

이명의 병태 생리

경희대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

박 문 서

Pathophysiology of Tinnitus

Moon Suh Park, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

서 론

이명은 질환이 아니고 하나의 증상이며 귀를 포함한 두부 안에서 외부 음원과 관계없이 소리가 들린다고 느끼는 상태이다. Tinnitus 단어의 어원은 울린다는 뜻의 라틴어 'tinnire'에서 유래하는데 이명에 관한 역학 조사에 의하면 미국의 경우 성인의 20%가 이명을 호소하고 그 중 25%는 생활의 질 저하를 가져올 만한 심한 이명을 가지고 있다. 이명의 원인에 있어 이명 환자의 20%는 음향에 의한 손상이었으며, 두경부 손상이 9%, 중이, 내이의 병리가 7%, 약물이 2%로 분류되었으며 나머지 65%는 원인을 찾지 못했거나 기타 다양한 원인에 의하였다.¹⁾

일반적으로 이명은 나이가 많을수록, 청력이 나빠질수록 흔하고 여자에 더 많으며 소음이나 낮은 사회경제적 수준과 관련이 있다. 이명은 고음성분이 보통 더 많고 양측이거나 머리에서 난다고 느끼는 수도 많으며 한가지 이상의 소리를 듣는 경우도 흔하다.

이명은 여러 관점에서 분류할 수 있는데 자각적 이명은 외부 자극이 없이 의식적으로 느끼는 이명으로 비박동성인 경우가 많고 이명환자의 대부분을 차지한다. 타

각적 이명은 피검사자도 느낄 수 있는 이명으로 몸을 통해 전도되어 들리게 된다. 주로 박동성 이명에서 많이 보는데 박동성 이명은 귀구조물의 주변에서 기계적인 소리가 나는 것으로 혈관장애나 근육경련, 이관의 운동장애 등에 의해 생길 수 있다.

삼출성 중이염 등 중이, 외이 기원의 이명은 그 원인이 확실하고 해당 질병의 치료로 소실되지만 청신경 종양이나 메니에르병처럼 질병과 명확히 연관되었으나 치료가 잘 안 되는 이명도 많다. 단시간의 소음노출, salicylate, quinine은 가역성의 이명을 유발한다(Table 1). 본 글에서는 주로 가장 흔한 주관적 이명에 대해 논하려 한다.

본 론

이명에 관한 이론은 많으나 하나의 이론으로 모든 이명의 생리를 설명할 수는 없다. 가장 흔한 원인불명의 주관적 이명에 있어 그 기전이 아직 명확히 밝혀지지 않았고 그 발생 위치가 말초청각기인지 중추 쪽인지 확실하지 않다.²⁾ 이명의 원인은 다원적(multifactorial)이고 그런 의미에서 이명의 원인에 관한 많은 이론들은 상호보완적이라 할 수 있다. 그간의 연구 성과에 의하면 이명은 소리로 인식되는 aberrant neural signal이지만 그 signal의 기원에 대해서는 이견이 아직 많다. 즉 청신경이거나 그 아래쪽에서 이명이 시작된다는 이론과 말초청

교신저자: 박문서, 134-727 서울 강동구 상일동 149
경희대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
전화: (02) 440-6179 · 전송: (02) 440-7336
E-mail: pmsuh@khnmc.or.kr

각기에서 생길 수 있으나 이명과 직접 관련된 neural activity는 청신경 상부에서 생긴다는 이론이 있다(Fig. 1). 때문에 현재로서는 중추신경계에 관한 그간의 연구성과에 힘입어 최근 호응을 얻고 있는 가설들을 이용하여 이명의 병태 생리를 이해하고 있다.

아래의 분류는 편의적으로 일반적인 이명의 병태생리에 관한 대표적인 가설들을 소개하기 위해 만들었으며 잘 알려진 내이질환에 대한 독립적인 연구결과는 따로 요약하였다.

말초성

이명의 기전에 있어 와우를 청각과 관련된 나머지 신경계와 분리해서 생각하는 것은 적절하지 않다. 다만 와우의 기능저하가 이명의 발생에 관련이 있는 여러가지 상황이 존재한다. 마찬가지로 이유로 이명의 기전에 있어 최근에는 말초, 중심성의 분류를 하지 않는 경우가 많다.

Table 1. 이명의 원인

External ear origin
Ear wax blockage
Middle ear origin
Serous otitis media, chronic otitis media, otosclerosis
Inner ear & retrocochlear origin
Age related hearing loss
Noise induced hearing loss or acoustic trauma
Meniere's disease
Acoustic neuroma
Blood vessel disorder
Head and neck tumor
Turbulent blood flow
High blood pressure
Atherosclerosis
Arteriovenous malformation
Drug ingestion
Antibiotics
Anticancer drug
Aspirin
Quinine
Diuretics
Stress, depression
Head & neck injury
Idiopathic

유모세포의 Discordant dysfunction

강한 소음, 이독성 약제는 처음에 와우 기저부를 침범하여 외유모세포(outer hair cell : OHC)에 영향을 주고 나중에 내유모세포(inner hair cell : IHC)에 영향을 끼친다. 자극이 지속되면 IHC이 상대적으로 더 잘 견디게 되는데, 이렇게 되면 OHC와 IHC의 손상의 정도에 차이가 생기고 이것은 개막(tectorial membrane)과 기저막(basilar membrane)사이 coupling에 영향을 줘서 depolarization을 유발하므로 청각계에 불균형이 생겨 signal이 발생한다.

