Verschiedene bimodale Neuromodulationseinstellungen reduzieren Tinnitus-Symptome in einer großen randomisierten Studie

Mehr als 10 % der Bevölkerung leiden unter Tinnitus, einem Phantomgeräusch, das im Gehirn erzeugt wird. Zur Behandlung von Tinnitus ist ein neuer Neuromodulationsansatz entstanden, bei dem Schall mit elektrischer Stimulation somatosensorischer Bahnen kombiniert wird. Dies wird durch mehrere Tierstudien unterstützt, die zeigen, dass eine bimodale Stimulation eine umfassende neuronale Plastizität im Hörzentrum im Gehirn hervorrufen kann. Kürzlich wurde in einer groß angelegten klinischen Studie festgestellt, dass die bimodale Neuromodulation, bei der Ton- und Zungenstimulation kombiniert werden, in den ersten sechs Wochen der Behandlung zu einer signifikanten Verringerung der Tinnitus-Symptome führte, gefolgt von einer abnehmenden Verbesserung in den zweiten sechs Wochen der Behandlung. Das primäre Ziel der hier vorgestellten groß angelegten, randomisierten und doppelt verblindeten Studie war es, festzustellen, ob ein Breitband-Hintergrundgeräusch, wie es in der früheren klinischen Studie verwendet wurde, für die Wirksamkeit der bimodalen Behandlung erforderlich ist. Ein weiteres Ziel war es, festzustellen, ob eine Anpassung der Parametereinstellungen nach 6 Wochen Behandlung die in der vorherigen Studie beobachteten Gewöhnungseffekte überwinden kann. Der primäre Endpunkt nach 6 Wochen umfasste Vergleiche innerhalb eines Behandlungsarms und zwischen zwei Behandlungsarmen mit unterschiedlichen bimodalen Neuromodulationseinstellungen auf der Grundlage von zwei weit verbreiteten und validierten Ergebnisinstrumenten, dem Tinnitus Handicap Inventory (THI) und dem Tinnitus Functional Index (TFI). Beide Behandlungsarme zeigten eine statistisch signifikante Verringerung der Tinnitus-Symptome während der ersten 6 Wochen, die sich während der zweiten 6 Wochen durch Änderung der Parametereinstellungen weiter signifikant verringerte (Cohen's d-Effektgröße für den gesamten Behandlungszeitraum pro Arm und Ergebnismaß reichte von -0,7 bis -1,4). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, in denen die Zungenstimulation in Kombination mit reinen Tönen und ohne Breitband-Hintergrundgeräusche ausreichend war, um die Tinnitus-Symptome zu reduzieren. Diese therapeutischen Effekte hielten bis zu 12 Monate nach Beendigung der Behandlung an. Die Studie umfasste zwei zusätzliche Versuchsarme, darunter einen Arm, der in den ersten sechs Wochen der Behandlung nur Tonreize und in den zweiten sechs Wochen der Behandlung bimodale Stimulationen verabreichte. In dieser Gruppe zeigte sich, wie wichtig die Kombination von Zungenstimulation und Ton für die Wirksamkeit der Behandlung ist. Insgesamt gab es keine behandlungsbedingten schwerwiegenden Nebenwirkungen und eine hohe Compliance-Rate (83,8 %), wobei 70,3 % der Teilnehmer einen Nutzen angaben. Die Entdeckung, dass die Anpassung der Stimulationsparameter die zuvor beobachtete Gewöhnung an die Behandlung überwindet, kann genutzt werden, um größere therapeutische Effekte zu erzielen, und eröffnet neue Möglichkeiten zur Optimierung der Stimuli und zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse für Tinnitus-Patienten mit bimodaler Neuromodulation.

Abkürzungen

AE	*Nebenwirkung (Adverse Event)*
CI	*Konfidenzintervall*
dB HL	*Hörpegel in Decibel*
dB SL	*Empfindungspegel in Decibel*
FU	*Follow-up (Nachuntersuchung)*
Hz	*Hertz*
ITT	*Intention-to-treat (Behandlungsabsicht)*
kHz	*Kilohertz*
LDL	*Lautstärken-Unbehaglichkeitsgrad*
µs	*Mikrosekunde*
ms	*Millisekunde*
MMSE	*Mini-Mental-State-Untersuchung*
MML	*Minimaler Maskierungsgrad*
PPA	*Per-Protokoll-Analyse*
PS#	*Parametereinstellung #*
SAE	*Schwerwiegende Nebenwirkung*
STAI	*State-Trait Anxiety Inventory*
TENT	*Bewertung der Behandlung mit Neuromodulation bei Tinnitus*
TFI	*Tinnitus Functional Index*
THI	*Tinnitus Handicap Inventory*

Tinnitus ist eine Phantom-Hörempfindung, die im Gehirn erzeugt wird und für 10-15 % der Bevölkerung lästig oder behindernd sein kann. Er ist nach wie vor ein großes Gesundheitsproblem in unserer Gesellschaft mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten. Erfreulicherweise haben sich in jüngster Zeit die Ergebnisse zahlreicher Tier- und Humanstudien verdichtet, die zeigen, dass eine bimodale Neuromodulation, bei der Schall mit elektrischer Stimulation peripherer Nerven, einschließlich des Vagus, des Trigeminus und anderer somatosensorischer Nerven, kombiniert wird, eine für die Tinnitus-Behandlung relevante neuronale Plastizität bewirken und die Tinnitus-Symptome deutlich verbessern kann. Frühere Tierstudien haben gezeigt, dass eine bimodale Stimulation, bei der elektrische Körperstimulation mit reinen Tönen oder Breitbandrauschen kombiniert wird, die Gehirnaktivität in den mit Tinnitus assoziierten Hörregionen verändern kann7,8,13-15. Diese Studien haben gezeigt, dass die elektrische Stimulation des Vagus- oder Trigeminusnervs oder der Oberfläche verschiedener Körperregionen bei Tieren (z. B. Zunge, Gesicht, Hals und Ohr) die für die Tinnitus-Behandlung relevanten Gehirnmuster verändern und die Schwere der Tinnitus-Symptome bei menschlichen Patienten verringern kann. Außerdem scheinen unterschiedliche Reizmuster wirksam zu sein. Bimodale Neuromodulationen mit reinen Tönen oder Breitbandrauschen bewirken eine signifikante neuronale Plastizität im Hirnstamm, Mittelhirn oder Kortex entlang der Hörbahn. Verschiedene Zeitschemata zwischen Tonstimulation und somatosensorischer Nervenstimulation haben ebenfalls gezeigt, dass sie Tinnitus-Symptome reduzieren, wobei die Verzögerungen zwischen den Reizen bis zu Hunderten von Millisekunden betragen können.

Im Jahr 2020 untermauerten die Ergebnisse einer großen randomisierten und verblindeten klinischen Studie zur bimodalen Neuromodulation (TENT-A1-Studie; clinicaltrials.gov: NCT02669069) mit 326 eingeschriebenen Teilnehmern die Sicherheit und Wirksamkeit der

kombinierten Schall- und Zungenstimulationstherapie mit dem Lenire-Gerät (Abb. 1a; CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt der Klasse IIa; Neuromod Devices, Irland). Die TENT-A1-Studie zeigte, dass die bimodale Neuromodulation bei mehr als 80 % der Teilnehmer während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums den Schweregrad der Tinnitus-Symptome verringerte, was bis zu 12 Monate nach Ende der Behandlung anhalten konnte. Die Ergebnisse basierten auf zwei weit verbreiteten und validierten Ergebnisinstrumenten: Tinnitus Handicap Inventory (THI) und Tinnitus Functional Index (TFI)1. Etwa zwei Drittel der Teilnehmer gaben in den Abschlussgesprächen an, dass sie von der Tinnitus-Behandlung profitiert hätten. Diese Ergebnisse waren in allen drei Behandlungsarmen der Studie, die unterschiedliche Parametereinstellungen enthielten, gleich, und es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen. Im veröffentlichten TENT-A1-Manuskript heißt es: „Arm 1 (PS1-Einstellung) bestand aus einer synchronisierten Ton- und Zungenstimulation. Ein reiner Ton (im Bereich von 500 bis 8000 Hz, mit einer Wiederholungsperiode von ca. 80 ms) wurde gleichzeitig mit einer Impulsfolge an einer bestimmten Stelle der Zunge eingesetzt. Die Stimulationsstelle auf dem Zungenarray war für eine bestimmte reine Tonfrequenz festgelegt; dies führte zu einer festen räumlichen Zuordnung von Ton zu Zunge. In Arm 2 (PS2-Einstellung) wurden die gleichen auditorischen Reize wie in PS1 verwendet, aber mit kurzen Verzögerungen zwischen den Reizen, die bei jeder Reizpräsentation im Bereich von 30-50 ms variierten, und die räumliche Zuordnung von Ton zu Zunge wurde bei allen Reizpräsentationen randomisiert. In Arm 3 (PS3-Einstellung) wurden Töne mit niedrigeren Frequenzen (etwa 100 bis 500 Hz) und längeren Interstimulusverzögerungen (550-950 ms) als in PS2 verwendet.“ Alle drei Parametereinstellungen enthielten Hintergrund-Breitbandrauschen und wendeten überschwellige Intensitäten für Ton- und Zungenstimulation an. Diese Einstellungen wurden über den gesamten 12-wöchigen Behandlungszeitraum beibehalten.

Zwei interessante Beobachtungen aus dieser früheren TENT-A1-Studie haben weitere Fragen darüber aufgeworfen, welche Stimuluskomponenten und Parameter für den Behandlungserfolg notwendig und ausreichend sind. Die erste Beobachtung war, dass alle drei Kombinationen von Parametereinstellungen die Schwere der Tinnitus-Symptome signifikant reduzierten, trotz unterschiedlicher Tonfrequenzen, Zungenreizmuster und Verzögerungen zwischen den Reizen. In Anbetracht der Tatsache, dass alle drei Kombinationen ein Breitband-Hintergrundrauschen enthielten, wirft dies die wichtige Frage auf, ob das Rauschen für die Wirksamkeit der bimodalen Behandlung notwendig war oder nicht. Die zweite Beobachtung war, dass signifikante Verbesserungen der Tinnitus-Symptome vor allem in den ersten 6 Wochen der Behandlung auftraten, wobei die Verbesserungen in den zweiten 6 Wochen der Behandlung abnahmen. Dies wirft die Frage auf, ob eine Anpassung der Parametereinstellungen während der Behandlung die Gewöhnungseffekte überwinden und weitere therapeutische Vorteile bewirken könnte. Die Motivation für die aktuelle Studie unter der Bezeichnung TENT-A2 (Treatment Evaluation of Neuromodulation for Tinnitus-Stage 2; clinicaltrials.gov: NCT03530306) war, diese beiden Fragen zu untersuchen und zu beantworten sowie zur Bestätigung der in der TENT-A1-Studie beobachteten Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse. Das Studiendesign war doppelt verblindet, da alle Teilnehmer darüber informiert wurden, dass sie eine aktive Behandlung erhielten und weder sie noch die Prüfärzte, die den Teilnehmern gegenüberstanden, feststellen konnten, welcher Behandlungsarm den größten therapeutischen Nutzen bringen würde.

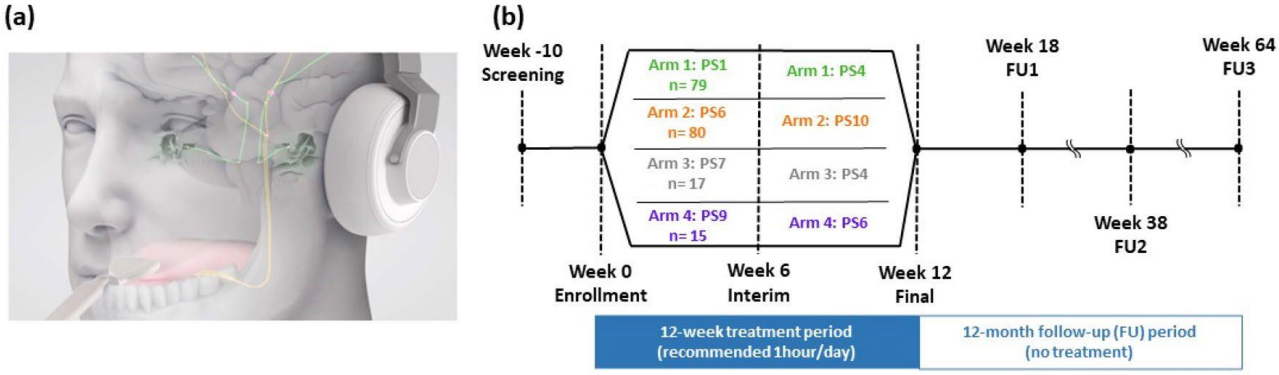

***Abbildung 1**. Zeitleiste der verschiedenen Parametereinstellungen für die Tinnitus-Behandlung in der TENT-A2-Studie. (a) Abgebildet ist das von Neuromod Devices entwickelte bimodale Neuromodulationsgerät Lenire (CE-Kennzeichnung Klasse IIa; in der Studie zuvor als MBT bezeichnet). Die akustische Stimulation erfolgt über kabellose Kopfhörer, und die elektrische Stimulation wird über eine Elektrodenanordnung mit 32 Stellen an der anterior-dorsalen Oberfläche der Zunge durchgeführt. Beide Stimulationsmethoden werden über einen batteriebetriebenen Controller gesteuert. Die bimodale Stimulation aktiviert auditorische und somatosensorische Bahnen sowie konvergierende Zentren in auditorischen, limbischen und aufmerksamkeitsbezogenen Hirnregionen, die bei Tinnitus eine Rolle spielen. (b) Zeitlicher Verlauf von vier Behandlungsarmen mit unterschiedlichen Stimulationsparametern im Laufe der Zeit (siehe ergänzende Tabelle S1 für eine detaillierte Beschreibung). Arm 1 und Arm 2 sind für die Analysen des primären Endpunkts eingeschlossen. Arm 3 und Arm 4 werden für zusätzliche Analysen herangezogen. Die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit des Geräts wurde bei Zwischen- und Abschlussvisiten durchgeführt, wobei Nachuntersuchungen nach der Behandlung in den Wochen 18, 38 und 64 nach der Aufnahme in die Studie geplant waren.*

Die TENT-A2-Studie wurde statistisch ausgewertet (Arm 1 und Arm 2 in Abb. 1b), um die erste Frage zu prüfen, ob die Breitband-Rauschkomponente des Schallreizes für den therapeutischen Nutzen am 6-Wochen-Endpunkt notwendig war. Der Rauschparameter war in den Parametereinstellungen für Arm 1 vorhanden und für Arm 2 nicht vorhanden (siehe ergänzende Tabelle S1 für eine Beschreibung der Parametereinstellungen). Eine zusätzliche Analyse bewertete die zweite Frage nach der Auswirkung der Anpassung der Ton- und Zungenstimulusparameter bei der 6-wöchigen (Zwischen-)Untersuchung. In Arm 1 wurden die Präsentation des reinen Tons und die Stimulation der Zunge nicht mehr synchron, sondern mit einer unterschiedlichen Verzögerung zwischen den Stimuli durchgeführt, wobei die Position der Stimulation auf der Zunge für alle Stimuli randomisiert wurde (d. h. PS1-PS4). In Arm 2 änderte sich der akustische Stimulus von reinen Tonstimuli zu Geräuschbursts mit einer anderen Bandbreite an Interstimulusverzögerungen (d. h. PS6 bis PS10). Vergleiche zu mehreren in Abb. 1b dargestellten Zeitpunkten, einschließlich der Nachuntersuchungen, wurden explorativen Analysen zugeordnet.

