



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze DNS

Corso di Laurea in Tecniche Audiometriche

Presidente Prof.ssa Rosamaria Santarelli

TESI DI LAUREA

Agopuntura Auricolare per il trattamento dell'acufene:

Studio clinico randomizzato controllato

Relatore: Prof.ssa Trevisi Patrizia

Correlatore: Dr. Brotto Davide

Laureando: Galoforo Nicole

(matricola n.:2026645)

Anno Accademico:2022-2023

Abstract

Introduzione:

L'agopuntura è considerata una disciplina medica tradizionale ed alternativa, derivata principalmente dalla medicina tradizionale cinese. Sebbene non esistano specifiche raccomandazioni al suo utilizzo, l'agopuntura è contemplata in letteratura anche come trattamento opzionale per i pazienti con acufene.

“Acufene” è un termine che descrive un'ampia gamma di suoni percepiti dal paziente in assenza di una fonte acustica esterna. La costante esposizione a questo tipo di stimolo può portare a gravi disagi come disturbi della comunicazione e del sonno, depressione, disturbi d'ansia e infine perdita del lavoro o tentativi di suicidio.

Il presente studio si pone dunque l'obiettivo di valutare il possibile beneficio del trattamento di agopuntura auricolare nel paziente affetto da acufene.

Disegno dello studio:

I pazienti sono stati divisi in 3 gruppi: il primo trattato con agopuntura auricolare specifica per l'acufene, il secondo con agopuntura *sham* e il gruppo di controllo che non è stato sottoposto ad alcun trattamento. I pazienti sono stati trattati una volta a settimana per 10 settimane. Le valutazioni eseguite comprendevano questionari quali THI, VAS e HADS, e test audiometrici specifici come: audiometria tonale, vocale, impedenzometria, acufenometria ed emissioni otoacustiche.

Risultati:

I valori media rilevati alla valutazione preliminare attestano un beneficio nel punteggio del THI. I restanti questionari sembrerebbero riportare un miglioramento, non significativo. Le prove audiometriche soggettive e oggettive rimangono invariate.

Discussione:

Questo protocollo si propone di valutare oggettivamente l'efficacia e la sicurezza dell'agopuntura auricolare per il trattamento del sintomo acufene. Il risultato atteso dello studio è una differenza statisticamente significativa in termini di riduzione del disagio dato dall'acufene e di un miglioramento della qualità della vita di questi pazienti, rispetto a quelli trattati con agopuntura *sham*.

Key Words: Tinnitus; Acupuncture, THI

Parole chiave: Acufene, Agopuntura, THI

Indice

Indice.....	1
1 Introduzione	2
2 Materiali e Metodi.....	9
2.1 Generalità	9
2.2 Misure Reattive	10
2.3 Misure Percettive.....	12
3 Protocollo di Studio	18
3.1 Audiometria Tonale.....	19
3.2 Audiometria Vocale	19
3.3 Impedenzometria	19
3.4 Emissioni Otoacustiche	20
4 Risultati	24
4.1 Audiometria Tonale.....	24
4.2 Acufenometria	24
4.3 Audiometria Vocale	26
4.4 Impedenzometria	26
4.5 Emissioni Otoacustiche	26
4.6 Questionari	31
5 Discussione	34
6 Conclusioni	39
Bibliografia	40

1 Introduzione

L'agopuntura è considerata una disciplina medica tradizionale ed alternativa, derivata principalmente dalla medicina tradizionale cinese. [1] Le tracce più antiche dell'agopuntura risalgono al I o II secolo A.C. o anche prima. [2] Il principio di questa tecnica è fondamentalmente l'inserimento e la manipolazione di piccoli aghi attraverso la pelle in punti specifici per ottenere una vasta gamma di risultati diversi, dal sollievo dal dolore all'autoguarigione del corpo. Nonostante il suo indiscusso ruolo storico, culturale e sociale, il possibile ruolo dell'agopuntura nella medicina occidentale e i suoi risultati clinici sono ancora oggetto di valutazione da parte della comunità scientifica. In effetti, l'aura "mistica" che circonda la Medicina Tradizionale Cinese e la scarsa conoscenza della base scientifica dei meccanismi alla base dell'agopuntura scoraggiano il suo ampio uso nella pratica clinica. [3]

Agopuntura è un termine generale che include molteplici pratiche. In alcuni casi, gli aghi utilizzati per il trattamento sono posizionati in diverse parti del corpo e del cuoio capelluto: questa si chiama agopuntura somatica. Se gli aghi sono posizionati solo nel padiglione auricolare la pratica si chiama agopuntura auricolare. Gli aghi estemporanei vengono lasciati in sede per pochi minuti, mentre gli aghi semipermanenti vengono posizionati per alcuni giorni. In elettroagopuntura, gli aghi estemporanei possono essere utilizzati come veicolo per una stimolazione elettrica della zona. La stimolazione puntiforme con l'ossido nitrico è chiamata crioagopuntura. Un professionista esperto sceglie la tecnica specifica in base all'esperienza personale e alle specifiche condizioni cliniche del paziente oltre che gli specifici punti da stimolare. [3] Da notare è che diversi studi dove si confrontano le varie tecniche di agopuntura sembrano evidenziare dei feedback molto positivi dei pazienti trattati con elettroagopuntura. [4-7]

Sebbene non esistano specifiche raccomandazioni al suo utilizzo, l'agopuntura è considerata in letteratura anche come trattamento opzionale per i pazienti con acufene. L'acufene è un termine che descrive un'ampia gamma di suoni percepiti dal paziente in assenza di una fonte acustica esterna. [8] La percezione può essere descritta come uno squillo, un ronzio o un fruscio con un tono basso o alto e un'intensità debole o forte. Quando l'esaminatore può percepire il suono si definisce

acufene oggettivo, quando solo il paziente può percepire il suono si definisce soggettivo. In generale, l'acufene può influenzare negativamente la vita dei pazienti, essendo un sintomo che può essere considerato solo fastidioso da alcuni pazienti o estremamente disturbante con un impatto drammatico sulla qualità della vita da altri. La costante esposizione a questo tipo di stimolo può portare a gravi disagi come disturbi della comunicazione e del sonno, depressione, disturbi d'ansia e infine lo scioglimento delle strutture familiari, perdita del lavoro o tentativi di suicidio. [9] Questa condizione sembra interessare il 10-15% della popolazione adulta [10] e la sua fisiopatologia è ancora sconosciuta. Studi neurofisiologici hanno determinato che l'acufene può essere causato dall'esposizione a suoni intensi, lesioni alla testa o ototossicità da farmaci come l'aspirina o il chinino. È stato dimostrato che questi agenti causano un'attività anormale in tutto il sistema uditivo agendo perifericamente per alterare la normale funzione della coclea o del nervo uditivo, innescando cambiamenti a livello centrale della via uditiva. Attualmente l'ipotesi più accreditata è che l'acufene sia dovuto ad una risposta neuro-plastica dal sistema nervoso centrale (SNC) ad un danno di tipo periferico, a cui consegue una deprivazione uditiva. La deprivazione uditiva ha come effetto la perdita dell'attività inibitoria, che proviene dalla periferia, su determinate aree corticali e responsabili della sensazione cosciente del suono. Ne deriva dunque la percezione dell'acufene, con associazione di una reazione emotiva negativa. [11-17] Si tratta quindi di un fenomeno i cui effetti sembrano dipendere, più che altro, dall'esperienza del soggetto, piuttosto che dalla *loudness* oggettiva dell'acufene stesso. [18-22]

Tra le cause periferiche che determinano l'insorgenza dell'acufene si sono ipotizzati trigger di natura cocleare come un danno delle cellule cigliate [23-24], alterazioni nei canali del calcio all'interno della coclea, oppure una conseguenza di alterazioni legate alle sinapsi. [25] Mentre altri studi arrivano a sostenere che nella genesi dell'acufene ci sia un diretto coinvolgimento delle vie uditive più centrali. [26]

Alcuni ricercatori sostengono che un disaccoppiamento delle ciglia delle cellule cigliate esterne (CCE) del Corti determina la perdita da parte degli apparati cigliari del contatto con la membrana tectoria. Le ciglia tenderebbero così a fluttuare nell'endolinfa, e subendo l'influenza del moto browniano endolinfatico,

conserverebbero la possibilità di depolarizzare le cellule ed il nervo, innescando il meccanismo di percezione dell'acufene. Tale teoria spiegherebbe gli acufeni nei normoudenti, in quanto il meccanismo potrebbe facilmente attivarsi con un numero di cellule lesionate inferiore del 30%. [27]

Il successivo sviluppo delle conoscenze sulla fisiologia cocleare ha permesso di ampliare le ipotesi di generazione dell'acufene, sottolineando che un'attivazione neurale abnorme in uscita dalla coclea potrebbe essere provocata da qualsiasi alterazione dell'omeostasi cocleare. Considerando che l'omeostasi della coclea verte su numerosi e differenti meccanismi; ognuno dei quali, subendo alterazioni, potrebbe generare uno squilibrio nell'output cocleare. [27] Entrando maggiormente nello specifico, tra i fattori scatenanti si annoverano lesioni distribuite irregolarmente fra cellule esterne ed interne [24], alterazioni di potenziali di membrana causate da disequilibrio ionico e difetti dei sistemi di neurotrasmissione sinaptica. [27] In particolare, quest'ultima ipotesi sostiene che l'origine degli acufeni è da ricercare in un'alterazione del ritmo spontaneo di scarica delle popolazioni neurali; le quali entrerebbero in un regime di iperattività, portando alla percezione del ronzio. Tale condizione potrebbe essere favorita da lesioni mieliniche e dalla conseguente creazione di nuove sinapsi. [26;27]

Fino ad ora abbiamo però approfondito l'eziologia dell'acufene primario, ossia un sintomo idiopatico che potrebbe associarsi come anche no ad un'ipoacusia neurosensoriale. Esiste però un'altra categoria che è quella dell'acufene secondario, così definito perché riconducibile a specifiche cause sottostanti. L'eziologia dell'acufene secondario è anch'essa molto ampia, infatti comprende problematiche che potrebbero interessare o meno l'apparato uditivo. Tra i motivi che potrebbero portare all'instaurarsi di questa patologia troviamo il tappo di cerume, la disfunzione della Tuba di Eustachio o dell'orecchio medio (p.e. otosclerosi), anomalie cocleari come la Malattia di Ménière, ecc. Le cause che non interessano direttamente l'orecchio sono invece le anomalie vascolari, mioclonie o ipertensione intracranica. [28]

Quando se in fase di anamnesi il paziente segnala la presenza di un acufene pulsante, il clinico dovrebbe orientare l'esame al fine di cercare o escludere la presenza di

malattie cardiovascolari e/o lesioni vascolari. [28] È risaputo che i tumori vascolari possono provocare acufene. [29- 31] I paragangliomi, o tumori glomici, sono neoplasie che originano da corpuscoli che generalmente si occupano di regolare la pressione sanguinea. Sebbene i tumori glomici sono rari rappresentano comunque una delle neoplasie più comuni dell'orecchio medio. [32;33]I pazienti con paragangliomi non di rado sono anche affetti da acufene (80%), soprattutto monolaterale [32] mentre alcuni pazienti presentano anche ipoacusia (60%). [34;35] Anche le malformazioni arterovenose e le fistole possono provocare acufene, oltre a tutta una serie di gravi conseguenze tra le quali c'è l'emorragia intracerebrale. [36; 37]. Fenomeni meno gravi che possono causare acufene secondario sono l'arteria carotide aberrante, la stenosi carotidea o le alterazioni dei flussi venosi. In particolare quest'ultima a seguito di un flusso sanguineo turbolento attraverso il bulbo giugulare, che è adiacente alla mastoide e all'orecchio medio, facilmente scatenerà la sensazione di acufene; inoltre si tratta di una condizione che potrebbe associarsi al diverticolo del seno sigmoideo o alla deiscenza. Mentre la stenosi carotidea determina la trasmissione del suono dall'arteria carotide alla coclea, questo poi innesca la percezione di un ronzio. [38]

Alla luce di questi problemi, il paziente con acufene pulsatile dovrebbe essere sottoposto a una valutazione medica approfondita per escludere malattie cardiovascolari o neurologiche sistemiche. [28]

La valutazione dell'acufene secondario è molto importante a fini riabilitativi. La diagnosi in questo caso consentirà di impostare uno specifico trattamento mirato alla propria condizione eziologica.

Per quanto riguarda la gestione dell'acufene, le attuali terapie non chirurgiche comprendono la consulenza psicologica, l'addestramento al *biofeedback* e le tecniche di mascheramento. [7]

Certamente, l'aspetto principale è il counseling; dopo il quale è possibile ricorrere a trattamenti rilassanti, terapie cognitivo-comportamentali, come la *Tinnitus Retraining Therapy* (TRT), oppure impiegare dispositivi quali gli apparecchi acustici o i generatori per l'arricchimento sonoro ambientale. In certi casi si possono

somministrare farmaci e integratori; scegliere di adottare approcci olistici (come agire sull'alimentazione, lo sport e l'*health-care* del paziente) o applicare un approccio che si basi sulla medicina alternativa. [39 – 46]

I risultati della terapia per l'acufene sono generalmente modesti per quanto riguarda le caratteristiche del sintomo, mentre sembra maggiormente raggiungibile l'obiettivo di ridurre l'impatto negativo che l'acufene ha sulla qualità della vita dei pazienti. Anche se alcuni trattamenti sono a rischio di effetti collaterali o hanno un costo sproporzionato al beneficio, quindi occorre fare un'attenta valutazione delle opzioni riabilitative prima di proporle.

