

**”VURDERING AV BEHANDLINGSMETODER
MOT TINNITUS VIA RANDOMISERTE
KLINISKE STUDIER”**

5. årsoppgave i stadium IV – medisinstudiet ved Universitetet
i Tromsø.

Utført av: ROGER A. JONASSEN

Veileder: SOLVEIG NILSSON FOSSAN

Tromsø 14.02.03.

INNHOOLD

RESYME	3
1.0 INTRODUKJSJON	4
2.0 MATERIALE OG METODER	5
3.0 RESULTAT	7
3.1 Medikamentell behandling	
3.1.1 Trisykliske antidepressiva	7
3.1.2 Benzodiasepiner	8
3.1.3 Tocainide og lidocaine	8
3.1.4 Ginko biloba	9
3.2 Ikke-medikamentell behandling	
3.2.5 Akupunktur	10
3.2.6 Ultralyd	11
3.2.7 Maskering	11
3.2.8 Transkutan elektrostimulering	11
4.0 DISKUSJON	13
5.0 KONKLUSJON	16
6.0 KILDER	17

RESYME

Tinnitus eller øresus er et symptom og en tilstand som rammer svært mange mennesker. De aller fleste opplever ikke større problemer knyttet til øresusen, men noen opplever sin tinnitus så sjenerende at de får nedsatt livskvalitet og eventuelt også nedsatt arbeidsevne.

Forskningen omkring tinnitus har de siste årene vært omfattende. Randomiserte kliniske studier har blitt utført på de mest utbredte behandlingsmetodene. Denne oppgaven sammenfatter resultatene fra mange av de ulike studiene for å avklare om det virkelig finnes noen behandling som kan helbrede tinnitus, eventuelt hvorvidt noen av disse behandlingsmetodene på noen måte kan ha gunstig effekt på pasienten.

Studiene det blir referert til har blitt søkt opp via Medline og har blitt selektert ut i fra kriterier som nevnes i kapittelet ”Materiale og metoder”.

Behandlingsmetoder som omtales: Trisykliske antidepressiva, benzodiazepiner, tocainide og lidocain, ginko biloba, akupunktur, ultralyd, maskering og transkutan elektrostimulering. Ingen av behandlingsmetodene har kunnet dokumentere å være kurative eller føre til varig symptomlindring etter behandlingsavbrudd.

Benzodiazepiner har vist signifikant bedre effekt enn placebo i to store studier. Tinnitusen gjenoppstod imidlertid ved behandlingsavbrudd med samme eller økt intensitet i forhold til tidligere. Bivirkninger og avhengighetsfare gjør denne form for behandling omstridt.

Noen pasienter får følgesymptomer av sin tinnitus slik som for eksempel angst, depresjon og søvnløshet. Ut i fra enkeltstudier kan det antas at trisykliske antidepressiva kan virke gunstig inn på mestringen av tinnitus hos pasienter med slike følgesymptomer.

1.0 INTRODUKSJON

Tinnitus eller øresus er et symptom, ikke en sykdom i seg selv. Boken "Tinnitus" bruker følgende definisjon: "Tinnitus er en fornemmelse av lyd som bare oppfattes av individet selv uten tilførsel av noen form for ytre akustisk eller elektrisk stimulering" (1).

Det finnes i dag om lag 500.000 mennesker i Norge som har eller har hatt tinnitus som ikke har medført større ubehag (2). 50.000 er så plaget at deres funksjonsevne har blitt redusert. Mellom 7000 og 10000 personer er så plaget at de har blitt helt eller delvis uførepensjonert direkte eller indirekte pga sin tinnitus.

Dette betyr at alle leger som jobber i allmennpraksis vil møte pasienter som klager over øresus. Pasienten har som oftest et ledsagende hørselstap (3) og blir som regel henvist til ØNH-avdeling for vurdering.

En rekke behandlingsmetoder mot øresus har blitt prøvd ut via randomiserte kliniske studier. I denne oppgaven vil noen av de mest vanlige behandlingsmetodene bli vurdert ut ifra hva kliniske studier viser.

Tinnitus deler vi generelt inn i subjektiv og objektiv tinnitus (3). Den objektive formen kan vurderes av en utenforstående person for eksempel ved stetoskopi av en kraftig carotis stenose. Blodets høye hastighet gjennom det stenotiske karet danner en pulserende lyd som både kan høres av pasienten selv og en utenforstående. Den objektive formen for tinnitus har kort sagt en spesifikk, veldefinert og "hørbar" årsak. Dette gjør valg av eventuell behandling mye lettere.

