

Bimodale Neuromodulation, die Schall- und Zungenstimulation kombiniert, reduziert Tinnitus Symptome in einer großen randomisierten klinischen Studie

[Science Translational Medicine | Research Article](#)

Disclaimer: Die nachfolgende Studie wurde in der Ausgabe Volume 12 | Issue 564 | erschienen am 07.10.2020 des Science Translational Medicines in englischer Sprache veröffentlicht. Die Übersetzung wurde im September 2021 abgeschlossen. Die Studie wurde von einer externen Übersetzungsagentur im Auftrag der Neuromod Deutschland GmbH übersetzt. Falls Interesse an der Englischen Originalfassung besteht wenden Sie sich bitte an obenstehende Telefonnummer oder Emailadresse.

Titel: Bimodale Neuromodulation, die Schall- und Zungenstimulation kombiniert, reduziert Tinnitus Symptome in einer großen randomisierten klinischen Studie

Die Autoren:

Brendan Conlon^{1,2,3}, Berthold Langguth^{4,5}, Caroline Hamilton¹, Stephen Hughes¹, Emma Meade¹, Ciara O. Connor¹, Martin Schecklmann^{4,5}, Deborah A. Hall^{6,7,8}, Sven Vanneste^{9,10}, Sook Ling Leong^{1,10}, Thavakumar Subramanian³, Shona D'Arcy¹, Hubert H. Lim^{1,11,12,*}

Zugehörigkeiten der Autoren zu Instituten:

- ¹ Neuromod Devices Limited, D08 R2YP, Ireland.
- ² School of Medicine, Trinity College Dublin, D02 R590, Ireland.
- ³ Department of Otolaryngology, St. James's Hospital, D08 NHY1, Ireland.
- ⁴ Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Regensburg, 93053, Germany.
- ⁵ Interdisciplinary Tinnitus Center of the University of Regensburg, 93053, Germany.
- ⁶ National Institute for Health Research Nottingham Biomedical Research Centre, NG7 2UH, UK.
- ⁷ Hearing Sciences, Division of Clinical Neuroscience, University of Nottingham, NG7 2RD, UK.
- ⁸ University of Nottingham Malaysia, Selangor Darul Ehsan, 43500, Malaysia.
- ⁹ Lab for Clinical and Integrative Neuroscience, School of Behavioral and Brain Sciences, The University of Texas at Dallas, 75080, USA.
- ¹⁰ Global Brain Health Institute, Trinity College Dublin, D02 PN40, Ireland.
- ¹¹ Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, University of Minnesota, 55455, USA.
- ¹² Department of Biomedical Engineering, University of Minnesota, 55455, USA.

*Korrespondenzautor. E-Mail: hubert.lim@neuromoddevices.com

Zusammenfassung in einem Satz:

Nichtinvasive bimodale Neuromodulation reduziert den Schweregrad der Tinnitus Symptome innerhalb von 12 Wochen nach der Behandlung für bis zu 12 Monate nach Abschluss der Behandlung

Überschrift: TINNITUS

Auszug:

Tinnitus ist eine im Gehirn kodierte Phantomhörwahrnehmung, die für 10 – 15 % der Bevölkerung lästig oder behindernd sein kann. Derzeit gibt es keine klinisch empfohlene medikamentöse oder apparative Behandlung für dieses schwerwiegende Gesundheitsleiden. Tierversuche haben gezeigt, dass Schall in Verbindung mit elektrischer somatosensorischer Stimulation eine umfassende Plastizität im Gehirn zur Tinnitusbehandlung bewirken kann. Um diesen bimodalen Neuromodulationsansatz beim Menschen zu untersuchen, haben wir in einer randomisierten, explorativen Doppelblindstudie, an der 326 Erwachsene mit chronisch subjektivem Tinnitus teilnahmen, ein nichtinvasives Gerät untersucht, das Schall in die Ohren und elektrische Stimulation in die Zunge leitet. Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip in drei parallele Gruppen mit unterschiedlichen Stimulationseinstellungen eingeteilt. Die klinischen Ergebnisse wurden über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen und eine 12-monatige Nachbehandlungsphase bewertet. Bei den primären Endpunkten erzielten die Teilnehmer am Ende der Behandlung eine statistisch signifikante Verringerung der Tinnitus Symptome auf der Grundlage von zwei häufig verwendeten Ergebnismessungen, dem Tinnitus Handicap Inventory (Cohens-d-Effektgröße: -0,87 bis -0,92 über alle Arme; $P < 0,001$) und dem Tinnitus Functional Index (-0,77 bis -0,87; $P < 0,001$). Die therapeutischen Verbesserungen hielten auch 12 Monate nach der Behandlung für bestimmte bimodale Stimulationseinstellungen an, was zuvor in einer großen Kohorte für eine Tinnitusintervention nicht nachgewiesen worden war. Die Behandlung erzielte auch hohe Compliance- und Zufriedenheitsraten ohne behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Diese positiven Therapie- und Langzeitergebnisse motivieren zu weiteren klinischen Studien mit dem Ziel, die bimodale Neuromodulation als erste klinisch empfohlene apparative Behandlung für Tinnitus zu etablieren.

Einführung

Das Gehirn ist ein komplexes und robustes Netzwerk von Zellen, das unsere alltäglichen Funktionen von Empfindungen und Bewegungen bis hin zu Bewusstsein und Lernen vermittelt. Unter bestimmten Umständen gerät das Gehirn in abweichende Zustände, die zu schwächenden oder sogar lebensbedrohlichen Zuständen führen können (1-5). Die Neuromodulation hat sich als vielversprechender Ansatz zur Behandlung vieler verschiedener Hirnstörungen erwiesen, bei dem elektrische oder magnetische Stimulationen des Nervensystems eingesetzt werden können, um abweichende Neuronen zu modulieren und die Symptome des Patienten zu verbessern (6-10). Ein weit verbreiteter Ansatz ist die oberflächliche elektrische Stimulation der Kopfhaut oder des Körpers, einschließlich der Aktivierung des Trigeminus- oder Vagusnervs, zur Behandlung einer Vielzahl von Gesundheitsstörungen wie Tinnitus, Krampfanfällen, Depressionen, Angstzuständen, Gedächtnisverlust, Entzündungen und Schmerzen (6-9, 11-16). Es besteht ein wachsender Konsens darüber, dass diese Art der Stimulation einen breiten Bereich des Gehirns aktiviert oder moduliert; eine größere oder beständigere Wirksamkeit kann jedoch durch elektrische Stimulation in Verbindung mit einem gezielten Input erzielt werden, um bestimmte Hirnregionen zur Verbesserung der Symptome zu modulieren (7, 8, 17-23). Insbesondere die elektrische Stimulation der Kopfhaut führt zu einem Strom, der sich über den Schädel ausbreitet und ein großes Volumen des Gehirns aktiviert, oder die nichtinvasive elektrische Stimulation eines peripheren Nervs kann weit verbreitete Projektionen im gesamten Gehirn anregen, die mehrere miteinander verbundene neuronale Regionen aktivieren. Ein gezielter Input (z. B. ein reiner Ton oder die Bewegung eines Fingers) kann so gestaltet sein, dass er ein lokales Netzwerk von Neuronen aktiviert, das sich mit der durch die elektrische Oberflächenstimulation verursachten breiten Aktivierung überschneidet; somit kann diese koordinierte Aktivierung durch beide Modalitäten zu einer verstärkten Modulation oder gepaarten Plastizität innerhalb der sich überschneidenden lokalisierten Region führen (7, 8, 17-23).

Die gepaarte Stimulation hat sich in jüngster Zeit als vielversprechend für die Behandlung einer als Tinnitus bekannten Erkrankung des Gehirns erwiesen, bei der es sich um eine Phantomschallwahrnehmung handelt, die ohne externen akustischen Input auftritt. Tinnitus kann für 10 – 15 % der Bevölkerung lästig oder behindernd sein und stellt ein großes Gesundheitsproblem in der Gesellschaft dar (24-27). Es gibt immer noch keine klinisch empfohlenen Geräte oder Medikamente zur Behandlung dieses Leidens (28, 29). Tierversuche und Pilotstudien am Menschen haben gezeigt, dass eine bimodale Neuromodulation, bei der Schall und elektrische somatosensorische Stimulation (30), einschließlich Zungenstimulation (17, 31), kombiniert werden, eine umfassende Plastizität im auditorischen System bewirken und die Tinnitussymptome verbessern kann. Elektrische somatosensorische Stimulation kann Neuronen in der gesamten Hörbahn, vom Hirnstamm bis zum auditorischen Kortex, sowie in emotionalen und Aufmerksamkeitszentren aktivieren oder modulieren (13, 17, 30, 32-40). Die Kopplung spezifischer akustischer und somatosensorischer Reize kann zu einer verstärkten Modulation in Hirnregionen führen, die mit Tinnitus in Verbindung stehen (17, 30, 31), wobei die wiederholte Stimulation von zwei Inputs zu einer langfristigen therapeutischen Plastizität führen kann (7, 8, 17, 20, 22, 23).

Es besteht ein weltweit anerkannter klinischer Bedarf an neuen Behandlungsmethoden für Tinnitus, da es keine wirksamen Optionen für diese zehrende Indikation gibt. Auf der Grundlage der positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse einer früheren Pilotstudie am Menschen, bei der

Science Translational Medicine | Research Article

Ton- und Zungenstimulation zur Behandlung von Tinnitus eingesetzt wurden (31), sowie von unterstützenden Tierdaten (17), haben wir eine randomisierte klinische Doppelblindstudie (41) (clinicaltrials.gov, NCT02669069) durchgeführt, um verschiedene Parametereinstellungen der bimodalen Neuromodulation in einer breiten Tinnituspopulation weiter zu untersuchen. Die bimodale Stimulation erfolgte mit einem medizinischen Gerät (in der Studie als MBT bezeichnet; vermarktet als Lenire), das Schall mit elektrischer Stimulation der Zunge kombiniert (Abb. 1A). Das Hauptziel dieser explorativen Studie bestand darin, weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der bimodalen Neuromodulation zu sammeln. Konkret sollten die Auswirkungen von drei verschiedenen Parametereinstellungen der bimodalen Stimulation auf die Tinnitus Symptome untersucht werden, und zwar sowohl in der allgemeinen Tinnitus-Population als auch bei Untergruppen von Patienten, die möglicherweise unterschiedlich auf die getesteten Parameter ansprechen. Eine große Anzahl von Tinnitusteilnehmern wurde untersucht, randomisiert und in einen der drei Studienarme eingeschlossen (Abb. 1B).

Eine Herausforderung bei dieser Art von Studien ist die große Bandbreite an Parametern, die für ein Behandlungsparadigma wie unsere bimodale Neuromodulation ausgewertet werden können, einschließlich der Art der akustischen Reize, der elektrischen Pulsmuster und ihrer Position auf der Zunge sowie der Dauer und des Zeitpunkts der Stimulation. Auf der Grundlage früherer Tier- und Humanstudien (30, 42) kann ein wirksamer therapeutischer Nutzen der bimodalen Neuromodulation durch eine spezifische Verzögerung zwischen Ton und elektrischer somatosensorischer Stimulation sowie durch die Anpassung des Frequenzspektrums des akustischen Reizes an die Tinnituswahrnehmung erzielt werden. Andere Studien an Tieren und Tinnitus-Patienten (17, 31, 43) deuten darauf hin, dass ein breites Spektrum akustischer Frequenzen und/oder eine Reihe von Verzögerungen zwischen Ton und elektrischer somatosensorischer Stimulation eine umfassende Plastizität in den Hörregionen bewirken kann, um die Tinnitus Symptome zu lindern. In Anbetracht der Parameter, die für eine bimodale Neuromodulation wirksam sein könnten, würde der Versuch, den Beitrag jedes einzelnen Parameters mit einer ausreichenden Anzahl von Probanden zu untersuchen, Tausende von Teilnehmern erfordern. Unsere Strategie bestand darin, den Parameterraum in drei Gruppen zu unterteilen, in denen sich mehrere Stimulationsparameter zwischen den Gruppen unterschieden. Der Vorteil dieses Ansatzes besteht darin, dass mehrere Parameter mit weniger Behandlungsrunden und einem geringeren Stichprobenumfang untersucht werden können. Der Nachteil dieses Ansatzes besteht darin, dass, wenn ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wird, eine Folgestudie erforderlich wäre, um die Hauptdeterminante der therapeutischen Wirkung zu bestimmen. Da dies die erste einer Reihe geplanter klinischer Studien ist, die den Parameterraum der bimodalen Neuromodulation für die Tinnitusbehandlung erforschen, haben wir dieses dreiarmlige Studiendesign gewählt, um zunächst einen kleineren und überschaubareren Parameterraum einzugrenzen, der dann in zukünftigen klinischen Studien systematisch ausgewertet werden soll.

Die Studie wurde an zwei klinischen Standorten durchgeführt: der Wellcome Trust-HRB Clinical Research Facility, St. James's Hospital, Dublin, Irland und dem Tinnituszentrum der Universität Regensburg, Deutschland. Den Tinnitusteilnehmern wurde ein bimodales Neuromodulationsgerät zur Verfügung gestellt und sie wurden angewiesen, es 12 Wochen lang täglich 60 Minuten lang zu benutzen. Sie wurden während des Behandlungszeitraums nach 6 Wochen und nach 12 Wochen

Science Translational Medicine | Research Article

klinisch untersucht (Abb. 1B). Nach Abschluss der Behandlung wurden die Teilnehmer bei drei Nachuntersuchungen bis zu 12 Monate nach Rückgabe des Geräts untersucht. Die primären Endpunkte der Studie umfassten Vergleiche des Schweregrads der Tinnitus Symptome während der Behandlung innerhalb der Gruppe und zwischen den Gruppen. Zur Messung der Ergebnisse wurden zwei weit verbreitete und validierte Instrumente zur Bewertung von Veränderungen der Tinnitus Symptomschwere eingesetzt: Tinnitus Handicap Inventory (THI) und Tinnitus Functional Index (TFI) (44-47). Langfristige Veränderungen im Schweregrad der Tinnitus Symptome wurden auch während der 12-monatigen Nachbehandlungsphase bewertet. Explorative Analysen, die im veröffentlichten Protokoll (41) beschrieben sind, einschließlich der Auswirkungen verschiedener Stimulationsparameter auf Subtypen von Tinnitus Teilnehmern und Vergleiche alternativer Methoden zur Messung der Auswirkungen von Tinnitus, werden abgeschlossen und in einer späteren Veröffentlichung vorgestellt.