Tendenzialmente, effettuati tutti gli accertamenti necessari si procede con il counseling associato alla terapia cognitivo comportamentale. Quest'ultima risulta essere tra le metodiche di trattamento migliori, in quanto aiuta il paziente a correggere i processi di pensiero disfunzionali, quali l'associazione tra acufene e risposte negative [47;48] e nel ridurre l'impatto dell'acufene sulla qualità della vita. Inoltre permette di limitare i sintomi di depressione e ansia [49] ma con un follow-up >12 mesi, i tempi di trattamento infatti sono lunghi ed un miglioramento richiede mediamente almeno 12 mesi. [50]

Nel caso in cui il paziente presenti un'ipoacusia, la protesizzazione potrebbe essere un valido trattamento. Tramite l'applicazione di un apparecchio acustico è possibile ristabilire il rapporto segnale/rumore tra suoni ambientali e acufene. Dunque una migliore percezione uditiva potrebbe ridurre l'attenzione verso il sintomo e l'accezione negativa che gli si associa.

La protesizzazione richiede una valutazione dell'eventuale iperacusia, fonofobia, recruitment e soglia del fastidio. Inoltre è fondamentale il counseling audioprotesico, ossia informare il paziente di un possibile peggioramento iniziale dell'acufene. Involuzione che però è destinata a risolversi in breve tempo.

I dispositivi tendenzialmente indicati in queste condizioni sono o un *open-fitting* oppure un apparecchio di tipo *combi*, ovvero all'amplificazione acustica si associa un generatore di suoni.

Tali generatori non si combinano solo a dispositivi come gli apparecchi acustici, ma si possono trovare anche come sistemi singoli, sotto forma di cuscini, dispositivi in campo libero oppure applicazioni per il cellulare. I suoni riproducibili tramite tali apparecchiature possono essere un tono puro oppure rumori, suoni di vario tipo, ecc. Con questi sistemi è possibile attuare un mascheramento totale o parziale dell'acufene. Il mascheramento totale potrebbe annullare l'acufene temporaneamente, si predilige però la modalità parziale in quanto porterà il paziente all'*habituation* del sintomo acufene, ossia alla sua riclassificazione in stimolo sprovvisto di valore negativo.

La riclassificazione è un obiettivo raggiungibile anche mediante la TRT, basata sul modello di Jasterboff, è una metodica che comprende counseling, supporto psicoterapico erogato in quattro incontri, in un periodo che va tra i 9 e i 12 mesi e l'impiego di un generatore personale di suoni. [11] Lo scopo principale è informare i pazienti sull'eziologia, il meccanismo e il trattamento dell'acufene per migliorare il loro stato d'animo. Invece, l'obiettivo della stimolazione acustica, in questo caso, non è di eliminare l'acufene ma creare una sorta di *habituation*, dunque andare a togliere all'acufene il significato di "stimolo pericoloso".

Uno studio proposto da Jastreboff ha suggerito che la TRT ha un'efficacia maggiore dell'80% nel trattamento dell'acufene. [51] Inoltre, alcuni studi riportano come i pazienti presentavano un miglioramento nelle ore di sonno, durante il lavoro e nel tempo dedicato alla socializzazione nel corso del periodo di trattamento di 18 mesi con la TRT rispetto a prima del trattamento. I risultati del *follow-up* a 18 mesi dalla fine della terapia hanno mostrato che l'effetto del trattamento della TRT era migliore di quello sperimentato durante la terapia. Questi risultati hanno dimostrato che l'esito a lungo termine della TRT è buono. [52-53] La TRT si può combinare efficacemente con i farmaci, e l'acufene e i sintomi ad esso correlati come ansia, depressione o insonnia hanno subito un miglioramento. [53]

Tecniche di trattamento alternative incoraggianti ma tutt'ora in fase di sperimentazione sono sia l'elettroterapia sia la magnetoterapia. Infatti, con i primi impianti cocleari è ripreso l'interesse verso l'elettroterapia dell'acufene. [54] Si tratta di una terapia transcutanea eseguita con onde elettriche quadre [55], per la quale però

non esistono conferme sulla reale efficacia nella riduzione della loudness dell'acufene anche se potrebbe esserci un miglioramento significativo del disturbo emotivo nel 30% dei pazienti. Mentre la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) dovrebbe modulare la plasticità sinaptica, aumentando o riducendo le connessioni. Si tratta però di una metodica che è ancora in fase di sperimentazione. Anche se sembra dare dei risultati incoraggianti se combinata con la terapia laser a basso livello (LLLT) diretta alla coclea. Al contrario se prese isolatamente queste due metodiche sembrano non apportare benefici significativi alla vita del paziente. [56]

Ad oggi, però, c'è una tendenza crescente nella società a guardare oltre la medicina convenzionale per trovare risposte ai problemi di salute. La medicina tradizionale cinese (MTC) è una delle alternative più popolari. [57] Esistono anche svariati studi sull'impiego dell'agopuntura per il trattamento dei sintomi associati all'acufene; tra questi vengono descritti nello specifico i punti da utilizzare per il trattamento del mal d'orecchio, dolori del collo e ipoacusia. [57; 60]

2 Materiali e Metodi

2.1 Generalità

La procedura diagnostica prevede l'effettuazione di una valutazione audiologica preliminare, la quale si articola in: audiometria tonale liminare, impedenzometria, emissioni otoacustiche, localizzazione e informazioni tipologiche dell'acufene.

L'audiometria tonale liminare, nel caso dei pazienti con acufene, va estesa oltre i classici 8 kHz, cioè vanno testati anche i 10 kHz, 12 kHz e se lo strumento lo consente anche fino ai 16 kHz. Spesso gli acufeni dei pazienti hanno una frequenza molto elevata quindi si testano tutte le frequenze per scoprire se co-esiste un'ipoacusia associata.

L'impedenzometria viene fatta per valutare le condizioni della cassa del timpano, la motilità della MT e i riflessi cocleo stapediai.

Le emissioni otoacustiche servono a vagliare lo stato delle cellule ciliate.

La localizzazione dell'acufene servirà per condurre poi le misure psicoacustiche. L'acufene può essere monolaterale, bilaterale, avvertito al centro o dentro la testa.

L'informazione tipologica indaga come si presenta l'acufene al paziente, quindi se è un fischio, un sibilo, un ronzio, un soffio, ecc. Questo ci permette di distinguere se l'acufene è tonale o non-tonale, il che ci può indirizzare su quale tipo di stimolo è meglio impiegare durante la valutazione, se usare toni puri piuttosto che degli stimoli a banda stretta.

E' inoltre prevista la valutazione della storia clinica del paziente per caratterizzare le caratteristiche di esordio e di sviluppo del sintomo e l'esame della documentazione clinica, tra cui le indagini d'imaging (TC orecchio, RM, EcoDoppler TSA, angioTC/RM) particolarmente importanti nei casi di acufene monolaterale, acufene pulsante, ipoacusia asimmetrica (differenza > 10 dB per 3 frequenze adiacenti), deficit neurologici focali, esiti di trauma, sospetto di colesteatoma; ed esami ematochimici (emocromo, assetto lipidico, funzionalità tiroidea) per escludere gravi

patologie che potrebbero richiedere un approccio terapeutico diverso e codificato (come ad esempio il neurinoma dell'acustico).

Premesso che ad oggi non esistono misurazioni oggettive dell'acufene. L'*assessment* clinico si basa sull'analisi di due aspetti complementari, che in letteratura vengono chiamati *Perception* e *Reaction*. [61]

Con *Reaction* si fa riferimento alle misure reattive, in altre parole il modo di reagire del paziente al problema causato dall'acufene nella vita di tutti i giorni. Per la valutazione di questo parametro utilizziamo dei questionari. Per *Perception* invece intendiamo le misure percettive, ossia il tentativo di descrivere obiettivamente i caratteri di frequenza, intensità e il comportamento dell'acufene di uno specifico paziente.

Pertanto, nelle misure reattive vengono riversati aspetti correlati soltanto in senso lato all'acufene, mentre le misure percettive riguardano specificamente le caratteristiche del sintomo. Sono di quanto più oggettivo oggi possiamo ottenere dai pazienti. Infatti, nel *follow-up* mostrando al paziente che la misura percettiva è cambiata, anche modificata, leggermente, ma in senso positivo, pur a misure reattive stabili o peggiorate, possiamo dimostrargli che il suo problema è in via di miglioramento e quindi siamo in grado di fornirgli un dato il più oggettivo possibile per continuare la terapia.

2.2 *Misure Reattive*

Le misure reattive si caratterizzano dalla somministrazione dei questionari. Ne esistono una serie importante in letteratura, i principali sono: THI, (*Tinnitus Handicap Inventory*), THQ (*Tinnitus Handicap Questionnaire*), *Tinnitus Primary Functioning Questionnaire*, THS (*Tinnitus Handicap Survey*), TFI (*Tinnitus Functional Index*).

Il più diffuso è il THI, proposto nel 1996: si tratta di 25 domande situazionali per cui sono selezionabili 3 alternative in termini di risposta "NO", "QUALCHE VOLTA" e "SI". Al NO vengono attribuiti 0 punti, al QUALCHE VOLTA 2 punti e al SI 4 punti. In modo tale d'avere una scala che va da 0 a 100 in numeri pari.

Il THI è diviso in 3 scale: funzionale, emozionale e catastrofica. Le scale comprendono i vari aspetti della vita che possono essere influenzati dall'acufene, quali: concentrazione, sonno, eventuali emozioni scatenate o associate all'acufene. In particolare, è molto importante che sia inclusa la scala detta catastrofica, le domande, relative a questo parametro, sono del tipo "il paziente pensa che sia una malattia terribile" oppure "il paziente ritiene che la sua patologia sia fuori controllo" che riescono a dare un'idea di quanto il paziente sia coinvolto a livello emotivo dal suo acufene, quindi quanto sia effettivamente funzionale nell'attività di tutti i giorni e quanto sia semplicemente sintomo associato. [62]

È un test con una buona attendibilità.

È stata proposta una classificazione in base al punteggio del THI in 5 classi di gravità dell'acufene: lievissimo, lieve, moderato, grave e catastrofico. Si parla di sintomo catastrofico quando si raggiungono punteggi che superano il valore di 78 al test. [63]

Nel THQ c'è un numero maggiore di domande, sono 27, e la risposta può essere data dal paziente in una scala da 0 a 100, questo comporta maggiori difficoltà nella compilazione. Inoltre, rispetto al THI le suddivisioni in tre fattori sono meno efficaci, emerge meno la parte emotiva e la componente disfattista soggettiva associata, però indaga la capacità uditiva, importante per la valutazione di che tipo di acufene si tratta, poiché quelli associati a ipoacusia hanno un comportamento diverso da quelli non associati. Anch'esso ha una buona attendibilità. [64]

Il *tinnitus primary functioning questionnaire* si focalizza su gruppi strettamente funzionali: emozioni, udito, sonno e concentrazione. Altri aspetti riguardanti la vita generale dell'individuo sono lasciati da parte poiché connessi solo secondariamente all'acufene attraverso una di queste quattro categorie.

Sono sempre domande a risposta 0-100, quindi è difficile per il paziente riferire una risposta ripetibile corretta ed è un po' più impegnativo da somministrare. Esiste anche la versione a 12 domande in cui il paziente è più portato a rispondere correttamente. L'affidabilità è abbastanza buona, leggermente più bassa quella della versione a 12 domande. [65]

Il THS nasce come questionario rapido di *screening* per inquadrare correttamente un paziente che presenti un problema combinato anche d'ipoacusia.

Sono 10 domande, a risposta 0-4, suddivise in 3 categorie distinte, anche il calcolo del punteggio non è complessivo ma è suddiviso per ciascuna delle 3 categorie: acufene, udito e tolleranza ai suoni.

Il fatto che vi sia una netta distinzione tra i sintomi, e che il calcolo sia separato, può orientare il clinico verso un problema che è più di tipo acufene piuttosto che di tipo uditivo.

È rapido e utile per discriminare l'impatto che ipoacusia e acufene possono avere separatamente sulla qualità della vita dell'individuo.

Ha una buona attendibilità e ripetibilità tra una valutazione e la successiva. [66]

Il TFI, sono 25 domande a risposta 0-10. Ci sono 3 diversi fattori: il Fattore 1 comprende la salute fisica, stato emotivo e conseguenze sociali; il Fattore 2 le difficoltà uditive e il Fattore 3 indaga il punto di vista del paziente sull'acufene.

A loro volta queste scale sono suddivise in ulteriori sotto-scale, ciascuna sotto-scala ha 3-4 domande, sono molto varie, indagano molti aspetti specifici, come intrusività, la capacità di controllo sull'acufene, la sovrapposizione ai processi cognitivi, l'interferenza con il sonno, le reazioni emotive e le difficoltà di rilassamento.

Ha un'ottima attendibilità. La cosa importante però è che mostra dinamicità, quindi mostra di variare anche significativamente, in risposta ad interventi terapeutici sull'acufene. È importante avere un questionario dinamico che possa dimostrare al clinico ma soprattutto al paziente che l'intervento intrapreso ha una qualche efficacia. [67]

2.3 Misure Percettive

Le valutazioni percettive vengono anche definite misure psicoacustiche. Psicoacustiche perché riguardano una componente di acustica, di suoni che vengono presentati, e una risposta soggettiva/psicologica del paziente.

