

Neurofeedback dinamico non lineare: un nuovo approccio al trattamento degli acufeni tramite neuromodulazione cerebrale

ALDO MESSINA, GIORGIO RAPONI, MARIANNA FRANCO, MICHELA MARIA DI NARDO

RIASSUNTO: Neurofeedback dinamico non lineare: un nuovo approccio al trattamento degli acufeni tramite neuromodulazione cerebrale.

ALDO MESSINA, GIORGIO RAPONI, MARIANNA FRANCO, MICHELA MARIA DI NARDO

Forniamo i risultati preliminari della nostra ricerca multicentrica Palermo-Milano che ha come obiettivo la valutazione dell'efficacia di un nuovo strumento terapeutico utile ai pazienti che soffrono di acufene, il Neurofeedback Dinamico Non Lineare. Questo si concretizza in una neuromodulazione dell'attività elettrica cerebrale, che ipotizziamo sia in grado di migliorare la percezione dell'acufene ed i sintomi psicofisici ad esso correlati. È una sorta di training che consente al cervello di autoregolare la sua attività ottimizzandola. Per valutarne l'efficacia stiamo sottoponendo pazienti volontari, con diagnosi di acufene, ad una serie di sedute di Neurofeedback Dinamico Non Lineare, e di questi stiamo raccogliendo i dati dalle misurazioni audiometriche e dai questionari di autovalutazione riguardanti l'handicap provocato dall'acufene, il livello di preoccupazione patologica, la depressione, l'ansia, lo stress e la qualità del sonno. I risultati che illustriamo, seppur da verificare su un campione più ampio, sono promettenti e sembrano confermare la caratteristica peculiare di questa tecnica ovvero che si basa sui principi cardine dell'attività cerebrale, autoregolazione, neuroplasticità ed apprendimento.

SUMMARY: Nonlinear dynamic neurofeedback: a new approach to the treatment of tinnitus by cerebral neuromodulation.

ALDO MESSINA, GIORGIO RAPONI, MARIANNA FRANCO, MICHELA MARIA DI NARDO

We provide the preliminary results of our multi-center research Palermo-Milan which aims to evaluate the effectiveness of a new therapeutic tool useful for patients suffering from tinnitus, the Non-Linear Dynamic Neurofeedback. This results in a neuromodulation of brain electrical activity, which we hypothesize is able to improve the perception of tinnitus and the psychophysical symptoms related to it. It is a kind of training that allows the brain to self-regulate its activity by optimizing it. To evaluate its effectiveness we are subjecting voluntary patients, diagnosed with tinnitus, to a series of Non-linear Dynamic Neurofeedback sessions, and we are collecting data from audiometric measurements and self-assessment questionnaires concerning the handicap caused by tinnitus, the level of pathological worry, depression, anxiety, stress and sleep quality. The results that we illustrate, even if to be verified on a larger sample, are promising and seem to confirm the peculiar characteristic of this technique, which is based on the cardinal principles of cerebral activity, self-regulation, neuroplasticity and learning.

KEY WORDS: Neurofeedback - tinnitus - THI.
Neurofeedback - tinnitus - THI.

Introduzione

L'obiettivo della ricerca è quello di proporre e offrire un nuovo strumento terapeutico utile ai pazienti che soffrono di acufene, valutando l'efficacia in tal senso di una nuova "apparecchiatura" in grado di creare una neuromodulazione dell'attività elettrica cerebrale ovvero il *Neurofeedback Dinamico Non Lineare*. Questa è in grado di migliorare non solo la percezione dell'acufene, ma anche i sintomi ad esso correlati, quali la depressione, l'ansia, lo stress ed i disturbi del sonno. L'ipotesi è che una serie di sedute di *neurofeedback* dinamico non lineare comporterà una diminuzione della percezione dell'acufene, portando anche ad un miglioramento dello stato psicofisico. L'acufene (*tinnitus*) viene definito inizialmente come "la percezione di un suono in assenza di una stimolazione sonora" (Jastreboff, 1991), successivamente

come "la percezione di un suono data esclusivamente da attività all'interno del sistema nervoso centrale in assenza di alcuna attività vibratoria, meccanica all'interno della coclea e non collegata ad alcuna stimolazione esterna di qualsiasi tipo" (Jastreboff, 1995). Vi è generale accordo nell'ammettere che, nella maggior parte dei casi, si tratti di una "percezione illusoria" analoga a quella che si verifica per il sistema somatosensoriale nel caso della percezione dell'arto fantasma negli amputati. Alla luce delle più recenti acquisizioni neurofisiologiche riguardanti la funzione uditiva, l'acufene può essere definito come "una dispercezione sensoriale delle vie uditive, inquadrabile nel campo delle allucinazioni, provocata da fenomeni neuroplastici con il coinvolgimento del sistema limbico, specie dell'amigdala" (A. Messina, 2017). Secondo una delle classificazioni più convincenti, in base alla patogenesi (Cuda, 2004), gli acufeni possono essere distinti in:

- *acufeni da deafferentazione*, acufeni caratterizzati da instabilità temporale, acufeni dipendenti e sensibilizzati dallo stimolo acustico
- *acufeni da modulazione cross-modale*, acufeni originati e

Specialista in Audiologia, Responsabile UO Audiologia, AOU Policlinico "Paolo Giaccone" Palermo
Autore per la corrispondenza: Aldo Messina, e-mail: aldo_odecon@libero.it

mantenuti dalle reazioni ossidative e immunologiche indotte da stress psicologico, acufeni psichiatrici.

