



Linee guida pratiche per l'Acufene **American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, anno 2014**

Traduzione e sintesi a cura di Alessandra Fioretti

Titolo originale: *Clinical Practice guideline: Tinnitus*

Autori: David E. Tunkel, Carol A. Bauer, Gordon H. Sun, Richard M. Rosenfeld, Sujana S. Chandrasekhar, Eugene R. Cunningham Jr, Sanford M. Archer, Brian W. Blakley, John M. Carter, Evelyn C. Granieri, James A. Henry, Deena Hollingsworth, Fawad A. Khan, Scott Mitchell, Ashkan Monfared, Craig W. Newman, Folashade S. Omole, C. Douglas Phillips, Shannon K. Robinson, Malcolm B. Taw, Richard S. Tyler, Richard Waguespack, Elizabeth J. Whamond.

Indirizzo dell'articolo completo:

http://oto.sagepub.com/content/151/2_suppl/S1.full.pdf+html

La presente "Sintesi delle linee guida" riassume i principali argomenti e le principali rettifiche alle Linee guida del 2014 dell'American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery per l'acufene. Il documento è destinato a tutti i professionisti che trattano i pazienti con acufene e illustra le raccomandazioni e gli aspetti più importanti o controversi per la diagnosi e la terapia degli acufeni.

Per informazioni più dettagliate e riferimenti specifici, consultare il documento *Clinical Practice guideline: Tinnitus*

http://oto.sagepub.com/content/151/2_suppl/S1.full.pdf+html

pubblicato sul numero di Ottobre 2014 di Otolaryngology – Head and Neck Surgery.

Riassunto:

L'acufene è la percezione di un suono in assenza di un'origine esterna. Più di 50 milioni di persone negli Stati Uniti hanno l'acufene, con una prevalenza stimata dal 10% al 15% negli adulti. Nonostante l'elevata prevalenza dell'acufene e del suo potenziale effetto significativo sulla qualità della vita, non ci sono linee guida di riferimento basate sull'evidenza per assistere i medici nella pratica clinica. Il focus di questa linea guida è l'*acufene fastidioso e persistente* (con durata superiore a 6 mesi), che spesso lede la qualità di vita del paziente.

Lo scopo di questa linea guida è di fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per i clinici che trattano l'acufene.

Gli esperti hanno definito forti raccomandazioni per i clinici utili a distinguere i pazienti con acufene fastidioso dai pazienti con acufene non fastidioso. Si raccomanda fortemente di non eseguire imaging di testa e collo in pazienti con acufene non pulsante e non associato ad anomalie neurologiche o a una perdita dell'udito asimmetrica.

Gli esperti hanno formulato le seguenti **raccomandazioni** per i clinici:

- a) eseguire un'anamnesi mirata ed un esame obiettivo durante la valutazione iniziale di un paziente con acufene presunto primario, per identificare le condizioni che, se prontamente gestite e identificate, possono alleviare l'acufene;
- b) eseguire una valutazione audiologica completa nei pazienti con acufene monolaterale persistente (≥ 6 mesi) o associato a difficoltà uditive;
- c) distinguere i pazienti con acufene fastidioso di recente insorgenza da quelli con sintomi persistenti (≥ 6 mesi), per definire le priorità di intervento e le cure durante il follow-up;
- d) educare i pazienti con acufene persistente e fastidioso sulle strategie di gestione;
- e) consigliare una valutazione per gli apparecchi acustici ai pazienti con perdita di udito documentata e acufene persistente e fastidioso;
- f) consigliare la terapia cognitivo-comportamentale ai pazienti con acufene persistente e fastidioso.

Gli esperti consigliano **raccomandazioni contro**:

- a) antidepressivi, anticonvulsivanti, ansiolitici o farmaci intratimpanici per il trattamento di routine dei pazienti con acufene persistente e fastidioso;
- b) ginkgo biloba, melatonina, zinco o integratori dietetici per il trattamento di pazienti con acufene persistente e fastidioso;
- c) stimolazione magnetica transcranica e agopuntura per il trattamento di routine dei pazienti con acufene persistente e fastidioso.

Gli esperti consigliano le seguenti **opzioni**:

- a) ottenere un esame audiologico iniziale completo in pazienti con acufene, indipendentemente da lateralità, durata o livello di percezione uditiva;
- b) raccomandare la terapia del suono ai pazienti con acufene persistente e fastidioso.

Introduzione

L'acufene può essere monolaterale o bilaterale e può essere percepito come proveniente da dentro o fuori la testa. L'acufene si verifica spesso associato a ipoacusia neurosensoriale. Il tipo di acufene può variare da squillio a ronzio, da fruscio a pulsazioni o altri rumori descritti dai pazienti. Gli effetti dell'acufene sulla qualità della vita variano ampiamente. La maggior parte dei pazienti accusa acufeni poco severi, ma alcuni hanno anche ansia, depressione ed estremi cambiamenti di vita. I pazienti con acufene accompagnato da severa ansia o depressione richiedono un'identificazione rapida ed un intervento altrettanto rapido, per evitare il rischio di suicidio⁷. Nella maggior parte dei casi l'acufene è soggettivo, cioè percepito solo dal paziente. Al contrario, l'acufene oggettivo può essere percepito dagli altri; è raro e non è oggetto di queste linee guida. Il focus di questa linea guida è l'acufene fastidioso e persistente (durata di 6 mesi o più), spesso con effetto negativo sulla qualità di vita del paziente. Il gruppo di lavoro per le linee guida ha scelto 6 mesi come criterio per definire l'acufene persistente poiché questo periodo è usato spesso negli studi di ricerca pubblicati sull'acufene.

L'acufene può essere definito primario o secondario.

L'acufene primario è idiopatico e può essere associato ad ipoacusia neurosensoriale. Una vasta gamma di terapie sono state proposte per fornire un beneficio all'acufene primario, sebbene attualmente non esista una cura accreditata. Queste terapie includono l'informazione del paziente e il counseling, la terapia cognitiva comportamentale e le terapie sonore con apparecchi acustici.

L'acufene secondario dipende da una causa specifica sottostante (diversa dall'ipoacusia neurosensoriale) o da una patologia organica identificabile. È il sintomo di un'ampia gamma di disturbi (uditivi e non), come la semplice presenza di cerume del condotto uditivo esterno, le malattie dell'orecchio medio (otosclerosi o disfunzione della tuba di Eustachio), le patologie cocleari (malattia di Ménière) e la patologia del nervo uditivo. I disturbi non uditivi che possono causare acufene includono le anomalie vascolari, il mioclono e l'ipertensione endocranica. La gestione dell'acufene secondario è volta a identificare e trattare le condizioni specifiche sottostanti, ma non è il focus di questa linea guida.

Negli Stati Uniti la prevalenza di acufene aumenta con l'età, piazzandosi al 31,4% nel gruppo d'età compreso tra i 60 e 69 anni. La prevalenza degli acufeni è superiore nei maschi, bianchi non ispanici, con un indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/m², con diagnosi di ipertensione o diabete mellito o dislipidemia o disturbo d'ansia. L'associazione fra uso di tabacco e acufene non è ben definita in letteratura. Gli individui con una storia di forte esposizione al rumore da uso di arma da fuoco o sul lavoro o nel tempo libero sono più esposti al rischio di sviluppare l'acufene. Malgrado l'alta prevalenza di acufene e il suo potenziale effetto significativo sulla qualità di vita, non ci sono linee guida multidisciplinari evidence based per aiutare i clinici. Queste linee guida tentano di riempire il vuoto con raccomandazioni che migliorino la qualità delle cure e sono basate sulle ricerche attualmente più accreditate in ambito multidisciplinare. Le raccomandazioni saranno utili ai clinici nella gestione dei pazienti con acufene primario, enfatizzando interventi e terapie efficaci ed evitando quelle che richiedono troppo tempo, costose e inefficaci.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità¹⁶ prevede 4 sottocategorie delle funzioni compromesse dall'acufene:

(1) pensieri ed emozioni, (2) udito, (3) sonno, (4) concentrazione. Quando queste funzioni primarie sono compromesse dall'acufene, numerose attività secondarie possono essere influenzate e questo può alterare sostanzialmente la qualità di vita.

Le patologie psichiatriche sono comuni nei pazienti affetti da acufene. L'associazione tra depressione maggiore e acufene è stata segnalata nel 48%-60% dei casi^{18,19}. La severità della depressione e dell'ansia è collegata con la severità dell'acufene²⁰. La relazione precisa tra depressione e acufene non è ben chiara: l'acufene può predisporre gli individui alla depressione o può essere una co-morbidità indipendente in pazienti depressi²¹.

Poiché la gestione dell'acufene non è standardizzata, terapie inefficaci e variabili possono aumentare i costi di cura³². Entro il 2016 si prevede che più di 1,5 milioni di veterani americani riceveranno un indennizzo di invalidità per i reclami relativi all'acufene, ad un costo annuale stimato superiore a \$ 2,75 miliardi¹¹.

Metodi

Le Linee guida del 2014 dell'American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery per l'acufene si basano su un'ampia revisione della letteratura in materia. Le linee guida fanno riferimento a una popolazione di pazienti maggiorenni e con acufene persistente e fastidioso. Il gruppo di sviluppo delle linee guida □ Guideline Development Group (GDG) □ ha inizialmente selezionato 621 revisioni scientifiche sull'acufene, 29 delle quali sono state utilizzate per la pubblicazione finale. Una seconda ricerca della letteratura ha selezionato 232 trials randomizzati controllati (RCT).

Il GDG è composto da otorinolaringoiatri, otoiatri/neurotologi, un geriatra, un neuroscienziato comportamentale, un neurologo, un audiologo, un medico di famiglia, un radiologo, uno psichiatra, un internista, uno psicoacustico, un infermiere professionale, un medico interno e rappresentanti dei consumatori.

