclono palatino esencial y sintomático. El primero se caracteriza por contracciones del *tensor veli timpani* que producen un *click* en el oído muy molesto y su causa es un completo misterio.

El tipo sintomático característicamente indica un compromiso (casi siempre isquémico o por esclerosis múltiple) en el triángulo de Mollaret, que está formado por la oliva bulbar inferior, núcleo dentado y núcleo rojo con sus conexiones. Con más frecuencia se lesiona la vía dentado-olivar^{8,9}, lo cual produce una hipertrofia olivar secundaria, que puede ser visible en la resonancia magnética. El trastorno puede ser asintomático o presentarse con un sonido (*click*) con una frecuencia de 1–3 hertz, que por lo común se asocia a compromiso de tallo o cerebeloso y a movimientos sincrónicos o temblor de la boca, laringe, cara, ojos, diafragma o extremidades.

Los sonidos originados en el tracto respiratorio pueden transmitirse al oído medio a través de la trompa de Eustaquio.

Tinnitus pulsátil (PT)

Es una variedad especial de tinnitus objetivo, donde la percepción del sonido es correspondiente a soplos que por lo general tienen relación con la frecuencia cardíaca, y se debe a la generación de un flujo turbulento audible.

Casi siempre originado en estructuras vasculares dentro de la cavidad craneana, cabeza, cuello y cavidad torácica, secundario a un incremento en el flujo o a una estenosis de la luz de un vaso. Corresponde al 4% de pacientes no seleccionados con tinnitus^{1,10}.

Como etiología de este encontramos: malformaciones arteriovenosas, tumores glómicos, y aneurismas. También hay causas musculares y articulares como trastornos de la articulación temporo-mandibular.

Puede clasificarse como arterial o venoso de acuerdo al vaso de origen del tinnitus y la forma clínica para diferenciarlos fácilmente, es la aplicación de una leve presión a nivel del cuello sobre la vena yugular interna ipsilateral, si se elimina el tinnitus, es de origen venoso y si no arterial.

El tinnitus venoso puede originarse no únicamente por lesiones primarias del árbol vascular venoso sino también por el incremento de la presión intracraneal y la transmisión de las pulsaciones arteriales a los senos venosos duros¹¹.

Arteriales

1.1. Enfermedad arterial carotídea aterosclerótica.

Es una causa frecuente de tinnitus en personas mayores de 50 años, en especial cuando se asocia a factores de riesgo como aterosclerosis, hipertensión, angina, hiperlipidemia, diabetes *mellitus* o tabaquismo; incluso el TP puede ser la primera manifestación de enfermedad vascular carotídea¹². Su diagnóstico puede hacerse por eco dúplex.

1.2. Anormalidades vasculares intracraneales

Son causas infrecuentes de tinnitus, y la forma más común es la fístula arteriovenosa dural (AVF).

Los aneurismas, con la excepción de los aneurismas disecantes de la carótida interna o de las vertebrales, no lo generan.

Las AVF son el 15% de las malformaciones arteriovenosas (AVM), y por lo general son sintomáticos entre la quinta y la sexta década de la vida. El

seno sigmoide y transversal son los más frecuentemente involucrados seguidos por el seno cavernoso. La causa más común de fístula corresponde a la trombosis del seno, ya sea espontánea o secundaria a trauma, obstrucción tumoral, cirugía e infección. Cuando un seno se trombosa, la recanalización induce el crecimiento de arterias durales generándose anastomosis arteriovenosas durales.

El examinador debe tener en cuenta que la auscultación en posauricular y en la región superior del cuello puede revelar este tipo de etiología de tinnitus¹³. Su mortalidad oscila entre el 10 al 20%¹⁴.

Los aneurismas disecantes son raros, comprometen principalmente la carótida interna más que la arteria vertebral y se manifiestan por dolor asociado a tinnitus y manifestaciones de evento isquémico o incluso hemorragia subaracnoidea¹⁴. La rotación súbita de la cabeza asociada a extensión (en actitud de "servidor de tenis") es el fenómeno mecánico involucrado.

Enfermedades como displasia fibro muscular, enfermedad de Marfan y osteogénesis imperfecta son factores predisponentes (ver cuadro 1).

-
- | | |
|-----|---|
| 1. | Enfermedad carotídea aterosclerótica |
| 2. | Malformaciones arteriovenosas intra y extracraneales |
| 3. | Fístula dural |
| 4. | Aneurisma disecante de arteria carótida interna |
| 5. | Enfermedad aterosclerótica de arteria subclavia |
| 6. | Disecación de arteria carótida interna intrapetrosa |
| 7. | Estenosis de tronco braquicefálico |
| 8. | Estenosis de arteria carótida interna |
| 9. | Arteria carótida intra timpánica ectópica |
| 10. | Arteria estapedial persistente |
| 11. | Compresión micro vascular del octavo par |
| 12. | Incremento en el gasto cardíaco (anemia, tirotoxicosis, embarazo) |
| 13. | Otoesclerosis |
| 14. | Hipertensión arterial |
| 15. | Carótida interna y vertebrales dolicoectásicas |
-

Cuadro 1. Etiologías arteriales de tinnitus pulsátil¹⁷.

Venosas

2.1 Hipertensión endocraneana idiopática

Según Sismanis¹³ es la causa más común de etiología venosa, con predominio en mujeres obesas jóvenes.

Su fisiología se basa en el incremento de la presión intracraneal venosa secundario al aumento de la presión intra-abdominal, pleural y de las presiones de llenado cardíaca, propia de los pacientes obesos con este síndrome¹⁵. Aunque la presentación clásica del pseudotumor *cerebri* es cefalea y trastornos visuales, un TP solo o en asociación con sordera y sensación

de plenitud auditiva puede ser la única manifestación de dicho síndrome.

