

Detección de novedad y codificación predictiva en el sistema auditivo: Impacto clínico en disfunciones auditivas y vestibulares. Revisión de la literatura

Deviance detection and predictive coding in the auditory system: Clinical impact in auditory and vestibular dysfunctions

Cristian Aedo-Sanchez^{1,2}

Resumen

Una propiedad fundamental de los sistemas sensoriales es su capacidad para detectar estímulos novedosos en el entorno. El sistema nervioso posee neuronas que disminuyen su respuesta a los estímulos sonoros que se repiten a lo largo del tiempo y otras neuronas que aumentan su frecuencia de disparo ante estímulos novedosos, siendo la diferencia entre ambas respuestas conocida como adaptación-específica a estímulos. En las últimas décadas, se ha propuesto que el cerebro establece, continuamente, predicciones de los estímulos novedosos y del entorno basándose en sus experiencias previas y en modelos de representación internos, teoría denominada codificación predictiva. En esta revisión, abordaremos algunos conceptos de la adaptación-específica a estímulos y codificación predictiva, centrándonos principalmente en el sistema auditivo. Por último, propondremos una explicación teórica basada en el marco de la codificación predictiva para algunas disfunciones neuropsiquiátricas, auditivas y vestibulares.

Palabras clave: Adaptación-específica a estímulos, detección de novedad, potencial de disparidad, codificación predictiva, tinnitus, disfunciones vestibulares.

Abstract

A fundamental property of sensory systems is their ability to detect novel stimuli in the environment. The nervous system possesses neurons that decrease their response to sound stimuli that are repeated over time and other neurons that increase their firing rate to novel stimuli, the difference between the two responses being known as stimulus-specific adaptation. In recent decades, it has been proposed that the brain continuously makes predictions of novel stimuli and the environment based on its previous experiences and internal representational models, a theory called predictive coding. In this review, we will address some concepts of stimulus-specific adaptation and predictive coding, focusing mainly on the auditory system. Finally, we will propose a theoretical explanation based on the predictive coding framework for some neuropsychiatric, auditory, and vestibular dysfunctions.

Keywords: Stimulus-specific adaptation, deviance detection, mismatch negativity, predictive coding, tinnitus, vestibular dysfunctions.

¹Departamento de Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

²Escuela de Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Recibido el 02 de septiembre de 2022. Aceptado el 10 de diciembre de 2022.

Correspondencia:
Cristian Aedo-Sánchez
Departamento de Tecnología Médica

Facultad de Medicina,
Universidad de Chile
Independencia 1027
Santiago, Chile
Email: caedo@uchile.cl

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Introducción

Los seres vivos adquirimos la información del entorno a través de los sistemas sensoriales, en los cuales la detección de estímulos novedosos es una de sus principales características. La presencia de un estímulo novel genera una

cascada de eventos a nivel celular y neuronal que, finalmente, desencadenan eventos cognitivos superiores, como la percepción, la atención, el aprendizaje y la memoria^{1,2}. Por otra parte, el sistema auditivo puede detectar sonidos que violan una regularidad establecida en un ambiente sonoro (por ejemplo, el sonido

de una alarma de emergencia en un restaurante)^{3,4}. Esta capacidad de detectar estímulos que rompen una regularidad es trascendental para una correcta percepción sensorial de nuestro entorno y puede encontrarse alterada en algunas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia o la enfermedad de Parkinson⁵⁻⁸. En esta revisión de la literatura científica, se discutirán los principales mecanismos anatómicos, electroencefalográficos y celulares asociados a la detección de novedad en el sistema auditivo. Posteriormente, se explorará la hipótesis de cómo el cerebro predeciría las respuestas sensoriales del entorno, basándose en inferencias de tipo bayesiano (codificación predictiva). Por último, se describirá la posible relación de estas teorías con alteraciones neuropsiquiátricas, auditivas y otoneurológicas, como la enfermedad de Alzheimer, disfunciones vestibulares y el *tinnitus*.

Vía auditiva. Divisiones lemniscal y extralemniscal

La cóclea es el órgano receptor del oído encargado de transducir las señales mecánicas en señales eléctricas. Desde la cóclea, la información se transmite al nervio auditivo y al núcleo coclear. Posteriormente, se proyecta desde el complejo olivar superior hacia el lemnisco lateral, para luego converger en el colículo inferior y el cuerpo geniculado medial del tálamo. Finalmente, la información llega al lóbulo temporal, donde se encuentra la corteza auditiva y donde se genera la percepción auditiva consciente⁹.

Como se ha mencionado anteriormente, la información auditiva se transmite a lo largo de varios núcleos organizados, jerárquicamente, a través de la vía auditiva. Sin embargo, se han descrito dos vías principales con diferentes características estructurales y funcionales, desde el tronco cerebral. Estas vías se han denominado *lemniscal* y *extralemniscal*¹⁰, que también pueden denominarse regiones primarias o no primarias, respectivamente. La respuesta de la vía lemniscal está originada, principalmente, por las características físicas del sonido, mientras que la vía extralemniscal forma parte de una etapa de procesamiento de orden superior,

constituyendo un sistema secundario capaz de procesar aspectos más complejos de la escena auditiva¹¹. En el caso de la corteza auditiva, podemos clasificarla como primaria o secundaria en función de las proyecciones anatómicas que recibe o por el tipo de respuesta electrofisiológica obtenida. Sin embargo, también podemos subdividirla en regiones lemniscales y extralemniscales. La corteza auditiva primaria (*core* o región lemniscal), presenta una respuesta sintonizada, con especificidad de frecuencia y latencias cortas. En cambio, la corteza auditiva secundaria (*bell* o región extralemniscal) muestra una respuesta menos específica de la frecuencia, latencias de respuesta más largas y una respuesta no sintonizada^{12,13}. Por último, existe una corteza asociativa (región *parabell*) que integra la información auditiva con la de otros sistemas sensoriales¹⁴.

Detección electroencefalográfica y celular de la novedad: adaptación específica a estímulos y potencial de disparidad

Adaptación-específica a estímulos auditivos

En el sistema nervioso existen, fundamentalmente, dos tipos de respuestas neuronales adaptativas, tras la presentación de estímulos repetitivos: la primera, corresponde al fenómeno de habituación neuronal, donde se produce una disminución de la tasa de descarga neuronal generalizada y la neurona no se recupera inmediatamente al presentar un tren de estímulos¹⁵. La segunda, corresponde a la adaptación-específica al estímulo (*Stimulus-specific adaptation* o SSA en sus siglas en inglés), que se produce cuando una o un grupo de neuronas disminuyen la respuesta a estímulos presentados con frecuencia (estímulos repetitivos o *standard*), pero no a estímulos infrecuentes (estímulos no repetitivos o *deviant*) (Figura 1A). Los niveles de SSA son cuantificados mediante una relación denominada índice común específico, el cual calcula diferencia entre las respuestas neuronales a los estímulos repetitivos y no repetitivos, normalizada a la suma de las respuestas a ambos estímulos.

