

# 피부진동을 이용, 이명개선을 위한 바이모달 자극법 (바이모달은 이중방식의 자극- 촉각진동과 이명주파수자극 프로그램) Bimodal Stimulation for the Reduction of Tinnitus Using Vibration on the Skin

저자: Michael V. Perrotta<sup>1</sup>, Izzy Kohler<sup>1</sup>, David M. Eagleman\*

## 요약

이명(귀울림)은 미국 성인 10명 중 1명에게 영향을 미치며 종종 심리적으로 해로운 영향을 미칩니다. 현재 대부분의 이명에 대한 치료법은 없습니다.

최근에는 소리와 촉각 자극을 결합하는 이중 모드 자극이 이명 증상을 줄이는 데 효능이 있는 것으로 나타났습니다. 이전의 이중 자극 접근법은 혀에 전기 충격을 가하는 방식을 사용했는데, 이는 청각 전문의 진료실에서 매일 직접 시술이 필요한 기술입니다.

여기서는 여러 개의 진동 모터가 있는 손목 밴드를 착용하면 탁월한 결과를 얻을 수 있음을 보여줍니다. 신호음이 재생되고 손목 밴드는 신호음의 주파수에 따라 다양한 공간 위치에서 사용자의 손목을 진동시킵니다.

실험군과 신호음을 들었으나 손목밴드를 착용하지 않은 대조군을 비교했습니다.

톤 주파수는 각 사용자의 이명 주파수를 중심으로 이루어졌으며 톤은 주파수와 지속 시간 모두에서 무작위로 지정되었습니다.

이명 기능 지수(TFI- Tinnitus Functional Index) 점수가 25점 이상인 참가자 45명이 테스트를 받았습니다.

결과는 대조군과 비교하여 실험군에서 TFI 점수가 상당히 더 크게 감소한 것으로 나타났습니다. 중요한 것은, 기본 심각도가 높을수록 실험군과 대조군 사이에 더 큰 차이가 있음을 발견하여 심한 이명을 가진 사람들의 증상 개선이 더 크다는 것을 나타냅니다.

손목의 공간적, 시간적으로 연관된 진동과 소리를 결합하는 치료 접근법(Bimodal Stimulation)은 이명 증상을 완화하기 위한 간단하고 시간 효율적이며 효과적인 절차인 것으로 밝혀졌습니다.

키워드: 이명(Tinnitus), 이중 자극(Bimodal Stimulation), 햅틱(Haptics-촉각), 톤(Tones-어조).

<sup>1</sup>Neosensory, Palo Alto, California, USA

<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, USA

## \*Send correspondence to

David M. Eagleman

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, USA,

Tel No: 14159999999, Email: [daveideagleman@stanford.edu](mailto:daveideagleman@stanford.edu)

Paper submitted on December 02, 2022; and Accepted on January 10, 2023

## 소개

이명은 해당 음원이 없이도 소리를 인식하는 현상입니다<sup>1</sup>.

이명을 경험하는 개인은 일반적으로 귀에서 지속적이고 자극적인 소리가 발생하여 집중, 사람들이 말하는 내용 이해 및 외부 소리듣기를 어렵게 만드는 것으로 설명합니다<sup>1, 2</sup>.

이명은 다양한 원인을 가질 수 있으며, 그 중 다수는 신경학적 손상 및 청력상실과 밀접하게 연관되어 있습니다.

일반적인 예는 다음과 같습니다

감각신경성 청력상실<sup>3</sup>, 소음성 청력상실<sup>4</sup>, 노인성 난청<sup>5</sup>, 경구약물로 인한 이독성<sup>6</sup>, 신경학적 및 전정장애, 전염병<sup>1</sup>.

이명은 미국 내 성인 2,140만 명(9.6%)에게 영향을 미치며, 그 중 3분의 1은 거의 지속적인 증상을 경험합니다<sup>7</sup>.