Ergebnisse

Merkmale und Zusammenfassung der Studienteilnehmer

Wie bereits im veröffentlichten Protokoll (41) beschrieben, wurden die Studienteilnehmer über Medienwerbung für die klinische Studie rekrutiert und zu einer Online-Zulassungsprüfung geleitet. Die Eignung wurde zunächst anhand einer Reihe allgemeiner Fragen zur Vorauswahl geprüft, um die große Zahl der Kandidaten, die auf die Werbung hin zu erwarten war, zu bewältigen (48). Wie erwartet, meldete sich eine beträchtliche Anzahl von Kandidaten (7.627) für die Studie an. 5826 Personen füllten die Online-Bewertung aus, und 698 wurden zu einem Screening in einer Klinik eingeladen. Auf der Grundlage der Einschlusskriterien wurden 333 Personen nach dem Zufallsprinzip in die drei Studienarme eingeteilt (1:1:1), wobei 326 Personen die Einschreibung und die Geräteanpassung erfolgreich abschlossen. Abbildung 2 zeigt das Flussdiagramm für die Teilnehmer der Studie.

Die eingeschriebenen Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip anhand von vier binären Hierarchisierungskategorien (41) unter Verwendung der Minimierungsmethode (49) in die drei Behandlungsarme eingeteilt (siehe Tabelle 1). Die vier Hierarchisierungskategorien umfassten atonalen Tinnitus, Hyperakusis, normales Hören und lärmbedingten Hörverlust. Die Teilnehmer verteilten sich auf die Behandlungsarme, wobei es keine signifikanten Unterschiede ($P > 0,05$) in Bezug auf die vier Hierarchisierungskategorien gab. Auch bei den anderen in Tabelle 1 aufgeführten Merkmalen und Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede ($P > 0,05$) zwischen den Behandlungsgruppen. Zusätzlich zu den Hierarchisierungskategorien wurden die in Tabelle 1 aufgeführten „anderen Gruppen“ absichtlich in das Studiendesign aufgenommen, um explorative Analysen durchzuführen und verschiedene Subtypen von Tinnituspatienten zu identifizieren, die unterschiedlich auf bestimmte bimodale Stimulationsparameter ansprechen könnten. Die Ergebnisse dieser Subtypisierung liegen außerhalb des Rahmens dieser Arbeit und werden in einer späteren Publikation vorgestellt.

Wie in Tabelle 1 aufgeführt, kehrten 84,0 % der eingeschriebenen Teilnehmer am Ende der 12-wöchigen Behandlung für ihre abschließende Visite zurück. Die hohe Haltequote spiegelt sich in der hohen Therapietreue von 83,7 % wider (Abb. S1). Die minimale Therapietreue wurde definiert als eine Gerätenutzung von mindestens 36 Stunden über den vorgesehenen 12-wöchigen

Science Translational Medicine | Research Article

Behandlungszeitraum, der im Design der klinischen Studie festgelegt (41) und aus einer früheren bimodalen Neuromodulationsstudie abgeleitet wurde (31). Das Gerät protokollierte die Uhrzeit und das Datum der täglichen Anwendung durch jeden Teilnehmer. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Compliance-Rate oder der Anzahl der Teilnehmer bei der letzten Visite zwischen den Behandlungsarmen ($P > 0,05$; Abb. S1). Die Teilnehmer nahmen im Allgemeinen auch zu den im Studiendesign vorgesehenen Zeitpunkten an den Visiten teil (Abb. S2).

Insgesamt gab es keine wesentlichen Unterschiede in den Merkmalen der einzelnen Studienarme, die die Analysen des primären Endpunkts verfälschen würden. Es gab auch eine hohe Anzahl von Teilnehmern, die die Behandlung einhielten und in die Analysen zum primären Endpunkt einbezogen werden konnten.

Therapeutische Wirkungen innerhalb des Arms und zwischen den Armen während der Behandlung

Jedem Teilnehmer wurde ein Gerät mit einer von drei bimodalen Stimulationseinstellungen (PS1, PS2, PS3; Abb. 1B) angepasst. In einer früheren Pilotstudie (31) führte die Kombination von Ton- und elektrischer Zungenstimulation zu einer signifikanten Verbesserung der Tinnitus Symptome. Um zu untersuchen, welche Stimulationsparameter zu den therapeutischen Effekten beitragen, wurden für diese Studie drei verschiedene Stimulationseinstellungen entwickelt. Wie in der vorangegangenen Pilotstudie wurden alle Stimuli mit überschwelligen Intensitäten dargeboten, so dass Teilnehmer und Forscher gegenüber den Behandlungsarmen verblindet werden konnten. Einzelheiten und Schemata der verschiedenen Stimulationseinstellungen finden sich in den Materialien und Methoden und in Tabelle S1.

PS1 bestand aus einem breiten Spektrum reiner Töne (500 – 8000 Hz), die zeitlich mit einer Reihe elektrischer Impulse auf der Zungenoberfläche synchronisiert waren. Da die in der vorherigen Pilotstudie verwendeten gepaarten Stimuli eine breitbandige Geräuschkomponente enthielten, beinhaltete der akustische Stimulus in PS1 auch einen breitbandigen Geräuschhintergrund. Frühere Tierversuche deuten darauf hin, dass es eine bestimmte Verzögerung oder einen bestimmten Bereich von Verzögerungen zwischen dem Geräusch und der somatosensorischen Stimulation geben könnte, um größere Verbesserungen bei Tinnitus zu erzielen (17, 30, 42). Es ist jedoch noch nicht bekannt, wie sich die bei Tieren ermittelten wirksamen Verzögerungen auf den Menschen übertragen lassen. Die synchrone Darbietung von zwei Reizen steht im Einklang mit dem Konzept der gepaarten Plastizität (7, 8, 18-21), bei dem der Mensch zwei gleichzeitig dargebotene Reize wahrnehmungsmäßig integrieren und deren Bedeutung assoziieren kann (50, 51). In Übereinstimmung mit dem Ansatz der gepaarten Plastizität präsentierten wir bei PS1 akustische und Zungenreize zur gleichen Zeit. PS2 war ähnlich wie PS1, außer dass es kurze Verzögerungen zwischen den Stimuli gab, die zufällig zwischen 30 und 50 ms verteilt waren. Bei PS1 gab es außerdem eine feste Beziehung zwischen den Frequenzen der reinen Töne und den Stimulationsorten auf der Zungenanordnung, während es bei PS2 keine feste Zuordnung von Ton zu Zunge gab. Mit PS2 sollte festgestellt werden, ob die therapeutischen Wirkungen eine systematische und synchrone Zuordnung eines bestimmten akustischen Merkmals zu einer bestimmten Zungenposition während einer bestimmten Sitzung erfordern, wie dies in der zuvor veröffentlichten Pilotstudie der Fall war (31). Der Bereich von 30 – 50 ms wurde so gewählt, dass der Beginn der elektrischen Impulse in der Mitte zwischen dem Beginn

Science Translational Medicine | Research Article

des vorangehenden und des nachfolgenden akustischen Reizes lag (d. h., für eine Wiederholungsperiode von ~ 80 ms). In Anbetracht der Tatsache, dass ein Versatz von 30 – 50 ms möglicherweise nicht ausreicht, um die gepaarte Plastizität auf einer höheren kortikalen oder kognitiven Ebene zu unterbrechen, die auf längeren Zeitskalen funktionieren könnte, wurden in PS3 größere Verzögerungen zwischen den Reizen (550 – 950 ms) eingeführt. Diese längeren Verzögerungen erforderten auch eine längere Wiederholungsperiode, die für PS3 auf ~ 2 s festgelegt wurde und zu einer Stimulationsrate führte, die etwa 25 Mal geringer war als die für PS1 und PS2 verwendete Rate. Um weiter zu untersuchen, ob der Frequenzbereich der akustischen Reize die therapeutische Wirkung beeinflusst, wurden in PS3 nur niederfrequente reine Töne (100 – 500 Hz) dargeboten. Ähnlich wie bei PS2 gab es bei PS3 keine feste Ton-Zungen-Zuordnung.

Bei der Anpassung des Geräts wurde die Lautstärke an die Hörschwellen der Teilnehmer und die Intensität der elektrischen Stimulation an die Zungenempfindlichkeit der Teilnehmer angepasst. Die Hörschwellen aller eingeschriebenen Teilnehmer für jeden Arm sind in Abb. S3 dargestellt. Die Behandlung wurde von den Teilnehmern zu Hause selbst durchgeführt, indem sie das Gerät täglich 60 Minuten lang benutzten, wobei eine Mindestdauer von 36 Stunden während des gesamten Behandlungszeitraums eingehalten werden musste. Das Gerät wurde nach 12 Wochen zurückgegeben, und die Teilnehmer wurden bei drei Nachuntersuchungen über 12 Monate hinweg beurteilt.

Wie in dem zuvor veröffentlichten Protokoll beschrieben (41), umfassten die primären Endpunkte: (i) Veränderungen der THI- und TFI-Ergebniswerte innerhalb des Studienarms vom Ausgangswert (Durchschnitt der Werte bei der Untersuchung und bei der Aufnahme in die Studie) bis zum Ende der Behandlung für Teilnehmer, die die Behandlung einhielten (d. h., eine Per-Protocol-Analyse, bei der die Teilnehmer das Gerät während des vorgesehenen 12-Wochen-Zeitraums mindestens 36 Stunden lang benutzten); und (ii) Unterschiede zwischen den Studienarmen bei den Veränderungen der THI- und TFI-Ergebniswerte vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung für die gesamte Teilnehmerkohorte (d. h., eine Intention-to-Treat-Analyse, bei der fehlende Datenpunkte mit Hilfe einer Mehrfachimputationsmethode geschätzt wurden). Sowohl der THI als auch der TFI sind Fragebögen mit Gesamtwerten von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einen höheren Schweregrad der Tinnitus Symptome anzeigt.

Um die von den einzelnen Teilnehmern erlebten therapeutischen Effekte zu visualisieren, zeigt Abb. 3 ein Streudiagramm für jeden Behandlungsarm. Der endgültige THI- bzw. TFI-Wert jedes behandelten Teilnehmers wird gegen den Ausgangswert aufgetragen. Bei den meisten Teilnehmern verbesserte sich der THI- oder TFI-Wert während der Behandlung, wobei die Werte zwischen 74,7 % und 88,8 % für alle Behandlungsarme lagen. Es gab auch eine Tendenz zu einer stärkeren Verbesserung des THI oder TFI bei denjenigen, die zu Beginn der Behandlung schlimmere Tinnitus Symptome hatten, wobei viele Teilnehmer große Verbesserungen erzielten (z. B. einen Rückgang um 20 oder 30 Punkte; Abb. S4). Diese positiven therapeutischen Effekte wurden bei allen drei Stimulationseinstellungen beobachtet.

Für die primären Endpunkte der Studie zeigt Abb. 4 die gemittelten Ergebnisse über die Teilnehmer für die Vergleiche innerhalb des Arms und zwischen den Armen in Form eines Walddiagramms. Alle Vergleiche innerhalb eines Arms, sowohl für THI als auch für TFI, waren hoch signifikant, basierend auf gepaarten zweiseitigen t-Tests ($P < 0,001$). Die primären Endpunkte

Science Translational Medicine | Research Article

innerhalb eines Arms wurden erfolgreich erreicht und waren statistisch signifikant, wenn man die Mehrfachvergleiche berücksichtigt. In den Studienarmen 1, 2 und 3 sank der THI um 14,6, 14,5 und 13,5 Punkte, der TFI um 13,9, 13,8 und 13,2 Punkte. In Bezug auf die Cohens-d-Effektgröße und die 95%-Konfidenzintervalle wiesen die Arme 1, 2 und 3 Werte von -0,92 [-1,14, -0,71], -0,87 [-1,08, -0,67] und -0,92 [-1,16, -0,69] für THI bzw. -0,87 [-1,10, -0,65], -0,77 [-0,98 -0,56] und -0,78 [-1,05, -0,51] für TFI auf. Während der Behandlungsphase wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt ($P > 0,05$ für Vergleiche zwischen den Studienarmen; ANCOVA: $F(3, 270) = 58,45$, $P > 0,05$; Beschreibung und Begründung der statistischen Analysen finden sich in den Materialien und Methoden).

Langfristige Ergebnisse der Behandlung

Die Studie war so angelegt, dass Veränderungen der Tinnitus Symptome zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung und bis zu 12 Monate nach Behandlungsende erfasst wurden. In Abbildung 5 ist die mittlere Veränderung von THI und TFI im Vergleich zum Ausgangswert bei jedem Beurteilungsbesuch für die drei Studienarme dargestellt. Aus den in Abb. 5 dargestellten Daten ergeben sich drei interessante Beobachtungen. Erstens führten alle drei Stimulationseinstellungen zu einer raschen Verbesserung innerhalb der ersten 6 Wochen der Behandlung. Zweitens gab es in den zweiten 6 Wochen der Behandlung nur minimale Verbesserungen, was auf Gewöhnungsprozesse im Gehirn zurückzuführen sein könnte. Drittens waren die Verbesserungen bis 12 Monate nach der Behandlung signifikant anhaltend ($P < 0,05$; das 95%-Konfidenzintervall kreuzt die Nulllinie nicht), außer bei Arm 3. Außerdem war der Anteil der Teilnehmer, die auch 12 Monate nach der Behandlung noch eine Verbesserung aufwiesen, bei Arm 1 und Arm 2 größer als bei Arm 3 (Abb. S5 und S6; allerdings nicht signifikant nach dem Exakten Fisher-Test, $P > 0,05$), was einer größeren anhaltenden Wirkung bei Arm 1 und Arm 2 im Vergleich zu Arm 3 entsprach (signifikante Unterschiede zwischen den Armen sind in Abb. 5 aufgeführt). Diese Langzeitergebnisse deuten darauf hin, dass die bimodale Neuromodulation mit höherfrequenten Tönen und synchroner oder kürzer verzögerter Zungenstimulation bei einem höheren Prozentsatz der Tinnitus-Patienten einen nachhaltigeren therapeutischen Nutzen erbringen könnte als die bimodale Neuromodulation mit niederfrequenten Tönen und lang verzögerter Zungenstimulation. Da es keine offensichtlichen Unterschiede in den Ergebnissen zwischen Arm 1 und Arm 2 gab, ist die feste Ton-Zungen-Zuordnung nicht notwendig, um therapeutische Effekte zu erzielen. In Arm 1 und 2 wurde eine größere Anzahl von Stimulus Bursts pro Sekunde abgegeben als in Arm 3, was ebenfalls zu den Unterschieden in den Langzeitergebnissen beigetragen haben könnte.

