

CONTROVÉRSIAS SOBRE A FISIOLOGIA DO ZUMBIDO

Tanit Ganz Sanchez, Médica Assistente e Doutoranda do Curso de Pós-Graduação em Otorrinolaringologia do HCFMUSP.

Adriane Jurck Zonato, Médica Residente da Disciplina de Clínica Otorrinolaringológica do HCFMUSP.

Roseli Saraiva Moreira Bittar, Médica Assistente do HCFMUSP, Doutora em Otorrinolaringologia pela FMUSP.

Ricardo Ferreira Bento, Professor Associado da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP.

Trabalho realizado na Disciplina de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:

CEDA0 - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - sala 6021 - 6º andar - Cerqueira César - São Paulo - SP - CEP 05403-000

INTRODUÇÃO

Afetando cerca de 40 milhões de pessoas, tanto nos Estados Unidos¹ como na Inglaterra², o zumbido severo é considerado o terceiro pior problema que pode acometer o ser humano. Em sua forma severa, que corresponde a 20% dos casos, o zumbido só perde para a dor e a tontura intensas e intratáveis, segundo pesquisa realizada pela Public Health Agency of America, em 1984/85. Todas as demais ameaças, como câncer, paralisias, cegueira e surdez aparecem posteriormente na lista. Assim, o zumbido torna-se muitas vezes problema debilitante, impedindo a vida normal e, em alguns casos, podendo até precipitar o suicídio¹.

Na maioria dos casos, o zumbido é percepção auditiva fantasma, percebida exclusivamente pelo paciente. Essa característica subjetiva dificulta as pesquisas, limitando as condições de investigação de sua fisiopatologia. Outras dificuldades responsáveis pela escassez de dados definidos sobre o zumbido são:

- necessidade de investigação de várias possibilidades etiológicas, uma vez que o zumbido é sintoma e não doença;
- incapacidade de mensurá-lo objetivamente;
- dificuldade de obtenção de modelo experimental fidedigno;
- flutuações que podem ocorrer com estados emocionais diversos, entre outras.

Talvez desanimados por tais dificuldades, alguns otorrinolaringologistas não dão a devida importância ao

paciente, dizendo-lhe frases como "nada pode ser feito" ou "você vai ter que aprender a conviver com isso", sem imaginar as prováveis conseqüências negativas. E também, a insuficiência de descrições sobre o assunto, mesmo em livros-texto da especialidade, faz com que o profissional, muitas vezes, sinta-se despreparado para essa tarefa, apresentando dificuldades em lidar com o paciente portador de zumbido.

Deste modo, torna-se necessária uma atitude positiva dos profissionais, a fim de poder proporcionar algum grau de alívio ao paciente com zumbido. Para isso, é fundamental conhecer algumas das teorias envolvendo a origem, a detecção e a percepção do zumbido, assim como as controvérsias existentes a seu respeito.

CONCEITO ATUAL

O zumbido tem sido associado predominantemente com problemas da cóclea ou do nervo auditivo. Até recentemente, as teorias existentes consideravam o zumbido originário da cóclea, e as vias auditivas seriam apenas cabos de transmissão até o córtex auditivo. Sob o ponto de vista neurofisiológico, o zumbido surge como resultado de interação dinâmica de alguns centros do sistema nervoso (incluindo vias auditivas e não auditivas) e do sistema límbico⁴. Assim, apesar de muitos casos estarem relacionados a alguma causa inicialmente coclear, esta causa não é de fundamental importância na determinação do zumbido, agindo apenas como gatilho da avalanche de processos dentro do sistema nervoso, os quais resultarão no zumbido.

...o zumbido
severo é
considerado o
terceiro pior
problema que
pode acometer o
ser humano.

Analogia propícia pode ser feita com a origem de um rio congelado: a primavera é necessária para dar início ao degelo, porém o rio cresce durante seu próprio curso a medida que muitas outras fontes de água aumentam seu volume, em combinação com a primavera. O mesmo é válido para o zumbido, onde a cóclea representa o gatilho do processo, através de várias possibilidades que serão vistas a seguir. Isto causa desequilíbrio nas vias inferiores do sistema auditivo, resultando em atividade neuronal anormal, mais adiante realçada pelo sistema nervoso, e finalmente percebida como zumbido^{4,5}.

