

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
ORL**

***TRATAMENT INOVATIV AL TINITUSULUI PRIN AMPLIFICAREA
DOMENIULUI FRECVENȚIAL AL ACESTUIA***

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT
PROF. UNIV. DR. ROMEO CĂLĂRAȘU**

**DOCTORAND
TĂTARU ANCA**

**București
2020**

CUPRINS

INTRODUCERE	11
I. PARTE TEORETICĂ	16
1. NOȚIUNI TEORETICE PRIVITOARE LA PROBLEMATICA HIPOACUZIEI	16
1.1 Elemente de fizica sunetului relevante pentru audiție. Fenomenul de mascare sonoră.....	16
1.2 Tipuri de teste utilizate pentru evaluarea integrității și funcționalității sistemului auditiv.....	26
1.3 Metode previzionale de stabilire a câștigului protetic.....	31
2. TINITUSUL	37
2.1 Generalități: incidență, istoric, impact.....	37
2.2 Modelul neurofiziologic al tinitusului.....	39
2.3 Teorii privitoare la mecanismul de producere al tinitusului. Clasificări.....	40
2.4 Investigarea pacientului cu tinitus. Indexul funcționalității cu tinitus (IFT).....	45
2.5 Tratamente utilizate pentru ameliorarea tinitusului.....	53
II. PARTE SPECIALĂ	60
3. SCOPUL STUDIULUI. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE	60
3.1 Scopul studiului.....	60
3.2 Ipotezele de lucru.....	60
3.3 Obiectivele generale.....	61
4. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	62
4.1 Criteriile de includere a participanților în lotul de studiu.....	62
4.2 Metoda.....	62
4.3 Materiale.....	68
4.4 Descrierea metodelor de analiză statistică utilizate.....	68
4.4.1 Prelucrarea statistică a datelor.....	68
4.4.2 Tipuri de teste statistice utilizate.....	69

5. DEZVOLTAREA ȘI EVALUAREA EFICACITĂȚII ALGORITMULUI DE AMPLIFICARE A SEMNALELOR SONORE DIN ZONA FRECVENȚIALĂ AFECTATĂ DE TINITUS.....	71
5.1 Introducere - Ipoteza și obiectivele specifice.....	72
5.2 Metodele specifice cercetării.....	75
5.2.1 Dezvoltarea algoritmului de amplificare.....	74
5.2.2 Aplicarea chestionarului IFT.....	89
5.3 Rezultate.....	89
6. ANALIZAREA EFECTELOR TRATAMENTULUI PRIN AMPLIFICAREA DOMENIULUI FRECVENȚIAL DE APARIȚIE A TINITUSULUI, PRIN URMĂRIREA REÎNCADRĂRII ÎN CATEGORIILE DE AFECTARE STABILITE DE IFT PE CELE 8 SUBSCALE	119
6.1 Introducere - Ipoteză și obiective specifice.....	119
6.2 Metodele specifice ale cercetării.....	119
6.3 Rezultate.....	120
7. DISCUȚII.....	142
8. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	145
8.1 Concluzii.....	145
8.2 Contribuții personale.....	145

LISTA CU ABREVIERI

AGC – Automatic Gain Control - Controlul automat al câștigului protetic

ATL – Audiogramă tonală liminară

ABR – Auditory Brainstem Responses - Răspunsuri auditive evocate la nivelul trunchiului cerebral

ASSR – Auditory Steady State Responses - Răspunsuri evocate la stimularea auditivă constantă

ATA – American Tinnitus Association - Asociația Americană a Tinitusului

BERA – Brainstem Electric Response Audiometry - Potențiale evocate auditive de trunchi cerebral

AV – Audiogramă Vocală

CA - Conducere aeriană

CK – Compression Knee - punctul de anclanșare a compresiei

CO - Conducere osoasă

CR – Compression Rata - rata compresiei

CT – Computer Tomography - tomografie computerizată

dB – decibel

dB HL – decibel Hearing Level - decibel nivel de audiție

dB SPL – decibel Sound Pressure Level - decibel nivel de presiune sonoră

DPOAE – Distorsion Products Otoacoustic Emissions - otoemisiuni acustice prin produse de distorsiune

EEG - electroencefalografie

Hz – hertz

IFT - Indexul Funcționalității cu Tinitus

kHz – kilohertz

MCL – Most Comfortable Level - cel mai confortabil nivel de audiție

MEG – Magnetic Encefalography - encefalografie magnetică

MPO – Maximum Power Output - puterea maximă de ieșire

NAL NL2 – formula previzională a câștigului protetic National Acoustic Laboratory Non Linear, versiunea a doua

OAE – Otoacoustic Emissions- otoemisiuni acustice

ORL - otorinolaringologie

Pa – Pascal

pWatt – picoWatt

RMN – Rezonanța Magnetică Nucleară

μPa - microPascal

PEAP – potențiale evocate auditive precoce

PET – Positron Emission Tomography tomografie cu emisie pozitronică

PTA – Pure Tone Average - media pragurilor tonale

REAG – Real Ear Aided Gain – câștigul protetic al urechii reale

SFOAE – Stimulus Frequency Otoacoustic Emissions - otoemisiuni acustice evocate prin stimulare auditivă

TEOAE – Transient Evoked Otoacoustic Emissions - otoemisiuni acustice evocate tranzitorii

TFI – Tinnitus Functionality Index - Indicele funcționalității cu tinitus

THI – Tinnitus Handicap Inventory - Indicele de dizabilitate determinată de tinitus

THQ – Tinnitus Handicap Questionnaire - Chestionarul de evaluare a dizabilității provocate de tinitus

TMS - Transcranial Magnetical Stimulation - terapia prin stimulare magnetică transcranială

TRI – Tinnitus Research Initiative - Asociația Inițiativa de Cercetare a Tinitusului

TRT –Tinnitus Retraining Therapy - terapia prin antrenament auditiv pentru ameliorarea tinitusului

UD – urechea dreaptă

US – urechea stângă

UCL – Uncomfortable Level - nivelul de disconfort

USM - – Upward Spread of Masking - mascarea frecvențelor joase de către cele înalte

WDRC – Wide Dynamic Range Compression - compresie pe domeniu frecvențial extins

GLOSAR DE TERMENI

Datalogging – funcție de colectare automată și stocare a preferințelor individuale de purtare a aparatelor: timp de utilizare, mediu sonor predominant (liniște, vorbire în liniște, vorbire în zgomot, muzică, trafic)

Prag de anclanșare a compresiei – nivel de intensitate al semnalului sonor la intrarea în preamplificator, exprimat în db SPL, de la care intra în funcțiune compresia semnalelor

Compresie duală – circuit de compresie în două trepte

Rata compresiei - se referă la cât de mult este redusă amplificarea semnalului incident, în opoziție cu amplificarea liniară, exprimată ca raport semnal incident/semnal rezultat

Recruitment – îngustarea domeniului dinamic auditiv prin creșterea pragului auditiv tonal, concomitent cu scăderea pragului tonal de discomfort

Roll-over – curbă de răspuns în audiometria vocală care ilustrează atingerea unui maxim de inteligibilitate, urmată de scăderea inteligibilității pe măsură ce crește nivelul de intensitate al cuvintelor de test

Timp de atac – latența intrării în funcțiune a compresiei

Timp de revenire – latența revenirii la amplificarea de dinaintea inițierii funcției de compresie

I. PARTEA GENERALĂ

1. INTRODUCERE

Ideea cercetării de față a pornit de la confruntarea frecventă în cabinetul de protezare auditivă cu o suferință care însoțește adesea hipoacuzia, și anume tinitusul cronic.

ATA definește tinitusul ca fiind perceperea de sunete în absența unui stimul acustic corespondent. (American Tinnitus Association, 2019). De cele mai multe ori, acufenele sunt asociate cu hipoacuzie și/sau hiperacuzie. (McCormack A. et al, 2016)

Incidența tinitusului în populația adultă se situează între 4-32%, procentul persoanelor afectate crescând pe măsura înaintării în vârstă. (Jastreboff, 1994). 20% dintre cei afectați raportează probleme debilitante: tinitusul le afectează calitatea somnului, maschează și distorsionează sunetele ambientale, scade inteligibilitatea vorbirii, alterează capacitatea de integrare în societate, de a obține sau păstra un loc de muncă și de a relaționa normal în cadrul familiei și a societății. (Conrad et al, 2015).