Das Studiendesign umfasste auch zwei Sondierungsarme (Arm 3 und Arm 4), um den Beitrag verschiedener Klang- und Zungenstimuluskomponenten zu den therapeutischen Ergebnissen zu untersuchen, ohne dass eine Hypothesenprüfung erwartet wurde. In Arm 3 wurde in der ersten 6-wöchigen Phase die Wirksamkeit eines Stimulationsregimes mit vier gleichzeitigen Tönen anstelle von Einzel- oder Doppeltönen wie in den anderen Armen untersucht. In Arm 4 umfasste der erste 6-

Wochen-Zeitraum eine reine Klangbedingung (ohne Zungenstimulation), nach der die Zungenstimulation bei der Zwischenvisite hinzugefügt wurde. Weitere Einzelheiten und Begründungen für die in den einzelnen Gruppen verwendeten Parametereinstellungen finden sich in einem bereits veröffentlichten Protokollpapier mit einer Zusammenfassung der Parametereinstellungen in der ergänzenden Tabelle S1.

Der klinische Standort für die Studie war die Wellcome Trust-HRB Clinical Research Facility am St. James's Hospital in Dublin, Irland. Das Studienprotokoll wurde von den Forschungsethikkommissionen des Tallaght University Hospital – St James's Hospital unabhängig geprüft und genehmigt (Referenz: 2018-03-List-9). Die Studie wurde bei clinicaltrials.gov (NCT03530306) registriert. Alle Methoden wurden in Übereinstimmung mit den einschlägigen Richtlinien und Vorschriften durchgeführt. Die Teilnehmer, die in die Studie aufgenommen wurden, erhielten das Lenire-Gerät und wurden angewiesen, es 12 Wochen lang eine Stunde pro Tag zu benutzen, mit drei Nachuntersuchungen bis zu 12 Monaten nach Ende der Behandlung (Abb. 1b). Wie in der TENT-A1-Studie wurden auch in der TENT-A2-Studie THI und TFI für die Ergebnismessung verwendet. Die Ergebnisse zur Sicherheit, Akzeptanz und Wirksamkeit des Lenire-Geräts für die gesamte Teilnehmerkohorte werden in diesem Papier vorgestellt. Weitere geplante Analysen von Untergruppen, darunter Patienten mit komorbider Hyperakusis und Gruppen mit hohem Tinnitus-Symptomschweregrad, sowie zusätzliche explorative Untersuchungen verschiedener Arten von Tinnitus-Ergebnismessungen werden in einer späteren Veröffentlichung vorgestellt. Weitere Einzelheiten über das Studiendesign und den Analyseplan sind in einem bereits veröffentlichten Protokollpapier enthalten.

Ergebnisse

***Merkmale und Zusammenfassung der Studienteilnehmer**. Die Studienteilnehmer wurden über Radiowerbung für die klinische Studie rekrutiert und zu einer Online-Zulassungsprüfung weitergeleitet. Die Eignung wurde zunächst anhand einer Reihe allgemeiner Fragen zur Vorauswahl geprüft, um die große Zahl der Kandidaten, die voraussichtlich auf die Werbung reagieren würden, zu bewältigen. Von diesen potenziellen Teilnehmern unterzeichneten 462 eine Einverständniserklärung und nahmen an einem klinischen Screening teil. Auf der Grundlage der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 194 Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip in die vier Behandlungsgruppen eingeteilt (Abb. 2). Zwei dieser Personen nahmen nicht an der Aufnahmeuntersuchung teil, während ein Teilnehmer bei der Aufnahmeuntersuchung vor der Übergabe des Geräts von den Studienleitern zurückgezogen wurde, so dass insgesamt 191 Personen die Aufnahme und Anpassung des Geräts abgeschlossen haben.*

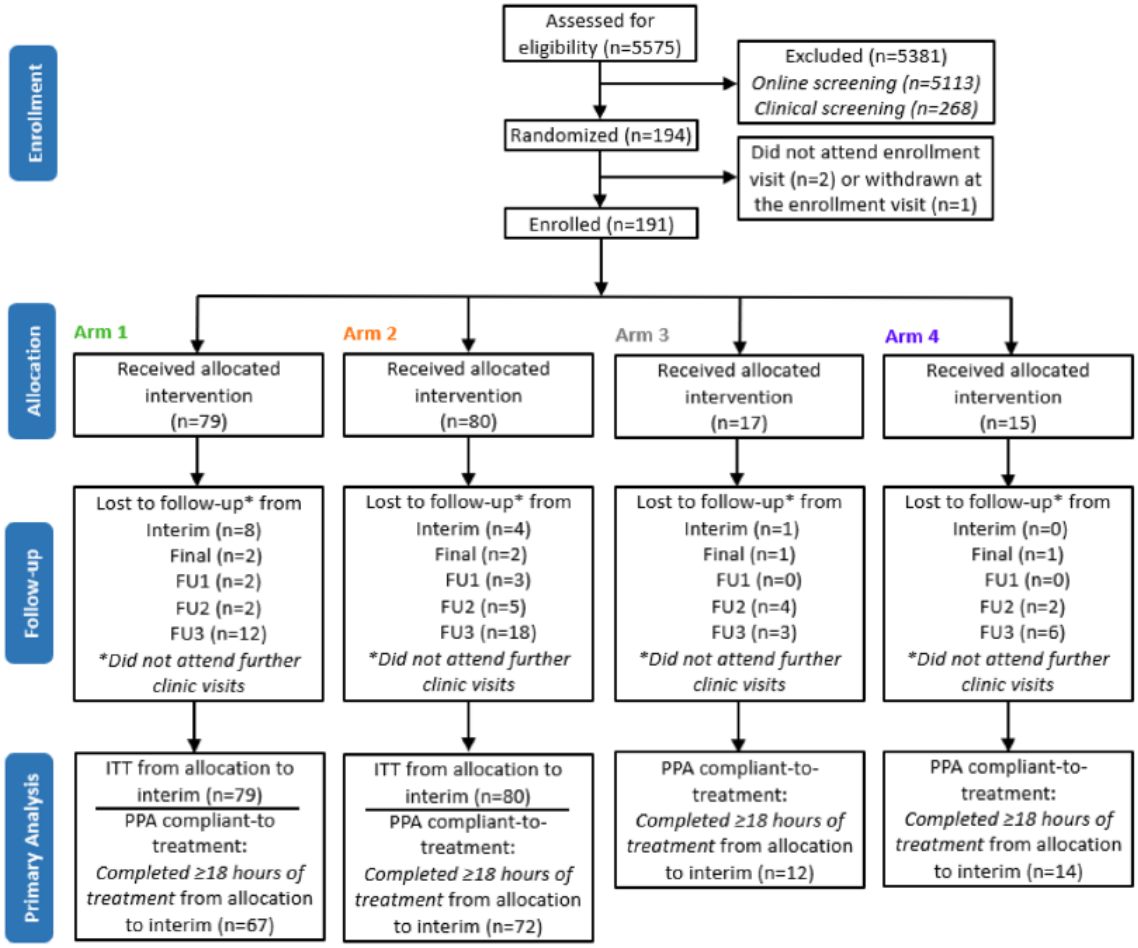

***Abbildung 2**. Flussdiagramm der Teilnehmer. Für die Analysen des primären Endpunkts wurden Vergleiche innerhalb eines Arms vom Beginn der Behandlung bis zur 6-Wochen-Bewertung für THI und TFI mit einer Per-Protocol-Analyse (PPA) für diejenigen durchgeführt, die die Behandlung einhielten (mindestens 18 Stunden Gerätenutzung während des 6-wöchigen Behandlungszeitraums). Nur Arm 1 wurde für die Analysen des primären Endpunkts innerhalb des Arms berücksichtigt, während die anderen Arme als zusätzliche Analysen einbezogen wurden. Der Vergleich zwischen den Studienarmen wurde nur zwischen Arm 1 und Arm 2 für die Analysen des primären Endpunkts hinsichtlich der Veränderungen der THI-Werte vom Beginn der Behandlung bis zur 6-Wochen-Bewertung unter Verwendung von Intention-to-Treat (ITT) mit Imputation für fehlende Werte durchgeführt (siehe Methoden). Zusätzliche explorative Analysen für THI und TFI wurden zu anderen Zeitpunkten während der Behandlung und bis zu Woche 64 (12 Monate nach der Behandlung) durchgeführt, die in diesem Dokument vorgestellt werden, wobei Angaben zur Compliance und zur Teilnehmerzahl gemacht werden, wo dies für diese Analysen angemessen ist. Die Follow-up-Besuche (FU) sind in Abb. 1 dargestellt.*

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Arm 1 und Arm 2 (P> 0,05; relevant für die Analyse des primären Endpunkts) in Bezug auf verschiedene Merkmale und Stratifikationskategorien. Die Verbleibquote der Teilnehmer war hoch: 89,9 % bzw. 95,0 % der eingeschlossenen Teilnehmer kehrten zur 6-wöchigen (Zwischen-)Untersuchung in Arm 1 bzw. Arm

2 zurück. In allen vier Studienarmen gab es auch eine hohe Verbleibquote von 93,2 % bei der 6-Wochen-Visite und 90,6 % bei der 12-Wochen-Visite, als die Behandlung beendet wurde. Die hohe Verbleibquote in dieser Studie steht im Einklang mit der hohen Therapietreue bei den 6- und 12-wöchigen Untersuchungen von 86,4 % bzw. 83,8 % (ergänzende Abb. S2). Die Therapietreue nach 6 Wochen wurde definiert als eine Nutzung des Geräts von mindestens 18 Stunden in den ersten 6 Wochen der Behandlung, während die Therapietreue nach 12 Wochen als eine Nutzung des Geräts von mindestens 36 Stunden während der 12 Wochen der Behandlung definiert wurde; diese Kriterien basierten auf den Ergebnissen einer früheren groß angelegten Studie zur Tinnitus-Behandlung mit dem Lenire-Gerät. Das Gerät protokollierte die Uhrzeit und das Datum der täglichen Nutzung durch jeden Teilnehmer. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Compliance-Rate oder der Anzahl der Teilnehmer zwischen Arm 1 und Arm 2, die für die Analyse des primären Endpunkts relevant sind (P > 0,05). Die Teilnehmer nahmen an den vorgesehenen Terminen während des Behandlungszeitraums sowie an der 12-monatigen Nachuntersuchung (Woche 64) teil, wie in der ergänzenden Abbildung S3 dargestellt. Aufgrund von Terminkonflikten verzögerte sich der Besuch in Woche 18 (6-wöchige Nachuntersuchung) im Durchschnitt um eine Woche, und der Besuch in Woche 38 (6-monatige Nachuntersuchung) wurde im Durchschnitt um drei Wochen vorgezogen. Diese Verschiebungen der Nachuntersuchungstermine hatten keinen Einfluss auf die primären Endpunktanalysen der Studie, die nur auf den ersten 6 Wochen der Behandlung basierten.

Characteristics	Units	Full cohort	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	P-value
Total participants enrolled (device fitted)	# Participants	191	79	80	17	15	1.000
Gender: male	# Participants (% enrolled)	128	54 (68.4%)	58 (72.5%)	8 (47.1%)	8 (53.3%)	0.894
Gender: female	# Participants (% enrolled)	63	25 (31.6%)	22 (27.5%)	9 (52.9%)	7 (46.7%)	0.838
Age at screening	Years [mean (SD)]	50.3 (10.7)	51.7 (10.1)	49.0 (11.0)	49.5 (10.2)	50.9 (13.0)	0.122
Tinnitus duration at screening	Years [mean (SD)]	4.1 (2.8)	3.9 (2.7)	4.3 (3.0)	5.3 (3.0)	3.3 (2.6)	0.418
THI at screening	Points [mean (SD)]	54.4 (13.7)	54.8 (13.9)	53.9 (12.9)	50.7 (10.3)	59.1 (18.8)	0.695
Mean hearing loss (0.25-8kHz) at screening	dB HL [mean (SD)]	21.4 (11.2)	21.5 (10.9)	22.2 (11.0)	18.0 (10.2)	21.3 (15.2)	0.699
Attended interim visit	# Participants (% of enrolled)	178 (93.2%)	71 (89.9%)	76 (95.0%)	16 (94.1%)	15 (100.0%)	0.816
Attended final visit	# Participants (% of enrolled)	173 (90.6%)	70 (88.6%)	74 (92.5%)	15 (88.2%)	14 (93.3%)	0.906
Attended FU1 visit	# Participants (% of enrolled)	165 (86.4%)	66 (83.5%)	70 (87.5%)	15 (88.2%)	14 (93.3%)	0.903
Attended FU2 visit	# Participants (% of enrolled)	150 (78.3%)	64 (81.0%)	65 (81.3%)	9 (52.9%)	12 (80.0%)	1.000
Attended FU3 visit	# Participants (% of enrolled)	116 (60.7%)	54 (68.4%)	48 (60.0%)	8 (47.1%)	6 (40.0%)	0.779
Stratification							
Hyperacusis (LDL < 70dB SL at 500Hz)	# Participants (% of enrolled)	61 (31.9%)	25 (31.7%)	25 (31.3%)	5 (29.4%)	6 (40.0%)	1.000
Hyperacusis (LDL < 60dB SL at 500Hz)	# Participants (% of enrolled)	23 (12.0%)	10 (12.7%)	10 (12.5%)	1 (5.9%)	2 (13.3%)	1.000
High THI (THI > 56 points)	# Participants (% of enrolled)	72 (37.7%)	30 (38.0%)	30 (37.5%)	5 (29.4%)	7 (46.7%)	1.000
Unilateral tinnitus	# Participants (% of enrolled)	51 (26.7%)	20 (25.3%)	23 (28.8%)	4 (23.5%)	4 (26.7%)	0.831

Tabelle 1. Merkmale der eingeschriebenen Teilnehmer in jedem Arm mit Schlüsselnummern für jede Visite. dB HL, Dezibel-Hörpegel; dB SL, Dezibel-Empfindungspegel (entspricht dB HL minus Hörschwellenpegel des Schallreizes); FU, Nachuntersuchung; LDL, Lautheits-Unbehaglichkeitspegel. Eine Beschreibung der Stratifikationskategorien findet sich in den Methoden. P-Werte wurden für den Vergleich von Arm 1 und Arm 2 (d. h. die Arme, die für die primären Endpunktanalysen verwendet wurden) unter Verwendung des exakten Tests von Fisher für Zählvariablen oder einer linearen Regression für kontinuierliche Variablen berechnet. Die Teilnehmer wurden anhand der Hyperakusis-Stufe, des Schweregrads der THI und des Vorhandenseins eines einseitigen Tinnitus in verschiedene Arme stratifiziert.

Eine Breitband-Hintergrundstimulation ist nicht erforderlich, um eine bimodale Behandlungswirksamkeit zu erreichen. In Arm 1 wurde PS1 während der ersten 6 Wochen der Behandlung verabreicht. PS1 bestand aus reinen Tonstößen, die zeitlich und räumlich mit elektrischen Impulsen synchronisiert waren, die an verschiedenen Stellen der Zungenoberfläche dargeboten wurden, zusammen mit Breitband-Hintergrundrauschen. PS6 in Arm 2 bestand nur aus reinen Tonimpulsen, gepaart mit räumlich randomisierter Zungenstimulation mit variierenden Interstimulusverzögerungen (700-800 ms) und ohne Hintergrundrauschen. In der vorangegangenen TENT-A1-Studie konnten wir beobachten, dass sowohl ein synchronisiertes Klang- und Zungenstimulationsparadigma als auch ein räumlich-zeitlich variierendes Klang- und Zungenstimulationsparadigma signifikante Verbesserungen der Tinnitus-Symptome erzielten, wenn Breitbandrauschen hinzukam, und es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Paradigmen. Daher wurden beide Arten von Stimulationsparadigmen in diese TENT-A2-Studie aufgenommen, mit der Ausnahme, dass Arm 2 kein Breitbandrauschen beinhaltete. Sowohl die Schall- als auch die Zungenreize wurden mit überschwelligen Intensitäten dargeboten. Eine Beschreibung der in Arm 1 und Arm 2 verwendeten Parametereinstellungen ist in der ergänzenden Tabelle S1 zu finden.

