

New Treatment Approaches in Tinnitus: The Place of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation

Tinnitus'da Yeni Tedavi Yaklaşımları: Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimulasyon ve Transkraniyal Doğru Akım Uyarımının Yeri

Review
Derleme

Merve Çebi, Cumhur Taş, Nevzat Tarhan

Department of Psychology, Üsküdar University Faculty of Humanities and Social Sciences, İstanbul, Turkey

Abstract

Tinnitus is the perceived sensation of sound in the absence of acoustic stimulation. According to the recent guidelines, it is one of the most common health problems and has disturbing effects on the affected individuals. Previous studies have focused more on the peripheral features, such as inner ear pathologies, as the possible causes of tinnitus. However, accumulating evidence suggests that tinnitus is related to neuronal hyperexcitability in the auditory and non-auditory brain areas. Recent neuroscience research has shown that neuromodulation tools, such as repetitive transcranial magnetic stimula-

tion (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS), have promising effects in the treatment of tinnitus. However, the mechanisms of these observed positive effects are still far from being clear. Taken together, the aim of this article is to review the pathophysiology of tinnitus and possible pathways of recovery by neuromodulation treatments and to summarize the results of recent randomized-controlled studies using tDCS and rTMS.

Key Words: Tinnitus, rTMS, tDCS, neuromodulation

Özet

Tinnitus, akustik uyarım olmadığı zamanlarda algılanan ses olarak tanımlanır. Son yapılan araştırmalara göre, tinnitus hastalara günlük hayatta rahatsızlık veren en yaygın sağlık problemlerinden birisidir. Geçmiş çalışmalar tinnitusun muhtemel sebebi olarak daha çok kulak hastalıkları gibi periferik özelliklere eğilmiş olsa da, giderek artan kanıtlar tinnitusun işitsel ve işitsel olmayan beyin bölgelerindeki hipereksitabiliteyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Güncel nörobilim çalışmaları, repetitif transkraniyal manyetik uyarım (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) ve transkraniyal direkt akım uyarımı (transcranial direct current stimulation:

tDCS) gibi nöromodülasyon yöntemlerinin, tinnitus tedavisinde ümit verici etkileri olduğunu göstermiştir. Fakat, gözlemlenen bu pozitif etkilerin mekanizması halen net olarak açıklanamamaktadır. Bu derlemenin amacı, tinnitus patofizyolojisi ve merkezi sinir sisteminde nöromodülasyon tedavileri için muhtemel yollar hakkında bilgi vermek ve rTMS ile tDCS kullanan güncel randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarını özetlemektir.

Anahtar Kelimeler: Tinnitus, rTMS, tDCS, nöromodülasyon

Giriş

Tinnitus, dünya üzerindeki yetişkin popülasyonda %10'un üzerinde görülmekte olan ve herhangi bir dış uyaran olmaksızın kafa içinden duyulan ses (Türkçede kulak çınlaması) olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalara göre, etkilenen bireylerin yaşam kalitesinde bozulma ve işlevsellik kaybına yol açan tinnitusa günümüz farmakolojik tedavi yöntemleri ile ancak kısıtlı yanıt alınabilmektedir (1). Tyler (2), tinnitusun anksiyete, asabiyet, iritabilite, bilişsel disfonksiyon, uyku düzensizliği, hatta insomnia ve depresyona yol açtığını göstermiştir. Tinnitus, objektif ve subjektif tinnitus olarak 2 genel alt kategoride incelenebilir. Objektif formu vücut kaynaklı (örneğin düzensiz kan akışı veya adele çekilmesi gibi) bir sesin kulağa ulaşmasıyla hissedilir ve subjektif tinnitusun aksine bu ses

bazı zamanlar steteskop aracılığı ile dışarıdan bile duyulabilmektedir. Öte yandan subjektif tinnitusta duyulan ses fiziksel kaynaklı değildir ve başkası tarafından duyulamaz. Objektif formuna oranla prevalansı çok daha fazla olan subjektif tinnitus formu da birçok alt gruba ayrılmıştır. Bu alt formların her birinin şiddeti ve karakteristik özellikleri, birbirinden farklılık gösterir. Tek veya iki yanlı olma özelliğiyle 2 alt gruba ayrılabilir gibi, kafanın tam orta yerinden geliyormuş hissi uyandıran tinnitus formları da vardır. Bazı araştırmacılar ise tinnitusu şiddetine göre hafif tinnitus, orta tinnitus ve şiddetli tinnitus olarak sınıflandırmışlardır (3).

Hastaların kendilerini değerlendirdikleri ölçekler ile ancak subjektif bir tinnitus algısına ulaşılabilir. Günümüz çalışmaları giderek artan bir



Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Merve Çebi, Department of Psychology, Üsküdar University Faculty of Humanities and Social Sciences, İstanbul, Turkey
Phone: +90 535 768 52 57
E-mail: merve.cebi@uskudar.edu.tr
Received Date/Geliş Tarihi: 26.03.2014
Accepted Date/Kabul Tarihi: 07.05.2014
Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 08.07.2014

© Copyright 2014 by Official Journal of the Turkish Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Available online at www.turkarchotolaryngol.net
© Telif Hakkı 2014 Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Makale metnine www.turkarchotolaryngol.net web sayfasından ulaşılabilir.
DOI:10.5152/tao.2014.533

ivme ile bu sorunun tedavisine çözüm aramaktadır. Leske'nin (4) yaptığı prevalans çalışmalarına göre, şiddetli tinnitusun 18-24 yaş aralığında görülme sıklığı %3 iken, bu sıklık 65-74 yaş aralığında %11'lere yükselmiştir. Benzer şekilde, Nondahl ve ark. (5), 50 yaş üzeri bireylerle yaptığı çalışmada %8.2 gibi prevalans belirlemiş, ayrıca bu oranın yaşla beraber arttığını ancak 80 yaşından itibaren azaldığını gözlemlemiştir. Bu sonuçlara bakarak artan yaşın tinnitus oluşumu için bir risk faktörü olduğunu söyleyebiliriz. Bunun yanında düşük eğitim seviyesi, düşük sosyoekonomik statü ve uzun dönem sigara kullanımı da tinnitus için diğer önemli risk faktörlerinden sayılmaktadır (6).

Geçmişten günümüze değin tinnitus tedavisinde farmakolojik ajanlar, ses terapisi, davranışsal uygulamalar gibi birçok yöntem kullanılmaya başlanmıştır (7-9). Ancak deneysel araştırma sonuçları ve klinik gözlem çalışmaları sonucunda, mevcut uygulamaların tedavide ancak kısmen yanıt sağladığı gösterilmiştir (10). Tedavi yanıtındaki düşüklüğün önemli sebeplerinden birisi ise kullanılan yöntemlerin tinnitus algısını azaltmaktan ziyade, tinnitusa baş etme yöntemlerini geliştirmeyi hedeflemiş olmasıdır (10, 11). Diğer yandan, tinnitusun farklı alt formlarını objektif olarak ayırtedecek bir diagnostik metodun eksikliği de tinnitus tedavisinin önündeki en büyük engellerden biri olarak sayılmaktadır (10). Farmakolojik tedavide ise gamma-aminobutyric acid (GABA) agonisti ajanlar en sık kullanılan ilaçlardır (12). Ancak bu ilaçların da tinnitus üzerindeki etkileri sınırlı ve halen tartışmaya açıktır.