Pe acest fond de epuizare și eșec în comunicare, pacienții care suferă de tinitus dezvoltă uneori tulburări de anxietate accentuată și depresie, ajungând până la gânduri suicidare. (Gul, 2015)

Tinitusul poate fi clasificat în: subiectiv, în cazul în care este perceput doar de către pacient, și somatotinitus/tinitus obiectiv, care poate fi auzit și de către examinator. Tinitusul poate fi intermitent sau constant, poate avea durată lungă sau scurtă și se poate instala lent, gradual, sau brusc. Tinitusul subiectiv este mult mai răspândit decât somatosunetele. Pentru acest tip de tinitus este însă mult mai dificil de găsit cauza. Tinitusul subiectiv poate apărea ca urmare a expunerii la substanțe ototoxice, a unor tulburări de metabolism, a problemelor la nivelul căilor auditive periferice sau centrale. De asemenea, unele suferințe psihiatrice sunt însoțite uneori de tinitus: anxietate, depresie, psihoze. (Bhatt et al, 2016)

În ultimii douăzeci de ani, problemele provocate de tinitus au căpătat un loc din ce în ce mai important în cadrul cercetărilor conduse de numeroase grupuri de studiu din aparținând unor universități și clinici prestigioase. Acestea au abordat cu seriozitate problematica tinitusului și au propus remedii. Actualmente există diverse teorii și modele referitoare la mecanismele de producere a tinitusului, precum și sugestii de abordare terapeutică. Simonetti P. și Oticica J. au făcut în 2015 o trecere în revistă exhaustivă a studiilor care au implicat metode imagistice de evaluare a tinitusului: PET, CT și RMN funcțional. Aceste tehnici permit măsurarea și urmărirea fluxului sangvin cerebral și activitatea metabolică a unor regiuni

specifice. (Simonetti P. et al, 2015) Studiile care au utilizat PET au demonstrat o activitate metabolică crescută la nivelul anumitor structuri ale sistemului auditiv în cazul pacienților cu tinitus în comparație cu lotul de control, format din persoane fără tinitus: nucleul geniculat medial, cortexul auditiv secundar, ariile asociative temporo-parietale. Bazându-se pe aceste observații, autorii au sugerat faptul că tinitusul nu se datorează activității la nivel cohlear, ci a unei probleme la nivelul lobului temporal. Prin comparație cu subiecții fără tinitus stimularea auditivă cu tonuri pure a produs o activitate mai intensă la nivel cerebral la pacienții care sufereau de tinitus. Această reacție a dus de asemenea la concluzia că tinitusul poate fi urmarea unor reorganizări plastice la nivelul sistemului auditiv. (Adjamian, 2012)

S-au dezvoltat colaborări internaționale între specialiștii implicați în studierea modalităților de investigare și tratament al tinitusului. Cele mai active organisme sunt: TRI, British Tinnitus Association, ATA, Deutsche Tinnitus-Liga e.V., France Acouphenes, Meniere's Society. În țările vestice tratamentul tinitusului a fost inclus în lista terapiilor acoperite de asigurările de sănătate.

Sunt multe studii care sugerează că percepțiile senzoriale atipice, cum ar fi tinitusul, hiperacuzia și percepția distorsionată a sunetelor, sunt, cel puțin în parte, rezultatul modificărilor plastice care au loc la nivelul sistemului nervos central, ca urmare a instalării hipoacuziei sau a diferitelor leziuni neuronale. (Trayner et al, 2017)

Pentru ameliorarea tinitusului se utilizează cel mai adesea tratamente bazate pe generarea de sunete care au scopul de a masca tinitusul și care utilizează de regulă zgomot de bandă îngustă sau zgomot roz. Pe lângă acestea, sunt uneori încercate diferite scheme de tratament medicamentos, stimulare magnetică transcraniană, terapie cognitiv-comportamentală, terapie hiperbarică cu oxigen. (Folmer, 2015)

Un studiu recent a fost condus de Henk Koning în perioada iulie 2017- septembrie 2019, pe un număr de 202 pacienți care sufereau de tinitus. Concluziile studiului sunt că aproape jumătate dintre pacienți nu puteau face față tinitusului pentru a-și desfășura activitățile zilnice fără sprijin din exterior. Aceștia sufereau de depresie de diferite grade și de alterarea capacității de concentrare. (Koning H., 2019)

Cele mai frecvente probleme întâlnite în cadrul terapiilor actuale utilizate pentru ameliorarea tinitusului sunt:

- Amplitudinea mare a sunetului de mască produce discomfort, provoacă inițial oboseală auditivă/traumă sonoră

- Suprapunerea unui zgomot permanent > 45 dB SPL, peste sunetele din mediul sonor real, scade inteligibilitatea vorbirii
- Frecvența tinitusului este deseori în zona 4000-6000 Hz. Generatoarele de zgomot sunt limitate ca eficacitate, datorită caracteristicilor de rezonanță ale urechii umane (max în zona 3000 Hz)
- Costurile ridicate ale echipamentelor și procedurilor

2. STRUCTURA TEZEI

Teza este structurată în două părți: partea generală și partea specială. În partea generală, care cuprinde primele două capitole, am realizat o sinteză a informațiilor din domeniul acusticii, fiziologiei auzului și audiologiei clinice și protetice, necesare pentru înțelegerea aprofundată a problematicii tinitusului, precum și a bazelor tehnice de la care am pornit dezvoltarea algoritmului de amplificare.

II. PARTEA SPECIALĂ

3. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

3.1. Ipotezele

Ipoteza de la care am pornit cercetarea de față a fost aceea că există o modalitate de a diminua atât frecvența apariției tinitusului, cât și intensitatea la care acesta este perceput, prin amplificarea sunetelor situate în jurul frecvenței centrale a tinitusului, folosind proteze auditive convenționale cu minim șase canale frecvențiale de prelucrare a semnalelor sonore.

A doua ipoteză, pe care am verificat-o prin cel de-al doilea studiu, este că metoda dezvoltată va determina o ameliorare a impactului provocat de tinitus pe toate cele 8 subscale investigate de IFT.

3.2. Obiectivele generale ale cercetării

1. Stabilirea parametrilor algoritmului de amplificare, în așa fel încât acesta să fie aplicabil pacienților într-un mod repetabil și măsurabil.
2. Urmărirea pe subscalele chestionarului IFT a efectelor tratamentului la intervalele stabilite, de 2 săptămâni, apoi 1-3-6-12 luni, și analizarea modificării încadrării în categoriile de afectare.

3.3. Materiale

Echipamentul utilizat a constat din:

1. Un audiometru clinic (Harp, produs de compania Inventis Italia)
2. Un timpanometru (Flute, produs de compania Inventis Italia)
3. Un laptop Lenovo
4. Softul de programare a protezelor auditive Connex cu baza de date care care înglobează aparatele auditive Audioservice, dezvoltată de grupul Sivantos
5. 80 de proteze auditive Audioservice, adică două aparate pentru fiecare pacient, produse de grupul Sivantos. Circuitele de amplificare și compresie ale aparatelor auditive alese operează pe minimum 6 canale frecvențiale
6. 200 de chestionare Indexul Funcționalității cu Tinitus (IFT)

În partea specială, în capitolele 3, 4, 5 și 6, am detaliat metodologia cercetării, atât în privința aspectelor comune, cât și a celor specifice fiecăruia dintre cele două studii. Am analizat statistic datele colectate prin aplicarea chestionarului de evaluare IFT, referitoare la eficacitatea tratamentului propus și am prezentat rezultatele obținute pentru fiecare dintre cele două studii

în parte. Capitolul 7 cuprinde discuțiile pe baza rezultatelor studiului, iar în capitolul 8 am prezentat concluziile și contribuțiile pe care metoda de tratament dezvoltată de mine le aduce în domeniul ameliorării suferinței pacienților care suferă de tinnitus.