Bei der 6-Wochen-Bewertung zeigten Arm 1 und Arm 2 eine hochsignifikante Verringerung der THI- und TFI-Werte im Vergleich zu den Ausgangswerten (Abb. 3; P < 0,0001, gepaarte zweiseitige t-Tests; bereinigtes Signifikanzniveau für Mehrfachvergleiche ist 0,0025, beschrieben in Conlon et al.). Diese Verbesserungen des Schweregrads der Tinnitus-Symptome entsprechen einer durchschnittlichen Verringerung des THI-Scores um 12,9 bzw. 11,5 Punkte für Arm 1 und Arm 2 und des TFI-Scores um 11,6 bzw. 11,7 Punkte (Abb. 3). Für Cohen's d zeigte Arm 1 eine Effektgröße (mit Konfidenzintervall, CI) von - 0,8 [95 % CI: - 1,0, - 0,6] für THI und - 0,6 [95 % CI: - 0,7, - 0,4] für TFI, während Arm 2 eine Effektgröße von - 0,8 [95 % CI: - 1,0, - 0,6] für THI und - 0,7 [95 % CI: - 0,9, - 0,5] für TFI aufwies. Ein d-Wert von 0,5 gilt als mäßige Effektgröße, während ein d-Wert von 0,8 als große Effektgröße angesehen wird, was darauf hindeutet, dass die bimodale Stimulation eine mäßige bis große Verringerung des Schweregrads der Tinnitus-Symptome innerhalb eines 6-wöchigen Behandlungszeitraums bewirkt. Obwohl die primären Endpunkte in dieser Studie innerhalb eines Arms erreicht wurden, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Arm 1 und Arm 2 (P > 0,0275; bereinigtes Signifikanzniveau für Mehrfachvergleiche, beschrieben in Conlon et al.). Obwohl dieser Nullunterschied nicht aufzeigt, welche Parametereinstellung überlegen ist (d. h. Arm 1 gegenüber Arm 2), bestätigen die Ergebnisse innerhalb des Arms, dass die Breitband-Hintergrundgeräuschkomponente nicht notwendig ist, um eine signifikante Verringerung der Tinnitus-Symptomschwere mit bimodaler Stimulation zu erreichen. Wie in der

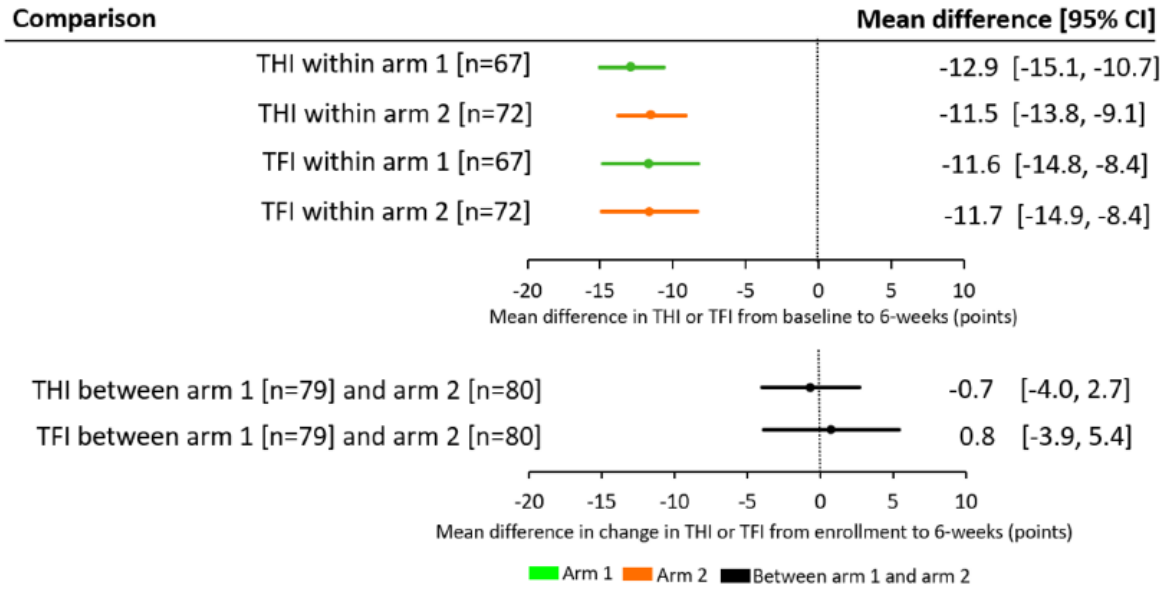

***Abbildung 3**. Analysen innerhalb des Arms und zwischen den Armen für die primären Endpunkte nach 6 Wochen. Die mittleren Unterschiede in den THI- und TFI-Scores zwischen den Teilnehmern für Arm 1 und Arm 2 vom Ausgangswert bis zur 6-wöchigen Bewertung für die Fälle innerhalb des Arms bzw. die mittleren Unterschiede zwischen Arm 1 und Arm 2 für die Veränderung der Scores von der Einschreibung bis zur 6-wöchigen Bewertung für die Fälle zwischen den Armen sind mit dem ± 95 %-CI aufgetragen. Die Analysen innerhalb der Studienarme basierten auf einer Per-Protocol-Analyse, die behandlungskonforme Teilnehmer (> 18 Stunden Behandlung nach 6 Wochen) mit Baseline- und 6-Wochen-Scores einschloss. Der Ausgangswert entspricht dem Durchschnitt der Werte beim Screening und bei der Aufnahme in die Studie. Die Analysen innerhalb der Behandlungsarme 1 und 2 ergaben eine hochgradig statistisch signifikante Verringerung der THI- und TFI-Werte (d. h. eine Verbesserung des Schweregrads der Tinnitus-Symptome) auf der Grundlage von gepaarten zweiseitigen t-Tests (P < 0,0001; 95 % CI überschneidet sich nicht mit der vertikalen Linie bei null). Die Analysen zwischen den Studienarmen wurden anhand einer Intention-to-Treat-Analyse mit Änderungen der THI- oder TFI-Werte von der Aufnahme bis zur 6-Wochen-Bewertung durchgeführt und mit multipler Regression unter Verwendung der Aufnahmeergebnisse als Kovariate getestet. Fehlende Daten wurden mit Hilfe der Markov-Chain-Monte-Carlo-Mehrfach-Imputationsmethode korrigiert (weitere Einzelheiten finden sich in den Methoden), was zu n-Werten führt, die mit den eingeschriebenen Zahlen für jeden Arm übereinstimmen. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Arm 1 und Arm 2 (P > 0,05; 95% CI kreuzt vertikale Linie bei null). Beachten Sie, dass die Analysen des primären Endpunkts die Veränderungen innerhalb des Arms für THI und TFI für Arm 1 und die Unterschiede zwischen den Armen für Arm 1 und Arm 2 nur für THI umfassten, dass jedoch die anderen Vergleiche innerhalb des Arms und zwischen den Armen in dieser Abbildung der Vollständigkeit halber dargestellt sind. Parametereinstellungen (siehe ergänzende Tabelle S1 für Details): Arm 1-PS1 (synchronisierte bimodale Stimulation, enthält reine Töne und Hintergrundgeräuschreize); Arm 2-PS6 (enthält nur reine Töne ohne Hintergrundgeräuschreize und mit variierten Interstimulusverzögerungen im Bereich von 700-800 ms).*

Bei der vorangegangenen TENT-A1-Studie reichten synchrone bimodale Stimulationen oder Stimulationen mit einer Verzögerung von mehreren hundert Millisekunden zwischen den Reizen sowie verschiedene Ton-Zungen-Mapping-Strategien aus, um eine signifikante Verringerung des Schweregrads der Tinnitus-Symptome zu erreichen.

Der therapeutische Nutzen wird durch die Anpassung der Parametereinstellungen verstärkt und bleibt langfristig erhalten*. Die Studie wurde so konzipiert, dass die Veränderungen der Tinnitus-Symptome zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung und bis zu 12 Monate nach Ende der Behandlung erfasst wurden. Wie Abb. 4 zeigt, kam es in den ersten sechs Behandlungswochen zu einem starken Rückgang der Tinnitus-Symptome, der sich in den zweiten sechs Behandlungswochen weiter verringerte, nachdem die Stimulationseinstellung in Arm 1 von PS1 auf PS4 und in Arm 2 von PS6 auf PS10 geändert worden war (Abb. 4). Dieses Muster des Behandlungsergebnisses unterscheidet sich von der früheren TENT-A1-Studie, in der die Verbesserungen während der zweiten sechs Wochen der Behandlung abnahmen, wenn die gleiche Stimulationseinstellung während des gesamten 12-wöchigen Behandlungszeitraums verwendet wurde. Wie Abb. 5 weiter zeigt, kam es bei einer Anpassung der Stimulationseinstellung in der Mitte des Behandlungszeitraums zu einer signifikanten Verringerung der THI- und TFI-Werte in den ersten sechs Behandlungswochen und auch in den zweiten sechs Behandlungswochen. In der vorangegangenen TENT-A1-Studie wurde während der zweiten 6 Wochen der Behandlung keine signifikante Verringerung der THI- oder TFI-Werte beobachtet (ergänzende Abb. S4). Diese gegensätzlichen Ergebnisse wurden durchweg in den einzelnen Behandlungsarmen beobachtet (ergänzende Abbildungen S5 und S6). Am Ende des 12-wöchigen Behandlungszeitraums der TENT-A2-Studie ergab sich in beiden Studienarmen eine durchschnittliche Verringerung des THI um 18,5 Punkte und des TFI um 15,3 Punkte im Vergleich zu den Ausgangswerten. Die Verbesserungen des Schweregrads der Tinnitus-Symptome hielten auch 12 Monate nach Beendigung der Behandlung an, was zu einem durchschnittlichen langfristigen Rückgang von 20,2 Punkten für THI und 17,3 Punkten für TFI führte. In der TENT-A1-Studie (siehe Abb. 5 in dieser Studie) wurde in allen Studienarmen eine durchschnittliche Verringerung der THI um 12,6 Punkte und der TFI um 12,0 Punkte festgestellt, wobei die langfristige Verringerung der THI um 12,8 Punkte und der TFI um 14,4 Punkte geringer ausfiel als die in der TENT-A2-Studie beobachteten Verbesserungen.*

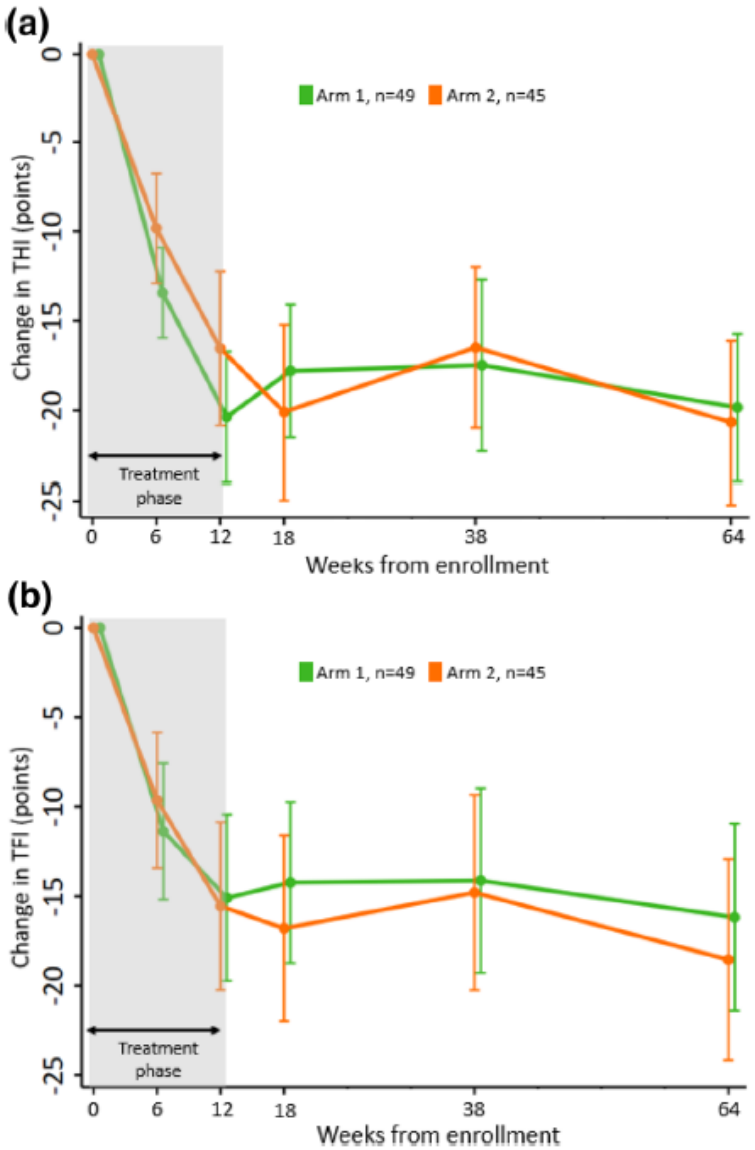

***Abbildung 4**. Langfristige klinische Wirksamkeit der bimodalen Neuromodulation. Dargestellt sind die Veränderungen des THI-Scores (a) oder des TFI-Scores (b) vom Ausgangswert zu den verschiedenen Zeitpunkten bis zur 12-monatigen Nachuntersuchung (Woche 64) für Teilnehmer, die die Behandlung einhielten (> 18 Stunden Behandlung bei der Zwischenuntersuchung und > 36 Stunden Behandlung bei der Abschlussuntersuchung) und an allen Untersuchungen teilnahmen. Die mittleren Veränderungswerte und 95 %-CI sind für jede Gruppe dargestellt. Alle Datenpunkte mit CI liegen deutlich unter der Nulllinie, was belegt, dass die bimodale Neuromodulation mit Schall- und Zungenstimulation eine signifikante Verringerung der Tinnitus-Symptome bewirkt, die auch 12 Monate nach Behandlungsende anhält. Zur besseren Veranschaulichung wurden die Datenpunkte und Fehlerbalken zeitlich verschoben.*

Verschiedene bimodale Parametereinstellungen verbessern die Tinnitus-Symptome im Laufe der Zeit. *Für die primären Endpunkte wurden Vergleiche der Veränderungen von THI und TFI innerhalb*

des Arms und zwischen den Armen für Arm 1 und Arm 2 durchgeführt. Aus diesen Analysen ging hervor, dass signifikante therapeutische Effekte erzielt werden können, wenn die bimodale Neuromodulation mit Zungenstimulation in Kombination mit reinen Tönen (d. h. ohne Hintergrundgeräusch) und mit unterschiedlichen Verzögerungen zwischen den Stimuli von bis zu 800 ms durchgeführt wird. Auch eine feste räumliche Zuordnung von Ton zu Zunge war für die Verbesserung der Tinnitus-Symptome mit bimodaler Neuromodulation nicht wesentlich.

Durch die Aufnahme von zwei Versuchsarmen (Arm 3 und Arm 4) in das Studiendesign konnten zwei zusätzliche Fragen zur therapeutischen Wirksamkeit verschiedener Stimulationsparameter weiter untersucht werden. Die erste untersuchte, ob gleichzeitig dargebotene Töne ausreichen, um therapeutische Effekte zu erzielen. In der ersten Hälfte des 12-wöchigen Behandlungszeitraums wurde in Arm 3 PS7 verwendet, das aus vier unharmonischen Tönen bestand und nicht wie in den anderen Armen aus einem einzigen oder harmonisch verbundenen Doppelton. In der zweiten Frage wurde der Einfluss der Zungenstimulationskomponente auf die Wirksamkeit der Behandlung untersucht. Arm 4 umfasste die PS9-Parametereinstellung, die nur die in Arm 2 vorgestellte Klangkomponente von PS6 enthielt und die Zungenstimulation ausschloss. Diese Sondierungsarme dienen der Identifizierung interessanter Forschungshypothesen, die in zukünftigen Studien getestet werden sollen.