Tinnitus patofizyolojisinin karmaşıklığı, bu konuda interdisipliner araştırmaları ön plana çıkarmıştır. Tinnitus etiolojisini araştıran çalışmalarda, geçmişte hastalığın iç kulak yolundaki işitsel sinir dejenerasyonu ile ilişkili olduğu yönünde birçok çalışma olmasına karşın; sinirbilim araçlarının kullanımının yaygınlaşmasını izleyerek prefrontal korteks ve temporoparietal nöronal uyarılabilirlikte artış ile ilişkili olduğu yönünde kuvvetli güncel kanıtlar ortaya çıkmıştır (1, 12-17).

Günümüzde psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda görülen maladaptif beyin değişikliklerini ve aşırı uyarılabilirliğin tedavisinde klinik rutinde ve araştırma düzeyinde kullanılmakta olan repetitif transkranial manyetik stimülasyon (rTMS) ve transkranial doğru akım tedavisinin (bu terim hakkında bir karar verip hep aynıını kullanmak gerek, en uygun terim buradaki olmalı) (tDCS) tinnitus tedavisinde rolü olabileceğine dair sayısı gün geçtikçe artan bilimsel veriler bulunmaktadır. Bu gözden geçirmenin amacı tinnitus formlarını tedavisinde umut vadeden nöromodülasyon tedavileri ile ilgili literatürü gözden geçirmek, tinnitus patofizyolojisi ile ilişkisini incelemek ve olası gelecek uygulamalar ve kısıtlılıklarını okuyucu ile paylaşmaktır.

Tinnitusun Patofizyolojisi

Tinnitus patofizyolojisini inceleyen çalışmalar 2 grup altında toplanabilir. Buna göre, araştırmacıların bir kısmı tinnitusu periferik bir rahatsızlık olarak kabul ederek iç ve orta kulak yolla-

rındaki yapıları incelerken, diğer kısmı ise bu hastalığın merkezi sinir sistemi kaynaklı olduğunu kabul etmektedir.

Farklı patofizyolojik modeller ve klinik veriler, tinnitus algısında periferik işitsel yapıların rolü olabileceğine işaret etmiştir. Yapılan çalışmalara göre tinnitus çoğunlukla koklea veya işitsel sinirin hasarına bağlanmıştır. Bazı çalışmalarda ise, frekansa spesifik işitme hücrelerinin disfonksiyonu veya akustik sinir hücrelerinin anormal ateşlenmeleri, tinnitusun potansiyel kaynağı olarak gösterilmiştir (11, 18). Buna göre, işitmeden sorumlu bu hücrelerdeki herhangi bir disfonksiyon, santral işitme sisteminde inhibisyon girdisinin azalmasına ve buna paralel olarak hipereksitabilitenin ortaya çıkmasına sebep olur (17). Ayrıca, hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar tinnitus jenerasyonu için kokleadaki N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamerjik reseptörlerini de içeren periferik bir mekanizmanın varlığını göstermişlerdir. Yapılan araştırmalar, işitsel sinir hücrelerindeki spontan ateşlenmeyi artıran ve buna bağlı olarak tinnitus yaratan ototoksik bir ilaç (salisilat) uygulaması öncesinde kokleaya uygulanan NMDA reseptör blokerları ile tinnitusun önlenilebileceğini ve ayrıca NMDA reseptör blokerlarının ses travması sonrası oluşan duyma kaybını azalttığını göstermişlerdir (19, 20).

Tinnitus patofizyolojisini santral sinir sisteminde araştıran araştırmacıların birçoğu, tinnitus oluşumunda olası bir nöronal maladaptasyondan bahsetmektedir. Bilindiği üzere, nöral plastisite, çoğunlukla hasar sonrası sinir sisteminin yenilenebilme becerisiyle veya yeniden adaptasyonu ile ilişkilendirilir. Ancak bu plastisite tinnitusta olduğu gibi bazı özel durumlarda bazı hastalıkların oluşumunda sorumlu olarak da gösterilmiştir (21, 22). Örneğin, Mühlnickel ve ark. (22) yaptıkları çalışmada, tinnitusu merkezi sinir sistemindeki işitsel alanların hiperaktivasyonu ile kendini gösteren maladaptif plastisite ile beraber; insula, anterior singulat korteks ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) gibi işitsel olmayan beyin bölgelerinin eş zamanlı aktivasyonu ile ilişkilendirmiştir. Tinnitus ile kortikal eksitabilite arasındaki bağlantıyı inceleyen destekleyen bir çok diğer çalışma da yapılmıştır (17, 21). İşitsel bellek ile ilişkili sinir hücrelerini içeren ve işitsel belleğin depolanması sürecinde kolaylaştırıcı etkiye sahip olan DLPFC, günümüzde tinnitus çalışmalarında en çok üzerinde durulan beyin alanıdır (23, 24). DLPFC; işitsel kortekse olan direkt ve posterior orbitofrontal kortekse olan indirekt bağlantıları ile önemli işitsel sinyallere odaklanmada ve talamusun retiküler çekirdeklerine olan projeksiyonları ile çeldirici sinyalleri bastırmada rol oynar (23).

Bir başka perspektiften bakıldığında ise periferik veya santral işitsel fonksiyon bozukluğuna ikincil olarak gelişen tinnitus; inhibisyon ve eksitasyon dengesindeki değişim, nöronal devrelerin reorganizasyonu, tonotopik haritadaki değişim ve bunların sonucu olarak gelen sensoriyel bilginin aşırı veya yanlış işlenmesinin doğal sonucu olabilir. Bulbus ile pons arasında yer alan koklear çekirdeklerdeki inhibisyon eksitasyon dengesinin artmış eksitasyon veya azalmış inhibisyon lehine bozulmasının, tinni-

tusta görülen artmış işitsel duyarlılığın temelini oluşturduğuna dair kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır.

İşte günümüzde birçok beyin aktivite bozukluğunun tedavisinde kullanılmaya başlanan beyin aktivitelerini düzenlemeyi hedefleyen uygulamalar yukarıda belirtilen patofizyoloji çerçevesinde tinnitus tedavisinde de kendisine yer bulmuştur. Bu somatik nöromodülasyon uygulamalarından günümüzde en sık kullanılanlar ise rTMS ve tDCS tedavileridir.