3.4. Etapele parcurse pentru realizarea obiectivelor cercetării

1. Alcătuirea lotului de studiu, comun pentru ambele studii.

Criteriile de includere în lotul de studiu au fost:

- Tinitus subiectiv, unilateral sau bilateral, în domeniul frecvențial 125-8000 Hz
- Tinitus mai vechi de 6 luni, însoțit de afectarea neurosenzorială a auzului în domeniul 125-8000 Hz
- Scorul obținut la IFT > 32 puncte, doar categoria “afectare moderată/severă/gravă”
- Nu urmează alte terapii pentru ameliorarea tinitusului

Criteriile de excludere din lotul de studiu au fost:

- Patologie otică supurativă
- Patologie tumorală ORL
- Tinitus derivat din boală psihică
- Otoscleroză

Testele de auz efectuate au fost:

- audiograma tonală liminară, pentru stabilirea pragului tonal liminar, a pragului de disconfort și a caracteristicilor acustice ale tinitusului (frecvență și intensitate)
- audiograma vocală, pentru depistarea tulburărilor de procesare a vorbirii și a tulburărilor retrocochleare
- OEA și ABR, în cazul celor 4 pacienți cu suspiciune de afectare retrocochleară (rezultatul audiogramei vocale *roll-over*)
- timpanogramă cu RS, pentru depistarea unei patologii active a urechii medii

Pacienții au fost informați cu privire la pașii ce vor fi parcurși în cadrul studiului și și-au dat consimțământul de a urma protocolul de testare și pe cel terapeutic. Acesta constă în parcurgerea testelor audiometrice preliminare, completarea chestionarelor IFT în momentul primei prezentări, utilizarea celor două aparate auditive încărcate cu algoritmul de amplificare, apoi completarea unei serii de chestionare IFT la două săptămâni, la o lună, trei luni, șase luni și un an de la inițierea tratamentului. La prima prezentare pacienții au specificat vechimea tinitusului în luni, precum și numărul de terapii încercate înainte.

2. Stabilirea modalității de clasificare a impactului pe care tinitusul îl are asupra calității vieții pacienților și a criteriilor de includere în lotul de studiu. Pentru urmărirea progresului pacienților, gradul în care aceștia sunt afectați de prezența tinitusului a fost stabilit pe baza scorului obținut prin aplicarea chestionarului IFT. Acest chestionar este format din mai multe subscale, care analizează impactul tinitusului pe mai multe domenii: Intruziune, Păstrarea Controlului, Cognitivă, Somn, Auditivă, Relaxare, Calitatea Vieții, Emoțional
3. Crearea algoritmului de amplificare care să permită pe de o parte aducerea pragului auditiv al pacienților hipoacuzici în zona auzului normal, iar pe de altă parte să ducă la ameliorarea sau chiar dispariția tinitusului, prin amplificarea unei regiuni frecvențiale din mediul sonor natural al pacientului. Am prelucrat sunetele prin intermediul unor proteze auditive convenționale, al căror amplificator și circuit de compresie operează pe minim 6 canale frecvențiale.
4. Înregistrarea și analizarea prin metode statistice a progresului pacientului pe fiecare subscală a chestionarului IFT în parte, dar și ca status general, la intervale de 2 săptămâni, 1 lună, 3 luni, 6 luni și 12 luni. Autorii IFT consideră că metoda propusă determină o ameliorare semnificativă a tinitusului dacă scorul obținut la sfârșitul tratamentului este redus cu 13 puncte sau mai mult față de cel inițial.
5. Analiza statistică s-a realizat cu softul STATA 13, StataComp, USA și a cuprins următoarele teste:
 - Analiza de varianță ANOVA - test de comparație între mai multe grupe de date numerice
 - Testul Kruskal-Wallis – analiza de varianță unidimensională a rangurilor - este un test non-parametric pentru comparația a mai multor eșantioane cu distribuții necunoscute.

Algoritmul creat în cadrul acestui studiu urmărește:

- antrenarea și reorganizarea cortexului auditiv prin stimulare sonoră adecvată în zona frecvențială afectată de tinitus, precum și în zonele frecvențiale în care pragul auditiv este sub cel normal
- provocarea fenomenului de mascare a tinitusului, prin amplificarea sunetelor ambientale din zona frecvenței centrale a tinitusului, utilizând o formulă prescriptivă a câștigului protetic inovatoare
- inducerea fenomenului de mascare centrală a tinitusului prin utilizarea bilaterală de aparate auditive (Zwislocwi, 2009)

- utilizarea de aparate auditive cu circuite care oferă o compresie adecvată a sunetelor puternice, care imită compresia naturală realizată la nivelul membranei bazilare, protejând astfel pacientul de senzația de disconfort, de traumă sonoră, în timp ce mențin o audiție cât mai naturală a sunetelor.

Primul studiu cuprins în această cercetare a fost *Dezvoltarea algoritmului de amplificarea a semnalelor sonore din zona frecvențială afectată de tinitus*.

Obiectivele specifice ale acestui studiu au fost:

- Mascarea tinitusului cu ajutorul sunetelor de frecvență similară celei a tinitusului, regăsite în mediul sonor natural al pacientului
- Reducerea frecvenței de apariție a tinitusului prin asigurarea unui antrenament al structurilor auditive senzoriale și nervoase implicate în receptarea, transmiterea și procesarea semnalelor sonore din domeniul frecvențial al tinitusului
- Susținerea pacientului pentru detașarea acestuia de răspunsul emoțional negativ cauzat de tinitus. Pentru atingerea acestui obiectiv m-am bazat pe ceea ce se cunoaște la oră actuală privitor la implicarea sistemului limbic în dezvoltarea și perpetuarea unei reacții negative vis-a-vis de tinitus. Astfel, am considerat că dacă pacientul va auzi sunetele ambientale în locul tinitusului, fără a fi nevoit să suporte un sunet artificial suprapus peste informațiile auditive importante, ca în cazul utilizării dispozitivelor de mascare utilizate în mod clasic, va avea timp să se detașeze emoțional de prezența tinitusului.
- Îmbunătățirea inteligibilității vorbirii pe perioada purtării aparatelor auditive în cadrul tratamentului tinitusului
- Reducerea nivelului de intensitate a tinitusului
- Urmărirea progresului înregistrat de pacient la intervale fixate de: două săptămâni, o lună, trei luni, șase luni și un an prin aplicarea chestionarului IFT

Există două paradigme principale care stau la baza metodelor care recomandă amplificarea ca o funcție de frecvență. Una dintre paradigme utilizează pragul de auz al pacientului, măsurat cu ajutorul audiometriei tonale liminare, iar cealaltă ia în considerare fie MCL, determinat prin testarea suplimentară în cadrul audiometriei tonale, fie UCL calculate automat pe baza pierderii de auz la diferite frecvențe. (Dillon, 2001)

Am ales ca bază de plecare pentru algoritmul de amplificare metoda NAL NL2, creată de Laboratorul National Australian de Acustică, care face parte din a doua categorie de metode.

Ținta acesteia este de a amplifica sunetele care au frecvența situată în domeniul frecvențial al vorbirii, pentru a obține o inteligibilitate a maximă a sunetelor, în timp ce se păstrează un nivel confortabil de audiere pentru toate celelalte zgomote din mediul sonor înconjurător. Pentru descrierea curbelor optime câștig-frecvență se iau în calcul mai multe nivele de intrare. În funcție de nivelul de intrare, atât câștigul mediu prescris este variabil, cât și forma răspunsului în frecvență. (Dillon, 2001)

Am adus modificări acestei formule prescriptive a câștigului protetic și am prescris o amplificare diferită, personalizată nevoilor fiecărui pacient, administrată cu ajutorul unor proteze auditive al căror amplificator și circuit de compresie operează pe minimum 6canele frecvențiale. Algoritmul a fost elaborat în așa fel încât să poată fi aplicat pacienților într-un mod măsurabil și repetabil și să asigure păstrarea senzației de sunet natural, redobândirea capacității de a localiza sursa sonoră și de a diferenția variatele surse care produc aceeași frecvență, dar cu timbre diferite etc.