I termini chiave usati per ricercare la letteratura sono stati: tinnitus, tinnit*, ear + ring* o buzz* o roar* o click* o puls*.

La bozza delle linee guida finali ha subito un'ampia revisione esterna, compreso un periodo per un commento pubblico aperto. Tutti i commenti ricevuti sono stati compilati e recensiti dal direttore del panel e una versione modificata della Guida di riferimento è stata distribuita e approvata dal GDG.

Le linee guida sono destinate a produrre ottimi risultati per la salute dei pazienti, ridurre al minimo i danni e ridurre inadeguate variazioni nelle cure cliniche.

I livelli di evidenza si distinguono in 4 gradi⁴⁰:

A: prove ottenute da più studi clinici controllati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.

B: prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.

C: prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.

D: case report.

La forza delle raccomandazioni, in riferimento all'Oxford Centre for Evidence-based Medicine⁴¹ si distingue come segue:

-Raccomandazione forte

Una raccomandazione forte significa che il beneficio dell’approccio consigliato supera chiaramente i danni (o che i danni, tra cui costi monetari, superano chiaramente i benefici nel caso di una raccomandazione fortemente negativa) e che la qualità delle evidenze è eccellente (livello A o B). In alcune circostanze chiaramente identificate, forti raccomandazioni possono essere fatte se basate su meno evidenze quando una prova di alta qualità è impossibile da ottenere e i benefici attesi sono fortemente superiori ai danni. I clinici dovrebbero seguire una forte raccomandazione a meno che non sia presente una chiara e convincente spiegazione razionale per l’approccio alternativo.

-Raccomandazione

Una raccomandazione significa che i benefici superano i danni (o che i danni superano i benefici nel caso di una raccomandazione negativa), ma la qualità delle evidenze non è altrettanto forte (livello B o C). In alcune circostanze chiaramente identificate, le raccomandazioni possono essere basate su evidenze minori quando una prova di alta qualità è impossibile da ottenere e i benefici attesi sono superiori ai danni. I clinici dovrebbero generalmente seguire una raccomandazione ma dovrebbero rimanere vigili per nuove informazioni e attenti alle preferenze del paziente.

-Opzione

Un’opzione significa che le prove esistenti sono di qualità sospetta (livello D), ma anche che studi ben fatti (livello A, B o C) mostrano vantaggi poco chiari. I clinici dovrebbero decidere in modo flessibile e tener conto del parere dei pazienti.

-Nessuna raccomandazione

Nessuna raccomandazione significa che mancano prove pertinenti (livello D) e che non è chiaro l’equilibrio tra benefici e danni.

Nella tab. 1 sono riportati i livelli di raccomandazione per i differenti topics.

Topics	Azione	Forza
Anamnesi ed esame obiettivo	Identificare immediatamente con l’anamnesi e l’esame obiettivo possibili condizioni favorevoli all’acufene	Raccomandazione
Valutazione audiologica immediata	Eseguire immediatamente una valutazione audiologica in pazienti con acufene monolaterale, persistente (>6 mesi) e associato a deficit uditivi	Raccomandazione
Valutazione audiologica di routine	Eseguire una valutazione audiologica di routine in pazienti con acufene	opzione
Imaging	Evitare approfondimenti radiologici a meno che non sia presente un acufene monolaterale, pulsante, anomalie neurologiche focali, ipoacusia asimmetrica	Forte raccomandazione contro
Acufene fastidioso	Distinguere correttamente pazienti con acufene fastidioso da pazienti con acufene non fastidioso	Forte raccomandazione
Acufene persistente	Distinguere pazienti con acufene fastidioso di recente insorgenza rispetto a quelli con sintomi persistenti	Raccomandazione

	(presenti da almeno 6 mesi)	
Counseling	Educare i pazienti con acufene fastidioso e persistente alle strategie di gestione	Raccomandazione
Valutazione acustici	apparecchi Raccomandare la valutazione con apparecchi acustici a pazienti con perdita uditiva e acufene fastidioso e persistente	Opzione
Terapia sonora	Raccomandare la terapia sonora a pazienti con acufene fastidioso e persistente	Raccomandazione
Terapia comportamentale	cognitivo- Raccomandare la terapia cognitivo-comportamentale ai pazienti con acufene fastidioso e persistente	Raccomandazione
Terapia medica	Non raccomandare di routine antidepressivi, antiepilettici, ansiolitici, trattamenti intratimpanici come indicazione primaria per l'acufene fastidioso e persistente	Raccomandazione contro
Integratori alimentari	Non raccomandare Ginkgo biloba, melatonina, zinco o altri integratori alimentari come indicazione primaria per l'acufene fastidioso e persistente	Raccomandazione contro
agopuntura	Non possono essere fornite raccomandazioni sull'utilizzo dell'agopuntura per l'acufene fastidioso e persistente	No raccomandazione
Stimolazione transcranica (TMS)	magnetica Non raccomandare di routine l'utilizzo della TMS per l'acufene fastidioso e persistente	Raccomandazione contro

Tab. 1: livelli di raccomandazione per i topics analizzati nelle linee guida

DICHIARAZIONE 1.

ANAMNESI del paziente ed ESAME OBIETTIVO.

I clinici, durante la valutazione iniziale di un paziente con presunto acufene primario, dovrebbero eseguire anamnesi ed esame obiettivo per identificare le condizioni che, se prontamente individuate e gestite, possono migliorare l'acufene (tab. 2 e 3). Raccomandazione basata su studi osservazionali, con benefici superiori ai danni.

Punto chiave	Significato	Implicazione
Acufene monolaterale	Considerare la presenza di schwannoma vestibolare o tumore vascolare	Valutazione otologica e audiologica completa, se indicato anche l'imaging
Acufene pulsante	Considerare lesioni vascolari e patologie cardio-vascolari	Considerare esame obiettivo cardiovascolare e generale

		(ipertensione, soffi cardiaci, soffio carotideo, hum venoso); esame della testa e del collo per segni di tumori vascolari o altre lesioni; valutazione audiologica completa; Imaging e altri test dove indicato
Ipoacusia	L'acufene è spesso associato ad ipoacusia, soprattutto neurosensoriale. Differenziare ipoacusia trasmissiva e neurosensoriale, bilaterale e monolaterale e la severità	Valutazione otologica e audiologica completa, considerare gli apparecchi acustici dove indicato
Ipoacusia improvvisa con acufene	Trattare tempestivamente l'ipoacusia improvvisa	Vedi linee guida ipoacusia improvvisa ⁴⁴
Acufene di recente insorgenza	l'acufene può diminuire o sparire, ridurre le reazioni all'acufene	Valutazione e trattamento dipendono dalla severità e dalla presenza di altri sintomi
Esposizione al rumore	L'acufene può essere associato all'esposizione al rumore per lavoro o attività ricreative	Counseling e formazione sul potenziale effetto dannoso dell'esposizione professionale o ricreativa al rumore, trauma acustico; rinvio per la valutazione audiologica completa
Farmaci e sostanze ototossiche	Alcuni farmaci ototossici come i salicilati sono associati con l'acufene. Le interazioni tra farmaci hanno effetti sconosciuti e possono aumentare l'acufene	Counseling sull'utilizzo dei farmaci ed elenco dei farmaci ototossici; valutazione audiologica completa
Ipoacusia monolaterale o asimmetrica	Rischio di schwannoma vestibolare	Valutazione otologica e audiologica completa, imaging se indicato
Vertigine o disturbi dell'equilibrio	Possibile disturbo cocleare, retrococleare o del sistema nervoso centrale (m. di Meniere, discesa del CSS, ecc.)	Valutazione otologica, audiologica, vestibolare, imaging se indicato
Depressione e/o ansia	l'acufene è spesso associato ad ansia e depressione che non devono essere sottovalutate	Valutazione psicologico-psichiatrica, urgente se il paziente ha tendenze al suicidio
Apparente deficit cognitivo	I pazienti anziani con acufene sono a rischio di declino cognitivo legato alla demenza	La demenza può compromettere i risultati delle valutazioni audiologiche

Tab. 2: punti chiave dell'anamnesi mirata per il paziente con acufene

Punto chiave	Significato	Implicazione
Acufene oggettivo	Raramente l'acufene può essere percepito dal clinico e dal paziente	Può essere causato da anomalie vascolari o miocloni

Murmure cardiaco, soffio carotideo, suoni vascolari	Patologie cardiovascolari e lesioni vascolari possono causare l'acufene	Il trattamento della patologia cardiovascolare può alleviare i sintomi dell'acufene
Segni neurologici focali	Valutazione neurologica	Lo specialista può dare indicazione ad approfondimenti di imaging
Otorrea	Segno di otite media o esterna	Il trattamento dell'otite media o esterna può alleviare l'acufene e la perdita uditiva
Segni di otite esterna o media all'esame obiettivo/otoscopia	Otoscopia per evidenziare cerume, otite media, colesteatoma, tumori glomici (nell'80% dei casi si associano ad acufene pulsante)	Il trattamento può alleviare l'acufene, può essere indicato un approfondimento di imaging
Tumefazioni testa-collo	Tumefazioni testa-collo associate ad acufene monolaterale vanno investigate tempestivamente	Valutazione specialistica e imaging se indicato

Tab. 3: punti chiave dell'esame obiettivo mirato per il paziente con acufene

DICHIARAZIONE 2A.

ESAME AUDIOMETRICO URGENTE.

I clinici dovrebbero ottenere una valutazione audiologica completa in pazienti con acufene monolaterale associato con problemi di udito o persistente (≥ 6 mesi). Raccomandazione basata su studi osservazionali, con benefici superiori ai danni.