Diversi studi hanno dimostrato la stretta associazione tra acufene e disturbi psicologici (Adoga et al., 2008; Harter et al., 2004; Reynolds et al., 2004; Londero et al., 2006), dimostrando che l'acufene causa angosce che portano a deterioramento del benessere psicologico e ostacolo al godimento quotidiano per le persone affette. Il 10-74% dei pazienti con acufene cronico soffre di disturbo depressivo e il 28-49% di sintomi d'ansia (Eun-Young J, Ji-Hyun Y, 2016). Tuttavia, ciò che resta ancora poco chiaro è se sia l'acufene a produrre disturbi psichici o se i disturbi psichici producano l'acufene. Gerhard A, et al. (2016) affermano che "l'Acufene sia meglio concettualizzato da una prospettiva biopsicosociale, in cui le variabili biologiche, psicologiche e sociali sono considerate per capire come e quando l'acufene diventa un problema". La domanda è se le persone con difficoltà di umore o affettive sono più vulnerabili agli acufeni o viceversa, cioè è l'acufene che provoca disturbi dell'umore (Eun-Young J, Ji-Hyun Y, 2016). Recentemente sono stati considerati i fattori psicologici non solo in termini di comorbidità degli acufeni, ma come meccanismi fondamentali che guidano il mantenimento degli acufeni. Ulteriore supporto per un ruolo dei fattori psicologici negli acufeni deriva dal successo delle terapie psicologiche che hanno come bersaglio l'ansia e le paure sull'acufene per rompere il circolo vizioso, riducendo così il rinforzo negativo del suono dell'acufene. In particolare, le terapie cognitivo-comportamentali sono state efficaci nel ridurre la consapevolezza e l'impatto degli acufeni sulla vita delle persone (Cima et al., 2012). Langguth et al. (2012) hanno recentemente proposto l'esistenza di tre reti funzionali di acufene: una rete di soccorso, una rete di attenzione e una rete di memoria. La rete di soccorso può essere scatenata da dolori, stimoli uditivi reali o fantasma o altre sensazioni (Langguth et al., 2012; Leaver et al., 2012) e include diverse strutture limbiche come l'amigdala, la corteccia cingolata anteriore, l'ippocampo, la corteccia orbitofrontale, e la corteccia insulare anteriore. La rete di attenzione, che rende il paziente "cosciente" degli stimoli uditivi fantasma, coinvolge la corteccia cingolata anteriore, la corteccia anteriore insulare, l'amigdala e l'ippocampo (Jastreboff, 1990; Moller, 2003; Lockwood et al., 1998; Shulman, 1995), mentre la rete di memoria, sebbene comprenda principalmente l'ippocampo e l'amigdala, è considerata essenziale per l'apprendimento e il condizionamento del comportamento delle minacce. Il coinvolgimento di queste reti non è sufficiente a spiegare lo sviluppo della percezione fantasma iniziale in sé, ma sono considerate essenziali per lo sviluppo dell'acufene cosciente e cronico e, possibilmente, delle sue complicanze. I risultati di una ricerca svolta da Krysta et al. (2016), indicano che i sintomi depressivi mediano il circolo vizioso del mantenimento degli acufeni: ciò suggerisce che i sintomi depressivi svolgono un ruolo chiave nel facilitare la natura cronica degli acufeni e possono sostenere l'insorgere e il continuo rinforzo dei due percorsi del "circolo vizioso" (acufene e depressione). Inoltre i pensieri depressivi possono indurre il suono ad assumere significati negativi, causando paura e ansia nelle persone con acufene cronico (Langguth et al., 2011). Inoltre i trattamenti noti per essere efficaci nel ripristinare il normale funzionamento in queste reti, come la terapia antidepressiva, la stimolazione magnetica transcranica e la terapia comportamentale cognitiva, hanno mostrato effetti positivi per alterare o alleviare i sintomi dell'acufene (Cima et al., 2012; Meeus et al., 2011; Vanneste & de Ridder, 2012).