Al doilea studiu se referă la *Analizarea efectelor tratamentului prin amplificarea domeniului frecvențial de apariție a tinitusului, prin urmărirea reîncadrării în categoriile de afectare stabilite de IFT pe cele 8 subscale.*

Pentru exemplificarea modului în care am analizat statistic datele colectate, prezint în continuare modul în care am prelucrat scorurile obținute de pacienți la subscala A - Auditivă, pe parcursul prezentărilor la 2 săptămâni, apoi la 1-3-6-12 luni după prima prezentare. Am analizat în acest mod toate cele 8 subscale în privința modificării și reîncadrării scorului în alte categorii de afectare.

Tabelul 3.1 Scorurile obținute pentru subscala A-dificultăți auditive atribuite tinitusului

Scor Subscala A: AUDITIVĂ (dificultăți auditive atribuite tinitusului)							
INDEXUL FUNCȚIONALITĂȚII CU TINITUS (IFT) – N=40 pacienti							
	Media	Abaterea standard	Mediana	Min	Max	Percentila 5%	Percentila 95%
Scorul la prima prezentare	74.1	23.8	83.3	3.3	100	16.7	100
Scorul la 2 săptămâni	64.4	27.2	71.7	3.3	100	6.7	95
Scorul la 1 lună	55.5	23.6	63.3	0	86.7	3.3	86.7
Scorul la 3 luni	47	23.8	48.3	0	90	0	86.7
Scorul la 6 luni	36.6	21.8	36.7	0	80	0	68.3
Scorul la 12 luni	28.5	17.9	26.7	0	66.7	0	61.7
Analiza de varianță și covarianță ANOVA – test F - P = 0.0001							

Analizând evoluția încadrării în grade de afectare pentru subscala A, observăm că la prima prezentare, 67,5% dintre pacienți se încadrau la categoria *afectare gravă*, iar după două săptămâni de stimulare auditivă acest procent scăzuse deja la 50%. După o lună de tratament observăm o ameliorare bruscă a modului în care pacienții sunt capabili să proceseze și integreze mesajele verbale, evidențiată prin încadrarea în categoria *afectare gravă* doar a 17,5% dintre participanții la studiu. La finalul perioadei de 12 luni de studiu observăm că niciun pacient nu se mai încadrează în categoria *afectare gravă* pentru subscala Auditiv. (Fig.3.1)

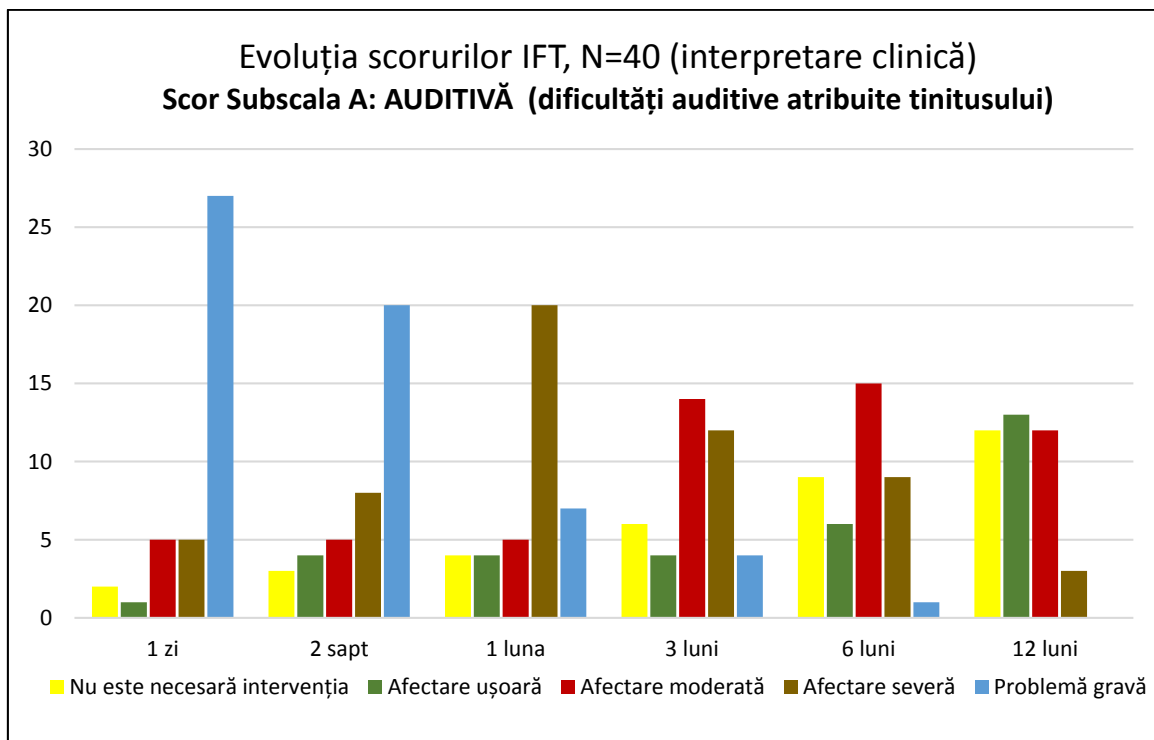


Fig. 3.1 Migrarea scorurilor subscalei A -Auditivă, în cadrul categoriilor de afectare

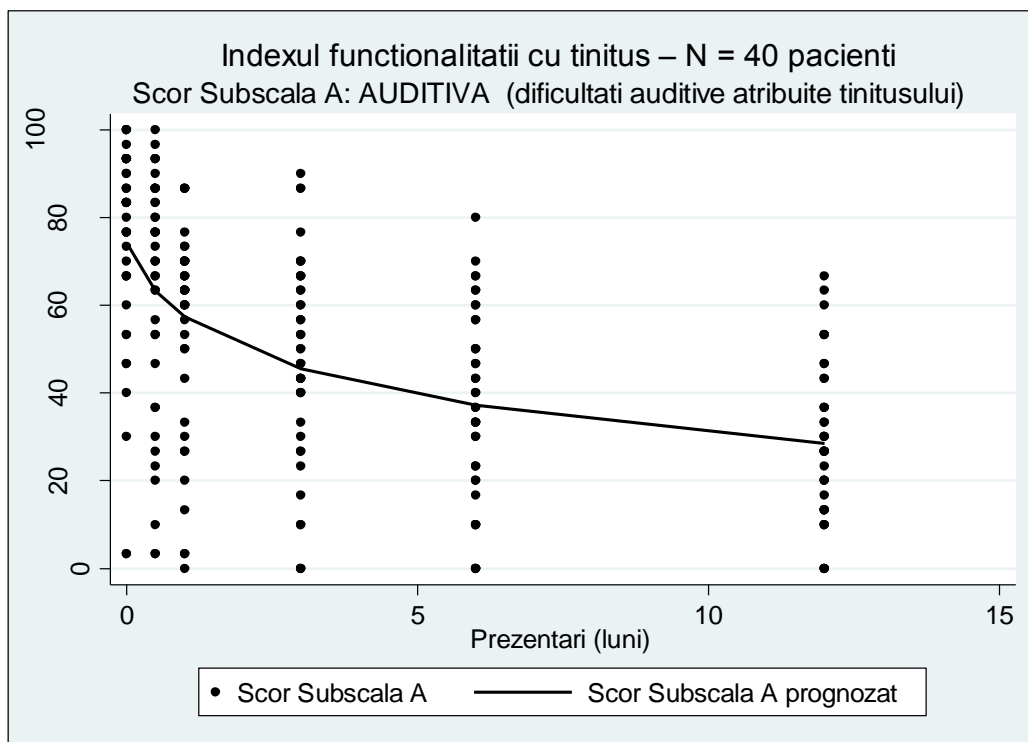


Fig. 3.2 Migrarea scorurilor subscalei A- Auditivă pe parcursul urmării tratamentului prin amplificare

4. REZULTATE

Am analizat scorurile obținute atât pentru fiecare întrebare în parte, pentru fiecare subscală în parte, dar și ca evoluție a scorului general. Am urmărit pentru fiecare dintre aceste analize modul în care migrează încadrarea pacienților în categoriile de afectare de la o prezentare la alta. În lotul de studiu au fost incluși doar pacienți cu afectare moderată, severă sau gravă. Pe măsură ce structurile nervoase implicate în procesarea semnalelor auditive sunt antrenate prin purtarea aparatelor auditive încărcate cu algoritmul de amplificare propus, observăm că pacienții încadrați inițial în categoriile de afectare *severă* și *profundă* migrează spre categorii de afectare inferioară.