이명은 65세에서 85세<sup>8</sup> 사이의 미국인 4명 중 1명 이상에게 발생합니다.

이명은 고혈압 및 우울증을 포함한 다양한 동반 질환과 관련이 있습니다<sup>9</sup>.

이명은 다양한 방식(울림, 정적, 박동 등)과 다양한 수준의 심각도로 경험할 수 있습니다.

환자 중 10%의 경우 이명의 심각도는 끊임없는 좌절, 성가심, 불안, 우울증, 인지기능 장애, 불면증, 스트레스 및 정서적 피로를 유발하기에 충분합니다<sup>1</sup>.

일반적으로 모델에서는 이명이 감각 청각정보의 손실을 보상하려는 뇌의 시도의 결과라고 제안합니다<sup>10</sup>.

**현재 이명을 완전히 제거할 수 있는 치료법은 없습니다.** 이명 증상 완화에 도움이 되는 치료법에는 상담(예: 인지 행동 치료), 약물 치료(예: 리도카인), 보청기, 소리 마스킹 및 뇌자극(예: 경두개 자기 자극)이 포함됩니다<sup>11</sup>.

이중 자극(Bimodal Stimulation)은 이명의 증상을 완화하는 데 사용되는 비교적 새로운 치료법입니다. 연구자들은 혀에 작은 충격을 가하는 것과 청각 톤을 결합하면 이명의 증상이 감소한다는 것을 입증했습니다<sup>12-15</sup>.

이러한 연구에서 혀는 이중 모드 자극이 등쪽 달팽이관 핵의(Dorsal cochlear nucleus) 동시 활동을 필요로 한다는 가설을 바탕으로 선택되었습니다. 여기서 귀의 정보는 먼저 머리와 목의 촉각 자극과 수렴됩니다<sup>3</sup>. 따라서 혀의 촉각자극이 적절한 촉각입력인 것으로 보인다.

다음으로, 다른 연구자들은 이중모드 자극이 충격과 톤 사이의 다양한 타이밍 특성과 함께 작동하며 치료의 순응도와 만족도가 높다는 것을 입증했습니다<sup>12, 13</sup>.

하지만 이 문서에서는 대조군을 제시하지 않았다는 점에 유의해야 합니다.

우리는 혀가 아닌 손목 피부에 촉각 자극을 결합한 톤이 잘 작동하는지 확인하기 시작했습니다. 그렇다면 이는 이중 모드 신호가 등쪽 달팽이관 핵에 수렴해야 한다는 가설에 도전하고 이명 감소를 위한 더 쉬운 치료 방식을 제공할 것입니다.

## 실험방법

우리는 새로운 이명 치료법을 조사하는 연구를 위한 온라인 광고를 통해 미국의 성인을 모집했습니다. 관심 있는 참가자는 이명 기능 지수 설문지(TFI-Tinnitus Functional Index)<sup>16, 17</sup>를 작성하고 25점 이상을 획득한 경우 포함되었습니다.

총 45명의 참가자를 실험조건(톤 + 손목 밴드를 사용한 이중 모드 자극) 또는 제어조건(톤만)에 무작위로 할당했습니다.

연구 프로토콜은 IRB(Institutional Review Board-임상실험윤리위원회)의 승인을 받았으며 모든 참가자로부터 서면 동의를 얻었습니다.

각 참가자는 8주 연구 기간 동안 매일 10분의 치료를 완료했습니다. 치료에는 신호음 듣기와 제어 조건이 아닌 한 손목에서 해당 진동을 느끼는 것이 포함되었습니다. 모든 참가자는 8주 동안 매주 TFI 설문지를 작성했습니다.

신호음은 전화 앱을 통해 무작위 순서와 무작위 타이밍으로 재생되었습니다. 각 톤의 지속 시간은 150ms~350ms이며 톤 간 무음은 0ms~500ms입니다. 각 톤은 새로 섞인 순서로 시퀀스를 반복하기 전에 교체 없이 재생됩니다.