La SSA es una respuesta registrada a nivel celular, la cual está muy extendida en el sistema auditivo y puede ser obtenida del tronco cerebral, el tálamo y la corteza². Ulanovsky

y colaboradores, describieron por primera vez la SSA en la corteza auditiva primaria de la rata¹⁶, sin embargo, estudios posteriores demostraron que también está presente en el tronco cerebral¹⁷, incluso persiste después de la inactivación de la corteza auditiva, utilizando la técnica de enfriamiento de *cryoloops*¹⁸. La primera estación donde se genera la SSA es el colículo inferior, particularmente, en sus divisiones extralemniscas^{19,20}. Posteriormente, se demostró que la SSA también se genera en el cuerpo geniculado medial del tálamo²¹. Todo ello nos muestra que este fenómeno también se produce en estructuras subcorticales y que sería un elemento común en toda la vía auditiva, con origen en el colículo inferior.

En la corteza auditiva se observan grandes diferencias entre las respuestas neurales de las áreas lemniscas y extralemniscas en la SSA.

Nieto-Diego y Malmierca (2016) demostraron que los niveles de SSA son mayores en las áreas *extralemniscas* de la corteza auditiva de la rata en comparación con las áreas lemniscas²². Recientemente, se ha demostrado que la SSA también estaría presente en la corteza prefrontal de rata y que estaría modulada por la presencia de varios neurotransmisores como la acetilcolina, GABA o dopamina²³⁻²⁵

Potencial de disparidad

La SSA corresponde a la detección de la novedad en registros neuronales individuales o multiunitarios, es decir, un potencial eléctrico registrado de una o de un grupo de neuronas, sin embargo, también podemos registrar este tipo de respuesta a estímulos novedosos a través de un electroencefalograma. El potencial de disparidad (*Mismatch negativity* o MMN,

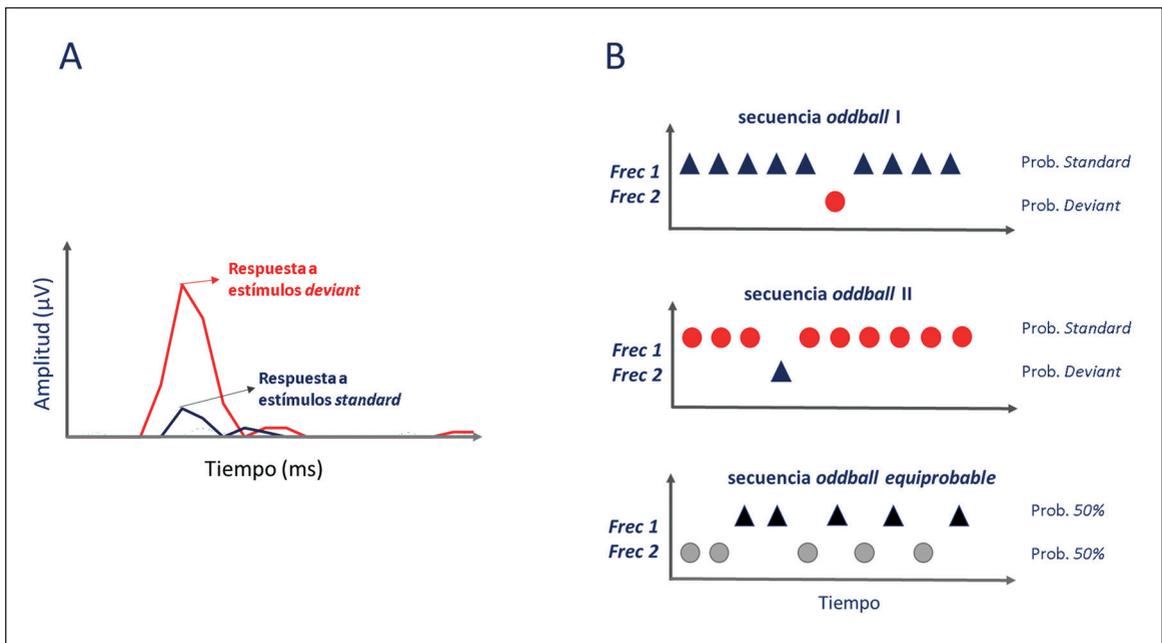


Figura 1. Ejemplos de respuestas electrofisiológicas obtenidas con un paradigma tipo *oddball*. **A)** Representación esquemática de las respuestas tipo adaptación-específica a estímulos (SSA) en el sistema auditivo, utilizando estímulos frecuentes e infrecuentes. En color azul se muestra un ejemplo de respuesta electrofisiológica cuando se utiliza un estímulo repetitivo (*standard*), mientras que en rojo se observa la respuesta obtenida con un estímulo no repetitivo (*deviant*). Nótese la mayor amplitud de la respuesta cuando se utiliza un estímulo no repetitivo. **B)** Representación esquemática de un paradigma tipo *oddball*. Este paradigma consiste en un diseño de *flip-flop* (secuencias *oddball* I y II), utilizando dos tonos puros a dos frecuencias diferentes (f_1 y f_2). Ambas secuencias provocan tasas de descarga neuronal y patrones de respuestas similares cuando se presentan de forma *deviant* o *standard*. Este paradigma de estimulación, generalmente, utiliza una probabilidad de aparición para tonos repetitivos y no repetitivos de un 90% y 10%, respectivamente. En el extremo inferior se muestra un paradigma de estimulación equiprobable, es decir, una probabilidad de aparición de un 50% para ambas frecuencias. En este último paradigma se suele utilizar como un control experimental.

por sus siglas en inglés), es un potencial electroencefalográfico que se origina cuando una secuencia de sonidos repetitivos es interrumpida por un sonido discrepante que difiere en frecuencia o en cualquier otro atributo físico^{26,27}. El MMN corresponde a una respuesta sensorial evocada de onda negativa con una latencia entre 100-250 ms²⁸⁻³⁰. Podemos generar esta respuesta electrofisiológica utilizando un paradigma de estimulación *oddball*³¹, el cual consiste en una serie de estímulos repetitivos alternados, aleatoriamente, con estímulos acústicos no repetitivos, que difieren de los primeros en algunos de sus atributos como la frecuencia, la intensidad o la duración (Figura 1B). Este paradigma genera estímulos auditivos que aparecen con una alta probabilidad de ocurrencia (generalmente el 90%) y otros con una baja probabilidad (generalmente el 10%). Näätänen et al. (2001) sostienen que el MMN revelaría propiedades computacionales del sistema auditivo para representar la regularidad de la escena auditiva, lo que podría considerarse una forma de “inteligencia primitiva” o memoria auditiva³². El MMN sería entonces el resultado de la diferencia, o desajuste, entre la entrada actual y la precedente, lo que sugiere que sería el resultado de una comparación entre la entrada auditiva actual y el rastro de memoria de los sonidos anteriores³³.

Se ha postulado que la SSA podría ser el correlato neural del MMN, ya que comparten muchas similitudes¹⁶. En ambos casos, el uso de un paradigma *oddball* desencadena un aumento en la amplitud de la respuesta neural al tono no repetitivo y ambas respuestas están, positivamente, correlacionadas con la magnitud de la diferencia entre el estímulo *deviant* y el *standard*. Sin embargo, también existen diferencias entre ambos potenciales: la latencia obtenida en el MMN en la corteza auditiva A1 de la rata es 50-100 ms más larga que la obtenida en registros tipo SSA. Nieto-Diego y Malmierca (2016) demostraron que las latencias obtenidas en potenciales de campo local obtenidos en la corteza secundaria obtenidos con el paradigma *oddball* coinciden muy bien con el rango de los potenciales similares al MMN en la rata³⁴. Debido a esto, la corteza auditiva secundaria ha sido propuesta como un fuerte candidato a ser el generador neural del MMN²².