In Abbildung 6 sind die Veränderungen der THI- und TFI-Werte innerhalb eines Arms vom Ausgangswert bis zur 6-Wochen-Bewertung für alle vier Arme dargestellt. Die Daten von Arm 1 und Arm 2 aus Abb. 3 sind erneut enthalten, um einen visuellen Vergleich der Ergebnisse über die verschiedenen Parametereinstellungen hinweg zu ermöglichen. Interessanterweise zeigte PS7 in Arm 3 variable Auswirkungen auf die Tinnitus-Symptome (d. h., dargestellt durch die breiten 95 %-CI-Balken in Abb. 6a); diese breiteren CIs können jedoch auf die kleinere Stichprobengröße in Arm 3 im Vergleich zu den anderen Armen zurückzuführen sein, was in einer größeren zukünftigen Studie bestätigt werden muss. Die THI- und TFI-Werte für jeden Teilnehmer und für jede Gruppe sind in der ergänzenden Abb. S7 dargestellt. Eine weitere interessante Beobachtung aus Abb. 6a ist, dass die Gruppe 4, in der nur die Klangstimulation durchgeführt wird, eine geringe bis mäßige Verbesserung der Tinnitus-Symptome mit einer durchschnittlichen Reduktion von 8,0 Punkten für THI und 5,5 Punkten für TFI erzielt (kleine Cohen's d-Effektgrößen von - 0,2 bis - 0,4).

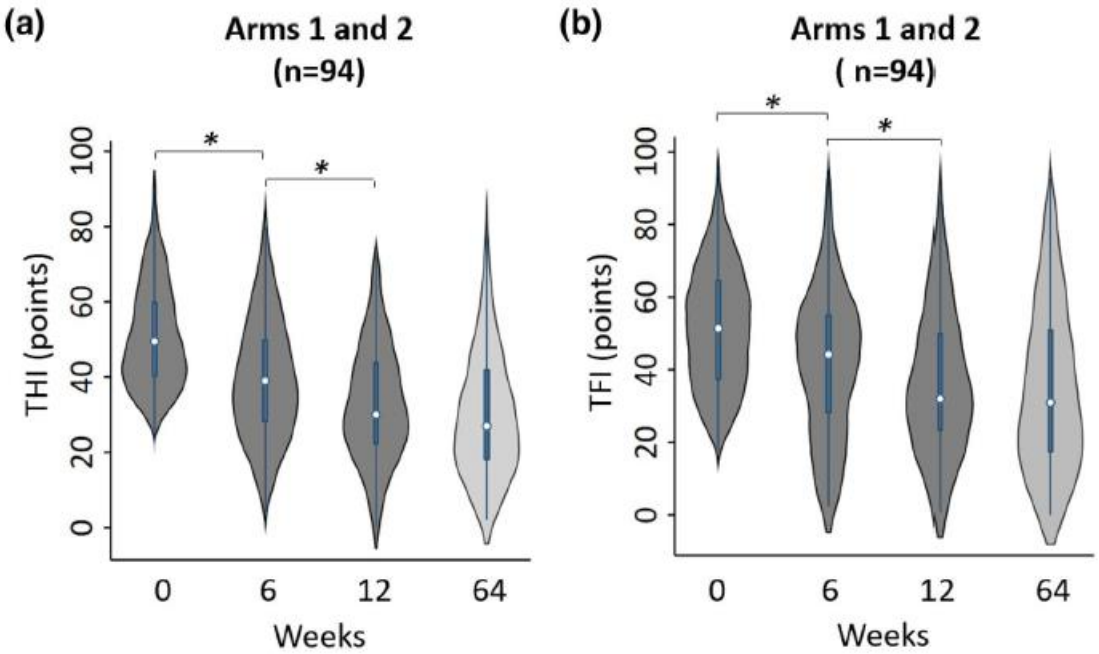

***Abbildung 5**. Zusätzliche Verringerung der Tinnitus-Symptome durch Anpassung der Parametereinstellungen in der Mitte der Behandlungszeit. Absolute THI- oder TFI-Werte (Verteilung der Werte als Violin-Plots) werden zu verschiedenen Zeitpunkten während des Behandlungszeitraums in Woche 0 (Ausgangswert), Woche 6 (Zwischenzeit), Woche 12 (Abschluss) und Woche 64 (12-monatige Nachbehandlung) für gepoolte Daten in Arm 1 und Arm 2 für THI (a) und TFI (b) dargestellt. Die Daten sind für Teilnehmer enthalten, die die Behandlung einhielten (> 18 Stunden Behandlung in der Zwischenzeit und > 36 Stunden Behandlung in der Endphase) und entsprechen den in Abb. 4 gezeigten Daten. In der ersten und zweiten 6-Wochen-Periode wurden unterschiedliche Stimuluskombinationen eingesetzt. Die Sternchen stehen für signifikante Verringerungen der THI- oder TFI-Werte auf der Grundlage eines Wilcoxon Signed-Rank-Tests (P < 0,05). Signifikante P-Werte, die mehrere Vergleiche auf der Grundlage der Bonferroni-Korrektur berücksichtigen, sind in jedem Diagramm von links nach rechts mit Sternchen gekennzeichnet: (a) P < 0,00001,*
P < 0,00001; (b) P < 0,00001, P = 0,0047.

Dies steht im Gegensatz zu der größeren mittleren Reduktion von etwa 12 Punkten für THI und etwa 12 Punkten für TFI in Arm 1 und Arm 2 mit bimodaler Stimulation (Cohen's d von - 0,6 bis - 0,8, was mäßigen bis großen Effektgrößen entspricht). Diese ersten Daten belegen, dass die Kombination von Zungenstimulation und Schall einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen bei Tinnitus bewirken kann.

Wie bei Arm 1 und Arm 2 wurde auch bei Arm 3 und Arm 4 die Stimulationseinstellung zwischen der ersten und zweiten Hälfte des 12-wöchigen Behandlungszeitraums geändert. In Arm 3 führte der Wechsel von PS7 zu PS4 nicht zu einer Verringerung der in den ersten sechs Behandlungswochen beobachteten Ergebnisvariabilität, jedoch zu einer weiteren Verringerung der mittleren THI- und TFI-Scores (etwa - 11 Punkte auf etwa - 16 Punkte; Abb. 6b). In Arm 4 führte die 6-wöchige reine Klangstimulation im Anschluss an die 6-wöchige bimodale Stimulation (PS9 bis PS6) zu einer gleichwertigen Verbesserung nach 12 Wochen wie in den anderen Armen (- 21,2 Punkte für THI und

- 16,9 Punkte für TFI). Insbesondere die zusätzliche Stimulation mit der Zunge zur akustischen Stimulation führte zu erheblichen Verbesserungen von Cohen's d von - 0,4 auf - 1,0 für THI und - 0,2 auf - 0,6 für TFI (Abb. 6). Abbildung 7 zeigt darüber hinaus signifikante Verbesserungen der THI oder TFI zwischen den Zwischen- und Abschlussbesuchen nach Hinzufügen der Zungenstimulation zur Schallstimulation innerhalb des Arms. Diese vorläufigen Ergebnisse unterstützen die kritische Bedeutung der Kombination von Zungenstimulation mit Schall in der bimodalen Stimulation, um einen zusätzlichen Nutzen bei Tinnitus zu erzielen, der in einer weiterführenden Bestätigungsstudie validiert werden kann.

Die individuellen THI- und TFI-Werte für jeden Teilnehmer in allen vier Gruppen sind in der ergänzenden Abbildung S8 dargestellt und stimmen mit den Ergebnissen und Interpretationen in Abbildung 6b überein. In allen Gruppen und am Ende der Behandlung lagen die Cohen's d-Effektgrößen zwischen - 1,0 und - 1,4 für THI und - 0,6 und - 1,0 für TFI (siehe Abb. 6b). Darüber hinaus hatten 95,0 % der Teilnehmer, die die Behandlung einhielten (n = 160), eine Verbesserung des THI-Wertes und 84,4 % der Teilnehmer, die die Behandlung einhielten (n = 160), eine Verbesserung des TFI-Wertes am Ende der Behandlung (Abb. 8a,b). Dieser hohe Prozentsatz an Respondern blieb auch 12 Monate nach Ende der Behandlung bestehen, wobei 91,0 % bzw. 84,7 % Verbesserungen bei THI und TFI aufwiesen (Abb. 8c,d; n = 111). Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass verschiedene bimodale Stimuluskomponenten und Parameter, die im Laufe der Zeit angepasst werden, signifikante und langfristige Verbesserungen der Tinnitus-Symptome bei einem großen Prozentsatz der behandlungswilligen Teilnehmer mit dem Lenire-Neuromodulationsgerät erzielen.

Die Lenire-Behandlung erreicht ein starkes Nutzen-Risiko-Profil und eine hohe Akzeptanz des Geräts. *Ein Auftragsforschungsinstitut (Covance by Labcorp, Durham, NC, USA) unterstützte den Abschluss der TENT-A2-Studie. Die Art und Schwere des unerwünschten Ereignisses, der Zusammenhang mit dem Studiengerät und die Frage, ob ein unerwünschtes Ereignis zu erwarten war oder nicht, wurden von einem unabhängigen Arzt für Gerätesicherheit, der von Covance by Labcorp angestellt war, mit Unterstützung der Prüfer und des Medical Review Board beurteilt. Ein unerwünschtes Ereignis (AE) oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) wurde gemäß ISO 14155:2011/MEDDEV2.7 klassifiziert und in drei Zusammenhangskategorien eingeteilt: gerätebezogen, wahrscheinlich gerätebezogen und möglicherweise gerätebezogen (Definitionen sind in "Methoden" enthalten).*

In dieser Studie traten keine behandlungsbedingten SAEs auf. In Tabelle 2 sind die SAEs aufgelistet, die in allen Studienarmen potenziell mit der Behandlung zusammenhängen. Insgesamt gab es 156 behandlungsbedingte SAEs, von denen 13 als mit dem Gerät zusammenhängend, 58 als wahrscheinlich mit dem Gerät zusammenhängend und 85 als möglicherweise mit dem Gerät zusammenhängend eingestuft wurden. Von den verschiedenen AEs war die häufigste eine Zunahme der Tinnitus-Symptome, mit insgesamt 79 AEs. Diese Zahl entspricht 71 Einzelpersonen (d. h., ein einzelner Teilnehmer konnte mehr als eine AE für verstärkte Tinnitus-Symptome haben, die in verschiedenen Phasen während und nach der Behandlung auftraten). Tabelle 3 enthält eine weitere Klassifizierung der verstärkten Tinnitus-AEs auf der Grundlage des Behandlungsarms und der Behandlungsphase (basierend auf insgesamt 71 Fällen, die während der Behandlung in den beiden aufgeführten Phasen auftraten). Für den ersten 6-wöchigen Behandlungszeitraum von der Aufnahme bis zur Zwischenuntersuchung gab es keinen signifikanten Unterschied in den Raten für erhöhte Tinnitus-AEs zwischen den Behandlungsarmen (P > 0,05; Fisher's exact test). Auch während der Behandlung von der Zwischen- bis zur Abschlussphase gab es keinen signifikanten

Unterschied zwischen den Gruppen (P > 0,05). Die bimodale Stimulation führte zu keinen nennenswerten Unterschieden in der Häufigkeit erhöhter Tinnitus-AEs im Vergleich zur reinen Schallbedingung (erste Zeile der Daten in Tabelle 3), was darauf hindeutet, dass diese Art von AE eher mit der Schallkomponente als mit der Zungenkomponente zusammenhängt. In einer kürzlich durchgeführten groß angelegten Studie zur Charakterisierung des natürlichen Verlaufs von Tinnitus bei Erwachsenen berichteten 9 % der Teilnehmer (94 von 1039) über eine Verschlechterung ihres Tinnitus24; daher ist ein Teil dieser erhöhten Tinnitus-AEs wahrscheinlich auf eine natürliche Veränderung der Tinnitus-Symptome im Laufe der Zeit zurückzuführen. Eine Zunahme des Tinnitus wurde von den Teilnehmern bei den Compliance-Anrufen oder direkt an das Untersuchungsteam gemeldet, entweder bei einem Klinikbesuch oder zwischen zwei Klinikbesuchen, wenn die Teilnehmer feststellten, dass ihr Tinnitus lauter oder lästiger wurde. Es gab auch mehrere Fälle von verschiedenen Arten von Nebenwirkungen im Mund- oder Zungenbereich. Alle unerwarteten Nebenwirkungen, die nicht in den klinischen Studiendokumenten beschrieben oder aus der früheren TENT-A1-Studie erwartet wurden, sind in Tabelle 4 aufgeführt. Von den 156 behandlungsbedingten SARs konnten 135 AEs bis zum Ende der Studie mit den Teilnehmern geklärt werden. Die verbleibenden 21 AEs betrafen 18 einzelne Personen, von denen 12 während oder am Ende der Studie an den zuständigen Arzt verwiesen wurden. Sechs der 18 Personen konnten während der Studie nicht mehr kontaktiert werden.

Insgesamt erwies sich die Behandlung als sicher und gut verträglich, es traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf und die Teilnehmer waren sehr zufrieden. Ein hoher Prozentsatz der Teilnehmer nutzte das Gerät während der ersten sechs Behandlungswochen mindestens 18 Stunden lang (86,4 % von 191 Teilnehmern in allen Studienarmen) und über den gesamten 12-wöchigen Behandlungszeitraum mindestens 36 Stunden lang (83,8 % von 191 Teilnehmern; ergänzende Abb. S2). Am Ende der Behandlung wurden die Teilnehmer gefragt: „Würden Sie sagen, dass Sie insgesamt von der Verwendung dieses Geräts profitiert haben?“ Von 172 Antworten gaben 70,3 % „Ja“ an (121 Befragte; Abb. 9a). Sie wurden auch gefragt: „Wenn Sie jemanden mit Tinnitus kennen würden, würden Sie ihm empfehlen, diese Behandlung auszuprobieren?“ Von den 172 Antworten gaben 87,8 % „Ja“ an (151 Empfehler; Abb. 9b). Nicht alle 191 Teilnehmer standen für die Beantwortung dieser beiden Fragen zur Verfügung (d. h. keine Antworten von 19 Personen), so dass einige von ihnen möglicherweise nicht von der Behandlung profitiert haben. Selbst wenn man davon ausgeht, dass alle 19 Personen nicht auf die Behandlung ansprachen, würde dieses Worst-Case-Szenario immer noch dazu führen, dass 63,4 % (121 von 191) von der Behandlung profitierten und 79,1 % (151 von 191) eine ausreichend positive Erfahrung mit dem Lenire-Gerät machten, um es anderen Tinnitus-Betroffenen zu empfehlen. Diese hohen Compliance- und Zufriedenheitsraten sprechen im Vergleich zu den gemeldeten Nebenwirkungen für ein starkes Nutzen-Risiko-Profil dieses Medizinprodukts zur Behandlung von Tinnitus.

Diskussion

Die TENT-A2-Studie wurde konzipiert, um die Auswirkungen verschiedener Ton- und Zungenreize auf die Verringerung der Schwere der Tinnitus-Symptome im Laufe der Zeit zu untersuchen. Die Studie war statistisch so ausgelegt, dass zwei Behandlungsarme (Arm 1 und Arm 2) miteinander verglichen werden konnten, um festzustellen, ob das Breitband-Hintergrundrauschen für die bimodale Behandlungswirksamkeit erforderlich war. Ein weiteres Ziel war es, festzustellen, ob eine Anpassung der Parametereinstellungen in der Mitte der 12-wöchigen Behandlung zu einem zusätzlichen therapeutischen Nutzen führen könnte. In der TENT-A2-Studie beobachteten wir in beiden Studienarmen innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der Behandlung eine signifikante Verbesserung der Tinnitus-Symptome. In Arm 1 kam es zu einer mittleren Verringerung der THI- und

TFI-Werte um 12,9 bzw. 11,6 Punkte und in Arm 2 um 11,5 bzw. 11,7 Punkte (Abb. 6a; Cohen's d von - 0,6 bis - 0,8, was mäßigen bis großen Effektgrößen entspricht). Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Ergebnissen zwischen Arm 1 und Arm 2 für THI oder TFI. Obwohl dieser Nullunterschied nicht aufzeigt, welche Parametereinstellung überlegen ist (d. h. Arm 1 gegenüber Arm 2), bestätigen die Ergebnisse innerhalb des Arms, dass die Hintergrundgeräuschkomponente nicht notwendig ist, um eine signifikante Verringerung der Tinnitus-Symptomschwere mit bimodaler Stimulation zu erreichen

.