Tabelul 4.1. Evoluția scorului total de-a lungul perioadei de 12 luni de tratament

Evoluția scorurilor IFT N=40 (interpretare clinică)			
Prezentare	IFT – SCORUL TOTAL	N	%
Prima prezentare	Nu este necesară intervenția: intervalul scorului: 0–17	0	0
	Afectare mică: intervalul scorurilor: 18–31	0	0
	Afectare moderată: intervalul scorurilor: 32–53	5	12.5
	Afectare severă: intervalul scorurilor: 54–72	12	30
	Afectare gravă: intervalul scorurilor: 73–100	23	57.5
2 săptămâni	Nu este necesară intervenția: intervalul scorului: 0–17	1	2.5
	Afectare mică: intervalul scorurilor: 18–31	1	2.5
	Afectare moderată: intervalul scorurilor: 32–53	7	17.5
	Afectare severă: intervalul scorurilor: 54–72	20	50
	Afectare gravă: intervalul scorurilor: 73–100	11	27.5
1 luna	Nu este necesară intervenția: intervalul scorului: 0–17	2	5
	Afectare mică: intervalul scorurilor: 18–31	3	7.5
	Afectare moderată: intervalul scorurilor: 32–53	11	27.5
	Afectare severă: intervalul scorurilor: 54–72	20	50
	Afectare gravă: intervalul scorurilor: 73–100	4	10
3 luni	Nu este necesară intervenția: intervalul scorului: 0–17	5	12.5
	Afectare mică: intervalul scorurilor: 18–31	6	15
	Afectare moderată: intervalul scorurilor: 32–53	19	47.5
	Afectare severă: intervalul scorurilor: 54–72	10	25
	Afectare gravă: intervalul scorurilor: 73–100	0	0
6 luni	Nu este necesară intervenția: intervalul scorului: 0–17	4	10
	Afectare mică: intervalul scorurilor: 18–31	11	27.5
	Afectare moderată: intervalul scorurilor: 32–53	20	50
	Afectare severă: intervalul scorurilor: 54–72	5	12.5
	Afectare gravă: intervalul scorurilor: 73–100	0	0
12 luni	Nu este necesară intervenția: intervalul scorului: 0–17	6	15
	Afectare mică: intervalul scorurilor: 18–31	20	50
	Afectare moderată: intervalul scorurilor: 32–53	14	35
	Afectare severă: intervalul scorurilor: 54–72	0	0
	Afectare gravă: intervalul scorurilor: 73–100	0	0
Comparație între prezentari - Testul Kruskal – Wallis – P = 0.0001			

Astfel, după două săptămâni de purtare a protezelor auditive încărcate cu algoritmul propus, 2 dintre cei 40 de pacienți au trecut deja în categoria *nu necesită intervenție și afectare ușoară*, unul dintre ei pornind de la categoria *afectare severă*, iar cel de-al doilea de la *afectare moderată*. (Tabelul 4.1)

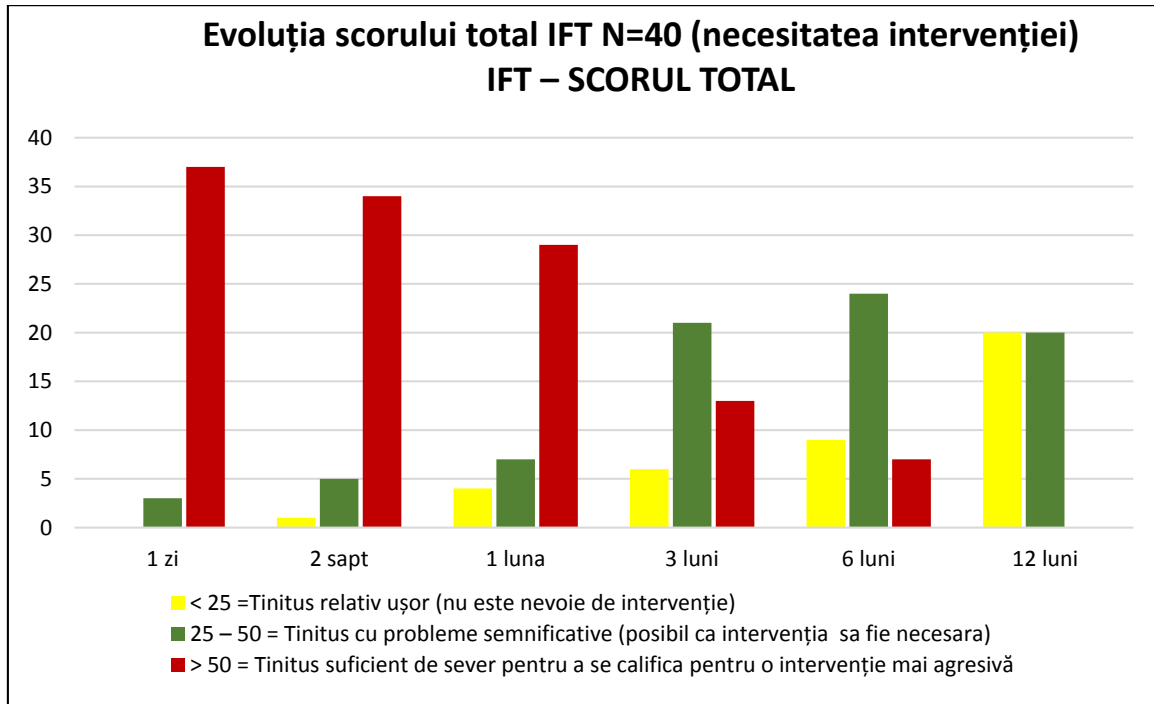


Fig. 4.1 Reîncadrarea scorurilor în categorii de afectare, analizată pe 3 nivele

Inițial 88% dintre pacienții din lotul de studiu se încadrau în categoriile de *afectare severă și gravă*, la care se adăugau 12,5% pacienți încadrați în *afectare moderată*. Rezultatele analizei statistice indică faptul că la finalul celor 12 luni de tratament, 15% dintre pacienți s-au încadrat în categoria *nu este necesară nicio intervenție*, 50% în *afectare ușoară* și 35% în *afectare moderată*. Nu au mai existat pacienți încadrați în *afectare severă și afectare gravă* la sfârșitul tratamentului. Cu alte cuvinte, 65% dintre pacienții cuprinși în lotul de studiu au ajuns în categoriile de afectare pentru care am considerat că nu este necesar tratamentul prin amplificare, conform criteriilor de includere.