Teoría de la codificación predictiva

La visión más clásica de cómo percibimos el mundo y el entorno que nos rodea se ha basado en un modelo, eminentemente receptivo, donde el cerebro procesa y analiza las señales externas enviadas por los sentidos a través de vías aferentes o ascendentes. En 1867, Helmholtz propuso que la percepción corresponde a un proceso de inferencia inconsciente sobre las causas de las sensaciones³⁵. En los últimos 30 años se ha retomado esta idea, ganando un considerable interés por parte de la comunidad científica. Según el marco de la codificación predictiva (*predictive coding framework*), la percepción surge de la integración de la información sensorial del entorno y de las continuas predicciones que hacemos sobre ella, basadas en una representación interna del mundo³⁶⁻³⁸. En otras palabras, *el cerebro genera una expectativa basada en la experiencia previa, que compara con una predicción preestablecida y así percibe finalmente la realidad cotidiana*.

Según esta teoría, las áreas corticales de nivel superior generarían predicciones sobre el mundo las que se envían de arriba hacia abajo (*Top-down*) a los niveles jerárquicos inferiores para suprimir la actividad neuronal que fluye desde abajo hacia arriba (*Bottom-up*), evocada por los eventos sensoriales. Sin embargo, cuando las predicciones actuales no coinciden con las entradas sensoriales reales, los niveles inferiores envían *un error de predicción* que se proyecta hacia los niveles jerárquicos superiores, actualizando así el modelo perceptual (Figura 2)^{39,40}. Se ha postulado que las conexiones ascendentes transmiten los errores de predicción a través de oscilaciones gamma (γ), mientras que las conexiones descendentes transmiten las predicciones que implican oscilaciones beta (β)⁴¹. La reducción de este error de predicción se lograría a través de interacciones recurrentes entre los niveles de una jerarquía de procesamiento, organizada en diferentes estructuras anatómicas y poblaciones neuronales⁴².

La codificación predictiva supone que cada agente biológico opera bajo el principio de energía libre⁴³. Muy brevemente, este principio nos entrega dos conceptos. El primero dice que *el cerebro realiza continuas predicciones sobre el mundo*, de forma constante, mientras

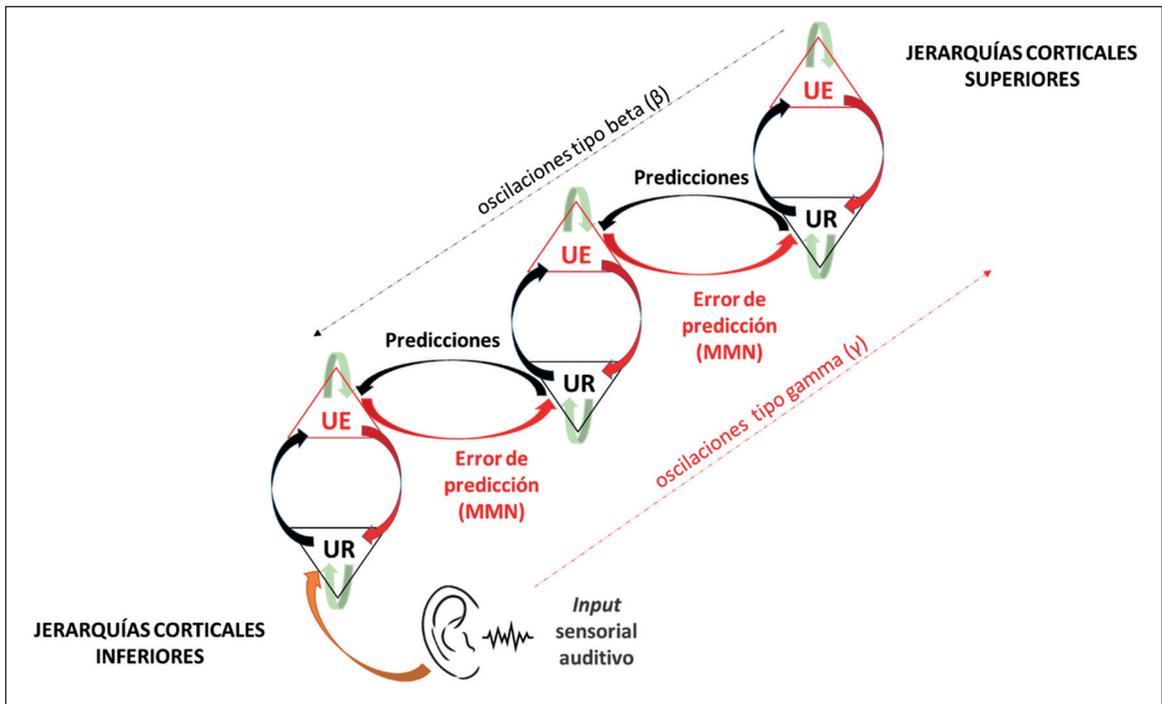


Figura 2. Esquema de la organización de la codificación predictiva en el sistema auditivo. Representación sobre cómo fluiría la información entre dos poblaciones neuronales en la corteza (*unidades de error* o UE y las *unidades de representación* o UR), según la teoría de la codificación predictiva. Cuando tenemos un evento sensorial (en este caso un sonido), las proyecciones ascendentes transmiten los errores de predicción hacia jerarquías superiores (flechas rojas), mientras que las proyecciones descendentes (flechas negras) transmiten las predicciones hacia jerarquías inferiores, las cuales dan cuenta de los errores de predicción. Las UE (ubicadas en capas corticales más superficiales) se proyectan hacia los niveles jerárquicos superiores, actualizando continuamente el modelo perceptual, mientras que las UR (que se localizan en las capas más profundas) codificarían las causas de las entradas sensoriales. Estas UR reciben información de las UE del mismo nivel y también por conexiones laterales. Las conexiones intrínsecas inhibitorias se representan mediante flechas verdes por encima y por debajo de las UE y UR. Los errores de predicción estarían asociados a oscilaciones tipo gamma, mientras que las predicciones estarían asociadas a oscilaciones tipo beta.

que el segundo principio nos señala que el cerebro aplica inferencias de tipo bayesianas para hacer esas predicciones constantes. Esto significa que, el modelo del mundo exterior se optimiza para que las entradas sensoriales sean predecibles. En otras palabras, el modelo interno o generativo del cerebro está optimizado para minimizar la sorpresa y resolver la incertidumbre sobre las muestras sensoriales, utilizando la menor energía posible.