Eine wichtige Erkenntnis aus der TENT-A2-Studie ist, dass eine Änderung der Parametereinstellungen während der zweiten 6-wöchigen Periode der 12-wöchigen Behandlung, unabhängig von den Stimulusmerkmalen innerhalb der ersten 6 Wochen der Behandlung, signifikant zu zusätzlichen Verbesserungen der Tinnitus-Symptome führt (Abb. 5). Am Ende der Behandlung konnten die Cohen's d-Effektstärken bis zu - 1,4 für THI und - 1,0 für TFI erreichen (Abb. 6b), was als große Effektstärken angesehen wird. Diese Ergebnisse bestätigen, dass eine Anpassung der Parametereinstellungen im Laufe der Zeit einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen bringen kann und neue Möglichkeiten zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse mit dem Lenire Gerät eröffnet. Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse, dass diese verbesserten therapeutischen Vorteile bis zu 12 Monate nach Ende der Behandlung aufrechterhalten werden können (Abb. 8).

Ein weiteres Ziel der TENT-A2-Studie war es, die Ergebnisse der früheren TENT-A1-Studie hinsichtlich Sicherheit, Wirksamkeit, Therapietreue und Patientenzufriedenheit zu reproduzieren. Während die Compliance-Rate für die 12-wöchige Behandlung in beiden Studien mit etwa 84 % ähnlich hoch war, haben wir in dieser TENT-A2-Studie bessere Wirksamkeitswerte als in der früheren TENT-A1-Studie beobachtet. Wir führen dieses Ergebnis auf den zusätzlichen therapeutischen Nutzen zurück, der durch die Anpassung der Parametereinstellungen in der Mitte des Behandlungszeitraums erzielt wurde. Wir glauben, dass diese neue Stimulationsstrategie die in der TENT-A1-Studie beobachteten Gewöhnungseffekte an die Behandlung überwindet, bei denen es in den zweiten 6 Wochen zu abnehmenden Verbesserungen kam, wenn die gleiche Stimulationseinstellung über den gesamten 12-wöchigen Behandlungszeitraum beibehalten wurde. Der durchschnittliche Rückgang der THI- und TFI-Werte lag in der TENT-A2-Studie zwischen 14,2 und 21,2 Punkten, während die THI- und TFI-Werte in der TENT-A1-Studie zwischen 13,2 und 14,6 Punkten lagen. Was den prozentualen Anteil der Responder betrifft, so hatten 95,0 % der Teilnehmer, die die Behandlung einhielten (n = 160), eine Verbesserung der THI-Werte und 84,4 % ...

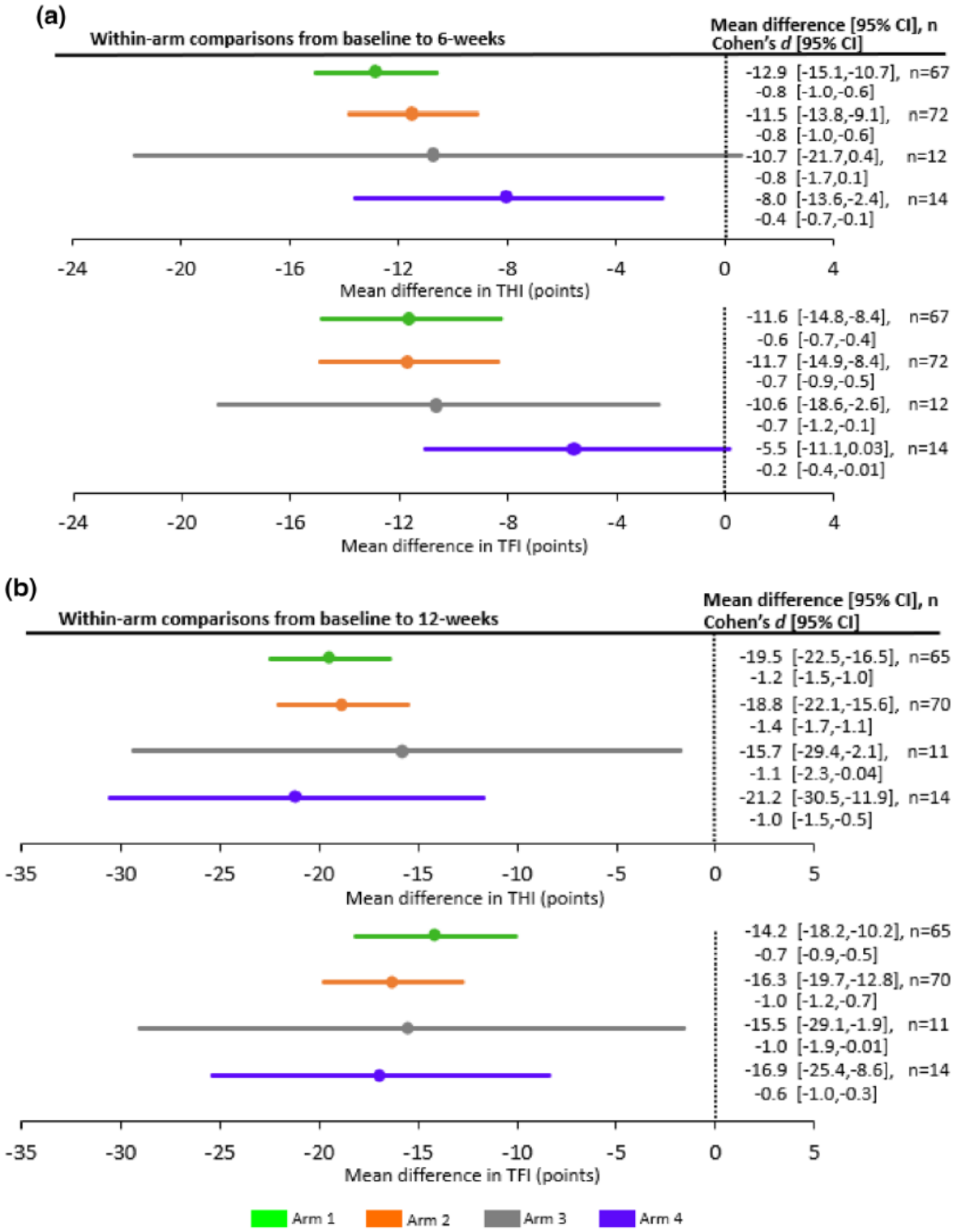

***Abbildung 6**. Analysen innerhalb eines Arms für die vier verschiedenen Arme nach 6 Wochen und nach 12 Wochen. (a) Der mittlere Unterschied im THI- oder TFI-Score zwischen den Teilnehmern jedes Arms vom Ausgangswert bis zur 6-Wochen-Bewertung ist mit dem ± 95 %-CI aufgetragen. Die Analysen innerhalb der Studienarme basierten auf einer Per-Protocol-Analyse, die*

behandlungskonforme Teilnehmer (> 18 Stunden Behandlung nach 6 Wochen) mit Ausgangs- und 6-Wochen-Scores einschloss (beachten Sie, dass der Ausgangsscore dem Durchschnitt der Scores beim Screening und bei der Aufnahme in die Studie entspricht). Analysen innerhalb der Studienarme, mit Ausnahme von Arm 3 für THI und Arm 4 für TFI, zeigten eine statistisch signifikante Verringerung des THI- oder TFI-Scores (d. h. eine Verbesserung des Schweregrads der Tinnitus-Symptome) auf der Grundlage von gepaarten zweiseitigen t-Tests (P < 0,05; 95% CI überschneidet sich nicht mit der vertikalen Linie bei null). Die Cohen's d-Effektgröße und der 95%-CI sind ebenfalls für jeden Arm für THI und TFI aufgeführt. Parametereinstellungen (Einzelheiten siehe ergänzende Tabelle S1): Arm 1-PS1 (synchronisierte bimodale Stimulation, einschließlich reiner Töne und Hintergrundgeräuschstimuli); Arm 2-PS6 (enthält nur reine Töne ohne Hintergrundgeräuschstimuli und mit unterschiedlichen Verzögerungen zwischen den Stimuli im Bereich von 700-800 ms); Arm 3-PS7 (wie PS6, jedoch werden vier Töne gleichzeitig über einen größeren Frequenzbereich dargeboten); Arm 4-PS9 (dieselben Klangstimuli wie in PS6, jedoch keine Zungenstimulation). (b) Ähnlich wie (a), mit dem Unterschied, dass die Daten von der Baseline bis zur 12-Wochen-Bewertung für behandlungskonforme Teilnehmer (> 36 Stunden Behandlung nach 12 Wochen) dargestellt sind. Parametereinstellungen (siehe ergänzende Tabelle S1 für Details): Arm 1-PS1 geändert auf PS4 (enthält reine Töne und Hintergrundgeräuschreize und mit unterschiedlichen Interstimulusverzögerungen im Bereich von 0-30 ms); Arm 2-PS6 geändert auf PS10 (enthält nur Breitbandgeräuschreize ohne reine Töne und mit unterschiedlichen Interstimulusverzögerungen im Bereich von 0-30 ms); Arm 3-PS7 geändert in PS4 (enthält reine Töne und Hintergrundgeräuschstimuli mit unterschiedlichen Verzögerungen zwischen den Reizen im Bereich von 0-30 ms); Arm 4-PS9 geändert in PS6 (dieselben Klangstimuli wie PS9 mit zusätzlicher Zungenstimulation).

der behandlungsfähigen Teilnehmer (n = 160) hatten am Ende der Behandlung in der TENT-A2-Studie Verbesserungen im TFI-Wert. In der TENT-A1-Studie hatten 86,2 % der Teilnehmer, die die Behandlung einhielten (n = 260), am Ende der Behandlung eine Verbesserung des THI-Wertes und 81,3 % der Teilnehmer, die die Behandlung einhielten (n = 256), eine Verbesserung des TFI-Wertes. Darüber hinaus berichteten 70,3 % der Teilnehmer an der TENT-A2-Studie über einen Nutzen der bimodalen Behandlung im Vergleich zu 66,5 % der Teilnehmer an der TENT-A1-Studie; außerdem würden 87,8 % der Teilnehmer an der TENT-A2-Studie die Behandlung anderen Tinnitus-Betroffenen empfehlen, im Vergleich zu 77,8 % der Teilnehmer an der TENT-A1-Studie. Beide Studien waren hinsichtlich des Sicherheitsprofils des Lenire-Geräts konsistent, wobei der höchste Prozentsatz an unerwünschten Wirkungen mit einer Zunahme des Tinnitus während oder nach dem Behandlungszeitraum verbunden war. In der TENT-A2-Studie traten mehrere unerwartete Nebenwirkungen auf (siehe Tabelle 4), doch handelte es sich dabei nicht um schwerwiegende Nebenwirkungen, und das Lenire-Gerät wies nach wie vor ein starkes Nutzen-Risiko-Profil auf, wie es auch in der vorangegangenen TENT-A1-Studie beobachtet worden war.

Zwei zusätzliche Arme (Arm 3 und Arm 4) wurden in die Studie aufgenommen, um die Auswirkungen unterschiedlicher Stimulusmerkmale auf die Tinnitus-Behandlung weiter zu untersuchen. Arm 3 enthielt eine andere Art von Klangreizen als die anderen Arme, in denen vier unharmonische Töne gleichzeitig dargeboten wurden, anstatt einzelner Töne oder zweier harmonisch verwandter Töne. Arm 2 beinhaltete das, was wir als die minimalistische Einstellung (PS6) für die bimodale Neuromodulation ansehen, die die Stimulation der Zunge nur mit reinen Tönen (ohne Hintergrundgeräuschkomponente) beinhaltet. In Arm 4 wurde der Beitrag bimodaler Stimuli zur Tinnitus-Behandlung weiter herausgearbeitet, indem die Zungenstimulation aus PS6 entfernt wurde (bezeichnet als PS9). Die Geräuschkomponente in PS6 und PS9 war identisch. Es

gab zwei Hauptbeobachtungen für die Ergebnisse von Arm 3 und Arm 4. Erstens schien die Verwendung komplexer Tonreize zu einer großen Variabilität der Ergebnisse bei den Tinnitus-Symptomen zu führen, wobei einige Teilnehmer große Verbesserungen zeigten, während andere nur minimale Verbesserungen bei den THI- und TFI-Werten verzeichneten. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Art der Tonstimuli bei den Tinnitus-Patienten zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann. Zweitens führte die reine Tonstimulation (ohne Zungenstimulation) zu geringen Verbesserungen der Tinnitus-Symptome im Vergleich zur bimodalen Neuromodulation (Cohen's d von - 0,2 bis - 0,4 für Ton allein im Vergleich zu - 0,6 bis - 1,0 für bimodale Stimulation). Die Hinzufügung der Zungenstimulation zur reinen Tonstimulation führte zu zusätzlichen Verbesserungen der Tinnitus-Symptome, wie in Abb. 7 dargestellt. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Zungenstimulation eine entscheidende Rolle bei der Erzielung signifikanter therapeutischer Effekte bei der Tinnitus-Behandlung spielt.

Die Gesamtergebnisse dieser TENT-A2-Studie deuten darauf hin, dass verschiedene Kombinationen von elektrischen und akustischen Reizen die Tinnitus-Symptome deutlich verbessern können, und stimmen mit den Ergebnissen früherer Tier- und Humanstudien zur bimodalen Neuromodulation überein. Tierstudien haben gezeigt, dass Klangstimulation in Kombination mit elektrischer Stimulation verschiedener Körperstellen (oder damit verbundener Nerven), wie Gesicht, Hals, Ohr, Zunge, Rücken und Gliedmaßen, eine umfassende neuronale Plastizität über die Hörbahn, einschließlich des Cochlea-Kerns, des Colliculus inferior und des auditorischen Kortex, bewirken kann. Sowohl reine Tonbursts als auch Breitband-Rauschbursts können mit bimodaler Neuromodulation eine signifikante auditorische Plastizität bewirken. Es gibt auch immer mehr Belege dafür, dass ein breites Spektrum bimodaler Stimulationsmuster eine größere Plastizität im auditorischen System bewirken und zu einer stärkeren Verringerung der Tinnitus-Symptome führen kann als eine reine Tonstimulation. So hat eine Studie an einem Tinnitus-Tiermodell gezeigt, dass eine bimodale Stimulation mit einzelnen reinen Tönen (z. B. 8 kHz) in Verbindung mit einer elektrischen Stimulation der Nackenregion mit einer spezifischen Interstimulusverzögerung von 5 ms eine größere neuronale Plastizität und Verbesserungen des mit Tinnitus assoziierten Verhaltens hervorruft, als dies bei einer reinen Tonstimulation der Fall ist. In einer anderen Tierstudie wurde gezeigt, dass eine bimodale Stimulation mit Breitbandrauschen, gepaart mit elektrischer Stimulation der Zunge, des Halses oder des Mastoidbereichs mit unterschiedlichen Interstimulusverzögerungen, eine neurale Plastizität im auditorischen Kortex oder im Colliculus inferior hervorruft, die etwa doppelt so hoch ist wie bei der alleinigen akustischen Stimulation. Diese tierexperimentellen Ergebnisse stimmen mit den jüngsten Erkenntnissen überein, die bei Menschen mit bimodaler Neuromodulation zur Behandlung von Tinnitus erzielt wurden. Bei 20 menschlichen Probanden führte die bimodale Neuromodulation mit einem komplexen Klangreiz (d. h. mit einem auf die Tinnituswahrnehmung abgestimmten Frequenzspektrum anstelle eines einzelnen reinen Tons) in Verbindung mit einer elektrischen Stimulation der Nacken- oder Gesichtsregion zu einer etwa zwei- bis dreimal stärkeren Verringerung der Tinnitus-Symptome als die Klangstimulation allein. In der aktuellen TENT-A2-Studie führte die bimodale Stimulation mit mehreren verschiedenen Klangreizen in Kombination mit der Zungen stimulation mit unterschiedlichen Verzögerungen zwischen den Reizen ebenfalls zu einer Verringerung der Tinnitus-Symptome, die etwa doppelt so hoch war wie bei der alleinigen akustischen Stimulation. Zusammenfassend liefern diese Ergebnisse aus Tier- und Humanstudien konsistente Beweise dafür, dass mehrere Arten von Schallreizen in Kombination mit elektrischer Stimulation verschiedener Körperregionen unter Verwendung einer Reihe von Interstimulus-Verzögerungen bei der Behandlung von Tinnitus wirksam sein können, die eine größere auditorische Plastizität und Verbesserungen der Tinnitus-Symptome aufweisen als bei der alleinigen Schallstimulation.