톤 주파수의 범위는 연구 시작 전에 앱에서 수집된 참가자의 주요 이명 주파수에 맞게 설정되었습니다.

이들의 이명 주파수는 개별화된 톤 범위의 중심으로 보정되었습니다. 치료 중에는 분당 120개의 톤이 각 참가자의 맞춤형 이명 주파수 위 및 아래 옥타브 사이에서 대수적으로 확산되는 주파수로 재생됩니다.

치료는 전화 앱(소리)과 손목밴드(피부진동)를 통해 진행됐다.

참가자들은 매일 10분 동안 앱을 열고 신호음을 들었습니다. 실험 참가자들은 손목 밴드에서 해당 진동을 느끼면서 신호음을 들었습니다(그림 1).



**그림 1:** 바이모달 자극. 톤은 전화 앱에서 재생됩니다. 햅틱 손목 밴드는 각 신호음과 동시에 진동합니다.

진동의 위치는 각 개별 톤의 주파수 함수이므로 주파수 앱은 피부 전체에 퍼집니다.

통제 조건의 참가자들은 휴대폰 앱의 신호음을 들었지만 손목 밴드를 받지 않았고 촉각 자극도 받지 않았습니다.

앱은 블루투스(Bluetooth)를 통해 공간 및 시간적으로 해당 진동을 손목밴드에 보내는 동시에 신호음을 재생했습니다. 이러한 진동은 로그 형식으로 손목 전체에 고르게 퍼졌습니다.

즉, 옥타브는 주파수에 관계없이 동일한 공간 거리에 걸쳐 있습니다.

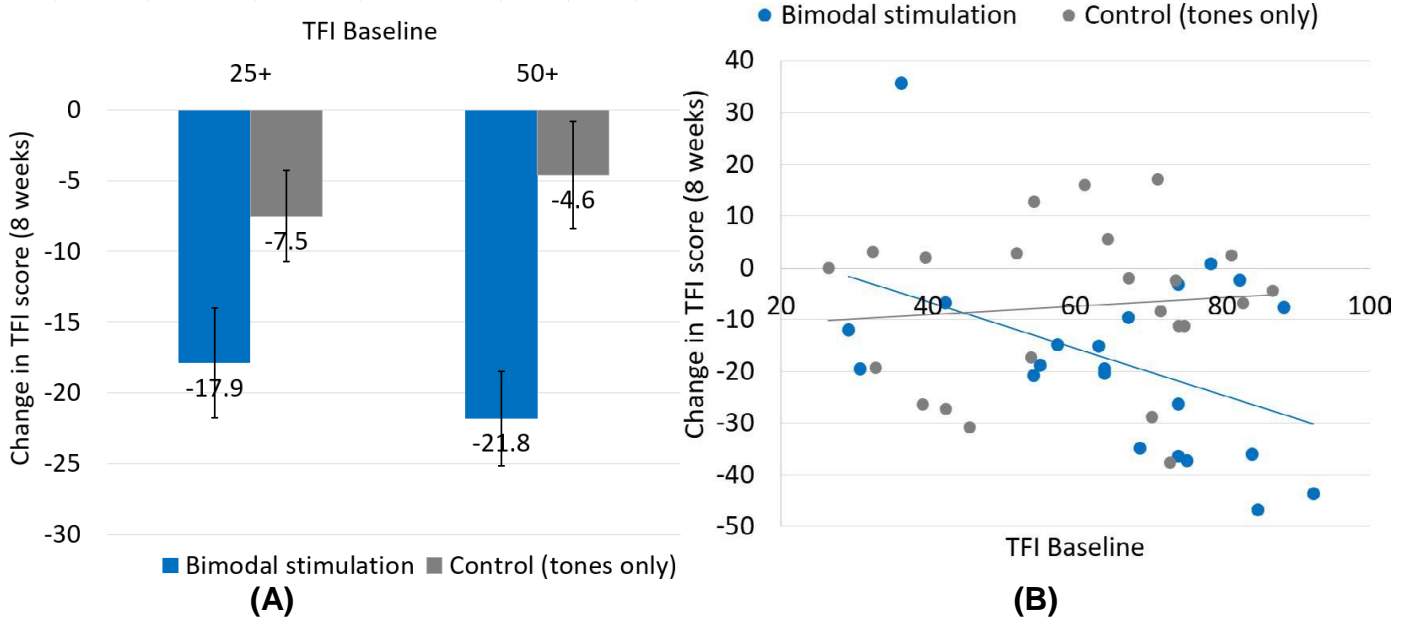
손목 밴드에는 진동 모터가 4개만 있지만 햅틱 환상을 활용하여 주파수가 256개의 서로 다른 공간 위치 중 하나에 매핑되었습니다<sup>18-20</sup>.