Materiali e metodi

Stiamo sottoponendo, da circa un anno, un campione di pazienti con diagnosi di acufene ad un Training di Neurofeedback Dinamico Non Lineare. Questa metodologia, non invasiva e indolore, permette di ricavare informazioni sull'attività cerebrale di un individuo e consente al cervello di autoregolare la sua attività ottimizzandola, in modo da produrre cambiamenti e miglioramenti a livello neuro-cognitivo. Questa tecnica si appoggia sui seguenti tre principi che sorreggono l'attività del cervello: autoregolazione, neuroplasticità ed apprendimento. Secondo l'autoregolazione o omeostasi dinamica, come il corpo regola in continuazione i suoi parametri (la temperatura corporea, il tasso di glucosio, la pressione arteriosa, ecc.), così il cervello possiede anch'esso i suoi propri meccanismi di autoregolazione. Grazie alla neuroplasticità il cervello si modifica e si adatta continuamente all'ambiente circostante. Nel cervello ci sono evidentemente delle zone consacrate a funzioni specifiche, ma la ripartizione per aree funzionali può cambiare in caso di emergenza o di necessità (ad es., una persona che ha avuto un incidente ed ha perso la metà del suo cervello, è stata in grado di ricostruire le funzioni dei due emisferi nella zona non interessata dall'incidente). La plasticità del cervello rende possibili i cambiamenti organizzativi che permetteranno un miglior funzionamento. Inoltre il cervello è sempre alla ricerca di apprendimento, ed è sempre in grado di imparare, qualunque sia la sua condizione, e questo apprendimento porta a cambiamenti organizzativi che possono avere effetti in campi molto diversi e regolare altri sistemi del corpo perché il nostro cervello controlla indirettamente o direttamente tutti i sistemi. I neuroni si rinnovano se vengono stimolati, ed a tutte le età, e questa "ricrescita" fornisce il benessere. Nel Neurofeedback di seconda generazione sono operativi degli algoritmi che stabiliscono le regole per cui la variabilità è rilevata in patterns EEG che si manifestano in tempo reale e che indicano turbolenza o instabilità dell'attività elettrica corticale. Quando vengono rilevate dagli algoritmi una variabilità eccessiva o una diminuita complessità, indicanti che il Sistema Nervoso Centrale (SNC) è uscito dal suo range di attività ottimale, vengono attivati dei *feedback* che incoraggiano il cervello a "resettare" e, nel tempo, auto-correggersi. La ripetizione di questi *feedback*, spesso al di sotto della consapevolezza cosciente, fa tornare a punti di partenza migliori e sessione dopo sessione determina l'ottimizzazione del SNC in modo che i patterns disregolatori siano abbandonati e conseguentemente anche i sintomi (Alan Bachers, 2010). Durante una sessione di *Neurofeedback* Dinamico Non Lineare, il trainer applica dei sensori sulle orecchie e sulla teca cranica per analizzare l'attività elettrica del cervello del paziente, su tutta una gamma di frequenze che va da 0 a 42 Hz; questa gamma è analizzata in 8 sotto-sezioni, od intervalli di frequenza per ogni emisfero. Sedici intervalli sono dunque scannerizzati ed analizzati contemporaneamente ed il *feedback* può avere luogo su uno di qualsiasi di questi o su tutti nello stesso tempo. I sensori, che hanno solamente la funzione di recettori, vengono collegati ad un amplificatore che trasforma il segnale in modo che sia leggibile dal computer. Il training dura circa 33 minuti, durante i quali il paziente ascolta della musica dotato di cuffie. Il paziente è rilassato, non è richiesto alcuno sforzo mentale o una concentrazione intensa. Il software riceve in tempo reale l'elettroencefalogramma e ricerca dei segnali di errore o di incoerenza nel cervello che corrispondono solitamente ad una variazione

marcata ed improvvisa di ampiezza. Nel momento in cui questi errori o incoerenze vengono registrati, la musica si interrompe per una frazione di secondo. Il cervello, interrotto, va a ricercare la causa di questa interruzione. Il cervello non ama le interruzioni ma si aspetta un flusso continuo e, una volta rilevato qualcosa di inatteso, scatta la risposta di orientamento. L'evento inatteso è valutato come privo di pericolo, ma l'attività in corso è allora come sospesa ed il cervello può appropriarsi del *feedback* correggendosi immediatamente per stabilizzarsi nuovamente nella sua zona di confort. Le successive interruzioni generano altrettante correzioni neuronali. Delle nuove connessioni sinaptiche si stabiliscono sostituendo quelle carenti. Seduta dopo seduta, queste centinaia e poi migliaia di micro riorganizzazioni favoriscono un migliore funzionamento del sistema nervoso del paziente. Ogni sessione è unica e irripetibile, perché il sistema si adatta ad ogni cervello ed al suo stato particolare in quel momento. La popolazione in studio consiste di pazienti uomini e donne di età compresa tra i 18 ed i 75 anni, con una storia clinica di acufene. La ricerca è tutt'ora in corso e fa parte di uno studio multicentrico che prevede la partecipazione del Dipartimento di Audiologia dell'Ospedale Universitario "Paolo Giaccone" di Palermo, diretto dal Dott. Aldo Messina e dell'ambulatorio otoneurologico di Milano del Dott. Giorgio Raponi. Stiamo raccogliendo dati dalle misurazioni audiometriche e dai questionari di autovalutazione THI, PSWQ, DASS21 e PSQI in questi tempi: T0 (prima del training "sham" che stabilisce il valore di controllo-baseline), T1 (dopo il training "sham" e prima del training standard), T2 (dopo 10 sessioni standard) e T3 (dopo 20 sessioni standard). Il THI (Newman, Jacobson e Spitzer, 1996) si articola su 5 classi: SCARSO (punteggio 0-16), LIEVE (punteggio 18-36), MODERATO (punteggio 38-56), GRAVE (punteggio 58-76), CATASTROFICO (punteggio 78-100). Il PSWQ (Meyer, Miller, Metzger e Borkovec, 1990) contiene 16 item, i quali non fanno riferimento al contenuto delle preoccupazioni del soggetto, ma a caratteristiche del fatto in se stesso del preoccuparsi indipendentemente dal perché. Il PSWQ è una misura di tratto: riguarda l'abitudine di preoccuparsi in genere indipendentemente dai momenti temporali, indipendentemente dalle situazioni. La preoccupazione è misurata su quattro livelli: MOLTO BASSO (punteggio 0-16), BASSO (punteggio 17-37), MODERATO (punteggio 38-59), ELEVATO (punteggio 60-80). Il DASS (Lovibond & Lovibond, 1995) è nella versione ridotta con 21 item, sui tre aspetti depressione, ansia e stress. Per ciascun aspetto la valutazione è codificata con 5 classi: NORMALE (punteggio: depressione 0-4, ansia 0-3,