Ved subjektiv tinnitus har man oftest ikke et veldefinert årsaksforhold. Dette medfører mye usikkerhet omkring valg av behandlingsmetode og eventuell effekt. Denne oppgaven vil derfor konsentrere seg om mulige behandlingsformer ved den subjektive formen av tinnitus.

2.0 MATERIALE OG METODER

Denne oppgaven er en ren litteraturstudie og baserer seg på resultater fra randomiserte kliniske studier av tinnitus. Disse studiene har blitt søkt opp via medline og har blitt selektert ut i fra egne kriterier (se under).

Randomiserte kliniske studier betraktes ofte som gullstandarden for klinisk forskning (4). Randomiseringen gjør av man unngår å sammenlikne grupper som ellers kan påvirkes av andre prognostiske faktorer, som for eksempel alder og generell helsetilstand. Målet er kort sagt å sammenlikne to eller flere grupper som er sammenlignbare. Vurdering av behandlingseffekt i forhold til en placebo/kontrollgruppe er også noe som gjør randomiserte kliniske studier svært godt egnet til å gi troverdige resultater. Det har vist seg at placeboeffekten i mange studier har vært meget stor.

Som behandler er det svært vanskelig å gi psykoterapi som placebo. En del studier har imidlertid prøvd seg på dette, men diskusjonen omkring placeboens troverdighet er et stadig tilbakevendende tema (5/12). Da placeboeffekten kan være signifikant for resultatet, har jeg valgt å se bort fra studier hvor det kan settes spørsmålsteget med troverdigheten av placeboen. Disse studiene omfatter psykoterapi i ulike former, biofeedback og hypnose.

Behandlingsmetoder som kun har blitt testet via studier med små utvalg har blitt selektert bort fra oppgaven. Det samme har behandlingsmetoder hvor det foreligger mindre enn to randomiserte kliniske studier. Dette gjelder blant annet medikamenter slik som barbiturater, GABA agonister, prostaglandiner med mer. Studier som i tillegg kun foreligger på andre språk enn engelsk har ikke blitt vurdert i oppgaven.

Tilbake står stort sett ulike former for medikamentell behandling samt akupunktur, ultralyd, maskering og transkutan elektrostimulering.

Pr 17.06.02 forelå det på Medline 2532 artikler som omhandlet tinnitus på en eller annen måte (søkeord: "Tinnitus"). Ved et kryssøk på "Tinnitus-Therapy"

Dukket 478 treff opp. Av disse var det 256 artikler som omhandlet behandling av tinnitus vurdert etter kliniske studier. En stor andel av studiene var ikke randomiserte eller møtte kriteriene for en randomisert studie (4). Av de randomiserte studiene ble 68 studier forkastet ut i fra de før nevnte kriterier. Denne oppgaven refererer til totalt 20 randomiserte kliniske studier som oppfyller alle kriterier for denne oppgaven. I tillegg til har lærebøker og internett blitt tatt i bruk som bakgrunnsmateriale.

3.0 RESULTAT

Dette kapittelet vil først ta for seg de ulike medikamentelle behandlingsformene som har blitt utprøvd. Deretter vil de ikke-medikamentelle behandlingsformene bli gjennomgått.

3.1 Medikamentell behandling:

3.1.1 Trisykliske antidepressiva

To studier har undersøkt effekten av trisykliske antidepressiva (13/14), TCA, på subjektiv tinnitus.. Mikhail og kolleger brukte trimipramine, 150mg/dag, i en dobbel blindstudie av 19 pasienter (13). Man fant ingen signifikant forskjell mellom medikamentgruppen og placebogruppen.

Den største studien av Dobie og kolleger tok for seg 92 pasienter (14). Alle pasientene var middelaldrende eller eldre. 38 av pasientene møtte DSM-III kriteriene for en alvorlig depresjon og disse ble fordelt likt på placebo og non-placebo gruppen. Medikamentet som ble brukt var nortriptyline, et trisyklisk antidepressivum. Studien ble utført som en dobbel blind studie og medikamentet og placebo ble gitt over en periode på 6 uker.