Frühere Studien haben gezeigt, dass viele Menschen mit Tinnitus einen Hochfrequenz-Hörverlust und eine dominante Tinnitus-Tonhöhe haben, die in den beeinträchtigten Spektralbereich fällt (25, 52, 53). Die Darbietung von Klängen mit hochfrequenten Komponenten und/oder abgestimmt auf die dominante Tinnitus-Tonhöhe wurde als wirksame Methode zur Behandlung von Tinnitus vorgeschlagen, sowohl für reine Klangbehandlungen als auch für die bimodale Neuromodulation (30, 54-56). Eine Linderung der Tinnituswahrnehmung wurde auch durch die Stimulation mit Cochlea-Implantaten erreicht, indem die beeinträchtigten Hörbahnen reaktiviert wurden (57, 58). Um den möglichen Beitrag hochfrequenter Töne zu den in Abb. 5 gezeigten langfristigen therapeutischen Effekten weiter zu bewerten, haben wir die Veränderung von THI oder

Science Translational Medicine | Research Article

TFI als Funktion des hochfrequenten Hörverlusts aufgetragen (gemittelt über 4 bis 8 kHz; Abb. S7 und S8). Wenn hochfrequente Töne entscheidend sind, insbesondere da viele unserer Teilnehmer in allen Armen einen hochfrequenten Hörverlust hatten, würden wir einen geringeren therapeutischen Nutzen für diejenigen mit einem größeren hochfrequenten Hörverlust erwarten, insbesondere für Arm 3, in dem PS3 nur aus niederfrequenten Tönen (~100 – 500 Hz) bestand. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen der therapeutischen Wirkung und dem Hochton-Hörverlust feststellen, weder am Ende der Behandlung noch bei der 12-monatigen Nachuntersuchung. Bei der Darstellung der Veränderung von THI oder TFI als Funktion des Hörverlusts nur für 8 kHz (d. h., das Band mit dem größten hochfrequenten Hörverlust bei allen Teilnehmern; Abb. S9 und S10) zeigte sich für Arm 3 am Ende der Behandlung ein Trend, der jedoch bei der 12-monatigen Nachuntersuchung nicht signifikant war ($P > 0,05$). Diese Trends waren schwach ausgeprägt und wiesen eine hohe Variabilität auf. Somit könnte die Hochfrequenzkomponente von PS1 und PS2 zu den Therapieergebnissen bei Personen mit hochfrequentem Hörverlust beitragen, war aber nicht der Hauptfaktor.

In Bezug auf die Gesamtstimulationsrate gab es keinen eindeutigen Hinweis darauf, dass die geringere Anzahl von Stimulus Bursts pro Sekunde bei PS3 im Vergleich zu PS1 und PS2 die Gesamtwirksamkeit beeinträchtigte (Abb. S11). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Beobachtung, dass alle Studienarme innerhalb von sechs Wochen nach der Behandlung eine schnelle und gleichwertige Verringerung von THI und TFI zeigten, mit minimalen zusätzlichen Verringerungen während der zweiten sechswöchigen Periode, was darauf hindeutet, dass die Teilnehmer, die PS3 verwendeten, mehr als die minimale Anzahl von Stimulationsimpulsen erhielten, damit die Intervention wirksam war. Anhand dieser Daten kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass die Stimulationsrate einen Einfluss auf die Langzeitergebnisse hat, was in einer Folgestudie weiter untersucht werden sollte.

Um den gesamten kurz- und langfristigen therapeutischen Nutzen der bimodalen Neuromodulation zusammenzufassen, fasst Abbildung 6 die drei Studienarme zusammen und fasst die Daten aller behandlungskonformen Teilnehmer zusammen. Die gepoolten THI- und TFI-Scores sind für den Ausgangswert im Vergleich zur abschließenden Bewertung der Behandlung (Abb. 6, A und B) und für den Ausgangswert im Vergleich zur 12-monatigen Nachuntersuchung (Abb. 6, C und D) aufgetragen. Diese Daten belegen, dass unabhängig von den Stimulationsparametern die Mehrheit der behandlungswilligen Teilnehmer nach 12 Wochen Behandlung (>81 %) und 12 Monate nach der Behandlung (>77 %) eine Verbesserung der Tinnitus Symptome erfuhr, basierend auf einer großen Stichprobengröße von $n \geq 151$. Die verbleibenden ~20 % der Teilnehmer erlebten keine Veränderung oder eine Zunahme ihrer Tinnitus Symptome (Abb. 6 zeigt das Ausmaß der Zunahme von THI oder TFI für diese Personen). Auf der Grundlage der Daten aus Abb. 6 ergab sich am Ende der Behandlung ein Rückgang beim THI um 14,2 Punkte (SD: 13,4; Cohen's d: -0,91 [-1,04, -0,79]), der sich 12 Monate nach der Behandlung auf 12,7 Punkte (SD: 16,2; Cohen's d: -0,81 [-1,00, -0,62]) fortsetzte. Auch beim TFI war am Ende der Behandlung ein Rückgang um 13,6 Punkte (SD: 16,2; Cohen's d: -0,81 [-0,94, -0,67]) zu verzeichnen, der sich 12 Monate nach der Behandlung auf 14,5 Punkte (SD: 18,6; Cohens d: -0,80 [-0,99, -0,61]) fortsetzte. Diese Ergebnisse stellen einen der größten und längsten Nachbehandlungsdatensätze für eine Medizinproduktstudie im Tinnitusbereich dar.

Sicherheit und Akzeptanz des Produkts

Eine medizinische Forschungsorganisation (NAMSA, Minneapolis, Minnesota, USA) begleitete und unterstützte den Abschlussprozess unserer klinischen Studie und überprüfte und kategorisierte die Sicherheitsdaten zusammen mit dem Medical Review Board der Studie. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde gemäß MEDDEV 2.7/3 klassifiziert und als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, jede unbeabsichtigte Krankheit oder Verletzung oder jedes unerwünschte klinische Zeichen bei einem Probanden, Anwender oder einer anderen Person definiert, unabhängig davon, ob es mit dem Prüfprodukt in Verbindung steht oder nicht. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde definiert als ein UE, das zum Tod, zu einer Verletzung oder zu einer dauerhaften Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder einer Körperfunktion oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands des Prüfungsteilnehmers geführt hat, oder das zu (i) einer lebensbedrohlichen Erkrankung oder Verletzung, (ii) einer dauerhaften Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder einer Körperfunktion, (iii) einem stationären Krankenhausaufenthalt oder der Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts oder (iv) einem medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Verhinderung einer lebensbedrohlichen Erkrankung führen.

In dieser Studie gab es keine behandlungsbedingten SUEs. In Tabelle 2A sind 155 SUEs aufgelistet, die potenziell mit der Behandlung in Zusammenhang standen. Diese SUEs wurden in drei Kausalitätsgruppen eingeteilt: (i) wahrscheinlich gerätebedingt, (ii) möglicherweise gerätebedingt und (iii) wahrscheinlich nicht gerätebedingt; außerdem wurden sie in Bezug auf den Schweregrad als moderat oder vernachlässigbar eingestuft. 106 der 155 UEs waren erwartete UEs und wurden im klinischen Studienprotokoll, in der Gerätebeschriftung (Benutzerhandbuch) und in den Unterlagen zur Einwilligung nach Aufklärung beschrieben. Das häufigste erwartete UE war eine Zunahme der Tinnitus Symptome und wurde weiter in zwei Kategorien unterteilt: eine dramatische Zunahme der Tinnitus Symptome oder eine subjektive Zunahme der Tinnitus Symptome. Eine dramatische Zunahme entsprach einer erheblichen Zunahme des Tinnitus, die für den Teilnehmer spürbar störend war. Eine subjektive Zunahme entsprach einer Veränderung des Tinnitus, die nicht als dramatisch angesehen wurde, aber gelegentlich oder mäßig lästig oder nicht lästig sein konnte. Zu den weiteren erwarteten Nebenwirkungen gehörten Unbehagen oder Schmerzen im Kopf-, Ohr- oder Mundbereich sowie Unbehagen oder ein Geschwür in der Mundhöhle oder auf der Zunge. Außerdem gab es 17 unerwartete UEs (Tabelle 2, A und B). Tabelle 2A enthält eine gesonderte Kategorie, die als „durch Patientenzustand verursachtes Ereignis“ aufgeführt ist, d. h. UEs, die auf andere gesundheitliche oder persönliche Zustände zurückzuführen sind. Bei den meisten dieser Ereignisse handelte es sich um vernachlässigbare UEs (24 von 27) mit drei mittelschweren Fällen (siehe Tabelle S2).

Ein Vergleich der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den einzelnen AE-Unterkategorien war aufgrund der geringen Anzahl von Fällen in jedem Arm nicht möglich. Es gab jedoch eine ausreichende Anzahl von Fällen für die subjektive Zunahme von Tinnitus durch die Zusammenfassung über die Kausalitätsgruppen (insgesamt 57 Fälle), bei denen es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gab (Arm 1: 21, Arm 2: 17, Arm 3: 19; $P = 0,920$, Exakter Fisher-Test).

Wenn man alle Fälle von dramatischer Zunahme oder subjektiver Zunahme der Tinnitus Symptome zusammenzählt, ergibt sich in Tabelle 2a eine Gesamtzahl von 64 UEs, die 52 einzelnen Personen entsprechen (d. h., ein einzelner Teilnehmer konnte mehr als ein UE für erhöhte

Science Translational Medicine | Research Article

Tinnitus Symptome haben, die während der Studie auftraten). 47 dieser 52 eindeutigen UEs traten während der Behandlung auf, was mit der Anzahl der Teilnehmer übereinstimmt, die am Ende der Behandlung keine Verbesserung des THI oder TFI aufwiesen (36 für THI und 48 für TFI, basierend auf Abb. 6).

Insgesamt erwies sich die Behandlung als sicher, es traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf und die Teilnehmer waren sehr zufrieden. Es gab verschiedene in Tabelle 2 aufgeführte Nebenwirkungen, die den Teilnehmern möglicherweise Unbehagen bereiteten, aber die Mehrheit der Teilnehmer (273 von 326) benutzte das Gerät dennoch mindestens 36 Stunden lang während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums. Am Ende der Behandlung wurden die Teilnehmer gefragt: „Würden Sie insgesamt sagen, dass Sie von der Verwendung dieses Geräts profitiert haben?“ Von den 272 Antworten gaben 66,5 % „Ja“ an. Sie wurden auch gefragt: „Wenn Sie jemanden mit Tinnitus kennen würden, würden Sie ihm empfehlen, diese Behandlung auszuprobieren?“ Von den 270 Antworten gaben 77,8 % „Ja“ an. Diejenigen, die diese beiden Fragen mit „Ja“ beantworteten, wiesen im Allgemeinen eine stärkere Reduzierung der Tinnitus Symptome auf als diejenigen, die mit „Nein“ antworteten (siehe Abb. S12 und S13). Diese hohen Compliance- und Zufriedenheitsraten sprechen im Vergleich zu den gemeldeten Nebenwirkungen für ein starkes Nutzen-Risiko-Profil dieser medizintechnischen Tinnitus-Behandlung.

Diskussion

Das Hauptziel dieser Studie bestand darin, auf der Grundlage einer früheren Pilotstudie am Menschen weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit zu gewinnen (31). In dieser Studie sollten die Auswirkungen verschiedener Stimulationsparameter auf die Tinnitus Symptome in einer breiten Tinnituspopulation und bei bestimmten Untergruppen von Patienten untersucht werden, um festzustellen, ob diese unterschiedlich auf bestimmte Stimulationseinstellungen ansprechen. Insgesamt stellt die Studie eine der größten klinischen Studien mit Medizinprodukten im Bereich Tinnitus dar, die die Sicherheit, Patientenverträglichkeit und Wirksamkeit der bimodalen Neuromodulation zur Behandlung von Tinnitus belegt.

Von den 326 eingeschriebenen Teilnehmern nutzten 84 % das Gerät während der 12-wöchigen Behandlungsdauer mindestens 36 Stunden. Von den Teilnehmern, die die Behandlung einhielten, zeigten 74,7 – 88,8 % nach 12 Behandlungswochen eine Verbesserung mit einem durchschnittlichen Rückgang von 13,2 bis 14,6 Punkten für die verschiedenen Arme bei THI und TFI, was einer großen Cohen's d-Effektgröße von -0,77 bis -0,92 entspricht. Das Ausmaß der in dieser Studie beobachteten Verbesserung ist vergleichbar mit klinisch bedeutsamen Effekten, die in anderen gut konzipierten klinischen Studien berichtet wurden (28, 45, 47, 59). Derzeit ist die einzige klinisch validierte und empfohlene Behandlung für Tinnitus die kognitive Verhaltenstherapie (CBT) (28, 59). Eine bahnbrechende randomisierte kontrollierte Studie berichtete über Verbesserungen des THI um etwa 10 Punkte nach 8 Monaten einer speziellen CBT-Behandlung (60). Ein kürzlich veröffentlichter Cochrane-Review für CBT hob ebenfalls eine durchschnittliche Verbesserung des THI um 10,9 Punkte bis zum Ende der Behandlung hervor (61). In unserer Studie erzielte die bimodale Neuromodulation eine durchschnittliche Verbesserung des THI um 14,2 Punkte innerhalb von 6 – 12 Wochen nach der selbst durchgeführten Behandlung, die bis 12 Monate nach der Behandlung bei

Science Translational Medicine | Research Article

12,7 Punkten gehalten werden konnte. Soweit uns bekannt ist, hat keine andere Tinnitus-Behandlung in einer groß angelegten klinischen Studie eine solche langfristige Wirkung nach der Behandlung gezeigt.

In der Follow-up-Phase der Studie beobachteten wir unterschiedliche Trends, die sich zwischen den drei Stimulationseinstellungen abzeichneten. Die stärker synchronisierten Einstellungen (PS1 und PS2) zeigten nachhaltige Effekte, die im Vergleich zu PS3 über die Zeit konsistenter waren, was darauf hindeutet, dass kürzere Verzögerungen zwischen den Stimuli oder die Synchronisation zwischen Ton und Zungenstimulation ein Schlüsselmerkmal für die Förderung der langfristigen Plastizität sein könnte. PS1 und PS2 bestanden aus Reintönen mit höherer Frequenz und einer größeren Anzahl von Stimulus Bursts pro Sekunde (d. h., etwa 25 Mal mehr) im Vergleich zu den Stimulusmerkmalen in PS3, was ebenfalls zu dem beobachteten langfristigen Nutzen beigetragen haben könnte.

