

Short-Term Effect of Single Session Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Unilateral Tinnitus

Ho Min Kang, Moon Suh Park, Ho Yun Lee, Sun Kyu Lee, Jae Yong Byun and Seung Geun Yeo

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

일측성 만성 이명 환자에서 1회 경두개 자기장 치료의 단기 효과

강호민 · 박문서 · 이호윤 · 이선규 · 변재용 · 여승근

경희대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Received December 9, 2011

Revised March 20, 2012

Accepted March 27, 2012

Address for correspondence

Moon Suh Park, MD, PhD
Department of Otorhinolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Kyung Hee University
School of Medicine,
892 Dongnam-ro, Gangdong-gu,
Seoul 134-727, Korea
Tel +82-2-440-6237
Fax +82-2-440-6296
E-mail pmsuh@yahoo.co.kr

Background and Objectives The repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is generally performed over the course of several weeks, as its theoretical and experimental validity has been identified in repetitive procedures. If short term application of rTMS is proven to be significantly effective, more effective treatment of tinnitus can be expected. This study was conducted to measure the effect of one session of sham rTMS & one real trial of rTMS in chronic unilateral tinnitus patients.

Subjects and Method rTMS stimulation of 1 Hz and 100% magnitude was given 1200 times per day to 33 patients with chronic unilateral tinnitus on their left side, between T3 and C3/T5, following the convention of the 10–20 International EEG system. Visual Analogue Scale (VAS) and Tinnitus Handicap Inventory (THI) scores were measured four times-immediately before rTMS, immediately after sham rTMS, immediately after real rTMS and two weeks after real rTMS.

Results VAS and THI scores were found to show a tendency of declining. Immediately after real rTMS application, a significant decrease in VAS and THI scores was observed compared to those measured immediately before rTMS ($p < 0.05$). The longer the duration was, the smaller the changes in THI and VAS scores were after a single session of rTMS treatment, a finding that is statistically significant ($p < 0.05$). No significant changes in THI and VAS scores ($p > 0.05$) attributable to the direction of tinnitus were observed.

Conclusion A single session rTMS is thought to be a possible adjunctive treatment for temporary relief of tinnitus. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2012;55:216-21

Key Words rTMS · Single · Tinnitus.

서론

주관적 이명은 외부로부터의 소리 자극이 없는 상태에서 느껴지는 이상 음감으로 환자 자신의 주관적인 증상으로 표현되며, 청각계뿐만 아니라 비청각계를 포함하는 뇌의 여러 수준에서 복합적으로 발생하는 가소성의 변화와 관련되어 있고, 특히 정서와도 깊은 연관성이 있기 때문에 그 치료가 어려운

것으로 알려져 있다.¹⁾ 이명으로 인해 일상 생활에 지장을 받는 환자는 점차 증가하고 있는 추세이다. 최근 국내 보고에 따르면 국내 이명 유병률은 약 10.5%이고, 외래 환자의 약 4.3%에서 이명을 호소하며, 남녀별 빈도는 1.5 : 1로 남자에 많은 것으로 알려져 있다.²⁾

현재 functional magnetic resonance imaging, positron emission tomography(PET) 등의 기능적 영상학(functional

imaging)이 발전함에 따라 영상의학적으로 이명과 관련된 신경원의 활성화도 변화를 확인할 수 있게 되면서, 이명의 발생 기전 및 치료에 대한 새로운 가능성이 제시되고 있다.

경두개 자기장 치료(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)는 환자의 두피(scalp)에 코일을 위치시킨 후 강력한 자기장을 형성하고 이를 통해 대뇌 피질의 흥분성을 변화시켜 신경 활성을 조절하는 치료 방법으로 그동안 강박 장애, 환청 등 정신과적 영역에서 주로 시도되어 왔으나 최근에는 이명의 새로운 치료법으로 가능성이 대두되고 있다. 일반적인 경두개 자기장 치료를 이용한 이명치료는 1 Hz, low frequency의 조건으로 수주에 걸쳐 반복적인 자극을 주는 것으로 이에 대한 효과 및 기전에 대한 타당성은 이미 규명되어 있다.³⁾ 만약, 단기간 경두개 자기장 치료를 시행했을 때 의미 있는 증상 경감 효과가 나타난다면 향후 경두개 자기장 치료에 적합한 환자군의 선정에 도움이 될 것으로 생각되며, 이에 본 연구에서는 일측성의 만성 이명 환자를 대상으로 1회 경두개 자기장 치료의 효과에 대해 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