Pasientene ble på slutten av studiet vurdert ut i fra subjektive kriterier. Det ble spurt om behandlingen på noen måte hadde medført gunstig effekt og spesifikt om tinnitusen hadde minket i intensitet. En signifikant større andel av pasientene i TCA-gruppen rapporterte om uspesifikk behandlingseffekt i forhold til placebogruppen. Når det gjaldt effekt på tinnitusplagene var forskjellen ikke signifikant.

Størst effekt uansett behandlingsgruppe hadde man hos deprimerte pasienter, pasienter med søvnevansker og kvinner. Man fant ut at placeboeffekten var høysignifikant og måtte tas i betraktning ved behandling av tinnitus.

3.1.2 Benzodiazepiner

Johnson, Brummett og Scleuning undersøkte effekten av alprazolam på tinnitus (16). Studien ble utført som en prospektiv, placebo kontrollert, dobbel blindstudie. 40 voksne pasienter som alle hadde hatt tinnitus i over ett år ble studert. Som placebo ble det gitt laktose. De 40 pasientene ble tilfeldig utvalgt til å delta i henholdsvis eksperimentgruppen og placebogruppen. Studien viste at 76% av pasientene som fikk alprazolam opplevde forbedring av sine symptomer, mens kun én av pasientene i kontrollgruppen rapporterte om det samme. Pasientene i eksperimentgruppen ble imidlertid utsatt for spesiell oppmerksomhet i forbindelse med dosejusteringen av medikamentet. Placebogruppen fikk ikke en "placebo dosejustering". Som tidligere nevnt kan placeboeffekten være av stor betydning. Utfallet av studien kan ha blitt et annet om man hadde iscenesatt en mer troverdig placebo.

En randomisert studie av Lechtenberge og Shulman undersøkte virkningen av ulike benzodiazepiner (17). Som placebo ble det brukt antihistaminer med en viss sederende effekt. 66 pasienter med tinnitus uavhengig av etiologi ble undersøkt. Studien viste at oxazepam og clonazepam hadde signifikant bedre effekt enn antihistaminer når det gjaldt forbedring av symptomene. Imidlertid rapporterte pasientene om ugunstige effekter etter at inntaket av benzodiazepinene stoppet opp. Symptomene kom tilbake, enkelte rapporterte om en forverring av sine symptomer i forhold til tidligere. Samme effekt etter seponering av benzodiazepiner har blitt rapportert i en studie utført av Busto og kolleger (18). Tre pasienter som fikk tinnitus etter seponering av benzodiazepiner etter langtids behandling ble undersøkt. To av pasientene ble kvitt sin tinnitus etter opptil 1 år. Den siste pasienten valgte å opprettholde behandlingen for å unngå plagene med den nyoppståtte tinnitusen.

3.1.3 Tocainide og lidocaine

Tidligere ble lidocaine og iontoforese av ørekanalen mye brukt til anestesering før myringotomier (3). Iontoforese med lidocaine består i å tilføre en svak elektrisk strøm inn en våt, lidokainholdig svamp som holdes mot området man ønsker å bedøve (19). Metoden har blitt forsøkt ved

behandling av tinnitus (20, 21) men har ikke vist noen signifikant bedre effekt enn behandling med placebo, dvs ren saltvannsløsning.

Hulshof og Vermeij undersøkte effekten av antiarrytmikumet tocainide på subjektiv tinnitus ved en dobbel blindstudie (22). 48 pasienter som alle var sterkt plaget av tinnitus fikk enten tocainide eller placebo intravenøst. Før selve studien fikk pasientene intravenøs tilførsel av lidocaine for å sammenligne effekten med tocainide i etterkant av studien. Man fant ut at tocainide hadde bedre effekt på tinnitusplagene enn placebo, men samtidig at lidocaine ga størst effekt; 81% oppga at de fikk redusert sin tinnitus etter i.v. tilførsel av lidocaine.

T. Lennarz viste i en liknende dobbel blindstudie at tocainide reduserte tinnitus intensiteten med mer enn 50% sammenlignet med placebogruppen (23).

Bruk av tocainide har vist seg å ha en viss gunstig effekt på tinnitus, men samtidig er dette en behandlingsform som er lite egnet. Dels pga bivirkninger, kvalme utslett og svimmelhet, dels det smale terapeutiske spekteret. Doseringen av tocainide er viktig, og produsenten anbefaler at dette medikamentet kun benyttes ved livstruende arrytmier pga til dels alvorlige bivirkninger (24).