구체적으로, 환상 위치는 모터가 해당 지점에 직접 위치하지 않는 경우에도 손목 밴드 착용자가 느끼는 손목의 지점입니다. 우리는 착시 위치의 양쪽에 하나씩 두 개의 모터를 특정 진폭으로 켜서 이러한 착시 위치를 자극하여 착용자가 마치 어딘가의 단일 지점인 것처럼 느끼게 합니다. 두 모터 사이에서 진동이 발생합니다.

오디오 전용 제어 참가자는 손목밴드를 착용하지 않고 진동을 느끼지 않고 소리만 들었습니다.

## 결과

실험 그룹(손목 밴드의 동시 진동과 짝을 이루는 톤)의 참가자는  $-17.9$ ( $SD=18.17$ ,  $n=22$ ,  $p<.001$ , 양측 종속 t-테스트)의 TFI 점수에서 임상적으로 유의미한 평균 개선을 보여주었습니다. 그림 2A).



**그림 2:** 손목 밴드를 사용한 이중 모드 자극은 특히 중등도에서 중증 이명을 앓고 있는 사람들의 경우 이명 증상을 감소시킵니다.

**(A)** 8주 치료 후 TFI 점수의 평균 변화는 톤만 사용한 대조군 참가자와 비교할 때 실험 참가자의 경우 훨씬 더 컸습니다(왼쪽,  $p=.04$ ). TFI 점수가 50 이상인 참가자에 대해서만 이 비교를 수행하면 차이가 더 크고 통계적으로 더 유의미합니다(오른쪽,  $p=.002$ ). 오류 막대는 SEM을 보여줍니다.

**(B)** 기준선 TFI 점수에 대해 플롯된 치료 8주 후 TFI 점수의 변화.

실험 그룹의 경우 기본 TFI 점수가 높을수록 더 큰 개선이 예상됩니다. 대조군에서는 동일한 상관관계가 나타나지 않았습니다.

흥미롭게도 오디오만 사용한 대조군도 그룹 기준  $-7.5$ ( $SD=15.35$ ;  $n=23$ ;  $p=.03$ , 양측 종속 t-검정)와 통계적으로 유의미한 차이를 보였습니다.

그러나  $-13$  미만의 TFI 점수 변화는 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않으므로 오디오 전용 대조군은 변화를 보였지만 임상적으로 의미가 없다는 점에 유의하는 것이 중요합니다.

실험군과 대조군의 차이는 통계적으로 유의미했습니다. ( $t(43)=2.10$ ,  $p=.04$ , 양측 독립 t-검정).

중요한 것은 이명의 심각도가 더 높은 상태로 연구를 시작한 참가자(기본 TFI 점수에 따라 결정됨)가 이중 모드 자극으로 인해 더 큰 개선을 경험했다는 것입니다.

실험군과 대조군 간의 차이는 기준선 TFI 점수가 높을수록 증가했습니다.