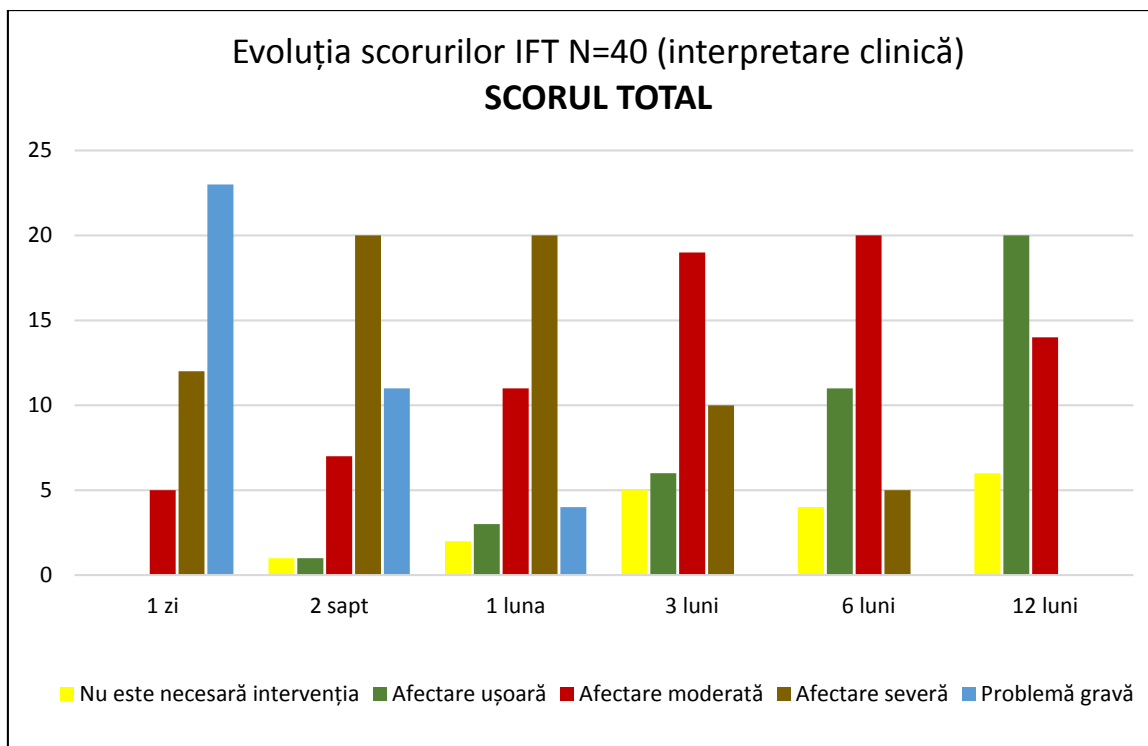


Fig. 4.2 Reîncadrarea scorurilor în categorii de afectare, analizată pe 3 nivele

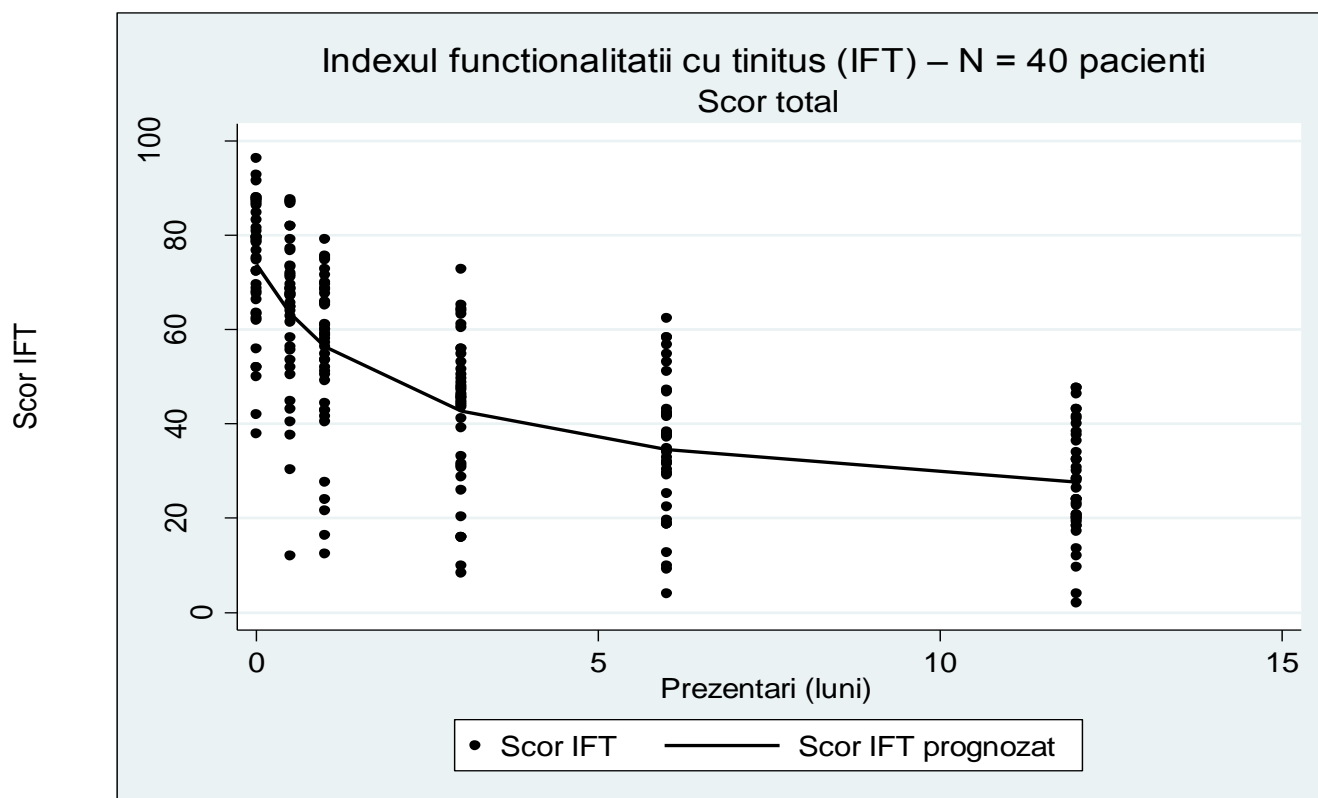


Fig. 4.3 Evoluția scorurilor de-a lungul celor 12 luni de tratament

5. DISCUȚII

Algoritmul de amplificare dezvoltat în cadrul acestui studiu are drept scop tratarea semnalelor sonore printr-o amplificare controlată în zona frecvențială de apariție a tinitusului, cu efect de mascare acustică asupra tinitusului, în așa fel încât pacientul să fie ajutat să discearnă vorbirea și să fie integrat în mediul sonor natural, în timp ce îi oferim un antrenament suficient al căilor auditive clasice, în detrimentul implicării segmentelor nervoase responsabile de generarea semnalelor aberante, de interpretarea mediului sonor și a emoțiilor asociate cu acestea.

Terapiile adresate ameliorării tinitusului care utilizează dispozitive medicale care maschează tinitusul pe baza generării de zgomot roz sau zgomot de bandă îngustă sunt însoțite de diferite probleme, care m-au determinat să încerc să găsesc o soluție terapeutică prin care măcar unele dintre aceste neajunsuri să fie eliminate. De exemplu, una dintre cele mai des întâlnite plângeri a pacienților care urmează un tratament în scopul mascării tinitusului este că zgomotul utilizat are un nivel de intensitate prea mare și este deranjant. Într-adevăr, pentru a produce efectul de mască, zgomotul emis de generatoare trebuie să fie suficient de puternic și centrat pe o zonă frecvențială îngustă, ceea ce înseamnă că în multe cazuri pacientul va simți un disconfort în a purta dispozitivul. (Tyler et al, 1983a)

O limitare a utilizării dispozitivelor clasice utilizate pentru terapia tinitusului este aceea referitoare la faptul că pentru cei mai mulți pacienți este necesară schimbarea frecvență a parametrilor sunetului de mască, pentru ca acesta să își păstreze eficiența, pornind de la faptul că este foarte dificil pentru pacientul cu tinitus să identifice cu exactitate frecvența centrală a acufenelor sale. Astfel, în momentul în care pacientul ajunge să tolereze sunetul de mască, acesta încetează să își mai facă efectul și trebuie modificat fie în amplitudine, fie în frecvență, ceea ce înseamnă pentru pacient trecerea printr-o nouă perioadă de adaptare, însoțită de neajunsurile detaliate mai sus. (Tyler et al, 1983a)

O problemă a terapiilor prin zgomote de mască este reprezentată de faptul că foarte mulți pacienții afectați de tinitus, până la 75% dintre ei, prezintă o inteligibilitate scăzută a cuvintelor, mai ales în mediu zgomotos. (Vielsmeier et al, 2016).

În momentul în care suprapunem un zgomot puternic, permanent, peste zgomotele din mediul înconjurător, pacientul întâmpină dificultăți și mai mari în a înțelege ceea ce se vorbește. Metoda de amplificare propusă în cadrul acestui studiu s-a dovedit a fi o reușită și prin prisma faptului că, utilizând amplificarea directă a sunetelor din mediul sonor al pacientului a rezolvat această afectarea scăderii inteligibilității sunetelor pe perioada purtării aparatelor auditive.