Como se ha señalado con anterioridad, continuamente, se elaboran modelos generativos para construir explicaciones de las causas de las entradas sensoriales. Luego, el cerebro intenta inferir la causa a partir de la información sensorial existente, siendo este proceso denominado *inferencia perceptiva*⁴⁰. Estas inferen-

cias perceptivas tratan permanentemente de explicar la causa de un fenómeno, sin embargo, se puede generar un elevado número de inferencias que no dan una explicación correcta de la causa. Por lo tanto, los modelos generativos deben llegar a un estado que tenga una alta especificidad y generalización para explicar, en este caso, la causa de un fenómeno. Para optimizar la inferencia perceptiva, el modelo debe ser aprendido y actualizado constantemente, proceso que se denomina *aprendizaje perceptivo*⁴⁴. Según la teoría de la codificación predictiva, podemos describir los cambios en el modelo generativo en términos de cambios en los siguientes parámetros: (a) expectativa sensorial, (b) precisión sensorial, (c) expectativa previa y (d) precisión previa⁴⁵. La Tabla 1

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tabla 1. Terminología y definiciones utilizadas en la teoría de codificación predictiva

| Terminología de la teoría de codificación predictiva | Significado |
|--|---|
| Causa previa | Parte de un modelo generativo que especifica una creencia sobre las causas de las consecuencias (p. ej., información sensorial) antes de su observación |
| Causa posterior | Corresponde a una distribución de probabilidad sobre las causas de la entrada sensorial después de su observación |
| Causas ocultas | Naturaleza de un fenómeno que debemos deducir a partir de sus consecuencias sensoriales |
| Precisión sensorial | Precisión o confianza de una probabilidad o error de predicción sensorial |
| Precisión previa | Precisión o confianza otorgada a una causa previa |
| Expectación | Probabilidad de que aparezcan determinados estímulos |
| Expectación previa | Expectativa a partir de la experiencia previa |
| Predicción | Consecuencias predichas basadas expectativas en posteriores de las causas subyacentes |
| Error de predicción | Discrepancia entre la entrada sensorial y la predicción. Expectativa la probabilidad de que aparezcan determinados estímulos |
| Inferencia activa | Una generalización activa de la codificación predictiva que arroja tanto la acción como la percepción como la minimización de la sorpresa o error de predicción |
| Creencias | Distribución de probabilidad de un grupo de variables que explicarían la naturaleza de un fenómeno sensorial |

explica los principales conceptos utilizados en la teoría de codificación predictiva.

Se ha demostrado en modelos animales, que el error de predicción en la vía auditiva aumenta desde el tronco cerebral (colículo inferior y tálamo auditivo) hasta la corteza auditiva primaria y secundaria de la rata. Además, el error de predicción sería mayor en las áreas extralemniscasles en comparación con las áreas lemniscasles⁴⁶. En humanos, se ha descrito que la corteza frontal sería el área más sensible cuando se entregan estímulos impredecibles, utilizando registros electroencefalograficos⁴⁷. Esto se relaciona con un reciente estudio de Casado Román et al. (2020), utilizando registros de neurona única y/o multiunitarios, que demuestran mayores niveles de SSA y predicción de error en la corteza prefrontal de ratas, en relación con otras estructuras de la vía auditiva⁴⁸.

Finalmente, el marco de codificación predictiva se realizaría a través de un modelo de inferencia bayesiano. Formalmente, el teorema de Bayes permite encontrar la probabilidad de un evento B cuando el espacio muestral Ω se

divide en varios eventos (A1, A2, A3, ..., An.). En otras palabras, *el teorema de Bayes nos permite calcular la probabilidad de que ocurra un evento, a partir de los valores conocidos de otras probabilidades relacionadas con el evento.*

Codificación predictiva, audición y demencias

Existe una fuerte evidencia que la pérdida de audición podría ser un factor promotor de la generación de demencias. En 2017, la “Comisión de Prevención, Intervención y Atención de la Demencia” de la revista *The Lancet*, propuso un modelo en el que la pérdida de audición surgía como uno de los factores promotores más importantes y modificables en el desarrollo de la demencia en la mediana edad⁴⁹⁻⁵¹. Entre las demencias más comunes se encuentran la enfermedad de Alzheimer, las demencias vasculares, las demencias generadas por cuerpos de Lewy y las demencias frontotemporales. Se ha reportado en diversos trabajos que la realización de predicción de eventos sensoriales realizadas por el sistema auditivo, estarían alteradas en sujetos con

deterioro cognitivo leve y demencias⁵². Una reciente revisión⁸ examina la creciente evidencia científica entre la pérdida de audición, la detección de novedad y demencias. Estos autores sugieren que un déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer implica un deterioro en la detección de estímulos novedosos, que podría estar relacionado con alteraciones o déficits en la transmisión sináptica colinérgica (debido a la disfunción y/o destrucción de las sinapsis de las neuronas colinérgicas al hipocampo provenientes del núcleo basal de Meynert). Moran et al. (2013) han reportado que la acetilcolina mejora la precisión de la transmisión sináptica ascendente al optimizar la ganancia de las neuronas piramidales supragranulares⁵³. En otras palabras, *habría un aumento en la precisión de la señalización de los errores de predicción*, lo que sugiere que la acetilcolina media la representación de la precisión y facilita la señalización ascendente de la información sensorial (a través de errores de predicción más precisos).

Codificación predictiva y sistema vestibular

El sistema vestibular detecta y codifica, continuamente la información sobre los movimientos de rotación y traslación de la cabeza. Por otra parte, nos permite una correcta orientación y estabilización en el espacio utilizando la musculatura axial y proximal, favoreciendo la estabilización de la mirada mediante la activación de los músculos extraoculares a través del reflejo vestíbulo-ocular⁵⁴. Finalmente, el sistema vestibular nos permite mantener el equilibrio, la percepción de la verticalidad, la navegación espacial y la conciencia de la autopercepción corporal⁵⁵. Tanto la fisiología del sistema vestibular como sus redes neuronales asociadas hacen que su estudio sea algo más complejo que el de otras modalidades sensoriales. En general, los sistemas sensoriales tienen una representación definida en la corteza (por ejemplo, la corteza visual, auditiva o somatosensorial), sin embargo, el procesamiento vestibular a nivel cortical se produce por la integración multisensorial de una red compleja, que se ha denominado corteza vestibular parieto-insular (*Parieto-Insular-Vestibular-Cortex* o *PIVC*, por sus siglas en inglés)⁵⁶. Además, la información sobre el equilibrio es computada, principalmente,

por tres modalidades sensoriales (sistemas vestibular, visual y somatosensorial), y modulada por la función del cerebelo. Estas tres modalidades se monitorizan constantemente, y su información se utiliza para actualizar el modelo generativo que define nuestra percepción de la posición y el movimiento del cuerpo sobre nuestro entorno⁵⁷. Sin embargo, a pesar de todas las redes que componen la información vestibular, sólo se genera una única representación mental de nuestro cuerpo en el entorno, que se traduce finalmente como nuestra percepción consciente en el espacio⁵⁸. En este sentido, se han propuesto *predictores centrales de desajuste vestibular* que, por ejemplo, computan un desajuste sensorial cuando los estímulos visuales son incongruentes, en tareas visuo-vestibulares⁵⁹. En el caso de una lesión vestibular periférica (por ejemplo, una neuritis vestibular), se generaría un fuerte error de predicción entre las diferentes modalidades sensoriales, así como entre ambos hemisferios, respecto de la estimación correcta de la posición y los movimientos de la cabeza. Este error de predicción ascendería desde la periferia hasta la corteza cerebral, donde la información cruzaría a ambos lados de la PIVC⁵⁸. Finalmente, este desajuste entre la señal esperada y la recibida, sería computado por predictores centrales de desajuste, lo que generaría errores de predicción y, en última instancia, causaría múltiples síntomas como inestabilidad postural, nistagmo espontáneo y vértigo.