Non-İnvasif Beyin Uyarım Tedavileri

Transkranyal Doğru Akım Tedavisi (tDCS)

tDCS serebral kortekse düşük ve sürekli akım vererek kortikal eksitabiliteyi düzenleyen daha eski ve noninvasif bir uyarım yöntemidir. Bu uyarım yönteminde, uyarım yapılacak ilgili beyin bölgesine anod, ve uyarım yapılacak alanın ters yönüne (genellikle boyun ve omuz bölgesine) bir katod yerleştirilir (25). Güncel tDCS protokolü çoğunlukla bu 2 elektrodun arasından 1 veya 2 mA direkt akım vererek uygulama şeklindedir. Bu uyarım 20 dakikaya kadar sürebilir. Anodal uyarım hücre çeperini depolarize ederek nöronal eksitabiliteyi artırırken, katodal uyarım hücre çeperini hiperpolarize ederek nöronal eksitabiliteyi düşürür (26). Fakat, beyinde bir çok kortikal hücre tipi bulunduğu tDCS'in bileşik etkisi karmaşık olabilir. Aynı zamanda Long term potentiation: uzun süreli potansiyalizasyon (tDCS, LTP) ve Long term depression: uzun süreli depresyon (LTD) üzerinden sinaptik iletişime etki ederek (27), intrasellüler cAMP aracılı kalsiyum seviyelerini değiştirerek (25), NMDA, katekolaminerjik, GABA erjik ve dopaminerjik yollar gibi nörotansmitter yollarını düzenleyerek nöral plastisiteyi etkiler (27, 28). Bu etkilerin süresi dakikalardan saatlere kadar değişebilir. Güncel çalışmalarda tDCS uygulanan hastalarda bu nöral değişimlerin yalnız uygulama sonrası kısa dönemde değil uzun dönemde de gözlemlenebileceğine yönelik yayınlar bulunmaktadır (29). Literatürde, çok nadir ve hafif şiddette görülebilecek yan etkilerden bazıları bulantı, baş ağrısı, uyarımın yapıldığı alanda deri reaksiyonu veya karıncalanma duygusu olarak sıralanmıştır.

Repetitif Transkranyal Manyetik Uyarım (rTMS)

rTMS, tDCS gibi beyin eksitabilitesini kısa süreli olarak değiştiren noninvasif bir diğer beyin uyarım yöntemidir. Bu yöntemde, skalp üzerine yerleştirilen ve çok kısa süreli olarak (100-300 ms.) yaklaşık 1.5-2.0 tesla gücünde manyetik pulsalar yaratan bir bobin kullanılır. Oluşan manyetik alan skalp ve kafatasından geçerken fazla bozulmaya uğramaz ve rTMS kortekste nöronal depolarizasyon yaratmak için oldukça yeterli ve güçlüdür. Yaratılan elektromanyetik alanın bölgesi ve şiddeti fiziksel özelliklere bağlıdır; bobinden uzaklaştıkça hızla düşer. In vitro yapılan elektrofizyoloji ve in vivo yapılan nöro görüntüleme çalışmaları, rTMS'in sinaptik iletim üzerinde uyarım frekansına bağlı olarak eksitator veya inhibitör etki yaratabildiğini göstermiştir. Buna göre, yüksek frekans (≥ 5 Hz) rTMS'in LTP'ye, düşük frekans (1 Hz) rTMS'in ise LTD'ye neden olduğu düşünülmektedir. (30). Bu bimodal modülasyon

hayvan modellerinde (bir tür çöl faresi) işitsel korteks üzerine yapılan bir çalışma ile onaylanmıştır. Öyle ki, işitsel kortekse uygulanan 1 ve 10 Hz'lik rTMS'in uyarılan nöronun ateşlenme hızında frekansa bağlı değişimler yarattığı ve sırasıyla LTP ve LTD ürettikleri gösterilmiştir (13). Öte yandan, uyarım frekansını haricinde kortikal aktiviteyi ve buna bağlı olarak klinik sonucu etkileyen diğer bir çok parametre olmalıdır. Bu parametreler, bobin içindeki akımın yönü ve fazları uyarılan beyin bölgesinin temel aktivitesini de içermektedir (31, 32).

Beyin aktivitesinde fokal değişimler yaratma gücüyle rTMS bir araştırma yöntemi olarak giderek ilgi kazanmıştır. Bu değişimlerin etkisi uyarım anından daha uzun sürdüğünden, bu yöntem tinnitusta olduğu gibi çeşitli kortikal disfonksiyonlar gösteren hastaların tedavisi için potansiyel bir yöntem olarak görülmeye başlanmıştır. Herhangi bir anestezi premedikasyon gerektirmeyen rTMS yönteminin en sık karşılaşılan yan etkilerinden biri, uyarım yapılan bölgedeki kasların kasılması sebebi ile oluşan geçici ağrı ve uyarım sonrası %20 gibi bir oranda görülen baş ağrısıdır. Nadir olarak (%1) nöbet oluşumuna yol açtığı görüldüğünden epilepsi geçmişi olan hastalarda dikkatle kullanılması gerekir. Genel olarak rTMS'in tDCS'e oranla daha çok uzaysal ve temporal çözünürlüğü olduğu bilinmektedir. Buna karşın tDCS'in uzun dönem devam eden LTP ve LTD üzerindeki etkileri dikkat çekicidir.

Tinnitusta tDCS ve rTMS'in Tedavi Edici Mekanizması

Yukarıda bahsedilen nöromodülasyon tedavilerinin tinnitus hastalarında kullanımı ile ilgili veriler her geçen gün artmaktadır. Özellikle tinnitus patofizyolojisinde yer alan prefrontal hipereksitasyonun bu modülasyon tedavileri ile iyileştirilebileceği ya da yatıştırılabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda her ne kadar rTMS'in tinnitus üzerindeki etkinliğinin uygulanan uyarım frekansını ve işitsel korteks hiperaktivitesine bağlı olduğunu gösterilmiş olsa da, rTMS'in tinnitustaki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca, rTMS ile verilen akımın sadece yüzeysel kortikal katmanlarda etkin olduğuna dair ve buna ek olarak kortikal alanların fonksiyonel ilişki içerisinde bulunduğu yüzeyden uzak, subkortikal alanlara da sinaptik uyarımlar ile ulaşabileceği bilinmektedir. Bu bağlamda, örneğin, Heschl girusu Sylvian yarığın posteriyor tarafında gömülü olduğundan, temporal kortekse uyarım yapıldığında elektromanyetik alan ve oluşturduğu doku uyarımı indirekt olarak bu beyin yapısının fonksiyonel ilişki içerisinde olduğu primer işitsel kortekse etki edebilir. May ve ark. (33) normal örneklemle gerçekleştirilen voksel tabanlı beyin görüntüleme çalışmasında, sol temporal kortekse uygulanan düşük frekanslı rTMS'in uyarım yapılan temporal bölgeye ek olarak kontralateral homolog bölgedeki ve aynı zamanda bilateral talamuslardaki gri cevher yoğunluğunda artışa yol açarak, bu bölgelerdeki fonksiyonel ilişkiyi güçlendirdiğini göstermişlerdir. Buna göre, düşük frekansla uygulanan rTMS'in tinnitus mekanizmasının kortikotalamik projeksiyonlarını da içerdiğini söylemek mümkündür. Bu sebep ile, tinnitus, talamus ve işitsel korteks arasındaki yüksek frekanslı nöronal ateşlenme senkronizasyonundan oluşan talamokortikal