Weitere Unterstützung für die Wirksamkeit der bimodalen Neuromodulation lieferte eine frühere Pilotstudie von Marks *et al.* (30) aus dem Jahr 2018, in der ein Gerät untersucht wurde, das Töne in Kombination mit elektrischer somatosensorischer Stimulation über die Wangen- oder Nackenregion ausgibt. Zwanzig Tinnituseteilnehmer wurden randomisiert (1:1) einer bimodalen Behandlungsgruppe oder einer reinen Hörkontrollgruppe zugeteilt und erhielten vier Wochen lang täglich 30 Minuten lang eine Behandlung. Die bimodale Stimulationsgruppe erzielte eine signifikante Verbesserung des Schweregrads der Tinnitusymptome (z. B. eine durchschnittliche Verringerung des TFI um 6,3 Punkte), während die reine Hörgruppe keine spürbare Verbesserung der Symptome erzielte. Die therapeutische Wirkung hielt etwa drei Wochen nach der Behandlung an. In unserer Studie sank der TFI um 13,6 Punkte, wobei die therapeutische Wirkung bis 12 Monate nach der Behandlung mit 14,5 Punkten anhielt. Es gibt mehrere mögliche Gründe für die Unterschiede bei den Langzeiteffekten. In der Studie von Marks *et al.* (30) wurde eine bimodale Stimulation verwendet, die aus einer elektrischen Stimulation der Wange oder des Halses bestand, im Gegensatz zur Stimulation der Zunge in unserer Studie. Sie verwendeten auch unterschiedliche akustische Reize (d. h., ein abgestimmtes Tinnituspektrum für jeden Teilnehmer) und ein spezifisches Inter-Stimulus-Timing von 5 ms. Wir verwendeten eine Vielzahl von akustischen Reizen (d. h.. verschiedene Frequenzbereiche) und Verzögerungen in allen Behandlungsarmen und beobachteten dennoch langfristige Vorteile für alle Arme, was darauf hindeutet, dass diese Stimulusmerkmale nicht der Hauptgrund für die Diskrepanz zu sein scheinen. In der Studie von Marks *et al.* (30) wurde die Behandlung 4 Wochen lang nur 30 Minuten pro Tag angeboten (insgesamt 14 Stunden Stimulation), während wir ein Behandlungsparadigma mit mindestens 36 Stunden Stimulation über 12 Wochen verwendeten. Auf der Grundlage des Konzepts der gepaarten Plastizität (7, 8, 17, 20, 23) könnte die wiederholte bimodale Stimulation über einen längeren Zeitraum zu größeren und/oder länger anhaltenden Veränderungen im Gehirn in unserer Studie geführt haben. Zusammen mit unseren Ergebnissen deuten diese Beobachtungen darauf hin, dass eine Vielzahl von akustischen und somatosensorischen Stimulationsmustern bei der Verringerung von Tinnitusymptomen wirksam sind, dass aber eine Mindestdauer oder Wiederholung der gepaarten Stimulation erforderlich ist, um lang anhaltende therapeutische Effekte zu erzielen. Darüber hinaus bleiben die langfristigen Verbesserungen bei Tinnitus robust gegenüber Verzögerungen zwischen den Stimuli zwischen

Science Translational Medicine | Research Article

Schall und somatosensorischer Stimulation, die in der Größenordnung von zehn Millisekunden variieren, aber bei Verzögerungen von mehr als hundert Millisekunden abzunehmen scheinen.

Interessanterweise wurde in der Studie von Marks *et al.* (30) berichtet, dass wiederholte gepaarte Stimulationen mit jeder Woche bimodaler Neuromodulation in ihrem 4-Wochen-Schema zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Tinnitus Symptome führen konnten. Unsere Studie deutet jedoch darauf hin, dass es eine Grenze für das Ausmaß der erreichten Verbesserung gibt, wenn dieselbe Stimulationseinstellung verwendet wird. Während der zweiten 6-wöchigen Stimulation konnten wir keine so große Verbesserung der Tinnitus Symptome beobachten wie während der ersten 6-wöchigen Behandlung. Möglicherweise gibt es Gewöhnungseffekte, bei denen das Gehirn mit der Zeit weniger empfindlich auf sich wiederholende Reize reagiert (22, 62-65). Eine Möglichkeit, den Gewöhnungseffekt zu überwinden, könnte darin bestehen, die Stimulationseinstellung im Laufe der Behandlung (z. B. nach 6 Wochen) zu ändern. Diese Stimulationsanpassung könnte zu einer stärkeren Verbesserung der Tinnitus Symptome führen, die über einen längeren Zeitraum nach der Behandlung aufrechterhalten werden könnte. Wir führen derzeit eine weitere groß angelegte klinische Studie durch, in der wir die Auswirkungen einer zeitlichen Veränderung der bimodalen Stimulationsparameter bei der Tinnitusbehandlung untersuchen (66).

Eine Einschränkung der Studie besteht darin, dass alle drei Arme eine bimodale Neuromodulation mit überschwelligem Intensitäten von Schall- und Zungenstimulationen durchführten, die erforderlich waren, um die Verblindung aufrechtzuerhalten, und dass sie am Ende der Behandlung ähnliche Verbesserungen der THI- und TFI-Werte aufwiesen. Auf der Grundlage des Konzepts der gepaarten Plastizität wäre ein signifikanter Unterschied zwischen dem synchronisierten Arm 1 und dem weniger synchronisierten Arm 3 zu erwarten gewesen. Obwohl dieser Endpunkt zwischen den Armen am Ende der Behandlung nicht erreicht wurde, traten während der Nachbehandlungsphase Unterschiede in den THI- und TFI-Werten zwischen den Armen auf, was darauf hindeutet, dass unterschiedliche Stimulationseinstellungen zu unterschiedlichen langfristigen Behandlungsergebnissen führen können. Anhaltende Resteffekte über 12 Monate wären auch bei Placeboeffekten nicht zu erwarten. Das bimodale Stimulationsparadigma von Marks *et al.* (30) führte zu einer signifikanten Verbesserung der Tinnitus Symptome, die innerhalb von drei Wochen wieder auf den Ausgangswert zurückkehrten. Diese Intervention wurde von den Tinnitus Teilnehmern als legitime Behandlung angesehen, was zeigt, dass die bloße Information der Teilnehmer, dass sie eine wirksame bimodale Behandlung erhalten, nicht zu einer 12-monatigen Restwirkung führt. Wie oben beschrieben, scheint es eine Mindestdauer der bimodalen Neuromodulation (>14 – 36 Stunden) zu geben, die erforderlich ist, um langfristige Effekte zu erzielen, die durch kürzere Verzögerungen zwischen Ton und Zungenstimulation (<50 – 550 ms) noch verstärkt werden können. Daher können künftige klinische Studien so angelegt werden, dass sie Unterschiede in den Langzeitergebnissen zwischen Behandlungsarmen aufzeigen, die in Richtung der entgegengesetzten Extreme dieser beiden Parameter abweichen.

Materialien und Methoden

Aufbau der Studie

Wir haben eine parallele, doppelblinde, randomisierte, explorative Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von drei verschiedenen Stimulationseinstellungen durchgeführt. Die Studie wurde an zwei verschiedenen klinischen Standorten durchgeführt. Ein Standort war die Wellcome Trust-HRB Clinical Research Facility am St. James's Hospital in Dublin, Irland, und der zweite Standort war das Tinnituszentrum der Universität Regensburg am Bezirksklinikum Regensburg in Deutschland. Das Studienprotokoll wurde von den Forschungsethikkommissionen des Tallaght Hospital – St. James's Hospital (Protokollnummer: 2016-03-List-11(3)) und des Universitätsklinikums Regensburg (Protokollnummer: 16-101-0186) unabhängig geprüft und genehmigt. Eine detaillierte Beschreibung des Studiendesigns, des Protokolls und der geplanten Analysen wurde zuvor in einem Protokollpapier (41) veröffentlicht, und die klinische Studie ist bei clinicaltrials.gov registriert (NCT02669069; (67)). Von jedem der 698 Teilnehmer wurde bei der Screening-Visite eine Einverständniserklärung eingeholt. Ein Kandidat entschied sich während des Einwilligungsprozesses, die Einverständniserklärung nicht zu unterschreiben und wurde nicht in die Studie aufgenommen. Der Kandidat hatte drei Fragebögen ausgefüllt (THI, State-Trait Anxiety Inventory und Anamnese). Diese Protokollabweichung wurde dokumentiert und dem zuständigen Forschungsethikausschuss gemeldet.

Insgesamt wurden 698 Kandidaten an den beiden Klinikstandorten klinisch untersucht. Von diesen Kandidaten wurden 326 Tinnitusteilnehmer in die Studie aufgenommen. Etwa 80 % der Teilnehmer wurden in der irischen Klinik aufgenommen, die restlichen 20 % in der deutschen Klinik (Tabelle 1). Die Screening-Visite umfasste verschiedene Tinnitus-, Hör-, Mundhöhlen- und Gesundheitsuntersuchungen, die von ausgewiesenen Audiologen, Klinikern und Forschern durchgeführt wurden, um Teilnehmer zu identifizieren, die die im nächsten Abschnitt beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Jedem Teilnehmer wurde ein eindeutiger Identifizierungscode (Unique Identifier Code, UIC) zugewiesen, so dass die Teilnehmerakten und -daten während der gesamten Studie nicht identifiziert werden konnten. Nur ausgewiesene Prüfer hatten Zugang zu den Schlüsseln zur Entschlüsselung der UIC-Codes. Die in Frage kommenden Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip einer von drei verschiedenen Behandlungsgruppen zugewiesen. Alle Teilnehmer und die Prüfer, die mit den Teilnehmern zu tun hatten, wussten nicht, welcher Behandlung sie zugeordnet waren. Als die Teilnehmer zu ihrer Aufnahmeuntersuchung zurückkehrten, führten wir mehrere Tinnitusbewertungen und Gesundheitsbeurteilungen durch, die für die Überwachung unerwünschter Ereignisse relevant waren. Anschließend wurde jeder Teilnehmer mit einem bimodalen Neuromodulationsgerät ausgestattet und in die Handhabung des Geräts eingewiesen. Wir empfahlen zwei tägliche 30-minütige Behandlungssitzungen über einen Zeitraum von 12 Wochen. Die beiden Sitzungen konnten nacheinander oder zu verschiedenen Zeiten am Tag durchgeführt werden. Wenn die Teilnehmer das Gerät während des gesamten Behandlungszeitraums mindestens 36 Stunden lang benutzten, galten sie als therapietreu, wie in dem veröffentlichten Protokoll beschrieben (41). Während des Behandlungszeitraums besuchten die Teilnehmer die Klinik für Zwischenbeurteilungen bei einer 6-Wochen-Visite und am Ende der Behandlung bei einer 12-Wochen-Visite. Die Tinnitusbeurteilungen und Gesundheitsbewertungen wurden bei allen Besuchen wiederholt. Die Teilnehmer gaben ihre Geräte beim 12-Wochen-Besuch zurück und wurden gebeten,

Science Translational Medicine | Research Article

zu drei Nachuntersuchungen in Woche 18 (6-Wochen-Nachuntersuchung), Woche 38 (6-Monats-Nachuntersuchung) und Woche 64 (12-Monats-Nachuntersuchung) wiederzukommen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung zu bewerten. In Fällen, in denen während der Studie zusätzliche medizinische Hilfe erforderlich war, wurden Überweisungen an einen geeigneten Arzt vorgenommen (drei Fälle sind in Tabelle S3 beschrieben). Der zeitliche Ablauf der Studie ist in Abb. 1B dargestellt, die Anzahl der Teilnehmer, die an den Untersuchungen teilnahmen und diese abschlossen, ist in Abb. 2 und Tabelle 1 aufgeführt.

Für die Randomisierung der Teilnehmer zu den drei verschiedenen Behandlungsarmen (1:1:1) wurde eine Hierarchisierung auf der Grundlage von vier binären Kategorien unter Verwendung der Minimierungsmethode (49) vorgenommen, wie in der veröffentlichten Protokollstudie beschrieben (41). Diese Kategorien umfassten atonalen Tinnitus, Hyperakusis, normales Hören und lärmbedingten Hörverlust. Atonaler Tinnitus bezieht sich auf Teilnehmer, die keinen dominanten tonalen Tinnitus hatten. Hyperakusis wurde definiert als eine Schallpegeltoleranz (oder Loudness Discomfort Level, LDL), die weniger als 60 dB Empfindungspegel (SL) für einen reinen Ton bei 500 Hz auf beiden Ohren betrug (dB SL entspricht dB HL minus Hörschwellenpegel des akustischen Reizes). Da wir zusätzliche klinische Kriterien und Fragebogendaten, die für die Klassifizierung von Hyperakusis relevant sind, nicht in den Hierarchisierungsprozess einbezogen haben, sollte diese Kategorie eher als eine für 500 Hz spezifische Schallempfindlichkeitsbedingung interpretiert werden, als das, was üblicherweise als Hyperakusis angesehen wird. Der Begriff „Hyperakusis“ wird in diesem Dokument weiterhin verwendet, um mit der zuvor veröffentlichten Stratifizierungsterminologie für die klinische Studie übereinzustimmen (41). Dieses Hyperakusis-Kriterium von LDL <60 dB SL wird auch in Einheiten von dB Hörpegel (HL) zusammengefasst, um zu zeigen, dass in unserer Studie eine konsistente Stratifizierung für beide Arten von Einheiten erfolgte (Tabelle S4). Normales Gehör wurde definiert als eine Reintonchwelle von ≤ 20 dB HL in allen audiometrischen Testfrequenzen zwischen 250 Hz und 8 kHz in beiden Ohren. Ein lärmbedingter Hörverlust wurde definiert als ein Abfall der Reintonhörschwelle um 10 dB oder mehr in einem der Messfrequenzbänder von 3, 4 oder 6 kHz in beiden Ohren. Die Klassifizierung erfolgte manuell durch einen geschulten Audiometristen, wobei Patienten mit entweder symmetrischen oder asymmetrischen Einbrüchen (z. B. 10 dB auf der Seite der tiefen Frequenzen und 5 dB auf der Seite der hohen Frequenzen) einbezogen wurden. In einigen Fällen konnten die Teilnehmer eine erhebliche Presbyakusis haben, die die für die Klassifizierung verwendeten Audiogramme veränderte. In diesem Fall wurden diese Teilnehmer in die Kategorie der lärmbedingten Schwerhörigkeit aufgenommen, wenn sie selbst angaben, dass ihr Tinnitus durch Lärmbelastung verursacht wurde.

Das Tinnitusbehandlungsgerät ist ein von Neuromod Devices (Dublin, Irland) entwickeltes, CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt der Klasse IIa. Das Gerät umfasst eine bimodale Stimulation des Gehörs und der Zunge (Abb. 1a). Der auditorische Stimulus besteht aus Tonfolgen mit einem kontinuierlichen strukturierten Breitbandrauschen im Hintergrund, die beiden Ohren dargeboten werden. Die Zunge wird elektrisch über ein transmukosales Array mit 32 Elektroden stimuliert, das auf der vorderen dorsalen Oberfläche der Zunge angebracht ist. Die elektrische Stimulation erfolgt in Form von biphasischen, anodisch ansteigenden Impulsen mit einer Dauer von etwa 5 bis 210 μ s und einer festen Amplitude. Für alle drei Studienarme wurde eine bimodale Stimulation mit überschwelligem Intensitäten sowohl für den Schall als auch für die Zungenstimulation verwendet, so

Science Translational Medicine | Research Article

dass die Teilnehmer für die ihnen zugewiesene Behandlung verblindet werden konnten. Die überschwelligsten Einstellungen der bimodalen Neuromodulation führten auch in einer früheren Pilotstudie zu einer signifikanten Verbesserung des Schweregrads der Tinnitus Symptome (31). Schematische Darstellungen und Einzelheiten zu den Stimulationsparametern für jeden Arm finden sich in Tabelle S1. Kurz gesagt bestand Arm 1 (PS1-Einstellung) aus synchronisierter Ton- und Zungenstimulation. Ein vorgegebener reiner Ton (~15 ms Dauer, 500 – 8000 Hz, Wiederholungsperiode von ~80 ms) wurde zur gleichen Zeit dargeboten wie eine Folge von Impulsen an einer bestimmten Stelle der Zunge (~12 – 15 ms). Für Arm 1 war die Stimulationsstelle auf der Zungenanordnung für eine bestimmte Reintonfrequenz festgelegt; dies führte zu einer festen Ton-Zungen-Zuordnung. Man beachte, dass das in Abb. 1a gezeigte Zungenarray mit 32 Elektroden in zwei Hälften (links und rechts) unterteilt war, so dass symmetrische Stellen auf jeder Seite der Zunge elektrisch stimuliert wurden, wenn der entsprechende Reinton binaural präsentiert wurde (Tabelle S1). In Arm 2 (PS2-Einstellung) wurde derselbe auditorische Stimulus wie in Arm 1 verwendet, jedoch mit einer Verzögerung zwischen den Stimuli, die bei jeder Stimuluspräsentation im Bereich von 30 – 50 ms lag. Auch die Zuordnung von Ton zu Zunge wurde bei jeder Stimuluspräsentation randomisiert. In Arm 3 (PS3-Einstellung) wurden Töne mit niedrigeren Frequenzen (100 – 500 Hz), längeren variierenden Verzögerungen zwischen den Stimuli (550 – 950 ms) und einer randomisierten Ton-Zungen-Zuordnung wie in Arm 2 verwendet. Diese längeren Verzögerungen erforderten auch eine längere Wiederholungsperiode, die für PS3 auf ~2 s festgelegt wurde. Arm 3 mit PS3 war so konzipiert, dass er im Vergleich zu PS1, das in Arm 1 verwendet wurde, aus einer wesentlich weniger synchronisierten und weniger koordinierten Einstellung bestand. Auf der Grundlage des in der *Einleitung* beschriebenen Konzepts der gepaarten Stimulation (17, 20, 23, 30, 68-70) würde man die größten Behandlungsunterschiede zwischen Arm 1 und Arm 3 erwarten. Eine größere Synchronität oder eine koordiniertere Aktivierung der bimodalen Neuromodulation sollte eine stärkere therapeutische Plastizität in den mit Tinnitus in Verbindung stehenden Hirnregionen bewirken.