Generación de patrones motores y alteraciones de la copia eferente en el sistema vestibular

En términos generales, los seres humanos van continuamente generando patrones motores para realizar determinados actos. Pensemos –por ejemplo– en un jugador(a) de tenis de mesa). En un principio, el jugador(a) no tendrá la destreza fina ni motora para realizar los movimientos requeridos para el juego, por ejemplo, un *top-spin* de derecho, lo cual irá aprendiendo lenta y secuencialmente. Esta ejecución, será computada y realizada vía “*top down*” por la corteza motora cerebral. Esta orden motora se dirigirá, directamente, a los centros subcorticales asociadas a los movimientos voluntarios, lo cual se ha denominado como

ARTÍCULO DE REVISIÓN

*descarga corolaria*⁶⁰. Durante el transcurso del tiempo, el o la deportista irá aprendiendo el movimiento, fuerza y *timing* necesarios para realizar una correcta ejecución. Esto se debe a la generación de un aprendizaje o patrón motor adquirido mediante el entrenamiento. En este punto, no es la vía eferente en sí donde se proyecta la orden de ejecutar un golpe *top-spin*, sino una vía paralela que podemos denominar *copia eferente* (ubicada, neuroanatómicamente, en las espigas dendríticas de la vía eferente asociada). En esta *copia eferente*, se encuentran los patrones de acción fijos que hemos ido aprendiendo con el paso del tiempo para una determinada actividad aprendida. Nuestro cerebro tendría entonces, una *copia eferente pre-establecida* (o en términos de la teoría de la codificación predictiva, una *predicción* obtenida

mediante un *aprendizaje perceptivo*), para cada uno de los aprendizajes motores adquiridos en nuestra vida (por ejemplo, el escenario esperado cuando caminamos en la calle o en una vereda). Sin embargo, pueden existir alteraciones de tipo oto-neuro-psiquiátricas que provoquen un fallo en la generación de esta copia eferente. Esto generaría un *mismatch* sensorial, que se traduce, finalmente, como la percepción constante de desequilibrio (Figura 3).

Tomemos como ejemplo el mareo postural perceptual persistente (*Persistent postural perceptual dizziness* o PPPD en sus siglas en inglés). El PPPD es un trastorno vestibular somatomorfo caracterizado por vértigo persistente no rotacional e inestabilidad desencadenada por diferentes tipos de estímulos, siendo la causa más frecuente de mareo crónico⁶¹. También

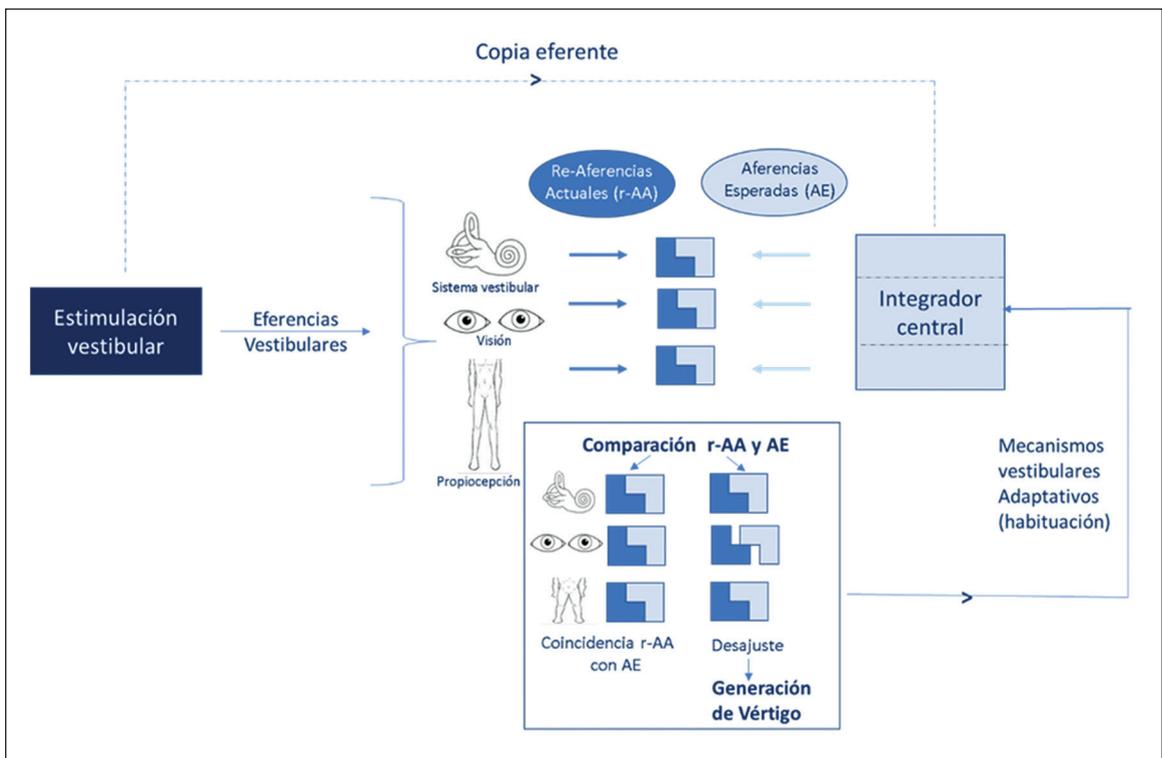


Figura 3. Esquema teórico de la acción de la copia eferente y la codificación predictiva en el sistema vestibular. En condiciones normales, a partir de la copia eferente se genera una predicción que es comparada con la computación realizada por estructuras centrales para la información del sistema visual, vestibular y propioceptivo (toda la información debe coincidir con la predicción realizada por el sistema). Si existe alguna discrepancia menor, tendríamos un evento no esperado, para lo cual se generan mecanismos adaptativos. Sin embargo, si se genera una alteración persistente en el sistema vestibular y la copia eferente no cambia, la predicción realizada ahora incluiría información vestibular que, en realidad, no va a estar sucediendo desde el exterior. Este desajuste o *mismatch* persistente entre la predicción realizada e información desde el medio externo, generaría los cuadros de vértigo somatomorfo, como el mareo postural perceptual persistente.

presenta otras comorbilidades, como trastornos neuropsiquiátricos o problemas en la navegación espacial⁶². En el PPPD, los pacientes estarían percibiendo, continuamente, una señal errónea o inesperada (es decir, generando un *error de predicción*), debido a un desajuste continuo en la señal de entrada. En este caso, la predicción realizada incluirá información vestibular que no procede del mundo real. Los pacientes con PPPD tendrán entonces un desajuste incorrecto en las expectativas internas, lo que conlleva a una percepción continua de la postura o el equilibrio deteriorada. Una posible explicación de este desajuste es que estos pacientes muestran una mayor conciencia o atención a los estímulos visuales (vale decir, un aumento en la *precisión* de la respuesta vía procesos atencionales “*top-down*”), o también, una mayor sensibilidad al movimiento de uno mismo y de los objetos (concepto denominado *hipervigilancia al mareo*)⁶¹. Se ha postulado que una dependencia excesiva de la información visual podría reducir el uso del modelo interno de gravedad. Esto afectaría a la predicción de las consecuencias sensoriales del movimiento, ya que depende de la información visual en lugar de los mecanismos de predicción lo que podría llevar a una regulación ineficiente^{63,64}.