기준선 TFI 점수가 50 이상인 참가자 하위 집합의 경우 실험군의 TFI 점수 평균 8주 하락은  $-21.8$ ( $SD=14.6$ ;  $n=18$ ;  $p<.001$ , 양측 종속 t-검정), 대조군의 TFI 점수 평균 8주 하락은  $-4.6$ ( $SD=15.0$ ,  $n=18$ ,  $p=.24$ , 양측 종속 t-검정)이었습니다.

두 그룹 간 TFI 점수 변화의 절대차는 17.2로 증가했습니다.

( $t(32)=3.39$ ,  $p=.002$ , 양측 독립 t-검정).

Meikle 등은 이명을 TFI에서 25~50점 사이의 점수를 받은 개인의 경우 "중요한 문제"로 정의하

고 TFI 17에서 점수가 50점 이상인 개인의 경우 "심각한" 문제로 정의했습니다. TFI 점수 분포에 대한 최근 분석에서 Gos et al. 18~42점 사이의 TFI 점수는 "낮은 중등도 심각도" 이명, 42~65점 사이의 TFI 점수는 "상위 중등도 심각도" 이명, 65점 이상의 TFI 점수는 "높은 심각도" 이명으로 정의되었습니다<sup>21</sup>.

더 큰 감소와 더 높은 TFI 기준의 상관 관계는 기준 TFI 점수에 대한 각 참가자의 개선을 플로팅하여 볼 수 있습니다(그림 2B). 대조군 내에서는 동일한 효과를 관찰할 수 없습니다.

참가자 점수의 주간 진행 상황은 그림 3의 모든 참가자에 대해 볼 수 있습니다. 실험 그룹의 모든 참가자 중 91%가 개선을 보였으며(즉, TFI가 부정적인 방향으로 이동), 이러한 개선 중 64%는 임상적으로 유의미한 것으로 인정되었습니다(TFI 점수가 13점 이상 감소 17)(그림 3A).

중등도/중증 이명(기준선 TFI 50 이상)이 있는 피험자의 하위 집합으로 분석을 제한할 때, 이들 참가자 중 94%가 개선(음성 방향)을 나타냈고, 그 개선 중 72%가 임상적으로 유의미한 것으로 인정되었습니다(그림 3C). 대조적으로, 대조군에서는 52%가 개선을 보였고 30%가 임상적으로 유의미한 것으로 인정되었습니다(그림 3B).

기본 TFI 점수가 50 이상인 대조군 참가자의 하위 집합으로 분석을 분리할 때 63%는 개선을 보였고 이러한 개선 중 19%는 임상적으로 유의미한 것으로 나타났습니다(그림 3D).