VISÃO NEURO-FISIOLOGICA DO ZUMBIDO

O processo pelo qual o zumbido aparece pode ser dividido em três etapas: **geração, detecção e percepção**. A geração freqüentemente ocorre nas vias periféricas (podendo ocorrer também nas vias centrais) e, na maioria dos casos, está associada a doenças da cóclea e do nervo coclear; a detecção ocorre a nível dos centros subcorticais e baseia-se em padrão de reconhecimento; por fim, a percepção ocorre no córtex auditivo com significativa participação do sistema límbico, do córtex pré-frontal e de outras áreas corticais.⁴

A. Geração do zumbido

Várias hipóteses têm sido descritas propondo origem neurossensorial para o zumbido, sem que nenhuma tenha sido comprovada até o momento. Há consenso que o zumbido é atividade neural aberrante dentro das vias auditivas e que esta atividade é erroneamente interpretada como som nos centros auditivos⁴. Entretanto, vários são os mecanismos que tentam explicar a origem do zumbido.

A criação de sinal anormal que, em cascata de eventos, produzirá a percepção do zumbido, pode depender de uma série de diferentes mecanismos e suas interações, sendo alguns destes mecanismos descritos a seguir:

1. Emissão Otoacústica Espontânea

Foi sugerido o envolvimento dos processos ativos da cóclea na geração do zumbido. Entretanto, várias análises de indivíduos com zumbido revelaram que há pouca ou nenhuma correlação entre as características do zumbido e as emissões otoacústicas espontâneas, sendo que esta correlação ocorre apenas em pequena porcentagem, estimada em 4% dos casos. Talvez possa haver alguma relação dos processos ativos na geração do zumbido, porém de modo mais complexo do que o descrito até o momento.⁴

2. Dano Desproporcional entre as Células Ciliadas Internas e Externas

Situações traumáticas ao ouvido, como exposição ao ruído ou drogas ototóxicas, causam alteração da estrutura da cóclea começando por lesar a membrana basilar na região de altas freqüências, com alteração primeiramente das CCE e, posteriormente, das CCI. Na membrana basilar danificada, há áreas com total lesão das CCE e CCI, assim como regiões com lesão apenas das CCE, enquanto as CCI permanecem intactas. Esta última é a área de particular interesse na geração do zumbido.

Em relação ao sistema aferente, Stypulkowski⁶ propõe que a membrana basilar, na ausência de acoplamento dos cílios por lesão das CCE, possa fazer movimentos contráteis de maior amplitude e que a membrana tectória sofreria desabamento parcial, de modo que a distância resultante entre ambas fosse suficiente para aproximar os cílios das CCI da membrana tectória, promovendo despolarização tônica das CCI, com conseqüente atividade anormal nas fibras aferentes.

Quanto ao sistema eferente, Hazell⁷ propõe que as aferências das CCE informam os centros superiores de sua posição em relação à membrana tectória e as eferências dessas células regulam o seu comprimento após processamento das informações aferentes. Como o impulso eferente inibidor é resultante da somatória de impulsos aferentes, ocorre diminuição da eferência, uma vez que há CCE que não responde ao estímulo sonoro. Assim, como uma fibra eferente inerva cerca de 100 CCE, essa diminuição de inibição pode afetar áreas da membrana basilar em que as CCE estão normais, fazendo-as contrair livremente e estimular as CCI dessas regiões. Essa

atividade poderia ser responsável pelo zumbido (Figuras 1 e 2).

...o zumbido surge como resultado da interação dinâmica de alguns centros do sistema nervoso e do sistema límbico.

Esquema representativo das áreas comprometidas da cóclea

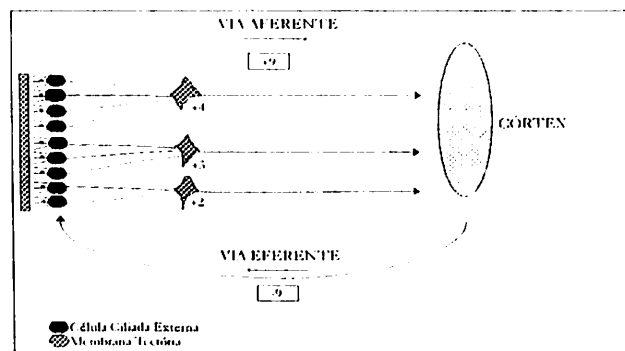


Figura 1 (ouvido normal): o estímulo corresponde a nove células estimuladas (somatória +9). A inibição da contração celular vem modulada em -9 para cada célula.