Un esame audiometrico è fortemente consigliato entro 4 settimane dall'inizio dell'acufene. L'esame audiometrico deve essere eseguito urgentemente (entro 2 settimane al massimo), se l'acufene è associato a perdita improvvisa dell'udito⁶⁸.

Una perdita improvvisa dell'udito può essere associata a neurinoma vestibolare (NV), che si presenta di solito con ipoacusia neurosensoriale monolaterale, con o senza acufene. Il NV⁶⁹ ha un'incidenza annuale di circa 1 caso per 100.000 negli Stati Uniti e interessa il 5%-10% dei tumori intracranici negli adulti^{70,71}. In pazienti con NV, l'acufene è monolaterale nel 95% dei casi⁷². Solo il 2% dei pazienti con ipoacusia neurosensoriale monolaterale e acufene ha effettivamente un NV⁷¹.

Le soglie di conduzione aerea (AC) dovrebbero essere misurate tra i 250 e 8000 Hz. Le frequenze intermedie supplementari utili includono 750, 1500, 3000 e 6000 Hz e dovrebbero essere misurate se le differenze nelle soglie a 500 e 1000 o 1000 e 2000 Hz sono ad un livello uditivo ≥ 20 dB (HL)⁷⁴. Le soglie di conduzione ossea (BC) devono essere misurate tra i 250 e 4000 Hz.

DICHIARAZIONE 2B.

ESAME AUDIOMETRICO DI ROUTINE.

I clinici possono decidere di fare un esame audiometrico completo in pazienti con acufene, indipendentemente dalla lateralità, durata o livello di percezione uditiva. L'opzione si basa su studi osservazionali, con benefici e danni equilibrati.

Lo scopo di questa dichiarazione è enfatizzare la valutazione audiologica in quanto opzione appropriata in qualsiasi momento per ogni paziente con acufene, anche di recente insorgenza, bilaterale o non accompagnata da sensazione di perdita uditiva. I pazienti con acufene comunemente attribuiscono i disturbi uditivi all'acufene^{75,76,82}. Durante l'esecuzione dell'esame audiometrico è consigliabile usare un tono pulsato per facilitare la distinzione tra tono inviato e acufene.

Le misure psicoacustiche per l'acufene – come l'acufenometria, il livello minimo di mascheramento e il test di inibizione residua⁸⁸ – non sono consigliate di routine perché i loro risultati non sono utili a scopi diagnostici, non consentono di guidare l'intervento o di valutare gli obiettivi di intervento.

**DICHIARAZIONE 3.
STUDI DI IMAGING.**

I clinici dovrebbero evitare di prescrivere indagini di imaging della testa e del collo (TC, angio-TC, Rm, angio-RM) per valutare l'acufene, a meno che riscontrino uno o più dei segni seguenti: acufene monolaterale, acufene pulsante, anomalie focali neurologiche, perdita dell'udito asimmetrica. Forte raccomandazione (contro) sulla base degli studi osservazionali, con benefici superiori ai danni (rischio di contrarre tumori e reazioni allergiche al mezzo di contrasto, costi elevati e utilità delle indagini non documentata in letteratura)^{89,98}.

**DICHIARAZIONE 4.
ACUFENE FASTIDIOSO.**

I clinici devono distinguere i pazienti con acufene fastidioso dai pazienti con acufene non fastidioso. È fastidioso l'acufene che affligge i pazienti e lede la qualità della vita e lo stato di salute. Il clinico deve valutare la percezione che il paziente ha dell'acufene e la sua reazione (ansia o depressione) e deve indagare l'impatto dell'acufene sulla qualità di vita attraverso domande¹² o questionari validati (THI)⁹⁹⁻¹⁰⁴. La raccomandazione forte si basa su criteri di inclusione per RCTs sul trattamento dell'acufene, con beneficio superiori ai danni.

**DICHIARAZIONE 5.
ACUFENE PERSISTENTE.**

I clinici dovrebbero distinguere i pazienti con acufene di recente insorgenza da quelli con sintomi persistenti (≥ 6 mesi) per definire le priorità di intervento, facilitare l'indagine sulla storia personale ed eseguire il follow-up. La raccomandazione si basa su criteri di inclusione in studi randomizzati, con benefici superiori ai danni^{29,107}.

**DICHIARAZIONE 6.
ISTRUZIONE e COUNSELING.**

I clinici dovrebbero istruire i pazienti circa le strategie di gestione dell'acufene persistente e fastidioso. Raccomandazione basata su studi sul valore dell'informazione e del counseling, con benefici superiori ai danni. E' fortemente consigliato indirizzare i pazienti a specialisti nel trattamento degli acufeni ed associazioni certificate, descrivere le terapie sonore e il counseling¹¹⁶, discutere ogni tipo di causa e di trattamento possibile evitando frasi del tipo "Per l'acufene non può fare niente", fornire brochure¹⁰⁸, libri di auto-aiuto¹⁰⁹⁻¹¹⁵.

**DICHIARAZIONE 7.
APPARECCHIO ACUSTICO.**

I clinici devono raccomandare una valutazione per gli apparecchi acustici ai pazienti con perdita uditiva e acufene persistente e fastidioso. Raccomandazione basata su studi osservazionali con benefici superiori ai danni¹¹⁷⁻¹³⁰.

L'amplificazione dell'udito può migliorare la qualità di vita del paziente che lo abbia perso, rendendo meno evidente l'acufene. Studi retrospettivi a lungo termine rivelano che pazienti con ipoacusia e acufene ricevono un beneficio almeno modesto dall'amplificazione^{118,125,126}.

Le conclusioni di questi studi sono limitate da bias di selezione e da problemi con gruppi di controllo, ma anche dall'uso di counseling nel gruppo di controllo e dall'uso di apparecchi acustici nei gruppi di trattamento attivo. Si stima inoltre, che quasi 23 milioni di americani anziani con perdita della capacità uditiva documentata non abbiano utilizzato apparecchi acustici a causa del loro prezzo elevato e dei pochi benefici percepiti, della scarsa vestibilità e dello scarso comfort, dell'ipersensibilità della pelle, di cerume e otiti esterne, pur gestibili con fitting e follow-up.

**DICHIARAZIONE 8.
TERAPIA SONORA.**

I clinici possono indicare la terapia del suono ai pazienti con acufene fastidioso e persistente. Opzione basata su RCTs con dubbi metodologici ed un equilibrio tra benefici e rischi. La terapia sonora induce un senso di sollievo dallo stress dell'acufene¹³⁴, riduce il contrasto tra l'ambiente e la percezione dell'acufene^{131,132,135}, distrae l'attenzione dall'acufene, fa abituare il paziente all'acufene utilizzando diversi dispositivi acustici (Tinnitus Retraining Therapy, Neuromonics).

Si pensa che le terapie del suono possano gestire le reazioni all'acufene e sopprimerne la percezione, anche se mancano evidenze in tal senso¹³³.

Hobson et al.¹²⁰ hanno concluso che gli studi di terapia sonora per l'acufene sono stati generalmente di bassa qualità e non hanno dimostrato benefici significativi.

La TRT è composta dalla terapia sonora con utilizzo di generatori di suono regolati al mixing point e il counseling direttivo^{142,143}. Una recente review ha evidenziato che in molti studi sono presentati risultati ottenuti in pazienti trattati con protocolli modificati di TRT¹⁴⁵. Tra le criticità evidenziate nei confronti della TRT la più evidente è l'indicazione ad una terapia cognitivo-comportamentale rispetto al solo counseling direttivo^{148,149}. La Neuromonics tinnitus treatment (NTT) si avvale di apparecchi in grado di inviare musica spettralmente modificata¹⁵³⁻¹⁵⁷ anche se gli studi mancano di trasparenza metodologica¹⁵⁸.

I clinici dovrebbero disporre di criteri di inclusione/esclusione dei pazienti nei percorsi terapeutici specifici. Sottotipi di acufene diversi, inoltre, rispondono in modo diverso ai vari trattamenti; la scelta terapeutica, quindi, deve tenerne conto^{108,140}.

Nessun effetto collaterale è stato riportato legato alla terapia sonora³⁶. Il principale svantaggio della terapia sonora è legato ai costi.

DICHIARAZIONE 9.

TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE (CBT).

I clinici dovrebbero raccomandare la CBT ai pazienti con acufene persistente e fastidioso. Raccomandazione basata su studi randomizzati, con benefici superiori ai danni^{164,165}.

La CBT prescrive tecniche con cui identificare i pensieri negativi stressanti e ristrutturarli in pensieri più accurati o utili. Il trattamento comprende anche gli interventi sul comportamento, come l'uso di tecniche di rilassamento, l'esposizione agli stimoli temuti, istruzioni per l'igiene del sonno e l'arricchimento sonoro¹⁶⁶. Un effetto benefico della CBT per i pazienti con acufene è suggerito da diverse revisioni sistematiche, sebbene i campioni, di modeste dimensioni, attenuino la portata delle conclusioni. La maggior parte degli studi sulla CBT per l'acufene contemplano 8-24 sessioni settimanali, ciascuna della durata di 60-120 minuti, individuali, di gruppo oppure on-line¹⁶⁸.

La Acceptance and commitment therapy (ACT) si concentra sull'accettazione della propria condizione e sull'impegno a vivere la vita.

Il beneficio dell'ACT può essere superiore a quello della TRT in presenza di disturbi del sonno¹⁶⁹.

DICHIARAZIONE 10.

TERAPIA MEDICA.

I clinici non dovrebbero consigliare abitualmente antidepressivi¹⁸⁰, anticonvulsivanti¹⁸⁵, ansiolitici¹⁹⁵ o farmaci intratimpanici¹⁹⁹ (desametasone, metilprednisolone, lidocaina) come indicazione primaria per l'acufene persistente e fastidioso. Raccomandazione (contro) basata su reviews sistematiche, RCTs con metodologie dubbie, con una benefici superiori ai danni.