El tinnitus pulsátil en estos pacientes se debe a que las pulsaciones de líquido cefalorraquídeo arteriales (aumentadas) se transmiten a la cara medial de los senos duros (la cara compresible) resultando en una compresión periódica de sus paredes y por ende convirtiendo el flujo laminar sanguíneo a turbulento^{11,16}. La pérdida de audición pseudoneurosensorial es secundaria al efecto de enmascaramiento que hace el tinnitus, esto se ha demostrado por que la compresión digital de la vena yugular interna al disminuir el retorno venoso, por tanto aumentar la capacidad del seno dural evita el flujo y entonces cesa el tinnitus y mejora la audición¹¹.

También se cree que el efecto compresivo que hace la columna de líquido cefalorraquídeo sobre el estado acústico puede jugar un papel en la fisiopatología de la sordera de estos pacientes¹⁷.

2.2 Zumbido venoso

También llamada TP esencial o idiopático. Más frecuente en sujetos entre los 20 a 40 años con una preponderancia marcadamente femenina¹⁸.

Se cree que el flujo turbulento producido en la vena yugular interna cuando se curva en contacto con el apófisis lateral del atlas, es el causante de dicho síndrome¹⁸ (ver cuadro 2).

1. Hipertensión endocraneana idiopática
2. Anormalidades del bulbo de la yugular
3. Hidrocefalia asociada a estenosis del acueducto de Silvio
4. Hipertensión endocraneana asociada a malformación de Arnold-Chiari
5. Venas emisarias mastoideas y condilares anormales
6. Tinnitus esencial

Cuadro 2. Etiologías venosas de Tinnitus Pulsátil¹³.

Tinnitus subjetivo

Es la percepción de sonido en la ausencia de algún sonido físico. Se asocia a pérdida de la audición, aunque puede suceder con función auditiva indemne.

El tinnitus subjetivo es una sensación fantasma⁴ y es causado por patologías del oído o del sistema nervioso auditivo, siendo en este sentido similar a otra sensación fantasma como la asociada a la amputación de un miembro, donde la sensación es referida en diferentes partes del miembro amputado¹⁹.

Hay muchas similitudes con los síntomas de otros desórdenes neurológicos, como corresponde a las parestesias en el sistema somatosensorial y en par-

ticular con el dolor neuropático central²⁰, visión y los fosfenos y olfacción como en el caso de las fantasmias o alucinaciones auditivas³.

a. Origen del tinnitus subjetivo

Tiene dos orígenes posibles: el oído mismo (actividad anormal de las células en cepillo o por trastorno funcional en la parte más periférica del nervio auditivo) y el sistema nervioso central.

a.1 El oído

El hecho que algunas formas de tinnitus pueda ser aliviado por la sección del nervio auditivo^{21,22} indica que anomalías en el oído pueden explicar directamente su causa.

Cazals, *et al*, demostraron que pasando corriente eléctrica a través de la cóclea puede reducirse el tinnitus en algunos pacientes^{23,24}, lo que indica que se origina en el oído. La corriente eléctrica al pasar a través de la cóclea cambia la actividad en las fibras nerviosas auditivas. Si el tinnitus es causado por privación de la actividad neural en el nervio auditivo, la corriente eléctrica puede restaurar dicha actividad.

Los hallazgos que los implantes cocleares pueden aliviar el tinnitus en algunos pacientes apoyan esta hipótesis^{25,26}.

La exposición a sonidos fuertes o administración de drogas ototóxicas pueden causar tinnitus que son asociados con pérdida de la audición. Estos elementos afectan primariamente las células en cepillo, y puede generarse el tinnitus a nivel del sistema nervioso central como resultado de la deafferentación, o por aferencias anormales desde el oído, generando cambios morfológicos²⁷ y fisiológicos^{28,29}, incluso la presbiacusia puede tener componentes centrales^{3,30}.

Si la privación del estímulo al SNC desde el oído causa tinnitus, se podría esperar que la sección del nervio auditivo también lo cause³. Se ha comprobado como los salicilatos pueden incrementar la tasa de descarga espontánea desde las fibras nerviosas auditivas^{4,31,32} en animales de experimentación, lo que haría que los salicilatos sean drogas útiles en el manejo del tinnitus en algunos pacientes.

El daño del oído puede causar tinnitus por privación del estímulo auditivo en el sistema nervioso central. Muchos estudios de otros sistemas han demostrado que la deafferentación auditiva al SNC (sistema nervioso central) puede causar hiperactividad de estructuras específicas a través de la expresión de *plasticidad neuronal*^{33,34}

a. 2 El sistema nervioso

El tinnitus y otros síntomas como la hiperacusia, fotofobia y depresión originados en el SNC son cau-

sados por un anormal funcionamiento del mismo, tanto en áreas auditivas como en otras que no se relacionan con esta función; en estos casos la expresión de plasticidad neuronal juega un papel fisiopatológico importante.

Varios estudios han demostrado que los síntomas anotados pueden ser causados por cambios en la función de los núcleos auditivos en la vía ascendente a la corteza^{29,35} o por redirección de la información a regiones del SNC que normalmente no reciben el impulso auditivo^{36,37}.

Parece implicada una vía auditiva no clásica en la fisiología del tinnitus, y con contactos inadecuados principalmente con la corteza somatosensorial³⁸.

Recientes estudios han demostrado que la estimulación eléctrica de la piel detrás de la oreja puede atenuar el tinnitus³⁹ y la estimulación de la piel de los dedos de las manos puede también atenuar el tinnitus en algunos pacientes^{40,41}. Estos tipos de interacción modal se asume que involucran la vía no clásica auditiva³⁸ con otras vías sensoriales.

El hecho que alteraciones en la articulación temporomandibular con frecuencia se asocian a tinnitus^{3,42} y que este sea aliviado al corregir la anomalía⁴³, puede explicarse por la interacción entre el sistema somatosensorial (la rama sensorial trigeminal) y el sistema auditivo⁴⁴.

