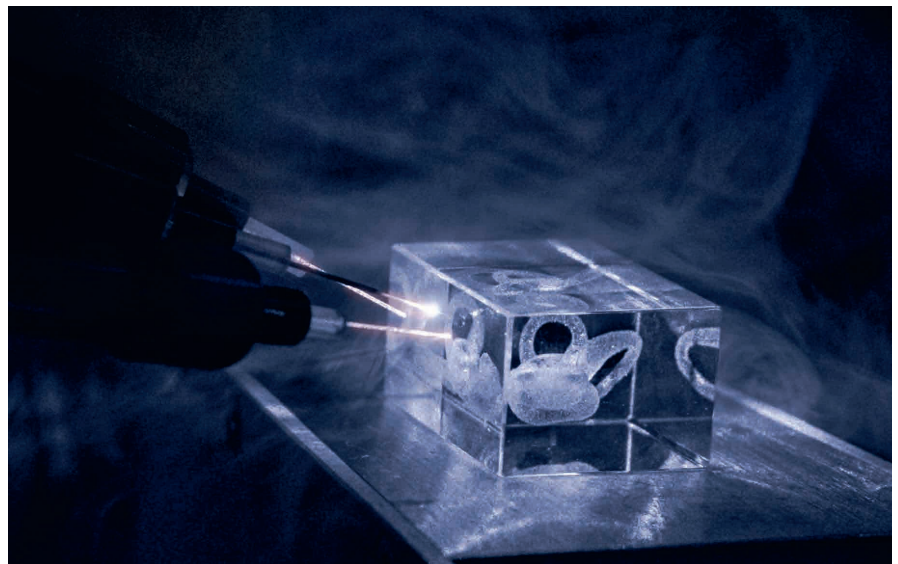


Neuartige molekulare Prothese für das Gehör

Weltweit erstmals: Forschenden der Universitätsmedizin Göttingen und des Institute for Bioengineering of Catalonia in Spanien ist es gelungen, das Gehör in vivo durch Licht zu stimulieren – ohne eine genetische Manipulation. Veröffentlicht in der renommierten Fachzeitschrift *Journal of the American Chemical Society (JACS)*.

(umg/mbexc) Innenohr-Prothesen oder sogenannte Cochlea-Implantate (CI) werden seit vielen Jahren erfolgreich für die Wiederherstellung des Hörens bei Hörverlust eingesetzt. Die begrenzte spektrale Auflösung bisheriger CIs macht aber Betroffenen das Verstehen von Sprache im Hintergrundgeräusch und das Hören von Musik nur schwer möglich. Um diese Grenzen zu überwinden, forschen Wissenschaftler*innen am Exzellenzcluster „Multiscale Bioimaging: Von molekularen Maschinen zu Netzwerken erregbarer Zellen“ (MBEXC) der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) kontinuierlich an der Weiterentwicklung des CIs. Prof. Dr. Tobias Moser, Direktor des Instituts für Auditorische Neurowissenschaften/InnenohrLabor, UMG, und Sprecher des MBEXC, und sein Team haben bereits Pionierarbeiten auf diesem Gebiet geleistet: Das Gehör von Wüstenrennmäusen konnten sie erfolgreich mit Licht wiederherstellen, nachdem sie die Nervenzellen des Spiralganglions genetisch verändert hatten. Die optische Stimulierung der Cochlea verspricht einen deutlich verbesserten Höreindruck, da Lichtpulse sehr viel feiner zu steuern sind als elektrische Pulse, die beim klassischen CI eingesetzt werden. Die Gentherapie bedeutet allerdings ein höheres Risiko für Nutzer eines zukünftigen optischen CIs.

Hier ist nun den Göttinger Forscher*innen in weiterer Durchbruch auf dem Weg zu einer neuen Generation von Cochlea-Implantaten in einer Kooperation mit Wissenschaftler*innen vom Institute for Bioengineering of Catalo-



3D-Druck einer biomimetischen Cochlea mit Laser, Foto: J. Moser, MBEXC.

nia (IBEC), dem Institute for Advanced Chemistry of Catalonia (IQAC-CSIC) (beide Barcelona, Spanien), vom Network Biomedical Research Center in Bioengineering, Biomaterials, and Nanomedicine (CI-BER-BBN) im spanischen Madrid und von der Universität Mailand in Italien unter der Leitung von Prof. Dr. Pau Gorostiza (IBEC und CIBER-BBN) gelungen: Mit Hilfe eines neu entwickelten lichtgesteuerten pharmakologischen Wirkstoffs konnten die beiden Teams erstmals die Hörnervenzellen von ausgewachsenen Wüstenrennmäusen mittels Licht

aktivieren, ohne dass zuvor eine genetische Manipulation vorgenommen werden musste. Bei Lichtreiz aktiviert der Wirkstoff den Hörnerv und könnte durch die (gegenüber elektrischer Reizung) bessere räumliche Begrenzung von Licht die spektrale Auflösung von Cochlea-Implantaten verbessern. Die Forschungsergebnisse wurden kürzlich veröffentlicht in der renommierten Fachzeitschrift *Journal of the American Chemical Society (JACS)*.

Mehrere Wege zur Stimulation des Hörnervs für besseres Hören in komplexen Situationen

Derzeit nutzt etwa eine Million Menschen auf der ganzen Welt ein Cochlea-Implantat (CI). Das CI ist ein chirurgisch implantiertes Gerät, das bei

Originalveröffentlichung: Aida Garrido-Charles, Antoine Huet, Carlo Matera, Anupriya Thirumalai, Amadeu Llebaria, Tobias Moser, Pau Gorostiza. *Fast photo-switchable molecular prosthetics control neuronal activity in the cochlea.* *Journal of the American Chemical Society* (2022), <https://doi.org/10.1021/jacs.1c12314>.