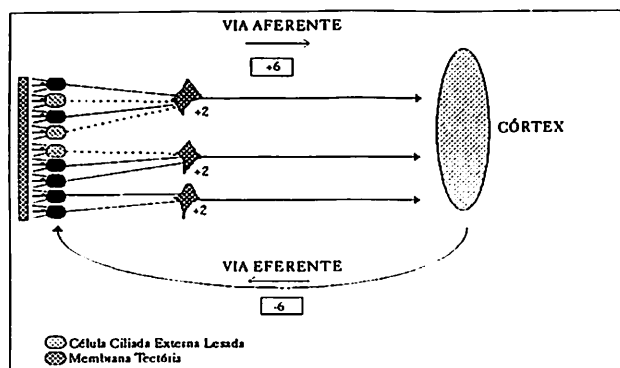


Figura 2 (ouvido lesado): a somatória do estímulo é de +6 porque há células lesadas. A inibição da contração espontânea das células normais é menor, havendo maior atividade destas células, o que predisporia ao zumbido.

Alguns mistérios do zumbido poderiam ser explicados por aspectos como: 1) a frequência do zumbido geralmente estar localizada próxima à região de perda auditiva na audiometria, sendo esta situação frequentemente observada na prática clínica^{7,8}; 2) pacientes com a mesma perda auditiva na audiometria podem ou não apresentar zumbido, uma vez que a extensão da lesão de CCE e CCI pode ser diferente em cada indivíduo; 3) os mecanismos relacionados com o TTS (*temporary threshold shift*) após exposição ao ruído, situação em que ocorrem alterações iniciais apenas nos cílios das CCE; 4) a ocorrência de zumbido em pacientes sem perda auditiva poderia ser explicada como dano difuso de até 30% das CCE em toda a espiral da cóclea, sem comprometimento do limiar auditivo⁹. Assim, paciente com dano apenas das CCE e com CCI intactas não apresentará perda auditiva, mas poderá apresentar zumbido com frequência próxima à que corresponde ao local de lesão na cóclea.

3. Envolvimento do Cálcio na Disfunção Coclear

Mudanças na concentração de cálcio na perilinfa ou dentro das células ciliadas são responsáveis por diversificação de disfunções cocleares. Segundo experimentos animais realizados por Jastreboff, ficou demonstrada a importância da homeostasia de cálcio na geração do zumbido, assim como a possibilidade do uso de bloqueadores dos canais de cálcio para o alívio do zumbido⁴.

Há vários mecanismos possíveis que sugerem a influência do cálcio na transdução da cóclea:

- Posição da membrana tectórica: a diminuição do cálcio intracoclear pode causar rápido edema da membrana tectórica por aumento na sua permeabilidade, assim como aumento no diâmetro das CCE, com diminuição do seu comprimento, alterando a distância entre os cílios e a membrana tectórica¹⁰.
- Canais de potássio cálcio-dependentes: a

diminuição de cálcio altera a capacidade de despolarização das células ciliadas por interferir na regulação do potássio intracelular¹¹.

- Contrações ciliares: a diminuição intracelular de cálcio na raiz dos cílios acarreta alteração na sua mobilidade, interferindo nas contrações dos mesmos^{12,13,14}.
- Contrações lentas das CCE: o cálcio não é crucial para as contrações rápidas das CCE, porém é fundamental em suas contrações lentas. Desta forma, a diminuição do cálcio altera as contrações lentas, acarretando excesso de contrações rápidas que podem ser percebidas como zumbido^{15,16,17,18}.
- Liberação de neurotransmissores das células ciliadas: a diminuição dos níveis de cálcio aumenta a atividade espontânea do VIII^o par, enquanto a atividade evocada diminui. Para níveis baixos de cálcio, a atividade evocada pode até ser abolida, enquanto que a atividade espontânea vai permanecer estável. Isso favorece a existência de mecanismos parcialmente independentes na liberação de mediadores para as atividades espontâneas e evocadas de modo diferente, mas ambos na dependência do cálcio^{19,20,21,22,23}.