2009년 1월부터 2010년 12월까지 일측성 이명을 주소로 강동경희대병원 이비인후과를 방문하여 약물 치료 및 이명재훈련치료를 반응이 없었던 이명 환자를 대상으로 강동경희대병원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받은 후 전향적으로 연구를 진행하였다. 본 연구는 포함 기준으로는 1년 이상 지속되는 일측성 만성 이명을 호소하는 18세 이상의 성인 환자 중 치료에 대한 설명을 듣고, 시행에 대한 동의서를 작성한 환자를 대상으로 하였다. 제외 기준으로는 기존에 진단된 정신·신경학적 질환이 있는 경우, 뇌동맥류 치료나 심혈관계 치료를 위해 금속 관련 장치를 착용하거나 삽입되어 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 또한 후미로성 질환(retrocochlear lesion)을 감별하기 위하여 모든 환자에서 내이도 자기공명영상(internal auditory canal MRI)을 시행하

여 후미로성 질환은 배제하였다.

경두개 자기장 치료시 자기장의 전달에는 Magstim Rapid (The Magstim Company Ltd., Whitland, UK)를 이용하였고, 자극 강도는 운동 피질에 전달시 10회 중 5회 이상 좌무지근(Lt. thenar muscle)의 활성을 유발할 수 있는 가장 약한 강도의 100%를 이용하였으며, 1 Hz, 1200/day의 조건으로 조정하고, 좌측 청각 피질을 자극하기 위해 8자 모양 코일을 10~20 international EEG system을 이용하여 T3와 C3 그리고 T5 사이에 위치시켰다. 거짓자극(sham rTMS)을 위해서는 8자 모양 코일을 90도 돌려서 음향 효과는 유지시킨 채, 자극이 청각 피질을 향해 전달되지 않도록 하였다(Fig. 1).

환자들은 경두개 자기장 치료 시행 중 청력 손상을 방지하기 위해 귀마개(ear plug)를 사용하였다. 거짓자극과 참자극(real rTMS)은 30분 간격으로 시행하였으며, 먼저 거짓자극을 주고, 이어서 참자극을 주는 방식으로 진행되었다.

이명의 치료 효과 판정에는 Tinnitus Handicap Inventory (THI; Grade I: 0~16: slight or no handicap, Grade II: 18~36: mild handicap, Grade III: 38~56: moderate handicap, Grade IV: 58~76: severe handicap, Grade V: 78~100: catastrophic handicap)와 이명의 크기 평가를 위해, 1~10점으로 이루어진 Visual Analogue Scale(VAS; 1: 가장 작다; 10: 가장 크다)을 이용했다. 이러한 두 설문은 총 4회 시행되었는데, 첫 내원시, 거짓자극 주고 난 직후(post SHAM), 참자극 주고 난 직후(post REAL), 참자극 후 2주 이후(After 2 weeks of REAL) 마지막 설문 평가를 진행하였다.

통계 처리는 SPSS ver. 12.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 대응 표본 T 검정, 단순 상관 분석, Mann-Whitney test를 이용하였으며, $p < 0.05$ 일 경우 의미있다고 분석하였다.