3.1.4 Gingko biloba

Gingko biloba er et tre av asiatisk opprinnelse. Ekstrakten av løvet har blitt i flere århundrer blitt brukt i kinesisk urtemedisin (25).

Det har blitt hevdet at ginkgo biloba ekstrakten kan forbedre eller kurere tinnitus. To studier har undersøkt effekten av intravenøs tilførsel av ginkgo biloba ekstrakt (26/27). Disse studiene har ikke kunnet vise til gunstige effekter.

Studien til Holgers, Axelson og Pringle ved Sahlgrenska i Gøteborg viste at gingko biloba ikke hadde noen effekt på tinnitus (26). Denne doble blindstudien tok for seg et utvalg av 20 pasienter. 7 pasienter i hver gruppe opplevde en positiv effekt, mens de resterende 6 pasientene ikke merket noen forskjell. Denne studien bekrefter likevel inntrykket av at placeboeffekten ved tinnitusbehandling er signifikant.

3.2 Ikke medikamentell behandling

3.2.1 Akupunktur

Ingen av de studiene som har undersøkt akupunktur som behandlingsmetode mot tinnitus har kunnet vise oppløftende resultater. Totalt fire randomiserte kliniske studier kommer med samme konklusjon (28/31): Akupunktur har ikke kunnet vise helbredende effekt.

Den mest omfattende studien som ble utført av Axelsson, Andersson og Gu tok for seg 20 pasienter, tilfeldig utvalgt av en større gruppe pasienter som alle led av støyskade-indusert tinnitus (28). Den ene gruppen fikk tradisjonell kinesisk akupunktur i 5 uker og den andre gruppen fikk utført "placebo akupunktur". Etter to uker ble det utført en kontrollstudie, hvor den tidligere placebo-gruppen fikk gjennomgå tradisjonell kinesisk akupunktur og vice versa. Man fant ut at det ikke var noen signifikant forskjell mellom disse to gruppene når det gjaldt subjektivt besvær av tinnitusen.

3.2.2 Ultralyd

To studier har undersøkt effekten av ultralyd på tinnitus pasienter, en grunnstudie og en oppfølgingsstudie, begge utført av Carrick og kolleger (32, 33). Rent praktisk blir ultralyd rettet mot processus mastoideus i ti minutter før man vurderer evt. effekt. Man fant at ut at ultralyd gruppen hadde signifikant bedring i forhold til kontrollgruppen, 40% av pasientene opplevde bedring mot 7% i kontrollgruppen (32). Kontrollstudien har imidlertid tilbakevist disse resultatene (33). Man fant da ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene.

3.2.3 Maskering

Maskering består i å redusere eller å eliminere oppfattelsen av en lyd ved å introdusere en annen lyd. Rent praktisk utføres tinnitus maskering ved at pasienten får en kontinuerlig, monoton lyd på øret, enten ved hodetelefoner eller ved høyttaler for eksempel på soverommet. Man ønsker da at pasienten skal kunne overse sin egen tinnitus, både under behandlingen og tidsrommet etterpå.

Erlandsson og kolleger utførte en blindstudie på 21 pasienter med store tinnitusplager (34). Studien var tredelt. Alle pasientene ble bedt om å vurdere sine plager helt i begynnelsen av studien før behandling ble satt i gang. Deretter hadde man to adskilte perioder hvor pasientene fikk behandling med henholdsvis et bærbart maskeringsapparat og et liknende placeboapparat. Under hele studien skulle pasientene vurdere behandlingseffekten på en tallskala. Gjennomsnittlig behandlingseffekt ved maskering var på 8,68 poeng mot 7,53 ved placebo. Man fant denne forskjellen til å være svært liten, men signifikant. I en liknende studie av Stephens og Corcoran (35) fant man ingen signifikant forskjell mellom maskeringsapparater og placebo eller høreapparater.

3.2.4 Transkutan elektrostimulering

Lyttkens og kolleger undersøkte 5 pasienter som alle led av sjenerende tinnitus (36). Studien var tredelt. I første del av studien fikk alle 5 pasientene

behandling med transkutan elektrostimulering. 2 pasienter opplevde gunstig effekt av behandlingen. Disse to pasientene gikk deretter over til del to av studien hvor det ble gitt behandling med placebo. En av disse to pasientene opplevde effekt. Den andre pasienten ble senere testet på nytt med en ny elektrostimulering og opplevde da gunstig effekt nok en gang. Vedkommende ble undersøkt over en periode på 3mnd og hadde under hele denne studien gunstig effekt av elektrostimuleringen. Mer omfattende studier (37/38) har imidlertid vist manglende effekt av transkutan elektrostimulering.