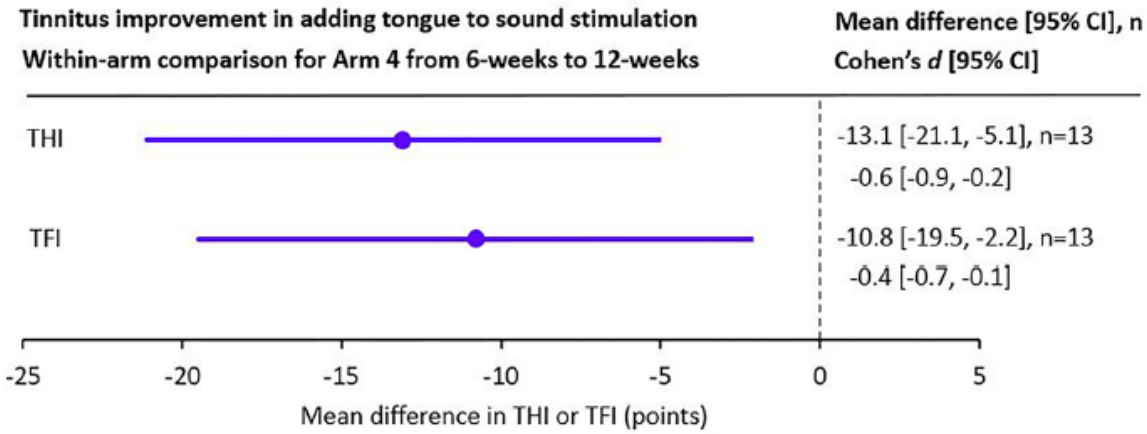

***Abbildung 7**. Veränderungen des Schweregrads der Tinnitus-Symptome in Arm 4 zwischen den Zwischen- und Abschlussbesuchen nach Hinzufügen der Zungenstimulation zur reinen Klangstimulation. Die mittlere Veränderung des THI bzw. TFI und die 95 %-CI sind für alle Teilnehmer, die die Behandlung einhielten (definiert als > 18 Stunden bei der Zwischenuntersuchung und > 36 Stunden bei der Abschlussuntersuchung), zwischen der 6-Wochen- (Zwischenuntersuchung) und der 12-Wochen-Untersuchung (Abschlussuntersuchung) aufgetragen. Eine signifikante Verbesserung des Schweregrads der Tinnitus-Symptome wurde durch die zusätzliche Stimulation mit der Zunge (PS6) im Vergleich zur reinen Klangstimulation (PS9) erzielt. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Kombination von Zungenstimulation und Klang, um einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen bei Tinnitus zu erzielen. Die statistische Post-hoc-Analyse basierte auf einem gepaarten zweiseitigen t-Test (P < 0,05; 95% CI überschneidet sich nicht mit der vertikalen Linie bei Null; P = 0,0039 für THI und P = 0,0180 für TFI). Cohen's d Effektgröße und 95% CI sind ebenfalls für THI und TFI auf der rechten Seite der Abbildung aufgeführt. Beachten Sie, dass n gleich 13 statt 14 ist, wie in Abb. 6 für Arm 4, da die Compliance-Kriterien von 18 und 36 Stunden (und nicht nur eines davon) von jedem Teilnehmer erfüllt werden müssen, um in die Analyse einbezogen zu werden.*

Methoden

***Studienaufbau**. Bei der Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, vierarmige Parallelstudie zur Bestimmung des Beitrags verschiedener Merkmale der bimodalen Stimulation zum klinischen Ergebnis und zur Untersuchung der therapeutischen Auswirkungen einer Änderung der Parametereinstellungen im Laufe der Zeit bei einem 12-wöchigen Tinnitus-Behandlungsschema. Die TENT-A2-Studie wurde als Folgeuntersuchung der früheren TENT-A1-Studie durchgeführt. Da in beiden Studien dasselbe Gerät untersucht wurde, wobei in TENT-A2 im Vergleich zu TENT-A1 zusätzliche Parameter eingestellt wurden, sind das Studiendesign, die Rekrutierung der Teilnehmer und die statistische Methodik beider Studien vergleichbar. Die Beschreibung der Methoden in den folgenden Abschnitten ähnelt der veröffentlichten TENT-A1-Studie mit zusätzlichen Details zu den in der TENT-A2-Studie angewandten spezifischen Verfahren.*

Bei TENT-A2 wurden die Studienteilnehmer über Radiowerbung 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 voraussichtlich auf die Werbung reagieren würden, zu bewältigen. Von diesen potenziellen Teilnehmern unterzeichneten 462 eine Einverständniserklärung und nahmen an einem klinischen Screening teil. Allen Kandidaten wurde ein Unique Identifier Code (UIC) zugewiesen, um sicherzustellen, dass die Akten und Daten während der gesamten Studie nicht identifiziert werden konnten. Von den 462 Kandidaten (Abb. 2) wurden 194 Personen nach dem Zufallsprinzip den verschiedenen Behandlungsgruppen zugewiesen, von denen 192 an der Aufnahmeuntersuchung teilnahmen. Ein Teilnehmer wurde bei der Aufnahmeuntersuchung von den Prüfärzten aufgrund einer zuvor nicht bekannt gegebenen Erkrankung zurückgezogen. Von den 191 Teilnehmern wurden 79 dem Arm 1 und 80 dem Arm 2 zugeteilt, die für die primären Endpunktanalysen relevant sind.

Als die Teilnehmer zu ihrer Aufnahmeuntersuchung zurückkehrten, führten wir mehrere Tinnitusbeurteilungen und Gesundheitsbewertungen durch. Anschließend wurde jedem Teilnehmer ein Lenire-Gerät (CE-gekennzeichnete Klasse IIa; Neuromod Devices, Dublin, Irland) angepasst und er erhielt eine Schulung zur Verwendung des Geräts. Die Teilnehmer erhielten im Verlauf der Studie keine weitere Tinnitusschulung oder -beratung. Das Gerät zum Mitnehmen wurde von den Teilnehmern selbst gehandhabt, wobei zwei 30-minütige Sitzungen pro Tag über einen Zeitraum von 12 Wochen empfohlen wurden. Diese beiden Sitzungen konnten nacheinander oder zu verschiedenen Zeiten am Tag durchgeführt werden. Die Ergebnisse und der Gesundheitszustand wurden bei der Zwischenuntersuchung (6-Wochen-Besuch) und bei der Abschlussuntersuchung (12-Wochen-Besuch am Ende der Behandlung) bewertet. Die Teilnehmer gaben ihre Geräte bei der 12-Wochen-Besichtigung zurück und wurden zu Nachuntersuchungen in Woche 18 (6-Wochen-Follow-up), Woche 38 (6-Monats-Follow-up) und Woche 64 (12-Monats-Follow-up) eingeladen. Während der gesamten Studie wurden Informationen zur Sicherheit gesammelt und alle unerwünschten Ereignisse vom Screening bis zur 12-monatigen Nachuntersuchung aufgezeichnet. Außerdem wurden die Teilnehmer in Woche 3 und Woche 9 der Studie zweimal angerufen, um sie an die empfohlenen Anwendungshinweise zu erinnern. Für die Analysen des primären Endpunkts wurde die Therapietreue als Nutzung des Geräts von mindestens 18 Stunden bis zur 6-wöchigen Zwischenbeurteilung definiert, mit einem zusätzlichen Kriterium der Therapietreue von mindestens 36 Stunden bis zur 12-wöchigen Endbeurteilung für andere Analysen, die in dieser Arbeit vorgestellt werden und auf früheren Veröffentlichungen basieren11,21. Der zeitliche Ablauf der Studie ist in Abb. 1b dargestellt. Die Anzahl der Teilnehmer, die an den Untersuchungen teilgenommen und diese abgeschlossen haben, ist für jeden Studienarm in Abb. 2 und Tabelle 1 aufgeführt.

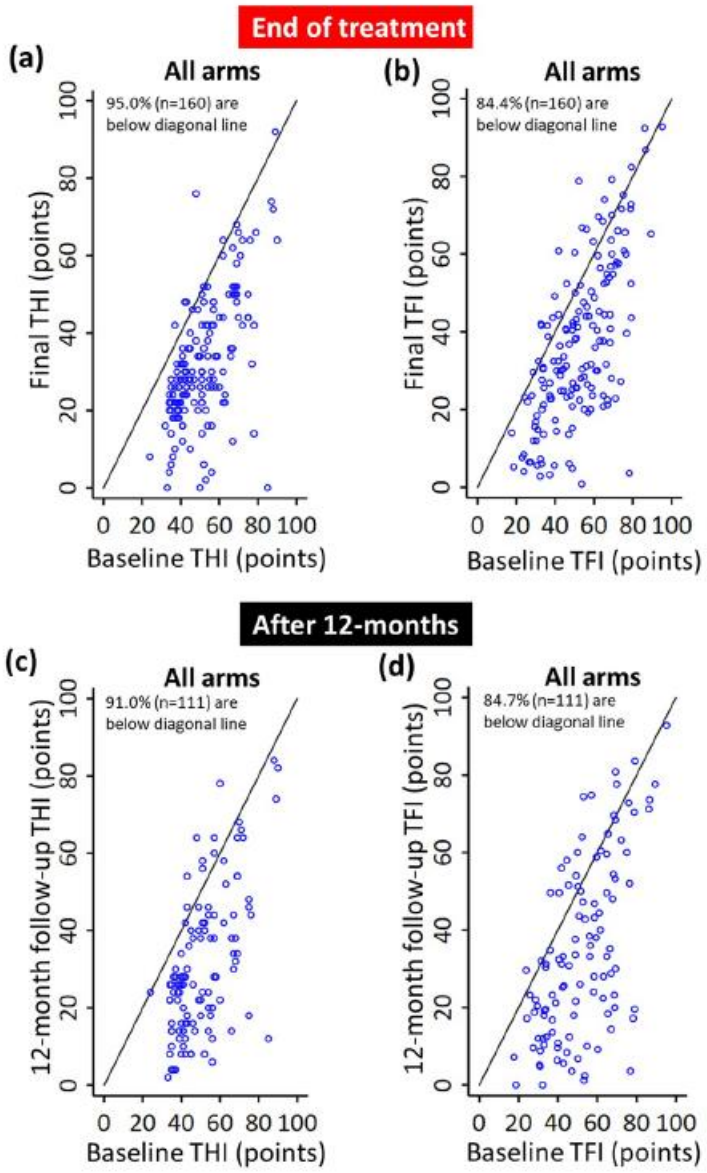

***Abbildung 8**. Langfristige klinische Wirksamkeit der bimodalen Neuromodulation. (a,b) Es werden Streudiagramme der THI- oder TFI-Werte gezeigt, die jede behandlungsfähige Person zu Beginn und am Ende der Behandlung (12-wöchige Abschlussuntersuchung) für alle Arme zusammenfassen, um die bimodale Neuromodulation im Allgemeinen darzustellen. (c,d) Es werden Streudiagramme der THI- oder TFI-Werte gezeigt, die jede behandlungsfähige Person zu Studienbeginn im Vergleich zum 12-monatigen Nachuntersuchungszeitraum für alle Gruppen zusammen darstellen. Alle Personen, die mindestens die in jeder Abbildung gezeigten Untersuchungen abgeschlossen haben, wurden einbezogen, um die Gesamtzahl der in jeder Abbildung dargestellten Probanden zu maximieren, was zu einer großen Stichprobengröße für jede Darstellung führt. Die Einhaltung der Behandlung ist definiert als > 36 Stunden Behandlung bei Abschluss. Die Datenpunkte sind zur besseren Sichtbarkeit gejittert.*

Für die Randomisierung der Teilnehmer zu den vier verschiedenen Behandlungsarmen (5:5:1:1) wurde eine Stratifizierung auf der Grundlage von vier binären Kategorien vorgenommen, die beim Screening ermittelt wurden, wobei die Minimierungsmethode angewandt wurde, wie in der veröffentlichten Protokollbeschreibung beschrieben. Diese Kategorien umfassen: (1) Hyperakusis, definiert als Schallpegeltoleranz (oder Loudness Discomfort Level, LDL) von weniger als 60 dB Empfindungspegel (SL) für einen reinen Ton bei 500 Hz auf beiden Ohren (dB SL entspricht dB HL minus Hörschwellenpegel des Schallreizes); (2) Hyperakusis mit einem LDL von weniger als 70 dB SL; (3) hoher THI mit einem Wert von mehr als 56 Punkten; (4) einseitiger Tinnitus; und (5) Teilnehmer, die in keine der vorherigen Kategorien fallen. Da wir zusätzliche klinische Kriterien und Fragebogendaten, die für die Klassifizierung von Hyperakusis relevant sind, nicht in den Stratifizierungsprozess einbezogen haben, sollte diese Kategorie eher als eine für 500 Hz spezifische Geräuschempfindlichkeitsbedingung interpretiert werden als das, was typischerweise als Hyperakusis angesehen wird. Der Begriff „Hyperakusis“ wird in diesem Dokument weiterhin verwendet, um mit der zuvor veröffentlichten Stratifizierungsterminologie für die klinische Studie übereinzustimmen.

Ähnlich wie bei TENT-A1 lieferte das Lenire-Gerät den Ton drahtlos über Bluetooth-Kopfhörer, während die elektrische Stimulation über ein kabelgebundenes Elektroden-Array mit 32 Elektroden an der Zungenoberfläche erfolgte (Abb. 1a). Die Übertragungsverzögerung über die Bluetooth-Kopfhörer wurde ausführlich charakterisiert, und dementsprechend kompensierte das Lenire-Gerät die zeitlichen Schwankungen zwischen Ton und Zungenstimulation. Die Verzögerungsvariation wurde innerhalb von ± 3 ms gehalten, wobei die mittlere Verzögerungsvariation für jede Behandlungssitzung innerhalb von ± 2 ms lag. Die elektrische Stimulation erfolgte in Form von biphasischen, anodisch ansteigenden Impulsen mit einer Dauer von etwa 5 bis 210 µs und einer festen Amplitude. Der Lautstärkebereich und die Intensität der elektrischen Zungenstimulation wurden an die Empfindungsschwellen der einzelnen Teilnehmer angepasst. Die audiometrischen Reintonschwellen der Teilnehmer (250 Hz bis 8 kHz) wurden beim Screening gemessen (ergänzende Abb. S1) und anschließend verwendet, um die Intensität der auditorischen Stimuli auf ~ 10 dB SL (d.h. ~ 10 dB über der Hörschwelle bei jeder Tonfrequenz) einzustellen.

