

Hörvermögen wiederherstellen mit Optogenetik

Interview mit Professor Tobias Moser



ZUR PERSON

Prof. Dr. Tobias Moser ist als Neurowissenschaftler, HNO-Arzt und Audiologe am Göttinger Campus tätig. Seit 2015 leitet er das Institut für Auditorische Neurowissenschaften an der Universitätsmedizin Göttingen und Arbeitsgruppen am Deutschen Primatenzentrum und an dem Max-Planck-für Multidisziplinären Naturwissenschaften. Seine Forschungsgebiete sind die synaptische Kodierung und Verarbeitung von Schallinformation im auditorischen System und innovative Ansätze zur Wiederherstellung des Hörens bei Schwerhörigkeit. Für seine Arbeit wurde er mehrfach ausgezeichnet, unter anderem mit dem Leibniz-Preis und dem Ernst-Jung-Preis für Medizin sowie dem Scientific Grand Prize von der Fondation Pour l'Audition.

Herr Professor Moser, Sie sind Neurowissenschaftler und HNO-Arzt und leiten das Institut für Auditorische Neurowissenschaften der Universitätsmedizin Göttingen und auch Forschungsgruppen am MPI für Multidisziplinäre Naturwissenschaften und am Deutschen Primatenzentrum in Göttingen. Sie wurden mit zahlreichen hochrangigen Forschungspreisen geehrt, allen voran im Jahr 2015 mit dem Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis der DFG. Sie arbeiten an einem optisch stimu-

lierenden Cochlea-Implantat (CI), als Innovation des heute verwendeten elektrisch bzw. galvanisch stimulierenden Implantats. Was war die Motivation dafür, diesen aufwendigen Weg zu beschreiten – der darüber hinaus „einen langen Atem“ braucht – wo es doch etwas Bewährtes gibt?

Langer Atem ist hier tatsächlich gefragt: wir sind mit diesem Projekt seit 2007 unterwegs! Die Motivation entspringt aus der Einsicht, dass das CI auch in den kommenden Dekaden das wichtigste Hilfsmittel für Schwersthörige bleiben wird. Es ist die erfolgreichste Neuroprothese! Obwohl wir intensiv an der Entwicklung von verschiedenen Gentherapien arbeiten, die von entscheidender Bedeutung sind, können davon nur wenige Menschen mit einem Defekt in einem spezifischen Gen profitieren. Ein Beispiel hierfür ist die Otoferlin-assoziierte auditorische Synaptopathie, bei der die klinische Prüfung zu einer Gentherapie bereits im vergangenen Jahr begonnen hat. Dagegen kann das CI sehr breit und relativ unabhängig vom spezifischen Krankheitsmechanismus eingesetzt werden, solange ein funktioneller Hörnerv und eine ausreichende Rehabilitationsfähigkeit gegeben ist. Es verspricht also einer wesentlich größeren Gruppe von Patient*innen eine Verbesserung des Hörvermögens.

Welche Nachteile und Grenzen haben die heute verwendeten elektrischen Implantate?

Die Möglichkeiten zur Innovation des CI sind durch das Prinzip der elektrischen Stimulation begrenzt: in der Salzlösung der Cochlea dehnt sich der elektrische Reiz von der Elektrode weit aus! Durch die daraus folgende Aktivierung sehr vieler Nervenzellen in einem weiten Bereich begrenzt dies die Frequenzauflösung der Schallkodierung mit dem CI, daher geht man von maximal 10 voneinander trennbaren Stimulationskanälen aus. Erfahrene CI-Nutzer können in ruhiger Umgebung Sprache gut verstehen, haben aber große Schwierigkeiten in typischen All-

tagssituationen mit Hintergrundgeräuschen oder mehreren Sprechern.

Wie funktionieren die heutigen optischen Implantate? Welche Vorteile z. B. bei der „Frequenzauflösung“ werden optische Implantate gegenüber den elektrischen bieten?

Das in Entwicklung befindliche optische CI nutzt die Optogenetik, um das Hörvermögen wiederherzustellen, indem wir über eine lokale Gentherapie lichtgesteuerte Ionenkanäle in den Hörnerv einbringen und somit die Sinneszellen umgehen, um direkte neuronale Stimulation durch Licht zu ermöglichen. Die Stimulation mit Licht lässt sich räumlich wesentlich besser begrenzen als die Stimulation der Zellen mit elektrischem Strom, wie sie in den zurzeit eingesetzten elektrischen CI verwendet wird. In unseren vorklinischen Versuchen arbeiten wir aktuell mit Leuchtdioden-basierten sowie Wellenleiter-basierten optischen CI. Wir haben die Vor- und Nachteile dieser beiden technologischen Lösungen sorgfältig abgewogen und zudem die Lichtanregung des Hörnervs mittels mathematischen Modellen verglichen und zu Daten mit elektrischen CI in Beziehung gesetzt (Khurana et al. 2022. DOI 10.1016/j.csbj.2022.06.061). Auf dieser Basis planen wir die erste klinische Studie mit Wellenleiter-basierten optischen CI mit 64 Stimulationskanälen, von denen vermutlich mehr als 20 voneinander unabhängig wahrgenommen werden können. Von der erhöhten Zahl von Stimulationskanälen und der geringeren Kanalinteraktion erhoffen wir eine verbesserte Frequenzauflösung gegenüber der Hörnervanregung mit elektrischem Strom. Dies lässt ein besseres Sprachverstehen in Alltagssituationen und eine verbesserte Wahrnehmung für Melodien erwarten.