Tablo 1. Çalışma protokolleri ile birlikte rTMS uygulamaları

Çalışma	Uyarılan bölge	TMS protokolü	Seans	Ölçüm	Sonuç
Hoeskstra ve ark. (41)	İşitsel korteks	2000 pulse 1 Hz	5	Tinnitus Handikap Ölçeği, VAS	İstatistiksel anlamlı sonuç bulunmamıştır, ancak tinnitusun şiddeti ile rTMS'den etki arasına pozitif bir ilişki bulunmaktadır.
Kim ve ark. (40)	İşitsel korteks	600 pulse 1 Hz	5	Tinnitus Handikap Ölçeği, VAS	Uygulamadan 1 ay sonra istatistik tinnitus olan kulağın karşı tarafına ve aynı tarafındaki işitsel kortekse uyarı yapıldığında istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır.
Picirillo ve ark. (42)	Sol TPJ	2000 pulse, 1 Hz	4 hafta	Tinnitus Handikap Ölçeği, VAS	THÖ'de 10 mediyana azalma (ranj, -20 ila +4) ancak sham stimülasyonuna göre istatistiksel fark yoktur.
Barwood ve ark. (43)	İşitsel Korteks (BA41)	1 Hz	10 gün	Tinnitus Handikap Ölçeği, VAS	Uygulamadan 1 hafta ve bir ay sonra istatistiksel olarak tinnitus algısında plaseboya göre anlamlı iyileşme.
Lehner ve ark. (38)	Sol frontal+ sol işitsel	20 Hz (sol frontal), 1 Hz (sol işitsel korteks) kombinasyonu	20	Tinnitus Handikap Ölçeği, VAS	Kombinasyon uygulamasının başarısı (%43) iken sham uygulamasının li (%6)
Kreuzer ve ark. (39)	Sağ prefrontal+ sol temporal	20 Hz (sol prefrontal), 1 Hz (sol temporal) kombinasyonu	20	Tinnitus ölçeği	Sağ prefrontal stimülasyonu ile uygulanan kombinasyon uygulaması diğer uygulamalardan üstün sonuçlanmıştır.
Anders ve ark. (37)	Sol işitsel korteks	1 Hz	14	Tinnitus Handikap Ölçeği, VAS	Tinnitus şiddetinde rTMS ile anlamlı iyileşme bulunmuştur.
Rossi ve ark. (36)	Sol temporoparietal	1 Hz	5	Tinnitus Handikap Ölçeği, VAS	rTMS ile duygudurum belirtilerinden bağımsız olarak, basal tinnitus skorlarına göre %35 iyileşme belirlenmiştir.

TPJ: temporoparietal bileşke; THÖ: tinnitus handikap ölçeği; VAS: vizüel analog skala; DLPFC: dorsolateralprefrontal korteks

disritmiye bağlı olabilir ve rTMS bu alandaki inhibitör uyarımlar ile nöronal modülasyonu yeniden sağlayabilir (11).

Yapılan son çalışmalar, rTMS ve tDCS gibi noninvasif uyarım metodlarının frontal ve işitsel korteksi direkt olarak uyararak tinnitus tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir. Subgenual, parahipokampal ve işitsel korteksinde hiperaktivasyon bulunan hastaların DLPFC'ine uygulanan tek seanslık bir tDCS bile, tinnitusun yoğunluğunu geçici süre azaltmış ve bu sayede ortaya çıkan stresi de bir süreliğine elimine etmiştir. Bu etki, tDCS ile uyarılan DLPFC'in pregenual anterior singulat korteksi aktive edip, parahipokampal işitsel korteksteki gamma dalgalarını inhibe etmesiyle oluşur. Tekrarlanan seansların etki süresi doğal olarak daha fazladır. İşitsel korteksteki gamma dalga aktivitesi algılanan tinnitus sesinin şiddetiyle ilişkilendirildiği ve parahipokampal alanın tinnitusun karakteristik özelliklerinde ve sesin yarattığı strese etken rol oynadığı düşünülürse, tekrarlayan tDCS seanslarının bu alanlardaki inhibitör etkisiyle tinnitus tedavisinde kullanılması klinikte çok faydalı olabilir (34, 35).

Benzer şekilde, rTMS yönteminin tinnitus üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Yaklaşık 200 tinnitus hastasıyla yapılan bir çalışma, düşük frekansla (1 Hz) primer ve sekonder işitsel korteks alanlarını da kapsayan lateral temporal kortekse uygulanan rTMS'in, tinnitusun şiddetini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Daha önce majör depresyon, OKB

gibi psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de kullanılan rTMS'de genellikle düşük frekansların (≤ 1 Hz) kortikal eksitabiliteyi azalttığı ve yüksek frekansların (5-20 Hz) kortikal eksitabiliteyi artırdığı bilinmektedir (6). Bu çerçeveden bakıldığında, düşük frekansla uygulanan rTMS'nin işitsel korteks alanlarındaki hiperaktivasyonu azaltarak, tinnitus da şiddetini azalttığını düşünebiliriz.

Tinnitusta rTMS ve tDCS Çalışmalarının Gözden Geçirilmesi

Bu bölümde bugüne değin uygulanan bilimsel kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü rTMS çalışmaları ile (sayılarının görece az olması sebebiyle) yapılmış tDCS çalışmalarının metodolojisi ve sonuçları özetlenmiştir.