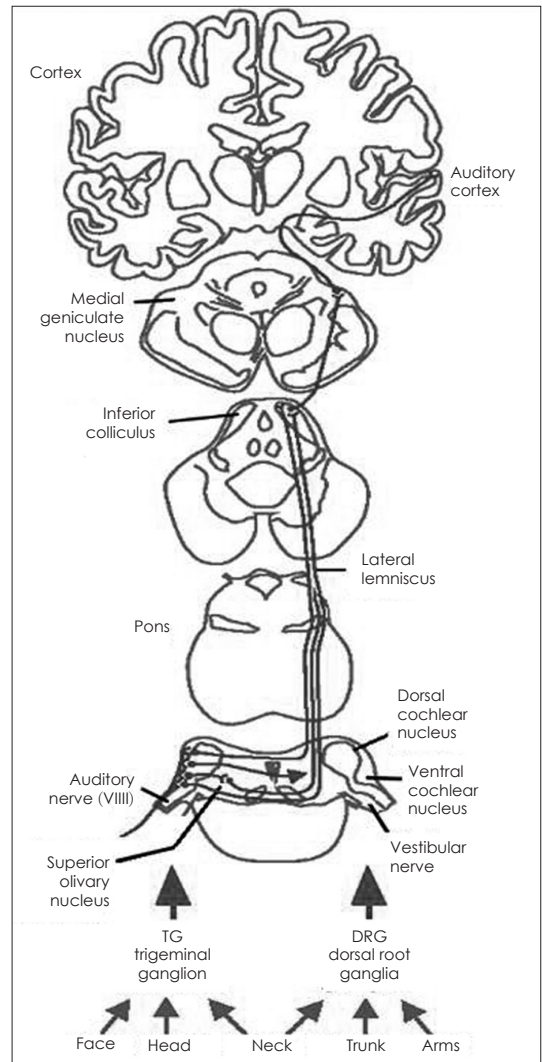


Fig. 1. 이명과 관련된 Neural pathway.

즉 와우의 OHC이 손상되어 type II auditory nerve fiber의 signal이 줄어드는 반면, IHC는 상대적으로 기능을 하고 있어 역제 작용이 약해져 결과적으로 이명과 관련된 neuronal activity가 배측와우신경핵(dorsal cochlear nucleus : DCN)에서 발생한다는 것이다.

이 이론은 결국 와우 partition 특정부위에 synchronous noise가 발생하게 되고 이 부위에서 민감도가 증가하여 청각중추의 spontaneous input을 변화시키므로 이것이 이명을 발현시킨다는 것으로^{3,4)} 이명과 고음역 난청이 같이 있는 환자에서 이명의 주파수가 난청이 시작되는 부위의 주파수와 일치하는 점에서 타당성이 있다.⁵⁾

Spontaneous otoacoustic emission

나이에서 발견되는 spontaneous otoacoustic emission(SOAE) 반응이 이명의 실체라면 이를 객관적으로 측정할 수 있으리라는 믿음에서 초기에 이에 관한 연구가 많이 진행되었다. 그러나 SOAE이 이명의 원인일 수 있다는 이론은 현재 큰 지지를 받지 못한다. 정상 청력자 중 38~60%에서 SOAE가 측정되지만 이들은 대부분 이명을 느끼고 있지 않기 때문이다. 연구자에 따라 2~5%의 이명은 이음향방사에 의한 것으로 간주하기도 한다.⁶⁾

Biochemical model

스트레스를 동반하는 이명은 불안, 초조 등의 증상을 흔히 일으키기 때문에 스트레스와 연관하여 endogenous cochlear opioid인 dinorphin이 이명의 발생에 관여할 수 있다는 가설이 있다. 즉 이 물질이 와우 내에서 과다하게 glutamate를 활성화시켜 말초청각계에 독성작용을 일으키므로 이명의 원인이 될 수 있다.⁷⁾ 또 serotonin기능이 체내에서 변화되거나 소실되면 청각 필터 기능이나 습관화가 지체될 수 있으므로 역시 관여를 할 수 있다. 이러한 연구들은 주로 이명억제 약물을 개발하려는 과정에서 시행되고 있다.

중심성

신경생리학 모델

이명에 대한 신경생리학 모델은 1980년 중반 Jastreboff 교수에 의해 제시되었지만 그 기반은 일반신경생리학이나 행동신경과학(behavioral neuroscience)의

최근 발전에 놓여있다. 즉 이명의 발생과 그 인식의 과정을 통증의 인식과 같은 다른 신체 부위에서도 일어날 수 있는 반응과 관련하여 설명하는 것이 특징이다.