Der Lautstärkebereich und die Intensität der elektrischen Zungenstimulation wurden an die Empfindungsschwellen der einzelnen Teilnehmer angepasst. Die Reinton-Audiometrie-Schwellen der Teilnehmer (250 Hz bis 8 kHz) wurden beim Screening-Besuch gemessen (Abb. S3) und anschließend verwendet, um die Intensität der auditorischen Stimuli auf ~10 Dezibel Empfindungspegel (dB SL) über ihrer Hörschwelle bei jeder Tonfrequenz einzustellen. Die Teilnehmer konnten die voreingestellte Intensität der Hörreize während der Behandlung mit Hilfe der Lautstärketasten am Steuergerät zwischen -12 dB und +12 dB einstellen. Aus Sicherheitsgründen wurde die obere Stimulusintensität für Teilnehmer mit hochgradigem Hörverlust begrenzt (bis zu ~90 dBA). Die elektrische Stimulationsintensität (d. h., über Änderungen der Impulsdauer bei einer festen Amplitude) wurde für jeden Teilnehmer konfiguriert, indem die Intensität von unterschwelligen bis überschwelligsten Empfindungen auf eine angenehme Intensität über verschiedene Elektroden hinweg eingestellt wurde, d. h., wenn der Teilnehmer Empfindungen auf der Zunge spüren konnte, aber unterhalb einer Intensität, die als störend oder schmerzhaft empfunden wurde. Diese angenehme Intensität wurde als kalibrierte Einstellung verwendet, und der Teilnehmer konnte die elektrische Stimulationsintensität mit Hilfe von Tasten auf dem Steuergerät auf bis zu 60 % und bis zu 160 % dieser kalibrierten Einstellung einstellen. Das Behandlungsgerät kehrte zu Beginn jeder neuen Behandlungssitzung zu den Standardintensitäten zurück.

Teilnehmer

Für die Studie wurden Teilnehmer mit chronischem subjektivem Tinnitus rekrutiert, bei dem es sich um eine phantomartige Hörwahrnehmung handelt, die auf abnormale Feuermuster im Gehirn zurückzuführen ist (25). Subjektiver Tinnitus unterscheidet sich von objektivem Tinnitus, der typischerweise mit Geräuschen in Verbindung gebracht wird, die durch Gefäß- oder Pulsationsanomalien, abnorme Muskelkontraktionen oder Kopf-/Kieferbewegungen erzeugt werden (25). In die Studie wurden Teilnehmer im Alter zwischen 18 und 70 Jahren mit einer Tinnitusbauer zwischen 3 Monaten und 5 Jahren aufgenommen. Wir rekrutierten Teilnehmer mit THI-Werten zwischen 28 und 76 Punkten (44). Wir betrachteten einen Wert von weniger als 28 Punkten als ausreichend mild, um für eine therapeutische Intervention weniger geeignet zu sein. Ein Wert über 76 wird als katastrophal eingestuft (44) und geht in der Regel mit anderen schweren Komorbiditäten wie Depressionen, Angstzuständen und Suizidalität einher; diese Teilnehmer wurden aufgrund der Herausforderungen beim Umgang mit diesen komplexen Komorbiditäten in einer groß angelegten klinischen Studie nicht berücksichtigt. Nur Teilnehmer mit einem Mindestmaskierungspegel (MML) zwischen 20 und 80 dB HL wurden in die Studie aufgenommen. Der MML wurde bestimmt, indem ein breitbandiges Rauschen mit zunehmender Intensität dargeboten wurde, bis das Geräusch den Tinnitus des Teilnehmers maskierte. Weitere Einschlusskriterien waren, dass die Teilnehmer in Irland Englisch und in Deutschland Deutsch lesen und verstehen konnten, dass sie bereit und in der Lage waren, eine Einwilligung nach Aufklärung zu geben, und dass sie bereit waren, sich für die gesamte Dauer der Studie zu verpflichten.

Ausgeschlossen wurden Kandidaten mit objektivem Tinnitus oder somatischem Tinnitus, der durch eine Kopf- oder Nackenverletzung verursacht wurde, oder wenn ihr Tinnitus mit einer neurologischen Erkrankung einherging, die von einem Audiologen oder Kliniker beurteilt wurde. Eine Schallleitungsschwerhörigkeit, die durch eine abnorme Otoskopie oder Tympanometrie nachgewiesen wurde, war ein Ausschlusskriterium. Eine erhebliche ein- oder beidseitige Schallempfindungsschwerhörigkeit war ebenfalls ein Ausschlusskriterium, da die Kopfhörer eine obere Lautstärkegrenze hatten. Konkret wurden diejenigen Kandidaten ausgeschlossen, die >40 dB HL in mindestens einer Messfrequenz im Bereich von 250 Hz bis 1 kHz oder >80 dB HL in mindestens einer Messfrequenz im Bereich von 2 bis 8 kHz aufwiesen. Diese Hörverlustkriterien entsprachen 10,2 % bzw. 5,3 % der untersuchten Personen (von 698), die von der Studie ausgeschlossen wurden. Weitere Ausschlüsse betrafen Kandidaten mit: einem Hörgerät, das innerhalb von 90 Tagen vor der Eignungsprüfung verwendet wurde, jeder Art von elektroaktivem implantierbarem Gerät (z. B. Vagalnervstimulator, Cochlea-Implantat oder Herzschrittmacher), einer Lautstärkeüberempfindlichkeit von <30 dB SL bei 500 Hz auf einem der beiden Ohren, einer Kiefergelenkerkrankung, Angstzustände, die durch eine Punktzahl >120 von 160 auf dem State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (71, 72) bestimmt wurden, oder eine mittelschwere bis schwere Demenz, die durch eine Punktzahl <20 auf der Mini-Mental-State-Examination (MMSE) (73) angezeigt wurde. Eine abschließende Reihe von Ausschlusskriterien, die auf einer bei der Screening-Untersuchung erhobenen Krankengeschichte basierten, waren: Morbus Menière, orale Piercings, Schwangerschaft, Beteiligung an medizinisch-juristischen Fällen, auditorische Halluzinationen in der Vorgeschichte,

Science Translational Medicine | Research Article

aktuelle Verschreibung eines Medikaments gegen eine Erkrankung des zentralen Nervensystems (z. B. Epilepsie) und frühere Verwendung eines Produkts von Neuromod Devices.

Primäre Endpunkte

Der THI (44, 45) und der TFI (47) sind klinische Ergebnismaße, die häufig zur Bewertung des Schweregrads von Tinnitusymptomen verwendet werden (74). Diese Ergebnismaße wurden in zahlreichen Studien verwendet, die klinische Leitlinien für Tinnitusinterventionen unterstützt haben (28, 61). Auch die einzige klinisch empfohlene Tinnitusbehandlung, die CBT, hat diese mehrteiligen Fragebögen genutzt, um zu belegen, dass sie eine wirksame Tinnitusintervention ist (61). Der THI bewertet in erster Linie die emotionalen und funktionellen Auswirkungen des Tinnitus, wobei 25 Items auf einer kategorialen Skala mit 4/2/0 bewertet werden, was den Kategorien ja/manchmal/nein entspricht. Der Gesamtwert des THI (d. h., die Summe der Punkte für alle 25 Items) hat einen Wert von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert eine größere negative Auswirkung des Tinnitus anzeigt. Der TFI bewertet eine Reihe von tinnitusbezogenen funktionellen Beschwerden, die in der Woche vor der Bewertung aufgetreten sind. Jedes der 25 Items wird auf einer 11-Punkte-Likert-Skala bewertet, und die Summe der Werte wird normalisiert, um einen Gesamtwert von 0 bis 100 zu erhalten, wobei ein höherer Wert eine größere negative Auswirkung des Tinnitus anzeigt.

Änderungen und Abweichungen vom Versuchsplan

Die angestrebte Stichprobengröße ging von 91 Teilnehmern in jedem Behandlungsarm am 12-Wochen-Endpunkt aus, wobei das Design eine erwartete Drop-out-Rate von 20 % für eine Gesamtzahl von 342 Teilnehmern berücksichtigte. Die erreichte Haltequote war besser als vorhergesagt, und so wurde die Rekrutierung bei 326 Teilnehmern auf der Grundlage der anfallenden Daten gestoppt.

Von den 326 eingeschriebenen Teilnehmern erfüllten 34 nicht die Zulassungskriterien und werden als Abweichungen vom Protokoll betrachtet. Zehn hatten eine Tinnitusdauer von mehr als fünf Jahren, drei hatten einen THI-Wert von weniger als 28 Punkten, 16 erreichten weniger als 20 Punkte beim MMSE, zwei hatten eine MML von mehr als 80 dB HL, zwei waren zuvor in einen medizinischen Rechtsfall verwickelt und einer gab an, eine neurologische Erkrankung zu haben. Zusätzlich zu diesen 34 Teilnehmern gab es 29, bei denen mindestens ein Eintrag für die Eignungsbeurteilung fehlte, so dass nicht bestätigt werden konnte, ob es eine Abweichung von den Ein- und Ausschlusskriterien gab. Die Analysen wurden mit und ohne diese Teilnehmer durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse zeigte keine signifikante Auswirkung auf die Ergebnisse des primären Endpunkts ($P > 0,05$); daher wurden alle diese Teilnehmer in die in dieser Arbeit vorgestellten Analysen einbezogen.

Bei der Validierung der Datenbank wurden 10 Teilnehmer identifiziert, deren Audiogrammdaten beim Screening nicht korrekt in die Datenbank eingegeben worden waren, d. h. deren Hörschwellenwerte höher sein sollten als in die Datenbank eingegeben (d. h., um 5 bis 25 dB bei einer bis fünf Frequenzen im Bereich von 500 bis 8000 Hz). In diesen Fällen war die Lautstärke für einige Frequenzen nicht laut genug eingestellt. Die Analysen wurden mit und ohne diese Teilnehmer durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse zeigte keine signifikante Auswirkung auf die

Science Translational Medicine | Research Article

Ergebnisse des primären Endpunkts ($P > 0,05$); daher wurden alle diese Teilnehmer auch in die in dieser Arbeit vorgestellten Analysen einbezogen.

Statistische Analysen

Die primären Endpunkte der Studie wurden gemeinsam mit Statistikexperten der NAMSA Medical Research Organization (Minneapolis, Minnesota, USA) festgelegt und sind in einem zuvor veröffentlichten Protokoll beschrieben (41). Diese Endpunkte umfassten die Veränderungen innerhalb des Studienarms vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung nach 12 Wochen (Endpunkt) für THI und TFI sowie die Unterschiede zwischen den Studienarmen bei den Veränderungen vom Ausgangswert bis zum Endpunkt für THI und TFI. Der Ausgangswert wurde als Durchschnitt der THI- oder TFI-Werte bei der Untersuchung und bei der Aufnahme in die Studie berechnet. Die Analysen innerhalb der Studienarme basierten auf einem Per-Protocol-Schätzwert und wurden mit gepaarten zweiseitigen t-Tests getestet, wobei die Normalitätsannahme mit dem Shapiro-Wilk-Test bestätigt wurde. Die in der Studie angegebenen Effektstärken innerhalb der Studienarme basieren auf Cohens d und werden berechnet als Mittelwert am Ende der Behandlung abzüglich des Mittelwerts zu Studienbeginn, geteilt durch die gepoolte SD für die beiden Werte. Die Analysen zwischen den Behandlungsarmen basierten auf einer Intention-to-Treat-Schätzung mit multipler Imputation und wurden mit multipler Regression unter Verwendung der Ausgangswerte als Kovariate getestet, wobei die Annahmen der Normalität und der gleichen Varianz mit dem Shapiro-Wilk-Test bzw. dem Bartlett-Test bestätigt wurden. Es wurde auch eine ANCOVA für alle Studienarme durchgeführt. Fehlende Daten wurden mit Hilfe einer Markov-Chain-Monte-Carlo-Mehrfachimputationsmethode (75, 76) behandelt, die die fehlenden Prädiktorvariablen für 10 mehrfach imputierte Datensätze ergänzte. Diesem Verfahren folgte ein zweiter Imputationsprozess, der die endgültige Ergebnisvariable innerhalb jedes imputierten Datensatzes schätzte. Die Imputation basierte auf einem Regressionsmodell mit den Prädiktorvariablen Alter, Geschlecht, Tinnitustonalität, Grad der somatischen Modulation, Dauer des Tinnitus, Behandlungsarm, Therapietreue, Hochtonhörverlust, Grad der Geräuschintoleranz sowie THI-, TFI- und MML-Scores zu Beginn und nach der Behandlung. Die Schlussfolgerungen für die Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen wurden für jeden unterstellten Datensatz ausgewertet und die Ergebnisse kombiniert, um die Schätzungen, Konfidenzintervalle und zugehörigen Signifikanzwerte zu erhalten. Durch die Verwendung von Per-Protocol-Schätzungen für die Analysen innerhalb der Studienarme wurde sichergestellt, dass die Veränderungen bei den Endpunkten innerhalb der einzelnen Behandlungsarme die täglichen Anwendungsszenarien widerspiegeln, bei denen die Teilnehmer die Behandlung vorschriftsmäßig anwenden, und somit nur die Teilnehmer einbezogen wurden, die die Behandlung einhalten. Der Schwellenwert für die Aufnahme in die Per-Protocol-Analyse wurde auf eine Mindest-Compliance-Schwelle von 36 Stunden über den vorgesehenen 12-wöchigen Behandlungszeitraum festgelegt, wie im Protokoll beschrieben (41). Wir waren in der Lage, die tägliche Nutzung und die Stimulusanpassungen zu verfolgen, die automatisch vom Gerät aufgezeichnet wurden, wie z. B. die Uhrzeit und das Datum, an dem das Gerät verwendet wurde, die Dauer des Elektrodenkontakts mit der Zunge und die Intensitäten der Hör- und Zungenstimuli für jede Behandlungssitzung.