Tinnitusta rTMS Çalışmaları

Tinnitusta rTMS uygulamalarının yapıldığı kanıt değeri yüksek güncel bilimsel çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre, Rossi ve ark. (36) gerçekleştirdiği plasebo kontrollü çalışmada (36), sol temporoparietal alana uygulanan 1 Hz rTMS, tinnitusun lateralitesi ve duygudurum değişkenlerini gözetmeksizin tinnitus şiddetinde anlamlı azalmayla sonuçlanmıştır. Benzer şekilde, sol işitsel kortekse uygulanan 1 Hz rTMS'in tinnitus şiddetinde anlamlı azalmaya yol açtığı Anders ve ark. (37) çalışması ile gösterilmiştir. 538 tinnitus hastasıyla gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, sol temporal kortekse uygulanan 1 Hz uyarım

ile sol dorsolateral prefrontal kortekse 20 Hz ve sağ temporal kortekse ise 1 Hz kombinasyon uyarım karşılaştırılmış ve bunun sonucunda, her iki uyarım protokolünün de tinnitus tedavisinde etkin olduğu, uygulanan tinnitus ölçeğindeki anlamlı azalma ile gösterilmiştir. Aynı zamanda, kombinasyon uyarım protokolünün temperomandibular şikayetleri (çene eklem bozuklukları) bulunan hastalarda daha etkin olduğu bulunmuştur. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunan bu farklılıkların etki güçleri düşüktür (38). Bir diğer kombinasyon uyarım çalışmasında, Kreuzer ve ark. (39), sol temporal alanda düşük frekans (1 Hz) rTMS ile bu uyarım üzerine sağ prefrontal alana yüksek frekanslı (20 Hz) kombinasyon uyarımı yapılan iki tinnitus hasta grubunu karşılaştırmış ve her iki grubun da uyarım sonrasında tinnitus şiddetinde azalma görüldüğünü bildirmişlerdir. Buna ek olarak, kombinasyon uyarımı alan grubun iyileşmeye daha yatkın olduğu gözlenmiş, ancak bu etki istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bu çalışmalar ışığında, sağ prefrontal kortekse uygulanan ek bir uyarımın sol temporal kortekse uygulanan rTMS'in etkinliğini artırabileceği konusunda ümit veren bir strateji olabileceği düşünülebilir.

Kim ve ark. (40) tek taraflı tinnitusta kontralateral ve ipsilateral (tinnitus olan kulağın karşısı ya da aynı tarafı) rTMS uyarımlarını karşılaştırmış ve iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak bu çalışma rTMS uygulamasından 1 ay sonra yapılan ölçümlerde her iki grubun da tinnitus şiddetinde azalma olduğunu göstermiştir. Diğer bir deyişle, bu çalışma ile lateralite gözetmeksizin 1 Hz rTMS uygulamasının uzun dönemde tinnitus tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Hoekstra ve ark. (41) 50 hasta üzerinde yaptığı güncel çalışmada ise, bilateral işitsel kortekse yapılan 1 Hz'lik uyarımda, rTMS uygulanan grup ile plasebo grubu arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır, ancak, rTMS'ten fayda gören tinnitus hastalarıyla, bu hastaların tinnitus şiddeti arasında pozitif korelasyon ilişkisi gösterilmiştir. Benzer şekilde, Piccirillo ve ark. (42) sol temperoparietal bileşkeye uygulanan 1 Hz rTMS çalışmasında, hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat uygulama sonrası Tinnitus Handikap Ölçeği medyan skorunda düşüş gözlenmiştir. Bu iki güncel çalışmanın aksine, Barwood ve ark. (43) tinnitus hastalarının primer işitsel korteksine 10 gün boyunca 1 Hz rTMS uygulamış ve uygulamadan 1 ay sonra bile yapılan ölçümlerde rTMS tedavisi gören grubun plasebo grubuna göre tinnitus şiddetindeki azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Yukarıda görülen kısa süreli rTMS çalışmalarına ilaveten, Burger ve ark. (44) tinnitus tedavisinde rTMS yönteminin uzun dönem sonuçlarını araştırmak amacıyla 4 yıllık bir izlem çalışması yürütmüşlerdir. 235 kronik tinnitus hastasıyla gerçekleştirilen bu çalışmada, hastaların bir kısmında sol temporal korteks, bir kısmında ise sol temporal korteks ile beraber sol DLPFC uyarımı yapılmıştır. Araştırma sonucunda, her iki grubun da tinnitus şiddetinde istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Uyarımdan 90 gün sonra, 2 yıl sonra ve 4 yıl sonra, rTMS tedavisine olumlu yanıt veren hastaların tinnitus şiddetindeki

azalmanın halen istatistiksel anlamlı düzeyde korunduğu, tekrarlanan ölçümlerle gösterilmiştir.

rTMS uygulamasının tinnitus tedavisindeki etkinliği, TMS uygulanan hastaların kortikal alfa aktivitesindeki değişimlerle de kanıtlanmıştır. Örneğin bir çalışmada, uyarım öncesi ve sonrası magnetoensefalografi kayıtları alınan kronik tinnitus hastalarında, rTMS sonrası anlamlı azalma gösteren tinnitus ses şiddeti, uyarılan işitsel kortekste artmış alfa aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir (45). Tinnitusta rTMS tedavisini elektrofizyolojik mekanizmalarla açıklamaya çalışan bir diğer çalışmada, tinnitus hastaları ile kontrol grubunun rTMS öncesi ve sonrası olaya ilişkin potansiyel (event-related potential: ERP) değişimleri incelenmiştir (46). Araştırmada N1 cevabı ile mismatch negativity (MMN) ve Late Discriminative Negativity (LDN) denilen ERP değişimlerine bakılmıştır. Bu test sonucunda tinnitus grubu uyarım öncesinde, standart uyarana daha yüksek amplitüdü N1 yanıtı vermiş, ayrıca yine tinnitus hastalarının MMN ve LDN cevapları daha küçük bulunmuştur. Uyarım sonrası ise, tinnitus hastaları kontrol grubuna oranla deviyeye uyarana artmış N1 cevabı ile yüksek MMN ve LDN cevabı sergilemiştir. Uyarım öncesi tinnitus hastalarının beyin topografisine bakıldığında solda negatif ve sağda daha pozitif aktivitelere oluşmak üzere sağ ve sol serebral hemisferlerde global asimetri gözlenmiştir. Öte yandan, rTMS uyarımı sonrası tekrar topografik haritasına bakılan tinnitus hastalarının, daha simetrik bir beyin haritası ortaya çıkmıştır. Uyarım sonrası ERP değişimleri ve topografik haritaları karşılaştırılan hasta ve kontrol grupları arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bilgiler ışığında, tinnitus hastalarındaki spesifik ERP değişimleri ile topografik haritalarının, tinnitus başlangıcı ve gelişimindeki elektrofizyolojik mekanizmalarla ilişkili olabileceği söylenebilir. Böylece, bu parametreler ilerleyen çalışmalarda subjektif tinnitus hastalarının işitsel korteksini değerlendirmede biyoşaret olarak kullanılabilir.