Codificación predictiva y tinnitus

El *tinnitus* es un síntoma muy frecuente de consulta en otorrinolaringología. Se caracteriza por la percepción de sonidos que, en la mayoría de los casos, no proceden de un sonido externo. Entre el 15% y el 20% de la población general tiene acúfenos en algún momento de su vida y esta cifra aumenta con la edad⁶⁵. El *tinnitus* puede desencadenar una serie de problemas en quienes lo padecen, como trastornos del sueño, depresión, irritabilidad, ansiedad, problemas de atención e incluso, un aumento de las tasas de suicidio. Actualmente, no existe algún tratamiento, ampliamente, disponible que lo suprima o elimine definitivamente. El manejo terapéutico implica terapias de sonido, de reentrenamiento o cognitivo-conductuales, que tienen tasas de éxito variables⁶⁶.

Las teorías actuales indican que el *tinnitus* se origina cuando existe un daño de tipo auditivo (para una revisión del tema, ver⁶⁷). Este daño puede ser causado por una lesión en estructuras periféricas (por ejemplo, célu-

las ciliadas internas) y medible mediante un examen audiológico. Sin embargo, el *tinnitus* también puede estar causado por una sordera a nivel periférico con una pérdida de sinapsis tipo *ribbon* entre las células ciliadas internas y las fibras nerviosas auditivas. Esta desafrentación auditiva se ha denominado *sinaptopatía coclear* o más popularmente “*hipoacusia oculta*”⁶⁸.

Sedley y colaboradores (2016) han propuesto una nueva teoría neurobiológica de generación del *tinnitus*, bajo el marco de la codificación predictiva. Estos autores proponen que, cuando se genera un *error de predicción espontáneo en el sistema auditivo*, éste puede considerarse como un precursor en la génesis de los acúfenos. Este precursor tendría una baja precisión debido, principalmente, a dos motivos: i) sus propiedades son muy similares al ruido y ii) su falta de relevancia (es decir, la incapacidad para predecir correctamente otros estímulos sensoriales)⁴⁵.

En la teoría de la codificación predictiva, la percepción nula de un estímulo no significa una falta de actividad neuronal, *sino un patrón de errores de predicción que reflejan la actividad eléctrica espontánea*, por lo tanto, el silencio sería la *causa inferida* de la actividad eléctrica espontánea en el sistema auditivo⁶⁹. La precisión del precursor del *tinnitus*, sería mucho menor que la predicción previa con la cual se compara, por lo que tendría un bajo impacto perceptual cuando se contrasta con el evento esperado (en este caso, el silencio). Sin embargo, si el precursor del *tinnitus* (es decir, la actividad eléctrica espontánea) alcanza una intensidad suficiente, o si se le asigna demasiada *precisión* (principalmente a través de procesos atencionales tipo *bottom-up*), hará que el modelo generativo se actualice y que esa actividad eléctrica sea interpretada, finalmente, como una entrada sensorial, siendo a la postre percibida como *tinnitus*. En otras palabras, *si el precursor se vuelve más relevante, sería interpretado como un estímulo sensorial, en lugar de ruido aleatorio*⁶⁹.

Potencialmente, existiría una ventana de reversibilidad en esta etapa, donde el cerebro atenúa la precisión sensorial y evita que surja un error de predicción. Sin embargo, si este precursor continúa en el tiempo y no logra ser atenuado vía “*top-down*”, el cerebro actualiza su

modelo generativo para dar cuenta de este error de predicción no atenuado. *El cerebro entonces acepta la actividad espontánea como un percepto, o una desviación del evento esperado (es decir, el silencio), lo cual en última instancia, generaría el tinnitus*⁴⁵. El tinnitus sería entonces el resultado de un error de predicción, derivado de un fallo en la atenuación de la precisión sensorial.

Discusión de la teoría de codificación predictiva aplicado a disfunciones otorrinolaringológicas

En esta revisión, hemos visto la importancia de la detección de estímulos novedosos en la percepción de cambios continuos en el entorno. Además, hemos visto las vías anatómicas del sistema auditivo relacionadas con la codificación de la novedad y las respuestas celulares y electrofisiológicas asociadas a este fenómeno. Por último, hemos discutido cómo el marco de la codificación predictiva se ha posicionado como una teoría que permite entender cómo percibimos el mundo y explica fenómenos para los que las neurociencias auditivas aún no tiene respuestas certeras. Consideremos, por ejemplo, el caso del tinnitus. Las teorías de la ganancia central^{68,70}, de las interacciones somatosensoriales-auditivas⁷¹ o la activación frontoestriatal⁷², explicarían la aparición del tinnitus por la pérdida de audición cuando usamos taponos y la exacerbación de los síntomas por la sección del nervio auditivo, sin embargo, ninguna de estas teorías explicaría el alivio de la intensidad del tinnitus por la sección del nervio auditivo ni la falta de una correlación neural que distinga a los pacientes de los controles con una audición similar. Los modelos de espacio de trabajo global (*global working space theory*), aunque implican redes cerebrales más amplias para explicar su percepción consciente, no especifican el origen del tinnitus⁷³. Además, la teoría de codificación predictiva nos da indicios sobre cómo un cuadro de tinnitus puede pasar de agudo a crónico, sobre su temporalidad y también sobre las estructuras neuronales asociadas a la cronificación del acúfeno (por ejemplo, la corteza parahipocampal). Este último punto podría darnos nuevas alternativas de prevención y terapéuticas en pacientes con tinnitus.

En el caso del sistema vestibular y del PPPD, los síntomas funcionales motores y sensoriales se originarían en un *sesgo atencional anormal* hacia las expectativas previas relacionadas con los síntomas, lo que estaría relacionado con sus síntomas clásicos (hipervigilancia del control postural y dependencia visual del entorno). Podríamos argumentar que este trastorno funcional es creado por procesos atencionales *top down* y también por procesos de predicción que conducen a alteraciones en la inferencia perceptiva⁶³. Podemos conjeturar que los síntomas funcionales motores y sensoriales surgen de un sesgo atencional anormal hacia las expectativas previas relacionadas con los síntomas. Una hipótesis que explicaría esta condición es que la dependencia excesiva de la información visual podría reducir el uso del modelo interno de gravedad, lo que afectaría a la predicción de las consecuencias sensoriales del movimiento⁵⁷. Esto sería provocado a raíz del aumento de la actividad y la conectividad dentro de las redes atencionales, visuo-vestibulares y motoras, como se reporta en el PPPD⁶⁴.

Conclusiones

Hemos visto cómo los principales conceptos de la codificación predictiva podrían dar una explicación neurocientífica bastante plausible a diferentes disfunciones otoneurológicas. Por ello, es muy deseable que los profesionales vinculados al área de la otorrinolaringología y la audiología se familiaricen con estos conceptos y que también se realizaran más estudios clínicos abordando estos fundamentos. Esto ayudaría tanto a comprender mejor los mecanismos neurobiológicos de estas disfunciones como a implementar en el futuro nuevas medidas preventivas y tratamientos, inspirados en la codificación predictiva del cerebro.

Agradecimientos

El autor agradece al Dr. Manuel S. Malmerca y al Dr. David Pérez-González de la Universidad de Salamanca, por sus valiosos aportes conceptuales sobre la adaptación específica a estímulos y la codificación predictiva del cerebro.