Jastreboff의 신경생리학 모델에 의하면 말초청각기의 병변이 청신경계의 과도한 보상활동을 유도해 tinnitus related neuronal activity(TRA)가 증가함으로써 이명이 발생하는데, 이것은 변연계(limbic system)의 활성을 증가시키고 자율신경계 반응을 유발하는 조건반사의 경로를 형성하여 환자에게 괴로움을 준다. 즉 보통은 이명을 잠시만 느끼고 습관화 과정을 통해 의식되지 않는데 비해 두려움, 불안감 같은 부정적인 감정이 연관되면 변연계 및 자율신경계가 활성화되어 이명을 계속 인식하게 된다.³⁾

이 기전으로 인해 부정적 면에서 강화가 처음 일어나면 TRA와 관련된 조건반사가 일어난다. 결국 이명 signal이 변연계와 자율신경계를 활성화시키기 시작하고 이에 의한 반응이 부정적 강화로 이어져 조건반사를 고착시키게 된다. 즉 이것은 feedback loop 혹은 vicious cycle을 이룬다.⁸⁾

뇌에서는 중요한 신호와 중요하지 않은 신호를 구분하여 분류하게 되는데 중요한 신호로 인식되면 강한 반응이 생기고 조건반사를 형성할 가능성이 높아진다.⁹⁾ 이러한 분류는 여러 감각기관의 통합과 기억된 정보가 필요하므로 상대적으로 고차원인 신경계 수준에서 일어난다. 그러나 인식에 다다르는 자극을 차단하는 것은 무의식 수준에서 처리되기 때문에, 결국 이러한 분류는 의식과 무의식 수준에서 모두 이루어져야 한다. 최근에는 변연계와 자율신경계, 소뇌, prefrontal cortex 등이 TRA와 관련된 신경망에 관여하는 것으로 알려지고 있다.

이 모델은 이명을 실제 청각계의 복잡성에 관련하여 전부 설명하지는 못한다는 문제가 있지만 환자가 이명의 기원을 쉽게 이해할 수 있고 의사도 적절한 치료 방침을 세우기 좋아 현재 광범위하게 사용되고 있다(Fig. 2).

Medial efferent system의 관여

Efferent system은 이명의 강도와 그에 관련된 괴로움에 영향을 줄 수 있는데 이것은 스트레스 상황이 이명을 악화시키고 biofeedback이 이명의 완화에 기여한다는 사실에 기반을 둔다.¹⁰⁾ 또 뇌간 내에서 reticular for-

mation과 청각 efferent system이 연결되어있다는 사실은 경보 자극(alerting stimulus)으로서의 이명의 존재를 말해주는 것이라는 보고가 있었다.^{3,5)}

이명에서 medial efferent system의 기능부전이 관련된다는 것은 일측 이명환자에서 반대측에 소음을 주었을 때 TEOAE(transient evoked otoacoustic emission)의 발생이 억제된다는 연구로 짐작되나¹⁾ 아직 논란의 여지가 많다.

Somatic modulation

이명의 원인 중 체성감각(somatosensory) 시스템간의

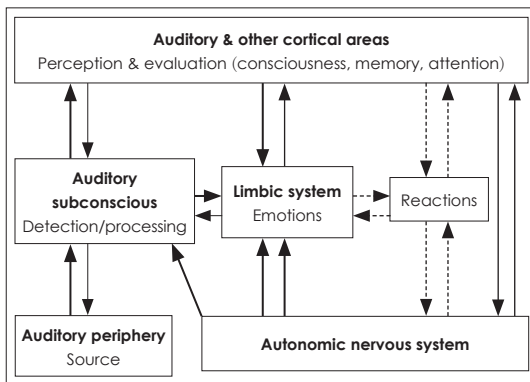


Fig. 2. 이명의 신경생리 모델(Jastreboff 1990).