결 과

총 33명의 환자를 대상으로 연구를 진행하였으며, 연구 참

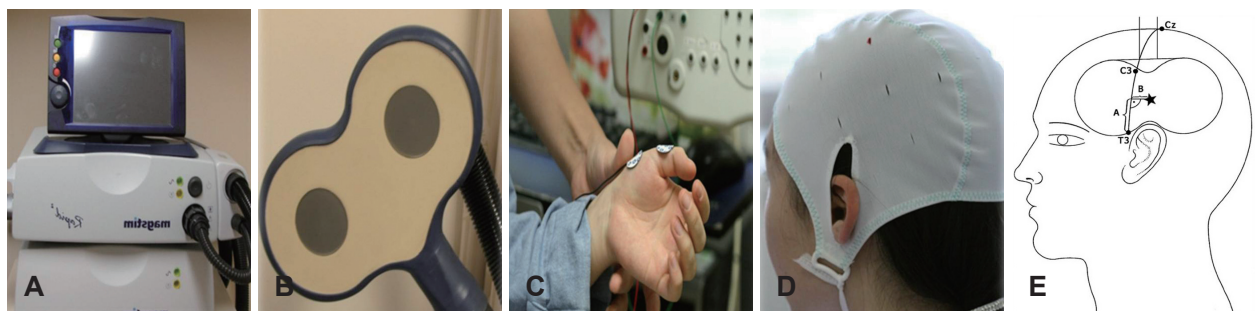


Fig. 1. Methods of repetitive Transcranial Magnetic stimulation (rTMS). rTMS device (A). Stimulating coil (B). Motor stimulation test (C). Stimulating site (D). Coil positioning (E).

여 후 탈락한 환자는 없었다. 성비는 남자 18명(54.5%), 여자 15명(45.5%)이었고 평균 나이는 55.18 ± 6.94 세(41~67세)였으며, 평균 유병 기간은 7.55 ± 9.99 년(1~31년)이었다. 이명의 방향성은 우측 이명이 12명(36.4%)이었고, 좌측 이명이 21명(63.6%)으로 좌측 이명 환자가 더 많았다. 이환된 방향의 순음청력검사는 48.10 ± 15.53 데시벨로 건측의 32.54 ± 13.72 데시벨에 비해 더 낮았다. 이명의 종류는 순음(puretone)이 22명, 협대역 잡음(narrow-band noise)은 11명이었다. 경두개 자기장 치료 중 특이한 부작용을 호소하는 환자는 없었다(Table 1).

총 33명의 일측성 이명 환자 중 1회 경두개 자기장 치료 시행 직후(post REAL) THI grade가 감소한 환자(improving group)는 14명(42.4%)이었고 THI grade가 동일한 환자(same group)는 13명(39.4%)이었으며 THI grade가 증가한 환자(worsening group)는 6명(18.2%)이었다(Table 2).

경두개 자기장 치료 시작 전 THI score의 평균값은 54.55 ± 24.69 점이었으며, 거짓자극 시행 후 THI score의 평균은 52.18 ± 25.18 점이었다. 거짓자극 시행 전과 후의 THI score 차이는

Table 1. Patient's characteristics

	Numbers
Gender (M : F)	18 : 15
Age (year)	55.18 ± 6.94 (41–67)
Affected side (right : left)	12 : 21
Duration of tinnitus (years)	7.55 ± 9.99
Pure tone audiometry	
Affected side (mean $\pm$ SD)	48.10 ± 15.53
Non-affected side (mean $\pm$ SD)	32.54 ± 13.72
Tinnitus subtype	
Puretone	22
Narrow band noise	11
Tinnitus Handicap Inventory	54.55 ± 24.69
Visual Analog Scale	6.18 ± 2.15
Tinnitus management before rTMS	
Hearing aid	3 (9.1%)
Sound generator	6 (18.2%)

rTMS: repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

Table 2. Change of THI grade after single session rTMS (post REAL)

	Improving group	Same group	Worsening group	Total
Patient number	14 (42.4%)	13 (39.4%)	6 (18.2%)	33 (100%)

THI: Tinnitus Handicap Inventory, rTMS: repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

Table 3. Change of THI and VAS score after single session rTMS

	Change of THI score			Change of VAS score		
	Post SHAM	Post REAL	After 2 weeks of REAL	Post SHAM	Post REAL	After 2 weeks of REAL
Mean (SD)	2.36 ± 18.40	10.27 ± 19.25	2.12 ± 19.18	0.63 ± 1.24	0.99 ± 1.39	0.55 ± 1.03
Significance	0.404	0.032*	0.482	0.142	0.024*	0.214

* $p > 0.05$. THI: Tinnitus Handicap Inventory, VAS: Visual Analogue Scale, rTMS: repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

2.36 ± 18.40 점으로 감소하였으나 통계적으로 의미 있는 변화를 보이지는 않았다. 참자극 시행 후 THI score의 평균값은 44.27 ± 28.28 점이었다. 거짓자극과 달리 참자극 후 THI score는 치료 시작 전에 비해 큰 감소(10.27 ± 19.25 점)를 보였으며, 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.032$). 참자극 시행 2주 후 시행한 THI score의 평균값은 52.43 ± 26.46 점으로 치료 시작 전에 비해 THI score가 2.12 ± 19.18 점 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($p > 0.05$) (Table 3).