Vía auditiva clásica

A nivel cortical, existen una serie de circuitos a nivel del giro temporal superior que se interconectan entre sí, la mayoría de estos circuitos se hallan en la profundidad del giro temporal superior a nivel del aspecto medial del giro de Herschel (GH) y corresponde a la corteza auditiva primaria (AI)⁴⁵.

La corteza AI y las cortezas adyacentes tienen características citoarquitectónicas similares que son referidas en la literatura como "el core" o núcleo central de la corteza auditiva.

Este núcleo central recibe estímulos del pedúnculo del cuerpo geniculado medial (CGM) y de regiones homólogas del hemisferio opuesto⁴⁶.

Existe una corteza en forma de "cinturón" alrededor del núcleo central^{47,48} la llamaremos en nuestro artículo AII, que son similares en conectividad, arquitectura celular, conectividad y electrofisiología. Esta corteza cinturón recibe estímulos tanto del cuerpo geniculado medial, así como del núcleo central^{46,49}.

Lateral a la corteza cinturón en el mono macaco y extendiéndose en la superficie lateral del giro temporal superior existe una corteza auditiva (paracinturón), que esta constituida por varios campos neuronales, y sus aferencias principales provienen de la división medial y dorsal del CGM, núcleo supra-geniculado, núcleo limitante y pulvinar medial. La corteza paracinturón (AIII) también recibe aferencias desde su contraparte en el hemisferio opuesto, y desde la corteza AII⁴⁸.

La corteza paracinturón en monos esta íntimamente asociada en humanos con el área 22 de Brodman, la cual se halla en gran parte del giro temporal superior.

La corteza posterolateral del campo temporal superior (PLST), se activa de forma importante con una cantidad de sonidos asociados y no asociados a lenguaje^{50,51}. Todas estas conexiones han sido demostradas en especímenes humanos *pos mortem* usando carbocyanina⁵² y estimulación eléctrica con actividad potencial evocada en sujetos vivos⁵¹ (ver figura 1 y 2).

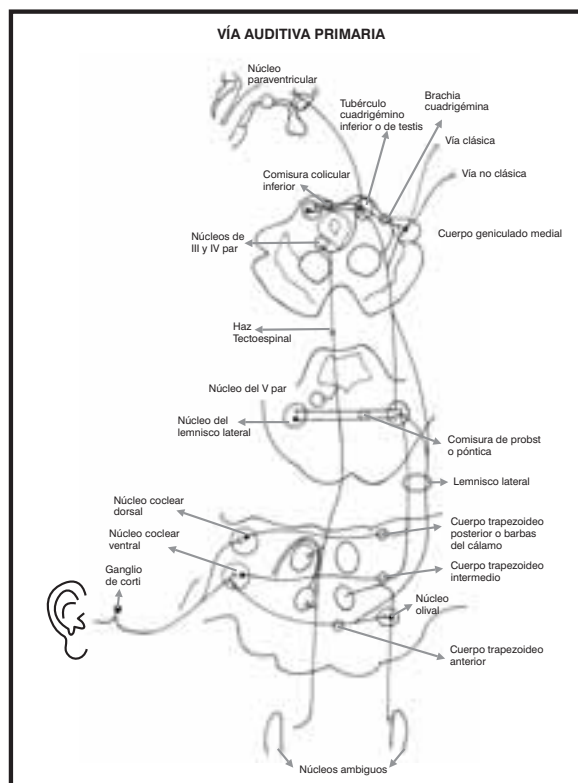


Figura 1.

Fisiología eléctrica de la corteza temporal

La estimulación eléctrica de la corteza mesial de GH genera un complejo de onda compuesto por una deflexión positiva seguida de una o más ondas negativas cuando se registra a nivel de PLST, en respuesta

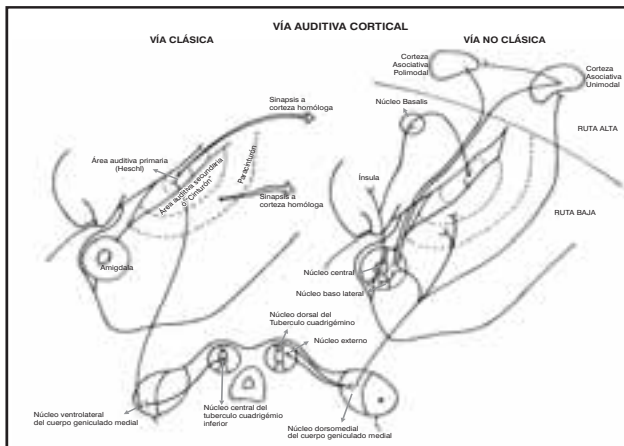


Figura 2.

a la estimulación desde la corteza core.

Después de la generación del impulso desde el núcleo central corren de 2 a 3 milisegundos (mseg) como tiempo de latencia, y posteriormente hay un promedio de 3 a 6 m/seg para la generación del pico positivo.

La generación del impulso eléctrico desde la corteza de Herschel, desciende desde la corteza hasta el cuerpo geniculado medial y de aquí al colículo inferior y a la corteza homóloga del otro hemisferio, este circuito se demora de 2 a 14 mseg (promedio 5.4 mseg), desde el cuerpo geniculado medial asciende de nuevo el impulso eléctrico usando las sinapsis establecidas normalmente hasta estimular las neuronas en la capa III y IV de la corteza auditiva primaria, este vector ascendente explica la onda positiva registrada^{47,53}. Las ondas negativas (al menos dos) indican despolarizaciones corticales en las capas supragranulares (I y II) que convergen a la corteza PLST⁴⁵ (ver figura 3).

El sistema nervioso auditivo no clásico

La vía no clásica también llamada *vía extralemniscal* o *vía polisensorial, no específica o difusa*^{54,55}, asciende paralelo a la vía clásica⁵⁵⁻⁵⁷.