Lo scopo di questa dichiarazione è di evitare l'uso abituale di farmaci per l'acufene perché nessun farmaco è stato approvato dal Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento degli acufeni. I vantaggi della raccomandazione contro l'utilizzo di farmaci nel trattamento di routine dell'acufene includono evitare i rischi di terapie non provate, evitare effetti collaterali (compreso il peggioramento dell'acufene), evitare false speranze, evitare l'uso di farmaci potenzialmente dannosi ed evitare costi inutili.

Questa dichiarazione non vale per i pazienti con co-morbidità, come ansia o depressione, dove i farmaci potrebbero essere indicati e utili.

Gli antidepressivi non sono raccomandati per il trattamento degli acufeni in quanto gli studi RCT rilevano limitazioni metodologiche significative ed eterogeneità dei criteri di inclusione^{170,171,180-184}. I principali effetti collaterali legati agli antidepressivi sono disfunzioni sessuali e secchezza delle fauci.

Gli anticonvulsivanti non sono raccomandati per il trattamento degli acufeni secondo 8 studi RCT ed una review¹⁸⁵⁻¹⁹³. I principali effetti collaterali legati agli anticonvulsivanti sono nausea, vertigini e cefalea.

Gli ansiolitici, come le benzodiazepine, non sono raccomandati per il trattamento degli acufeni^{195,196}. L'acamprosato, un neuroregolatore dei recettori GABA e del glutammato, non può essere raccomandato in base alla metodologia usata per gli studi pubblicati^{172,175}.

Le iniezioni intratimpaniche di corticosteroidi (desametasone¹⁹⁷ e metilprednisolone¹⁷⁴) non sono raccomandate in base ai risultati di 3 RCT. I principali effetti collaterali riportati sono stati vertigine, otalgia e peggioramento dell'acufene. L'iniezione intratimpanica di lidocaina non è raccomandata per il trattamento degli acufeni poiché non esistono RCT che supportano questo trattamento. I principali effetti collaterali riportati in due studi sono nausea, vomito e vertigine severa^{182,200}.

DICHIARAZIONE 11. INTEGRATORI.

I clinici non dovrebbero consigliare Ginkgo-biloba, melatonina, zinco o altri integratori alimentari per il trattamento di pazienti con acufene persistente e fastidioso.

La raccomandazione (contro) si basa su RCTs e review sistematica con metodologie dubbie, con benefici superiori ai danni. Il Ginkgo biloba è il più comune integratore usato per l'acufene. I due principi attivi più importanti (flavonoidi e terpenoidi) hanno effetti antiaggreganti piastrinici, antiossidanti, antiedemigeni e risultano efficaci sui radicali liberi²⁰¹. L'uso del Ginkgo biloba per il trattamento dell'acufene primario è sconsigliato per la variabilità delle conclusioni, le limitazioni metodologiche e l'eterogeneità dei protocolli di studio nei RCTs²⁰³⁻²⁰⁷.

I più frequenti effetti collaterali del Ginkgo biloba sono sintomi gastrointestinali e mal di testa, nausea e vomito, benché lievi, transitori e reversibili²⁰¹. Gli effetti avversi significativi, in particolare se assunto insieme ad altri farmaci che alterano la coagulazione, sono il rischio di emorragia, ematoma, aprassia, deficit neurologico permanente e la morte²⁰⁹.

La melatonina è proposta per le proprietà antiossidanti e vasoregolatrici^{211,212} e consigliata per migliorare la perfusione labirintica e ridurre le contrazioni muscolari del tensor tympani²¹³.

Nonostante i risultati positivi in 3 RCT con l'utilizzo della melatonina in pazienti con acufene severo e insonnia, i limiti metodologici degli studi non permettono di raccomandare la melatonina.

DICHIARAZIONE 12. AGOPUNTURA.

Non si può raccomandare l'agopuntura per pazienti con acufene fastidioso e persistente perché le prove a favore sono di scarsa qualità e non si registra nessun beneficio o rischio minimo. Gli autori hanno concluso che l'esiguo numero di RCTs di agopuntura per il trattamento dell'acufene era insufficiente per trarre conclusioni sulla sua efficacia²²².

DICHIARAZIONE 13. STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (TMS).

I clinici non dovrebbero consigliare la TMS per il trattamento dei pazienti con acufene persistente e fastidioso. Raccomandazione (contro) basata su RCTs non conclusivi. La TMS stimola specifiche aree del cervello attraverso il cuoio capelluto. I neuroni corticali sono depolarizzati tramite l'induzione elettromagnetica. La TMS ripetitiva (rTMS) induce il potenziamento a lungo termine o la depressione dell'eccitabilità corticale. La rTMS è stata studiata per il trattamento dell'acufene cronico, la depressione, la schizofrenia, l'epilessia, i disturbi del movimento. La percezione dell'acufene è stata associata all'attività anormale nelle vie uditive centrali o processi neuroplastici disfunzionali, come dimostrato da studi di imaging funzionale²⁵¹. Sono state sollevate numerose questioni metodologiche per questi studi (come il numero limitato di pazienti, le condizioni inadeguate di trattamento con placebo, ecc.), sebbene alcuni studi abbiano dimostrato miglioramenti nella gravità dell'acufene e periodi più lunghi di remissione dell'acufene dopo rTMS²⁵²⁻²⁵⁴.

RCT e reviews sistematiche delle evidenze disponibili non hanno dimostrato riduzioni a lungo termine dell'acufene o miglioramenti nella qualità di vita del paziente dopo la rTMS. I criteri di esclusione al trattamento con rTMS includono: lesioni cerebrali focali, malattie neurodegenerative, pacemaker o altri impianti elettronici (impianto cocleare), storia di epilessia o utilizzo di antiepilettici²⁵⁰. La rTMS, inoltre, può causare dolore locale, disagio durante il trattamento e cefalea transitoria in seguito.

Conclusioni

Queste linee guida basate sulle evidenze scientifiche possono aiutare i clinici a decidere quali strategie diagnostiche e terapeutiche utilizzare; possono affiancare i giudizi professionali, pur

senza stabilire protocolli standard per i vari tipi di pazienti. Si tratta di indicazioni provvisorie e non assolute che, in considerazione dell'evoluzione tecnologica e della variabilità individuale di risposta al trattamento, sono soggette ad analisi di revisione continua e ad implementazione multidisciplinare.

Bibliografia

1. Henry JA, Dennis KC, Schechter MA. General review of tinnitus: prevalence, mechanisms, effects, and management. *J SpeechLang Hear Res.* 2005;48:1204-1235.
2. Hoffman HJ, Reed GW. Epidemiology of tinnitus. In: SnowJB, ed. *Tinnitus: Theory and Management.* Lewiston, NY: BCDecker; 2004:16-41.
3. Henry JA, Zaugg TL, Myers PJ, Schechter MA. The role of audiologic evaluation in progressive audiologic tinnitus management. *Trends Amplif.* 2008;12:170-187.
4. Vital and Health Statistics: Current Estimates from the National Health Interview Survey, 1994. Series 10: Data from the National Health Survey No. 193; US Department of Health and Human Services Public Health Service, CDC, National Center for Health Statistics, DHHS Publication No. (PHS) 96-1521.
5. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Huang GH, et al. Tinnitus and its risk factors in the Beaver Dam Offspring Study. *Int J Audiol.* 2011;50(5):313-320.
6. US Department of Veterans Affairs, ed. *Annual Benefits Report: Fiscal Year 2012.* Washington, DC: Department of Veterans Affairs; 2013.
7. Lewis JE, Stephens SDG, McKenna L. Tinnitus and suicide. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1994;19:50-54.
8. Shargorodsky J, Curhan GC, Farwell WR. Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *Am J Med.* 2010;123:711-718.
9. Heller AJ. Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003;36:239-248.
10. Negrila-Mezei A, Enache R, Sarafoleanu C. Tinnitus in elderly population: clinic correlations and impact upon QoL. *J Med Life.* 2011;4:412-416.
11. AMVETS, Disabled American Veterans, Paralyzed Veterans of America, and Veterans of Foreign Wars of the U.S. The independent budget for the Department of Veterans Affairs, fiscal year 2012. http://www.independentbudget.org/2014/00_IB.pdf.
12. Tyler RS, Baker LJ. Difficulties experienced by tinnitus sufferers. *J Speech Hear Disord.* 1983;48:150-154.
13. Lasisi AO, Gureje O. Prevalence of insomnia and impact on quality of life among community elderly subjects with tinnitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120:226-230.
14. Cima RF, Crombez G, Vlaeyen JW. Catastrophizing and fear of tinnitus predict quality of life in patients with chronic tinnitus. *Ear Hear.* 2011;32:634-641.
15. Stouffer JL, Tyler RS. Characterization of tinnitus by tinnitus patients. *J Speech Hear Disord.* 1990;55(3):439-453.
16. Deshaies P, Gonzales Z, Zenner HP, et al. *Environmental Noise and Tinnitus.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011:71-89.
17. Tyler RS, Gogel SA, Gehringer AK. Tinnitus activities treatment. *Prog Brain Res.* 2007;166:425-434.
18. Harrop-Griffiths J, Katon W, Dobie R, Sakai C, Russo J. Chronic tinnitus: association with psychiatric diagnoses. *J Psychosom Res.* 1987;31:613-621.
19. Sullivan MD, Katon W, Dobie R, Sakai C, Russo J, HarropGriffiths J. Disabling tinnitus. Association with affective disorder. *Gen Hosp Psychiatry.* 1988;10:285-291.
20. Zoger S, Svedlund J, Holgers KM. Relationship between tinnitus severity and psychiatric disorders. *Psychosomatics.* 2006;47:282-288.
21. Geocze L, Mucci S, Abranches DC, de Marco MA, Penido Nde O. Systematic review on the evidences of an association between tinnitus and depression. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79:106-111.
22. Belli S, Belli H, Bahcebasi T, Ozcetin A, Alpay E, Ertem U. Assessment of psychopathological aspects and psychiatric comorbidities in patients affected by tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265:279-285.
23. Kamalski DM, Hoekstra CE, van Zanten BG, Grolman W, Rovers MM. Measuring disease-specific health-related quality of life to evaluate treatment outcomes in tinnitus patients: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143:181-185.
24. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Wiley TL, et al. The ten year incidence of tinnitus among older adults. *Int J Audiol.* 2010;49(8):580-585.
25. Sindhusake D, Mitchell P, Newall P, Golding M, Rochtchina E, Rubin G. Prevalence and characteristics of tinnitus in older adults: the Blue Mountains Hearing Study. *Int J Audiol.* 2003;42(5):289-294.
26. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Wiley TL, et al. Prevalence and 5-year incidence of tinnitus among older adults: the epidemiology of hearing loss study. *J Am Acad Audiol.* 2002;13(6):323-331.