Există studii care au arătat faptul că, în cazul pacienților care au urmat un tratament al tinitusului cu dispozitive de mascare plasate unilateral, au înregistrat o dată cu scăderea nivelului acufenelor percepute în urechea tratată, apariția acufenelor la urechea contralaterală. Acest lucru sugerează că tinitusul este de cele mai multe ori bilateral, dar lateralizează în urechea în care nivelul lui de intensitate este mai mare. (Tyler R., 1983b)

În cadrul cercetării de față am aplicat tratamentul tinitusului bilateral, prin două aparate auditive, astfel încât am eliminat posibilitatea ca acufenele să apară la urechea neprotezată.

Am decis să includ în studiu și pacienți cu media pragurilor tonale liminare în limite normale, dar cu istoric de traumă sonoră atât declarat, cât și evidențiat audiometric, datorită evidențierii de către diverse studii a inițierii fenomenelor de neuroplasticitate în aceste cazuri. Reorganizarea răspunsului diferitelor structuri nervoase implicate în perceperea și transmiterea semnalelor auditive, ca urmare a expunerii prelungite la zgomot, determină la acești pacienți experimentarea unor probleme reale și serioase în ceea ce privește perceperea distorsionată a semnalelor, urmată de tinitus, sensibilitatea exacerbată la zgomotele de frecvență similară cu cea a tinitusului și scăderea inteligibilității vorbirii. (Auerbach et al, 2014). Așadar, am constatat că algoritmul de amplificare propus prin studiul meu a fost de ajutor și acestei categorii de pacienți.

Pentru majoritatea pacienților, frecvența tinitusului este în domeniul 4000-6000 Hz. Generatoarele de zgomot sunt limitate ca eficacitate în aceste cazuri, datorită caracteristicilor de rezonanță ale urechii umane (max în zona 3000 Hz) (Lokenberg R., 2000) Prin metoda dezvoltată, se evită această problemă, deoarece se utilizează sunete din mediul ambiantal cu frecvența identică cu cea a tinitusului pacientului, în combinație cu formanții frecvențelor inferioare acesteia.

Datorită problemelor detaliate mai sus, în unele situații pacienții nu urmează până la capăt terapiile pentru ameliorarea tinitusului, renunțând pe parcurs la tratament, fără a se simți însă mai bine. Pacienții care au suferit un eșec terapeutic, sunt mai descurajați și mai neîncrezători în posibilitatea ca un alt tratament să le fie cu adevărat de ajutor, ceea ce le potențează și mai mult prediposiția spre depresie și anxietate întâlnită în rândul pacienților cu tinitus.

Considerăm că metoda de amplificare inovativă care face obiectul acestui studiu aduce un beneficiu în plus pacientului, fiind ușor de acceptat de către acesta.

Cu excepția notabilă a TRT, metodele care implică amplificarea semnalelor înconjurătoare nu obligă la urmarea în paralel a unui program de consiliere psihologică, dar

acesta ar fi binevenit în cazul în care pacientul se declară descurajat, deprimat sau anxios, până la ieșirea în siguranță din starea critică, adică până când începe să dea roade metoda aplicată.

Indiferent de modalitatea aleasă pentru ameliorarea tinitusului este foarte important ca pacientul să fie îndrumat spre a avea așteptări realiste cu privire la intervalul de timp necesar pentru a simți o diminuare a intensității tinitusului. De asemenea, este foarte important ca acestuia să i se explice că este posibil ca acufenele să nu dispară complet, ci doar să apară mai rar, cu o intensitate mai scăzută, sau pentru intervale mai scurte de timp. Scopul principal al tratamentului este acela de a minimiza impactul pe care tinitusul îl are asupra vieții pacientului și redobândirea unei bune calități a vieții.

Prin amplificarea și prelucrarea sunetelor ambientale prin intermediul algoritmului inovator, pacientul este menținut în contact cu sunetele reale, ajutat să le înțeleagă mai bine, și să se integreze sau reintegreze cu succes în mediul social și profesional.

Generatoarele de zgomot utilizate de terapiile clasice suprapun mediului sonor real un alt zgomot, artificial, care uneori îi oferă pacientului o ameliorare a suferinței legată de tinitus prin distragerea atenției de la zgomotul propriu tinitusului, dar de cele mai multe ori îi scad și mai mult capacitatea de a înțelege corect cuvintele rostite de cei din jur. Ca urmare pacientul tinde să devină și mai descurajat, pentru că practic problema lui nu se rezolvă, ci este înlocuită cu o alta.

Sunt multe studii care sugerează că percepțiile senzoriale atipice, cum ar fi tinitusul, hiperacuzia și percepția distorsionată a sunetelor, sunt, cel puțin în parte, rezultatul modificărilor plastice care au loc la nivelul sistemului nervos central, ca urmare a instalării hipoacuziei sau a diferitelor leziuni neuronale. (Trayner et al, 2017)

Considerăm că în urma aplicării algoritmului de amplificare propus în studiul de față am reușit să depășim o mare parte din aceste dificultăți, și, după cum indică rezultatele, să oferim pacienților o metodă de ameliorare a tinitusului pe care să o poată utiliza în mod confortabil și fără costuri exagerate.

6. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

6.1 Concluzii

Amplificarea oferită prin intermediul algoritmului inovator a fost ușor acceptată de toți pacienții. După al doilea reglaj, până la sfârșitul celor 12 luni de tratament incluse în studiu, doar 4 din cei 40 de pacienți au mai solicitat ajustări ale amplificării pentru a acoperi sunetele specifice tinitusului, datorită faptului că frecvența acestuia se modificase, migrând într-un domeniu frecvențial inferior.

Nu au existat situații de renunțare la tratament. Pacienții au purtat protezele auditive timp de minim 6 ore/zi și maximum 17 ore/zi, în medii sonore variate, fără a acuza senzații auditive neplăcute.

Niciun pacient nu a migrat de-a lungul perioadei de aplicare a tratamentului în categorii superioare de afectare, iar media scorurilor a scăzut treptat și constant de-a lungul lunilor de terapie, ceea ce confirmă ipoteza că, prin stimularea adecvată a sistemului auditiv prin sunete ambientale suprapuse frecvenței tinitusului, impactul tinitusului este diminuat statistic semnificativ.

Efectele obținute prin tratamentul propus bazat pe algoritmul creat, sunt:

- Aducerea tuturor semnalelor sonore în domeniul de audibilitate al pacientului
- Stimularea intensă și antrenarea segmentelor nervoase responsabile de procesarea sunetelor în zona afectată de tinitus
- Potențarea rerutării spre căile auditive clasice în cadrul transmiterii semnalelor sonore din zona frecvențială a tinitusului
- Oferirea unui efect de mascare a tinitusului, utilizând în exclusivitate sunete din mediul înconjurător

6.2 Contribuții personale

Metoda de tratament prin amplificare a domeniului frecvențial al tinitusului, dezvoltată în cadrul acestei cercetări, se diferențiază atât de tratamentele care utilizează mascarea tinitusului prin intermediul unor generatoare de zgomote de mască, cât și de încercarea de a ameliora tinitusul prin protezare auditivă obișnuită.

Am realizat designul parametrilor algoritmului de amplificare în așa fel încât acesta să fie aplicabil pacienților într-un mod repetabil și măsurabil.

Din multitudinea de formule previzionale de prescriere a câștigului protetic, am ales ca bază de pornire a algoritmului creat pentru studiul de față, metoda previzională de amplificare

NAL NL2, pentru că aceasta prescrie un tratament nonliniar al semnalelor de intrare aplicabil pe circuite WDRC.

Am prelucrat metoda NAL NL2 în scopul ameliorării tinitusului, ținând cont de:

- modelul natural de prelucrare prin compresie a semnalelor de către membrana bazilară
- tonotopie
- fenomenul de mascare centrală
- fenomenul de mascare a sunetelor înalte de către cele joase
- dificultățile pacientului de a detecta cu exactitate tonalitatea tinitusului

Am utilizat o stimulare suplimentară a structurilor implicate în procesarea frecvențelor sonore din zona tinitusului, prin amplificarea sunetelor din mediul sonor real, fără a folosi sunete artificiale pentru a masca tinitusul, precum și mai multe repere sonore din zona tonalității tinitusului. Ca urmare a acestor informații din mediul sonor real, am observat scăderea percepției distorsionate a semnalelor sonore reale, și îmbunătățirea inteligibilității vorbirii. Acest lucru a condus implicit la o mai bună aderență la tratament pentru o perioadă suficient de lungă încât să dea rezultatele așteptate.