치료 시작 전 평균 VAS score는 6.18 ± 2.15 점이었고, 거짓자극 시행 후 평균 VAS score는 5.55 ± 2.00 점이었다. 참자극 시행 후 VAS score는 5.19 ± 2.16 점의 결과를 보여 치료 시작 전과 비교해 0.99 ± 1.39 점의 감소를 보였으며 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.024$). 참자극 시행 2주 후 VAS score는 평균 5.63 ± 1.94 점으로 참자극 직후보다 악화되었으며 치료 시작 전과 비교했을 때 유의한 감소를 보이지 않았다($p > 0.05$) (Table 3).

이명 유병 기간에 따라서도 치료효과에 있어 차이를 보였는데, 유병 기간이 길수록 1회 경두개 자기장 치료시 THI score의 변화는 작았으며, 이는 통계적으로 유의했다($p=0.002$, $r=-0.519$). 이명 유병 기간과 VAS score 변화와의 관계 또한 유의한 차이를 보였다($p=0.012$, $r=-0.432$) (Figs. 2 and 3). 그렇지만 이명의 방향에 따른 1회 경두개 자기장 치료시 두 군 간 유의한 THI, VAS score의 변화는 없었다($p > 0.05$) (Table 4). 치료 전 난청의 정도와 이명의 종류(순음, 협대역 잡음)에 따

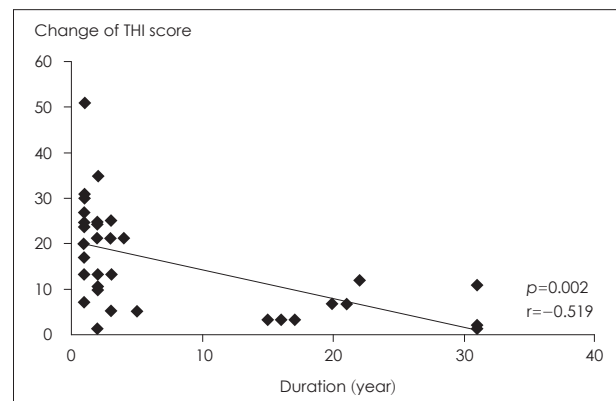


Fig. 2. Correlation between duration and change of THI score. THI: Tinnitus Handicap Inventory.

른 경두개 자기장 치료 후 THI, VAS score의 변화 또한 유의한 관계를 보이지 않았다($p>0.05$).

고 찰

이명의 발병기전은 아직까지 정확히 밝혀지지 않고 있다. 이명은 청력 장애나 불안, 불면, 우울증과 같은 다양한 말초 질환(peripheral disorder)과 동반되어 나타나기도 하며⁴⁾ 때로는 자발 이음향 방사(spontaneous otoacoustic emissions)와 같이 내부에서 만들어지는 소리에 의해서도 나타날 수 있다.⁵⁾ 이명은 말초 신경손상(peripheral nerve injury)에 의한 대뇌 청각 피질의 재조직화(cortical reorganization)의 부적응의 결과라고 추측되기도 하며⁶⁾ 전기생리학적(electrophysiologic), 신경촬영적(neuroimaging) 관점에서 볼 때 중추 청각계(central auditory system)의 활성도가 증가되는 것과도 연관된다고 알려져 있다.^{7,8)} 하지만 아직 이명의 정확한 발병기전은 불분명하다.⁹⁾

이처럼 이명의 명확한 기전이 밝혀져 있지 않기 때문에 이명의 치료 또한 아직까지 확실히 정립되어 있지 않고 다양하게 이루어 지고 있다.¹⁰⁾ 이명의 경우, 소리를 인지하는 대뇌 피질의 영역인 일차, 이차 대뇌 청각 피질의 흥분에 의한 것으로 알려져 있고, 이명의 치료에 있어 경두개 자기장 치료의 주 영역은 대뇌 청각 피질이다.¹¹⁾ 즉, 경두개 자기장 치료는 비침습적인