27. Gopinath B, McMahon CM, Rochtchina E, Karpa MJ, Mitchell P. Incidence, persistence, and progression of tinnitus symptoms in older adults: the Blue Mountains Hearing Study. *Ear Hear.* 2010;31(3):407-412.
28. Hesser H, Weise C, Rief W, Andersswon G. The effect of waiting: a meta-analysis of wait-list control groups in trials for tinnitus distress. *J Psychosom Res.* 2010;70:378-384.
29. Nyenhuis N, Zastrutzki S, Weise C, Jager B, Kroner-Herwig B. Efficacy of minimal contact interventions for acute tinnitus: a randomised controlled study. *Cogn Behav Ther.* 2013;42:127-138.
30. Hallam RS, Rachman S, Hinchcliffe R. Psychological aspects of tinnitus. In: Rachman S, ed. *Contributions to Medical Psychology.* Vol. 3. Oxford, UK: Pergamon Press; 1984:31-53.
31. Stouffer JL, Tyler RS, Kileny PR, Dalzell LE. Tinnitus as a function of duration and etiology: counseling implications. *Am J Otol.* 1991;12:188-194.
32. Hoare DJ, Gander PE, Collins L, Smith S, Hall DA. Management of tinnitus in English NHS audiology departments: an evaluation of current practice. *J Eval Clin Pract.* 2012;18:326-334.
33. Kim KS. Occupational hearing loss in Korea. *J Korean Med Sci.* 2010;25:S62-S69.
34. Steinmetz LG, Zeigelboim BS, Lacerda AB, Morata TC, Marques JM. Evaluating tinnitus in industrial hearing loss prevention programs. *Int Tinnitus J.* 2008;14:152-158.
35. Rosenfeld RM, Shiffman RN. Clinical practice guideline development manual: a quality-driven approach for translating evidence into action. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(suppl 1):S1-S43.
36. Pichora-Fuller MK, Santaguida P, Hammill A, et al. Evaluation and treatment of tinnitus: comparative effectiveness. Comparative Effectiveness Review No. 122. (Prepared by the McMaster University Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-2007-10060-I.) AHRQ Publication No. 13-EHC110-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; August 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
37. Shiffman RN, Michel G, Rosenfeld RM, Davidson C. Building better guidelines with BRIDGE-Wiz: development and evaluation of a software assistant to promote clarity, transparency, and implementability. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19:94-101.
38. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med.* 2003;139:493-498.
39. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2005;5:23.
40. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics.* 2004;114:874-877.
41. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 levels of evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Published 2011.
42. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA.* 2002;287:612-617.
43. Detsky AS. Sources of bias for authors of clinical practice guidelines. *CMAJ.* 2006;175:1033-1035.
44. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146:S1-S35.
45. Chen GD, Stolzberg D, Lobarinas E, Sun W, Ding D, Salvi R. Salicylate-induced cochlear impairments, cortical hyperactivity and re-tuning, and tinnitus. *Hear Res.* 2013;295:100-113.
46. Roland PS, Smith TL, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: cerumen impaction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(suppl):S1-S21.
47. Bast F, Mazurek B, Schrom T. Effect of stapedotomy on preoperative tinnitus and its psychosomatic burden. *Auris Nasus Larynx.* 2013;40:530-533.
48. Kim DK, Park SN, Kim MJ, Lee SY, Park KH, Yeo SW. Tinnitus in patients with chronic otitis media before and after middle ear surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:1443-1448.
49. Vernon J, Johnson R, Schleuning A. The characteristics and natural history of tinnitus in Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 1980;13(4):611-619.
50. Nam EC, Lewis R, Nakajima HH, Merchant SN, Levine RA. Head rotation evoked tinnitus due to superior semicircular canal dehiscence. *J Laryngol Otol.* 2010;124:333-335.
51. Van Gompel JJ, Patel J, Danner C, et al. Acoustic neuroma observation associated with an increase in symptomatic tinnitus: results of the 2007-2008 Acoustic Neuroma Association survey [published online June 21, 2013]. *J Neurosurg.*
52. Park SN, Bae SC, Lee GH, et al. Clinical characteristics and therapeutic response of objective tinnitus due to middle ear myoclonus: a large case series [published online August 5, 2013]. *Laryngoscope.* doi:10.1002/lary.23854.
53. Meador KJ, Swift TR. Tinnitus from intracranial hypertension. *Neurology.* 1984;34(9):1258-1261.
54. Chole RA, Parker WS. Tinnitus and vertigo in patients with temporomandibular disorder. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;118:817-821.

55. Vernon J, Griest S, Press L. Attributes of tinnitus that may predict temporomandibular joint dysfunction. *Cranio*. 1992;10:282-287; discussion 287-288.
56. Wasserman PG, Savargaonkar P. Paragangliomas: classification, pathology, and differential diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2001;34:845-862.
57. Moffat DA, Hardy DG. Surgical management of large glomus jugulare tumours: infra- and trans-temporal approach. *J Laryngol Otol*. 1989;103(12):1167-1180.
58. Chung SM, Kim HS, Jung J, Lee HK, Lee WS. Clinical presentation and management of jugular foramen paraganglioma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2009;2:28-32.
59. Jackson CG. Glomus tympanicum and glomus jugulare tumors. *Otolaryngol Clin North Am*. 2001;34(5):941-970.
60. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg*. 2013;118:437-443.
61. King WA, Martin NA. Intracerebral hemorrhage due to dural arteriovenous malformations and fistulae. *Neurosurg Clin N Am*. 1992;3:577-590.
62. Chadha NK, Weiner GM. Vascular loops causing ontological symptoms; a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2008;33:5-11.
63. Lockwood AH, Burkard RF, Salvi RJ. Imaging tinnitus. In: Snow JB, ed. *Tinnitus: Theory and Management*. Lewiston, NY: BC Decker Inc; 2004:253-264.
64. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270-279.
65. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-269.
66. Shulman K. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:548-561.
67. Mainland BJ, Amodeo S, Shulman KI. Multiple clock drawing scoring systems: simpler is better [published online June 13, 2013]. *Int J Geriatr Psychiatry*. doi:10.1002/gps.3992.
68. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146(3 suppl):S1-S35.
69. Obholzer RJ, Rea PA, Harcourt JP. Magnetic resonance imaging screening for VS: analysis of published protocols. *J Laryngol Otol*. 2004;118:329-332.
70. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Acoustic Neuroma, December 11-13, 1991. The Consensus Development Panel. *Arch Neurol*. 1994;51: 201-207.
71. Saliba I, Martineau G, Chagnon M. Asymmetric hearing loss: rule 3,000 for screening VS. *Otol Neurotol*. 2009;30:515-521.
72. Crummer RW, Hassan GA. Diagnostic approach to tinnitus. *Am Fam Physician*. 2004;69:120-126.
73. Yoshimoto Y. Systematic review of the natural history of VS. *J Neurosurg*. 2005;103:59-63.
74. American Speech-Language-Hearing Association. Preferred practice patterns for the profession of audiology. www.asha.org/policy. Published 2006.
75. Coles RRA. Classification of causes, mechanisms of patient disturbance, and associated counseling. In: Vernon JA, Moller AR, eds. *Mechanisms of Tinnitus*. Boston, MA: Allyn & Bacon; 1995:11-19.
76. Dobie RA. Overview: Suffering from tinnitus. In: Snow JB, ed. *Tinnitus: Theory and Management*. Lewiston, NY: BC Decker Inc; 2004:1-7.
77. Axelsson A, Ringdahl A. Tinnitus: a study of its prevalence and characteristics. *British J Audiol*. 1989;23:53-62.
78. Davis A, Refaie AE. Epidemiology of tinnitus. In: Tyler R, ed. *Tinnitus*. San Diego, CA: Singular Publishing Group; 2000:1-23.
79. Vernon JA. *Tinnitus Treatment and Relief*. Boston, MA: Allyn & Bacon; 1998.
80. Henry JA, Loovis C, Montero M, et al. Randomized clinical trial: group counseling based on tinnitus retraining therapy. *J Rehabil Res Dev*. 2007;44:21-32.
81. Newman CW, Sandridge SA. Tinnitus questionnaires. In: Snow JB, ed. *Tinnitus: Theory and Management*. Lewiston, NY: BC Decker; 2004:237-254.
82. Zaugg TL, Schechter MA, Fausti SA, Henry JA. Difficulties caused by patients' misconceptions that hearing problems are due to tinnitus. In: Patuzzi R, ed. *Proceedings of the Seventh International Tinnitus Seminar*. Crawley, Australia: The University of Western Australia; 2002:226-228.
83. Henry JA, Zaugg TL, Myers PJ, Kendall CJ. *Progressive Tinnitus Management: Clinical Handbook for Audiologists*. San Diego, CA: Plural Publishing Inc; 2010.
84. Schechter MA, Henry JA. Assessment and treatment of tinnitus patients using a "masking approach." *J Am Acad Audiol*. 2002;13:545-558.
85. Henry JA, Meikle MB. Pulsed versus continuous tones for evaluating the loudness of tinnitus. *J Am Acad Audiol*. 1999;10:261-272.