stress 0-7), LIEVE (punteggio: depressione 5-6, ansia 4-5, stress 8-9), MODERATO (punteggio: depressione 7-10, ansia 6-7, stress 10-12), GRAVE (punteggio: depressione 11-13, ansia 8-9, stress 13-16), MOLTO GRAVE (punteggio: depressione 14+, ansia 10+, stress 17+). Infine il questionario PSQI indica disturbi del sonno se il punteggio risultante è uguale o maggiore di 5.

Risultati

I risultati qui esposti fanno riferimento al campione parziale reclutato fino a fine maggio 2018 nei due siti di Palermo e Milano. Sul totale dei 45 pazienti reclutati, il 58% è di sesso maschile e l'età è compresa tra i 23 ed i 75 anni.

Il campione dichiara in media un handicap moderato (punteggio THI medio = 51):

Tabella 1 - Distribuzione del punteggio THI al tempo T0 nel campione parziale reclutato fino a fine maggio 2018.

| Classe THI (handicap provocato dall'acufene) | 100% = 45 Pazienti al tempo T0 |
|--|--------------------------------|
| Grado 1 Scarso | 2% |
| Grado 2 Lieve | 27% |
| Grado 3 Moderato | 31% |
| Grado 4 Grave | 24% |
| Grado 5 Catastrofico | 16% |

La tendenza alla preoccupazione patologica è in media moderata (punteggio PSWQ medio = 49):

Tabella 2 - Distribuzione del punteggio PSWQ al tempo T0 nel campione parziale reclutato fino a fine maggio 2018.

| Classe PSWQ (livello di preoccupazione) | 100% = 45 Pazienti al tempo T0 |
|---|--------------------------------|
| Molto Basso | 0% |
| Basso | 20% |
| Moderato | 64% |
| Elevato | 16% |

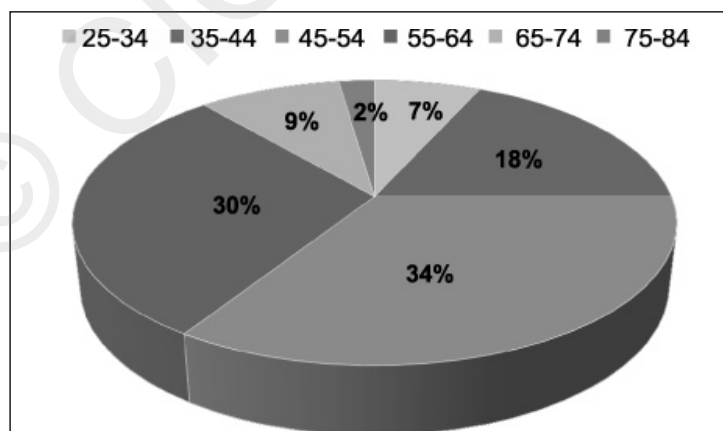


Figura 1 - Distribuzione dell'età (in anni compiuti) nel campione parziale reclutato fino a fine maggio 2018.

Inoltre sulla base del questionario DASS21, risultano in media un livello di depressione lieve (punteggio medio = 6), un livello di ansia moderato (punteggio medio = 6) ed un livello di stress lieve (punteggio medio = 9):

Tabella 3 - Distribuzione del punteggio DASS Depressione al tempo T0 nel campione parziale reclutato fino a fine maggio 2018.

| Classe DASS (livello di depressione) | 100% = 45 Pazienti al tempo T0 |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| Normale | 42% |
| Lieve | 18% |
| Moderato | 20% |
| Grave | 11% |
| Molto Grave | 9% |

Tabella 4 - Distribuzione del punteggio DASS Ansia al tempo T0 nel campione parziale reclutato fino a fine maggio 2018.

| Classe DASS (livello di ansia) | 100% = 45 Pazienti al tempo T0 |
|--------------------------------|--------------------------------|
| Normale | 33% |
| Lieve | 29% |
| Moderato | 13% |
| Grave | 9% |
| Molto Grave | 16% |

Tabella 5 - Distribuzione del punteggio DASS Stress al tempo T0 nel campione parziale reclutato fino a fine maggio 2018.

| Classe DASS (livello di stress) | 100% = 45 pazienti al tempo T0 |
|---------------------------------|--------------------------------|
| Normale | 56% |
| Lieve | 7% |
| Moderato | 9% |
| Grave | 20% |
| Molto Grave | 9% |

Infine la *qualità del sonno* è scarsa (punteggio ≥ 5) per il 77% dei pazienti.