Tinnitusta tDCS Çalışmaları

Tinnitusta tDCS kullanımına yönelik kanıt değeri yüksek çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir. Buna göre, tinnitusta tDCS tedavi yaklaşımı ilk olarak 2006 yılında Fregni ve ark. (47) çalışmasıyla başlamıştır. Sol temporal alana uygulanan anodal tDCS, tinnitus şiddetinde yaklaşık %30 azalma sağlamıştır. Benzer şekilde Garin ve ark. (48) daha büyük örnekleme yaptığı bir çalışma da tinnitus şiddetinde önemli azalmayla sonuçlanmış, diğer çalışmadan farklı olarak da tDCS'in tinnitusu bastırmada uzun süreli etkisini göstermiştir. Bifrontal tDCS'in daha önce diğer psikiyatrik hastalıklardaki tedavi edici etkisini referans alan Vanneste ve ark. (34) bu yöntemi tinnitus tedavisinde ilk deneyen grup olmuştur. Tinnitus hastalarının sağ DLPFC'ine anodu, sol DLPFC'ine katodu yerleştiren Vanneste ve arkadaşları (34), bifrontal tDCS uyarımının, tinnitus şiddetini %30 oranında bastırduğunu istatistiksel olarak göstermiştir. Tinnitus şiddetine ek olarak, bu çalışmayla Vanneste ve arkadaşları bifrontal tDCS'in pregenual anterior singulat korteks, parahipokampal alan ve sağ primer işitsel korteks aktivitesini modüle ederek tinnitusun emosyonel sürecine de etki ettiğini ve tinnitusa bağlı stres oranını azalttığını savunmuşlardır. Tinni-

Tablo 2. Çalışma protokolleri ile birlikte tDCS uygulamaları

Çalışma	Anode	Katod	Süre	Seans	Ölçüm	Sonuç
Fregni ve ark. (47)	Sol temporal	Sağ supraorbital	3 dakika	2	VAS Tinnitus azalma ölçeği	Tinnitus şiddetinde %30 azalma bulunmuştur.
Faber ve ark. (35)	Sol DLPFC	Sağ DLPFC	20 dakika	3	VAS yoğunluk; VAS rahatsızlık	Anodal pozisyon gözetmeksizin tinnitus rahatsızlık derecesinde azalma bulunmuştur.
Garin ve ark. (48)	Sol temporal	Sağ VLPFC	20 dakika	1	VAS Tinnitus azalma ölçeği	Tinnitüsü bastırmada kısa ve uzun dönem etki bulunmuştur.
Vanneste ve ark. (34)	Sağ DLPFC	Sol DLPFC	20 dakika	1	VAS rahatsızlık	Bifrontal tDCS uyarımının, tinnitus şiddetini %30 oranında bastırdığı bulunmuştur.
Frank ve ark. (49)	Sağ DLPFC	Sol DLPFC	30 dakika	6	Tinnitus Handikap Ölçeği, tinnitus ölçeği, Beck depresyon ölçeği	Kadınların yanıtın erkeklerden daha iyi. Rahatsızlık ve huzursuzluk hissinde azalma ancak subjektif tinnitus şiddetinde değişiklik yok.
Shekhawat ve ark. (50)	Sol temporal	Sağ supraorbital	20 dakika	1	VAS Tinnitus azalma ölçeği Uyku değerlendirme (uzun dönem)	20 dakikalık tDCS kısa ve uzun dönemde etkin bulunmuştur.

TPJ: temporoparyetal bileşke; VAS: vizüel analog skala; DLPFC: dorsolateralprefrontal korteks

tusta bifrontal tDCS uyarımını araştıran bir diğer çalışmada, sol DLPFC'e yerleştirilen anodal elektrodla 6 seans uygulanan 1.5 mA'lık akımın tinnitus şiddetinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığı, fakat tinnitusa bağlı huzursuzluk hissinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (49). Cinsiyet farkını da değişken olarak dikkate alan Frank ve ark. (49), kadın hastaların erkeklere oranla tedaviye daha olumlu yanıt verdiğini bildirmiştir. Sol anodal DLPFC ile sağ anodal DLPFC tDCS uygulamaların karşılaştıran Faber ve ark. (35), her iki grupta da anodal pozisyon gözetmeksizin tinnitus rahatsızlık derecesinde azalma olduğunu göstermiş, ancak bu azalmanın tinnitus şiddetiyle bir ilişkisi bulunmadığını belirtmiştir. Ayrıca sol DLPFC'e yerleştirilen anodal elektrodun depresyonu, sağ DLPFC'e yerleştirilen anodal elektrodun ise anksiyeteyi modüle ettiğini bildirmişlerdir. Tinnitus tedavisinde tDCS kullanımına örnek gösterebilecek en güncel çalışmalardan biri ise Shekhawat ve ark. (50) tarafından yapılmıştır. Sol temporal alana anodal elektrod yerleştirilen tinnitus hastalarına 20 dakika boyunca verilen tek seanslık 2 mA akım, hastaların %56'sında geçici olarak tinnitüsü bastırması, %44'ünde ise uzun vadede tinnitus semptomları sebebiyle oluşan uyku sorunlarında azalmaya yol açmıştır.

Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında, sol temporal alan ve bifrontal alanların tinnitusta tDCS uygulaması için en sık kullanılan alanlar olduğu söylenebilir. Bu iki uyarım alanı karşılaştırıldığında, her iki alana da uygulanan tDCS yönteminin tinnitus şiddetinde yaklaşık olarak aynı derecede azalmaya yol açtığı sonucuna varmak mümkündür.

Sınırlılıklar

Etkinliği birçok çalışma ile gösterilmiş tinnitusta nöromodülasyon uygulamalarının bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Nöromodülasyon tedavilerinin bireysel duyarlılıklardan etkilenmesi, bu

tedavilerin her bireyde farklı şiddette etki ve yan etki göstermeleri ile sonuçlanabilir. Böyle bir sonuç, bir yanda tinnitus etiyojisinin karmaşıklığına işaret ederken, diğer bir taraftan beyin uyarım mekanizmalarının daha detaylı araştırılması gerekliliğini önerir.

Tinnitus etiyojisinde primer patolojinin üzerinde halen bir çok soru işareti olması sebebiyle nöromodülasyon uygulamalarında uyarım yapılacak beyin alanlarının belirlenmesinde sınırlılıklar bulunmaktadır. Örneğin, bir hasta grubunun primer işitsel korteksine uyarım yapılırken diğerlerinin işitsel korteks dışında kalan alanlarına mı uyarım yapılmalıdır sorusu gelecek araştırmaların yanıt vermesi beklenen temel kısıtlılıklardan birisidir (27). Aslında bireysel tedavi düzenleme ihtiyacını doğuran bu kısıtlılıklar, daha önce tinnitus hastaları için alt gruplar belirlemeyi ve klinik tedaviyi bu alt gruplara göre düzenlemeyi öneren Tyler ve ark. (51) çalışmasını anımsatmaktadır. Tyler ve ark. (51) göre, istatistiksel bir yaklaşımla tinnitüsü alt formlara ayırmak mümkündür. Kümeleme analiz yöntemi kullanarak belli ortak değişkenlerden homojen tinnitus alt formlarına ulaşan Tyler ve ark. (51) bu düşünce biçimi, tinnitüsün etiyojisindeki kompleksiteyi çözerek, belli tinnitus tiplerine belirli tedavi stratejileri geliştirme ihtiyacını teşvik etmektedir. Böyle bir yaklaşım sonrası farklı alt gruplarda nöromodülasyonun tedavi etkinliğini incelemek aydınlatıcı olacaktır.