4.0 DISKUSJON

Av de behandlingsmetodene som har blitt gjennomgått i denne oppgaven er det ingen som pr i dag gir god symptom bedring eller egner seg til langvarig behandling av tinnitus. Benzodiazepiner har kunnet vise til en kortvarig behandlingseffekt hos en større andel av pasientene i studien til Johnson, Brummett og Scleuning (16). Her kom det frem at 76% av pasientene opplevde symptomlindring etter behandling med benzodiazepiner.

Utsagnskraften på denne studien svekkes ved at pasientene i eksperiment- og kontrollgruppen ikke fikk samme oppfølging. En nøye dosejustering av medikamentet ble foretatt i eksperimentgruppen mens det i kontrollgruppen ikke ble foretatt en tilsvarende dosejustering. Det er dermed knyttet en viss usikkerhet til hvor mye man kan vektlegge denne studien. Lechtenberg og Schulman viste imidlertid også en signifikant behandlingseffekt av tinnitus med benzodiazepiner (17). Benzodiazepinenes effekt opphørte umiddelbart etter seponering, tinnitusen kom tilbake med samme eller høyere intensitet enn tidligere. Benzodiazepiner er vanedannende medikamenter og er sentralt dempende. Det kan kanskje tenkes ekstreme tilfeller hvor benzodiazepiner kan prøves ut som behandling, men pga bivirkninger og fare for avhengighet er ikke dette en behandlingsform som bør taes i bruk hos den "vanlige" tinnituspasienten.

Trisykliske antidepressiva har i en av de to refererte studiene kunnet vise til at pasientene opplevde behandlingen som gunstig (13/14). Pasientene følte at de mestret egen situasjon bedre til tross for at de oppga sine tinnitusplager som uendrede. Den største effekten hadde man hos deprimerte pasienter, pasienter med søvnvansker og hos kvinner. Studien demonstrerte også at placeboeffekten var svært stor.

Pr i dag foreligger det ingen studier på bruken av nyere antidepressiva hos pasienter med tinnitus. Effekten av SSRI og MAO-hemmere bør undersøkes, kanskje helst hos pasienter som sliter med depresjon som følgesymptom.

Denne oppgaven har utelukkende sett på behandlingseffekt av tinnitusen og ikke dens følgesymptomer. Pasienter som er mye plaget av øresus vil kunne oppleve følgesymptomer i form av søvnproblemer, konsentrasjonsproblemer, hukommelsesvansker, tretthet, muskelsmerte og hodepine, angst og depresjon (3). Behandling av disse **ledsagende** symptomene er en viktig del av behandlingen av denne pasientgruppen.

Denne oppgaven har ikke inkludert studier hvor kvaliteten av placeboen kan diskuteres. Psykoterapi er dermed en av disse behandlingsmetodene som ikke har blitt omtalt. Den store placeboeffekten som ble demonstrert av Dobie og kolleger (16) kan kanskje indikere at pasientens opplevelse av egen tilstand er høyst psykogent betinget. I så måte kan psykoterapi anses som en adekvat behandlingsmåte for symptomlindring. Pga at det er vanskelig å få en god placebo, er det knyttet mye usikkerhet opp mot resultatene av de kliniske studier som har blitt utført.

Effekten av tocinide ble undersøkt i studiene til Hulshof, Vermij og Lennarz (22/23). Begge disse konkluderte med signifikant høyere effekt enn placebo. I likhet med benzodiazepiner er det knyttet en del negative momenter til bruken av medikamentet. Til dels alvorlige bivirkninger sammen med et svært smalt terapeutisk spekter gjør bruken av dette medikamentet lite egnet i vanlig praksis.