Tali misure vanno a indagare: *Pitch matching*, *Loudness matching*, *Minimum Masking Level* e *l’Inibizione residua*. [68]

Il *Pitch matching* è la ricerca della frequenza dell’acufene mediante un confronto tra la frequenza dello stimolo e quella dell’acufene riferita dal paziente.

Per fare questo è importante distinguere tra pazienti che hanno un acufene monolaterale o bilaterale. Fare un *pitch matching* a un paziente con acufene bilaterale, è molto più difficile rispetto a chi ha un acufene monolaterale, perché la frequenza dell’acufene va determinata nell’orecchio controlaterale in modo che il paziente abbia un confronto diretto e in tempo reale con l’orecchio dov’è presente il sintomo.

La determinazione della frequenza viene fatta mediante un metodo di scelta forzata tra due alternative (*2AFC- 2 alternative forced-choice*), si presentano 2 toni di frequenza diversa e il paziente deve rispondere a quale dei 2 toni si avvicina di più l’acufene che sente.

Si prosegue così, progressivamente, fino a che non s’identifica una frequenza che si avvicina a quello che lui percepisce. A questo punto il paziente potrebbe aver confuso l’ottava dell’acufene; dunque, si procede facendo il test di confusione dell’ottava. Prima di tutto si invia lo stimolo alla frequenza identificata e poi si invia un secondo stimolo test alla frequenza doppia di quella individuata, in modo da scoprire se l’acufene si localizza nell’ottava superiore o se l’ottava riconosciuta dal paziente è quella corretta.

Il *pitch matching* è un esame che mostra una grande variabilità.

È scarsamente riproducibile, un po’ perché la frequenza degli acufeni è molto variabile e un po’ perché probabilmente ci sono dei problemi intrinseci alla metodica stessa. Ovvero, il *task* è difficile, poiché si chiede al paziente di distinguere suoni molto simili tra loro e innaturali. Innaturali perché si arriva a frequenze alte e a suoni che normalmente una persona non è abituato a sentire. E spesso l’acufene può essere più che un tono puro uno spettro sonoro, quindi si può localizzare in una banda di frequenze piuttosto che in una frequenza selettiva. Si parla in letteratura di variabilità

di localizzazione del *pitch* dell'acufene anche di 2-3 ottave, quindi *range* veramente ampi.

Attualmente sono in analisi altre metodiche per aumentare la precisione di questo test, ad esempio Korth et al. (2020) [69] hanno utilizzato un adattamento del 2AFC, noto come *recursive 2-interval forced-choice test* (RIFT), si tratta di una procedura automatizzata per far corrispondere il suono inviato al tono dell'acufene.

La procedura prevede l'invio di 17 toni, presentati nell'intervallo da 1 a 16 kHz con incrementi di $\frac{1}{4}$ di ottava. Innanzitutto, il livello dei toni viene regolato manualmente dal partecipante utilizzando un dispositivo di scorrimento del volume, si farà scorrere fino a quando l'acufene e il tono presentato non corrispondono in intensità. Successivamente, la frequenza dello stimolo viene quindi limitata alla frequenza più alta udibile dal partecipante. Vengono presentate due coppie di toni (a distanza di 2 ottave) e al partecipante viene chiesto di indicare la frequenza più rappresentativa del proprio acufene. Sulla base della loro decisione, vengono presentate ulteriori coppie di toni, riducendo ogni volta l'ottava fino a quando non viene raggiunta una decisione con lo scarto più breve di una dodicesima di ottava e viene scelta una frequenza finale. Se le scelte del soggetto sono contraddittorie per due volte di seguito, il test viene annullato e riavviato.

È una procedura che va fatta ipsilateralmente quindi fattibile in caso di acufene unilaterale oppure se dovesse esserci, un acufene bilaterale, si potrebbe applicare nell'orecchio dove il paziente sente di più il sintomo acufene.

Lo studio ha rilevato che la RIFT ha portato a una corrispondenza affidabile nei pazienti con acufene tonale una volta che si sono superate le prime sessioni di prova e che sono stati esclusi i pazienti con scarse prestazioni. [69]

Per la ricerca del *pitch*, però, possono essere usati dei protocolli di acquisizione del dato differenti dalla scelta a due vie. Negli ultimi anni, in letteratura, viene proposta la ricerca dello *Spectrum matching*. Ovvero nella supposizione che l'acufene abbia un contenuto spettrale più ampio invece di andare a cercare la frequenza centrale, di una banda di frequenze con il *pitch matching*, si va a ricercare il *range* di frequenze in cui l'acufene si localizza. In sostanza la procedura si articola in tre momenti:

Familiarizzazione, Test e Ripetizione. Durante la familiarizzazione il paziente con una manopola regola l'intensità del suono che gli viene inviato cercando di avvicinarsi il più possibile al suo acufene. Nella fase del test si invia un tono puro o un NB noise, a seconda di come il paziente ha descritto il suo sintomo, a una frequenza selezionata in modo pseudocasuale, prestando attenzione a non inviare frequenze tra di loro troppo vicine. Il paziente, quindi, regola l'intensità del segnale in modo da farlo coincidere con il suo sintomo. Una volta terminato il compito bisogna attribuire un voto in base alla somiglianza che lo stimolo ha con l'acufene. Tale procedura sarà ripetuta per un totale di 3 volte.

Recenti studi al posto della manopola utilizzano un *touchscreen* e *software* dedicati per l'invio dello stimolo a diverse frequenze.

Questa pratica ha una migliore attendibilità e replicabilità rispetto al *pitch matching*, ma è molto più complesso, occupa più tempo nell'esecuzione, è nuovo, ancora oggetto di ricerca e mancano ancora studi consolidati sul suo utilizzo effettivo.

Terminato lo studio del *pitch*, si procede con il *loudness matching* ossia la determinazione dell'intensità dell'acufene, mediante un confronto tra lo stimolo-test, alla frequenza precedentemente identificata.

L'esecuzione di questa procedura prevede di ricercare la soglia di percezione, vale a dire la soglia audiometrica precisa del paziente, con incrementi d'intensità di 2 dB.

Successivamente si determina l'intensità dell'acufene partendo sopra la soglia audiometrica con incrementi di 1 dB per ottenere una misura precisa di quanto sia effettivamente la *loudness*. Se guardiamo ai risultati, numerosi studi dimostrano come l'effettiva *loudness* dell'acufene si assesti intorno ai 5-10 dB SL, sopra la soglia soggettiva.

Si tratta di una misura più affidabile e ripetibile del *pitch matching*.

Mediante il *Minimum Masking Level* (MML), ossia "livello minimo di mascheramento", si indaga se l'acufene può essere mascherato da un suono inviato dall'esterno, cioè se c'è un suono d'intensità tale da non far più avvertire al paziente

il proprio acufene. È una misura indiretta di come la percezione sonora influisce sulla percezione dell'acufene.

Si parla di mascheramento, anche se sarebbe più corretto fisiopatologicamente parlare di soppressione, in quanto trattandosi di una sensazione uditiva e non di un vero rumore, si dovrebbe parlare di soppressione della sensazione e non di mascheramento.

Il procedimento prevede la ricerca del livello minimo d'intensità dello stimolo-test, misurato sempre in dB SL, in grado di mascherare l'acufene.

Per determinare il MML si può procedere in diversi modi, principalmente o si utilizza il metodo classico oppure si seguono le curve di mascheramento di Feldmann.

Il risvolto clinico pratico delle curve di Feldmann è definire la mascherabilità dell'acufene; dunque, fornisce maggiori informazioni sul beneficio che il paziente potrebbe trarre dall'utilizzo di un generatore di suoni che potrebbe avere quindi un effetto positivo per il paziente. [70]

Il metodo classico invece prevede la ricerca del MML alla sola frequenza dell'acufene identificata tramite il *pitch matching*, quindi si invierà lo stimolo-test e si chiede al paziente di segnalare quando il suono che gli viene inviato sovrasta il suo acufene. Questa procedura va ripetuta sia ipsilateralmente sia controlateralmente.

L'inibizione residua infine indaga il fenomeno di soppressione o inibizione temporanea dell'acufene dopo un periodo di stimolazione sonora efficace a produrre un mascheramento. È quindi una conseguenza del minimo livello mascherante.

L'inibizione può essere parziale o completa e tipicamente il tempo è di qualche secondo, qualche minuto, raramente di qualche ora e in maniera del tutto eccezionale di giorni interi.

Si effettua presentando uno stimolo alla frequenza dell'acufene all'intensità minima di mascheramento aggiungendo 10 dB e si presenta lo stimolo per 60 secondi. E poi si valuta com'è l'inibizione nel tempo, parziale o completa.

Quest'ampia gamma di misurazioni nella pratica clinica si traduce nell'oggettivizzazione del disturbo e del beneficio del paziente. [61]

3 Protocollo di Studio

Alla luce di quanto è stato presentato in letteratura abbiamo deciso di valutare il possibile beneficio del trattamento di agopuntura auricolare nel paziente affetto da acufene.

In particolare, ci siamo posti gli obiettivi sia di determinare l'eventuale esistenza di una differenza in termini di riduzione del fastidio, dato dal sintomo acufene, e di miglioramento della qualità della vita, in un gruppo di pazienti trattati con agopuntura auricolare rispetto ai gruppi di controllo. Sia di verificare, se in seguito alle sedute di agopuntura, ci sono stati dei cambiamenti oggettivi nei parametri audiologici presi in esame per valutare il funzionamento dell'apparato uditivo.

I pazienti reclutati rispettavano i seguenti criteri di inclusione: affetti da acufene soggettivo, monolaterale o bilaterale, cronico, di età compresa tra 18-75 anni, disposti a firmare volontariamente il consenso informato e per i quali sono state escluse cause organiche trattabili del sintomo.

I motivi di esclusione riguardano pazienti che presentano difficoltà nel comprendere la modalità di esecuzione dei test o con incapacità di compilare i questionari proposti, coloro che sono affetti da disturbi mentali diagnosticati o patologie cardiovascolari, i pazienti che soffrono di acufene per causa organica rimovibile e infine le pazienti in gravidanza e in stato di allattamento.

L'iter di valutazione prevede la somministrazione di questionari per l'analisi del disagio procurato dall'acufene (*Tinnitus Handicap Inventory* - THI, *Visual Analogue Scale* - VAS e *Hospital Anxiety and Depression Scale* - HADS) e l'esecuzione di test audiometrici specifici quali l'audiometria tonale e vocale, l'impedenzometria, l'acufenometria ed emissioni otoacustiche prima di qualsiasi trattamento. In seguito, se i partecipanti verranno considerati idonei allo studio, ripeteranno i questionari a metà trattamento e l'intera batteria di test dopo l'ultima seduta di agopuntura.

I questionari selezionati sono:

THI il quale valuta l'*handicap* percepito del paziente attraverso una serie di domande che riguardano le reazioni dell'individuo in ambiti emotivi (p.e. rabbia), funzionali

(p.e. difficoltà a concentrarsi) e catastrofici (p.e. sentimenti di disperazione). La VAS misura la gravità del sintomo acufene di un soggetto in base all'immagine. E l'HADS che ha come obiettivo l'individuazione della presenza di disturbi ansiosi e depressivi e di determinarne la gravità; al fine di discernere lo stato emotivo del paziente da quelle che sono le caratteristiche proprie dell'acufene.

3.1 Audiometria Tonale

Si tratta di stimare la soglia uditiva per stimoli semplici, quali il tono puro, sia per conduzione aerea sia conduzione ossea, mediante gli appositi trasduttori. Le ottave di frequenza indagate andranno dalla 125 alla 8000 Hz, considerando anche le frequenze intermedie; se non proprio tutte però la 3000 e la 6000 Hz vanno testate in quanto si tratta di regioni dove facilmente si potrebbe localizzare una lesione che altrimenti sfuggirebbe all'indagine tonale. Tendenzialmente l'acufene si trova nella regione in cui c'è presente l'ipoacusia. [71]

Oltre alla classica audiometria tonale è consigliabile effettuare anche l'audiometria tonale ad alta frequenza. In questo caso verranno utilizzati come trasduttori delle cuffie circum-aurali, le quali a differenza delle cuffie sopra-aurali la membrana vibrante è alloggiata in una cavità imbottita più grande, consentendo così di testare frequenze superiori a 8 kHz.

3.2 Audiometria Vocale

La valutazione delle capacità di percezione del parlato si esegue inviando stimoli verbali, quali logotomi, parole bisillabiche oppure frasi. Si tratta di un esame che permette di appurare la presenza di una perdita uditiva emersa durante l'indagine tonale, inoltre ci permette di sondare l'aspetto la sede di lesione della perdita e al contempo di fare affiorare possibili criticità che il paziente ha in ambito comunicativo. [72]

3.3 Impedenzometria

La rilevazione del timpanogramma e soprattutto dei riflessi cocleo-stapediali non è raccomandata nei pazienti affetti da acufene. Questo perché tendenzialmente si tratta di pazienti che presentano una scarsa tollerabilità ai suoni forti, che classicamente necessitano di essere inviati per la stimolazione del muscolo stapedio. Ma sono

comunque una misurazione oggettiva che consente di verificare sia le condizioni dell'orecchio medio sia di accertarsi che l'eventuale sede di lesione sia cocleare (test di Metz) o retrococleare (Decay test).