Bibliografía

1. Carbajal GV, Malmierca MS. The Neuronal Basis of Predictive Coding Along the Auditory Pathway: From the Subcortical Roots to Cortical Deviance Detection Introduction: SSA and MMN, Two Faces of Deviance Detection. *journals.sagepub.com*. 2018;22. doi: 10.1177/2331216518784822
2. Guillermo V. Carbajal and Manuel S. Malmierca. Novelty Processing in the Auditory System: Detection, Adaptation or Expectation? In: Grothe Benedick FB, ed. *The Senses: A Comprehensive Reference, 2nd Edition*. Elsevier; 2020.
3. Bendixen A. Predictability effects in auditory scene analysis: A review. *Front Neurosci*. 2014;8:60. doi: 10.3389/fnins.2014.00060
4. Szabó BT, Denham SL, Winkler I. Computational models of auditory scene analysis: A review. *Front Neurosci*. 2016;10:524. doi: 10.3389/fnins.2016.00524
5. De Groote E, Bockstaal A, Botteldooren D, Santens P, De Letter M. Evaluation of multi-feature auditory deviance detection in Parkinson's disease: a mismatch negativity study. *J Neural Transm*. 2021;128(5):645-657. doi: 10.1007/S00702-021-02341-Z
6. Gomot M, Bernard FA, Davis MH, et al. Change detection in children with autism: an auditory event-related fMRI study. *Neuroimage*. 2006;29(2):475-484. doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2005.07.027
7. Ishishita Y, Kunii N, Shimada S, et al. Deviance detection is the dominant component of auditory contextual processing in the lateral superior temporal gyrus: A human ECoG study. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(4):1184-1194. doi: 10.1002/hbm.24438
8. Pérez-González D, Schreiner TG, Llano DA, Malmierca MS. Alzheimer's Disease, Hearing Loss, and Deviance Detection. *Front Neurosci*. 2022;16. doi: 10.3389/FNINS.2022.879480
9. Pickles JO. Auditory pathways: Anatomy and physiology. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2015. doi: 10.1016/B978-0-444-62630-1.00001-9
10. Lee CC, Winer JA. Connections of cat auditory cortex: I. Thalamocortical system. *J Comp Neurol*. 2008. doi: 10.1002/cne.21611
11. Carbajal GV, Malmierca MS. The unique role of the non-lemniscal pathway on stimulus-specific adaptation (SSA) in the auditory system. In: *Proceedings of the International Symposium on Auditory and Audiological Research*. 2018.
12. Hackett TA. Anatomic organization of the auditory cortex. In: *Handbook of Clinical Neurology*. ; 2015. doi: 10.1016/B978-0-444-62630-1.00002-0
13. Jara N, Délano P. Avances en corteza auditiva. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2014;74(3):249-258. doi: 10.4067/S0718-48162014000300010
14. Ghazanfar AA, Schroeder CE. Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn Sci*. 2006. doi: 10.1016/j.tics.2006.04.008
15. Pérez-González D, Malmierca MS. Adaptation in the auditory system: An overview. *Front Integr Neurosci*. 2014. doi: 10.3389/fnint.2014.00019
16. Ulanovsky N, Las L, Nelken I. Processing of low-probability sounds by cortical neurons. *Nat Neurosci*. 2003;6(4):391-398. doi: 10.1038/nn1032
17. Malmierca MS, Cristaudo S, Pérez-González D, Covey E. Stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus of the anesthetized rat. *J Neurosci*. 2009;29(17):5483-5493. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4153-08.2009
18. Antunes FM, Malmierca MS. Effect of auditory cortex deactivation on stimulus-specific adaptation in the medial geniculate body. *J Neurosci*. 2011. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1915-11.2011
19. Pérez-González D, Malmierca MS, Covey E. Novelty detector neurons in the mammalian auditory midbrain. *Eur J Neurosci*. 2005;22(11):2879-2885. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04472.x
20. Malmierca MS, Cristaudo S, Pérez-González D, Covey E. Behavioral/Systems/Cognitive Stimulus-Specific Adaptation in the Inferior Colliculus of the Anesthetized Rat. *Soc Neurosci*. 2009. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4153-08.2009
21. Antunes FM, Nelken I, Covey E, Malmierca MS. Stimulus-specific adaptation in the auditory thalamus of the anesthetized rat. *PLoS One*. 2010. doi: 10.1371/journal.pone.0014071
22. Nieto-Diego J, Malmierca MS. Topographic Distribution of Stimulus-Specific Adaptation across Auditory Cortical Fields in the Anesthetized Rat. *PLoS Biol*. 2016;14(3). doi: 10.1371/journal.pbio.1002397
23. Valdés-Baizabal C, Carbajal G V., Pérez-González D, Malmierca MS. Dopamine gates prediction error forwarding in the cortices of the inferior colliculus. *PLoS Biol*. 2020. doi: 10.1101/824656
24. Pérez-González D, Hernández O, Covey E, Malmierca MS. GABA A-mediated inhibition modulates stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus. *PLoS One*. 2012;7(3). doi: 10.1371/journal.pone.0034297
25. Yaneri X, Ayala A, Manuel X, Malmierca S. Cholinergic Modulation of Stimulus-Specific Adaptation in the Inferior Colliculus. *Soc Neurosci*. 2015. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0909-15.2015
26. Carrasco L, Pavez E, Délano PH. POTENCIAL DE DISPARIDAD. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2008;68(2):185-192. doi: 10.4067/S0718-48162008000200011
27. Näätänen R, Gaillard AWK, Mäntysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst)*. 1978;42(4):313-329. doi: 10.1016/0001-6918(78)90006-9
28. Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE, Friston KJ. The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol*. 2009. doi: 10.1016/j.clinph.2008.11.029