Denne oppgaven har kun tatt for seg randomiserte kliniske studier av tinnitus. Omfanget av disse er begrenset og sammen med strenge seleksjonskriterier vil mange studier falle utenfor. Dette har medført at effekten av de ulike behandlingsmetodene blir vurdert ut ifra et fåtall studier. Feil hos den enkelte studie kan påvirke det endelige resultatet i denne oppgaven i stor grad pga det få antall studier som blir referert. Dette er en feilkilde som bør taes i betraktning. For å minimere denne feilkilden har jeg valgt å utelate behandlingsmetoder hvor det kun forelå en enkelt studie.

Selv om en randomisert klinisk studie blir korrekt utført, er risikoen alltid til stede for at det utvalget som blir testet ikke er representativt for den gruppen

det skal teste. Hver enkelt av de studier som har blitt referert vil ha denne feilkilden.

Totalt sett gir imidlertid denne oppgaven en god og oversiktlig sammenfattelse av mange av de kliniske studier som har blitt gjort. Forskningen på området er fortsatt stor. Nye behandlingsmetoder blir forsøkt utprøvd og andre behandlingsmetoder blir testet på ny. Bruken av antidepressive medikamenter er nok et område som bør utforskes mer grundig.

5.0 KONKLUSJON

Ingen av de behandlingsmetodene som har blitt gjennomgått i denne oppgaven har kunnet vise til overbevisende resultater. De fleste randomiserte kliniske studier viser at det ikke finnes noen reelle behandlingsmetoder.

Benzodiazepiner og tocinide kan ha en mulig positiv virkning, men usikkerheten omkring dette er fortsatt stor samtidig som begge disse behandlingsmetodene har sine klare ulemper i form av fare for bivirkninger.

Trisykliske antidepressiva har effekt hos pasienter som sliter med søvnvansker og depresjon som følgesymptomer. Det er kun to studier som har omhandlet denne behandlingsmetoden og videre forskning bør utføres. Nyere antidepressiva slik som SSRI og MAO-hemmere bør få sin naturlige plass i den videre forskningen.

Benytter anledningen til å takke overlege Solveig Nilsson Fossan ved Kirkenes Sykehus, ØNH-avdeling for stor entusiasme og god støtte under utarbeidelsen av oppgaven.

6.0 KILDER

1. Arnesen AR, Engdahl B. Tinnitus: årsaker, diagnose og behandling. Gyldendal 2001, s 10. ISBN 82-05-28079-7
2. Arnesen AR, Engdahl B. Tinnitus: årsaker, diagnose og behandling. Gyldendal 2001, s. 7. ISBN 82-05-28079-7
3. Tyler RS. Tinnitus Handbook. Singular, Thomson Learning 2000. ISBN 1-56593-922-0
4. <http://cebmh.warne.ox.ac.uk/cebmh/elmh/schizophrenia/glossary/RCT.html>
5. Jakes SC, Hallam RS, McKenna L. Group cognitive therapy for medical patients: an application to tinnitus. *Cogn Ther Res* 1992;16(1) : 67-82.
6. Attias J, Shemesh Z, Sohmer h, Gold S, Shoham C, Faraggi D. Comparison between self-hypnosis, masking and attentiveness for alleviation of chronic tinnitus. *Audiology* 1993; 32(3):205-212.
7. Mason JD, Rogerson DR, Butler JD. Client centered hypnotherapy in the management of tinnitus: is it better than counselling? *Journal of Laryng and otol* 1996; 110(2): 117-120.
8. Kroner-Herwig B, Hebing G, van Rijn-Kalkmann U, Frenzel A, Schilkowsky G, Esser G. The management of chronic tinnitus; comparison of a cognitive behavioural group training with yoga. *J Psychosom Res* 1995;39(2): 153-165.
9. Wise K, Rief W, Goebel G. Meeting the expectations of chronic tinnitus patients: comparison of a structured group therapy program for tinnitus management with a problem solving group. *J Psychosom Res* 1998; 44(6): 681-685.
10. Ireland CE, Wilson PH, Tonkin JP, Platt-Hepworth S. An evaluation of relaxation training in the treatment of tinnitus. *Behav Res Ther* 1985;23(4): 423-430.
11. Jakes SC, Hallam RS, Rachman S, Hinchcliffe R. The effects of reassurance, relaxation training and distraction on chronic tinnitus sufferers. *Behav Res Therapy* 1986;24(5):497-507.
12. Lindberg P, Scott B, Melin L, Lyttkens L. The psychological treatment of tinnitus: an experimental evaluation. *Behav Res Ther* 1989;27(6):593-603.
13. Mihail RC, Crowley JM, Walden BE, Fishburne J, Reinwall JE, Zajtchuk JT. The tricyclic trimipramine in the treatment of subjective tinnitus.
14. Dobie RA, Sakai CS, Sullivan MD, Katon WJ, Russo J. Antidepressant treatment of tinnitus patients: report of a randomized clinical trial and clinical prediction of benefit. *Am J Otol* 1993; 14(1):18.-23.