3.4 Emissioni Otoacustiche

Le emissioni otoacustiche (OAE), descritte da Kemp nel 1978, hanno alimentato la speranza di comprendere meglio l'eziologia dell'acufene. Infatti la registrazione delle OAE ha come scopo la determinazione dello stato della coclea, in particolare valuta la funzionalità delle cellule cigliate esterne. [73] Tuttavia i primi studi con questa nuova metodica non hanno riscontrato molto successo in quanto sono stati eseguiti con le emissioni spontanee e con gli stimoli transitori. [74] Successivamente con l'utilizzo dei prodotti di distorsione (DPOAE) la metodica ha iniziato ad essere maggiormente impiegata; poiché le DPOAE permettono di analizzare un ampio spettro frequenziale consentendo un'analisi, segmentaria, di quasi tutta la partizione cocleare.[75] Inoltre alle alte frequenze le DPOEA sono più affidabili e maggiormente registrabili, rispetto ai transitori. La registrazione delle DPOEA è maggiormente consigliabile rispetto alle TEOAE per documentare il danno cocleare perché le TEOAE non possono essere registrate sopra la 5 kHz. Proprio per queste sue caratteristiche è più facile dimostrare con chiarezza, mediante la loro registrazione, la presenza di un danno cocleare [76] e di un eventuale beneficio terapeutico. [74]

Nello specifico, le informazioni ricavate dalla rilevazione delle DPOAE contribuiscono, in almeno cinque modi, alla valutazione e alla gestione dei pazienti con acufeni [71;77;78] Prima di tutto le DPOAE consentono una diagnosi più accurata di ipoacusia. Per esempio, se l'ampiezza dei prodotti di distorsione è al di sotto del *range* di normalità o addirittura le DPOAE sono assenti, nei pazienti che risultano avere un'ipoacusia neurosensoriale all'audiogramma tonale allora abbiamo che le DPOAE confermano l'origine cocleare del deficit. Secondariamente, c'è spesso una correlazione tra il *pitch* percepito dal paziente e le frequenze delle DPOEA che risultano avere un'ampiezza ridotta o che addirittura non sono registrabili [79,80] tuttavia questa relazione non è sempre precisa. [81] Generalmente per i pazienti con acufene è utile registrare le DPOAE a 5 o più frequenze per ottava

così da rilevare un eventuale deficit cocleare a frequenze non indagabili con l'audiometria tonale. Proprio per questo, il *pitch* percepito dal paziente potrebbe essere facilmente determinato durante la registrazione dei prodotti di distorsione. Istruendo il paziente ad alzare o la mano o anche solo un dito se la frequenza dello stimolo test che viene erogato è della stessa regione frequenziale del suo sintomo. Il terzo ambito dove sono spendibili le DPOEA è la valutazione diagnostica nel paziente normoacusico. Ci sono numerose pubblicazioni che riportano anomalie alle OEA correlabili ad un danno cocleare non evidenziato con l'audiometria tonale. [80; 82-87] L'alterazione delle OAE rappresenta una conferma oggettiva di una disfunzione subclinica della coclea. Questa rilevazione fornisce sia al medico specialista sia al paziente una spiegazione fisiologica per giustificare la presenza dell'acufene soggettivo. Il quarto modo in cui vengono ampiamente utilizzate le OAE è per spiegare la lateralizzazione dell'acufene. [80] Non è raro che i pazienti riferiscano un acufene monolaterale con una ipoacusia bilaterale. Presumibilmente, quando l'acufene è maggiormente pronunciato in un orecchio rispetto che all'altro, l'acufene è percepito come monolaterale. Sapere se l'acufene è monolaterale o bilaterale influisce sul tipo di trattamento che si sceglie di adottare per il paziente. In fine, la documentazione oggettiva di una disfunzione cocleare fornisce una spiegazione per la presenza dell'acufene, questo vale soprattutto per i soggetti normoacusici. I pazienti sono sollevati di sapere che c'è una spiegazione fisiologica per il loro acufene, questo gli conferma che non hanno delle allucinazioni uditive. Anche per tutti questi motivi le DPOAE sono adottate più spesso delle TEOAE o delle SOAE per scopi di ricerca. [71]

Un metodo però per sfruttare le TEOAE è studiarne la soppressione. Molti studi sull'eziologia del sintomo acufene sottolineano l'importanza del sistema olivococleare efferente. [88; 89; 90] Questo perché il fascio olivococleare efferente contiene due tratti importanti (il mediale e il laterale). A sua volta il tratto mediale è composto da fibre che attraversano la coclea e si connettono direttamente alle CCE; il sistema mediale, perciò, lavora come un "sistema incrociato" per controllare la trasmissione. [91] Un articolo ha dimostrato che questa struttura può essere valutata mediante la misurazione della soppressione della OAE, che si caratterizza dall'analisi dell'ampiezza dell'emissione delle OAE registrata in concomitanza alla

presentazione di una stimolazione controlaterale. [92] Diversi studi hanno analizzato l'effetto della soppressione delle OAE sui pazienti con acufene. [88; 93; 94] In ambito di ricerca rappresenta dunque un metodo semplice per indagare il funzionamento delle vie uditive efferenti. Poiché nel normale lavoro delle vie uditive efferenti, l'ampiezza della risposta delle OAE si riduce quando viene presentato uno stimolo controlaterale l'effetto risultante sarà una variazione dell'ampiezza di OAE. [95] Dunque attuando questa misurazione pre e post trattamento, se c'è una qualche efficacia, dovrebbe esserci una variazione della soppressione [95;96] Anche, consci del fatto che l'indagine sui pazienti con acufene ha mostrato che la loro soppressione è meno efficace rispetto ai soggetti che non lamentano acufene. [95] Per cui una coclea normale dovrebbe presentare una buona ampiezza delle OAE e una sua riduzione con l'invio dello stimolo controlaterale. Mentre in un paziente con acufene l'ampiezza alle OAE sarà inferiore rispetto a quella di un soggetto normoacusico e così anche l'effetto che ha la soppressione dovrebbe essere minore rispetto a quanto accade normalmente. Dunque dalle misure eseguite pre e post trattamento, se quest'ultimo è efficace, ci aspettiamo un aumento delle ampiezze delle emissioni e poiché l'ampiezza delle OAE è aumentata anche l'effetto della soppressione dovrebbe essere maggiore. [95]

La dimensione campionaria minima per garantire dei risultati significativi nel confronto tra il pre-trattamento e il post-trattamento è di circa 60 soggetti. Valore calcolato tenuto conto che lo scopo dello studio è suddividere i partecipanti in 3 gruppi, il primo trattato con agopuntura auricolare specifica per l'acufene, il secondo con agopuntura *sham* (ovvero che stimola punti neutri, che non hanno un significato funzionale sulla patologia) e il gruppo di controllo non subirà alcun trattamento. La divisione dei pazienti sarà randomizzata. Per ciascun gruppo verranno considerate come variabili i risultati dei questionari sulla qualità della vita e sul disagio determinati dall'acufene e dei test audiometrici.

Per il trattamento dei pazienti con agopuntura auricolare, saranno utilizzati aghi sterili con calibro 0.2 mm e lunghezza 15 mm.

Sia i pazienti trattati con agopuntura per acufene, sia quelli trattati con agopuntura *sham* saranno sottoposti ad una seduta a settimana per 10 settimane. I controlli, non trattati, saranno riesaminati dopo 10 settimane dalla prima valutazione.

Il presente protocollo è stato approvato dal Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica della Provincia di Padova. L'ID dello studio è: 21564; Codice CESC: 5674/AO/23 e Codice URC: AOP2848.

4 Risultati

Per ciascun gruppo è stato valutato uno specifico *outcome* sia al tempo 0 (t0, pre-trattamento) sia al tempo 1 (t1, post-trattamento). Con lo scopo di identificare eventuali differenze significative nell'*outcome* tra t1 e t0, all'interno di ciascun gruppo (t test) e di determinare la presenza o meno di differenze statisticamente significative tra gruppi (ANOVA ad una via). [97]

L'*outcome* principale individuato è la variabile THI rilevata nel gruppo di pazienti sottoposto a trattamento con agopuntura auricolare specifica per l'acufene, prima e dopo del trattamento stesso. I valori medi evidenziati in studi precedenti sono stati pari a 52.00 nel pre e a 46.71 nel post, ragion per cui si considera una differenza media significativa pari a 5.29, con una deviazione standard delle differenze di 7.19. [97]

Ad oggi i pazienti (pz) reclutati sono un totale di 14 persone. Di questi 14 soggetti, 2 partecipanti hanno deciso di non proseguire lo studio. I restanti 12 sono suddivisi in 11 pazienti trattati con l'agopuntura vera e 1 paziente trattato con *sham*. Dei risultati ottenuti è stata fatta un'analisi qualitativa e quantitativa riportata di seguito.

4.1 Audiometria Tonale

All'audiometria tonale non si sono riscontrati cambiamenti se non per un paziente, del gruppo trattato con agopuntura, dove in un orecchio si è passati da un PTA di 55 dB ad uno di 52.5 dB

4.2 Acufenometria

All'acufenometria si evidenziano innanzitutto una riduzione di *loudness* in 5 pz su 12, con una media di miglioramento di 7.2 dB; risulta aumentata in 1/12 e invariata in 6 pz su 12 (uno dei pz è lo *sham*). Variazioni con proporzioni più o meno simili si registrano anche nell'ambito del mascheramento sia ipsilaterale che controlaterale. In quanto al MML IPSI assistiamo ad una riduzione in 5/12 e una media di miglioramento pari a 8.6 dB. L'aumento si registra in 3/12 pz e rimane inalterato in 4/12. Il MML CONTRA è aumentato in 3/12 pz e risulta inalterato su altrettanti soggetti (3/12), il decremento di intensità necessaria a mascherare si è verificato in 6/12 pz con una media di 7.5 dB di differenza rispetto a quanto serviva all'inizio. Risultati meno soddisfacenti sono stati registrati per il *pitch* permane identico pre e

post trattamento in 8 pazienti su 12. Per 2/12 pazienti la frequenza dello stimolo-test è diventata meno acuta, ma per altrettanti soggetti (2/12) si è verificato un cambiamento di stimolo in un tono più acuto (Tabella 4-I). Da segnalare che in uno i questi partecipanti in cui il *pitch* sembra peggiorato, è cambiato proprio il tipo di stimolo test utilizzato tra la prima e l'ultima seduta.

Tabella 4-I Raccolta dati misure psicoacustiche (dicitura N.R.= non rilevabile)

PZ	Pre Trattamento					Post Trattamento				
	Loudness dB SL	Pitch Hz	MML IPSI	MML CONTRA	Stimolo Test	Loudness dB SL	Pitch Hz	MML IPSI	MML CONTRA	Stimolo Test
1	55	6.000	57	61	Tono puro	42	6.000	46	56	Tono puro
2	11	6.000	13	16	Tono puro	11	6.000	13	11	Tono puro
3	27	1.000	31	36	Fresh Noise	27	1.000	31	32	Fresh Noise
4	40	6.000	47	51	Tono Puro	40	6.000	41	50	Tono Puro
5	57	12.500	53	66	Tono Puro	53	12.500	54	63	Tono Puro
6	60	10.000	63	57	Tono Puro	67	10.000	71	66	Tono Puro
7	29	2.000	40	60	NB Noise	28	8.000	42	67	Tono Puro
8	65	12.500	N.R.	N.R.	Tono Puro	65	12.500	N.R.	N.R.	Tono Puro
9	25	3.000	39	38	NB Noise	13	1.000	18	11	NB Noise
10	69	1.500	80	74	Tono Puro	63	1.000	67	76	Tono Puro
11	26	14.000	35	30	Tono Puro	26	14.000	35	30	Tono Puro
12	35	14.000	40	36	Tono Puro	35	14.000	38	36	Tono Puro

4.3 Audiometria Vocale

L'audiometria vocale è invariata per 8 pz su 12, 1/12 partecipante ha mostrato una detezione migliore di 10 dB in un orecchio mentre 1/12 paziente ha migliorato la detezione per entrambe le orecchie, invece 3/12 pazienti hanno riportato una detezione peggiore di 10 dB sempre però solo per un orecchio. Soltanto 1/12 dei soggetti testati ha migliorato la detezione di 10 dB per entrambi gli apparati uditivi. Invece sempre per un orecchio abbiamo che 1/12 paziente ha migliorato e un altro ha peggiorato i punteggi di intellegibilità. Queste differenze potrebbero essere dovute o alle liste presentate ai partecipanti oppure a fattori attentivi.

4.4 Impedenzometria

Per quanto riguarda l'esame impedenzometrico: i timpanogrammi sono sostanzialmente invariati per tutti e 12 i pz e i riflessi presentano dei lievi cambiamenti in media di 10 dB tra le misurazioni pre e post trattamento. Per la rilevazione in questo caso è stata utilizzata una sonda da *screening*.

4.5 Emissioni Otoacustiche

4.5.1 Prodotti di Distorsione (DPOAE)

Alle DPOAE 11 frequenze su 13 sono rimaste invariate pre e post trattamento, in media si è notato il miglioramento e il peggioramento di 1 frequenza a persona. Così anche per le DPOAE ad alta frequenza, a migliorare sono state circa 2 frequenze e a peggiorare 3, le restanti 19 sono rimaste stabili.