86. Hochberg I, Waltzman S. Comparison of pulsed and continuous tone thresholds in patients with tinnitus. *Audiology*. 1972;11:337-342.
87. Mineau SM, Schlauch RS. Threshold measurement for patients with tinnitus: pulsed or continuous tones. *Am J Audiol*. 1997;6:52-56.
88. Henry JA, Meikle MB. Psychoacoustic measures of tinnitus. *J Am Acad Audiol*. 2000;11:138-155.
89. Murphy MR, Selesnick SH. Cost-effective diagnosis of acoustic neuromas: a philosophical, macroeconomic, and technological decision. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127:253-259.
90. Fortnum H, O'Neill C, Taylor R, et al. The role of magnetic resonance imaging in the identification of suspected acoustic neuroma: a systematic review of clinical and cost effectiveness and natural history. *Health Technol Assess*. 2009;13(18):iii-iv, ix-xi, 1-154.
91. Radiological Society of North America. Patient safety: radiation dose in x-ray and CT exams. http://www.radiologyinfo.org/en/safety/index.cfm?pg=sfty_xray&bhcp=1. Accessed June 18, 2013.
92. Brenner DJ, Hall EJ. Cancer risks from CT scans: now we have data, what next? *Radiology*. 2012;265:330-331.
93. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Radiology*. 1990;175:621-628.
94. Kaewlai R, Abujudeh H. Nephrogenic systemic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199:W17-W23.
95. Foster JR, Hall DA, Summerfield AQ, Palmer AR, Bowtell RW. Sound-level measurements and calculations of safe noise dosage during EPI at 3 T. *J Magn Reson Imaging*. 2000;12:157-163.
96. Rosenblum J. In: Biller J, ed. *Neuroimaging of Common Neurologic Conditions in Practical Neurology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:333.
97. Vattoth S, Shah R, Curé JK. A compartment-based approach for the imaging evaluation of tinnitus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:211-218.
98. Sismanis A. Tinnitus. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2001;1:492-499.
99. Newman C, Jacobson G, Spitzer B. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122:143-148.
100. Wilson PH, Henry J, Bowen M, Haralambous G. Tinnitus Reaction Questionnaire: psychometric properties of a measure of distress associated with tinnitus. *J Speech Lang Hear Res*. 1991;34:197-201.
101. Kuk FK, Tyler RS, Russell D, Jordan H. The psychometric properties of a Tinnitus Handicap Questionnaire. *Ear Hear*. 1990;11:434-445.
102. Meikle MB, Henry JA, Griest SE, et al. The Tinnitus Functional Index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus. *Ear Hear*. 2012;32:153-176.
103. Tyler RS. Tinnitus disability and handicap questionnaires. *Seminars in Hearing*. 1993;14:377-384.
104. Noble W. Tinnitus self-assessment scales: domains of coverage and psychometric properties. *Hear J*. 2001;54:20-26.
105. Hallam RS, Jakes SC, Hinchcliffe R. Cognitive variables in tinnitus annoyance. *Br J Clin Psychol*. 1988; 27(3):213-222.
106. Newman CW, Sandridge SA. Tinnitus management. In Montano JJ, Spitzer JB, eds. *Adult Audiologic Rehabilitation*. 2nd ed. San Diego, CA: Plural Publishing Inc; 2013:467-516.
107. Shim HJ, Song SJ, Choi AY, Hyung Lee R, Yoon SW. Comparison of various treatment modalities for acute tinnitus. *Laryngoscope*. 2011;121(12):2619-2625.
108. Tyler RS, Chang SA, Gehringer AK, Gogel SA. Tinnitus: how you can help yourself! *Audiological Medicine*. 2008;6:85-91.
109. Henry J, Wilson P. *Tinnitus: A Self-Management Guide for the Ringing in Your Ears*. Boston, MA: Allyn & Bacon; 2001.
110. Malouff J, Schutte N, Noble W. Self-help books for tinnitus-related distress: do they really help? *Tinnitus Today*. December 2008.
111. Tyler RS ed. *The Consumer Handbook on Tinnitus*. Sedona, AZ: Auricle Ink Publishers; 2008.
112. McKenna L, Baguley D, McFerran D. *Living with Tinnitus and Hyperacusis*. London: Sheldon Press; 2010.
113. Henry JA, Zaugg TL, Myers PJ, Kendall CJ. *How to Manage Your Tinnitus: A Step-by-Step Workbook*. San Diego, CA: Plural Publishing Inc; 2010.
114. Davis PB. *Living with Tinnitus*. Sydney, Australia: Gore & Osment Publications; 1995.
115. Kaldo V, Cars S, Rahnert M, Larsen HC, Andersson G. Use of a self-help book with weekly therapist contact to reduce tinnitus distress: a randomized controlled trial. *J Psychosom Res*. 2007;63:195-202.
116. Tyler RS. Neurophysiological models, psychological models, and treatments for tinnitus. In: Tyler RS, ed. *Tinnitus Treatment: Clinical Protocols*. New York, NY: Thieme; 2006:1-22.
117. Kochkin S, Tyler R. Tinnitus treatment and the effectiveness of hearing aids: hearing care professional perceptions. *Hear Rev*. 2008;15:14-18.
118. Searchfield GD, Kaur M, Martin WH. Hearing aids as an adjunct to counseling: tinnitus patients who choose amplification do better than those that don't. *Int J Audiol*. 2010;49:574-579.
119. Surr RK, Montgomery AA, Mueller HG. Effect of amplification on tinnitus among new hearing aid users. *Ear Hear*. 1985;6:71-75.

120. Hobson J, Chisholm E, El Refaie A. Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD006371.
121. Hazell JW, Wood SM, Cooper HR, et al. A clinical study of tinnitus maskers. *Br J Audiol.* 1985;19:65-146.
122. Melin L, Scott B, Lindberg P, Lyttkens L. Hearing aids and tinnitus—an experimental group study. *Br J Audiol.* 1987;21:91-97.
123. Mehlum D, Grasel G, Fankhauser C. Prospective crossover evaluation of four methods of clinical management of tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1984;92:448-453.
124. Parazzini M, Del Bo L, Jastreboff M, Tognola G, Ravazzani P. Open ear hearing aids in tinnitus therapy: an efficacy comparison with sound generators. *Int J Audiol.* 2011;50:548-553.
125. Trotter MI, Donaldson I. Hearing aids and tinnitus therapy: a 25-year experience. *J Laryngol Otol.* 2008;122:1052-1056.
126. Folmer RL, Carroll JR. Long-term effectiveness of ear-level devices for tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:132-137.
127. Chien W, Lin FR. Prevalence of hearing-aid use among older adults in the United States. *Arch Intern Med.* 2012;172:292-293.
128. McCormack A, Fortnum H. Why do people fitted with hearing aids not wear them? *Int J Audiol.* 2013;52:360-368.
129. Shekhawat GS, Searchfield GD, Stinear CM. Role of hearing aids in tinnitus intervention: a scoping review. *J Am Acad Audiol.* 2013;24:747-762.
130. Chisolm TH, Johnson CE, Danhauer JL, et al. A systematic review of health-related quality of life and hearing aids: final report of the American Academy of Audiology Task Force on the Health-Related Quality of Life Benefits of Amplification in Adults. *J Am Acad Audiol.* 2007;18:151-183.
131. Vernon J. Attempts to relieve tinnitus. *J Am Audiol Soc.* 1977;2:124-131.
132. Vernon J, Schleuning A. Tinnitus: a new management. *Laryngoscope.* 1978;88:413-419.
133. Hoare DJ, Adjamian P, Sereda M, Hall DA. Recent technological advances in sound-based approaches to tinnitus treatment; a review of efficacy considered against putative physiological mechanisms. *Noise Health.* 2013;15:107-116.
134. Sweetow R, Sabes JH. An overview of common procedures for the management of tinnitus patients. *Hear J.* 2010;63(11):11-12, 14-15.
135. Coles RRA, Baskill JL, Sheldrake JB. Measurement and management of tinnitus; part II. Management. *J Laryngol Otol.* 1985;99:1-10.
136. Henry JA, Zaugg TL, Myers PJ, Schechter MA. Using therapeutic sound with progressive audiologic tinnitus management. *Trends Amplif.* 2008;12(3):188-209.
137. NHS Evidence. (2011). Evidence in health and social care. <http://www.evidence.nhs.uk/topic/tinnitus>. Published 2011.
138. Hoare DJ, Kowalkowski VL, Kang S, Hall DA. Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials examining tinnitus management. *Laryngoscope.* 2011;121:1555-1564.
139. Dobie RA. A review of randomized clinical trials in tinnitus. *Laryngoscope.* 1999;109:1202-1211.
140. Searchfield G. A commentary on the complexity of tinnitus management: clinical guidelines provide a path through the fog. *Eval Health Prof.* 2011;34:421-428.
141. Vernon JA, Meikle MB. Tinnitus masking. In: Tyler R, ed. *Tinnitus Handbook*. San Diego, CA: Singular Thomas Learning; 2000:313-356.
142. Jastreboff PJ, Hazell JWP. *Tinnitus Retraining Therapy: Implementing the Neurophysiological Model*. New York, NY: Cambridge University Press; 2004.
143. Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Tinnitus retraining therapy. In: Snow JB, ed. *Tinnitus: Theory and Management*. Hamilton, London: BC Decker; 2004:310-313.
144. Tyler RS, Noble B, Coelho C, Ji H. Tinnitus retraining therapy: mixing point and total masking are equally effective. *Ear Hear.* 2012;33:588-594.
145. Phillips JS, McFerran D. Tinnitus retraining therapy (TRT) for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD007330.
146. Henry JA, Schechter MA, Zaugg TL, et al. Clinical trial to compare tinnitus masking and tinnitus retraining therapy. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(suppl 556):64-69.
147. Henry JA, Schechter MA, Zaugg TL, et al. Outcomes of clinical trial: tinnitus masking versus tinnitus retraining therapy. *J Am Acad Audiol.* 2006;17:104-132.
148. Kroener-Herwig B, Biesinger E, Gerhards F, Goebel G, Greimel KV, Hiller W. Retraining therapy for chronic tinnitus. *Scand Audiol.* 2000;29:68-76.
149. Wilson PH, Henry JL, Andersson G, Hallam RS, Lindberg P. A critical analysis of directive counseling as a component of tinnitus retraining therapy. *Br J Audiol.* 1998;32:272-286.
150. Hallam RS, McKenna L. Tinnitus habituation therapy. In: Tyler RS, ed. *Tinnitus Treatment*. New York, NY: Thieme; 2006:65-80.
151. Koelsch S. A neuroscientific perspective on music therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1169:374-384.
152. Davis P. Music and the acoustic desensitization protocol for tinnitus. In: Tyler RS, ed. *Tinnitus Treatment: Clinical Protocols*. San Diego, CA: Thieme; 2006:146-160.