O processo de envelhecimento parece estar relacionado a alterações na homeostasia do cálcio, resultando na modificação da permeabilidade das membranas ao íon e em distúrbios de seu metabolismo. Perda auditiva e zumbido afetam aproximadamente 1/3 da população acima de 65 anos, muitas vezes alterando seus padrões de vida⁴. Apesar de haver descrições de experimentos em animais mostrando alteração anatômica e fisiológica da audição, nenhuma teoria até o momento demonstrou o porquê do idoso apresentar alta incidência de problemas vestibulares e de zumbido, exceto em associações com drogas ototóxicas e exposição prolongada ao ruído. Jastreboff propõe que distúrbios no metabolismo e disfunção dos canais de cálcio, decorrentes do envelhecimento, devem afetar a função coclear, aumentando a atividade espontânea das

fibras do nervo auditivo, podendo inclusive exacerbar a severidade do zumbido que já existia devido a outros mecanismos⁴.

Os salicilatos são sabidamente responsáveis por hipoacusia e zumbido^{1,24} e também promovem diminuição dos níveis de cálcio no soro, líquor e na perilinfa^{25,26,27,28,29,30}. Em estudo publicado sobre a toxicidade dos salicilatos em pessoas de várias idades, demonstrou-se que indivíduos idosos são mais susceptíveis aos efeitos destes fármacos e que pequenas doses já são suficientes para indução do zumbido³¹.

4. "Cross-talk" entre as Fibras do VIII^o Par e as Células Ciliadas

Moller³² postulou que o zumbido é baseado na

...ficou demonstrado a importância da homeostasia de cálcio na geração do zumbido...

ocorrência de "cross-talk" entre as fibras nervosas desmielinizadas, pela falta de isolamento elétrico entre elas, com o surgimento de "curto-circuito" entre as mesmas. Essa perda do isolamento elétrico pode ocorrer devido à síndrome de compressão vascular dentro do CAI, neuroma do acústico ou outra patologia retrococlear, resultando em aumento da atividade espontânea de diferentes fibras⁴.

5. Hiperatividade das Vias Auditivas

Sabe-se que o sistema nervoso central compensa a diminuição de determinado estímulo através do aumento na sensibilidade dos centros envolvidos nesta percepção. A função do sistema nervoso central é orientar a homeostasia através de excitação ou inibição, interagindo em todos os níveis. A total ausência de determinado estímulo deve resultar em atividade anormal dos centros nervosos envolvidos no processamento destas informações⁴. Para melhor compreensão, um paralelo pode ser traçado entre o indivíduo que entra em local totalmente escuro, podendo ter sensações luminosas na retina pela privação do estímulo visual e o indivíduo que entra em ambiente acusticamente isolado e tem a sensação de estímulos auditivos. A ausência de som resultaria em aumento da sensibilidade dos núcleos cocleares a qualquer estímulo, incluindo a atividade espontânea, resultando na percepção de zumbido⁴. Através do estímulo cerebral com constantes sons fracos (como ocorre na habituação), o cérebro passa a não necessitar mais de aferência e, então, reduz sua sensibilidade com conseqüente diminuição do padrão de incômodo do zumbido. Situações que envolvem ansiedade tendem a aumentar a sensibilidade cerebral, fato a ser considerado no tratamento do zumbido³³.

B. Detecção do zumbido

Princípios de neurofisiologia mostram que o processo de detecção do zumbido ocorre a nível subcortical, onde a habilidade do sistema auditivo central permite que sons importantes sejam detectados, enquanto ruídos ambientais são ignorados. Situação diária e prática que exemplifica este mecanismo é a nossa habilidade em detectar e interpretar sons agradáveis de nossa língua natal, mesmo na presença de ruído ambiental, enquanto sons claros de uma língua estrangeira são difíceis de classificar e são simplesmente ignorados. Desta mesma forma, mesmo em ambiente ruidoso, é possível perceber o que a pessoa ao lado está falando e ignorar os ruídos ambientais⁴.

No caso do zumbido, uma vez que o padrão anormal da atividade neuronal é detectado e classificado, ele pode ser persistente. A neurofisiologia explica que este padrão de reconhecimento do zumbido pode ser mudado através da exposição do paciente a baixos níveis de ruído branco por longo período de tempo. O ruído branco pode interferir no padrão de reconhecimento do zumbido,

tornando mais difícil separar o sinal do zumbido da atividade neuronal, de forma que este padrão de sinal não mais seja reconhecido depois de determinado tempo, facilitando o processo de habituação³⁴.