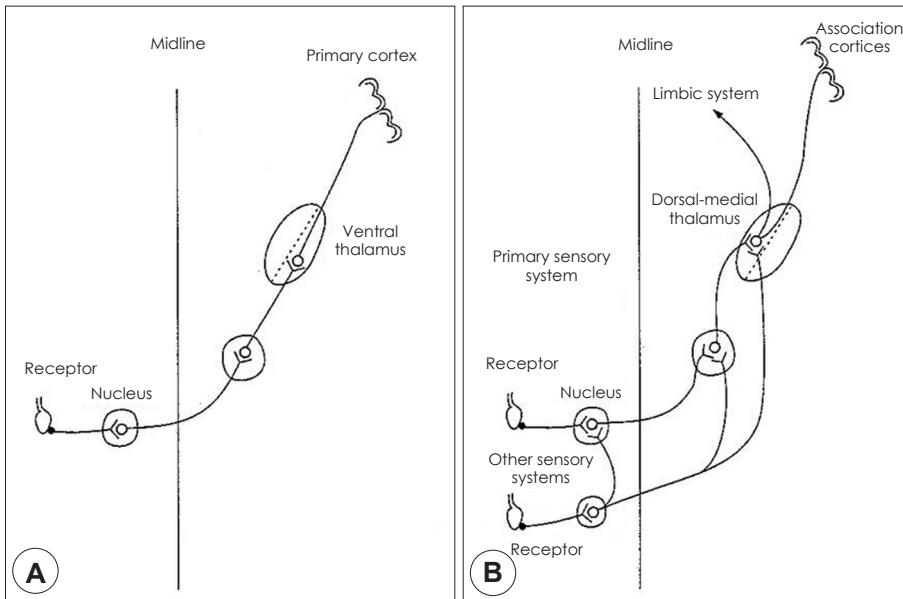


Fig. 3. Role of non-classical pathway in tinnitus. A : Classical pathway. B : Non-classical pathway (Moller 2003).

연관성은 정상인에서 두부나 목의 근육을 움직이는 등 물리적인 힘을 가함으로써 이명이 생긴다는 연구 결과¹²⁾에서 유추할 수 있다. 최근에는 이러한 이명을 non classical auditory pathway(Fig. 3)을 포함하기 때문에 생기는 현상으로¹³⁾생각하여 DCN의 탈억제 때문에 생기는 몸감각-청각의 상호작용(somatosensory-auditory interaction)으로 설명하는 시도가 늘어나고 있다. 즉 5, 7, 9, 10번 뇌신경들의 정보는 연수체성감각핵(medullary somatosensory nuclei : MSN)에 모이게 되고 MSN과 DCN은 서로 해부학적으로 연결되어 있어 말초에서의 다양한 자극들이 DCN으로 와 탈억제를 일으킨다는 것이다(Fig. 4).

중추에서의 탈억제(Disinhibition)

청각 신호는 와우신경을 따라 와우핵을 거쳐 대뇌 쪽으로 향하게 되는데 DCN과 복측와우신경핵(ventral cochlear nucleus)은 함께 excitatory, inhibitory signal을 처리한다. 이중 inhibitory signal이 조직 손상 등으로 인해 차단되면 와우핵은 도달하는 소리가 없는데도 불구하고 있는 것으로 정보 처리를 할 수 있다.

즉 inhibitory signal의 처리는 glycine 같은 신경전달물질에 의해 이루어지는데 만약 뉴런이 손상을 받으면

면 차단 정보를 glycine 수용기를 가진 다른 뉴런에 전달하는 과정에서, 손상에 대한 적응으로 뉴런들이 수용기들의 수를 조정하게 되고 이렇게 되면 전체 네트워크가 영향을 받아 틀린 정보를 보내게 되어 이명이 발생한다는 이론이다.¹⁴⁾

이러한 탈억제는 inferior colliculus에서도 일어나 손상된 주파수 부근에 해당하는 뉴런들이 과민해지고 과다활동을 하게 된다.

이것은 신경 가소성(neuronal plasticity)의 과정으로 설명할 수도 있는데 말초 손상으로 input이 변화하면 좌우 손상뿐 아니라 청신경, 뇌간의 신경세포의 변성이나 사멸을 일으키는 등 이명을 유발하는 중추신경계에 구조적, 기능적 변화를 가져온다(Fig. 5).¹⁵⁾

신경 가소성(Neural plasticity)과 중추성 재구성(cortical reorganization)

인간의 뇌는 고정되어있지 않고 외부 자극에 의해 지속적으로 변화하는 시스템으로 신경 세포들이 기능적, 구조적으로 변형을 함으로써 이루어진다. 즉 시냅시스 수준에서나 신경 흥분도의 변화, axon, dendrite의 생성과 사멸 등 복합적인 과정이 기능적 변화를 일으켜 신경계에 과흥분이나 과민반응 등을 유도하게 된다. 이 과정은 청각 기관에서도 일어나 청각자극이 손상에 의해 중추로 전해지지 않을 경우 스스로 기능적으로 재조직을 하는 과정을 일으키고 input이 없으면 억제와 흥분, 단백질 합성 사이의 관계에 변화가 와 신경계의 재구성

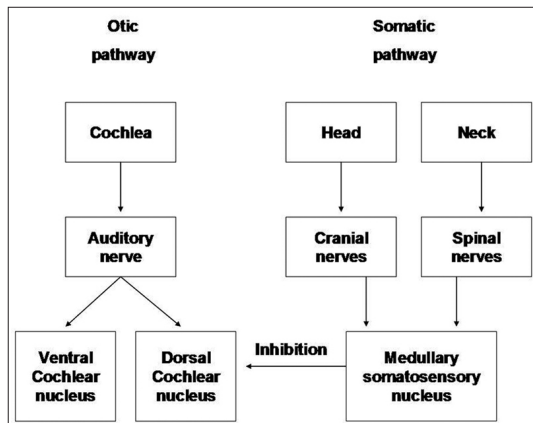


Fig. 4. 이명의 somatic pathway (Levine 2003).