153. Davis PB. Music as Therapy in the Rehabilitation of Tinnitus Sufferers: Effects of Spectral Modification and Counseling [doctoral thesis]. Perth, Western Australia: School of Speech and Hearing Science, Curtin University of Technology; 1998.
154. Davis PB, Wilde RA. Clinical trial of a new tinnitus masking technique. In: Reich GE, Vernon JA, eds. Proceedings of the Fifth International Tinnitus Seminar. Portland, OR: American Tinnitus Association; 1996:305-309.
155. Davis PB, Wilde RA, Steed L. Relative effects of acoustic stimulation and counseling in the tinnitus rehabilitation process. *Aust New Zeal J Audiol.* 2001;23:84-85.
156. Davis P, Wilde RA, Steed L. Changes in tinnitus distress over a four month no-treatment period: effects of audiological variables and litigation status. In: Hazell JWP, ed. Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar. London, UK: Tinnitus and Hyperacusis Centre; 1999:394-390.
157. Davis PB, Paki B, Hanley PJ. Neuromonics tinnitus treatment: third clinical trial. *Ear Hear.* 2007;28:242-259.
158. Henry JA, Istvan J. An independent review of neuromonics tinnitus treatment controlled clinical trials. *Aust New Zeal J Audiol.* 2010;32:41-55.
159. Bauer CA, Brozoski TJ. Effect of tinnitus retraining therapy on the loudness and annoyance of tinnitus: a controlled trial. *Ear Hear.* 2011;32:145-155.
160. Berry JA, Gold SL, Frederick EA, Gray WC, Staecker H. Patient-based outcomes in patients with primary tinnitus undergoing tinnitus retraining therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:1153-1157.
161. Herraiz C, Diges I, Cobo P, Aparicio JM. Cortical reorganization and tinnitus: principles of auditory discrimination training for tinnitus management. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:9-16.
162. Jastreboff PJ, Gray WC, Gold SL. Neurophysiological approach to tinnitus patients. *Am J Otol.* 1996;17:236-240.
163. Wazen JJ, Daugherty J, Pinsky K, et al. Evaluation of a customized acoustical stimulus system in the treatment of chronic tinnitus. *Otol Neurotol.* 2011;32:710-716.
164. Andersson G, Lyttkens L. A meta-analytic review of psychological treatments for tinnitus. *Br J Audiol.* 1999;33:201-210.
165. Martinez-Devesa P, Perera R, Theodoulou M, Waddell A. Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD005233.
166. Hesser H, Weise C, Westin VZ, Andersson G. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive-behavioral therapy for tinnitus distress. *Clin Psychol Rev.* 2011;31:545-553.
167. Goebel G, Kahl M, Arnold W, Fichter M. 15 year prospective follow up study of behavioral therapy in a large sample of inpatients with chronic tinnitus. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(suppl556):70-79.
168. Andersson G, Strömgren T, Ström L, Lyttkens L. Randomized controlled trial of internet based cognitive behavior therapy for distress associated with tinnitus. *Psychosom Med.* 2002;64(5):810-816.
169. Westin VZ, Schulin M, Hesser H, et al. Acceptance and commitment therapy versus tinnitus retraining therapy in the treatment of tinnitus: a randomised controlled trial. *Behav Res Ther.* 2011;49:737-747.
170. Robinson SK, Viirre ES, Bailey KA, Gerke MA, Harris JP, Stein MB. Randomized placebo controlled trial of a selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of tinnitus. *Psychosom Med.* 2005;67:981-988.
171. 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;14:18-23.
172. Azevedo AA, Figueiredo RR. Tinnitus treatment with acamprosate: double-blind study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005;71:618-623.
173. Westerberg BD, Roberson JB Jr, Stach BA. A double-blind placebo-controlled trial of baclofen in the treatment of tinnitus. *Am J Otol.* 1996;17:896-903.
174. Topak M, Sahin-Yilmaz A, Ozdoganoglu T, Yilmaz HB, Ozbay M, Kulekci M. Intratympanic methylprednisolone injections for subjective tinnitus. *J Laryngol Otol.* 2009;123:1221-1225.
175. Sharma DK, Kaur S, Singh J, Kaur I. Role of acamprosate in sensorineural tinnitus. *Indian J Pharmacol.* 2012;44:93-96.
176. Johnson RM, Brummett R, Schleuning A. Use of alprazolam for relief of tinnitus. A double-blind study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;119:842-845.
177. Zöger S, Svedlund J, Holgers KM. Psychiatric disorders in tinnitus patients without severe hearing impairment: 24 month follow-up of patients at an audiological clinic. *Audiology.* 2001;40:133-140.
178. McKenna L, Hallam RS, Hinchcliffe R. The prevalence of psychological disturbance in neuro-otology outpatients. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1991;16:452-456.
179. Granjeiro RC, Kehrle HM, de Oliveira TS, Sampaio AL, de Oliveira CA. Is the degree of discomfort caused by tinnitus in normal-hearing individuals correlated with psychiatric disorders? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148:658-663.
180. Baldo P, Doree C, Molin P, McFerran D, Cecco S. Antidepressants for patients with tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD003853.

181. Mihail RC, Crowley JM, Walden BE, Fishburne J, Reinwall JE, Zajtchuk JT. The tricyclic trimipramine in the treatment of subjective tinnitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1988;97(2, pt1):120-123.
182. Podoshin L, Fradis M, David YB. Treatment of tinnitus by intratympanic instillation of lignocaine (lidocaine) 2 per cent through ventilation tubes. *J Laryngol Otol.* 1992;106:603-606.
183. Bayar N, Böke B, Turan E, Belgin E. Efficacy of amitriptyline in the treatment of subjective tinnitus. *J Otolaryngol.* 2001;30:300-303.
184. Dib GC, Kasse CA, Alves de Andrade T, Gurgel Testa JR, Cruz OL. Tinnitus treatment with trazodone. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73:390-397.
185. Hoekstra CE, Rynja SP, van Zanten GA, Rovers MM. Anticonvulsants for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD007960.
186. Bakhshae M, Ghasemi M, Azarpazhooh M, et al. Gabapentin effectiveness on the sensation of subjective idiopathic tinnitus: a pilot study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;265:525-530.
187. Piccirillo JF, Finnell J, Vlahiotis A, Chole RA, Spitznagel E. Relief of idiopathic subjective tinnitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:390-397.
188. Witsell DL, Hannley MT, Stinnet S, Tucci DL. Treatment of tinnitus with gabapentin: a pilot study. *Otol Neurotol.* 2006;28:11-15.
189. Donaldson I. Tegretol: a double blind trial in tinnitus. *J Laryngol Otol.* 1981;95:947-951.
190. Hulshof JH, Vermeij P. The value of carbamazepine in the treatment of tinnitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1985;47:262-266.
191. Hulshof JH, Vermeij P. The value of flunarizine in the treatment of tinnitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1986;48:33-36.
192. Simpson JJ, Gilbert AM, Weiner GM, Davies WW. The assessment of lamotrigine, an antiepileptic drug, in the treatment of tinnitus. *Am J Otol.* 1999;20:627-631.
193. Dehkordi MA, Abolbashari S, Taheri R, Einolghozati S. Efficacy of gabapentin on subjective idiopathic tinnitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ear Nose Throat J.* 2011;90:150-158.
194. Savage J, Cook S, Waddell A. Tinnitus. *Clin Evid (Online).* 2009;2009:0506.
195. Jalali MM, Kousha A, Naghavi SE, Soleimani R, Banan R. The effects of alprazolam on tinnitus: a cross-over randomized clinical trial. *Med Sci Monit.* 2009;15:PI55-PI60.
196. Lechtenberg R, Shulman A. Benzodiazepines in the treatment of tinnitus. *J Otolaryngol.* 1994;98(suppl 9):271-276.
197. Araújo MF, Oliveira CA, Bahmad FM Jr. Intratympanic dexamethasone injections as a treatment for severe, disabling tinnitus: does it work? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:113-117.
198. She W, Dai Y, Du X, Chen F, Ding X, Cui X. Treatment of subjective tinnitus: a comparative clinical study of intratympanic steroid injection vs. oral carbamazepine. *Med Sci Monit.* 2009;15:PI35-PI39.
199. Choi SJ, Lee JB, Lim HJ, et al. Intratympanic dexamethasone injection for refractory tinnitus: prospective placebo-controlled study. *Laryngoscope.* 2013;123:2817-2822.
200. Coles RRA, Lutman ME, Axelsson A, et al. Tinnitus severity gradings: cross sectional studies. In: Aran JM, Dauman R, eds. *Proceedings of Fourth International Tinnitus Seminar.* New York/Amsterdam/Bordeaux: Kuglar; 1992:453-455.
201. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: ginkgo, St. John's wort, ginseng, echinacea, saw palmetto, and kava. *Ann Intern Med.* 2002;136:42-53.
202. Smith GS, Romanelli-Gobbi M, Gray-Karagrigoriou E, Artz GJ. Complementary and integrative treatments: tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2013;46:389-408.
203. Hilton MP, Zimmermann EF, Hunt WT. Ginkgo biloba for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD003852.
204. von Boetticher A. Ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:441-447.
205. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
206. Ernst E, Stevinson C. Ginkgo biloba for tinnitus: A review. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1999;24(3):1-12.
207. Rejali D, Sivakumar A, Balaji N. Ginkgo biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2004;29:226-231.
208. Ernst E. Marketing studies and scientific research must be distinct. *BMJ.* 2001;322(7296):1249
209. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:603-618.
210. Bent S, Ko R. Commonly used herbal medicines in the United States: a review. *Am J Med.* 2004;116:478-485.
211. Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM, et al. Melatonin antioxidative defense: therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes. *Neurotox Res.* 2013;23:267-300.
212. Simko F, Paulis L. Melatonin as a potential antihypertensive treatment. *J Pineal Res.* 2007;42:319-322.
213. Pirodda A, Raimondi MC, Ferri GG. Exploring the reasons why melatonin can improve tinnitus. *Med Hypotheses* 2010;75:190-191.