La vía no clásica recibe su aferencia auditiva principal desde el núcleo central del colículo inferior, mientras la vía clásica tiene origen en el colículo inferior en su núcleo externo y en la corteza dorsal del mismo núcleo. Anatómicamente ascienden paralelos y muy cercanos.

Recientes estudios han presentado evidencia que la vía auditiva no clásica estaría activa en la percepción del ruido en niños⁵⁸, pero rara vez se activa en sujetos mayores de 20 años^{38,58}.

La vía no clásica usa el *núcleo geniculado*

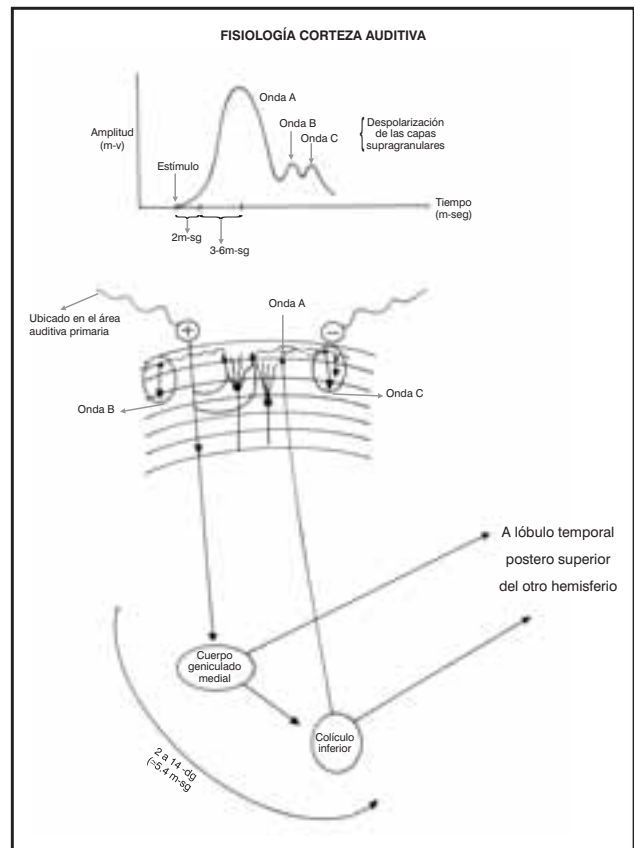


Figura 3.

medial y dorsal del cuerpo geniculado medial (mCGM, dCGM) como núcleos de relevo, mientras la vía auditiva clásica usa el *núcleo geniculado ventral* del cuerpo geniculado medial (vCGM)⁵⁵.

Los núcleos del cuerpo geniculado medial de la vía indirecta proyectan a cortezas de asociación y a estructuras no sensoriales como son las del sistema límbico, mientras que los núcleos talámicos de la vía clásica proyectan a la corteza auditiva primaria.

La vía auditiva no clásica tiene conexiones subcorticales a estructuras límbicas, mientras la vía auditiva clásica conecta con estas mCGM y el dCGM estructuras a través de una larga cadena de neuronas donde la información es procesada y modulada por actividad neural intrínseca y extrínseca.

Los núcleos de la vía no clásica desarrollan menor análisis específico de los sonidos en comparación con la vía clásica⁵⁵, además la vía no clásica recibe aferencias no únicamente del oído sino también de otros órganos sensoriales y de modalidades sensoriales principalmente de la visión y del sistema somatosensorial^{3,38,58} (ver figura 2).

Compromiso de partes no auditivas del SNC en las funciones auditivas

El núcleo dorsomedial del CGM proyecta directamente al núcleo lateral de la amígdala^{55,59} y esto puede explicar los componentes afectivos que con frecuencia acompañan al severo tinnitus (y al dolor crónico).

Además hay una forma de tinnitus desencadenado con la mirada evocada, en donde los pacientes que lo padecen con la generación del movimiento ocular lateral fallan en producir una inhibición de la corteza auditiva. La ausencia de este fenómeno, llamado: *inhibición cruzada modal*, puede contribuir en la falsa percepción de sonido^{1,60}.

Generación del tinnitus

La causa del tinnitus en la mayoría de los casos no se conoce, pero en términos generales sucede por cambios a nivel de la cóclea y del SNC.

Un ejemplo de tinnitus causado por compromiso de la cóclea es el que sucede después de la exposición a sonidos muy fuertes, en el que hay daño de las células en cepillo (principalmente a sonidos fuertes súbitos), donde hay asociación a compromiso del sentido de la audición, pero esta premisa no es un paradigma y se puede producir también sin compromiso de la audición ante la misma noxa y su severidad además no esta relacionada con la severidad del compromiso auditivo³.

Por lo general, la causa más común de tinnitus es la privación del estímulo sensorial a nivel de los núcleos del SNC, principalmente los cocleares, lo que causa una expresión de plasticidad neural (también llamada fenómeno de encendido¹³) que se manifiesta por el síntoma en estudio y por otros.

Asimismo, puede producirse por lesiones intrínsecas del nervio auditivo o extrínsecas tumorales en contacto con él (schwanomas del vestibular). Recordemos que el tinnitus después de la resección del schwanoma puede empeorar, simplemente por el contacto quirúrgico con el nervio acústico⁶¹), o en los casos de descompresión microvascular del estatoacústico^{62,63}, los pacientes también pueden experimentar el tinnitus por la actividad neural desencadenada por el contacto anormal, por tanto el aumento en el número de estímulos (no auditivos) sobre las estructuras cerebrales. En estos casos el tinnitus llega a ser menos tratable en la medida que aumente la duración de los síntomas, lo que significa los cambios inducidos en el sistema nervioso central pueden establecerse en el tiempo y llegar a ser irreversibles. Observaciones similares se han encontrado en patologías como la neuralgia del trigémino⁶⁴ y en el espasmo hemifacial,

donde en la medida que pasa el tiempo los síntomas son más difíciles de tratar.