이 이루어져 이것이 이명을 유발하게 된다는 가설이다.

이명과 통증은 일반적 유사점 외에 말초기관에서 생기지만 중추에서 발현되는 것 같고 중추신경계 내의 가소성과 관련이 있다는 점 등 많은 유사점이 있다. 실제로 이명은 이미 없어진 인체의 부위에 통증을 느끼는 phantom pain의 기전³⁾과 연관이 되어있다. 즉 phantom pain의 기전에 포함되는 중추성 재구성(cortical reorganization)이 말초청각기의 변화에 뒤이어 청각 중추에서 일어날 수 있다.

동물실험에 의하면 소음은 DCN의 변성을 가져오고 이것은 다시 새로운 축삭(axon), 신경종말의 재생과 발아(sprouting)를 유발해 자동으로 재건을 이룬다. 이 재건 과정에서 새로운 신경종말이 전과는 다른 형식으로 이루어져 신경 가소성을 이룬다.^{16,17)}

이독성 약물 투여나 음향외상 시 중추 신경로의 여러 단계에서 흥분과 억제의 균형에 변화가 오고 이들이 이명의 발생에 관여한다. 그 중 하나가 음향외상에 의해 청각 중추에서 tonotopic map에 변화가 오는 것이다(Fig. 6). 즉 정상 중추에서는 청각중추를 가로질러 주파수 스펙트럼에 정렬된 tonotopic representation이 존재하는데 이것은 좌우 기저막의 주파수에 따른 place coding을 반영한다. 그런데 음향 외상이 있으면 손상된 주

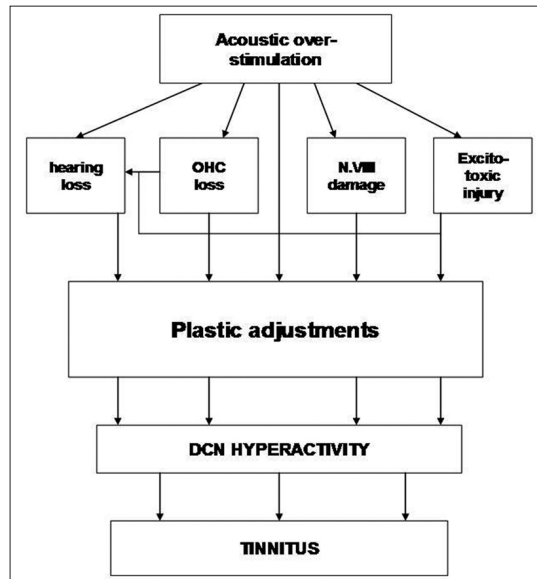


Fig. 5. 음향 과다자극에 의한 신경가소성의 triggering (Kaltenbach 2005).

파수대역에 해당하는 cortical neuron이 tonotopic map에 있는 원래의 자리에 따라 반응 안하고 근처의 덜 영향을 받은 주파수 tuning을 반영하게 된다. 이렇게 되면 edge frequency의 cortical tonotopic map에서 over-representation이 일어나는데 이것이 이명으로 감각될 수 있다.¹⁸⁾ 여기서 edge frequency란 거의 정상에 가까운 역치를 보이는, 청각손실의 고주파, 저주파에 면해있는 주파수대역을 말한다. 그러나 이러한 가설만으로는 이명 주파수 대역이 청력 손실이 있는 부근의 주파수 대역과 일치하지 않는 많은 예들을 설명할 수 없다. 실제로 이명은 심리음향학적인 검사에서 청력손실 대역과 일치하지 않거나 순음으로 표현되지 않는 경우도 많다. 그래서 그 외에 영향을 받은 부위의 특정 주파수대역 해당 뉴런에서는 spontaneous activity와 neural synchrony가 증가하므로 이것이 이명의 감각을 일으킨다는 가설

이 가능하다.

Spontaneous firing rate(SFR)와 neural synchrony

자연적으로 무작위 발생하는 spontaneous neural activity(SFR)는 synchronous firing이 부족하여 신호 전달이 되지 않으나 음향외상을 입으면 firing rate가 증가하여 synchronization을 유발하게 되고 이러한 신경 섬유들의 synchronized activity는 상위 신경섬유로 전달되어 소리 감각을 일으킬 수 있는데 이것이 이명으로 감지될 수 있다(Fig. 7).¹⁹⁾ 실제로 동물실험에서 소음 노출 후 DCN과 inferior colliculus에서 spontaneous activity가 증가하였다.

이러한 firing rate의 증가는 음향 외상 후 여러 뉴런에서 즉시 일어나기도 하고 시간 경과 후 발생하여 tonotopic representation의 중추성 재구성과 관련을 맺게 된다.