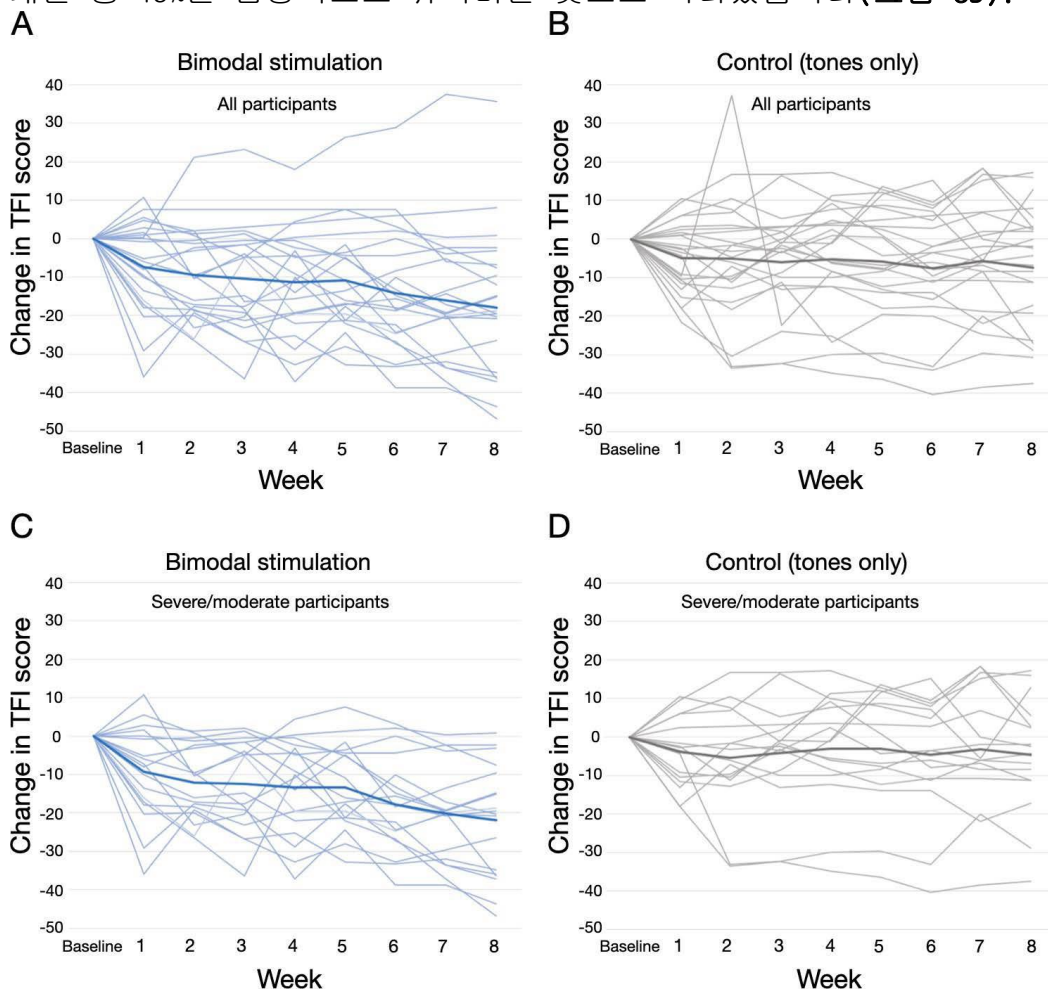


그림 3: 중등도 및 중증 이명에 대한 8주에 걸친 TFI 기준선의 변화.  
(A) 모든 참가자가 포함된 실험 그룹(톤 + 진동)(TFI 기준선 25+).

- (B) 모든 참가자가 포함된 제어 그룹(톤만)(TFI 기준선 25+).
- (C) TFI 기준선이 50 이상인 참가자를 위한 실험 그룹.
- (D) TFI 기준선이 50 이상인 참가자를 위한 대조군.

개별 참가자는 얇은 선으로 표시되고 평균은 두꺼운 선으로 표시됩니다.

우리는 실험그룹(톤+진동)과 대조그룹(톤) 모두의 많은 참가자가 매주 TFI 점수에 어느 정도 차이가 있음을 확인했습니다.

아마도 이것은 적어도 부분적으로 광범위한 이명 원인의 함수일 것입니다. 검색했지만 자체 보고된 이명 원인(또는 연령, 이명 기간 또는 청력 상실과 같은 기타 수집된 인구통계학적 데이터)과 TFI 점수 변화 간에 유의미한 상관관계가 없음을 발견했습니다.

## 논의

우리는 실험그룹(톤 및 진동)과 대조그룹(톤만) 모두에서 향상된 TFI 점수를 발견했습니다. 그러나 실험군의 평균 TFI 개선만이 임상적으로 유의미했습니다(13점 이상).

중요한 것은 기준선에서 이명의 심각도가 더 높은 개인은 이중 치료를 통해 이명이 더 크게 개선되는 것을 경험한다는 것입니다(그림 2 및 3).

예를 들어, 기준 TFI 점수 50 이상에서 시작하는 참가자는 톤만 치료한 참가자보다 거의 5배 더 큰 개선을 보여줍니다(그림 2A).