Die Studie wurde an zwei klinischen Standorten mit der Absicht durchgeführt, die Daten aus beiden Standorten für die primären Endpunkte zusammenzufassen. Ein Test auf eine

Science Translational Medicine | Research Article

Standortinteraktion bei den primären Endpunkten zwischen den Behandlungsarmen (Vergleich der mittleren Veränderung der Punktwerte von der Ausgangssituation bis zur abschließenden Bewertung) wurde durchgeführt und erwies sich als statistisch nicht signifikant ($P > 0,05$ sowohl für THI als auch für TFI, unter Verwendung einer linearen Regression mit einem Interaktionsterm von klinischem Standort und Behandlungsarm und mit dem Ausgangswert als Kovariate). Daher wurden die Daten der einzelnen klinischen Standorte wie im Studiendesign vorgesehen kombiniert, um die in dieser Arbeit vorgestellten Analysen durchzuführen. Die Abbildungen S14 und S15 zeigen außerdem Streudiagramme für die Ausgangs- und Endwerte von THI und TFI für jeden Behandlungsarm und jede klinische Einrichtung.

Ergänzende Materialien

Abb. S1. Compliance- und Zufriedenheitsraten bei der Verwendung des Behandlungsgeräts.

Abb. S2. Histogramm der Zeit (in Wochen), zu der die Teilnehmer bei jeder Visite im Verhältnis zur Einschreibung anwesend waren.

Abb. S3. Hörschwellen für Teilnehmer, die die Behandlung einhalten.

Abb. S4. Streudiagramme für die Veränderung des THI- oder TFI-Scores.

Abb. S5. Streudiagramme für die THI-Werte bei Studienbeginn im Vergleich zur 12-monatigen Nachuntersuchung für jede Gruppe.

Abb. S6. Streudiagramme für die TFI-Werte bei Studienbeginn und 12 Monate nach der Behandlung für jede Gruppe.

Abb. S7. Streudiagramme für die Veränderung des THI- oder TFI-Scores (vom Ausgangswert bis zum Ende der 12-wöchigen Behandlung) im Vergleich zum Hochtonhörverlust (4 bis 8 kHz) für jede Gruppe.

Abb. S8. Streudiagramme für die Veränderung des THI- oder TFI-Scores (vom Ausgangswert bis zur 12-monatigen Nachuntersuchung) im Vergleich zum Hochtonhörverlust (4 bis 8 kHz) für jeden Arm.

Abb. S9. Streudiagramme für die Veränderung des THI- oder TFI-Scores (vom Ausgangswert bis zum Ende der 12-wöchigen Behandlung) im Vergleich zum 8-kHz-Hörverlust für jeden Arm.

Abb. S10. Streudiagramme für die Veränderung des THI- oder TFI-Scores (von der Basislinie bis zur 12-monatigen Nachuntersuchung) im Vergleich zum 8-kHz-Hörverlust für jeden Arm.

Abb. S11. Streudiagramme für die Veränderung des THI- oder TFI-Scores im Vergleich zur Dauer der Gerätenutzung.

Abb. S12. Veränderungen der Tinnitus Symptome basierend auf den Antworten auf die erste Zufriedenheitsfrage.

Abb. S13. Veränderungen der Tinnitus Symptome basierend auf den Antworten auf die zweite Zufriedenheitsfrage.

Abb. S14. Streudiagramme für THI-Scores für jede behandlungstreue Person zu Beginn und am Ende der Behandlung (12-Wochen-„Abschlussvisite“) für jede Gruppe.

Science Translational Medicine | Research Article

Abb. S15. Streudiagramme für die TFI-Scores für jede behandlungstreue Person zu Beginn und am Ende der Behandlung (12-Wochen-„Abschlussvisite“) für jede Gruppe.

Tabelle S1. Schematische Darstellung und Beschreibung der Stimulationseinstellungen in jedem Arm.

Tabelle S2. Unerwünschte Ereignisse, die den Patientenbedingungen aus Tabelle 2 zugeordnet werden.

Tabelle S3. Überweisungen von Patienten wegen unerwünschter Ereignisse.

Tabelle S4. Hierarchisierungskategorie der Hyperakusis in Tabelle 1, berechnet in Einheiten von dB HL.

Referenzen

1. S. Frere, I. Slutsky, Alzheimer's Disease: From Firing Instability to Homeostasis Network Collapse. *Neuron* **97**, 32-58 (2018).
2. J. A. Kaltenbach, Tinnitus: Models and mechanisms. *Hear Res* **276**, 52-60 (2011).
3. R. Schaette, R. Kempster, Development of tinnitus-related neuronal hyperactivity through homeostatic plasticity after hearing loss: a computational model. *Eur J Neurosci* **23**, 3124-3138 (2006).
4. A. Maffei, A. Fontanini, Network homeostasis: a matter of coordination. *Curr Opin Neurobiol* **19**, 168-173 (2009).
5. T. Wise, L. Marwood, A. M. Perkins, A. Herane-Vives, R. Joules, D. J. Lythgoe, W. M. Luh, S. C. R. Williams, A. H. Young, A. J. Cleare, D. Arnone, Instability of default mode network connectivity in major depression: a two-sample confirmation study. *Transl Psychiatry* **7**, e1105 (2017).
6. M. D. Johnson, H. H. Lim, T. I. Netoff, A. T. Connolly, N. Johnson, A. Roy, A. Holt, K. O. Lim, J. R. Carey, J. L. Vitek, B. He, Neuromodulation for brain disorders: challenges and opportunities. *IEEE Trans Biomed Eng* **60**, 610-624 (2013).
7. A. V. Sathappan, B. M. Luber, S. H. Lisanby, The Dynamic Duo: Combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **89**, 347-360 (2019).
8. M. Bikson, A. R. Brunoni, L. E. Charvet, V. P. Clark, L. G. Cohen, Z. D. Deng, J. Dmochowski, D. J. Edwards, F. Frohlich, E. S. Kappenman, K. O. Lim, C. Loo, A. Mantovani, D. P. McMullen, L. C. Parra, M. Pearson, J. D. Richardson, J. M. Rumsey, P. Sehatpour, D. Sommers, G. Unal, E. M. Wassermann, A. J. Woods, S. H. Lisanby, Rigor and reproducibility in research with transcranial electrical stimulation: An NIMH-sponsored workshop. *Brain Stimul* **11**, 465-480 (2018).
9. S. Vanneste, D. De Ridder, Noninvasive and invasive neuromodulation for the treatment of tinnitus: an overview. *Neuromodulation* **15**, 350-360 (2012).
10. J. C. Horvath, U. Najib, D. Press, in *Neuromethods*, A. Rotenberg, J. C. Horvath, A. Pascual-Leone, Eds. (Springer, New York, 2014), vol. 89, chap. 12, pp. 235-257.

Science Translational Medicine | Research Article

11. H. Yuan, S. D. Silberstein, Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part III. *Headache* **56**, 479-490 (2016).
12. H. Yuan, S. D. Silberstein, Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. *Headache* **56**, 259-266 (2016).
13. A. M. Boasso, H. Mortimore, R. Silva, L. Aven, W. J. Tyler, Transdermal electrical neuromodulation of the trigeminal sensory nuclear complex improves sleep quality and mood. *bioRxiv*, 043901 (2016).
14. I. A. Cook, M. Abrams, A. F. Leuchter, Trigeminal Nerve Stimulation for Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Major Depressive Disorder. *Neuromodulation* **19**, 299-305 (2016).
15. C. M. DeGiorgio, J. Soss, I. A. Cook, D. Markovic, J. Gornbein, D. Murray, S. Oviedo, S. Gordon, G. Corralle-Leyva, C. P. Kealey, C. N. Heck, Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology* **80**, 786-791 (2013).
16. D. E. Chou, M. Shnayderman Yugrakh, D. Winegarner, V. Rowe, D. Kuruvilla, J. Schoenen, Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia* **39**, 3-14 (2019).
17. C. D. Markovitz, B. T. Smith, C. D. Gloeckner, H. H. Lim, Investigating a new neuromodulation treatment for brain disorders using synchronized activation of multimodal pathways. *Sci Rep* **5**, 9462 (2015).
18. T. M. Nienow, A. W. MacDonald, 3rd, K. O. Lim, TDCS produces incremental gain when combined with working memory training in patients with schizophrenia: A proof of concept pilot study. *Schizophr Res* **172**, 218-219 (2016).
19. C. S. Gilmore, P. J. Dickmann, B. G. Nelson, G. J. Lamberty, K. O. Lim, Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) paired with a decision-making task reduces risk-taking in a clinically impulsive sample. *Brain Stimul* **11**, 302-309 (2018).
20. N. D. Engineer, J. R. Riley, J. D. Seale, W. A. Vrana, J. A. Shetake, S. P. Sudanagunta, M. S. Borland, M. P. Kilgard, Reversing pathological neural activity using targeted plasticity. *Nature* **470**, 101-104 (2011).
21. E. C. Meyers, N. Kasliwal, B. R. Solorzano, E. Lai, G. Bendale, A. Berry, P. D. Ganzer, M. Romero-Ortega, R. L. Rennaker, 2nd, M. P. Kilgard, S. A. Hays, Enhancing plasticity in central networks improves motor and sensory recovery after nerve damage. *Nat Commun* **10**, 5782 (2019).
22. R. Markewitz, S. Engel, B. Langguth, M. Schecklmann, Effects of Acoustic Paired Associative Stimulation on Late Auditory Evoked Potentials. *Brain Topogr* **32**, 343-353 (2019).
23. A. Guerra, V. Lopez-Alonso, B. Cheeran, A. Suppa, Solutions for managing variability in non-invasive brain stimulation studies. *Neurosci Lett* **719**, 133332 (2020).
24. A. J. Heller, Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* **36**, 239-248 (2003).
25. A. R. Moller, B. Langguth, D. De Ridder, T. Kleinjung, Eds., *Textbook of Tinnitus*, (Springer Science+Business Media, LLC New York, 2011), pp. 1-816.

Science Translational Medicine | Research Article

26. A. McCormack, M. Edmondson-Jones, S. Somerset, D. Hall, A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity. *Hear Res* **337**, 70-79 (2016).
27. D. Baguley, D. McFerran, D. Hall, Tinnitus. *Lancet* **382**, 1600-1607 (2013).
28. D. E. Tunkel, C. A. Bauer, G. H. Sun, R. M. Rosenfeld, S. S. Chandrasekhar, E. R. Cunningham, Jr., S. M. Archer, B. W. Blakley, J. M. Carter, E. C. Granieri, J. A. Henry, D. Hollingsworth, F. A. Khan, S. Mitchell, A. Monfared, C. W. Newman, F. S. Omole, C. D. Phillips, S. K. Robinson, M. B. Taw, R. S. Tyler, R. Waguespack, E. J. Whamond, Clinical practice guideline: tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* **151**, S1-S40 (2014).
29. R. F. F. Cima, B. Mazurek, H. Haider, D. Kikidis, A. Lapira, A. Norena, D. J. Hoare, A multidisciplinary European guideline for tinnitus: diagnostics, assessment, and treatment. *HNO* **67**, 10-42 (2019).
30. K. L. Marks, D. T. Martel, C. Wu, G. J. Basura, L. E. Roberts, K. C. Schwartz-Leyzac, S. E. Shore, Auditory-somatosensory bimodal stimulation desynchronizes brain circuitry to reduce tinnitus in guinea pigs and humans. *Sci Transl Med* **10**, eaal3175 (2018).
31. C. Hamilton, S. D'Arcy, B. A. Pearlmutter, G. Crispino, E. C. Lalor, B. J. Conlon, An Investigation of Feasibility and Safety of Bi-Modal Stimulation for the Treatment of Tinnitus: An Open-Label Pilot Study. *Neuromodulation* **19**, 832-837 (2016).
32. V. De Cicco, M. P. Tramonti Fantozzi, E. Cataldo, M. Barresi, L. Bruschini, U. Faraguna, D. Manzoni, Trigeminal, Visceral and Vestibular Inputs May Improve Cognitive Functions by Acting through the Locus Coeruleus and the Ascending Reticular Activating System: A New Hypothesis. *Front Neuroanat* **11**, 130 (2017).
33. L. M. Aitkin, C. E. Kenyon, P. Philpott, The representation of the auditory and somatosensory systems in the external nucleus of the cat inferior colliculus. *J Comp Neurol* **196**, 25-40 (1981).
34. B. R. Schofield, S. D. Motts, J. G. Mellott, Cholinergic cells of the pontomesencephalic tegmentum: connections with auditory structures from cochlear nucleus to cortex. *Hear Res* **279**, 85-95 (2011).
35. S. Hormigo, A. Horta Junior Jde, R. Gomez-Nieto, D. E. Lopez, The selective neurotoxin DSP-4 impairs the noradrenergic projections from the locus coeruleus to the inferior colliculus in rats. *Front Neural Circuits* **6**, 41 (2012).
36. L. M. Hurley, M. R. Sullivan, From behavioral context to receptors: serotonergic modulatory pathways in the IC. *Front Neural Circuits* **6**, 58 (2012).
37. E. M. Rouiller, J. P. Hornung, F. De Ribaupierre, Extrathalamic ascending projections to physiologically identified fields of the cat auditory cortex. *Hear Res* **40**, 233-246 (1989).
38. K. Itoh, H. Kamiya, A. Mitani, Y. Yasui, M. Takada, N. Mizuno, Direct projections from the dorsal column nuclei and the spinal trigeminal nuclei to the cochlear nuclei in the cat. *Brain Res* **400**, 145-150 (1987).