25데시벨 이하의 청력 역치는 일반적으로 cortical map의 변화를 일으키지 않는 것으로 되어있지만 cortical inhibition을 감소시키고 SFR을 증가시킬 수 있으므로 이것이 오히려 이명의 감각에 가장 중요한 것이 아닌가 하는 주장이 있다. 실제로 청력 손실이 발생한 후 reorganized region의 안과 밖으로 SFR이 증가한다. 또 청력 손실이 발생한 후 재구성된 부위에 국한되어 neural synchrony에 변화가 생긴다.²⁰⁾

이러한 사실은 인간의 뇌를 대상으로 한 영상연구에서도 밝혀졌는데, 즉 inferior colliculus, 청각중추뿐만 아니라 감정작용과 연관된 변연계와도 관련이 있다. 이러한 구조물들은 또한 삼차신경 같이 청각과 직접 관련이

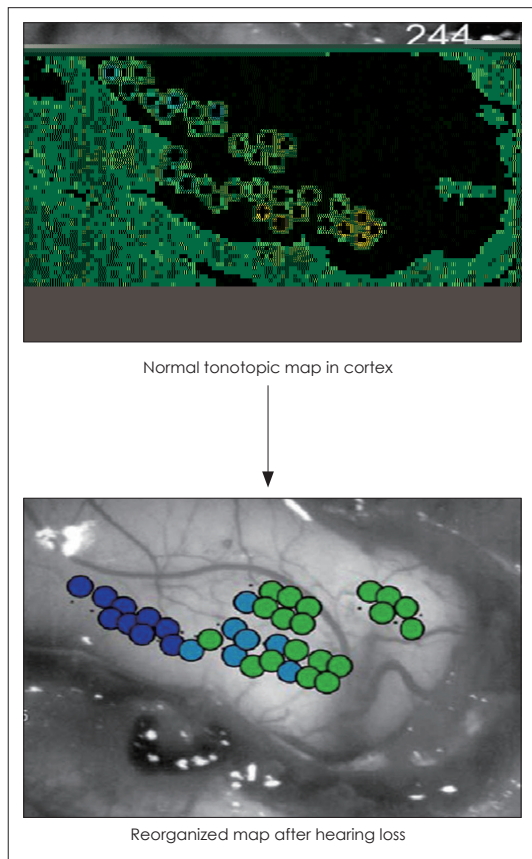


Fig. 6. Change of tonotopic map after hearing loss (Eggermont and Roberts, 2004).

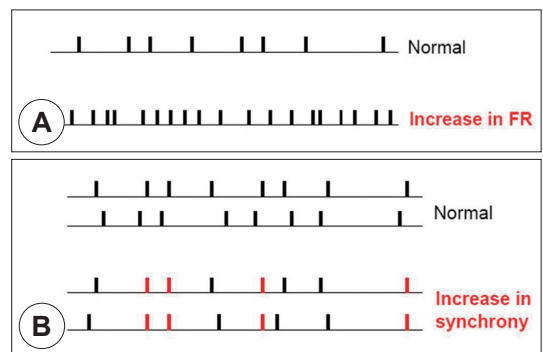


Fig. 7. Simplified diagram showing. A : Increased firing rate. B : Increased synchrony of neural firing.

없는 부위와 연결된 auditory nuclei를 자극하면 역시 변화한다.

이명 관련 Brain network activity의 영상

최근 컴퓨터 영상기술의 발달에 따라 기능영상을 이용한 이명의 연구가 중요시되고 있다. 양전자방출단층촬영(positron emission tomography : PET)은 각 장기들의 생화학적 혹은 약리학적 기능을 영상화하여 보여줄 수 있는데 이를 이용한 연구에서 정상인에 비해 이명 환자에서 대뇌 청각 관련 기관에 혈류가 증가한다는 보고가 있었고(Fig. 8)^{21,22)} 이러한 활성화는 그 후 medial geniculate nucleus, primary, secondary auditory cortex, auditory brainstem, temporo-parietal association 등에서 관찰되었다.²²⁻²⁴⁾ 기능자기공명영상(Functional magnetic resonance imaging : fMRI)은 혈액 내 존재하는 paramagnetic한 헤모글로빈의 자기자화율 효

과를 이용하여 영상 신호의 변화 즉 BOLD 효과(Blood oxygenation level-dependent effect)를 측정 함으로써 뇌 기능을 확인하는 것이다. 이를 이용한 연구에서도 이명 환자에서 소리를 들려줬을 때 BOLD 반응이 대조군에 비해 더 증가하는데 이러한 반응은 cortical, sub-cortical auditory nuclei,^{25,26)} thalamus 등에서 다양하게 나타난다.

이와 별도로 청각계가 아닌 hippocampus, amygdale, cingulate gyrus에서도 활동성 증가가 발견되어^{22,27)} 이명의 의식적인 지각에 이들 brain network가 필수적일 수 있고 감정적인 distress가 이명의 발현에 중요하게 기여한다는 것을 시사하게 되었다.

대표적인 이명동반 질환

잘 알려진 내이질환들에서 이명의 병태생리가 집중적으로 연구되어왔다.