오디오 전용 제어 실험에서 효과의 크기를 주목할 가치가 있습니다. 이명 치료에 플라시보 효과가 있다는 것은 오랫동안 알려져 왔으며<sup>22, 23</sup> 우리의 대조군 결과는 이를 표현한 것일 수도 있습니다.

그러나 톤만의 효과에도 불구하고 평균 결과는 임상적 의미보다 훨씬 낮았으며 결과는 톤+햅틱보다 훨씬 더 작았습니다.

실험그룹은 손목에 진동을 가하는 대신 허에 전기 충격을 가하는 이전 보고서와 일치하거나 이를 초과하는 TFI 점수의 개선을 보여주었습니다.

구체적으로 Conlon 등은 12주차에 3개의 실험 그룹에 대해 -10에서 -15 포인트 사이의 TFI 개선을 발견한 반면 Marks 등은 13 4주 동안 평균 TFI가 -8포인트 개선된 것으로 나타났습니다<sup>14</sup>.

이에 비해 우리 실험그룹은 모든 참가자에 대해 -17.9의 개선을 보였고, 중등도에서 심각한 이명(기준 TFI 점수 50+)이 있는 사람들의 경우 -21.8의 개선을 보였습니다.

무엇보다도 이러한 결과는 손목에 대한 촉각 자극이 TFI 점수에서 동일하거나 더 큰 감소를 가져온다는 것을 보여 주었기 때문에 등쪽 달팽이관 핵에서 신경 신호의 수렴이 이중 모드 자극이 이명을 완화하는 주요 메커니즘이 아니라는 것을 시사합니다.

따라서, 현재의 발견은 이명 치료의 더 쉽고 저렴한 방법의 문을 열어줍니다.

이 연구의 결과는 다양한 패턴과 톤의 주파수 범위가 치료 효과에 어떻게 영향을 미치는지 조사하기 위한 향후 연구의 틀을 마련합니다.

Conlon et al. (2022)은 치료 6주 후 매개변수 설정을 변경하면 연구 참가자가 추가로 6주 동안 계속해서 진전을 이룰 수 있음을 보여주었습니다<sup>13</sup>.

이는 연구 참가자가 처음 6주 동안 가장 큰 진전을 경험했지만 마지막 6주 동안 정체 상태에 있었던 이전 연구 결과에 비해 개선된 것입니다.

연구는 12주 만에 끝났지만 정기적으로 매개변수 설정을 변경하면 해결을 위한 지속적인 진전이 가능할 수 있습니다.

## 결론

우리는 손목의 공간적으로 상응하는 진동과 결합된 오디오 톤(참가자의 이명 주파수에 따라 개별화됨)을 사용한 이중 모드 자극이 톤만 제어하는 치료보다 이명 증상을 크게 줄일 수 있음을 입증했습니다.

기본적으로 이명이 더 심한 사람들은 더 큰 개선을 경험합니다.

대조그룹군의 거의 5배에 달합니다.