Device related	# Events	Probably device related	# Events	Possibly device related	# Events
Total	**13**	**Total**	**58**	**Total**	**85**
Increased tinnitus	7	Increased tinnitus	32	Increased tinnitus	40
Headache	4	Tinnitus pitch change	4	Cold sore	12
Unanticipated AE	2	Sore tongue	3	Headache	7
		Abnormal sensation on teeth	2	Sensitive tongue	4
		Sensitive tongue	2	Mouth ulcer	3
		Tongue irritation	2	Tinnitus pitch change	3
		Burning sensation on tongue	1	Blister on tongue	2
		Dizziness	1	Blister in oral cavity	1
		Fluctuating tinnitus	1	Ear pain	1
		Irritation on lips	1	Fluctuating tinnitus	1
		Metallic taste	1	Hearing loss	1
		Numbness on tongue	1	Pulsatile sound in ear	1
		Pain in the mouth	1	Pulsatile tinnitus	1
		Pulsatile sound in ear	1	Unanticipated AE	8
		Sensitivity on mouth area	1		
		Sensitivity to metal dental filling	1		
		Unanticipated AE	3		

***Tabelle 2**. Während der gesamten Studie aufgezeichnete Sicherheitsdaten (AEs). Es traten keine behandlungsbedingten SAEs auf.*

	Arm 1 (n=79)	Arm 2 (n=80)	Arm 3 (n=17)	Arm 4 (n=15)	p-value
Enrollment to interim	34.2% (bimodal)	21.3% (bimodal)	35.3% (bimodal)	26.7% (sound only)	0.270
Interim to final	3.8% (bimodal)	13.8% (bimodal)	11.8% (bimodal)	6.7% (bimodal)	0.128

***Tabelle 3**. Prozentsatz der Teilnehmer mit erhöhter Tinnitus-AE für jeden Arm und jedes Behandlungsstadium in Bezug auf die in Tabelle 2 aufgeführten AEs. Die P-Werte wurden für den Vergleich zwischen den Armen mit dem exakten Test von Fisher berechnet. Insgesamt gab es 71 Fälle in den beiden aufgeführten Phasen (8 zusätzliche Fälle traten außerhalb dieser beiden Phasen auf).*

***Tabelle 4**. Unerwartete behandlungsbedingte AEs, aufgeführt in Tabelle 2.*

Device related	Probably device related	Possibly device related
Jaw pain	Fuzzy head	Ear discomfort (n=3)
Sensitivity of teeth	Sensitivity of teeth	Anxiety
	Change in tinnitus sound	Eyelid twitching
		Facial pain
		Mouth dryness
		Pimple on pinna

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 die Teilnehmer entsprechend dem Grad der Hörminderung begrenzt. Bei Personen mit starkem bis hochgradigem Hörverlust durften die Hörreize einen zeitlich gewichteten Durchschnitt von etwa 90 dBA nicht überschreiten, und bei Personen mit normalem oder leichtem Hörverlust durften die Reize einen zeitlich gewichteten Durchschnitt von etwa 70 dBA nicht überschreiten. Die Intensität der elektrischen Stimulation wurde für jeden Teilnehmer konfiguriert, indem die Intensität von unterschwelligen bis überschwelligen Empfindungen auf eine angenehme Intensität über verschiedene Elektroden hinweg eingestellt wurde, d. h. wenn der Teilnehmer Empfindungen auf der Zunge spüren konnte, die jedoch unterhalb einer Intensität lagen, 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 Sitzung zu den Standardintensitäten zurück.

Die sequenziellen Stimuluseinstellungen, die in dieser Studie für jeden Arm während der ersten und zweiten 6-wöchigen Phase des 12-wöchigen Behandlungszeitraums verwendet wurden, sind in der ergänzenden Tabelle S1 ausführlich beschrieben. Kurz gesagt, PS1 gefolgt von PS4 wurde in Arm 1 verwendet, PS6 gefolgt von PS10 wurde in Arm 2 verwendet, PS7 gefolgt von PS4 wurde in Arm 3 verwendet und PS9 gefolgt von PS6 wurde in Arm 4 verwendet. PS1 war identisch mit der Parametereinstellung, die in der vorangegangenen TENT-A1-Studie verwendet wurde und aus einer zeitlich und räumlich synchronisierten Zungenstimulation mit verschiedenen reinen Tönen und zusätzlichem Breitband-Hintergrundrauschen bestand.

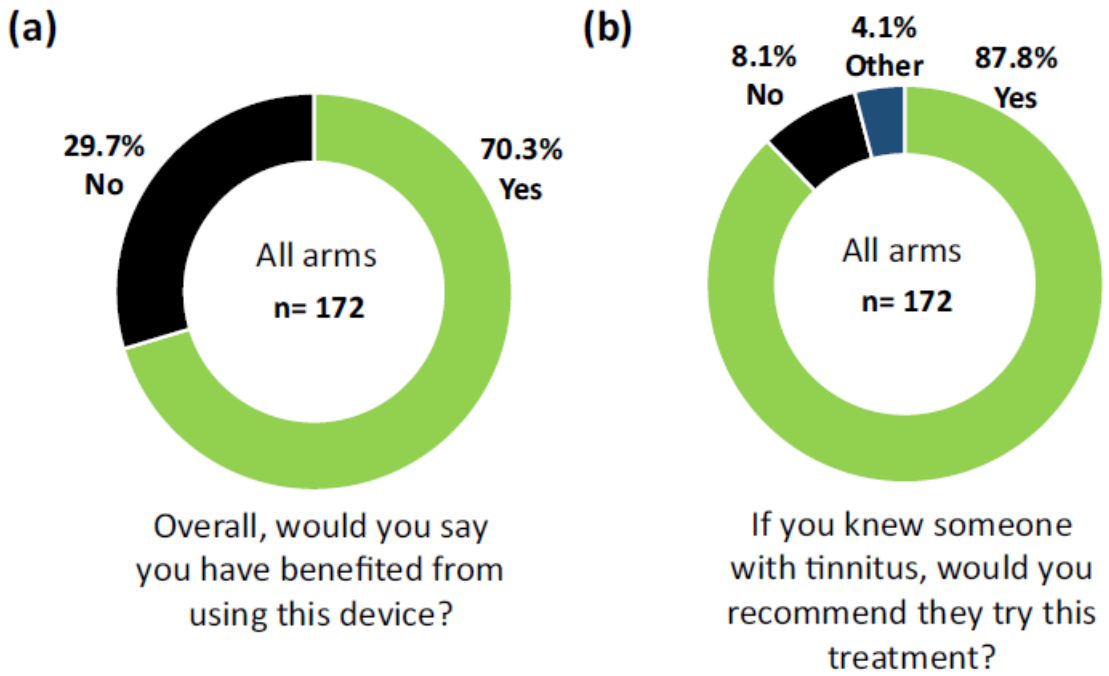

***Abbildung** 9. Zufriedenheitsraten bei der Verwendung des Behandlungsgeräts. Zwei Fragen zur Zufriedenheit (a) bzw. zur Akzeptanz (b) des Behandlungsgeräts wurden bei der Abschlussbesichtigung nach Ende der Behandlung gestellt, wobei der Prozentsatz der JA- bzw. NEIN-Antworten angegeben ist. Die Kategorie „Sonstiges" bezieht sich auf Fälle, in denen der Teilnehmer nicht mit JA oder NEIN antworten konnte oder sich nicht sicher fühlte, ob er sich auf eine Antwort festlegen sollte.*

PS4 war ähnlich wie PS1, mit der Ausnahme, dass es kurze Verzögerungen zwischen Ton und Zungenstimulation sowie eine randomisierte räumliche Zuordnung von Ton zu Zunge gab. Bei TENT-A1 zeigte eine ähnliche Stimulationsstrategie wie PS4 immer noch eine signifikante Verbesserung der Tinnitus-Symptome; PS4 bot also ein anderes Stimulationsmuster als PS1, das möglicherweise die Gewöhnungseffekte überwinden könnte, die bei TENT-A1 während der zweiten sechswöchigen Behandlung beobachtet wurden. PS6 bestand nur aus reinen Tönen, gepaart mit einer Zungenstimulation mit längeren Interstimulusverzögerungen als bei PS4 und ohne jegliche Hintergrundgeräuschkomponente, was auf eines der in der Einleitung beschriebenen Hauptziele der Studie abzielte. PS10 war ähnlich wie PS4, mit der Ausnahme, dass für die Geräuschkomponente statt reiner Töne Rauschstimuli dargeboten wurden, um zu prüfen, ob die Verwendung von reinen Rauschstimuli möglicherweise Gewöhnungseffekte überwinden könnte, falls PS4 nicht ausreichend war. PS7 ähnelte PS6 mit der Ausnahme, dass anstelle von Einzel- oder Doppeltönen vier gleichzeitige Töne über einen größeren Frequenzbereich für den Klangreiz verwendet wurden, um zu untersuchen, ob eine größere Vielfalt des Klangeingangs die klinischen Ergebnisse beeinflussen könnte. PS9 bestand aus genau denselben Klangreizen wie in PS6, jedoch ohne Zungenstimulation, was eine Bewertung der Auswirkungen der zusätzlichen Zungenkomponente auf die Verbesserung der Tinnitus-Symptome ermöglichte.

Die AEs wurden dokumentiert und nach Art, Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studiengerät kategorisiert sowie danach, ob eine AE zu erwarten war oder nicht. Die AEs wurden in Übereinstimmung mit ISO 14155:2011/MEDDEV2.7 und unter Berücksichtigung des US Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 8, Section 812, klassifiziert, wo Definitionen in ISO14155:2011 nicht enthalten sind. Diese AEs wurden dann in drei Kategorien eingeteilt. Als gerätebezogen wurde eine AE definiert, die mit dem Prüfprodukt oder mit Verfahren in Zusammenhang steht, an denen kein Zweifel besteht. Als wahrscheinlich gerätebezogen wurde definiert, dass ein Zusammenhang mit der Anwendung des Prüfprodukts oder mit den Verfahren besteht, der relevant erscheint und/oder das Ereignis nicht durch eine andere Ursache vernünftig erklärt werden kann. Möglicherweise gerätebezogen wurde definiert als ein Zusammenhang mit der Verwendung des Prüfprodukts oder mit den Verfahren, der schwach ausgeprägt ist, aber nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Alternative Ursachen sind ebenfalls möglich (z. B. eine zugrundeliegende oder gleichzeitige Krankheit/klinischer Zustand und/oder eine Wirkung eines anderen Produkts, Arzneimittels oder einer Behandlung). Fälle, in denen der Zusammenhang nicht beurteilt werden kann oder keine Informationen vorliegen, sollten ebenfalls als möglich eingestuft werden. Die Beurteilung der Kausalität wurde von einem unabhängigen Arzt für Produktsicherheit vorgenommen.

***Teilnehmer**. Für die Studie wurden Teilnehmer mit chronischem subjektivem tonalen Tinnitus rekrutiert. Chronischer subjektiver Tinnitus ist eine Phantom-Hörwahrnehmung, die auf anormale Übertragungsmuster im Gehirn zurückzuführen ist. 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 entstehen. Für das Screening wurden Teilnehmer im Alter zwischen 18 und 70 Jahren mit einer Tinnitusdauer zwischen 3 Monaten und 10 Jahren in die Studie aufgenommen. Wir rekrutierten Teilnehmer mit THI-Scores von 38 bis 100 Punkten und einem Minimum Masking Level (MML) zwischen 20 und 80 dB HL. Der MML-Wert wurde ermittelt, indem ein Breitbandgeräusch mit zunehmender Intensität dargeboten wurde, bis der Klangreiz den Tinnitus des Teilnehmers maskierte. Wir setzten voraus, dass die Kandidaten einen maximalen Hörverlust von 40 dB HL in den Messfrequenzen im Bereich von 250 Hz bis 1 kHz oder von 80 dB HL in den Messfrequenzen im Bereich von 2-8 kHz für beide Ohren hatten. Um teilnahmeberechtigt zu sein, mussten die Teilnehmer Englisch lesen und verstehen können und eine informierte Zustimmung geben. Sie mussten außerdem bereit sein, 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 einer medizinischen Fachkraft beurteilt wurde. Eine abnormale Otoskopie oder Tympanometrie war ein weiteres Ausschlusskriterium. Weitere Ausschlusskriterien waren: ein Hörgerät, das innerhalb von 90 Tagen vor der Eignungsprüfung verwendet wurde, jede Art von elektroaktivem implantierbarem Gerät, ein Lautstärkepegel von < 30 dB SL bei 500 Hz für jedes Ohr, eine Kiefergelenkerkrankung, Angstzustände, die durch einen Wert von > 120 von 160 im State-Trait Anxiety Inventory (STAI) bestimmt wurden, oder eine mittelschwere bis schwere Demenz, die durch einen Wert < 20 im Mini-Mental State Examination (MMSE) angezeigt wurde. Eine abschließende Reihe von Ausschlusskriterien, die auf einer bei der Screening-Untersuchung erhobenen Anamnese beruhten, waren: Morbus Menière, orale Piercings, Schwangerschaft, Beteiligung an medizinisch-juristischen Fällen, auditorische Halluzinationen in der Vorgeschichte, aktuelle Verschreibung eines Medikaments gegen eine Erkrankung des zentralen Nervensystems und frühere Verwendung eines Produkts von Neuromod Devices. Ein

Teilnehmer kann auch aus anderen, oben nicht aufgeführten Gründen ausgeschlossen werden, wenn er von den Prüfärzten der Studie als ungeeignet erachtet wird.
Klinische Studienendpunkte. Bei den Analysen des primären Endpunkts wurde der THI für die Durchführung von Vergleichen innerhalb eines Arms und zwischen den Armen für Arm 1 und Arm 2 vom Beginn der Behandlung bis zur Bewertung nach 6 Wochen verwendet. Der TFI wurde für die primären Endpunktanalysen auch für Vergleiche innerhalb eines Arms für Arm 1 verwendet. Der THI und der TFI sind klinische Ergebnismaße, die üblicherweise zur Bewertung des Schweregrads von Tinnitus-Symptomen verwendet werden. Diese Messwerte wurden in mehreren Studien verwendet, die klinische Leitlinien für Tinnitus-Interventionen unterstützt haben. Die einzige klinisch empfohlene Behandlung speziell für Tinnitus, die kognitive Verhaltenstherapie, hat ebenfalls diese mehrteiligen Fragebögen genutzt, um zu belegen, dass sie eine wirksame Tinnitus-Intervention ist.

Der THI bewertet in erster Linie die emotionalen und funktionellen Auswirkungen des Tinnitus, wobei 25 Items auf einer kategorialen Skala mit 4/2/0 Punkten bewertet werden, was den Kategorien ja/gelegentlich/nein entspricht. Der Gesamtscore des THI (d. h. die Summe der Punkte aller 25 Items) hat einen Wert von 0 bis 100, wobei ein höherer Score eine größere negative Auswirkung des Tinnitus anzeigt. Was die Ein- und Ausschlusskriterien betrifft, so können Teilnehmer aufgenommen werden, wenn sie beim Screening einen THI-Wert von 38-100 haben, der die Gruppen mittelschwer (38-56), schwer (58-76) und katastrophal (78-100) umfasst. Ausgeschlossen werden Teilnehmer, die der Gruppe ohne/mit leichter Behinderung (0-16) oder der Gruppe mit leichter Behinderung (18-36) angehören, d. h. Teilnehmer, bei denen die Wahrscheinlichkeit geringer ist, dass sie im realen klinischen Umfeld eine Lenire-Behandlung in Anspruch nehmen. 62,3 %, 30,4 % bzw. 7,3 % der 191 eingeschriebenen Teilnehmer gehörten zur Gruppe der mäßig Behinderten, der Schwerbehinderten bzw. der Katastrophenbetroffenen.

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-stufigen Likert-Skala bewertet, und die Summe der Punkte wird normalisiert, um einen Gesamtwert von 0 bis 100 zu erhalten, wobei ein höherer Wert eine größere negative Auswirkung des Tinnitus anzeigt.