Können Sie uns etwas über Ihre „in-vitro“- und „in-vivo“- Experimente berichten?

Zusätzlich zu den *in silico* Arbeiten die oben kurz erwähnt wurden, nutzen wir

molekulare Biologie, Zellkultur und Patch-Clamp-Experimente zur Vorbereitung der *in vivo* Arbeiten. Zum Beispiel optimieren wir die lichtgesteuerten Ionenkanäle (Channelrhodopsin) für die Anwendung im auditorischen System, welches ein schnelles Schalten dieser Kanäle erfordert. In den vorklinischen *in vivo* Studien an Tiermodellen konnten wir zeigen, dass die durch Licht stimulierte Hörreaktion bei Tieren funktioniert, und dass mit physiologischen Methoden eine deutlich verbesserte Frequenz- und Intensitätskodierung gegenüber dem aktuellen elektrischen Hören nachweisbar ist.

Welche Probleme sind bei optischen Implantaten noch zu lösen?

Hier bleibt noch viel zu tun: wir arbeiten parallel an vorklinischen optischen CI zur prinzipiellen Charakterisierung des optischen Hörens und an der Entwicklung des humanen Prototyps für die klinische Prüfung. Beim klinischen optischen CI können einige Komponenten des elektrischen Implantats genutzt werden, andere Komponenten wie der Wellenleiterbasierte optische Stimulator und die Schallkodierungsstrategie müssen aber neu entwickelt werden und nach den strengen Prüfregeln für aktive implantierbare Medizinprodukte zugelassen werden. Dabei sind Patientensicherheit und Langzeitstabilität, die auch unter widrigsten Bedingungen gegeben sein müssen, an vorderster Stelle.

Welche Berufe sind in Ihrem Institut tätig, d. h. welche Expertisen benötigen Sie für Ihre Forschung?

Bei der Entwicklung des optischen CI arbeiten an unserem Institut und kooperierenden Einrichtungen Wissenschaftler*innen aus Medizin und Tiermedizin, Physik, Biologie, Biotechnologie und Ingenieurwesen eng zusammen. Es ist sehr wichtig, eine gemeinsame Sprache, einen von allen gemeinsam vorangetriebenen Projektplan und gemeinsame kurz-, mittel-, und langfristige Ziele zu finden.

Welche Rolle für die Realisierbarkeit Ihrer Forschungsziele spielt Ihr Standort, d. h. die Universität Göttingen, einer der renommiertesten Universitätsstandorte? Was hat Ihnen hier geholfen? Was ggf. auch nicht? Mir fällt z. B. das Deutsche Primatenzentrum in Göttingen ein. Würden Sie „Jungforscher*innen“ empfehlen, eher auf einen renommierten Standort zu warten oder eher eine sich zeitnah bietende Gelegenheit an einer „jungen“ Universität zu nutzen?

Wir sind froh und dankbar über die herausragenden Forschungsmöglichkeiten die der Göttingen Campus mit der Universität, der Universitätsmedizin, den Max-Planck-Instituten und dem Deutschen Primatenzentrum bietet. Auch wenn unsere primäre Zugehörigkeit bei der sehr forschungsstarken Universitätsmedizin liegt, sind wir am Campus sehr eng vernetzt. Dies wird über eine Brückenprofessur mit dem Deutschen Primatenzentrum, hier arbeiten inzwischen mehrere Arbeitsgruppen unseres Instituts, und das Max-Planck-Fellowship, das uns die Arbeit am MPI für Multidisziplinäre Naturwissenschaften ermöglicht, realisiert. Auch das sehr erfolgreiche lebenswissenschaftliche Exzellenzcluster MBExC muss hier erwähnt werden, in dem wir sowohl zur Bildgebung als auch zur Optogenetik sehr intensiv mit anderen Gruppen zusammenarbeiten. Der starke neurowissenschaftliche Schwerpunkt des Göttinger Campus bietet weitere Vernetzungsmöglichkeiten. Die Ingenieurwissenschaften fehlen der Uni Göttingen leider. In diesem Bereich arbeiten wir mit Kolleg*innen der Universitäten Freiburg und Chemnitz sowie der Göttinger Fachhochschule HAWK zusammen. Aus meiner Sicht sind Forschungsbedingungen, Kolleg*innen und Mentor*innen sehr wichtige Kriterien für die Wahl des Standorts.

Mögen Sie etwas über die Finanzierung und Förderung Ihrer Forschung und Ihres Instituts berichten?