Muchos fármacos están involucrados también con este síntoma, como son los salicilatos, los diuréticos tipo furosemida y ácido etacrínico, así como la quinina, indometacina, aminoglucósidos y cisplatino, entre otros^{65,66}.

Plasticidad neural y tinnitus

Se resume en la capacidad que tiene el SNC de cambiar funciones en estructuras cerebrales determinadas, para cumplir otras, pues el conjunto de neuronas que las asumían están comprometidas funcional o morfológicamente y en estos términos hablamos de una "buena plasticidad"⁵⁵. La "mala plasticidad" se refiere al desarrollo de síntomas por este mecanismo de regeneración axono-sináptica⁶⁷, que causa hipersensibilidad e hiperactividad y puede redirigir la información de otras partes del SNC por desenmascaramiento de sinapsis durmientes^{55,68} o por la creación de nuevas conexiones por retoños axonales.

Estos cambios pueden ser transitorios, persistentes o permanentes, pero la mayoría de los cambios son transitorios y reversibles⁶⁹. Esta reversión se logra con una adecuada estimulación de sonidos como sucede en la terapia de reentrenamiento⁷⁰. Estos cambios de plasticidad neural pueden verse cuando hay privación del estímulo o con impulsos anormales.

Relación entre dolor y tinnitus

Algunas formas de dolor tienen similitudes con el tinnitus³. Shea, *et al*⁷¹ hacen dicha relación con respecto a la respuesta de lidocaína intravenosa, (se conoce que la administración intravenosa de lidocaína es una droga efectiva en el manejo del tinnitus a expensas del bloqueo de los canales de sodio), al igual que sucede en algunos casos de dolor neuropático.

Como en el tinnitus, algunas formas de dolor (neuropático central) son causados por expresión de plasticidad neural⁶⁷ demostrado en la medida que algunas formas de dolor pueden ser revertidos con apropiada estimulación sensorial (eléctrica nerviosa transdérmica)⁷², así como algunos tipos de tinnitus pueden ser tratados con adecuada estimulación de sonidos (terapia de reentrenamiento en tinnitus)⁷⁰.

Hay similitudes entre los cambios a nivel del asta posterior (en especial en neuronas de rango dinámico alto) que causan dolor neuropático central y los cambios que ocurren en los núcleos de la vía auditiva

ascendente en animales, después de lesiones que causan por lo general tinnitus en humanos⁷⁰. Hay evidencia que las neuronas del colículo cuadrigémico inferior y quizás las del núcleo coclear pueden desarrollar cambios similares en función a neuronas de amplio rango dinámico.

Implicaciones del uso de la vía no clásica auditiva

Como se mencionó la vía clásica tiene contacto con la corteza auditiva primaria a través del vCGM, y la vía no clásica se conecta con el núcleo lateral de la amígdala a través de los núcleos (d y m CGM).

Las neuronas de los núcleos de la vía clásica responden con sincronización aguda de frecuencias y tienen respuestas específicas a diferentes tipos de sonidos^{55,57}, mientras las neuronas de la vía no clásica responden menos específicamente al sonido⁷³ y pueden responder incluso a estímulos visuales y somatosensoriales⁷³.

El diferente procesamiento que hace la vía no clásica al sonido puede explicar porque algunos individuos con tinnitus perciben los sonidos en forma diferente, al igual que puede explicar la dificultad de enmascararlo con sonidos o el unirlos a otros sonidos y la hiperacusia; esto consistentemente resulta en valores bajos no reales percibidos por el paciente que lo padece.

Las conexiones de la vía no clásica con la amígdala y otras estructuras límbicas pueden explicar las reacciones de miedo⁷⁴ fonofobia y depresión³⁸.

Relación del sistema nervioso autónomo y el tinnitus.

Los pacientes que sufren de tinnitus, comentan que este empeora con el estrés y también es conocido que las fibras nerviosas del sistema simpático pueden modular la sensibilidad de los receptores sensoriales en otros tipos de sistemas sensoriales, como sucede en el somatosensorial⁵⁵.

Es posible que la inervación adrenérgica de la cóclea no afecte el flujo sanguíneo de la zona, pero si puede afectar la sensibilidad de las células en cepillo, esto se asume por la cercana relación morfológica entre la terminación de la fibra simpática y la célula en cepillo⁷⁵. La norepinefrina que es secretada desde estas fibras nerviosas adrenérgicas puede hacer que las células en cepillo sean activadas sin que ningún sonido este presente.

Los hallazgos que demuestran a la simpatectomía como aliviadora del tinnitus en algunos pacientes^{76,77}

apoya la hipótesis que el sistema nervioso simpático esta involucrado en la fisiología del tinnitus.

Alucinaciones auditivas

Son generadas en estructuras corticales, siempre deben descartarse tumores del lóbulo temporal.

Las alucinaciones pueden incluir percepción de música o de voces, y pueden verse en desórdenes psiquiátricos, como la esquizofrenia, así como con el uso de drogas como la ketamina.

Paraclínicos útiles en el diagnóstico de tinnitus⁷⁸

1. Evaluación audiológica y electrofisiológica.

Cuando hay pérdida de la audición mayor de 20 decibeles en pacientes con tinnitus pulsátil venoso debe hacerse audiograma dinámico con o sin oclusión de la yugular interna en forma manual.

La impedanciometría puede ser útil en pacientes en que se sospecha mioclonus del músculo tensor de la membrana del tímpano.

2. Ultrasonido de vasos de cuello

3. Resonancia magnética con angio y venografía.

Terapéutica

No existe ningún tratamiento cuyos resultados sean reproducibles en reducir el impacto del tinnitus⁷⁹.