Science Translational Medicine | Research Article

39. H. Li, N. Mizuno, Single neurons in the spinal trigeminal and dorsal column nuclei project to both the cochlear nucleus and the inferior colliculus by way of axon collaterals: a fluorescent retrograde double-labeling study in the rat. *Neurosci Res* **29**, 135-142 (1997).
40. S. S. Yeo, P. H. Chang, S. H. Jang, The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the thalamus in the human brain. *Front Hum Neurosci* **7**, 416 (2013).
41. S. D'Arcy, C. Hamilton, S. Hughes, D. A. Hall, S. Vanneste, B. Langguth, B. Conlon, Bi-modal stimulation in the treatment of tinnitus: a study protocol for an exploratory trial to optimise stimulation parameters and patient subtyping. *BMJ Open* **7**, e018465 (2017).
42. S. D. Koehler, S. E. Shore, Stimulus timing-dependent plasticity in dorsal cochlear nucleus is altered in tinnitus. *J Neurosci* **33**, 19647-19656 (2013).
43. C. D. Gloeckner, C. D. Markovitz, B. J. Smith, R. J. Hughes, H. H. Lim, Multimodal Synchronization Therapy: Exploring the effects of pinna stimulation. *9th International TRI Tinnitus Conference* **9**, 87-88 (2015).
44. C. W. Newman, G. P. Jacobson, J. B. Spitzer, Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **122**, 143-148 (1996).
45. F. Zeman, M. Koller, R. Figueiredo, A. Azevedo, M. Rates, C. Coelho, T. Kleinjung, D. de Ridder, B. Langguth, M. Landgrebe, Tinnitus handicap inventory for evaluating treatment effects: which changes are clinically relevant? *Otolaryngol Head Neck Surg* **145**, 282-287 (2011).
46. D. A. Hall, H. Haider, A. J. Szczepek, P. Lau, S. Rabau, J. Jones-Diette, A. Londero, N. K. Edvall, C. R. Cederroth, M. Mielczarek, T. Fuller, A. Batuecas-Caletrio, P. Brueggemen, D. M. Thompson, A. Norena, R. F. Cima, R. L. Mehta, B. Mazurek, Systematic review of outcome domains and instruments used in clinical trials of tinnitus treatments in adults. *Trials* **17**, 270 (2016).
47. M. B. Meikle, J. A. Henry, S. E. Griest, B. J. Stewart, H. B. Abrams, R. McArdle, P. J. Myers, C. W. Newman, S. Sandridge, D. C. Turk, R. L. Folmer, E. J. Frederick, J. W. House, G. P. Jacobson, S. E. Kinney, W. H. Martin, S. M. Nagler, G. E. Reich, G. Searchfield, R. Sweetow, J. A. Vernon, The tinnitus functional index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus. *Ear Hear* **33**, 153-176 (2012).
48. V. A. Sanchez, D. A. Hall, B. Millar, C. D. Escabi, A. Sharman, J. Watson, S. Thasma, P. Harris, Recruiting ENT and Audiology patients into pharmaceutical trials: evaluating the multi-centre experience in the UK and USA. *Int J Audiol* **57**, S55-S66 (2018).
49. S. J. Pocock, R. Simon, Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* **31**, 103-115 (1975).
50. I. P. Pavlov, *Conditional reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. (Oxford University Press, London, 1927).
51. D. O. Hebb, *The organization of behavior. A neuropsychological theory*. (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1949).

Science Translational Medicine | Research Article

52. M. Sereda, D. A. Hall, D. J. Bosnyak, M. Edmondson-Jones, L. E. Roberts, P. Adjajian, A. R. Palmer, Re-examining the relationship between audiometric profile and tinnitus pitch. *Int J Audiol* **50**, 303-312 (2011).
53. M. Sereda, M. Edmondson-Jones, D. A. Hall, Relationship between tinnitus pitch and edge of hearing loss in individuals with a narrow tinnitus bandwidth. *Int J Audiol* **54**, 249-256 (2015).
54. K. M. Reavis, V. S. Rothholtz, Q. Tang, J. A. Carroll, H. Djalilian, F. G. Zeng, Temporary suppression of tinnitus by modulated sounds. *J Assoc Res Otolaryngol* **13**, 561-571 (2012).
55. E. A. Koops, R. J. Renken, C. P. Lanting, P. van Dijk, Cortical Tonotopic Map Changes in Humans Are Larger in Hearing Loss Than in Additional Tinnitus. *J Neurosci* **40**, 3178-3185 (2020).
56. A. J. Norena, An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. *Neurosci Biobehav Rev* **35**, 1089-1109 (2011).
57. A. K. Punte, K. Vermeire, A. Hofkens, M. De Bodt, D. De Ridder, P. Van de Heyning, Cochlear implantation as a durable tinnitus treatment in single-sided deafness. *Cochlear Implants Int* **12 Suppl 1**, S26-29 (2011).
58. A. Perreau, R. Tyler, P. C. Mancini, Programming a Cochlear Implant for Tinnitus Suppression. *J Am Acad Audiol* **31**, 302-308 (2020).
59. T. E. Fuller, H. F. Haider, D. Kikidis, A. Lapira, B. Mazurek, A. Norena, S. Rabau, R. Lardinois, C. R. Cederroth, N. K. Edvall, P. G. Brueggemann, S. N. Rosing, A. Kapandais, D. Lungaard, D. J. Hoare, R. F. Cima, Different Teams, Same Conclusions? A Systematic Review of Existing Clinical Guidelines for the Assessment and Treatment of Tinnitus in Adults. *Front Psychol* **8**, 206 (2017).
60. R. F. Cima, I. H. Maes, M. A. Joore, D. J. Scheyen, A. El Refaie, D. M. Baguley, L. J. Anteunis, G. J. van Breukelen, J. W. Vlaeyen, Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial. *Lancet* **379**, 1951-1959 (2012).
61. T. Fuller, R. Cima, B. Langguth, B. Mazurek, J. W. Vlaeyen, D. J. Hoare, Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* **1**, CD012614 (2020).
62. G. Berding, F. Wilke, T. Rode, C. Haense, G. Joseph, G. J. Meyer, M. Mamach, M. Lenarz, L. Geworski, F. M. Bengel, T. Lenarz, H. H. Lim, Positron Emission Tomography Imaging Reveals Auditory and Frontal Cortical Regions Involved with Speech Perception and Loudness Adaptation. *PLoS One* **10**, e0128743 (2015).
63. D. De Ridder, S. Vanneste, E. van der Loo, M. Plazier, T. Menovsky, P. van de Heyning, Burst stimulation of the auditory cortex: a new form of neurostimulation for noise-like tinnitus suppression. *J Neurosurg* **112**, 1289-1294 (2010).
64. A. Fasano, R. C. Helmich, Tremor habituation to deep brain stimulation: Underlying mechanisms and solutions. *Mov Disord* **34**, 1761-1773 (2019).
65. M. T. Barbe, L. Liebhart, M. Runge, K. A. Pauls, L. Wojtecki, A. Schnitzler, N. Allert, G. R. Fink, V. Sturm, M. Maarouf, L. Timmermann, Deep brain stimulation in the nucleus ventralis intermedialis in patients with essential tremor: habituation of tremor suppression. *J Neurol* **258**, 434-439 (2011).

Science Translational Medicine | Research Article

66. B. Conlon, C. Hamilton, S. Hughes, E. Meade, D. A. Hall, S. Vanneste, B. Langguth, H. H. Lim, Noninvasive Bimodal Neuromodulation for the Treatment of Tinnitus: Protocol for a Second Large-Scale Double-Blind Randomized Clinical Trial to Optimize Stimulation Parameters. *JMIR Res Protoc* **8**, e13176 (2019).
67. Clinicaltrials.gov, Treatment Evaluation of Neuromodulation for Tinnitus (NCT02669069). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02669069>.
68. Y. Xiong, Y. Zhang, J. Yan, The neurobiology of sound-specific auditory plasticity: a core neural circuit. *Neurosci Biobehav Rev* **33**, 1178-1184 (2009).
69. S. A. Hays, Enhancing Rehabilitative Therapies with Vagus Nerve Stimulation. *Neurotherapeutics* **13**, 382-394 (2016).
70. N. M. Weinberger, Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. *Nat Rev Neurosci* **5**, 279-290 (2004).
71. C. D. Spielberger, R. L. Gorsuch, R. Lushene, P. Vagg, G. Jacobs, Consulting Psychologists Press; Palo Alto, CA: 1983. *Manual for the state-trait anxiety inventory*, (1983).
72. K. Kvaal, I. Ulstein, I. H. Nordhus, K. Engedal, The Spielberger state-trait anxiety inventory (STAI): the state scale in detecting mental disorders in geriatric patients. *Int J Geriatric Psych* **20**, 629-634 (2005).
73. M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh, "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res* **12**, 189-198 (1975).
74. D. A. Hall, H. Haider, A. J. Szczepek, P. Lau, S. Rabau, J. Jones-Diette, A. Londero, N. K. Edvall, C. R. Cederroth, M. Mielczarek, Systematic review of outcome domains and instruments used in clinical trials of tinnitus treatments in adults. *Trials* **17**, 270 (2016).
75. D. B. Rubin, *Multiple imputation for nonresponse in surveys*. (John Wiley & Sons, 2004), vol. 81.
76. J. L. Schafer, *Analysis of incomplete multivariate data*. (Chapman and Hall/CRC, 1997).
77. G. D. Ruxton, The unequal variance t-test is an underused alternative to the Student's t-test and the Mann-Whitney U test. *Behav Ecol* **17**, 688-690 (2006).

Danksagungen

Wir danken M. Foster, A. M. Leonard, G. Kelly, A. Nolan, D. Nolan, A. Fitzpatrick, M. Holton, M. Lynch, T. Kessie, E. Cremen, M. Craig, G. Foley und D. Reidy und ihrem Team von Clinical Research Nurses aus der irischen Klinik sowie J. Rosenberger, A. Feyer, G. Charlot, F. Brandt und S. Staudinger von der deutschen Klinik für die Durchführung von Evaluierungen mit den Teilnehmern, die Organisation/Durchführung der Studie und/oder die Datenerfassung während der Studie. Wir danken M. Foster und A. Prokopiou für ihre Unterstützung bei der Datenanalyse und bei der Erstellung von Abbildungen und Tabellen für die Veröffentlichung. Wir danken auch der NAMSA Medical Research Organization (Minneapolis, Minnesota, USA) für die fachliche Anleitung und Unterstützung bei der Validierung und Schließung der Datenbank sowie bei der Überprüfung, Analyse und Zusammenfassung der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten. **Finanzierung:** Diese Arbeit wurde von

Science Translational Medicine | Research Article

Neuromod Devices (Dublin, Irland) gesponsert. **Beiträge der Autoren:** SD, CH, SH, BC, BL, DAH, SV halfen bei der Planung und Durchführung der Studie. BC, BL, CH, COC, MS, TS, SD waren an der Rekrutierung und Auswahl der Probanden beteiligt. SH erstellte die zufällige Zuteilungsreihenfolge und wies die Teilnehmer den einzelnen Studiengruppen zu. CH, COC, MS, BL koordinierten und/oder führten die Studienbeurteilungen und Dokumentationsaufgaben durch. SH programmierte die Geräte und leitete den technischen Support. BC, BL, CH, TS, SH, EM, HHL bewerteten die unerwünschten Ereignisse und halfen bei deren Kategorisierung. HHL, EM, SH waren an der Überwachung und dem Abschluss der Studie beteiligt. HHL, EM, SH, BC, CH, BL, DA, SV, MS, SLL, TS analysierten und/oder interpretierten die Daten. HHL verfasste das Manuskript mit Beiträgen der anderen Autoren. **Wettbewerbsinteressen:** BC, CH, SH, EM, COC, SLL, SD, HHL sind oder waren Mitarbeiter, Berater und/oder Aktionäre von Neuromod Devices. BL, SV, DAH sind Mitglieder des klinischen Beirats von Neuromod Devices und erhalten für ihren Beitrag eine finanzielle Vergütung. **Verfügbarkeit von Daten und Materialien:** Die Studiendaten, die sich auf die in diesem Beitrag vorgestellten Ergebnisse beziehen, sowie ergänzende Materialien sind auf Anfrage beim entsprechenden Autor und mit entsprechender Genehmigung der Ethikkommission und/oder der Aufsichtsbehörden erhältlich. Falls angeforderte Daten mit geschützten Informationen verbunden sind, können diese Daten nach den entsprechenden Patentanmeldungen innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens zur Verfügung gestellt werden. Die klinische Studie ist auf clinicaltrials.gov registriert (NCT02669069; (67)).

Bildunterschriften

Abbildung 1. Behandlungsansatz und Studiendesign. (A) Schema des CE-gekennzeichneten bimodalen Neuromodulationsgeräts (vermarktet unter dem Namen Lenire), das von Neuromod Devices (Dublin, Irland) entwickelt wurde. Es besteht aus drahtlosen (Bluetooth-)Kopfhörern, die akustische Stimuli abgeben, einem drahtgebundenen 32-Elektroden-Array, das elektrische Stimulationsmuster an die vordere dorsale Oberfläche der Zunge abgibt, und einem batteriebetriebenen Controller, der beide Stimulationsmodalitäten koordiniert. Die bimodale Stimulation aktiviert auditorische und somatosensorische Bahnen sowie konvergierende Zentren in auditorischen, limbischen und Aufmerksamkeits-Hirnregionen, die bei Tinnitus eine Rolle spielen. **(B)** Schematische Darstellung des klinischen Studiendesigns, bei dem 698 Teilnehmer in der Klinik untersucht wurden, um 326 in Frage kommende Teilnehmer in einen der drei Behandlungsarme einzuteilen. Die Teilnehmer wurden während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums und bei drei Nachuntersuchungen bis zu 12 Monate nach der Behandlung auf Veränderungen des Schweregrads der Tinnitus Symptome untersucht.

Abbildung 2. Flussdiagramm der Teilnehmer. Für die primären Endpunkte wurden Vergleiche innerhalb eines Arms mit einer Per-Protocol-Analyse (PPA) für diejenigen durchgeführt, die die Behandlung einhielten (Gerätenutzung von mindestens 36 Stunden während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums), während Vergleiche zwischen den Armen mit einer Intention-to-Treat-Analyse (ITT) mit Imputation für fehlende Werte durchgeführt wurden (siehe Material und Methoden). Die Follow-up-Besuche (FU) sind in Abb. 1 dargestellt.

Abbildung 3. Veränderungen im Schweregrad der Tinnitus Symptome für jeden Teilnehmer. (A)

Streudiagramme zeigen die THI-Werte für jede behandlungsfähige Person zu Beginn der Behandlung (Durchschnitt der Werte bei der Untersuchung und bei der Einschreibung) und am Ende der Behandlung (12-Wochen-„Abschlussvisite“) für jede Gruppe. **(B)** Die Streudiagramme zeigen die TFI-Werte. Punkte unterhalb der diagonalen schwarzen Linie zeigen eine Verbesserung (d. h., eine Verringerung der Punktzahl) bei der Ergebnismessung von THI oder TFI an. Die Datenpunkte wurden zur besseren Sichtbarkeit gejittert.

Abbildung 4. Analysen innerhalb eines Arms und zwischen zwei Armen für die primären Endpunkte bei der 12-Wochen-Bewertung.