Dei 45 pazienti reclutati, 29 hanno concluso il training ed hanno compilato tutti i questionari.

Tabella 6 - Variazione in % del punteggio medio THI vs T0.

| T1 | T2 | T3 |
|------|------|------|
| -12% | -17% | -17% |

Nota: Data la numerosità ancora ridotta del campione non è verificata la significativà statistica delle differenze tra il punteggio medio ai tempi T1, T2 e T3 vs T0.

Tabella 7- Variazione in % del punteggio medio PSWQ vs T0.

| T1 | T2 | T3 |
|-----|-----|-----|
| -3% | -4% | -4% |

Nota: Data la numerosità ancora ridotta del campione non è verificata la significativà statistica delle differenze tra il punteggio medio ai tempi T1, T2 e T3 vs T0.

Tabella 8 - Variazione in % del punteggio medio PSQI vs T0.

| T1 | T2 | T3 |
|------|------|------|
| -17% | -22% | -26% |

Tabella 9 - Variazione in % del punteggio medio DASS Depressione vs T0.

| T1 | T2 | T3 |
|------|------|------|
| -13% | -51% | -56% |

Nota: Data la numerosità ancora ridotta del campione non è verificata la significativà statistica delle differenze tra il punteggio medio ai tempi T1, T2 e T3 vs T0.

Tabella 10 - Variazione in % del punteggio medio DASS Ansia vs T0.

| T1 | T2 | T3 |
|------|------|------|
| -16% | -55% | -57% |

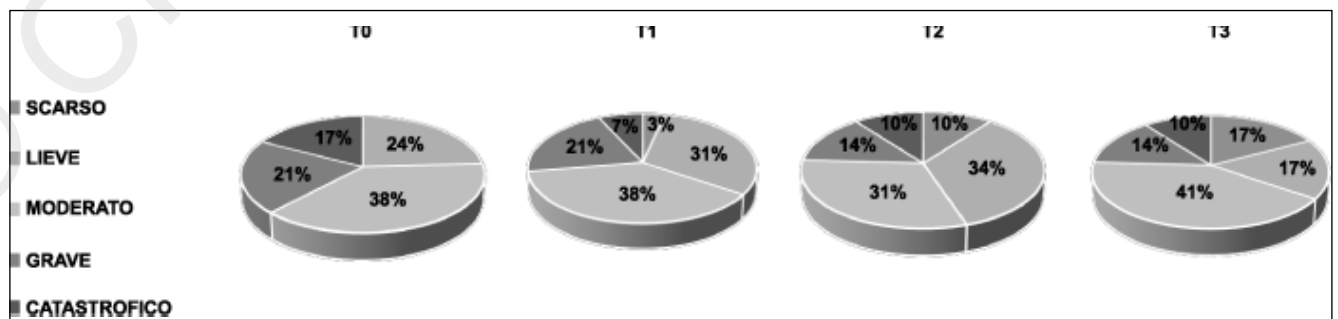


Figura 2 - Distribuzione del punteggio THI nel campione parziale che ha concluso il ciclo di *neurofeedback* dinamico non lineare entro fine maggio 2018: confronto tra i tempi T0, T1, T2 e T3.

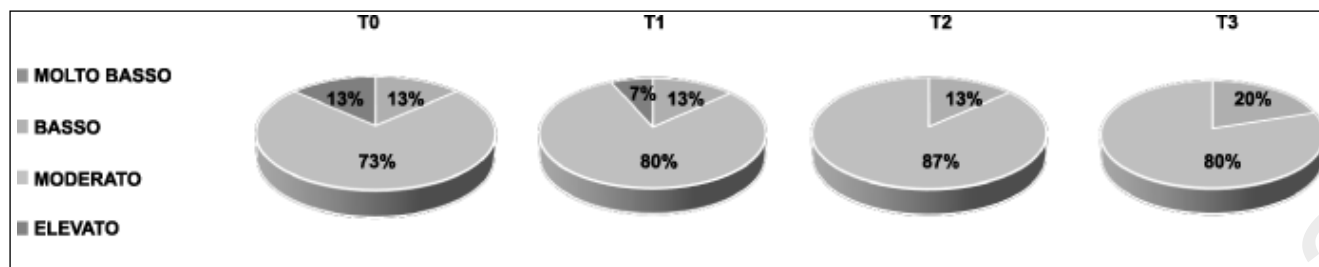


Figura 3 - Distribuzione del punteggio PSWQ nel campione parziale che ha concluso il ciclo di *neurofeedback* dinamico non lineare entro fine maggio 2018: confronto tra i tempi T0, T1, T2 e T3.