Nella tabella 4-II sono riportati la media e la deviazione standard (SD) calcolati per le ampiezze assolute e il rapporto segnale rumore (SNR) delle DPOAE dei pazienti del gruppo trattato con l'agopuntura. Mentre nella tabella 4-III sono segnati i valori di ampiezze assolute e SNR dell'unico paziente che attualmente compone il gruppo *sham*.

Si ripetono gli stessi parametri rispettivamente per le tabelle 4-IV e 4-V solo che sono inerenti al protocollo delle DPOEA ad alta frequenza.

Tabella 4-II Media e Deviazione Standard (SD) Ampiezza e SNR DPOAE (dB SPL) Gruppo Trattato con Agopuntura Vera (SNR= rapporto segnale rumore)

Gruppo	Orecchio	Momento	N° pz campione	Media e SD Ampiezza (dB SPL)	Media e SD SNR (dB SPL)
Agopuntura Vera	DX	Pre trattamento	11	-2.42 ± 4.94	7.94 ± 5.09
		Post trattamento		-3.33 ± 5.57	8.67 ± 4.97
	SX	Pre trattamento		-2.49 ± 5.01	8.06 ± 3.98
		Post trattamento		-4.11 ± 4.96	8.62 ± 4.82

Tabella 4-III Valori Ampiezza e SNR DPOAE (dB SPL) Paziente Trattato con Agopuntura Sham

Gruppo	Orecchio	Momento	N° pz campione	Valori Ampiezza (dB SPL)	Valori SNR (dB SPL)
Agopuntura Sham	DX	Pre trattamento	1	-2.23	8.92
		Post trattamento		-2.61	11.3
	SX	Pre trattamento		-0.3	11.3
		Post trattamento		0.23	14.1

Tabella 4-IV Media e Deviazione Standard (SD) Ampiezza e SNR DPOAE Alta Frequenza (dB SPL) Gruppo Trattato con Agopuntura Vera

Gruppo	Orecchio	Momento	N° pz campione	Media e SD Ampiezza (dB SPL)	Media e SD SNR (dB SPL)
Agopuntura Vera	DX	Pre trattamento	11	-7.34 ± 4.62	5.51 ± 4.4
		Post trattamento		-6.72 ± 4.4	7.34 ± 3.89
	SX	Pre trattamento		-7.06 ± 4.28	6.27 ± 4.17
		Post trattamento		-7.48 ± 4.61	6.58 ± 4.39

Tabella 4-V Valori Ampiezza e SNR DPOAE Alta Frequenza (dB SPL) Paziente Trattato con Agopuntura Sham

Gruppo	Orecchio	Momento	N° pz campione	Valori Ampiezza (dB SPL)	Valori SNR (dB SPL)
Agopuntura Sham	DX	Pre trattamento	1	-5.29	9.20
		Post trattamento		-7.83	8.37
	SX	Pre trattamento		-4.04	9.33
		Post trattamento		-5.12	9.58

4.5.2 Transienti (TEOAE)

Anche l'andamento delle TEOAE è pressoché stazionario su 5 frequenze, 4 non hanno subito alcun cambiamento, si riscontra soltanto il miglioramento di circa 1 frequenza a persona. Invece sono inalterati i risultati delle TEOAE con soppressione,

non si presenta infatti alcun cambiamento prima e dopo la cura. I dati di emissione e SNR mediati e con calcolo della deviazione standard sono segnati nelle tabelle 4-VI e 4-VIII per il gruppo trattato con agopuntura e nelle tabelle 4-VII e 4-IX sono riportati i valori di emissione e SNR per il paziente *sham* riferiti sia alle TEOAE che alle TEOAE con soppressione.

Tabella 4-VI Media e Deviazione Standard (SD) Emissione e SNR TEOAE (dB SPL) Gruppo Trattato con Agopuntura Vera

Gruppo	Orecchio	Momento	N° pz campione	Media e SD Emissione (dB SPL)	Media e SD SNR (dB SPL)
Agopuntura Vera	DX	Pre trattamento	11	-3.79 ± 6.51	8.39 ± 5.48
		Post trattamento		-6.96 ± 5.31	8.34 ± 5.43
	SX	Pre trattamento		-6.54 ± 5.44	6.47 ± 4.78
		Post trattamento		-7.71 ± 4.17	5.59 ± 3.56

Tabella 4-VII Valori Emissione e SNR TEOAE (dB SPL) Paziente Trattato con Agopuntura Sham

Gruppo	Orecchio	Momento	N° pz campione	Valori Emissione (dB SPL)	Valori SNR (dB SPL)
Agopuntura Sham	DX	Pre trattamento	1	-11.68	2.98
		Post trattamento		-12.36	6.6
	SX	Pre trattamento		-8.8	7.44
		Post trattamento		-6.44	4.3

Tabella 4-VIII Media e Deviazione Standard (SD) Emissione e SNR TEOAE con Soppressione (dB SPL) Gruppo Trattato con Agopuntura Vera

Gruppo	Orecchio	Momento	N° pz campione	Media e SD Emissione (dB SPL)	Media e SD SNR (dB SPL)
Agopuntura Vera	DX	Pre trattamento	11	-2.05 ± 6.45	5.58 ± 4.82
		Post trattamento		-3.25 ± 3.73	5.67 ± 5.22
	SX	Pre trattamento		-4.48 ± 5.78	4.61 ± 3.85
		Post trattamento		-5.26 ± 4.78	4.45 ± 4.37

Tabella 4-IX Valori Emissione e SNR TEOAE con Soppressione (dB SPL) Paziente Trattato con Agopuntura Sham

Gruppo	Orecchio	Momento	N° pz campione	Valori Emissione (dB SPL)	Valori SNR (dB SPL)
Agopuntura Sham	DX	Pre trattamento	1	-10.5	2.98
		Post trattamento		-6.48	6.6
	SX	Pre trattamento		-9.38	7.44
		Post trattamento		-8.48	4.3

4.6 Questionari

4.6.1 Tinnitus Handicap Inventory

Per quanto riguarda le misure reattive si è visto che al THI, il Punteggio Totale è passato da una media a t0 di 36.90 punti (pto) ad una media a t1 di 30.36 pto, con una riduzione di 6.5 pto. Al Punteggio Funzionale: a t0 i partecipanti avevano una media di 17.09 pto, a t1 15.81 pto, la sottoscala si è ridotta di 1.3 pto. Al Punteggio Emotivo osserviamo una riduzione di 2.5 pto, giacché a t0 la media era di 11.27 pto e a t1 la media era di 8.72 pto. La Sotto scala Catastrofica passa da 8.54 pto al t0 a 5.81 pto in t1 (tabella 4-X). In linea generale parliamo di punteggi che ancora non sono definibili significativi ma che comunque incoraggiano ad un miglioramento, per quanto riguarda il gruppo di pazienti trattati. Vengono solo riportati in tabella (tabella 4-XI) i valori rilevati per il paziente *sham*.

Tabella 4-X Media e Deviazione Standard (SD) Punteggio THI Gruppo Trattato con Agopuntura Vera

Gruppo	N° Pazienti	Momento	Media e SD THI Totale	Media e SD Scala F	Media e SD Scala E	Media e SD Scala C
Agopuntura Vera	11	Pre trattamento	36.90 ± 27.16	17.09 ± 12.34	11.27 ± 9.97	8.54 ± 5.80
		Post Trattamento	30.36 ± 27.34	15.81 ± 12.47	8.72 ± 10.13	5.81 ± 5.61

Tabella 4-XI Valori Punteggio THI Paziente Trattato con Agopuntura Sham

Gruppo	N° Pazienti	Momento	Punteggio THI Totale	Punteggio Scala F	Punteggio Scala E	Punteggio Scala C
Agopuntura <i>Sham</i>	1	Pre trattamento	16	4	4	8
		Post Trattamento	10	2	4	4

4.6.2 Visual Analogue Scale

Per la VAS la Scala di *Loudness* a t0 presentava una media di 6.06 cm, a t1 la media è di 4.37, per un miglioramento medio di 1.7 cm. Mentre la Scala di *Annoyance* passa da un t0 di 4.74 cm ad un t1 di 4.3 cm, con una differenza di 0.44 mm. Anche in questo caso riportiamo mediati solo i punteggi del gruppo trattato (tabella 4-XII) mentre vengono presentati i valori rilevati nel paziente *sham* mediante tabella (tabella 4-XIII).

Tabella 4-XII Media e Deviazione Standard (SD) VAS punteggio Gruppo Trattato con Agopuntura Vera

Gruppo	N° Pazienti	Momento	Media e SD Loudness	Media e SD Annoyance
Agopuntura Vera	11	Pre trattamento	6.06 ± 3.07	4.74 ± 2.46
		Post Trattamento	4.37 ± 2.36	4.30 ± 2.45

Tabella 4-XIII Valori Punteggio VAS Paziente Trattato con Agopuntura Sham

Gruppo	N° Pazienti	Momento	Punteggio Loudness	Punteggio Annoyance
Agopuntura Sham	1	Pre trattamento	7.1	6.5
		Post Trattamento	5.3	2.8

4.6.3 Hospital Anxiety and Depression Scale

E all'HADS si sono registrati i punteggi di Ansia tra t0 (6.27 pto) e t1 (4.54 pto) si sono ridotti di 1.73 pto e i punteggi di Depressione presentano una differenza di 1 pto, passando da un t0 pari a 5.18 ad un t1 di 4.09. Analisi sempre eseguita per il gruppo trattato (tabella 4-XIV) e i valori del paziente *sham* sono segnati in tabella (tabella 4-XV).

Tabella 4-XIV Media e Deviazione Standard (SD) Punteggi H.A.D.S. Gruppo Trattato con Agopuntura Vera

Gruppo	N° Pazienti	Momento	Media e SD Ansia	Media e SD Depressione
Agopuntura Vera	11	Pre trattamento	6.27 ± 4.17	5.18 ± 3.99
		Post Trattamento	4.54 ± 3.69	4.09 ± 5.22

Tabella 4-XV Valori Punteggi H.A.D.S. Paziente Trattato con Agopuntura Sham

Gruppo	N° Pazienti	Momento	Punteggio Ansia	Punteggio Depressione
Agopuntura <i>Sham</i>	1	Pre trattamento	5	2
		Post Trattamento	6	2

5 Discussione

Il presente studio va considerato come uno studio pilota per quanto riguarda uno studio sistematico, attualmente in corso, che indaga la possibilità di avere un beneficio significativo per il paziente affetto da acufene cronico dall'agopuntura auricolare.

I dati presenti in letteratura non evidenziano con chiarezza un beneficio statisticamente significativo per i pazienti affetti da acufene trattati con agopuntura auricolare. [1; 6; 96; 98-105] Per questo motivo l'agopuntura non viene raccomandata come trattamento per tale sintomo dalle linee guida internazionali. [106] Tuttavia, vista la sostanziale assenza di effetti collaterali, l'agopuntura in generale viene indicata come terapia opzionale.

La letteratura disponibile ha però severe limitazioni che vanno menzionate. 1) La maggior parte degli studi sono cinesi, basati quindi su una interpretazione tradizionale (sull'uso di meridiani e paralleli tradizionali e del rapporto tra yin e yang), 2) per il fatto che gli studi sono cinesi, la popolazione è culturalmente più incline ad accettare questo tipo di trattamento (usato per miriade di malattie), 3) spesso sono studi senza un gruppo di controllo, 4) la maggior parte degli studi non hanno un gruppo trattato con agopuntura *sham*.

In generale, secondo quanto riportato, l'effetto dell'agopuntura sembra limitato alle caratteristiche stesse dell'acufene, ovvero la sua intensità e il suo timbro. [4] Per quella che è la nostra attuale esperienza possiamo dire che si sono presentate principalmente delle modifiche benefiche di *loudness* piuttosto che di *pitch*.

Infatti, per quanto il nostro campione sia per il momento formato da un numero esiguo di pazienti, ad una prima analisi possiamo vedere che la *loudness* è rimasta inalterata per metà del campione, mentre l'altra metà ha riportato in media una riduzione di circa 7 dB sull'intensità del sintomo. Solo in un partecipante si è verificato un aumento di 7 dB.

Invece, laddove si sono sperimentate delle modifiche del *pitch* si è notato che la regione frequenziale variava di poco, se non in un partecipante dove si è passati da 2

kHz a 8 kHz ma in tal senso c'è da considerare anche un cambio dello stimolo test che potrebbe aver influenzato la regione frequenziale in cui il paziente collocava l'acufene. Quindi le differenze registrate potrebbero rientrare in quelle che sono le classiche imprecisioni della metodica, già conosciute in letteratura.

Per quanto riguarda i parametri di mascheramento abbiamo che i valori d'intensità necessaria sembrano ridursi sia ipsi che controlateralmente. Questo dato lo potremmo interpretare in positivo, in quanto potrebbe significare un'agevolazione del mascheramento ambientale dell'acufene o comunque dovrebbe facilitare l'applicazione di dispositivi quali mascheratori o generatori di rumore.