방법으로 대뇌 청각 피질을 자극하여 뇌의 활성도를 변화시켜 이명을 치료하는 방법이다.¹²⁾ 경두개 자기장 치료시 자기장은 두피와 두개골(skull)을 통과하여 청각 피질(auditory cortex)의 신경 탈분극(neuronal depolarization)을 일으킬 수 있을 만큼 충분히 강력한 것으로 알려져 있으며,³⁾ 자극의 강도에 따라 대뇌피질의 신경망(cortical network)을 조절할 수 있다. 일반적으로 high frequency(>10 Hz) 경두개 자기장 치료는 대뇌 피질(cerebral cortex)에서 감마 아미노낙산(gamma-aminobutyric acid) 방출을 증가시키고 대사항진(hypermetabolism)을 일으켜 이명을 억제하며, 반대로 low frequency(<10 Hz) 경두개 자기장 치료는 대뇌 피질의 대사를 감소시켜 이명을 억제하는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 이처럼 경두개 자기장 치료는 전자기적 자극을 통하여 청각 피질의 신경학적 흥분을 억제함으로써 이명을 치료하는 방법으로, 이는 이명의 증상을 경감시키는 다른 치료와는 달리 실제적인 이명의 치료로 생각할 수 있다.¹³⁾ 이러한 기전으로 현재까지 경두개 자기장 치료는 이명뿐 아니라 정신분열증, 우울증 등 여러 뇌질환 질환에 이용되고 있다.¹⁴⁻¹⁷⁾ 경두개 자기장 치료의 부작용으로는 청력 역치의 상승, 자극부위의 국소적인 통증과 불편감, 정신과적 증상과 불안, 심하게는 발작과 실신 등이 보고되고 있으며 본 연구에서는 1회 경두개 자기장 치료 시행 후 특별한 부작용을 보인 환자는 없었다.

과거 이명 환자의 FDG-PET 연구에서는 좌측 우성 반구(predominant in the left hemisphere)의 대뇌 청각 피질에서 과활성(hyperactivation)을 보이고,¹⁸⁻²⁰⁾ 대뇌 청각 피질의 처리와 관련된 전전두엽-측두엽(prefrontal-temporal) 그리고 양측 두정엽-측두엽(parieto-temporal) 영역에서의 변화가 나타났다.^{21,22)} 본 연구에서는 이러한 과거 연구에 비추어, EEG system을 이용하여 자극 부위를 설정하였다. 과거 시행된 연구에서는 이명 환자의 FDG-PET 검사에서 이명의 방향과 관계없이 좌측 대뇌의 청각 피질의 활성이 관찰되어, 이명의 방향과는 관계없이 좌측에 경두개 자기장 치료를 많이 시행하였다.²³⁾ 과거의 연구를 바탕으로 본 연구에서도 이명의 방향과는 관계없이 좌측 대뇌 청각 피질에 1회 경두개 자기장 치료를 시행하였고 우측, 좌측 이명 모두에 있어 단기적이긴 하

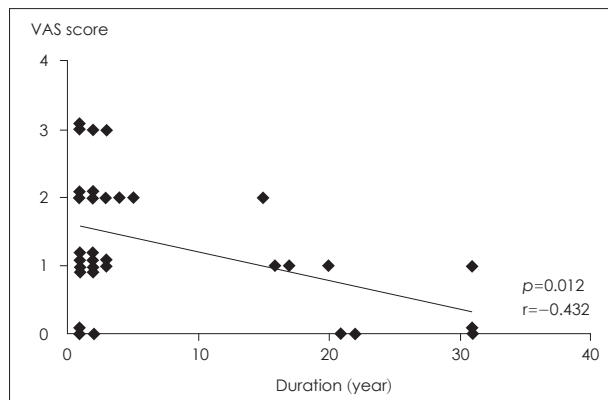


Fig. 3. Correlation between duration and change of VAS score. VAS: Visual Analogue Scale, THI: Tinnitus Handicap Inventory.

Table 4. Change of THI and VAS score according to laterality

	THI			VAS		
	Right	Left	p-value	Right	Left	p-value
Pre rTMS	50.5 ± 23.51	56.86 ± 25.61	0.326	6.25 ± 2.26	5.57 ± 1.88	0.227
Post SHAM	43.50 ± 25.12	57.14 ± 24.41	0.063	5.75 ± 2.59	5.43 ± 1.63	0.754
Post REAL	36.50 ± 27.05	48.71 ± 27.22	0.187	4.25 ± 2.89	4.00 ± 1.64	0.754
After 2 weeks of REAL	41.00 ± 27.65	51.14 ± 30.61	0.326	5.42 ± 2.77	5.19 ± 1.66	0.593

THI: Tinnitus Handicap Inventory, VAS: Visual Analogue Scale, rTMS: repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

지만 THI와 VAS score의 감소를 보였다.