Metoda se diferențiază de celelalte terapii ale tinitusului prin diverse tipuri de sunete prin faptul că nu utilizează generatoare de zgomote artificiale, ci se bazează pe amplificarea sunetelor existente în mod natural în mediul sonor înconjurător al pacientului. Din aceste sunete înconjurătoare, algoritmul de procesare a sunetelor pe care l-am dezvoltat selectează și amplifică diferențiat frecvența centrală de apariție a tinitusului recunoscută de pacient în urma testărilor audiometrice adaptate și frecvențele învecinate, situate într-un domeniu frecvențial de +/- 250 Hz în jurul acesteia.

În cercetarea mea am modificat caracteristicile compresiei silabice fixând *praguri de anclanșare de 60 dB* pentru semnalele sonore de frecvență identică cu cea a frecvenței centrale a tinitusului, precum și într-un domeniu frecvențial de +/- 250 Hz în jurul acesteia, și un prag de anclanșare a compresiei ≤ 50 dB HL pentru frecvențele situate sub cea a tinitusului. Am utilizat o compresie de tip silabic datorită faptului că aceasta se adaptează la sunetele specifice vorbirii, permițând separarea clară a fonemelor aflate în domeniul frecvențial dinamic al pacientului.

Astfel, am stabilit o *rată de compresie $RC = 2$ pentru frecvența tinitusului și pe un interval de +/- 250 Hz în jurul acesteia*. Pentru restul domeniilor frecvențiale din intervalul 125-8000 Hz am folosit *rate de compresie între 2 și 2,5*.

Nu am folosit rate duale, ca în formula NAL NL2 originală, deoarece am observat că pentru pacienții cu tulburări de procesare auditivă și tinitus compresia duală provoacă senzația de distorsiuni ale semnalului, obiectivate prin scăderea inteligibilității cuvintelor.

Am reușit astfel pe de o parte să maschez tinitusul pentru toți pacienții implicați în studiu, pe de altă parte am potențat o stimulare accentuată a structurilor implicate în recepția și transmiterea sunetelor având frecvențele respective, astfel încât să se evite implicarea de căi nervoase non-auditive în procesarea semnalelor.

Am stabilit intervalele de urmărire a progresului pacienților, pornind de la observațiile pe care le-am făcut în domeniul protezării auditive de-a lungul anilor.

Toate protezele auditive utilizate în cadrul studiului au avut înglobată opțiunea de *data logging*, cu ajutorul căreia am urmărit cu exactitate timpul de purtare al aparatelor auditive, în ore, tipul de mediu sonor în care pacientul își desfășoară activitatea zilnică, pentru fiecare aparat auditiv în parte (UD/US).

După setarea parametrilor inițiali de amplificare, având ca punct de pornire audiogramele tonală și vocală și declarațiile pacienților cu privire la stilul de viață și mediile sonore frecventate în mod obișnuit, unii pacienți simt nevoia unui al doilea reglaj, adaptat la experiența reală cu aparate auditive. Am observat că intervalul de două săptămâni le oferă purtătorilor de proteze auditive ocazia de a se adapta cu dispozitivele lor și de a învăța cum să le folosească. În această perioadă dispare și senzația de corp străin pe care o poate provoca uneori prezența olivei auriculare, și de asemenea pacientul are timp să experimenteze purtarea aparatului auditiv în diferite medii sonore și să noteze dacă îl deranjează ceva. Astfel, primele impresii și senzații care țin strict de acomodarea cu aparatele auditive au timp să se estompeze și să lase loc doar aspectelor care trebuie modificate prin reglajul de finețe.

De-a lungul celor 4 ani de cercetare am modificat de două ori algoritmul de amplificare, în privința ratei de compresie utilizate, pentru a fi atinge dezideratul mascării eficiente a tinitusului fără a atinge pragul de disconfort auditiv al pacientului, pe măsură ce am căpătat mai multă experiență în legătură cu faptul că tinitusul este adesea însoțit de hiperacuzie, mai ales în cazul pacienților cu hipoacuzii ușoare sau cu auz normal.

În viitor, algoritmul pe care l-am dezvoltat ar putea fi ajustat și pentru pacienții afectați de tinitus care anumite patologii tumorale ale nervului auditiv, aflate în stadiu incipient, și pentru acei pacienți cu otoscleroză al căror tinitus nu se ameliorează în urma tratamentului medicamentos și/sau chirurgical. O formulă ajustată a tratamentului propus prin prezenta

cercetare ar putea fi testată pentru acești pacienți, iar eficiența să fie evaluată ținând cont de particularitățile afecțiunilor de care suferă.

Am speranța că am ajuns la o formulă de amplificare echilibrată, care oferă pacientului o experiență auditivă confortabilă, în timp ce îndeplinește obiectivul principal, acela de a ameliora impactul tinitusului asupra calității vieții pacientului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. American Tinnitus Association – ATA, 2019, *Demographics*, CDC/National Center for Health Statistic, <<https://www.ata.org/understanding-facts/demographics>>
2. Adjamian P. et al, 2012, *Neuromagnetic indicators of tinnitus and tinnitus masking in patients with and without hearing loss*, Journal of the Association for Research in Otolaryngology; 13(5): 715–731, doi: 10.1007/s10162-012-0340-5, <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3441951/>>
3. Auerbach B., Rodriguez P., Salvi R., 2014, Central gain control in tinnitus and hyperacusis, Front. Neurol., <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00206>
4. Bhatt JM, Bhattacharyya N, Lin HW, 2016, Relationships between tinnitus and the prevalence of anxiety and depression. *Laryngoscope*. 2017;127(2):466–9. Epub 2016 Jun 15. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5812676/>
5. Dillon Harvey, 2001, Hearing Aids, Chapter “General Concepts Behind a Prescriptive Approach and a Brief History-NAL”, în *Hearing Aids*, pg. 239, 2001 Thieme, Boomerang Press, Sydney
6. Folmer RL et al., 2015, Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for chronic tinnitus: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(8):716–22. [PubMed] [Google Scholar]
7. Gül A. et al., 2015, Coexistence of anxiety sensitivity and psychiatric comorbidities in patients with chronic tinnitus. *Neuropsychiatric Disorders Treatment*, 2015 Feb 19;11:413–8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Koning H. 2019, Psychosocial consequences of the loudness of tinnitus, p. 103-107, <http://www.tinnitusjournal.com/articles/psychosocial-consequences-of-the-loudness-of-tinnitus-11633.html>
9. Simonetti P., Oticica J, 2015, Tinnitus Neural Mechanisms and Structural Changes in the Brain: The Contribution of Neuroimaging Research, *International Archives in Otorhinolaryngology*, vol.19 no.3 São Paulo July/Sept. 2015, <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548671>
10. Trayner R, Tinnitus and Hyperacusis – 25 years later, 2017, Hearing Health Matters, <https://hearinghealthmatters.org/hearinginternational/2017/tinnitus-hyperacusis-25-years-later/>

11. Tyler R.S. & Bentler R., 1987, Tinnitus Maskers and Hearing Aids for Tinnitus, Thieme Publishers Inc., Seminars in Hearing, Volume 8, Number 1, February
12. Tyler R. & Baker J., 1983, Difficulties Experienced by Tinnitus Sufferers. *The Journal of speech and hearing disorders*. 48. 150-4. 10.1044/jshd.4802.150, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6621006>
13. Vielsmeier Veronika et al, 2016, Speech Comprehension Difficulties in Chronic Tinnitus and Its Relation with Hyperacusis, *Frontiers in Aging Neuroscience*, online 2016 Dec 15. doi: 10.3389/fnagi.2016.00293
14. Zwislocwi J., 2009, Central masking and neural activity in the cochlear nucleus, *International Journal of Audiology*, pp. 48-59, <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00206097109072540>