Vari studi hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi sul *discomfort* dato dall'acufene, come la scala analogica visiva (VAS) e l'inventario dell'*handicap* dell'acufene (THI) rispetto alla condizione pre-trattamento e a gruppi di controllo. [4] In particolare, alcuni studi mostrano un miglioramento soggettivo di oltre il 60% con diminuzioni statisticamente significative dei punteggi VAS e THI dopo 8-10 sessioni. [107;108] Il miglioramento in termini di punteggio al THI alla fine del trattamento, secondo alcuni autori, si dimostra superiore nei pazienti trattati con agopuntura vera rispetto a quelli trattati con punti *Sham*. [109] Altri studi non hanno osservato questa differenza. [110]

In termini di variazione dei punteggi VAS in più della metà del nostro campione risulta esserci un evidente riduzione della *loudness*, anche se poi la media totale evidenzia una differenza di solo 1.7 cm tra pre e post trattamento. Mentre il grado di *annoyance* sembra non subire particolari cambiamenti.

I nostri dati sul THI ci portano ad osservare un miglioramento significativo nel punteggio totale ma non nelle specifiche sotto scale. Inoltre, non si evidenzia una differenza tra i pazienti trattati con agopuntura vera e quelli *sham*, questo però potrebbe essere dovuto al fatto che i partecipanti *sham* sono ancora troppo pochi.

Malgrado in alcuni studi si osservi una mancanza di effetto in termini di intensità e consapevolezza dell'acufene gli stessi pazienti indicano un beneficio generico dato dall'agopuntura su aspetti quali la qualità del sonno, riduzione della tensione muscolare e miglioramento della circolazione sanguigna. [111] A tal proposito i

nostri pazienti non riferiscono miglioramenti nella qualità di vita, che secondo loro era buona prima di iniziare il trattamento e si è mantenuta buona anche alla fine delle sessioni. Seppur soddisfatti della qualità delle cure ricevute non hanno notato differenze nella loro quotidianità. Tale impressione potrebbe confermarsi anche sulla base della stabilità dei punteggi di ansia e depressione rilevati con l'HADS.

Altri studi ancora sembrano osservare una differenza significativa in termini di ampiezza delle otoemissioni acustiche, testate pre e post trattamento, nei pazienti trattati con agopuntura rispetto al gruppo di controllo. [95]

Le OAE sono un test semplice, rapido, oggettivo e non invasivo; utili a determinare la presenza di alterazioni o a livello cocleare o più in generale a livello del sistema olivococleare efferente. [112] Si ritiene che le OAE rivelino l'integrità della funzione cocleare in quanto, diversi studi hanno mostrato che l'ampiezza delle risposte registrate è proporzionale al numero di cellule cigliate intatte e alla funzione della coclea. [24;113-116]

Poiché le OAE analizzano la funzionalità delle CCE e i meccanismi cocleari attivi [117] è logico pensare che un cambiamento nell'ampiezza delle emissioni otoacustiche dopo l'agopuntura auricolare potrebbe indicare un possibile effetto del trattamento sulla funzionalità della coclea. Questo ha portato alcuni ricercatori ad ipotizzare che l'agopuntura vada a correggere la disfunzione periferica del sistema uditivo. [95]

Tra gli studi che hanno effettivamente osservato una differenza significativa in termini di ampiezza delle OAE emerge un lavoro svolto da un team brasiliano nel quale non si è registrato solo un incremento delle emissioni nell'orecchio trattato ma sembra che l'agopuntura abbia portato qualche beneficio anche all'orecchio controlaterale non trattato. Il gruppo di de Azevedo et al. [95] spiega il miglioramento bilaterale con il fatto che l'apparato uditivo è composto da un sistema di archi riflessi, per cui l'agopuntura potrebbe avere un effetto anche sull'orecchio controlaterale tramite il sistema olivococleare mediale. Lo studio svolto dai ricercatori brasiliani ha anche confrontato l'effetto dell'agopuntura mediante l'analisi dei valori di ampiezza di soppressione prima e dopo il trattamento, riscontrando una

differenza statisticamente significativa nei risultati delle OAE per il solo orecchio di sinistra. Sulla base di questo de Azevedo et al. [95] suggeriscono che anche l'agopuntura agisce sulla funzione del sistema olivococleare efferente. Lo stimolo dell'agopuntura potrebbe essere responsabile dei cambiamenti del complesso olivare superiore mediale dal quale partono i fasci efferenti diretti all'organo del Corti. Lo stimolo dato dall'agopuntura potrebbe quindi inibire le CCE, portando ad una regressione dell'acufene. [118]

Lo studio in questione dunque, riporta una differenza di ampiezza delle OAE per il gruppo di pazienti che sono stati sottoposti ad una sola seduta di agopuntura mentre non hanno trovato alterazioni significative nel gruppo *sham*. Nel nostro studio però, non abbiamo registrato dei trend di miglioramento, anzi le emissioni otoacustiche sembrano riconfermarsi le medesime sia prima che dopo la cura. Ma anche in questo caso il campione è comunque troppo piccolo per poter dare una valutazione certa. Altre motivazioni per cui c'è una differenza nei risultati trovati potrebbero derivare dal fatto che lo studio che sembra attribuire un beneficio significativo a favore dell'agopuntura, presenta un alto rischio di *bias* nella randomizzazione e nell'impostazione del cieco. Quindi è probabile che sia stata sovrastimata la dimensione dell'effetto. [102; 9]

Altra differenza è determinata dal fatto che le nostre attuali conclusioni derivano dal confronto dei risultati ottenuti sia mediante evocazione di stimoli transitori che dei prodotti di distorsione; mentre nello studio dei brasiliani sono state testate solo le TEOAE. Ricordiamoci che le DPOAE sono risposte più specifiche in frequenza. [27] e più sensibili alle alte frequenze, ossia nella regione dove maggiorante si colloca l'acufene. Viceversa, le TEOAE sono più sensibili alle basse frequenze. [119] Dunque per completezza abbiamo deciso di adottare entrambi i metodi. Dall'analisi dei risultati, per ora ottenuti, non emerge una differenza significativa nell'ampiezza dell'emissioni otoacustiche, nonostante il fatto che i nostri pazienti sono stati sottoposti ad un ciclo di 10 sedute di trattamento e non solo una; come invece viene riportato da de Azevedo et al. [95]. Secondo la letteratura infatti si ottengono risultati migliori e più duraturi per trattamenti superiori alle 10 sedute; nonostante il fatto che

secondo specifiche analisi sulla durata dei trattamenti il numero ideale di sessioni dovrebbe stare tra le 17 e le 24. [120]

In linea generale gli studi presenti in letteratura potrebbero distaccarsi dai risultati che abbiamo raccolto perché tali studi presentano comunque delle criticità; la maggior parte di essi infatti riporta campioni troppo piccoli (composti da 6/7 pazienti), con meno di 10 sessioni di trattamento. Inoltre, si presenta molto spesso una situazione di scarsa qualità metodologica, tale per cui vengono impiegate metodiche auto-dichiarative per la valutazione degli effetti della terapia; mentre sarebbe più indicato l'utilizzo di questionari validati o di metodiche oggettive e ripetibili.

Per quanto nel presente studio pilota non sia stato possibile inserire l'analisi dei dati, la nostra ricerca non valuta solo pazienti trattati e *sham*, ma prevede anche un gruppo di controllo. Abbiamo deciso di adottare valutazioni audiometriche approfondite pre e post trattamento e della qualità della vita validate. Questo ci consente di ottenere una certa replicabilità metodologica e soprattutto di interpretare i dati in maniera occidentale senza influenze culturali alla base.

Nonostante le nostre rilevazioni sembrano discostarsi da alcuni studi presenti in letteratura abbiamo notato delle congruenze con quanto riportato dalle *review* pubblicate. Come noi anche Kim Jong-In et al. [102] riportano che non c'è una differenza evidente tra il gruppo *sham* e quello realmente trattato; questo perché il numero, l'ampiezza del campione, la qualità e la quantità i studi randomizzati-controllati non è sufficiente a stabilire delle conclusioni definitive.

Però l'agopuntura rimane una opzione valida, proponibile ai pazienti che rifiutano il supporto psicologico previsto dalla TRT, ossia l'unico trattamento per l'acufene che dimostra di migliorare la qualità della vita del paziente. Tutto questo a patto che l'agopuntura sia eseguita da personale medico formato. [102]

Rimane il fatto che uno dei più grandi punti a favore dell'uso dell'agopuntura è la scarsità di effetti collaterali, ed infatti in diversi studi viene riportata la loro totale assenza e il nostro studio lo conferma. [96] Questo la rende eseguibile nei pazienti che la richiedono senza rischi aggiuntivi, rispetto altre terapie. [102]

6 Conclusioni

Sebbene i meccanismi su cui insiste la fisiopatologia dell'acufene sembrano combaciare con i fronti d'azione dell'agopuntura, l'aspettativa realistica con questo tipo di trattamento è quella di determinare una riduzione del malessere del paziente, con un impatto limitato sulle caratteristiche audiometriche dello stesso. Ad oggi i dati ricavati sono ancora insufficienti per poter esprimere un giudizio sui benefici dell'agopuntura come possibile cura. Gli effetti sull'acufene sembrano limitati anche se potenzialmente presenti in alcuni soggetti. Per cui si continuerà a ricercare la presenza di eventuali esiti con il dovuto campione, come definito dallo studio statistico di potenza preliminare. Tuttavia, sfortunatamente, non abbiamo ancora a disposizione terapie efficaci per il trattamento dell'acufene, che rimane ancora uno dei grandi problemi aperti della medicina.

Vista l'elevata prevalenza della patologia, poter dimostrare anche un modesto beneficio di questa pratica per il supporto di questi pazienti potrebbe portare significativi benefici, soprattutto in termini di qualità della vita. Questo ovviamente non implica che l'agopuntura possa essere un'alternativa terapeutica a proposte terapeutiche che hanno una dimostrata efficacia, come la terapia cognitivo-comportamentale, che deve essere sempre consigliata, specie ai pazienti che presentano segnali di acufene catastrofico. Studi futuri potrebbero approfondire l'efficacia non solo dell'agopuntura manuale ma anche dell'elettroagopuntura [4] o la stimolazione magnetica transcranica. [56] Così come l'applicazione di nuove tecniche di trattamento per gli acufeni oggettivi o provocati da cause organiche. [121] Sarebbe dunque interessante applicare la metodica più opportuna di agopuntura in base alla potenziale eziologia di ogni paziente. Si tratterebbe sicuramente di uno studio approfondito e soprattutto articolato ma considerato che ogni paziente molto spesso è a sé varrebbe la pena di provare a vedere se ci siano benefici in termini di efficacia pensando ad una tecnica di agopuntura maggiormente mirata al singolo. Un altro fronte di studio potrebbe consistere nel cercare di sviluppare nuove tecniche di analisi più obiettive, come lo *spectrum matching*, per arrivare a risultati di ricerca più certi ed oggettivi.

Bibliografia

- [1] Kahn CI, Huestis MJ, Cohen MB, Levi JR. Evaluation of Acupuncture's Efficacy Within Otolaryngology. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020 Jul;129(7):727-736. doi: 10.1177/0003489420908289. Epub 2020 Feb 22. PMID: 32090591
- [2] Lu GD, Needham J (1980) *Celestial lancets: a history and rationale of acupuncture and moxibustion*. Cambridge University Press, Cambridge
- [3] Brotto D. (2021) *Agopuntura e acufene: revisione sistematica della letteratura. Tesi corso di agopuntura auricolare-auricoloterapia*. A.I.R.A.S. (Associazione Italiana per la Ricerca e l'Aggiornamento Scientifico) PD
- [4] M. Y. Doi, S. S. Tano, A. R. Schultz, R. Borges, L. L. de M. Marchiori. "Effectiveness of acupuncture therapy as treatment for tinnitus: a randomized controlled trial". *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016 Jul-Aug;82(4):458-65. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.04.002. Epub 2016 Apr 30.
- [5] B. H. Kim, Y. K. Moon, M. H. Kim, H. J. Nam. "Comparing the effects of manual acupuncture, electroacupuncture, and transcutaneous electrical nerve stimulation on chronic tinnitus: a randomized controlled trial". *Integr Med Res*. 2020 Jun;9(2):100409. doi: 10.1016/j.imr.2020.100409. Epub 2020 Mar 29.
- [6] M. He, X. Li, Y. Liu, J. Zhong, L. Jiang, Y. Liu, Q. Chen, Y. Xie, Q. Zhang. "Electroacupuncture for Tinnitus: A Systematic Review". *PLoS One*. 2016 Mar 3;11(3):e0150600. doi: 10.1371/journal.pone.0150600. eCollection 2016.
- [7] K. Wang, J. Bugge, S. Bugge. "A randomised, placebo-controlled trial of manual and electrical acupuncture for the treatment of tinnitus". *Complement Ther Med*. 2010 Dec;18(6):249-55. doi: 10.1016/j.ctim.2010.09.005. Epub 2010 Oct 8.)
- [8] Dullaart MJ, Kip M, Smit AL, Stegeman I. Treatment of Tinnitus in Children-A Systematic Review. *Front Neurol*. 2021 Sep 10;12:726803
- [9] Manz, E. J., Sertel, S., Szecsenyi, J., Plinkert, P. K., & Joos, S. (2021). Acupuncture as Complementary Treatment for Acute Tinnitus: A Randomized Controlled Pilot Study. *Akupunktur als ergänzende Behandlung bei akutem Tinnitus:*

Eine randomisiert-kontrollierte Pilotstudie. *Complementary medicine research*, 28(2), 96–103h

[10] Baguley D, McFerran D, Hall D 2013 Tinnitus. *Lancet* 382: 1600–1607

[11] Jasterboff 1995: P J Jastreboff , W C Gray, S L Gold. “Neurophysiological approach to tinnitus patients”. *Am J Otol*. 1996 Mar;17(2):236-40.