본 연구에서 THI score는 참자극을 시행한 직후에는 통계적으로 유의한 감소를 보였으나 참자극 시행 2주 후에는 THI score가 감소하기는 하였으나 통계적으로 유의한 변화를 보이지는 않았다. VAS score 또한 참자극을 시행한 직후에는 경두개 자기장 치료 시작 전과 비교할 때 유의한 감소를 보였지만 참자극 시행 2주 후에는 치료 시작 전과 비교해 유의한 감소를 보이지는 않았다. 즉 1회 시행한 경두개 자기장 치료는 이명의 증상을 경감시킬 수 있었지만 그 효과는 단기간에 그치는 한계를 보였다. 이는 비록 고주파(high frequency)를 이용한 연구이기는 하지만 De Ridder 등¹¹⁾이 보고한 이전 결과와 비슷한 양상을 보였다. 이를 통해 주기적인 경두개 자기장 치료를 시행한다면 이명 증상의 감소에 있어 더 효과적인 치료 가 될 수 있을 것으로 생각된다.

경두개 자기장 치료에 있어 이명의 유병 기간은 치료 효과와 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.¹¹⁾ 본 연구에서 이명의 유병 기간은 1년부터 31년까지 다양하게 나타났으며 이명의 유병 기간이 길수록 경두개 자기장 치료 후 THI score 변화량과는 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였다($p=0.002$, $r=-0.519$). VAS score의 변화량과 이명의 유병 기간 역시 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였으며($p=0.012$, $r=-0.432$), 이는 기존에 알려진 바와 같이 유병 기간이 이명의 치료 효과에 있어 예후를 결정짓는 중요한 잣대가 될 수 있을 것으로 판단된다.

이명의 방향에 따라 경두개 자기장 치료를 시행했을 때 어느 방향에 시행하는 것이 보다 나은 결과를 초래하는지에 대한 다양한 연구가 있으며, 그 결론도 다양하다.³⁾ 본 연구에서는 과거의 연구를 바탕으로²³⁾ 좌측에 경두개 자기장 치료를 시행하였으며 우측, 좌측 이명 환자 모두 경두개 자기장 치료 후 의미 있는 THI, VAS score의 호전이 있었으며 두 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다($p>0.05$). 이는 경두개 자기장 치료 방향에 있어 좌측 대뇌의 청각 피질을 자극하여 호전을 보였던 기존의 연구 결과²⁴⁾와 비슷한 양상을 보였으며 향후 경두개 자기장 치료 방향의 결정에 있어 중요한 자료가 될 수 있을 것으로 생각된다.

난청의 정도는 이명의 유병 기간과 함께 예후를 결정짓는 또 하나의 잣대로 판단되고 있으며 본 연구에서는 기존의 연구 결과²⁵⁾와는 달리 난청의 정도와 경두개 자기장 치료 후 THI, VAS score의 변화와는 유의한 관계를 보이지는 않았다($p>0.05$). 본 연구에서 이명이 이환된 방향의 평균 순음청력검사는 48.10 ± 15.53 데시벨로, 환자들 간의 청력차이가 크지 않아 치료 후 THI, VAS score의 변화량과의 관계가 적었던 것으로 생각된다.