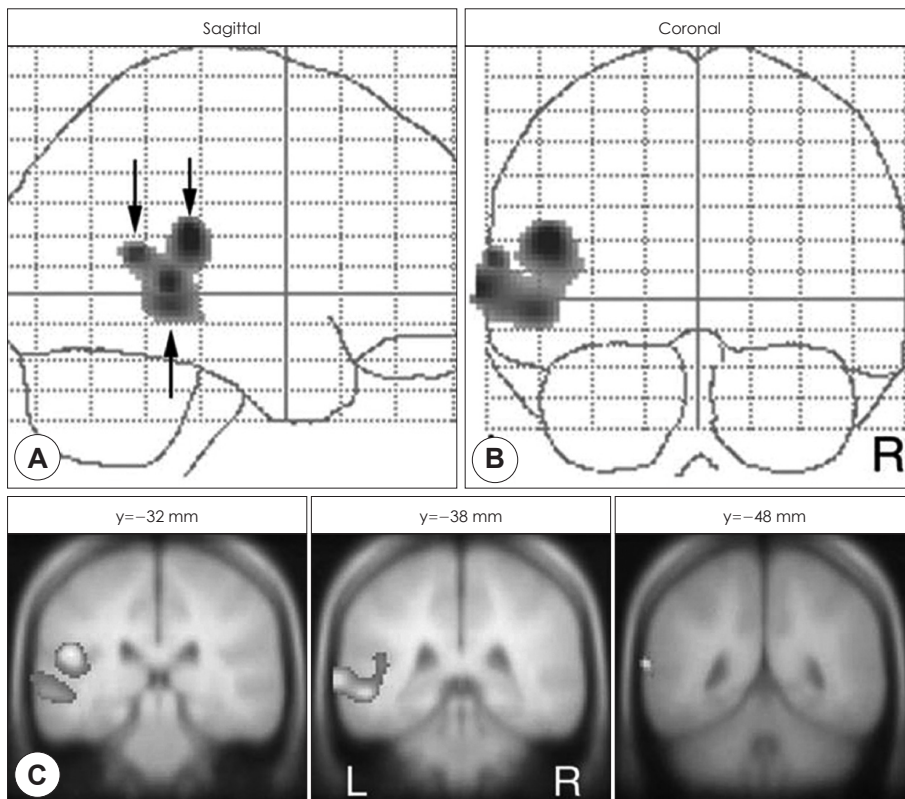


Fig. 8. Positron-emission tomography shows foci of neural activity in auditory cortical sites in the temporal lobe from a group of patients with tinnitus perceived in the right ear (Lockwood 1998).

메니에르병

메니에르병에서 내림프의 증가에 따른 라이스너막(Reissner's membrane)의 팽창과 파열로 내림프액과 외림프액이 섞여 electrical potential이 변화하게 된다. 이렇게 되면 유모세포가 potassium intoxication에 빠지고 이것이 stereocilia에 영향을 주어 개막을 decoupling시켜 이명이 발생할 수 있다.²⁸⁾ 또 유모세포 수준에서 osmolarity의 변화도 역할을 할 수 있다.²⁹⁾

Salicylate 이독성

과용량의 salicylate는 OHC의 수축을 유발하여 개막을 IHC의 cilia쪽으로 당기므로 자발전위가 증가하게 되어 이명이 발생한다.³⁰⁾ 즉 메니에르병에서 이명의 기전과 유사하다.

급성음향외상

음향외상은 주로 고음역의 청력 손실을 유발하고 이명의 음높이는 손실 부위에 해당하는 코티 기관의 OHC과 관련이 있다. 급성음향외상을 모델로 한 연구는 상기한 말초성 이명의 기전 연구에서 많은 부분을 차지한다.

결론

농 환자에서 이명이 발생하고 청신경이 끊어진 환자에서도 이명이 있는 사실에서 와우의 기능저하는 이명의 발생에 필요조건은 되지만 충분조건은 아닌 것으로 추정된다.

일부 이명의 경우, 와우의 기능장애에 의해 와우핵에서의 억제 작용이 감소하여 이명을 일으키는 것으로 추정되지만 이명의 발생이 뉴런의 탈억제만으로 설명되는 것은 아니다. 뉴런의 세포레벨에서의 가소성, 시냅스 수준에서의 민감도, 신경전달물질의 변화 등이 같이 문제가 된다. 이명의 원인은 다원적이니만큼 각 종류의 이명에 있어 병태생리가 다를 수 있다는 점을 염두에 두어야 한다.

중심 단어 : 이명 · 난청 · 생리.