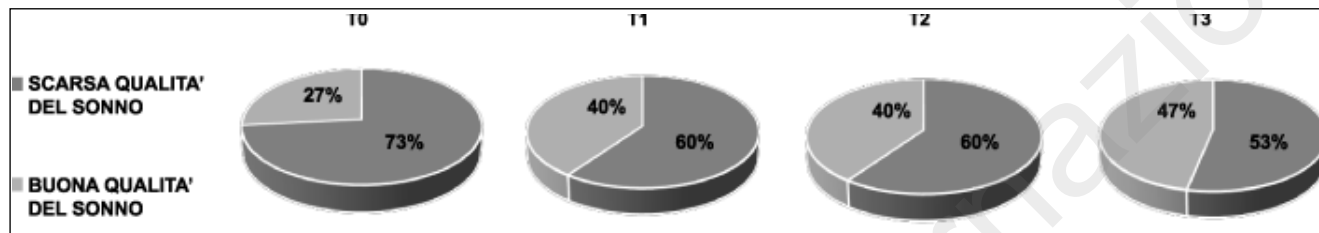


Figura 4 - Distribuzione del punteggio PSQI nel campione parziale che ha concluso il ciclo di *neurofeedback* dinamico non lineare entro fine maggio 2018: confronto tra i tempi T0, T1, T2 e T3.

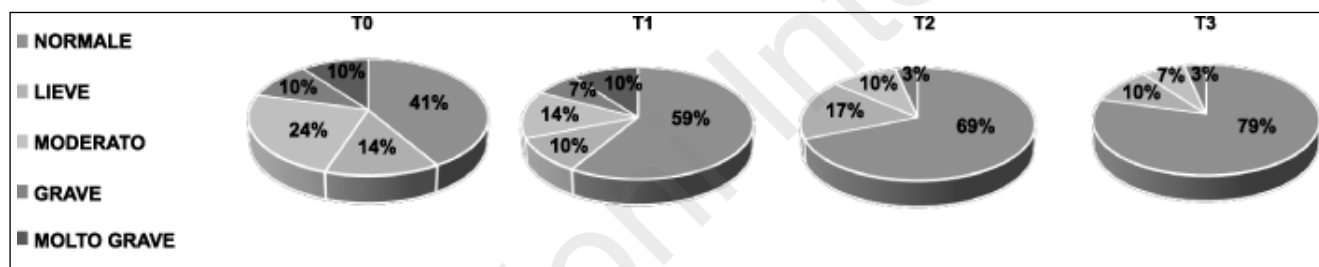


Figura 5 - Distribuzione del punteggio DASS Depressione nel campione parziale che ha concluso il ciclo di *neurofeedback* dinamico non lineare entro fine maggio 2018: confronto tra i tempi T0, T1, T2 e T3.

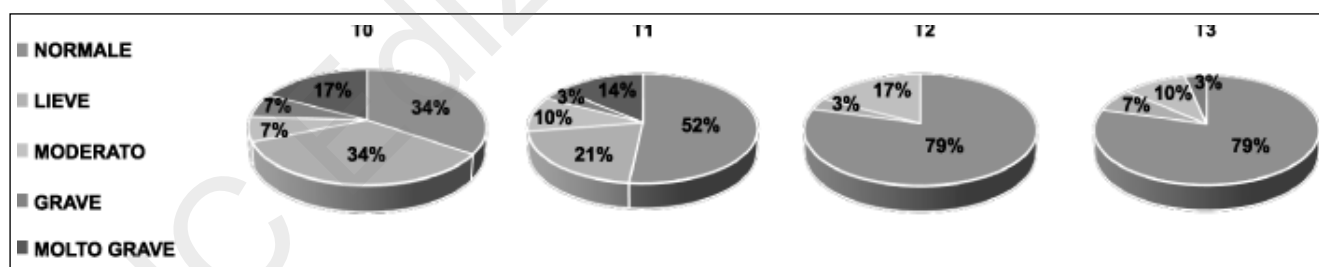


Figura 6 - Distribuzione del punteggio DASS Ansia nel campione parziale che ha concluso il ciclo di *neurofeedback* dinamico non lineare entro fine maggio 2018: confronto tra i tempi T0, T1, T2 e T3.

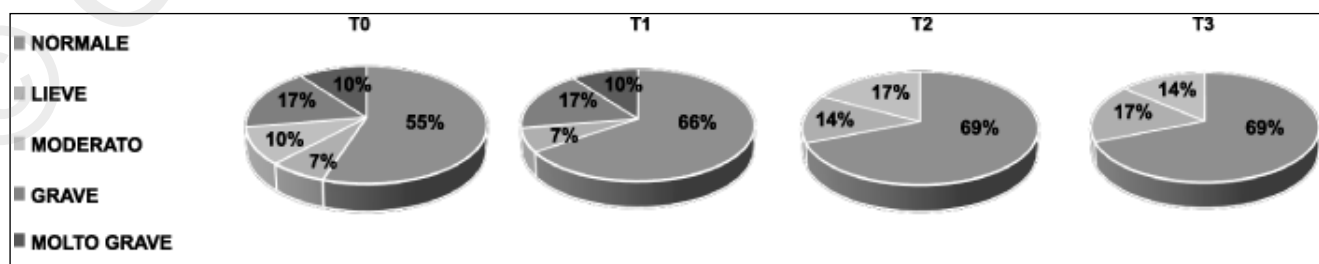


Figura 7 - Distribuzione del punteggio DASS Stress nel campione parziale che ha concluso il ciclo di *neurofeedback* dinamico non lineare entro fine maggio 2018: confronto tra i tempi T0, T1, T2 e T3.