Ein zusätzlicher Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die Bestimmung der therapeutischen Auswirkungen einer Änderung der Stimulationsparameter im Laufe der Zeit. Die Studie wurde speziell für diesen Endpunkt konzipiert, indem jedem Teilnehmer in der ersten Hälfte der Behandlung eine Parametereinstellung und in der zweiten Hälfte der Behandlung eine andere Parametereinstellung angeboten wurde (Abb. 1). Die THI- und TFI-Werte konnten dann bei der Basis-, Zwischen- und Abschlussuntersuchung verglichen werden, um festzustellen, ob eine Anpassung der Stimuluseinstellungen im Laufe der Zeit zu einem zusätzlichen therapeutischen Nutzen während des Behandlungszeitraums führen könnte.

***Statistische Analysen**. Die primären Endpunkte und Analysen der Studie sind in einem zuvor veröffentlichten Protokollpapier beschrieben. Die primären Wirksamkeitsanalysen umfassten die Veränderungen der THI- und TFI-Werte innerhalb des Studienarms in der gesamten Teilnehmerkohorte vom Ausgangswert (Durchschnittswerte bei der Untersuchung und bei der Aufnahme in die Studie) bis zum Zwischenergebnis (erste 6 Wochen der Behandlung) für Studienarm 1. Um Mehrfachvergleiche zu berücksichtigen, wurde das a priori-Signifikanzniveau (Alpha) von 0,05 auf mehrere statistische Tests verteilt, in denen diesen Vergleichen innerhalb der Studienarme ein bereinigtes Signifikanzniveau von 0,0025 zugewiesen wurde. Für die primären Wirksamkeitsanalysen führten wir auch einen Vergleich zwischen Arm 1 und Arm 2 für die*

Veränderungen der THI-Scores von Studienbeginn bis zur Zwischenprüfung mit einem bereinigten Signifikanzniveau von 0,0275 durch. Nur der THI, der am weitesten verbreitete Tinnitus-Fragebogen, wurde für den Vergleich zwischen den Studienarmen verwendet, um eine ausreichende Verteilung des Alpha-Niveaus über die erforderlichen Vergleiche zu gewährleisten und die Ziele der Studie zu erreichen. Sowohl der THI als auch der TFI wurden für die Vergleiche innerhalb der Arme verwendet, da die Zuteilung des Alphaniveaus klein genug war, um die Vergleiche für beide Ergebnismessungen durchführen zu können. Der verbleibende Teil des Signifikanzniveaus wurde für andere statistische Vergleiche für Subtypisierungsanalysen verwendet, die in einer späteren Arbeit vorgestellt werden und nicht in den Rahmen dieser Arbeit fallen. Für einen zusätzlichen Endpunkt wurden auch Analysen innerhalb des Arms durchgeführt, um die THI- und TFI-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten zu vergleichen und zu beurteilen, ob durch eine Anpassung der Parametereinstellungen in der Mitte des Behandlungszeitraums größere therapeutische Effekte erzielt werden. Um Mehrfachvergleiche für diesen zusätzlichen Endpunkt zu berücksichtigen, wurde bei den statistischen Analysen die Bonferroni-Korrektur angewendet. Für die primären Wirksamkeitsanalysen innerhalb eines Arms wurden die Daten der Teilnehmer berücksichtigt, die die Behandlung einhielten. Die Mindest-Compliance wurde für diese Studie21 als Gerätenutzung von mindestens 18 Stunden bis zur 6-wöchigen Zwischenbeurteilung (und mindestens 36 Stunden bis zur 12-wöchigen Endbeurteilung für zusätzliche Analysen) vorgegeben, basierend auf Wirksamkeitsdaten für die Lenire-Behandlung in einer früheren groß angelegten randomisierten Studie11. Das Lenire-Gerät war so konfiguriert, dass es die Extraktion von Daten in Bezug auf Uhrzeit und Datum der Anwendung, Dauer des Elektrodenkontakts mit der Zunge und Intensität der Hör- und Zungenreize für jede Behandlungssitzung ermöglichte.

Bei den Analysen innerhalb eines Arms wurde eine Per-Protokoll-Analyse durchgeführt, die mit einem gepaarten zweiseitigen t-Test getestet wurde, wobei die Annahme der Normalität mit dem Shapiro-Wilk-Test bestätigt wurde. Für Fälle, die die Normalitätsbedingung nicht erfüllten, wurde der Wilcoxon Signed-Rank Test durchgeführt. Die in dieser Arbeit angegebenen Effektgrößen innerhalb der Studienarme basieren auf Cohen's d und werden berechnet als Mittelwert am Ende der Behandlung minus Mittelwert bei Studienbeginn, geteilt durch die gepoolte SD für die beiden Werte. Für die Analysen zwischen den Studienarmen wurde eine Intention-to-treat-Analyse mit multipler Imputation durchgeführt und mit multipler Regression unter Verwendung der Einschulungsergebnisse als Kovariate getestet, wobei die Annahmen der Normalität und der gleichen Varianz mit dem Shapiro-Wilk-Test bzw. dem Bartlett-Test bestätigt wurden. Fehlende Daten wurden mit einer Markov-Chain-Monte-Carlo-Mehrfach-Imputationsmethode behandelt. Bei dieser Methode wurden zunächst 10 mehrfach imputierte Datensätze erstellt, um fehlende Prädiktoren zu ergänzen. Diesem Verfahren folgte ein zweiter Imputationsprozess, bei dem die endgültige Ergebnisvariable innerhalb jedes imputierten Datensatzes geschätzt wurde. Die Imputation basierte auf einem multiplen Regressionsmodell mit mehreren Prädiktorvariablen. Die Ableitungen für die Endpunkte zwischen den Armen wurden für jeden imputierten Datensatz ausgewertet und die Ergebnisse kombiniert, um die Schätzungen, Konfidenzintervalle und zugehörigen Signifikanzwerte zu erhalten.

Es gab einige wenige Abweichungen vom Protokoll, bei denen Sensitivitätsanalysen bestätigten, dass die primären Endpunkte nicht beeinträchtigt wurden, wenn Daten von Teilnehmern, die mit diesen Abweichungen in Verbindung standen, einbezogen oder ausgeschlossen wurden (siehe Zusatzinformation S1 für weitere Einzelheiten).

Verfügbarkeit von Daten

Die im Rahmen der aktuellen Studie erstellten und analysierten Datensätze sind aus ethischen Gründen nicht öffentlich zugänglich [die Datensätze enthalten pseudonymisierte Gesundheitsdaten von EU-Teilnehmern der besonderen Kategorie und können nicht eingesehen werden], können aber auf begründete Anfrage und mit entsprechender ethischer Genehmigung vom entsprechenden Autor angefordert werden.

Eingegangen: 25 Januar 2022; Angenommen: 30. Mai 2022

Online veröffentlicht: 30. Juni 2022

Hinweis: *Dies ist eine Übersetzung der englischsprachigen wissenschaftlichen Originalarbeit ins Deutsche. Die englische Version des Dokuments können Sie hier einsehen: https://www.nature.com/articles/s41598-022-13875-x*

References

1. Moller, A. R., Langguth, B., De Ridder, D. & Kleinjung, T. Textbook of Tinnitus 1–816 (Springer Science & Business Media, LLC New York, 2011).
2. Heller, A. J. Classification and epidemiology of tinnitus. Otolaryngol. Clin. North Am. ***36****, 239–248 (2003).*
3. McCormack, A., Edmondson-Jones, M., Somerset, S. & Hall, D. A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity. Hear Res. ***337****, 70–79. https:// doi. org/ 10. 1016/j. heares. 2016. 05. 009 (2016).*
4. Baguley, D., McFerran, D. & Hall, D. Tinnitus. Lancet ***382****, 1600–1607. https:// doi. org/ 10. 1016/ S0140- 6736(13) 60142-7 (2013).*
5. Tunkel, D. E. et al. Clinical practice guideline: Tinnitus. Otolaryngol Head Neck Surg. ***151****, S1–S40. https:// doi. org/ 10. 1177/ 0194599814 545325 (2014).*
6. Cima, R. F. F. et al. A multidisciplinary European guideline for tinnitus: Diagnostics, assessment, and treatment. HNO ***67****, 10–42. https:// doi. org/ 10. 1007/ s00106- 019- 0633-7 (2019).*
7. Marks, K. L. et al. Auditory-somatosensory bimodal stimulation desynchronizes brain circuitry to reduce tinnitus in guinea pigs and humans. Sci. Transl. Med. ***10****, eaal3175. https:// doi. org/ 10. 1126/ scitr anslm ed. aal31 75 (2018).*
8. Markovitz, C. D., Smith, B. T., Gloeckner, C. D. & Lim, H. H. Investigating a new neuromodulation treatment for brain disorders using synchronized activation of multimodal pathways. Sci. Rep. ***5****, 9462. https:// doi. org/ 10. 1038/ srep0 9462 (2015).*
9. Hamilton, C. et al. An investigation of feasibility and safety of bi-modal stimulation for the treatment of tinnitus: An open-label pilot study. Neuromodulation ***19****, 832–837. https:// doi. org/ 10. 1111/ ner. 12452 (2016).*
10. Engineer, N. D. et al. Reversing pathological neural activity using targeted plasticity. Nature ***470****, 101–104. https:// doi. org/ 10. 1038/natur e09656 (2011).*

11. Conlon, B. et al. Bimodal neuromodulation combining sound and tongue stimulation reduces tinnitus symptoms in a large randomized clinical study. Sci. Transl. Med. ***12****, 1. https:// doi. org/ 10. 1126/ scitr anslm ed. abb28 30 (2020).*
12. Tyler, R. et al. Vagus nerve stimulation paired with tones for the treatment of tinnitus: A prospective randomized double-blind controlled pilot study in humans. Sci. Rep. ***7****, 11960. https:// doi. org/ 10. 1038/ s41598- 017- 12178-w (2017).*
13. Koehler, S. D. & Shore, S. E. Stimulus timing-dependent plasticity in dorsal cochlear nucleus is altered in tinnitus. J. Neurosci. ***33****, 19647–19656. https:// doi. org/ 10. 1523/ JNEUR OSCI. 2788- 13. 2013 (2013).*
14. Gloeckner, C. D., Smith, B. T., Markovitz, C. D. & Lim, H. H. A new concept for oninvasive tinnitus treatment utilizing multimodal pathways. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. ***3122–3125****, 2013. https:// doi. org/ 10. 1109/ EMBC. 2013. 66102 02 (2013).*
15. Basura, G. J., Koehler, S. D. & Shore, S. E. Multi-sensory integration in brainstem and auditory cortex. Brain Res. ***1485****, 95–107 (2012).*
16. Koehler, S. D. & Shore, S. E. Stimulus-timing dependent multisensory plasticity in the guinea pig dorsal cochlear nucleus. PLoS ONE ***8****, e59828. https:// doi. org/ 10. 1371/ journ al. pone. 00598 28 (2013).*
17. Newman, C. W., Jacobson, G. P. & Spitzer, J. B. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. ***122****, 143–148 (1996).*
18. Zeman, F. et al. Tinnitus handicap inventory for evaluating treatment effects: Which changes are clinically relevant?. Otolaryngol. Head Neck Surg. ***145****, 282–287. https:// doi. org/ 10. 1177/ 01945 99811 403882 (2011).*
19. Hall, D. A. et al. Systematic review of outcome domains and instruments used in clinical trials of tinnitus treatments in adults. Trials ***17****, 270. https:// doi. org/ 10. 1186/ s13063- 016- 1399-9 (2016).*
20. Meikle, M. B. et al. The tinnitus functional index: Development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus. Ear. Hear. ***33****, 153–176. https:// doi. org/ 10. 1097/ AUD. 0b013 e3182 2f67c0 (2012).*
21. Conlon, B. et al. Noninvasive bimodal neuromodulation for the treatment of tinnitus: Protocol for a second large-scale doubleblind randomized clinical trial to optimize stimulation parameters. JMIR Res. Protoc. ***8****, e13176. https:// doi. org/ 10. 2196/ 13176 (2019).*
22. Sanchez, V. A. et al. Recruiting ENT and Audiology patients into pharmaceutical trials: Evaluating the multi-centre experience in the UK and USA. Int. J. Audiol. ***57****, S55–S66. https:// doi. org/ 10. 1080/ 14992 027. 2018. 14250 02 (2018).*
23. Cohen, J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. (Lawrence Erlbaum Associates; Hillsdale, NJ: 1988).
24. Dawes, P., Newall, J., Stockdale, D. & Baguley, D. M. Natural history of tinnitus in adults: A cross-sectional and longitudinal analysis. BMJ Open ***10****, e041290. https:// doi. org/ 10. 1136/ bmjop en- 2020- 041290 (2020).*
25. Pocock, S. J. & Simon, R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. Biometrics ***31****, 103–115 (1975).*

26. Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. & Jacobs, G. State-Trait anxiety inventory in Corsini encylopedia of psychology (Consulting Psychologists Press; Palo Alto, 1983).
27. Kvaal, K., Ulstein, I., Nordhus, I. H. & Engedal, K. The Spielberger state-trait anxiety inventory (STAI): The state scale in detecting mental disorders in geriatric patients. Int. J. Geriatr. Psychiatr. J. Psychiatry Late Life Allied Sci. ***20****, 629–634 (2005).*
28. Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr. Res. ***12****, 189–198 (1975).*
29. Fuller, T. et al. Cognitive behavioural therapy for tinnitus. Cochrane Database Syst. Rev. ***1****, CD012614. https:// doi. org/ 10. 1002/ 14651 858. CD012 614. pub2 (2020).*
30. Rubin, D. B. Multiple imputation for nonresponse in surveys. Vol. 81 (John Wiley & Sons, 2004).
31. Schafer, J. L. Analysis of incomplete multivariate data. (Chapman and Hall/CRC, 1997).

Acknowledgements
We thank M. Foster, A. M. Leonard, G. Kelly, M. Craig, G. Foley, and D. Reidy and the staff at the Wellcome Trust Clinical Research Facility for performing evaluations with the participants, organization/execution of the study, and/or data collection during the study. We thank M. Foster for assisting with several figures and tables for the publication. We also thank Covance by Labcorp (Durham, NC, USA) for expert guidance and support in alidating and closing-out the database, as well as in reviewing, analyzing and summarizing the safety and efficacy data, together with the overall management of the close-out process that was performed by R. Tully, F. Coogan, and S. Murphy from Neuromod Devices (Dublin, Ireland). The study was sponsored by Neuromod Devices Limited.

Author contributions
H.H.L., S.H., B.C., C.H., E.M., D.A.H., B.L., S.V. helped design and set up the study. C.H., E.M., C.O.C., S.H., H.H.L. were involved with recruitment and screening of subjects. S.H. generated the random allocation sequence and assigned participants to each arm. B.C., C.H., E.M., C.O.C., S.H., H.H.L. coordinated and performed study assessments and documentation tasks. S.H. programmed the devices and managed technical support. B.C., C.H., B.L., E.M. evaluated and helped to categorize the adverse events. E.M., H.H.L., B.C., C.H., S.H. were involved with overseeing and closing out the study. H.H.L., S.L.L., E.M., S.H., B.C., C.H., B.L., S.V., D.A.H. analyzed and/or interpreted the data. H.H.L. and S.L.L. drafted the manuscript with contributions from the other authors.

Competing interests
Several of the authors have competing interests. BC, CH, EM, SLL, COC, SH, HHL are employees, consultants and/or shareholders of Neuromod Devices. BL, SV, DAH serve on the clinical advisory board of Neuromod Devices and receive monetary compensation for their contribution.

NEUROMOD
Stimulating possibilities™

Additional information

Supplementary Information *The online version contains supplementary material available at https:// doi. org/ 10. 1038/ s41598- 022- 13875-x.*

Correspondence *and requests for materials should be addressed to H.H.L.*
Reprints and permissions information *is available at www.nature.com/reprints.*

Publisher's note *Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.*

Open Access *This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http:// creat iveco mmons. org/ licen ses/ by/4. 0/.*

© The Author(s) 2022