Träger eines klassischen Cochlea-Implantats vor einem optischen Cochlea-Implantat mit optischer Faser (blau). Foto: F. el May, M. Zerche, umg/MBExC.

hochgradigem Hörverlust oder Taubheit eine Hörwahrnehmung wiederherstellt. Mikrofone an der Außenseite des Geräts wandeln Schall in elektrische Signale um, die dann direkt den Hörnerv in der Cochlea stimulieren. Diese Struktur im Innenohr wandelt die Schallinformationen in Nervenimpulse um und sendet sie an das Gehirn. Obwohl Cochlea-Implantate sehr erfolgreich bei der Wiederherstellung des Sprachverständnisses in der Stille sind, ermöglicht ihre begrenzte spektrale Auflösung nur sehr eingeschränkt das Verfolgen von Gesprächen bei Umgebungsgeräuschen und limitiert den Musikgenuss.

Der neue Ansatz baut auf der Expertise von Prof. Tobias Moser und seinem Team im Bereich der Optogenetik auf. Die Göttinger Hörforschung hat eine Technik entwickelt, die genetische Manipulationen nutzt, um Nervenzellen mit Licht zu steuern und ihre Aktivität mit einem lichtemittierenden Cochlea-Implantat zu verbinden.

„Wir haben einen alternativen Weg entwickelt, um Licht und die elektrische Aktivität in den Nervenzellen zu koppeln, der keine genetische Manipulation erfordert. Dazu setzen wir eine Substanz ein, die sich wie eine ‚molekulare Prothese‘ chemisch an ein Rezeptorprotein in den Hörnervenzellen anlagert und diese aktiviert, wenn sie beleuchtet werden“, sagt Co-Erstautor Prof. Dr. Carlo Matera, der das Medikament synthetisiert hat. Die Tatsache, dass nun mehrere Wege zur Stimulation des Hörnervs zur Verfügung stehen, könnte das optische CI einem breiteren Kreis potenzieller Nutzer zugänglich machen.

Die von den Forschenden neu ent-

wickelte Substanz wird durch eine einzige Wellenlänge blauen Lichts aktiviert. „Nachdem wir die Verbindung in vitro an Nervenzellen aus dem Hippocampus getestet und charakterisiert hatten, führten wir in vivo Experimente an Wüstenrennmäusen durch“, sagt Co-Erstautorin Dr. Aida Garrido Charles, Wissenschaftlerin am IBEC und der UMG. „Wir konnten nachweisen, dass unser mit Licht aktiviertes Medikament eine elektrophysiologische Reaktion in der Cochlea auslöst. Das ist das erste Mal, dass dies in einem Experiment auf pharmakologische Weise gelungen ist.“

Die durch Licht aktivierte neuronale Steuerung überwindet einige der Nachteile des klassischen Cochlea-Implantats, das durch elektrische Stimulation betrieben wird. „Der Hauptgrund, warum Implantat-Nutzer bisher Schwierigkeiten haben, Musik und Sprache in lauter Umgebung wahrzunehmen, ist, dass die Cochlea mit Flüssigkeit gefüllt ist. Wird sie mit Strom stimuliert, kommt es zu einer breiten Streuung der Erregung“, sagt Dr. Antoine Huet, Mitautor der Studie und MBExC Junior Fellow, UMG. „Da sich Licht in Flüssigkeit besser räumlich begrenzen lässt, kann unsere Technik die Hörnervenzellen in der Cochlea mit viel größerer Präzision stimulieren. Dies würde bedeuten, dass künftige potenzielle Nutzer ein ‚nahezu physiologisches Hören‘ wiedererlangen könnten. Für die Wahrnehmung von Musik und Gesprächen bei Hintergrundgeräuschen ist eine exzellente Frequenzauflösung des Klangs der technische Schlüssel, und das kann mit elektrischer Stimulation nicht erreicht werden.“

In künftigen Studien werden die Kooperationspartner das Medikament weiter verbessern und prüfen, wie genau es das Gehör wiederherstellt. „Unsere Computervorhersagen und tierexperimentellen Studien legen nahe, dass das Hören mit Licht das Potenzial hat, einen nahezu physiologischen Höreindruck zu ermöglichen. Bis zum Beginn einer klinischen Studie müssen noch einige Meilensteine erreicht werden“, sagt Prof. Dr. Tobias Moser.

Das **Göttinger Exzellenzcluster Multiscale Bioimaging: Von molekularen Maschinen zu Netzwerken erregbarer Zellen (MBExC)**

wird seit Januar 2019 im Rahmen der Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder gefördert. Mit einem einzigartigen interdisziplinären Forschungsansatz untersucht MBExC die krankheitsrelevanten Funktionseinheiten elektrisch aktiver Herz- und Nervenzellen, von der molekularen bis hin zur Organebene. Hierfür vereint MBExC zahlreiche universitäre und außeruniversitäre Partner am Göttingen Campus. Das übergeordnete Ziel ist: Den Zusammenhang von Herz- und Hirnerkrankungen zu verstehen, Grundlagen- und klinische Forschung zu verknüpfen und damit neue Therapie- und Diagnostikansätze mit gesellschaftlicher Tragweite zu entwickeln.

Weitere Informationen zum MBExC:

<https://mbexc.de/>

zum Institut für Auditorische Neurowissenschaften/InnenOhrLabor:

<http://www.auditory-neuroscience.uni-goettingen.de>

zum Gorostiza Lab „Nanoprobes and Nanoswitches“ am Institute of Biengineering of Catalonia (IBEC), Barcelona Spanien: <https://ibecbarcelona.eu/nanoprobes>