Die mittlere Differenz der THI- oder TFI-Werte zwischen den Teilnehmern jedes Arms vom Ausgangswert bis zur abschließenden Bewertung (Ende der Behandlung) für die Fälle innerhalb des Arms bzw. die mittlere Differenz zwischen zwei Armen für die Veränderung der THI- oder TFI-Werte vom Ausgangswert bis zur abschließenden Bewertung für die Fälle zwischen den Armen sind mit dem $\pm 95\%$ -Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Für die primären Endpunkte basierten die statistischen Analysen innerhalb der Studienarme auf einer Per-Protocol-Schätzung, die aus allen behandlungskonformen Teilnehmern mit Ausgangs- und Endwerten besteht. Alle Vergleiche innerhalb der Studienarme für THI und TFI waren hochsignifikant, basierend auf gepaarten zweiseitigen t-Tests ($P < 0,001$; 95 % KI überschneiden sich nicht mit der vertikalen Linie bei Null). Die statistischen Analysen zwischen den Studienarmen basierten auf einer Intention-to-Treat-Schätzung und wurden mittels multipler Regression unter Verwendung von Baseline-Scores als Kovariate getestet. Fehlende Daten wurden mit Hilfe einer Markov-Chain-Monte-Carlo-Mehrfachimputationsmethode behandelt (weitere Einzelheiten finden sich in Material und Methoden), was zu n-Werten führt, die mit den eingeschriebenen Zahlen für jeden Arm übereinstimmen. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($P > 0,05$; 95 % KI kreuzt die Nulllinie).

Abbildung 5. Langfristige klinische Wirksamkeit in allen Behandlungsarmen. (A)

Veränderung des THI-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert für alle Teilnehmer, die die Behandlung einhielten und an jeder Untersuchung bis zur 12-Monats-Nachuntersuchung (Woche 64) teilnahmen. Die Veränderung des THI ist gleich dem Gesamtwert (0 bis 100) zu einem bestimmten Zeitpunkt abzüglich des Gesamtwerts zu Beginn der Behandlung. Die mittleren Veränderungswerte und 95%-Konfidenzintervalle sind für jeden Arm dargestellt (Arm 1: $n = 31$, Arm 2: $n = 41$, Arm 3: $n = 32$; dieselben Personen bei jedem Besuch für jeden Arm). **(B)** Veränderung des TFI im Vergleich zum Ausgangswert für alle Teilnehmer, die die Behandlung einhielten und an jeder Untersuchung bis zum 12-Monats-Nachuntersuchungszeitraum teilnahmen. Die Veränderung des TFI ist gleich dem Gesamtwert (0 bis 100) zu einem bestimmten Zeitpunkt minus dem Gesamtwert zu Beginn der Studie. Die mittleren Veränderungswerte und 95 %-Konfidenzintervalle sind für jeden Arm dargestellt (Arm 1: $n = 31$, Arm 2: $n = 40$, Arm 3: $n = 31$; dieselben Personen bei jedem Besuch für jeden Arm). Die TFI-Bewertung war nicht Bestandteil des Protokolls für die 38-Wochen-Besuche. Während und nach der Behandlung zeigen alle Gruppen eine signifikante Verringerung von THI und TFI, die bis 12 Monate nach der Behandlung anhält, mit Ausnahme von Gruppe 3 bei 6 Wochen nach der Behandlung für TFI ($P > 0,05$; 95%-Konfidenzintervall kreuzt die Nulllinie). Auf der Grundlage von Post-hoc-Analysen war Arm 1 bei

Science Translational Medicine | Research Article

THI nach 38 Wochen (6 Monate nach der Behandlung; $P = 0,031$) und nach 64 Wochen (12 Monate nach der Behandlung; $P = 0,043$) signifikant anders als Arm 3. Arm 2 unterschied sich in Bezug auf den THI signifikant von Arm 3 nach 18 Wochen (6 Wochen nach der Behandlung; $P = 0,030$). Die statistische Signifikanz wurde anhand eines zweiseitigen t-Tests mit ungleicher Varianz ermittelt, der für diese Vergleiche geeignet ist und auf der in (77) vorgestellten Methode basiert. Zur besseren Veranschaulichung wurden die Datenpunkte und Fehlerbalken in der Zeit verschoben.

Abbildung 6. Langfristige klinische Wirksamkeit der bimodalen Neuromodulation. (A,B) Streudiagramme stellen die THI- oder TFI-Werte für jede behandlungstreue Person zu Beginn der Behandlung (Durchschnitt der Werte beim Screening und bei der Einschreibung) im Vergleich zum Ende der Behandlung (12-Wochen-„Abschlussvisite“) für alle Arme dar, die zur Darstellung der bimodalen Neuromodulation im Allgemeinen zusammengefasst wurden. **(C,D)** Streudiagramme zeigen die THI- oder TFI-Werte für jede behandlungstreue Person zu Beginn der Studie im Vergleich zum 12-Monats-Nachuntersuchungstermin für alle Gruppen zusammen. Alle Personen, die mindestens die in jeder Abbildung gezeigten Untersuchungen durchgeführt haben, wurden berücksichtigt, um die Gesamtzahl der in jeder Abbildung dargestellten Probanden zu maximieren, was zu einer großen Stichprobengröße für jede Darstellung führt. Die Datenpunkte sind zur besseren Sichtbarkeit gejittert.

Tabellen

Tabelle 1. Merkmale der eingeschriebenen Teilnehmer und Schlüsselnummern für jede Visite.

dB HL: Dezibel-Hörpegel, dB SL: Dezibel-Empfindungspegel (entspricht dB HL minus Hörschwellenpegel des akustischen Reizes), FU: Nachuntersuchung, LDL: Lautstärkeüberempfindlichkeitspegel, MML: Minimaler Maskierungspegel. Somatischer Tinnitus ist definiert als ein Tinnitus, der durch eine oder mehrere Kopf- oder Nackenbewegungen direkt moduliert werden kann. Der MML-Wert wurde ermittelt, indem ein Breitbandgeräusch mit zunehmender Intensität dargeboten wurde, bis der Tinnitus des Teilnehmers durch das Geräusch maskiert wurde. Eine Beschreibung der Hierarchisierungskategorien findet sich in Material und Methoden. Der P-Wert basiert auf dem Exakten Fisher-Test für Zählvariablen oder einer linearen Regression für kontinuierliche Variablen.

Merkmale	Einheiten	Vollständige Kohorte	Arm 1	Arm 2	Arm 3	P-Wert
Gesamtteilnehmer eingeschrieben (Gerät angepasst)	Teilnehmer	326	110	107	109	0,990
Irland: Teilnehmer eingeschrieben (Gerät angepasst)	Teilnehmer	261	86	85	90	0,975
Deutschland: Teilnehmer eingeschrieben (Gerät angepasst)	Teilnehmer	65	24	22	19	0,883
Geschlecht: männlich	Teilnehmer (% der Eingeschriebenen)	212 (65,0 %)	65 (59,1 %)	79 (73,8 %)	68 (62,4 %)	0,694
Geschlecht: weiblich	Teilnehmer (% der Eingeschriebenen)	114 (35,0 %)	45 (40,9 %)	28 (26,2 %)	41 (37,6 %)	0,351
Alter bei Studienbeginn	Jahre [Mittelwert (SD)]	48,1 (11,6)	46,3 (12,0)	48,7 (12,6)	49,5 (10,0)	0,102
Tinnitusdauer	Jahre [Mittelwert (SD)]	2,6 (1,6)	2,5 (1,7)	2,7 (1,6)	2,6 (1,6)	0,777
THI @ Basislinie	Punkte [Mittelwert (SD)]	43,5 (13,2)	44,5 (14,2)	44,0 (12,7)	42,0 (12,6)	0,325
TFI @ Basislinie	Punkte [Mittelwert (SD)]	47,9 (14,7)	47,7 (14,5)	48,1 (14,9)	47,7 (14,9)	0,969
mittlerer Hörverlust (250Hz bis 8kHz) @ Abschluss	dB HL [Mittelwert (SD)]	17,8 (10,3)	17,2 (9,9)	18,1 (9,7)	18,2 (11,2)	0,699
nahm an einer Zwischenvisite teil	Teilnehmer (% der Eingeschriebenen)	277 (85,0 %)	97 (88,2 %)	92 (86,0 %)	88 (80,7 %)	0,898
nahm am letzter Visite teil	Teilnehmer (% der Eingeschriebenen)	274 (84,0 %)	89 (80,9 %)	94 (87,9 %)	91 (83,5 %)	0,964
besuchte FU1-Termin (Nachuntersuchung)	Teilnehmer (% der Eingeschriebenen)	185 (56,8 %)	59 (53,6 %)	70 (66,4 %)	56 (51,4 %)	0,620

Science Translational Medicine | Research Article

besuchte FU2-Termin (Nachuntersuchung)	Teilnehmer (% der Eingeschriebenen)	183 (56,1 %)	57 (51,8 %)	69 (64,5 %)	57 (52,3 %)	0,716
besuchte FU3-Termin (Nachuntersuchung)	Teilnehmer (% der Eingeschriebenen)	156 (47,9 %)	46 (41,8 %)	57 (53,3 %)	53 (48,6 %)	0,760
Hierarchisierung						
atonaler Tinnitus	Teilnehmer (% der Eingeschriebenen)	50 (15,3 %)	18 (16,4 %)	16(15,0 %)	16 (14,7 %)	1,000
Hyperakusis (LDL <60 dB SL @ 500 Hz)	Teilnehmer (% der Eingeschriebenen)	66 (20,2 %)	19 (17,3 %)	21 (19,6 %)	26 (23,9 %)	0,743
normales Gehör (<=20 dB HL, 250 Hz bis 8 kHz)	Teilnehmer (% der Eingeschriebenen)	78 (23,9 %)	26 (23,6 %)	26 (24,3 %)	26 (23,9 %)	1,000
lärmbedingter Hörverlust	Teilnehmer (% der Eingeschriebenen)	107 (32,8 %)	35 (31,8 %)	37 (34,6 %)	35 (32,1 %)	1,000
Andere Gruppen						
somatischer Tinnitus (>=1 Manöver)	Teilnehmer (% der Eingeschriebenen)	201 (61,7 %)	67 (60,9 %)	63 (58,9 %)	71 (65,1 %)	0,906
wesentliche MML (>=15dB SL)	Teilnehmer (% der Eingeschriebenen)	240 (73,6 %)	80 (72,7 %)	84 (78,5 %)	76 (69,7 %)	0,902
Tinnitusdauer (<3 Jahre)	Teilnehmer (% der Eingeschriebenen)	170 (52,1 %)	58 (52,7 %)	54 (50,5 %)	58 (53,2 %)	0,953

Tabelle 2. Während der gesamten Studie erfasste Sicherheitsdaten.

A

Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen der Behandlung	Insgesamt	Vernachlässigbar	Mäßig
(Zahlen basieren auf 326 eingeschriebenen Teilnehmern)	155	96	59
Wahrscheinlich gerätebezogen	35	19	16
subjektive Zunahme der Tinnitus Symptome	9	3	6
dramatische Zunahme der Tinnitus Symptome	2	0	2
schwankender Tinnitus	1	0	1
Kopfschmerzen oder Schmerzen im Kopfbereich	1	0	1
Schmerzen im Ohr oder im Mundbereich	4	4	0
vorübergehende Schwellung des Zahnfleisches	1	1	0
Empfindlichkeit der Zunge oder der Mundschleimhaut	2	2	0
Vorübergehendes Unbehagen im Zusammenhang mit der Zungenpartie	2	2	0
Ulzeration der Mundhöhle	2	1	1
Zungengeschwüre	4	1	3
Unerwartetes unerwünschtes Ereignis [siehe B]	2	1	1
missbräuchliche Verwendung des Geräts *	5	4	1
Möglicherweise gerätebezogen	85	46	39
subjektive Zunahme der Tinnitus Symptome	45	26	19
dramatische Zunahme der Tinnitus Symptome	3	0	3
schwankender Tinnitus	9	5	4
Kopfschmerzen oder Schmerzen im Kopfbereich	3	2	1
Schmerzen im Ohr oder im Mundbereich	6	4	2
Vorübergehendes Unbehagen im Zusammenhang mit der Zungenpartie	2	2	0
Ulzeration der Mundhöhle	2	0	2
Zungengeschwüre	1	0	1
Unerwartetes unerwünschtes Ereignis [siehe B]	11	5	6
Ereignis, das durch den Zustand des Patienten verursacht wurde [siehe Text]	3	2	1
Wahrscheinlich nicht gerätebezogen	35	31	4
subjektive Zunahme der Tinnitus Symptome	3	3	0
dramatische Zunahme der Tinnitus Symptome	2	0	2
Schmerzen im Ohr oder im Mundbereich	1	1	0
Erhöhung der Hörschwelle #	1	1	0
Unerwartetes unerwünschtes Ereignis [siehe B]	4	4	0
Ereignis, das durch den Zustand des Patienten verursacht wurde [siehe Text]	24	22	2

Science Translational Medicine | Research Article

B

Unerwartete unerwünschte Ereignisse		
<p>Wahrscheinlich gerätebezogen</p> <p><u>Mäßig:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kleine rote Fissur auf der rechten Wangenschleimhaut <p><u>Vernachlässigbar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Metallischer Geschmack der Zungenkomponente 	<p>Möglicherweise gerätebezogen</p> <p><u>Mäßig:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fieberbläschen (4 Fälle) - Cheilitis angularis - erhöhte Nervosität und Zitterigkeit <p><u>Vernachlässigbar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwindelgefühl für ein paar Sekunden - vorübergehender Schwindel - Völlegefühl in den Ohren für ein paar Sekunden - Periodisches Kribbeln in den Ohren - vorübergehende Müdigkeit und Übelkeit 	<p>Wahrscheinlich nicht gerätebezogen</p> <p><u>Vernachlässigbar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschwürbildung an der Lippe, aber nicht während der Behandlung gemeldet - Speichelansammlung und Schluckbeschwerden, aber der Teilnehmer glaubt nicht, dass dies auf das Gerät zurückzuführen ist - Schlafschwierigkeiten, aber eine Erkältung im gleichen Zeitraum - Schlafschwierigkeiten, aber nach eigenen Angaben kein Alkohol mehr getrunken

* Ein mäßiger Fall wurde dadurch verursacht, dass eine Person die Lautstärke übermäßig erhöhte, um den Tinnitus zu überdecken, was zu einer lästigen Zunahme des Tinnitus führte. Die Person wurde jedoch angewiesen, die Lautstärke auf eine angenehme Intensität zu reduzieren, wodurch sich die Situation verbesserte. Es gab vier vernachlässigbare unerwünschte Ereignisse, bei denen die Teilnehmer die Intensität der Zungenstimulation zu hoch ansetzten, was zu Beschwerden in der Mundhöhle und im Zungenbereich führte; sie wurden angewiesen, die Intensität zu reduzieren, um die Situation zu verbessern.

Bei einer Person stieg die Hörschwelle bei 1 kHz auf dem rechten Ohr zwischen Screening und Abschlussuntersuchung um 40 dB an, aber die erneute Messung der Schwellen bei der 6-Wochen-Nachuntersuchung ergab dieselben Schwellen wie beim Screening. Da es keine offensichtlichen Fälle von beeinträchtigtem Hörvermögen bei den Teilnehmern gab, die auf die Behandlung zurückzuführen waren, wurde dieser Fall wahrscheinlich auf einen Dateneingabefehler zurückgeführt.

Referenzen zu ergänzenden Materialien

(41), (77), (77)