[12] Rauschecker 2010: Josef P Rauschecker, Amber M Leaver, Mark Mühlau. “Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus”. *Neuron*. 2010 Jun 24;66(6):819-26. doi: 10.1016/j.neuron.2010.04.032.

[13] Dirk De Ridder, Ana Belen Elgoyhen, Ranulfo Romo, Berthold Langguth. “Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks”. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 May 17;108(20):8075-80. doi: 10.1073/pnas.1018466108. Epub 2011 Apr 18.

[14] Sven Vanneste, Dirk De Ridder. “The auditory and non-auditory brain areas involved in tinnitus. An emergent property of multiple parallel overlapping subnetworks”. *Front Syst Neurosci*. 2012 May 8;6:31. doi: 10.3389/fnsys.2012.00031. eCollection 2012.

[15] Schecklmann 2013; Martin Schecklmann , Michael Landgrebe, Timm B Poeppel, Peter Kreuzer, Peter Männer, Jörg Marienhagen, David S Wack, Tobias Kleinjung, Göran Hajak, Berthold Langguth. “Neural correlates of tinnitus duration and distress: a positron emission tomography study”. *Hum Brain Mapp*. 2013 Jan;34(1):233-40. doi: 10.1002/hbm.21426. Epub 2011 Oct 22.

[16] de Ridder 2014; Dirk De Ridder, Sven Vanneste, Nathan Weisz, Alain Londero, Winnie Schlee, Ana Belen Elgoyhen, Berthold Langguth. “An integrative model of auditory phantom perception: tinnitus as a unified percept of interacting separable subnetworks”. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Jul;44:16-32. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.03.021. Epub 2013 Apr 15.

- [17] Elgoyhen 2015: Ana Belén Elgoyhen, Berthold Langguth, Dirk De Ridder, Sven Vanneste. "Tinnitus: perspectives from human neuroimaging". *Nat Rev Neurosci*. 2015 Oct;16(10):632-42. doi: 10.1038/nrn4003. Epub 2015 Sep 16.
- [18] Andersson 2002; Gerhard Andersson. "Psychological aspects of tinnitus and the application of cognitive-behavioral therapy". *Clin Psychol Rev*. 2002 Sep;22(7):977-90. doi: 10.1016/s0272-7358(01)00124-6
- [19] Briner 1995; W Briner. "A behavioral nosology for tinnitus". *Psychol Rep*. 1995 Aug;77(1):27-34. doi: 10.2466/pr0.1995.77.1.27.
- [20] Hallam 1988; R S Hallam, S C Jakes, R Hinchcliffe. "Cognitive variables in tinnitus annoyance". *Br J Clin Psychol*. 1988 Sep;27(3):213-22. doi: 10.1111/j.2044-8260.1988.tb00778.x
- [21] Kroner-Herwigs 2003; B Kröner-Herwig , A Frenzel, G Fritsche, G Schilkowsky, G Esser. "The management of chronic tinnitus: comparison of an outpatient cognitive-behavioral group training to minimal-contact interventions". *J Psychosom Res*. 2003 Apr;54(4):381-9. doi: 10.1016/s0022-3999(02)00400-2.
- [22] Sullivan 1994: M Sullivan, W Katon, J Russo, R Dobie, C Sakai. "Coping and marital support as correlates of tinnitus disability". *Gen Hosp Psychiatry*. 1994 Jul;16(4):259-66. doi: 10.1016/0163-8343(94)90005-1.
- [23] A. J. Tonndorf. "Stereociliary dysfunction, a case of sensory hearing loss, recruitment, poor speech discrimination and tinnitus". *Acta Otolaryngol*. 1981 May-Jun;91(5-6):469-79. doi: 10.3109/00016488109138530.
- [24] J. Jasterboff. "Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception". *Neurosci Res*. 1990 Aug;8(4):221-54. doi: 10.1016/0168-0102(90)90031-9
- [25] J.J. Eggermont. "Pathophysiology of tinnitus". *Prog Brain Res*. 2007;166:19-35. doi:10.1016/S0079-6123(07)66002-6
- [26] J.A. Kaltenbach. "Neurophysiologic mechanisms of tinnitus" *J Am Acad Audiol*. 2000 Mar;11(3):125-37.

- [27] S. Prosser; A. Martini. “Argomenti di audiologia”. Omega Edizioni Marzo 2013. ISBN: 9788872415986
- [28] D. E. Tunkel et al. “Clinical practice guideline: tinnitus”. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Oct;151(2 Suppl):S1-S40. doi: 10.1177/0194599814545325.
- [29] Meador KJ, Swift TR. “Tinnitus from intracranial hypertension”. *Neurology.* 1984;34(9):1258-1261
- [30] Chole RA, Parker WS. Tinnitus and vertigo in patients with temporomandibular disorder. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;118:817-821.
- [31] Vernon J, Griest S, Press L. Attributes of tinnitus that may predict temporomandibular joint dysfunction. *Cranio.* 1992;10:282- 287; discussion 287-288
- [32] Wasserman PG, Savargaonkar P. Paragangliomas: classification, pathology, and differential diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001;34:845-862.
- [33] Moffat DA, Hardy DG. Surgical management of large glomus jugulare tumours: infra- and trans-temporal approach. *J Laryngol Otol.* 1989;103(12):1167-1180
- [34] Chung SM, Kim HS, Jung J, Lee HK, Lee WS. Clinical presentation and management of jugular foramen paraganglioma. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2009;2:28-32.
- [35] Jackson CG. Glomus tympanicum and glomus jugulare tumors. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001;34(5):941-970.
- [36] Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg.* 2013;118:437-443
- [37] King WA, Martin NA. Intracerebral hemorrhage due to dural arteriovenous malformations and fistulae. *Neurosurg Clin N Am.* 1992;3:577-590
- [38] Lockwood AH, Burkard RF, Salvi RJ. Imaging tinnitus. In: Snow JB, ed. *Tinnitus: Theory and Management.* Lewiston, NY: BC Decker Inc; 2004:253-264.

- [39] R. A. Dobie. "A review of randomized clinical trials in tinnitus". *Laryngoscope*. 1999 Aug;109(8):1202-11. doi: 10.1097/00005537-199908000-00004.
- [40] J. A. Henry, T. L. Zaugg, M. A. Schechter. "Clinical guide for audiologic tinnitus management I: Assessment". *Am J Audiol*. 2005 Jun;14(1):21-48. doi: 10.1044/1059-0889(2005/004).
- [41] J. A. Henry, T. L. Zaugg, M. A. Schechter. "Clinical guide for audiologic tinnitus management II: Treatment". *Am J Audiol*. 2005 Jun;14(1):49-70. doi: 10.1044/1059-0889(2005/005).
- [42] P. Martinez-Devesa, R. Perera, M. Theodoulou, A. Waddell. "Cognitive behavioural therapy for tinnitus". *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD005233. doi: 10.1002/14651858.CD005233.pub3.
- [43] J. S. Phillips, D. McFerran. "Tinnitus Retraining Therapy (TRT) for tinnitus". *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;2010(3):CD007330. doi: 10.1002/14651858.CD007330.pub2.
- [44] D. J. Hoare, V. L. Kowalkowski, S. Kang, D. A. Hall. "Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials examining tinnitus management". *Laryngoscope*. 2011 Jul;121(7):1555-64. doi: 10.1002/lary.21825. Epub 2011 Jun 10
- [45] J. Hobson, E. Chisholm, A. E. Refaie. "Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults". *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11(11):CD006371. doi: 10.1002/14651858.CD006371.pub3.
- [46] B. Langguth, P. M. Kreuzer, T. Kleinjung, D. D. Ridder. "Tinnitus: causes and clinical management". *Lancet Neurol*. 2013 Sep;12(9):920-930. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70160-1.
- [47] H. Hesser, V. Westin, S. C. Hayes, G. Andersson. "Clients' in-session acceptance and cognitive defusion behaviors in acceptance-based treatment of tinnitus distress". *Behav Res Ther*. 2009 Jun;47(6):523-8. doi: 10.1016/j.brat.2009.02.002. Epub 2009 Feb 10.

- [48] P. Philippot, F. Nef, L. Clauw, M. de Romrée, Z. Segal. “A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for treating tinnitus”. *Clin Psychol Psychother.* 2012 Sep;19(5):411-9. doi: 10.1002/cpp.756. Epub 2011 May 12.
- [49] T. Fuller, R. Cima, B. Langguth, B. Mazurek, J. W. Vlaeyen, D. J. Hoare. “Cognitive behavioural therapy for tinnitus”. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 8;1(1):CD012614. doi: 10.1002/14651858.CD012614.pub2
- [50] R. F. F. Cima et al. “Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial”. *Lancet.* 2012 May 26;379(9830):1951-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60469-3.
- [51] P J Jastreboff. “25 years of tinnitus retraining therapy”. *HNO.* 2015 Apr;63(4):307-11. doi: 10.1007/s00106-014-2979-1.
- [52] S Forti, S Costanzo, A Crocetti, L Pignataro, L Del Bo, U Ambrosetti. “Are results of tinnitus retraining therapy maintained over time? 18-month follow-up after completion of therapy”. *Audiol Neurootol.* 2009;14(5):286-9. doi: 10.1159/000212106. Epub 2009 Apr 15.
- [53] M. Han, X. Yang, J. Lv. “Efficacy of tinnitus retraining therapy in the treatment of tinnitus: A meta-analysis and systematic review”. *Am J Otolaryngol.* 2021 Nov-Dec;42(6):103151. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103151. Epub 2021 Jun 27.
- [54] J. M. Aran, Y. Cazals. “Electrical suppression of tinnitus”. *Ciba Found Symp.*1981;85:217-31. doi: 10.1002/9780470720677.ch13.
- [55] C. H. Chouard, B. Meyer, D. Maridat. “Transcutaneous electrotherapy for severe tinnitus”. *Acta Otolaryngol.* 1981 May-Jun;91(5-6):415-22. doi: 10.3109/00016488109138522.
- [56] M. N. Thabit, N. Fouad, B. Shahat, M. Youssif. “Combined central and peripheral stimulation for treatment of chronic tinnitus: a randomized pilot study”. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015 Mar-Apr;29(3):224-33. doi: 10.1177/1545968314542616. Epub 2014 Jul 15.

- [57] L Yap, V B Pothula, J Warner, S Akhtar, E Yates. "The root and development of otorhinolaryngology in traditional Chinese medicine". *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009 Sep;266(9):1353-9. doi: 10.1007/s00405-009-1041-5. Epub 2009 Jul 14
- [58] C. S. Yin, Hi-J. Park, H. J. Nam. "Acupuncture for refractory cases of sudden sensorineural hearing loss". *J Altern Complement Med*. 2010 Sep;16(9):973-8. doi: 10.1089/acm.2009.0542.
- [59] W. Arpornchayanon, S. Teekachunhatean. "Complete Recovery Following Electroacupuncture Therapy in Refractory Unilateral Sensorineural Hearing Loss". *J Acupunct Meridian Stud*. 2019 Jun;12(3):95-101. doi: 10.1016/j.jams.2019.04.003. Epub 2019 Apr 26.
- [60] N. Huang, C. Li. "Acupuncture in treating sudden sensorineural hearing loss: a report of 2 cases". *Forsch Komplementmed*. 2014;21(4):246-9. doi: 10.1159/000365982. Epub 2014 Aug 15.
- [61] Candice Manning, Emily J Thielman, Leslie Grush, James A Henry. "Perception Versus Reaction: Comparison of Tinnitus Psychoacoustic Measures and Tinnitus Functional Index Scores". *Am J Audiol*. 2019 Apr 22;28(1S):174-180. doi: 10.1044/2018_AJA-TTR17-18-0041. PMID: 31022361.
- [62] C W Newman, G P Jacobson, J B Spitzer. "Development of the Tinnitus Handicap Inventory" *Arch Otolaryngol Head Neck Surg...* *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Feb;122(2):143-8. doi: 10.1001/archotol.1996.01890140029007. PMID: 8630207.
- [63] A McCombe, D Baguley, R Coles, L McKenna, C McKinney, P Windle-Taylor, British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons. "Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons, 1999". *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2001 Oct;26(5):388-93. doi: 10.1046/j.1365-2273.2001.00490.x.