Öte yandan, beyin uyarım yöntemleriyle ulaşılan umut vadeden sonuçlar araştırmacıları iyi klinik araştırmalar ve tedavi stratejileri geliştirmeleri hususunda cesaretlendirmektedir. Örneğin, işitsel korteks stimülasyonunun kortikokortikal ve kortikofugal projeksiyonları aktive ettiği ve yönlendirdiği yönünde, bir başka deyişle, işitsel korteks uyarımının beynin farklı seviyelerinde tinnitüsün nöral bağlantılarını modüle ettiğini destekleyen güç-

lülü kanıtlar bulunmaktadır. Bu tip modülasyonlar hiperaktivite, hipersenkroni, tonotopik plastisite gibi nöral mekanizmaları da etkileyebilirler. Öyle ki, işitsel kortekse uygulanan stimülasyonların hiperaktiviteyi ve hipersenkroni gibi tinnitusun en önemli nöral substratlarını azaltarak tinnitusu bastıracağı gözlenmiştir.

Gelecek Uygulamalar

Son yapılan çalışmalar; uzun yıllar sadece işitsel bir rahatsızlık olarak görülen ve patofizyoloji araştırmaları kulak üzerine yapılan tinnitusun, daha karmaşık bir rahatsızlık olduğu ve çoğunlukla merkezi sinir sistemindeki anormal fonksiyonlar sonucu ortaya çıktığına işaret etmektedir.

Fazla sayıda örneklem kullanılarak yapılacak randomize kontrollü çalışmalar, spesifik rTMS tedavi protokollerinin belirli alt grup tinitus hastalarında diğer protokollere göre daha üstün olup olmadığı ve ayrıca kişiye özel en etkili uyarım frekanslarının kullanımıyla tedavinin etkinliğinin artıp artmayacağı gibi soru işaretlerine ışık olacaktır. Özellikle vaka çalışmalarıyla tinnitusu bastıracağı gösterilen theta burst TMS protokolü, tinnitusta en etkin rTMS tedavi protokollerini bulmak için yapılacak fazla örneklemli çalışmalarda kullanılacak yöntemlerden biri olabilir. Bir sonraki adım, farklı tedavi protokollerinin nöronal fonksiyonlar üzerindeki etkisinin elektrofizyoloji veya nörogörüntüleme yöntemleriyle ölçülmesidir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - C.T., M.Ç.; Design - C.T., M.Ç.; Supervision - C.T., N.T.; Funding - C.T., N.T.; Materials - M.Ç., C.T.; Analysis and/or Interpretation - C.T.; Literature Review - M.Ç., C.T.; Writing - M.Ç., C.T.; Critical Review - C.T., N.T.

Acknowledgements: Writers would like to thank Prof. Dr. A. Emre Öge for his special comments and contributions.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - C.T., M.Ç.; Tasarım - C.T., M.Ç.; Denetleme - C.T.; N.T.; Kaynaklar - C.T., N.T.; Malzemeler - M.Ç., C.T.; Analiz ve/veya Yorum - C.T.; Literatür Taraması - M.Ç., C.T.; Yazıyı Yazan - M.Ç., C.T.; Eleştirel İnceleme - C.T., N.T.

Teşekkür: Yazarlar makalenin yazımına faydalı yorumlarıyla katkı sağlayan Prof. Dr. A. Emre Öge'ye teşekkür ederler.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Schlee W, Hartmann T, Langguth B, Weisz N. Abnormal resting-state cortical coupling in chronic tinnitus. *BMC Neurosci* 2009; 10: 11. [CrossRef]
- Tyler RS. Tinnitus disability and handicap questionnaires. *Seminars in Hearing* 1993; 14: 377-83. [CrossRef]
- Reed GF. An audiometric study of two hundred cases of subjective tinnitus. *Arch Otolaryngol* 1960; 71: 84-94. [CrossRef]
- Leske MC. Prevalence estimates of communicative disorders in the U.S.: Language, learning and vestibular disorders. *ASHA* 1981; 23: 229-37.
- Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Wiley TL, Klein R, Klein BE, Tweed TS. Prevalence and 5-year incidence of tinnitus among older adults: the epidemiology of hearing loss study. *J Am Acad Audiol* 2002; 13: 323-31.
- Pridmore S, Kleinjung T, Langguth B, Eichhammer P. Transcranial magnetic stimulation: Potential treatment for tinnitus? *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2006; 60: 133-8. [CrossRef]
- Shulman A, Strashun AM, Goldstein BA. GABA-benzodiazepine-chloride receptor-targeted therapy for tinnitus control: Preliminary report. *Int Tinnitus J* 2002; 8: 30-6.
- Okamoto H, Stracke H, Stoll W, Pantev C. Listening to tailor-made notched music reduces tinnitus loudness and tinnitus-related auditory cortex activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 107: 1207-10. [CrossRef]
- Jackson JL, O'Malley PG, Kroenke K. Antidepressants and cognitive behavioral therapy for symptom syndromes. *CNS Spectr* 2006; 11: 212-22.
- Song JJ, Vanneste S, Van de Heyning P, De Ridder D. Transcranial Direct Current Stimulation in Tinnitus Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *The Scientific World Journal* 2012; 2012: 427941. [CrossRef]
- Londero A, Langguth B, De Ridder D, Bonfils P, Lefaucheur JP. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a new therapeutic approach in subjective tinnitus? *Neurophysiologie Clinique* 2006; 36: 145-55 [CrossRef]
- Moller AR. The role of neural plasticity in tinnitus. *Prog Brain Res* 2007; 166: 37-45. [CrossRef]
- Wang H, Wang X, Scheich H. LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport* 1996; 7: 521-5. [CrossRef]
- Eichhammer P, Langguth B, Marienhagen J, Kleinjung T, Hajak G. Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus: A short case series. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 862-5. [CrossRef]
- Langguth B, Eichhammer P, Zowe M, Kleinjung T, Jacob P, Binder H, et al. Altered motor cortex excitability in tinnitus patients: a hint at crossmodal plasticity. *Neurosci Lett* 2005; 380: 326-9. [CrossRef]
- De Ridder D, van der Loo E, van der Kelen K, Menovsky T, van der Heyning P, Moller A. Theta, alpha and beta burst transcranial magnetic stimulation: Brain modulation in tinnitus. *Int J Med Sci* 2007; 4: 237-41. [CrossRef]
- Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci* 2004; 27: 676-82. [CrossRef]
- Eggermont JJ. Tinnitus: neurobiological substrates. *Drug Discov Today* 2005; 10: 1283-90. [CrossRef]