Hay descritas varias opciones de tratamiento que incluyen:

1. La lidocaína elimina el tinnitus⁷⁹ siendo administrada por vía intravenosa a altas dosis, su efecto es de corta duración y en algunos pacientes puede exacerbar el tinnitus. No son despreciables los efectos secundarios que pueden tener altas dosis. Se han intentado otros antiarrítmicos como la tocainida a dosis menores de 1200 mg, pero en estudios no se ha encontrado beneficios⁷⁹.

2. Las benzodiazepinas tampoco han demostrado efectividad en el tratamiento. En un estudio clínico aleatorizado de 40 pacientes, mejoro el tinnitus en 76% de los que recibieron alprazolam, comparado con un 5% que mejoraron con el placebo⁸⁰. Sin embargo, el estudio fue criticado por la ausencia de adecuada aleatorización para los tratamientos⁸¹.

3. Los anticonvulsivos también han fallado en demostrar beneficios⁷⁹.

4. El ginkgo biloba, también se ha usado en tinnitus, en algunos estudios ha demostrado resultados favorables, pero los resultados no han podido ser reproducidos⁷⁹.

5. La terapia de reentrenamiento tiene un por-

centaje de mejoría del 75%⁸². En este tratamiento se utilizan generadores de sonido que permitan la generación del estímulo necesario óptimo para reprogramar el mapa tonotópico cortical afectado. Usualmente dura 1.5 años en completarse el tratamiento, y la meta es habitar al paciente a los sonidos del tinnitus mas que abolir el sonido.

6. Las máquinas de enmascaramiento se usan para el cubrimiento del sonido generado por el tinnitus⁸³.

7. Implantes cocleares pueden también proveer alivio en el tratamiento del tinnitus, pero tampoco hay resultados contundentes⁸³.

8. Aunque hay reportes de mejoría después de la descompresión microvascular del nervio auditivo^{84,85} el uso del tratamiento quirúrgico, incluyendo la transección del nervio, se mantiene controversial⁸⁴.

9. Estimulación eléctrica y magnética de la corteza auditiva⁸⁶.

Estimulación eléctrica y magnética de la corteza auditiva

Se ha demostrado que la estimulación eléctrica de la corteza auditiva en animales, pueden reorganizar el mapa de frecuencias de la corteza (organización tonotópica cortical)⁸⁷, así como puede deprivar el impulso auditivo⁸⁸.

Estudios en animales han demostrado que el tinnitus puede cambiar la organización del mapa tonotópico⁸⁹ y es precisamente la función de la estimulación cortical magnética o eléctrica volver a organizarla, o por lo menos reorganizarla para que se alcance otra frecuencia de audición.

Como lo describe Ridder, *et al*⁸⁶, en unos casos reportados, en pacientes, con tinnitus refractario al tratamiento médico, se evaluó, con la ayuda de imagen de resonancia magnética funcional, que demostró una asimetría en el tamaño de activación del área auditiva primaria entre los hemisferios, y se escogió la que tenía el mayor tamaño de actividad como patológica (la sordera súbita unilateral resulta en la ausencia de actividad cortical auditiva contralateral)⁹⁰.

Los autores utilizaron estimulación magnética transcortical y abolieron el tinnitus de alto tono y disminuyeron el de bajo tono hasta en un 20% (usando un disparo de 500 mseg, a una tasa de 20 pps y a una intensidad del 90% del umbral para evocar respuestas motoras), los resultados se mantuvieron por el lapso de 9 meses. Después, se coloca un estimulador epidural en la zona que revelo los mejores resultados clínicos.

No se sabe si la estimulación de la corteza

puede actuar de forma directa sobre las neuronas corticales⁸⁷ o pueden actuar sobre las vías descendentes⁹¹.

REFERENCIAS

1. Lockwood A, Salvi R, Burkard R. Tinnitus. *N Engl J Med* 2002; 347:904-10.
2. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey 1996. Hyattsville, Md.: National Center for Health Statistics, 1999.
3. Moller AR. Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin N Am* 2003;36:249-66.
4. Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res* 1990;8:221-54.
5. Jastreboff PJ. Tinnitus as a phantom perception: theories and clinical implications. In: Vernon JA, Moller AR, editors. *Mechanisms of tinnitus*: Boston: Allyn and Bacon 1995.
6. Bjork H. Objective tinnitus due to clonus of the soft palate. *Acta Otolaryngol Suppl* 1954;116: 39-45.
7. Ward PH, Rabin R, Calcatera TC. Operative treatment of surgical lesions with objective tinnitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1975;84: 473-82.
8. Herrmann C, Crandall PH, Fang HC. Palatal myoclonus: a new approach to the understanding of its production. *Neurology* 1957;7: 37-51.
9. Heller MF. Vibratory tinnitus and palatal myoclonus. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1962;55: 292-8.
10. Stouffer JL, Tyler RS. Characterization of tinnitus by tinnitus patients. *J Speech Hear Disord* 1999;55:439-53.
11. Sisnamis A. Otologic manifestations of benign intracranial hypertension syndrome: diagnosis and management. *Laryngoscope* 1997;42: 1-17.
12. Sisnamis A, Stamm MA, Sobel M. Objective tinnitus in patients with atherosclerotic carotid artery disease. *AM J Otol* 1994;15: 404-7.
13. Sisnamis A. Pulsatile tinnitus. *Otolaryngol Clin North America* 2003;36: 389-402.
14. Carmody RF. Vascular malformations. In: Zimmerman RA, Gibby WA, Carmody RF, editors. *Neuroimaging clinica and physical principles*. New York: Springer-Verlag 2000.
15. Felton WL, Marmarou A, Bandon K. Cerebrospinal fluid pressure dynamics in pseudotumor cerebri (abstract). *Neurology* 1991;41(suppl 2): 348.
16. Langfitt TW. Clinical methods for monitoring intracranial pressure and measuring cerebral blood flow. *Clin Neurosurg* 1975;22:302-20.
17. Sisnamis A, Callari RH, Slomka WS, Butts FM. Auditory evoked responses in benign intracranial hypertension syndrome. *Laryngoscope* 1990;100: 1152-5.
18. Hentzer E. Objective tinnitus of vascular type. *Acta Otolaryngol* 1968;66:273-81.
19. Melzack R. Phantom limbs. *Sci Am* 1992;266:120-6.
20. Moller AR. Similarities between chronic pain and tinnitus. *Am J Otol* 1997;18: 577-85.
21. Pulec JL. Tinnitus: surgical therapy. *Am J Otol* 1984;5: 479-80.
22. Pulec JL. Cochlear nerve section for intractable tinnitus. *Ear Nose Throat J* 1995;74: 469-76.
23. Cazals Y, Negrevergne M, Aran JM. Electrical stimulation of the cochlea in man: hearing induction and tinnitus suppression. *J Am Audiol Soc* 1978;3:209-13.
24. Aran JM, Cazals I. Electrical suppression of tinnitus. Ciba Foundation Symposium 85, London: Pitman Books: 1981.
25. Siningher YS, Mobley JP, House W, Nielsen DW. Intracochlear