- [64] F K Kuk, R S Tyler, D Russell, H Jordan. "The psychometric properties of a tinnitus handicap questionnaire". *Ear Hear.* 1990 Dec;11(6):434-45. doi: 10.1097/00003446-199012000-00005.
- [65] Richard Tyler, Haihong Ji, Ann Perreau, Shelley Witt, William Noble, Claudia Coelho. "Development and validation of the tinnitus primary function questionnaire". *Am J Audiol.* 2014 Sep;23(3):260-72. doi: 10.1044/2014_AJA-13-0014
- [66] James A Henry, Susan Griest, Tara L Zaugg, Emily Thielman, Christine Kaelin, Gino Galvez, Kathleen F Carlson. "Tinnitus and hearing survey: a screening tool to differentiate bothersome tinnitus from hearing difficulties". *Audiol.* 2015;24 (1): 66-77. *Am J Audiol.* 2015 Mar;24(1):66-77. doi: 10.1044/2014_AJA-14-0042.
- [67] Mary B Meikle, James A Henry, Susan E Griest, Barbara J Stewart, Harvey B Abrams, Rachel McArdle, Paula J Myers, Craig W Newman, Sharon Sandridge, Dennis C Turk, Robert L Folmer, Eric J Frederick, John W House, Gary P Jacobson, Sam E Kinney, William H Martin, Stephen M Nagler, Gloria E Reich, Grant Searchfield, Robert Sweetow, Jack A Vernon. "The tinnitus functional index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus". *Ear Hear.* 2012 Mar-Apr;33(2):153-76. doi: 10.1097/AUD.0b013e31822f67c0.
- [68] CIBA Foundation Symposium 85 Tinnitus. Pitman Rooks Ltd, London (1981).1-325. PMID: 6915831.
- [69] Daniela Korth, Andreas Wollbrink, Robert Wunderlich, Daniela Ivansic, Orlando Guntinas-Lichius, Vasiliki Salvari , Christo Pantev, Christian Dobel. "One Step Closer towards a Reliable Tinnitus Pitch-Match Frequency Determination Using Repetitive Recursive Matching". *Audiol Neurootol.* 2020;25(4):190-199. doi: 10.1159/000505308. Epub 2020 Feb 27.
- [70] H Feldmann. "Homolateral and contralateral masking of tinnitus by noise-bands and by pure tones". *Audiology.* 1971 May-Jun;10(3):138-44. doi: 10.3109/00206097109072551.

- [71] Deshpande, Aniruddha K., author. | Hall, James W., III (James Wilbur), 1948. "Tinnitus : advances in prevention, assessment, and management". San Diego, CA : Plural Publishing, Inc., [2022] | Includes bibliographical references and index. ISBN 9781635503432 (ebook)
- [72] A. Cesarani. "Audiometria pratica. Casi clinici" Omega Edizioni gennaio 2012. ISBN: 9788872415450
- [73] D.T. Kemp, Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system, *J. Acoust. Soc. Am.* 64 (1978) 1386–1391
- [74] Hameed HM, Eleue AH, Al Mosawi AMT. The use of distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) records to estimate effect of vitamin B complex on changing severity of tinnitus. *Ann Med Surg(Lond)* 201.
- [75] E.T. Onishi, Y. Fukuda, F.A. Suzuki, Distortion product otoacoustic emissions in tinnitus patients, *Int. Tinnitus J.* 10 (2004) 13–16.
- [76] Z. Komazec, D. Milošević, D. Filipović, D. Dankuc, Otoacoustic emissions: a step closer to understanding of cochlear function, *Med. Pregl.* 54 (2001) 539–542.
- [77] Dhar, S., & Hall, J. W., III. (2018). *Otoacoustic emissions: Principles, procedures, and protocols*. Plural Publishing.;
- [78] Hall, J. W., III. (2021). Promoting healthy hearing over the lifespan. *Auditory and Vestibular Research*, 30(2), 74–94.)
- [79] Bartnik, G., Rogowski, M., Fabijańska, A., Rajkoziak, D., & Borawska, B. (2004). Analysis of the distortion product otoacoustic emission (DPOAE) and input/output function (I/O) in tinnitus patient with normal hearing [Article in Polish]. *Otolaryngologia Polska*, 58, 1127–1132.
- [80] Satar, B., Kapkin, O., & Ozkaptan, Y. (2003). Evaluation of cochlear function in patients with normal hearing and tinnitus: A distortion product otoacoustic emission study. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi: KBB= Journal of Ear, Nose, and Throat*, 10, 177–182

- [81] Shekhawat, G. S., Searchfield, G. D., & Stinear, C. M. (2014). The relationship between tinnitus pitch and hearing sensitivity. *European Archives of Otorhinolaryngology*, 271, 41–48
- [82] Fabijańska A., Smurzyński, J., Hatzopoulos, S., Kochanek, K., Bartnik, G., Raj-Koziak, D., Skarżyński, H. (2012). The relationship between distortion product otoacoustic emissions and extended high-frequency audiometry in tinnitus patients. Part 1: Normally hearing patients with unilateral tinnitus. *Medical Science Monitor*, 18, 765–770.
- [83] Modh, D., Katarkar, A., Alam, N., Jain, A., & Shah, P. (2014). Relation of distortion product otoacoustic emission and tinnitus in normal hearing patients: A pilot study. *Noise and Health*, 16, 69–72.
- [84] Mokrian H., Shaibanizadeh, A., Farahani, S., Jalaie, S., Mahdi, P., Amali, A., & Arian Nahad, H. (2014). Evaluation of distortion and transient evoked otoacoustic emission in tinnitus patients with normal hearing. *Iran Journal of Otorhinolaryngology*, 26, 19–24.
- [85] Park J. P., Lim, H. W., Shim, B. S., Kim, T. S., Chung, J. W., Yoon, T. H., & Park, H. J. (2012). Interaural differences of distortion product otoacoustic emission amplitudes in patients with unilateral tinnitus. *Otolaryngology– Head and Neck Surgery*, 148, 456–459
- [86] Yenigün A., Doğan, R., Aksoy, F., Akyüz, S., & Dabak, H. (2014). Assessment of tinnitus with Tinnitus Severity Index, Tinnitus Handicap Inventory and distortion product otoacoustic emissions in patients with normal hearing and hearing loss. *Kulak Burun Bogaz İhtisas Dergisi*, 24, 11–16
- [87] Zhao F., Stephens, S. D., Ishak, W. S., & Meyer-Bisch, C. (2014). The characteristics of audio1scan and DPOAE measures in tinnitus patients with normal hearing thresholds. *International Journal of Audiology*, 53, 309–317.
- [88] Chéry-Croze S, Moulin A, Collet L, Morgon A. Is the test of medial efferent system function a relevant investigation in tinnitus? *Br J Audiol* 1994;28:13-25.

- [89] Chéry-Croze S, Collet L, Morgon A. Medial olivo cochlear system and tinnitus. *Acta Otolaryngol (Stock)* 1993;113:285-90.
- [90] Fávero ML, Sanches TG, Nascimento AF, Bento RF. A função do trato olivococlear medial em indivíduos com zumbido. *Arq Otorrinolaringol* 2003;7:265-70
- [91] Sahley TL, Nodar RH, Musiek FE. Efferent auditory system structure and function. San Diego: Singular Publishing Group. 1997:228, apud Durante, AE. Supressão das emissões otoacústicas em neonatos com risco para alteração auditiva. São Paulo, 2004. Dissertação (doutorado) Faculdade de Medicina USP
- [92] Ryan S, Kemp DT. The influence of evoking stimulus level on the neural suppression of transient evoked otoacoustic emission. *Hear Res* 1996;94:140-7.
- [93] Graham RL, Hanzel JWP. Contralateral suppression of transient evoked otoacoustic emissions: intra-individual variability in tinnitus and normal subjects. *Br J Audiol* 1994;28:235-45.
- [94] Samelli AG, Schochat E. Estudo das emissões otoacústicas em pacientes com zumbido. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica* 2002;14(1):99-110.).
- [95] R. F. de Azevedo, B. M. Chiari, D. M. Okada, E.T. Onishi. “Impact of acupuncture on otoacoustic emissions in patients with tinnitus”. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007 Sep-Oct;73(5):599-607. doi: 10.1016/s1808-8694(15)30119-1.
- [96] F. S. Luetzenberg, S. Babu, M. D. Seidman. “Alternative Treatments of Tinnitus: Alternative Medicine”. *Otolaryngol Clin North Am*. 2020 Aug;53(4):637-650. doi: 10.1016/j.otc.2020.03.011. Epub 2020 Apr 30.
- [97] Ceccato R. (asgnista)
- [98] Huang, K., Liang, S., Chen, L., & Grellet, A. (2021). Acupuncture for tinnitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acupuncture in medicine: journal of the British Medical Acupuncture Society*, 39(4), 264–271

- [99] Pang, P., Shi, Y., Xu, H., Deng, L., Wu, S., & Chen, X. (2019). Acupuncture methods put to the test for a tinnitus study: A Bayesian analysis. *Complementary therapies in medicine*, 42, 205–213
- [100] Møller A. R. (2016). Sensorineural Tinnitus: Its Pathology and Probable Therapies. *International journal of otolaryngology*, 2016, 2830157
- [101] Liu, F., Han, X., Li, Y., & Yu, S. (2016). Acupuncture in the treatment of tinnitus: a systematic review and meta-analysis. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 273(2), 285–294
- [102] Kim, J. I., Choi, J. Y., Lee, D. H., Choi, T. Y., Lee, M. S., & Ernst, E. (2012). Acupuncture for the treatment of tinnitus: a systematic review of randomized clinical trials. *BMC complementary and alternative medicine*, 12, 97
- [103] Karkos, P. D., Leong, S. C., Arya, A. K., Papouliakos, S. M., Apostolidou, M. T., & Issing, W. J. (2007). 'Complementary ENT': a systematic review of commonly used supplements. *The Journal of laryngology and otology*, 121(8), 779–782
- [104] Park, J., White, A. R., & Ernst, E. (2000). Efficacy of acupuncture as a treatment for tinnitus: a systematic review. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 126(4), 489–492
- [105] Hansen J. E. (1975). Acupuncture in otolaryngology. *The American journal of Chinese medicine*, 3(3), 281–284
- [106] Tunkel, D. E., Bauer, C. A., Sun, G. H., Rosenfeld, R. M., Chandrasekhar, S. S., Cunningham, E. R., Jr, Archer, S. M., Blakley, B. W., Carter, J. M., Granieri, E. C., Henry, J. A., Hollingsworth, D., Khan, F. A., Mitchell, S., Monfared, A., Newman, C. W., Omole, F. S., Phillips, C. D., Robinson, S. K., Taw, M. B., ... Whamond, E. J. (2014). Clinical practice guideline: tinnitus executive summary. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 151(4), 533–541

- [107] Lee SK, Chung H, Chung JH, et al. Effectiveness of transcutaneous electrical stimulation for chronic tinnitus. *Acta Otolaryngol* 2014;134(2):159–67
- [108] Shim HJ, Kwak MY, An YH, et al. Feasibility and Safety of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Paired with Notched Music Therapy for the Treatment of Chronic Tinnitus. *J Audiol Otol* 2015;19(3):159–67
- [109] Laureano, M. R., Onishi, E. T., Bressan, R. A., Neto, P. B., Castiglioni, M. L., Batista, I. R., Reis, M. A., Garcia, M. V., de Andrade, A. N., Sanchez, M. L., Moreira, H. C., de Almeida, R. R., Garrido, G. J., & Jackowski, A. P. (2016). The effectiveness of acupuncture as a treatment for tinnitus: a randomized controlled trial using (99m)Tc-ECD SPECT. *European radiology*, 26(9), 3234–3242
- [110] Jeon, S. W., Kim, K. S., & Nam, H. J. (2012). Long-term effect of acupuncture for treatment of tinnitus: a randomized, patient- and assessor-blind, sham-acupuncture-controlled, pilot trial. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 18(7), 693–699
- [111] Axelsson, A., Andersson, S., & Gu, L. D. (1994). Acupuncture in the management of tinnitus: a placebo-controlled study. *Audiology: official organ of the International Society of Audiology*, 33(6), 351–360A
- [112] Kemp DT, Ryan S, Bray P. A guide to the effective use of otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1990;11(2):93-105.
- [113] Baguley DM. Mechanism of Tinnitus. *Br Med Bull* 2002;63:195-212.
- [114] Bohne BA, Clark WW. Growth of hearing loss and cochlear lesion with increasing duration of noise exposure. In: Hamernik RP, Handerson D, Salve R. (ed). *New Perspectives on noise. Induced Hearing Loss Hear*. New York: Heaven Press; 1987. 208-302.
- [115] Le Page EL. A model for cochlear origin of subjective tinnitus: excitatory drift in the operating point of inner hair cells. In: Vernon JA, Moller AR. (ed.) *Mechanisms of tinnitus*. London: Allyn and Bacon; 1995.115-48.

- [116] Jastreboff PJ, Hanzel JWP. A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. *Br J Audiol* 1993;27:7-17
- [117] Norton SJ, Stover LJ. Emissões Otoacústicas - Um novo instrumento clínico. In: *Tratado de Audiologia Clínica*. São Paulo: Editora Manole; 1999. 444-58.
- [118] Chami FAI. A utilização da acupuntura em pacientes portadores de zumbido. *Zumbido: Avaliação, Diagnóstico e Reabilitação - Abordagens atuais*. Ed. Lovise; 2004. p.113.
- [119] M. R. Sharifian, S. Kamandi, H. R. Sima, M. A. Zaringhalam, M. Bakhshae. "INF- α and ototoxicity". *Biomed Res Int*. 2013;2013:295327. doi: 10.1155/2013/295327. Epub 2013 Jul 25.
- [120] Lin TY, Yang SW, Lee YS, et al. Analysis of Factors Influencing the Efficiency of Acupuncture in Tinnitus Patients. *EvidBased Complement Alternat Med* 2019; 2019:1318639
- [121] Jung M. P., Min J.K., Jae S. H., So Y P., Shi N P. (2023). Intratympanic botulinum toxin injection as a new therapeutic modality for middle ear myoclonic tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 169(2):348-357