19. Duan M, Agerman K, Ernfors P, Canlon B. Complementary roles of neurotrophin 3 and a N-methyl-D aspartate antagonist in the protection of noise and aminoglycoside-induced ototoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7597-602. [\[CrossRef\]](#)
20. Guitton MJ, Caston J, Ruel J, Johnson RM, Pujol R, Puel JL. Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors. *J Neurosci* 2003; 23: 3944-52.
21. Salvi RJ, Wang J, Ding D. Auditory plasticity and hyperactivity following cochlear damage. *Hear Res* 2000; 147: 261-74. [\[CrossRef\]](#)
22. Muhlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Academy Sci USA* 1998; 95: 10340-3. [\[CrossRef\]](#)
23. Barbas H, Zikopoulos B, Timbie C. Sensory pathways and emotional context for action in primate prefrontal cortex. *Biological Psychiatry* 2011; 69: 1133-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Bodner M, Kroger J, Fuster JM. Auditory memory cells in dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport* 1996; 7: 1905-8. [\[CrossRef\]](#)
25. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art *Brain Stimul* 2008; 1: 206-23.
26. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 1965; 28: 166-85.
27. Zhang J. Auditory cortex stimulation to suppress tinnitus: Mechanisms and strategies. *Hearing Research* 2013; 295: 38-57. [\[CrossRef\]](#)
28. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002; 125: 2238-47. [\[CrossRef\]](#)
29. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527: 633-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Post RM, Kimbrell TA, McCann UD, Dunn RT, Osuch EA, Speer AM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. *J ECT* 1999; 15: 39-59. [\[CrossRef\]](#)
31. Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, et al. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: Evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 2004; 24: 3379-85. [\[CrossRef\]](#)
32. Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Hermann U, Topka H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 250-8. [\[CrossRef\]](#)
33. May A, Hajak G, Ganssbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinjung T, et al. Structural Brain Alterations following 5 Days of Intervention. *Dynamic Aspects of Neuroplasticity. Cereb Cortex* 2007; 17: 205-10. [\[CrossRef\]](#)
34. Vanneste S, De Ridder D. Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates tinnitus intensity and tinnitus-distress-related brain activity. *Eur J Neurosci* 2011; 34: 605-14. [\[CrossRef\]](#)
35. Faber M, Vanneste S, Fregni F, De Ridder D. Top down prefrontal affective modulation of tinnitus with multiple sessions of tDCS of dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimuli* 2012; 5: 492-8. [\[CrossRef\]](#)
36. Rossi S, De Capua A, Olivelli M, Bartalini S, Falzarano V, Filippone G, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic tinnitus: a randomised, crossover, double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 857-63. [\[CrossRef\]](#)
37. Anders M, Dvorakova J, Rathova L, Havrankova P, Pelcova P, Vaneckova M, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: a randomized, placebo controlled study. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31: 238-49.
38. Lehner A, Schecklmann M, Langrebe M, Kreuzer PM, Poepl TB, Frank E, et al. Predictors for rTMS response in chronic tinnitus. *Frontiers in Systems Neuroscience* 2012; 6: 1-10. [\[CrossRef\]](#)
39. Kreuzer PM, Landgrebe M, Schecklmann M, Poepl TB, Vielsmeier V, Hajak G, et al. Can Temporal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation be Enhanced by Targeting Affective Components of Tinnitus with Frontal rTMS? A Randomized Controlled Pilot Trial. *Front Syst Neurosci* 2011; 4: 88.
40. Kim BG, Kim DY, Kim SK, Kim JM, Baek SH, Moon IS. Comparison of the outcomes of repetitive transcranial magnetic stimulation to the ipsilateral and contralateral auditory cortex in unilateral tinnitus. *Electromagn Biol Med* 2013; 19: [Epub ahead of print]
41. Hoekstra CE, Versnel H, Neggers SF, Niesten ME, van Zanten GA. Bilateral low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the auditory cortex in tinnitus patients is not effective: a randomised controlled trial. *Audiol Neurootol* 2013; 18: 362-73. [\[CrossRef\]](#)
42. Piccirillo JF, Kallogjeri D, Nicklaus J, Wineland A, Spitznagel EL Jr, Vlassenko AG, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the temporoparietal junction for tinnitus: four-week stimulation trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139: 388-95. [\[CrossRef\]](#)
43. Barwood CH, Wilson WJ, Malicka AN, McPherson B, Lloyd D, Munt K, et al. The Effect of rTMS on Auditory Processing in Adults with Chronic, Bilateral Tinnitus: A Placebo-Controlled Pilot Study. *Brain Stimul* 2013; 6: 752-9. [\[CrossRef\]](#)
44. Burger J, Frank E, Kreuzer P, Kleinjung T, Vielsmeier V, Landgrebe M, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: 4-year follow-up in treatment responders-a retrospective analysis. *Brain Stimul* 2011; 4: 222-7. [\[CrossRef\]](#)
45. Müller N, Lorenz I, Langguth B, Weisz N. rTMS induced tinnitus relief is related to an increase in auditory cortical alpha activity. *PLoS One* 2013; 8: e55557. [\[CrossRef\]](#)
46. Yang H, Xiong H, Yu R, Wang C, Zheng Y, Zhang X, et al. The Characteristic and Changes of the Event-Related Potentials (ERP) and Brain Topographic Maps before and after Treatment with rTMS in Subjective Tinnitus Patients. *PLoS One* 2013; 8: e70831. [\[CrossRef\]](#)
47. Fregni F, Marcondes R, Boggio PS, Marcolin MA, Rigonatti SP, Sanchez TG, et al. Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurol* 2006; 13: 996-1001. [\[CrossRef\]](#)
48. Garin P, Gilain C, Van Damme JP, de Fays K, Jamart J, Ossemann M, et al. Short- and long-lasting tinnitus relief induced by transcranial direct current stimulation *J Neurol* 2011; 258: 1940-8. [\[CrossRef\]](#)
49. Frank E, Schecklmann M, Landgrebe M, Burger J, Kreuzer P, Poepl TB, et al. Treatment of chronic tinnitus with repeated sessions of prefrontal transcranial direct current stimulation: Outcomes from an open-label pilot study. *J Neurol* 2012; 259: 327-33. [\[CrossRef\]](#)
50. Shekhawat GS, Stinear CM, Searchfield GD. Transcranial direct current stimulation intensity and duration effects on tinnitus suppression. *Neurorehabil Neural Repair* 2013; 27: 164-72. [\[CrossRef\]](#)
51. Tyler R, Coelho C, Tao P, Ji H, Noble W, Gehring A, et al. Identifying tinnitus subgroups with cluster analysis. *Am J Audiol* 2008; 17: 176-84. [\[CrossRef\]](#)