A plasticidade do sistema auditivo tem sido claramente demonstrada, sabendo-se que diminuição temporária de estímulos auditivos resulta em aumento da sensibilidade dos neurônios dentro dos centros subcortais. Se uma pessoa com audição normal é privada de estímulos sonoros numa câmara isolada, experimenta aumento da sua sensibilidade auditiva, passando a escutar sons extremamente baixos e freqüentemente a presença de zumbido. A importância destes achados e o conhecimento do envolvimento subcortical no desenvolvimento do zumbido permite deduzir que, em certos casos, o zumbido se deve a ganho aumentado dentro dos centros subcortais do sistema auditivo. Desta forma, poder-se-ia pensar em método de diminuição deste ganho para tratar o zumbido³⁴. Ramificação desta hipótese permite pensar que a hiperacusia é estado pré-zumbido, uma vez que ela é a manifestação de ganho central^{4,35,36}. O zumbido e a hiperacusia podem ser entendidos como duas manifestações de um mesmo fenômeno fisiológico, que é

o aumento da sensibilidade do sistema auditivo. A hiperacusia pode estar relacionada a estado pré-zumbido, com alta probabilidade de resultar no desenvolvimento de zumbido e, segundo a experiência de Jastreboff, esta situação representa 40% dos pacientes com zumbido³³. Este entendimento permite a possibilidade de prevenção de zumbido em casos de hiperacusia que pode ser efetivamente tratada através da introdução gradual de ruído branco. Esta hipótese oferece a possibilidade de detecção precoce da susceptibilidade para o zumbido e sua posterior prevenção³⁴.

... em certos casos, o zumbido se deve a ganho aumentado dentro dos centros subcortais do sistema auditivo.

C. Percepção do zumbido

A fase final do desenvolvimento do zumbido é a sua percepção, com o envolvimento de algumas áreas corticais e do sistema límbico. A avaliação cortical de um sinal vai depender dos padrões armazenados na memória auditiva, através da associação com o sistema límbico, na dependência do estado emocional e de experiências prévias do paciente. Infelizmente, para as pessoas que sofrem de zumbido, esta associação com o estado emocional geralmente tem repercussão negativa. Quando o zumbido aparece, o paciente tende a pensar na possibilidade de tumor cerebral, no estágio inicial de perda auditiva, ou que esteja ficando louco. O paciente vive em constante temor do zumbido e, quanto mais se preocupa e se concentra na presença do zumbido, mais evidente ele se torna³⁴, e o paciente passa a reagir intensamente a ele, mesmo que em intensidade baixa. Por exemplo, o choro de um bebê pode ser percebido como um som insignificante e facilmente ignorado por um estranho, porém para a mãe do bebê, este sinal auditivo pode ser tão forte que é capaz de acordá-la durante o sono⁴.

Esta etapa do desenvolvimento do zumbido é de significativa importância clínica, uma vez que as associações corticais podem ser mais facilmente modificadas do que as subcorticais. A neurofisiologia do comportamento explica que se pode habituar o indivíduo a este som a ponto de ignorá-lo totalmente.

PROCESSO DE HABITUAÇÃO

A diferença de comportamento entre duas pessoas que têm zumbido com as mesmas características psicoacústicas (uma ignora-o totalmente e nem procura ajuda, enquanto a outra tem problema significativo) está na dependência da habilidade que o indivíduo tem de se habituar com o som do zumbido. Classicamente, a habituação é definida como o desaparecimento de reação a determinado estímulo devido à exposição repetitiva ao mesmo. A habituação não pode ocorrer enquanto o paciente relacionar o zumbido com algum estado emocional negativo. As pessoas que associam o zumbido a uma situação desagradável ou indício de perigo não são capazes de se habituar ao seu som, enquanto outras são totalmente capazes de ignorá-lo³³.

O zumbido evoca gama de respostas do sistema nervoso autônomo que desencadeia sentimentos de ansiedade, frustração e estresse. A remoção desta associação emocional com o zumbido, que é alcançada através do aconselhamento intensivo, pode ser suficiente para alcançar a habituação ao zumbido. Através deste processo, o paciente percebe que seu zumbido é o mesmo e que está presente na mesma porcentagem que antes, mas que não o incomoda mais como antes. A questão é como conseguir este efeito no paciente!

O sistema nervoso funciona como filtro extremamente eficiente, onde os sinais rejeitados são aqueles ditos neutros (aqueles que não proporcionam nenhuma informação, seja positiva ou negativa), enquanto os realçados são aqueles diretamente associados a algo desagradável. Desta forma, qualquer sinal desagradável praticamente impossibilita a habituação³³.