ARTÍCULO DE REVISIÓN

29. Sussman E, Winkler I. Dynamic sensory updating in the auditory system. *Cogn Brain Res*. 2001. doi: 10.1016/S0926-6410(01)00067-2
30. May P, Tiitinen H, Ilmoniemi RJ, Nyman G, Taylor JG, Näätänen R. Frequency change detection in human auditory cortex. *J Comput Neurosci*. 1999. doi: 10.1023/A:1008896417606
31. Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1975;38(4):387-401. doi: 10.1016/0013-4694(75)90263-1
32. Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends Neurosci*. 2001. doi: 10.1016/S0166-2236(00)01790-2
33. Fitzgerald K, Todd J. Making Sense of Mismatch Negativity. *Front Psychiatry*. 2020;11:468. doi: 10.3389/FPSYT.2020.00468/BIBTEX
34. Shiramatsu TI, Kanzaki R, Takahashi H. Cortical mapping of mismatch negativity with deviance detection property in rat. *PLoS One*. 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0082663
35. Helmholtz H Von. *Handbuch der physiologischen Optik: mit 213 in den Text eingedruckten Holzschnitten und 11 Tafeln*. Published online 1867. Accessed July 12, 2022. <https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=4u7RLnD1IIC&oi=fnd&pg=PA1&ots=XRgB3i3axv&sig=iGJtKfoB1JPG9v2Eswll07edhS8>
36. Rao RPN, Ballard DH. Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nat Neurosci* 1999 21. 1999;2(1):79-87. doi: 10.1038/4580
37. Friston K. A theory of cortical responses. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2005;360(1456):815-836. doi: 10.1098/rstb.2005.1622
38. Friston K, Kiebel S. Cortical circuits for perceptual inference. *Neural Networks*. 2009;22(8):1093-1104. doi: 10.1016/j.neunet.2009.07.023
39. Friston K. Hierarchical Models in the Brain. *Cit Frist K*. 2008;4(11):1000211. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000211
40. Friston K, Kiebel S. Cortical circuits for perceptual inference. *Neural Networks*. 2009;22(8):1093-1104. doi: 10.1016/j.neunet.2009.07.023
41. Arnal LH, Giraud AL. Cortical oscillations and sensory predictions. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(7):390-398. doi: 10.1016/J.TICS.2012.05.003
42. Bastos AM, Usrey WM, Adams RA, Mangun GR, Fries P, Friston KJ. Canonical Microcircuits for Predictive Coding. *Neuron*. 2012;76(4):695-711. doi: 10.1016/j.neuron.2012.10.038
43. Friston K. The free-energy principle: A unified brain theory? *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(2):127-138. doi: 10.1038/nrn2787
44. Seitz AR, Dinse HR. A common framework for perceptual learning. *Curr Opin Neurobiol*. 2007;17(2):148-153. doi: 10.1016/J.CONB.2007.02.004
45. Sedley W, Friston KJ, Gander PE, Kumar S, Griffiths TD. An Integrative Tinnitus Model Based on Sensory Precision. *Trends Neurosci*. 2016;39(12):799-812. doi: 10.1016/J.TINS.2016.10.004
46. Parras GG, Nieto-Diego J, Carbajal G V., Valdés-Baizabal C, Escera C, Malmierca MS. Neurons along the auditory pathway exhibit a hierarchical organization of prediction error. *Nat Commun*. 2017;8(1). doi: 10.1038/s41467-017-02038-6
47. Dürschmid S, Edwards E, Reichert C, et al. Hierarchy of prediction errors for auditory events in human temporal and frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(24):6755-6760. doi: 10.1073/pnas.1525030113
48. Casado-Román L, Pérez-González D, Malmierca MS. Prediction errors explain mismatch signals of neurons in the medial prefrontal cortex. *bioRxiv*. Published online September 23, 2019:778928. doi: 10.1101/778928
49. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
50. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6/ATTACHMENT/CEE43A30-904B-4A45-A4E5-AFE48804398D/MMC1.PDF
51. Del Solar JW, Delgado C, Torrente MC, Délano PH. Hipoacusia como factor de riesgo para demencia. *Rev Med Chil*. 2020;148(8):1128-1138. doi: 10.4067/S0034-98872020000801128
52. Johnson JCS, Marshall CR, Weil RS, Bamio DE, Hardy CJD, Warren JD. Hearing and dementia: from ears to brain. *Brain*. 2021;144(2):391-401. doi: 10.1093/BRAIN/AWAA429
53. Moran RJ, Campo P, Symmonds M, Stephan KE, Dolan RJ, Friston KJ. Behavioral/Cognitive Free Energy, Precision and Learning: The Role of Cholinergic Neuromodulation. *Soc Neurosci*. Published online 2013. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4255-12.2013
54. Aedo Sánchez C, Collao JP, Délano P. Anatomía, fisiología y rol clínico de la corteza vestibular. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2016;76(3):337-346. doi: 10.4067/S0718-48162016000300014
55. Lopez C. Making Sense of the Body: the Role of Vestibular Signals. *Multisens Res*. 2015;28(5-6):525-557. doi: 10.1163/22134808-00002490
56. Eickhoff SB, Weiss PH, Amunts K, Fink GR, Zilles K. Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping.

- Hum Brain Mapp.* 2006;27(7):611-621. doi: 10.1002/HBM.20205
57. Cullen KE. Vestibular processing during natural self-motion: implications for perception and action. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20(6):346-363. doi: 10.1038/S41583-019-0153-1
 58. Klingner CM, Axer H, Brodoehl S, Witte OW. Vertigo and the processing of vestibular information: A review in the context of predictive coding. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;71:379-387. doi: 10.1016/J.NEUBIOREV.2016.09.009
 59. Brandt T, Deutschländer A, Glasauer S, et al. Expectation of Sensory Stimulation Modulates Brain Activation during Visual Motion Stimulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1039(1):325-336. doi: 10.1196/ANNALS.1325.031
 60. Sperry RW. Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. *J Comp Physiol Psychol.* 1950;43(6):482-489. doi: 10.1037/H0055479
 61. Powell G, Derry-Sumner H, Rajenderkumar D, Rushton SK, Sumner P. Persistent postural perceptual dizziness is on a spectrum in the general population. *Neurology.* 2020;94(18):e1929-e1938. doi: 10.1212/WNL.0000000000009373
 62. Breinbauer HA, Contreras MD, Lira JP, et al. Spatial Navigation Is Distinctively Impaired in Persistent Postural Perceptual Dizziness. *Front Neurol.* 2020;10. doi: 10.3389/FNEUR.2019.01361
 63. Castro P, Bancroft MJ, Arshad Q, Kaski D. Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) from Brain Imaging to Behaviour and Perception. *Brain Sci.* 2022;12(6):753. doi: 10.3390/BRAINSCI12060753
 64. Indovina I, Passamonti L, Mucci V, Chiarella G, Lacquaniti F, Staab JP. Brain Correlates of Persistent Postural-Perceptual Dizziness: A Review of Neuroimaging Studies. *J Clin Med.* 2021;10(18). doi: 10.3390/JCM10184274
 65. Shargorodsky J, Curhan GC, Farwell WR. Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *Am J Med.* 2010;123(8):711-718. doi: 10.1016/J.AMJMED.2010.02.015
 66. Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. *Lancet Neurol.* 2013;12(9):920-930. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70160-1
 67. Wimmer del S J, Donoso S R, Leiva C A, et al. Tinnitus: Una patología cerebral. *Rev Otorrinolaringol y cirugía cabeza y cuello.* 2019;79(1):125-136. doi: 10.4067/S0718-48162019000100125
 68. Schaette R, McAlpine D. Tinnitus with a normal audiogram: Physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *J Neurosci.* 2011;31(38):13452-13457. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2156-11.2011
 69. Hullfish J, Sedley W, Vanneste S. Prediction and perception: Insights for (and from) tinnitus. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102:1-12. doi: 10.1016/J.NEUBIOREV.2019.04.008
 70. Sedley W. Tinnitus: Does Gain Explain? *Neuroscience.* 2019;407:213-228. doi: 10.1016/J.NEUROSCIENCE.2019.01.027
 71. Levine RA. Somatic (craniocervical) tinnitus and the dorsal cochlear nucleus hypothesis. *Am J Otolaryngol.* 1999;20(6):351-362. doi: 10.1016/S0196-0709(99)90074-1
 72. Leaver AM, Renier L, Chevillet MA, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP. Dysregulation of Limbic and Auditory Networks in Tinnitus. *Neuron.* 2011;69(1):33-43. doi: 10.1016/J.NEURON.2010.12.002
 73. De Ridder D, Vanneste S, Weisz N, et al. An integrative model of auditory phantom perception: Tinnitus as a unified percept of interacting separable subnetworks. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;44:16-32. doi: 10.1016/J.NEUBIOREV.2013.03.021