- electrical stimulation for tinnitus suppression in patient with near-normal hearing. In: Feldman H, editor. Proceedings of the III International Tinnitus Seminar. Karlsruhe, West Germany: Harsch Verlag; 1987.
26. Mc Kerrow WS. Tinnitus suppression by cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100: 552-8.
 27. Morest DK, Ard MD, Yurgelun-Todd D. Degeneration in the central auditory pathways after acoustic deprivation or over stimulation in the cat. *Anat Rec* 1979; 193:750.
 28. Willot JF, Lu SM. Noise induced hearing loss can alter neural coding and increase excitability in the central nervous system. *Science* 1981;16:1331-2.
 29. Szezepaniak WS, Moller AR. Evidence of neural plasticity within the inferior colliculus after noise exposure: a study of evoked potentials in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;100: 158-64.
 30. Moller AR. Pathophysiology of tinnitus: *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93:39-44.
 31. Evans EF, Wilson JP, Borerwe TA. Animal models of tinnitus. Ciba Foundation Symposium 85. London: Pitman Books. 1981.
 32. Evans EF, Borerwe TA. Ototoxic effects of salicylate on the responses of single cochlear nerve fibers and cochlear potentials. *Br J Audiol* 1982;16: 101-8.
 33. Willot JF, Turner JG, Sundin VS. Effects of exposure to an augmented acoustic environment on auditory function in mice: roles of hearing loss and age during treatment. *Hear Res* 2000;142: 79-88.
 34. Eggermont JJ. On the pathophysiology of tinnitus: a review and a peripheral model. *Hear Res* 1990;48: 111-24.
 35. Gerken GM, Solecki JM, Boetteher FA. Temporal integration of electrical stimulation of nuclei follows hearing loss in cats. *Hear Res* 1984;13: 249-60.
 36. Lockwood A, Salvi R, Coad M, Towsley M, Wack D, Murphy B. The functional neuroanatomy of tinnitus: evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology* 1998;50: 114-20.
 37. Moller AR. Similarities between severe tinnitus and chronic pain. *J Am Acad Audiol* 2000;11: 115-24.
 38. Moller AR, Moller MB, Yokota M. Some forms of tinnitus may involve the estralemiscal auditory pathway. *Laryngoscope* 1992;102: 1165-71.
 39. Engelberg M, Bauer W. Transcutaneous electrical stimulation for tinnitus. *Laryngoscope* 1985;95: 1167-73.
 40. Kaada B, Hognestad S, Havstad J. Transcutaneous nerve stimulation (TNS) in tinnitus. *Scand Audiol (Stockh)* 1989;18:211-7.
 41. Rahko T, Kotti V. Tinnitus treatment by transcutaneous nerve stimulation (TNS). *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1997;529: 88-9.
 42. Morgan DH. Tinnitus of TMJ origin. *J Craniomandibular Practice* 1992;10:124-9.
 43. Morgan DH. Temporomandibular joint surgery: correction of pain, tinnitus and vertigo. *Dent Radiogr Photogr* 1973;46:27-46.
 44. Shore SF, Vass Z, Wys NL, Altschuler RA. Trigeminal ganglion innervates the auditory brainstem. *J Comp Neurol* 2000;419: 271-85.
 45. Brugge JF, Volkov IO, Garell C. Functional connections between auditory cortex on Heschl's gyrus and on the lateral superior temporal Gyrus in Humans. *J Neurophysiol* 2003;90:3750-63.
 46. Burton H, Jones EG. The posterior thalamic region and its cortical projection in new world and old world monkeys. *J Comp Neurol* 1976;168: 249-302.
 47. Fitzpatrick KA, Imig TJ. Auditory cortico-cortical connections in the owl monkey. *J Comp Neurol* 1980;192: 589-610.
 48. Hackett TA, Preuss TM, Kaas JH. Architectonic identification of the core region in auditory cortex. *Neuroimage* 1999;9 : S994.
 49. Wallace MN, Johnston PW, Palmer AR. Histochemical identification of cortical areas in the auditory region of the human brain. *Exp Brain Res* 2002;143: 499-508.
 50. Binder JR, Frost JA, Hammeke Ta, Bellgowmn PS, Springer JA, Kaufman JN, et al. Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. *Cereb Cortex* 2000;10: 512-28.
 51. Howard MA, Volkow IO, Granner MA, Damasio HM. A chronic microelectrode investigation of the tonotopic organization of human auditory cortex. *Brain Res* 1996; 724: 260-4.
 52. Galuske RA, Schlote W. Interhemispheric asymmetries of the modular structure in human temporal cortex. *Science* 2000; 289:1946-9.
 53. Kitzes LM, Doherty D. Influence of callosal activity on units in the auditory cortex of ferret (*Mustela putorius*). *J Neurophysiol* 1994;71:1740-51.
 54. Graybiel AM. Some fiber pathways related to the posterior thalamic region in the cat. *Brain Behav Evol* 1972;6: 363-93.
 55. Moller AR. *Sensory systems: anatomy and physiology*. San Diego: Academic Press; 2000.
 56. Webster DB. An overview of mammalian auditory pathways an emphasis on humans. In: Webster DB, Popper AN, Fay RR, editors. *The mammalian auditory pathway: neuroanatomy*. New York: Springer Verlag 1992.
 57. Moller AR. *Hearing: its physiology and pathophysiology*. San Diego: Academic Press; 2000.
 58. Moller AR, Rollins P. The non-classical auditory system is active in children but not in adults. *Neurosci Lett* 2002;319: 41-44.
 59. LeDoux JF. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr Opin Neuobiol* 1992;2: 191-7.
 60. Lockwood AH, WackDS, Burkard RF. Functional anatomy of gaze-evoked tinnitus and sustained lateral gaze. *Neurology* 2001;56: 472-80.
 61. House JW, Brackmann DF. Tinnitus: surgical treatment. Tinnitus (Ciba Foundation Symposium 85). London: Pitman Books; 1981.
 62. Kondo A, Ishikawa J, Jamasaki T, Konishi T. Microvascular decompression of cranial nerves, particularly of the seven cranial nerve. *Neurol Med Chir (tokyo)* 1980; 20: 739-51.
 63. Moller AR. Vascular compression of cranial nerves. I: History of the microvascular decompression operation. *Neurol Res* 1998;20: 727-31.
 64. Apfelbaum R. Surgery for tic douloureux. *Clin Neurosurg* 1894;31: 357-68.
 65. Seligmann H, Podoshin L, Ben-Davi J, Fradis M. Drug-induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Saf* 1996;14:198-212.
 66. Simpson JJ, Davies E. Recent advances in the pharmacological treatment of tinnitus. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 12-8.
 67. Moller AR. Symptoms and signs caused by neural plasticity. *Neurol Res* 2001; 23: 565-72.
 68. Wall PD. The presence of ineffective synapses and circumstances which unmask them. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1977; 278: 361-72.
 69. Dubner R, Basbaum AI. Spinal dorsal horn plasticity following tissue or nerve injury. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. 3rd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone 1994.
 70. Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Tinnitus retraining therapy (TRT) as a method for treatment of tinnitus and hyperacusis patients. *J Am Acad Audiol* 2000;11: 162-77.
 71. Shea JJ, Emmett JR, Orchik DJ, Mays K, Webb W. Medical treatment of tinnitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90:601-9.
 72. Willer JC. Relieving effect of TENS on painful muscle contraction produced by an impairment of reciprocal innervation: an electrophysiological analysis. *Pain* 1988;32: 271-4.
 73. Aitkin LM. The auditory midbrain, structure and function in the