REFERENCES

1) Meikle MB. *Electronic access to tinnitus data: the Oregon tinnitus data archives. Otolaryngology Head Neck Surg* 1997;

117(6):698-700.
2) Shiley SG, Folmer RL, McMenomey SO. *Tinnitus and hyperacusis In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harder LA, Drause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 4th St. Louis: Mosby-Year Book Inc;2005. p.478-87.*
3) Jastreboff PJ. *Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. Neurosci Res* 1990; 8(4):221-54.
4) Liberman MC, Dodds LW. *Single neuron labeling and chronic cochlear pathology. III. Stereocilia damage and alterations of threshold tuning curves. Hear Res* 1984;16(1): 43-53.
5) Hazell JW, Jastreboff PJ, Tinnitus. I: *auditory mechanisms: a model for tinnitus and hearing impairment. J Otolaryngol* 1990;19(1):1-5.
6) Penner KL. *An estimate of the prevalence of tinnitus caused by spontaneous otoacoustic emission. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116(4):418-23.
7) Sahey TL, Nodar RH. *A biochemical model of peripheral tinnitus. Hear Res* 2001;152(1-2):43-54.
8) Jastreboff PJ, Gray WC, Gold SL. *Neurophysiological approach to tinnitus patients. Am J Otol* 1996;17(2):236-40.
9) Jastreboff PJ. *Tinnitus retraining therapy. Prog Brain Res* 2007;166:415-23.
10) Eggermont JJ. *Tinnitus some thought about its origin. J Laryngol Otol* 1984; *Suppl* 9:31-7.
11) Veuille E, Collet L, Disnat F, Morgon A. *Tinnitus and medial cochlear efferent system. In: Aran JM, Dauman R, editors Tinnitus 91. Amsterdam:Kugler;1992. p.205-9.*
12) Levine RA, Abel M, Cheng H. *CNS somatosensory-auditory interactions elicit or modulate tinnitus. Exp Brain Res* 2003;153(4):643-8.
13) Moller AR. *Pathophysiology of tinnitus. In: Vernon JA, Moller AR, editors. Mechanisms of tinnitus Boston MA: Allyn and Bacon;1995. p.207-17.*
14) Kaltenbach JA. *The dorsal cochlear nucleus as a participant in the auditory, attentional and emotional components of tinnitus. Hear Res* 2006;216-217:224-34.
15) Bartels H, Staal MJ, Albers FW. *Tinnitus and neural plasticity of the brain. Otol Neurotol* 2007;28(2):178-84.
16) Eggermont JJ. *Central tinnitus. Auris Nasus Larynx* 2003; 30 *Suppl*:S7-12.
17) Roberts LE, Moffat G, Baumann M, Ward LM, Bosnyak DJ. *Residual inhibition functions overlap tinnitus spectra and the region of auditory threshold shift. J Assoc Res Otolaryngol* 2008;9(4):417-35.
18) Muhlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H. *Reorganization of auditory cortex in tinnitus. Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(17):10340-3.
19) Seki S, Eggermont JJ. *Changes in spontaneous firing rate and neural synchrony in cat primary auditory cortex after localized tone-induced hearing loss. Hear Res* 2003; 180 (1-2):28-38.
20) Kaltenbach, James A. *Insights on the origins of tinnitus: An overview of recent research. Hearing J* 2009;62(2):26-9.

- 21) Lanting CP, de Kleine E, van Dijk P. *Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI* *Hear Res* 2009;255(1-2):1-13.
- 22) Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML, Towsley ML, Wack DS, Murphy BW. *The functional neuroanatomy of tinnitus: evidence for limbic system links and neural plasticity.* *Neurology* 1998;50(1):114-20.
- 23) Giraud AL, Chéry-Croze S, Fischer G, Fischer C, Vighetto A, Grégoire MC, et al. *A selective imaging of tinnitus.* *Neuroreport* 1999;10(1):1-5.
- 24) Plewnia C, Reimold M, Najib A, Brehm B, Reischl G, Plontke SK, et al. *Dose dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET guided rTMS.* *Hum Brain MAPP* 2007;28(3):238-46.
- 25) Gu J, Halpin C, Nam E, Levine RA, Melcher JR. *Elevated sound evoked fMRI activation in the auditory midbrain of people with tinnitus and hyperacusis.* *Ass Res Otolaryngol* 2008;31:336.
- 26) Melcher JR, Levine RA, Bergevin C, Norris B. *The auditory midbrain of people with tinnitus: abnormal sound-evoked activity revisited.* *Hear Res* 2009;257(1-2):63-74.
- 27) Mirz F, Gjedde A, Ishizu K, Pederson CB. *Cortical networks subserving the perception of tinnitus-a PET study.* *Acta Otolaryngo Supp* 2000;543:241-5.
- 28) Zenner HP, Ernst A. *Cochlear motor, transduction and signal transfer tinnitus models for three types of cochlear tinnitus.* *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993;249(8):447-54.
- 29) Dulon D, Aran JM, Schacht J. *Osmotically induced motility of outer hair cells: Implications for Meniere's disease.* *Arch Otorhinolaryngol* 1987;244(2):104-7.
- 30) Schreiner CE, Snyder RL. *A physiological animal model of peripheral tinnitus.* In: H Feldmann, editor. *Proceedings III international tinnitus seminar.* Munster;1987. p.100-6.