15. Hazell JWP, Wood SM. Drug therapy and tinnitus: the UK experience. *J Laryngol Otol Suppl* 1984;9:277-280.
16. Johnson RM, Brummett R, Schleuning A. Use of alprazolam for relief of tinnitus: a double-blind study. *Arch Otol Head Neck surgery* 1993;119(8): 842-845.
17. Lechtenberg R, Schulman A. Benzodiazepines in the treatment of tinnitus. *J Laryngeol Otol Suppl* 1984; 9:271-276.
18. Busto U, Fornazzari L, Naranjo CA. Protracted tinnitus after discontinuation of long term therapeutic use of benzodiazepines.
19. <http://www.hairfacts.com/medpubs/pain/whealton.html>
20. Laffree JB, Vermeij P, Huslhof JH. The effect of iontophoresis of lignocaine in the treatment of tinnitus. *Clin Otolaryngol Appl Sci* 1989;14(5):401-404.
21. Martin FW, Colman BH. Tinnitus: A double-blind crossover trial to evaluate the use of lignocaine. *Otolaryngol Appl Sci* 1980;5(1); 3-11.
22. Hulshof JH, Vermeij P. The value of tocainide in the treatment of tinnitus: a double-blind controlled study. *Arch Otorhinolaryngol* 1985;241(3): 279-283.
23. Lenarz T. Treatment of tinnitus with lidocaine and tocainide. *Scand Audiol Suppl* 1986;26:49-51.
24. http://www.wholehealthmd.com/refshelf/drugs_view/1,1524,603,00.html
25. <http://www.alzheimers.org/ginkgo.html>
26. Holgers KM, Axelsson A, Pringle I. Ginkgo biloba extracts for the treatment of tinnitus. *Audiology* 1994;33(2):85-92.
27. von Wedel H, Calero L, Walger M, Hoenen S, Rutwalt D. Soft-laser/ginkgo therapy in chronic tinnitus: a placebo controlled study. *Adv Otorhinolaryngol* 1995;49:105-108.
28. Axelsson A, Andersson S, Gu LD. Acupuncture in the management of tinnitus: a placebo-controlled study. *Audiology* 1994;33(6):351-360.
29. Vilholm OJ, Moller K, Jorgensen K. Effect of traditional Chinese acupuncture on severe tinnitus: a double-blind, placebo-controlled clinical investigation with open therapeutic control. *Br J Audiol* 1998;32(3):197-204.
30. Hansen PE, Hansen JH, Bentzen O. Acupuncture treatment of chronic unilateral tinnitus: a double-blind cross-over trial. *Clin Otolaryngol Appl Sci* 1982;7(5):325-329.
31. Marks NJ, Emery P, Onisphorou C. A controlled trial of acupuncture in tinnitus. *J Laryngol Otol* 198;98(11):1103-1109.
32. Carrick DG, Davies WM, Fielder CP, Bihari J. Low-powered ultrasound in the treatment of tinnitus: a pilot study. *Br J Audiol* 1986;20(2):153-155.

33. Rendell RJ, Carrick DG, Fielder CP, Callaghan DE, Thomas DJ. Low-powered ultrasound in the inhibition of tinnitus. *Br J Audiol* 1987;21(4):289-293.
34. Erlandsson S, Ringdahl A, Hutchins T, Carlsson SG. Treatment of tinnitus: a controlled comparison of masking and placebo. *Br J Audiol* 1987;21(1):37-44.
35. Stephens SD, Corcoran AL. A controlled study of tinnitus masking. *Br J Audiology* 1985;19(2):159-167.
36. Lyttkens L, Lindberg P, Scott B, Melin L. Treatment of tinnitus by external electrical stimulation. *Scand Audiol* 1986;15(3):157-164.
37. Thedinger BS, Karlsen E, Schack SH. Treatment of Tinnitus with electrical stimulation: an evaluation of the Audimax Theraband. *Laryngoscope* 1987;97(1):33-37.