- central, pathway. Clifton, NJ: Humana Press; 1986.
74. Adolphs RD, Tranel H, Damasio H, Damasio AR. Fear and the human amygdala. *J Neurosci* 1995; 15:5879-91.
75. Densert O. Adrenergic innervation in the rabbit cochlea. *Acta Otorinol (Strockh)* 1974; 78: 345-56.
76. Passe EG. Sympathectomy in relation to Meniere's disease, nerve deafness and tinnitus a report of 110 cases. *Proc R Soc Med* 1951;44: 760-72.
77. Adlington P, Warrick J. Stellate ganglion block in the management of tinnitus. *J Laryngol Otol* 1971; 85: 159-68.
78. Doubell TP, Mannion RJ, Woolf CJ. The dorsal horn: state-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Handbook of pain*. 4th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone 1999;165-81.
79. Dobie RA. A review of randomized clinical trials in tinnitus. *Laryngoscope* 1999;109:1202-11.
80. Johnson RM, Brummett R, Schleuning A. Use of Alprazolam for relief of tinnitus: a double-blind study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119: 842-5.
81. Huynh L, Fields S. Alprazolam for tinnitus. *Ann Pharmacother* 1995;29:311-2.
82. Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Tinnitus retraining therapy (TRT) as a method for treatment of tinnitus and hyperacusis patients. *J Am Acad Audiol* 2000;11: 162-77.
83. Vernon JA, Meikle MB. Tinnitus masking. In: Tyler RS, ed. *Tinnitus handbook*. San Diego, Calif.: Singular Thompson Learning 2000.
84. Brookes GB. Vascular decompression surgery for severe tinnitus. *Am J Otol* 1996; 17: 569-76.
85. Janneta PJ. Outcome after microvascular decompression for typical trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, disabling positional vertigo, and glossopharyngeal neuralgia. *Clin Neurosurg* 1997;44: 331-83.
86. Ridder D, Mulder G, Walsh V, Muggleton N, Sunaert S, Moller A. Magnetic and electrical stimulation of the auditory cortex for intractable tinnitus. *J Neurosurg* 2004;100:560-4.
87. Chowdhury SA, Suga N. Reorganization of the frequency map of auditory cortex evoked by cortical electrical stimulation in the big brown bat. *J Neurophysiol* 2000;83:1856-63.
88. Roberston D, Irvine DR. Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J Comp Neurol* 1989;282: 456-71.
89. Mulnickel W, Elbert T, Taub E. *Reorganization of auditory cortex in tinnitus*. Proc Natl Acad Sci USA;1998.
90. Bilecen D, Seifritz E, Radu EW. Cortical reorganization after acute unilateral hearing loss traced by fMRI. *Neurology* 2000;54:765-7.
91. Sakai M, Suga N. Plasticity of the cochleotopic (frequency) map in specialized and nonspecialized auditory cortices. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 3507-12.