현재까지 경두개 자기장 치료는 이명의 치료에 있어 매우 유용한 방법으로 생각되지만 아직까지 치료방법이 확실히 정립되지는 않는 실정이다. 본 연구를 통해 경두개 자기장 치료 방침에 있어 도움을 줄 것으로 기대되며 향후 더 많은 기초적, 임상적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF. Tinnitus. *N Engl J Med* 2002; 347(12):904-10.
- 2) Lee SJ, Lee SK. Relationships of tinnitus to frequency and hearing loss in elderly patients. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2007;50(10):869-75.
- 3) Londero A, Langguth B, De Ridder D, Bonfils P, Lefaucheur JP. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a new therapeutic approach in subjective tinnitus? *Neurophysiol Clin* 2006;36(3):145-55.
- 4) Dobie RA. A review of randomized clinical trials in tinnitus. *Laryngoscope* 1999;109(8):1202-11.
- 5) Han BI, Lee HW, Kim TY, Lim JS, Shin KS. Tinnitus: characteristics, causes, mechanisms, and treatments. *J Clin Neurol* 2009;5(1):11-9.
- 6) Moller AR. Similarities between severe tinnitus and chronic pain. *J Am Acad Audiol* 2000;11(3):115-24.
- 7) Kaltenbach JA. Neurophysiologic mechanisms of tinnitus. *J Am Acad Audiol* 2000;11(3):125-37.
- 8) Cacace AT, Cousins JP, Parnes SM, Semenoff D, Holmes T, McFarland DJ, et al. Cutaneous-evoked tinnitus. I. Phenomenology, psychophysics and functional imaging. *Audiol Neurotol* 1999;4(5):247-57.
- 9) Penner MJ. An estimate of the prevalence of tinnitus caused by spontaneous otoacoustic emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116(4):418-23.
- 10) Hall DA, Láinez MJ, Newman CW, Sanchez TG, Egler M, Tennigkeit F, et al. Treatment options for subjective tinnitus: self reports from a sample of general practitioners and ENT physicians within Europe and the USA. *BMC Health Serv Res* 2011;11:302.
- 11) De Ridder D, De Mulder G, Verstraeten E, Van der Kelen K, Sunaert S, Smits M, et al. Primary and secondary auditory cortex stimulation for intractable tinnitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006; 68(1):48-54; discussion 54-5.
- 12) De Ridder D, Verstraeten E, Van der Kelen K, De Mulder G, Sunaert S, Verlooy J, et al. Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. *Otol Neurotol* 2005;26(4):616-9.
- 13) Bohning DE. Introduction and overview of TMS physics. In: George MS, Belmaker RH, editors. *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press; 2000. p. 13-44.
- 14) Holgers KM, Zöger S, Svedlund K. Predictive factors for development of severe tinnitus suffering-further characterisation. *Int J Audiol* 2005;44(10):584-92.
- 15) Rossiter S, Stevens C, Walker G. Tinnitus and its effect on working memory and attention. *J Speech Lang Hear Res* 2006;49(1):150-60.
- 16) Folmer RL, Griest SE. Tinnitus and insomnia. *Am J Otolaryngol* 2000;21(5):287-93.
- 17) Reynolds P, Gardner D, Lee R. Tinnitus and psychological morbidity: a cross-sectional study to investigate psychological morbidity in tinnitus patients and its relationship with severity of symptoms and illness perceptions. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004;29(6):628-34.
- 18) Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E, Römer W, Schwaiger M. Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [18F]deoxyglu-

- cose. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1996;58(4):195-9.
- 19) Kleinjung T, Eichhammer P, Langguth B, Jacob P, Marienhagen J, Hajak G, et al. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132(4):566-9.
- 20) Langguth B, Eichhammer P, Kreutzer A, Maenner P, Marienhagen J, Kleinjung T, et al. The impact of auditory cortex activity on characterizing and treating patients with chronic tinnitus--first results from a PET study. *Acta Otolaryngol Suppl* 2006;(556):84-8.
- 21) Lockwood AH, Wack DS, Burkard RF, Coad ML, Reyes SA, Arnold SA, et al. The functional anatomy of gaze-evoked tinnitus and sustained lateral gaze. *Neurology* 2001;56(4):472-80.
- 22) Mirz F, Gjedde A, Ishizu K, Pedersen CB. Cortical networks subserving the perception of tinnitus--a PET study. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;543:241-3.
- 23) Frank G, Kleinjung T, Landgrebe M, Vielsmeier V, Steffenhagen C, Burger J, et al. Left temporal low-frequency rTMS for the treatment of tinnitus: clinical predictors of treatment outcome--a retrospective study. *Eur J Neurol* 2010;17(7):951-6.
- 24) Minami SB, Shinden S, Okamoto Y, Watada Y, Watabe T, Oishi N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of chronic tinnitus. *Auris Nasus Larynx* 2011;38(3):301-6.
- 25) Kleinjung T, Steffens T, Sand P, Murthum T, Hajak G, Strutz J, et al. Which tinnitus patients benefit from transcranial magnetic stimulation? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(4):589-95.