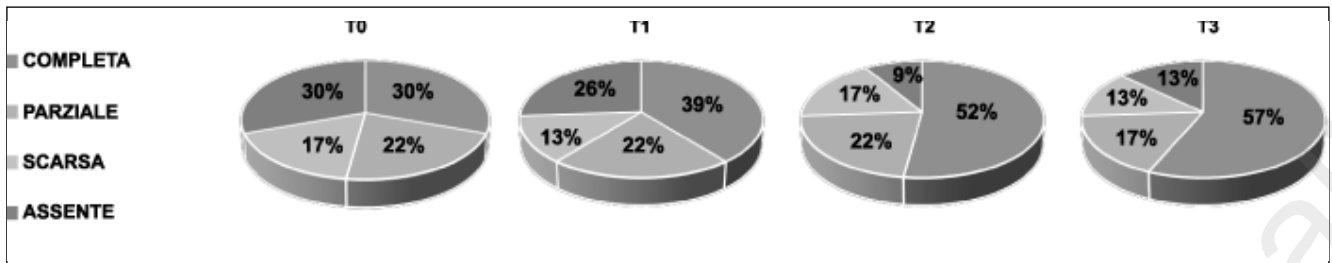


Figura 8 - Distribuzione dell'Inibizione Residua (il "residuo" dell'acufene dopo aver somministrato un tono di mascheramento per un minuto) nel campione parziale che ha concluso il ciclo di *neurofeedback* dinamico non lineare entro fine maggio 2018: confronto tra i tempi T0, T1, T2 e T3.

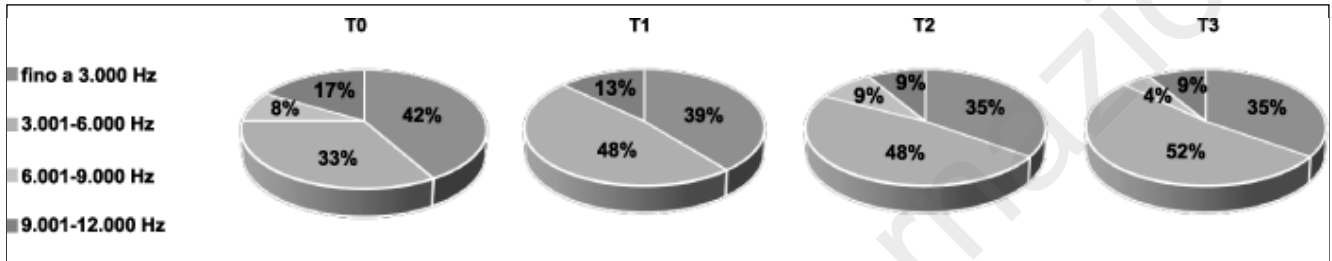


Figura 9 - Distribuzione dell'intensità del Pitch nel campione parziale che ha concluso il ciclo di *neurofeedback* dinamico non lineare entro fine maggio 2018: confronto tra i tempi T0, T1, T2 e T3.

Tabella 11 - Variazione in % del punteggio medio DASS Stress vs T0.

| T1 | T2 | T3 |
|------|------|------|
| -10% | -31% | -35% |

Nota: Data la numerosità ancora ridotta del campione non è verificata la significatività statistica delle differenze tra il punteggio medio ai tempi T1, T2 e T3 vs T0.

Tabella 12 - Variazione in % dell'Acufenometria Media (media delle frequenze da 250Hz a 8.000Hz e media dell'orecchio destro e dell'orecchio sinistro in caso di acufene bilaterale) vs T0.

| T1 | T2 | T3 |
|------|------|------|
| -12% | -17% | -19% |

Nota: Data la numerosità ancora ridotta del campione non è verificata la significatività statistica delle differenze tra il punteggio medio ai tempi T1, T2 e T3 vs T0.