Depois de se ter certeza que não existe nenhum problema clínico a ser tratado, o processo da habituação pode iniciar-se esclarecendo ao paciente as características do zumbido e convencendo-o de que não representa nenhuma ameaça a sua saúde³³. Desta forma, o zumbido torna-se emocionalmente neutro e o processo de habituação pode começar. Em alguns pacientes, o tratamento pode ser limitado a esta terapia, havendo melhora em 20% deles³⁷. Apesar desta etapa ser crucial no alívio do zumbido, na maioria das vezes ela não é suficiente, sendo necessária outro método para fazer face ao problema.

O segundo passo baseia-se na plasticidade do sistema nervoso do adulto em habituar-se com a percepção do zumbido. A idéia é criar sinal inespecífico que interfira com a percepção do zumbido, gerando atividade induzida semelhante à atividade espontânea.

Normalmente, usam-se sons de intensidade baixa e de banda larga que não interferem com a atividade diária do paciente, sua audição ou capacidade de comunicação com outras pessoas. O uso de ruído branco, que contém todas as frequências com igual poder e que não pode ser reproduzido em situação real da vida não é o melhor, pois contém também sinais de baixa frequência, tornando mais difícil o processo de habituação⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. MC FADDEN, D. - Tinnitus: facts, theories and treatments. *Washington, D.C., National Academy Press*, 1-150, 1982.
2. COLES, R. A. R. - Epidemiology of tinnitus. *Hazell, J. W. P., ed. Tinnitus*, Edinburgh: Churchill Livingstone, 46-70, 1988.
3. HALURAM, R. S.; RACHMAN, S.; HINCHECUFF, R. - Psychological aspects of tinnitus. *Rachman, R., ed. Contributions to Medical Psychology*, Oxford: Pergamon Press, 31-34, 1984.
4. JASTREBOFF, P. J. - Phantom auditory perception (tinnitus): Mechanisms of generation and perception. *Neuroscience Research*, 8:221-254, 1990.
5. JASTREBOFF, P. J. - Appropriateness of salicylate-based models of tinnitus. *Tinnitus VI, Proceedings IV International Tinnitus Seminar*, Amsterdam, 309-313, 1992.
6. STYPIUKOWSKI, P. H. - Physiological Mechanisms of Salicylate Ototoxicity. *Ph.D. Thesis University of Connecticut, Storrs*, 176 pp, 1989.
7. HAZELL, J. W. P. - A Cochlear model of tinnitus. *Feldman, H., ed. Proceedings III International Tinnitus Seminar*, Munster, 121-128, 1987.
8. HAZELL, J. W. P.; WOOD, S. M.; COOPER, H. R.; STEPHENS, S. D.; CORCORAN, R. L.; COLES, R. A.; BASHILL, J. L.; SHELDRAKE, J. B. - A clinical study of tinnitus maskers. *Br J Audiol*, 19:65-146, 1985.
9. BOHNE, B. A.; CURRAN, W. W. - Growth of hearing loss and cochlear lesion with increasing duration of noise exposure. *Homonik, A. P.; Macdonald, D.; Solvi, R., ed. New Perspectives on Noise-Induced Hearing Loss*. New York: Raven Press, 283-302, 1982.
10. BROUJNELL, W. E.; SHEHATA, W. E.; IMRICH, J. P. - Slow electrical and chemically evoked volume changes in guinea pig outer hair cells. *Hear Res*, 49:33-40, 1990.
11. ORMAN, S.; ROCK, R. - Active control of sensory hair mechanics implied by susceptibility to media that induce contraction in muscle. *Hear Res*, 11:261-266, 1983.
12. ASHWORE, J. F. - A fast motile response in guinea-pig outer hair cells: The cellular basis of the cochlear amplifier. *J. Physiol.*, London, 388:323-347, 1987.
13. SANTOS-SARICHI, J.; DILGER, J. P. - Whole cell currents and mechanical responses of isolated outer hair cells. *Hear Res*, 35:143-150, 1988.
14. ZENNER, H. P. - Motility of outer hair cells as an active, actin-mediated process. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 105:39-44, 1988.
15. DULON, D.; ARAN, J. M.; SCHACHT, J. - Potassium-depolarization induced motility in isolated outer hair cells by an osmotic mechanism. *Hear Res*, 32:1231-130, 1988.