214. Megwalu UC, Finnell JE, Piccirillo JF. The effects of melatonin on tinnitus and sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:210-213.
215. Rosenberg SI, Silverstein H, Rowan PT, et al. Effect of melatonin on tinnitus. *Laryngoscope.* 1998;108:305-310.
216. Shambaugh GE Jr. Zinc for tinnitus, imbalance, and hearing loss in the elderly. *Am J Otol.* 1986;7:476-477.
217. Speich M, Pineau A, Ballereau F. Minerals, trace elements and related biological variables in athletes and during physical activity. *Clin Chim Acta.* 2001;312:1-11.
218. Coelho CB, Tyler R, Hansen M. Zinc as a possible treatment for tinnitus. *Prog Brain Res.* 2007;166:279-285.
219. Arda HN, Tuncel U, Akdogan O, et al. The role of zinc in the treatment of tinnitus. *Otol Neurotol.* 2003;24:86-89.
220. Coelho C, Witt SA, Ji H, Hansen MR, Gantz B, Tyler R. Zinc to treat tinnitus in the elderly: a randomized placebo controlled crossover trial. *Otol Neurotol.* 2013;34(6):1146-1154.
221. Yap L, Pothula VB, Warner J, Akhtar S, Yates E. The root and development of otorhinolaryngology in traditional Chinese medicine. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:1353-1359.
222. Kim JI, Choi JY, Lee DH, Choi TY, Lee MS, Ernst E. Acupuncture for the treatment of tinnitus: a systematic review of randomized clinical trials. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:97.
223. Park J, White AR, Ernst E. Efficacy of acupuncture as a treatment for tinnitus: a systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:489-492.
224. Møller AR. Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003;36:249-266.
225. Hui KK, Liu J, Makris N, Gollub RL, et al. Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: evidence from fMRI studies in normal subjects. *Hum Brain Mapp.* 2000;9:13-25.
226. Møller AR. The role of neural plasticity in tinnitus. *Prog Brain Res.* 2007;166:37-45.
227. Manni L, Albanesi M, Guaragna M, Barbaro Paparo S, Aloe L. Neurotrophins and acupuncture. *Auton Neurosci.* 2010;157:9-17.
228. Levine RA, Nam EC, Oron Y, Melcher JR. Evidence for a tinnitus subgroup responsive to somatosensory based treatment modalities. *Prog Brain Res.* 2007;166:195-207.
229. Briner W. A behavioral nosology for tinnitus. *Psychol Rep.* 1995;77:27-34.
230. Bradbrook D. Acupuncture treatment of phantom limb pain and phantom limb sensation in amputees. *Acupunct Med.* 2004;22:93-97.
231. Jeon SW, Kim KS, Nam HJ. Long-term effect of acupuncture for treatment of tinnitus: a randomized, patient- and assessor-blind, sham-acupuncture-controlled, pilot trial. *J Altern Complement Med.* 2012;18:693-699.
232. Jiang B, Jiang ZL, Wang L, Li RM. Acupuncture treatment for senile of tinnitus of 30 cases [in Chinese]. *Jiangsu J TCM.* 2010;42:52-53.
233. Tan KQ, Zhang C, Liu MX, Qiu L. Comparative study on therapeutic effects of acupuncture, Chinese herbs and Western medicine on nervous tinnitus [in Chinese]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2007;27:249-251.
234. Vilholm OJ, Møller K, Jørgensen K. Effect of traditional Chinese acupuncture on severe tinnitus: a double-blind, placebo-controlled, clinical investigation with open therapeutic control. *Br J Audiol.* 1998;32:197-204.
235. Hansen PE, Hansen JH, Bentzen O. Acupuncture treatment of chronic unilateral tinnitus—a double-blind cross-over trial. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1982;7:325-329.
236. Marks NJ, Emery P, Onisiphorou C. A controlled trial of acupuncture in tinnitus. *J Laryngol Otol.* 1984;98:1103-1109.
237. Wang K, Bugge J, Bugge S. A randomised, placebo-controlled trial of manual and electrical acupuncture for the treatment of tinnitus. *Complement Ther Med.* 2010;18:249-255
238. de Azevedo RF, Chiari BM, Okada DM, Onishi ET. Impact of acupuncture on otoacoustic emissions in patients with tinnitus. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73:599-607.
239. Okada DM, Onishi ET, Chami FI, Borin A, Cassola N, Guerreiro VM. Acupuncture for tinnitus immediate relief. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72:182-186.
240. Furugård S, Hedin PJ, Eggertz A, Laurent C. Acupuncture worth trying in severe tinnitus [in Swedish]. *Lakartidningen.* 1998;95(17):1922-1928.
241. Axelsson A, Andersson S, Gu LD. Acupuncture in the management of tinnitus: a placebo-controlled study. *Audiology.* 1994;33:351-360.
242. Witt CM, Pach D, Brinkhaus B, et al. Safety of acupuncture: results of a prospective observational study with 229.230 patients and introduction of a medical information and consent form. *Forsch Komplementmed.* 2009;16:91-97.
243. Endres HG, Molsberger A, Lungenhausen M, Trampisch HJ. An internal standard for verifying the accuracy of serious adverse event reporting: the example of an acupuncture study of 190.924 patients. *Eur J Med Res.* 2004;9:545-551.
244. Macpherson H, Scullion A, Thomas KJ, Walters S. Patient reports of adverse events associated with acupuncture treatment: a prospective national survey. *Qual Saf Health Care.* 2004;13:349-355.

245. Melchart D, Weidenhammer W, Streng A, et al. Prospective investigation of adverse effects of acupuncture in 97.733 patients. *Arch Intern Med.* 2004;164:104-105.
246. White A, Hayhoe S, Hart A, Ernst E. Survey of adverse events following acupuncture (SAFA): a prospective study of 32.000 consultations. *Acupunct Med.* 2001;19:84-92.
247. Norheim AJ. Adverse effects of acupuncture: a study of the literature for the years 1981-1994. *J Altern Complement Med.* 1996;2:291-297.
248. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet.* 1985;325:1106-1107.
249. Triggs WJ, Hajioff D. Transcranial magnetic stimulation for tinnitus; no better than sham treatment? *Neurology.* 2012;78:1624-1625.
250. Theodoroff SM, Folmer RL. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment for chronic tinnitus; a critical review. *Otol Neurotol.* 2013;34:199-208.
251. Langguth B, de Ridder D, Dornhoffer JL, et al. Controversy: does repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation show efficacy in treating tinnitus patients? *Brain Stimul.* 2008;1(3):192-205.
252. Kleijung T, Eichhammer P, Langguth B, et al. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:566-569.
253. Rossi S, De Capua A, Ulivelli M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic tinnitus; a randomized, crossover, double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:857-863.
254. Khedr EM, Rothwell JC, Ahmed MA, El-Atar A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus; comparison of different stimulus frequencies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:212-215.
255. Piccirillo JF, Garcia KS, Nicklaus J, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the temporoparietal junction for tinnitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137: 221-228.
256. Piccirillo JF, Kallogjeri D, Nicklaus J, et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation to the temporoparietal junction for tinnitus; four-week stimulation trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139:388-395.
257. Anders M, Dvorakova J, Rathova L, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus; a randomized placebo controlled study. *Neuroendocrin Lett.* 2010;31:238-249.
258. Plewnia C, Vonthein R, Wasserka B, et al. Treatment of chronic tinnitus with theta burst stimulation; a randomized controlled trial. *Neurology.* 2012;78:1628-1634.
259. Meng Z, Liu S, Zheng Y, Phillips JS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD007946.
260. Peng Z, Chen Z, Gong S. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus; a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147:817-825.
261. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas of healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:455-471.
262. Tyler RS, Noble WG, Coelho C. Considerations for the design of clinical trials for tinnitus. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(556):44-49.
263. Tyler RS, Oleson J, Noble W, Coelho C, Ji H. Clinical trials for tinnitus: study populations, designs, measurement variables, and data analysis. *Progress in Brain Research.* 2007;166:499-509.