Conclusioni

Lo studio che abbiamo intrapreso con il *neurofeedback* dinamico non lineare NeurOptimal® rappresenta, secondo i dati su esposti, un valido contributo per il campione esaminato di pazienti acufenopatici. L'effetto positivo che il *neurofeedback* riesce ad esercitare sui pazienti acufenopatici risiede nella sua capacità di ridurre la percezione dell'acufene e l'attenzione paradossa su di esso, aspetti che rappresentano il nodo cruciale del trattamento di questo disturbo. Pertanto il *neurofeedback* dinamico non lineare può considerarsi in affiancamento o in qualche caso sostitutivo della TRT soprattutto nei normoacusici, poiché la finalità del trattamento è sovrapponibile alla TRT pur con un meccanismo di azione completamente diverso che si basa sulla modulazione dell'attività cerebrale piuttosto che sulla modulazione sonora del

tinnitus. Questo studio è per ora preliminare, ma i risultati incoraggianti che ci ha fornito ci stimolano ad aumentare la numerosità campionaria che sarà di supporto per giungere ad una significatività statistica dei risultati. Uno studio ulteriore si focalizzerà poi sui *cluster* individuati sulla base della classificazione secondo Cuda (2004), soprattutto in riferimento alle categorie "acufeni da deafferentazione", "acufeni da modulazione cross-modale" e "acufeni da stress psicologico". Ringraziamo la Società S.I.N.D. NEUROTITO SRL SB ed il suo Socio Fondatore Francesco Lanza, che hanno sostenuto questo protocollo di ricerca fin dalla sua ideazione, svolgendo un importante ruolo di intermediazione con lo "Zengar Institute" proprietario di NeurOptimal®.

Bibliografia

- Adoga AA, Obindo JT. The Association Between Tinnitus and Mental Illness. Intech. 2013.
- Ambrosetti U, Fagnani E, Ambrosoli M. L'acufene e l'orecchio. In: L Del Bo (Ed.). 2009.
- Baguley DM, Andersson G, McKenna L, McFerran DJ. Tinnitus: A multidisciplinary approach, II Ed. Chichester, UK: Wiley. 2013.
- Cima RF, Maes IH, Joore MA, Scheyen DJ, Refaie El A, Baguley DM, Antenuis LJ, Van Breukelen GJ, Vlaeyen JW. Specialised treatment based on cognitive behavior therapy versus care of tinnitus: a randomised controlled trial. Lancet. 2012;379:1951-1959.
- Cuda D. Epidemiologia e classificazione degli acufeni. In "Acufeni: diagnosi e terapia" di Cuda D. Quaderni monografici di aggiornamento. A, OOI. 2004;41-50.
- Del Bo L. Acufeni. Cause, diagnosi, terapie. Milano: Tecniche nuove. 2016;3-21.
- Eun-Young J, Ji-Hyun Y. The role of Psychological Factors in Tinnitus. Hanyang Medical Review. 2016;36:92-98.
- Gerhard A, Hesser H, McKenna L. Psychological Mechanisms and Tinnitus. In: Tinnitus. Clinical and Research Perspectives. Baguley DM, Fagelson M, San Diego, Plural Publishing. 2016.
- Hallam RS, Rachman S, Hinchcliffe R. Psychological aspects of tinnitus. In: "Rachman". 1984.
- Hear Res. 2016 Apr;334:37-48.

- Husain FT. Neural networks of tinnitus in Humans: elucidating severity and habituation. 2016.
- Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): Mechanisms of generation and perception. *Neuroscience research*. 1990;8(4):221-254.
- Kraus KS, Canlon B. Neuronal Connective and interaction between the auditory and limbic systems. Effect of noise and tinnitus. *Hear. Res*. 2012;88:34-46.
- Krysta J Trevis, Neil M McLachlan, Sarah J Wilson. "Psychological mediators oggi chronic tinnitus: The critical role of depression in *Journal of Affective Disorders*". 2016;234-240.
- Lagguth B, Landgrebe M, Kleinjung T, Sand GP, Hajak G. Tinnitus and depression. 2011.
- Langguth B, Schecklmann M, Lehner A, et al. "Neuroimaging and neuromodulation: complementary approaches for identifying The neuronal correlates of tinnitus. *Front. Syst. Neurosci*. 2012;6:15.
- Langguth B, Schecklmann M, Lehner A. Neuroimaging and neuromodulation: complementary approaches for identifying the neuronal correlates of tinnitus. *Front Syst Neurosci* 2012;6:15.
- Lovibond SH, Lovibond PE. *Manual for the Depression Anxiety & Stress Scales* (Second edition) Psychology Foundation. 1995.
- Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, Barkaoc TD. Development and validation of the Penn state Worry Questionnaire. *Behavior Research and Therapy*. 1990;21:487-496.
- Moller AR. "Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngol. Clin. N. Am*. 2003;36:249-266.
- Monti JM, Monti D. Sleep disturbance in generalized anxiety disorder and its treatment. 2000;263-276.
- Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the tinnitus handicap inventory. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122(2):143-148.
- Pascale V. *Neurofeedback: Tools, Methods and Applications*. 2017.
- Rachman S. (Ed.), *Contributions to medical psychology*. Oxford, U.K. 1990;31-53.
- Sanchez L. The epidemiology of Tinnitus. *Audiological Med*. 2004;2:8-17.
- Storb SH, Strahl HM. Cognitive Group Therapy for Tinnitus-a Retrospective Study of their Efficacy. *Latyngo Rhino Otol*. 2006;85(7):506-511.
- Torriceili L. Aspetti psicologici degli acufeni. In "Acufeni: Diagnosi e Terapia" di Cuda D. TorGraf. 2004.
- World J Biol Psychiatry. 2011 Oct;12(7):489-500.