## REFERENCES (참고자료)

|   |  |
|---|--|
| 1. Langguth B, Elgoyhen AB, Cederroth CR. Therapeutic approaches to the treatment of tinnitus. <i>Annu Rev Pharmacol Toxicol.</i> 2019;59:291-313.  | 13. Conlon B, Hamilton C, Meade E, Leong SL, O Connor C, Langguth B, et al. Different bimodal neuromodulation settings reduce tinnitus symptoms in a large randomized trial. <i>Sci Rep.</i> 2022;12(1):1-8.   |
| 2. Tang D, Li H, Chen L. Advances in understanding, diagnosis, and treatment of tinnitus. <i>Adv Exp Med Biol.</i> 2019:109-28.   | 14. Marks KL, Martel DT, Wu C, Basura GJ, Roberts LE, Schwartz-Leyzac KC, et al. Auditory-somatosensory bimodal stimulation desynchronizes brain circuitry to reduce tinnitus in guinea pigs and humans. <i>Sci Transl Med.</i> 2018;10(422):eaal3175. |
| 3. Kaltenbach JA. Tinnitus: Models and mechanisms. <i>Hear Res.</i> 2011;276(1-2):52-60   | 15. Riffle TL, Martel DT, Jones GR, Shore SE. Bimodal auditory electrical stimulation for the treatment of tinnitus: preclinical and clinical studies. <i>Curr Top Behav Neurosci.</i> 2021;51:295-323.  |
| 4. Kaltenbach JA, Zhang J, Afman CE. Plasticity of spontaneous neural activity in the dorsal cochlear nucleus after intense sound exposure. <i>Hear Res.</i> 2000;147(1-2):282-92.  | 16. Henry JA, Griest S, Thielman E, McMillan G, Kaelin C, Carlson KF. Tinnitus Functional Index: Development, validation, outcomes research, and clinical application. <i>Hear Res.</i> 2016;334:58-64.  |
| 5. Kang HJ, Kang DW, Kim SS, Oh TI, Kim SH, Yeo SG. Analysis of chronic tinnitus in noise-induced hearing loss and presbycusis. <i>J Clin Med.</i> 2021;10(8):1779.   | 17. Meikle MB, Henry JA, Griest SE, Stewart BJ, Abrams HB, McArdle R, et al. The tinnitus functional index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus. <i>Ear Hear.</i> 2012;33(2):153-76.                                 |
| 6. Cianfrone G, Pentangelo D, Cianfrone F, Mazzei F, Turchetta R, Orlando MP, et al. Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and updated guide. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci.</i> 2011;15(6):601-36.   | 18. Alles DS. Information transmission by phantom sensations. <i>IEEE Transactions on Man-Machine Syst.</i> 1970;11(1):85-91.  |
| 7. Bhatt JM, Lin HW, Bhattacharyya N. Prevalence, severity, exposures, and treatment patterns of tinnitus in the United States. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2016;142(10):959-65.  | 19. Luzhnica G, Stein S, Veas E, Pammer V, Williamson J, Smith RM. Personalising vibrotactile displays through perceptual sensitivity adjustment. In <i>Proceedings of the 2017 ACM Int Sympos on Wearable Computers 2017</i> :66-73.                  |
| 8. KochKin S, Tyler R, Born J. MarkeTrak VIII. The prevalence of tinnitus in the United States and the self-reported efficacy of various treatments. <i>Hear Rev.</i> 2011;18(12):10-27.  | 20. Rahal L, Cha J, El Saddik A. Continuous tactile perception for vibrotactile displays. <i>IEEE Int Workshop Robot Sens Environ</i> 2009:86-91.  |
| 9. Park HM, Jung J, Kim JK, Lee YJ. Tinnitus and its association with mental health and health-related quality of life in an older population: A nationwide cross-sectional study. <i>J Appl Gerontol.</i> 2022 ;41(1):181-6.                           | 21. Gos E, Rajchel JJ, Dziendziel B, Kutyba J, Bienkowska K, Swierniak W, et al. How to interpret tinnitus functional index scores: a proposal for a grading system based on a large sample of tinnitus patients. <i>Ear Hear.</i> 2021;42(3):654-61.  |
| 10. De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. <i>Proc Natl Acad Sci.</i> 2011;108(20):8075-80.  | 22. Duckert LG, Rees TS. Placebo effect in tinnitus management. <i>Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 1984;92(6):697-9.   |
| 11. Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. <i>Lancet Neurol.</i> 2013;12(9):920-30.  | 23. Kaltenbach JA, Zhang J, Finlayson P. Tinnitus as a plastic phenomenon and its possible neural underpinnings in the dorsal cochlear nucleus. <i>Hear Res.</i> 2005;206(1-2):200-26.   |
| 12. Conlon B, Langguth B, Hamilton C, Hughes S, Meade E, Connor CO, et al. Bimodal neuromodulation combining sound and tongue stimulation reduces tinnitus symptoms in a large randomized clinical study. <i>Sci Transl Med.</i> 2020;12(564):eabb2830. |  |