16. ROCK, R.; ROCK, B.; ULFENDRHL, M. - Mechanisms of movement in outer hair cells and a possible structural basis. *Arch Otorhinolaryngol.*, 243:83-90, 1986.
17. ULFENDRHL, M. - Motility in auditory sensory cells. *Acta Physiol. Scand.*, 130:521-527, 1987.
18. ZENNER, H. P.; ZIMMERMANN, U.; SCHMITT, U. - Reversible contraction of isolated mammalian cochlear hair cells. *Hear Res*, 18:127-133, 1985.
19. DRESCHER, D. G.; DRECHSCER, M. J. - Calcium and magnesium dependence of spontaneous and evoked afferent neural activity in the lateral-line organ of *Xenopus laevis*. *Comp. Biochem. Physiol.*, 87:305-310, 1987.
20. DRESCHER, D. G.; DRECHSCER, M. J. - Spontaneous neural activity of a mechanoreceptive system is undiminished by replacement of external calcium with equimolar magnesium in the presence of EGTA. *Life Sci*, 40:1371-1377, 1987.
21. GUTH, S. L.; DRESCHER, D. G. - Effect of calcium channel blocker D-600 on neural activity in the lateral line of *Xenopus*. *Soc Neurosci.*, 14:799, 1988.
22. MAROZ, E. A.; SEWELL, W. F. - Pharmacological alterations of the activity of afferent fibers innervating hair cells. *Hear Res*, 38:141-162, 1989.
23. ZENNER, H. P.; HIRSCHOWITZ, J.; SAUTTER, F.; GARVER, D. L. - Relationship of psychotic symptom cluster in schizophrenia to neuroleptic treatment and growth hormone response to apomorphine. *Psychiatry Res.*, 18:239-255, 1986.
24. FLOWER, R. J.; MONCADA, S.; VANE, J. R. - Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents. *The pharmacological basis of Therapeutics*. Macmillan, New York, 682-728, 1980.
25. JASTREBOFF, P. J.; HANSEN, A.; SFSARI, C. T. - Dose dependent serum calcium decrease after salicylate (Abstract). *Soc. Neurosci.*, 15:210, 1989.
26. JASTREBOFF, P. J.; JASTREBOFF, M. M.; HANSEN, A.; SFSARI, C. T. - Salicylate-related changes in intracochlear calcium as a cause of auditory dysfunction (Abstract). *Soc. Neurosci.*, 11:244, 1985.
27. KATO, V.; SENSARI, H.; OGURA, H. - Aspirin-induced hypocalcemia in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 64:64-71, 1982.
28. KAWASHIMA, H.; KUROZUMI, S.; HIRAMOTO, Y. - Aspirin inhibition of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 or parathyroid hormone induced hypercalcemia in vivo in rats: a mechanism independent of prostaglandin biosynthesis inhibition. *Biochem. Pharmacol.*, 34:1901-1906, 1985.
29. SAITO, H.; VOKOVAMA, A.; TAKENO, S.; UENO, K.; MASUMURA, H.; KITAGAWA, H. - Fetal toxicity and hypocalcemia induced by acetylsalicylic acid analogues. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 38:209-220, 1982.
30. UENO, K.; SHIMOTO, Y.; VOKOVAMA, A.; TAKENO, S.; SAHAI, T.; SAITO, H. - Alleviation of acetylsalicylic acid induced fetal toxicity. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 39:179-188, 1983.
31. GRIGOR, R. A.; SPITZ, P. W.; FURST, D. E. - Salicylate toxicity in elderly patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 14:60-66, 1987.
32. MULLER, A. J. - Pathophysiology of tinnitus. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 93:39-44, 1984.
33. JASTREBOFF, P. J. - Instrumentation and tinnitus: A neurophysiological approach. *Auditory Instruments*, 45:7-11, 1994.
34. JASTREBOFF, P. J.; HAZELL, J. W. P. - A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. *British Society of Audiology*, 7:17, 1993.
35. HAZELL, J. W.; SHELDRAKE, J. B. - Hyperacusis and tinnitus. *Proceedings IV International Tinnitus Seminar*, Amsterdam, 245-248, 1992.
36. COLES, R. A.; SOOD, S. K. - Hyperacusis and phonophobia in tinnitus patients. *Br J Audiol*, 22:228, 1988.
37. JASTREBOFF, P. J.; GOLD, S. L.; GARY, W. C. - Neurophysiological approach to tinnitus and hyperacusis patients. *Assoc Res Otolaryngol*, 17:9, 1994.