Unser Institut ist 2015 gegründet worden und hat ein jährliches Budget von ca. 1 Mio € aus der Grundausstattung und bewirtschaftet zusätzlich ca. 3 Mio € aus Mitteln Dritter pro Jahr. Von 2011 bis 2022 war unser Institut in der Sprecher-

funktion für den sensorischen Sonderforschungsbereich 889. Ein neuer Sonderforschungsbereich befindet sich in der Beantragung. Das Projekt zum optischen CI ist sehr kostenintensiv und hat bislang aus Mitteln des Europäischen Forschungsrats (ERC Advanced Grant OptoHear), der DFG (v.a. Leibniz Preis), des BMBF und des Landes ca. 20 Mio € aufgewendet.

Haben Sie schon einen Zeithorizont für die Erprobung und Einführung beim Menschen? Wird eine Erprobung mit dem Primatenzentrum geplant?

Die Versuche mit nicht-humanen Primaten (Weißbüschelaffen) in einer Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen von Marcus Jeschke und Kathrin Kusch sowie der HNO-Klinik laufen bereits am Primatenzentrum. Die erste klinische Studie planen wir 2027 zu beginnen.

Wie stellen Sie sich später die Herstellung durch Hersteller und die Lizenzvergaben vor?

Unser wichtigstes Ziel ist es derzeit die optogenetische Wiederherstellung des Hörens in die klinische Prüfung zu bringen. Sollte sich die auf Grund unserer vorklinischen Daten erwartete Verbesserung des Hörens gegenüber dem elektrischen Hören bestätigen, sollte dieser neue Ansatz für die Betroffenen verfügbar gemacht werden. Die Kombination von Innovation des Medizinprodukts und Gentherapie bedingt erhebliche Aufwendungen und es ist unwahrscheinlich, dass wir den Prozess bis in die klinische Prüfung allein aus dem akademischen Forschungs- und Entwicklungsprogramm tragen können. Die Möglichkeiten, solche aufwendigen Entwicklungen aus der öffentlichen Förderung zu bestreiten, sind leider begrenzt. Es wird also wichtig sein, dass die wirtschaftliche Verwertung durch Industriepartner gelingt, damit der neue Ansatz tatsächlich für die Betroffenen verfügbar und von den Kostenträgern getragen wird. Dieser Prozess ist kein Selbstläufer und kann noch an vielen Stellen scheitern, aber ich bin optimistisch, dass er bei hinreichender Unterstützung gelingt. Uns ist sehr wichtig, dass diese Chance gut genutzt wird und die Entwicklung nicht in einer Schublade endet. Dafür suchen wir Un-

terstützung für das Projekt auf breiter Front. Dabei ist uns der Dialog mit den Betroffenen besonders wichtig: wir informieren, hören den Betroffenen zu, um Erwartungen und Sorgen zu erfassen, und bemühen uns, realistische Abschätzungen zu Möglichkeiten und Risiken zu vermitteln. Weiterhin ist die enge Zusammenarbeit zwischen unserem Forschungsinstitut und der von Prof. Beutner geleiteten HNO-Klinik sehr wichtig für unser Projekt. So werden die CI-OPs bei den Weißbüschelaffen etwa vom leitenden HNO-Oberarzt PD Dr. Meyer durchgeführt, und auch Prof. Beutner, die Oberärzt*innen Prof. Strenzke und Dres. Wrobel und Dombrowski sind an dem Forschungsprogramm beteiligt.

Ein paar Fragen und Antworten für unsere „Jungforscher*innen“: Gab es „Rückschläge“ oder „Enttäuschungen“ und falls ja, wie haben Sie sie überwunden?

Ja, wir haben hier schon einige Höhen und Tiefen erlebt! Es ist gut, dass wir im Team und auch in der breiteren „Community“ nach Lösungen für Probleme suchen können. Wir sind zum Beispiel sehr froh und dankbar über den Dialog mit den Sehforschern um Sahel und Roska, die mit ihrer *Pioneer* Studie zur optogenetischen Wiederherstellung des Sehens bereits in der klinischen Studie sind (Sahel JA et al. Nat Med 2021; 27, 1223–1229).

Wie haben Sie die hauptsächlichsten Ehrungen „Leibniz-Preis“ und „Leopoldina“ erlebt und was veränderten sie?

Der Leibniz-Preis und der ERC Advanced Grant OptoHear waren die Schlüssel für den Aufbau des Forschungs- und Entwicklungsprogramms zum optischen CI! Ich bin für diese Möglichkeit sehr dankbar und wir haben sie für das Projekt aber auch für die Ausbildung und Karriereentwicklung jüngerer Wissenschaftler gut genutzt. Am Institut sind derzeit 13 methodisch und inhaltlich komplementäre Arbeitsgruppen gemeinsam aktiv in der Erforschung von Hören und Schwerhörigkeit sowie bei der Entwicklung innovativer Therapieansätze wie der Gentherapie für die auditorische Synaptopathie und das optogenetische Hören.

Welche Tipps für eine erfolgreiche wissenschaftliche Laufbahn würden Sie „Jungforscher*innen“ mit auf den Weg geben?

Ich rate ihnen, ihren Enthusiasmus für die Forschung auf inhaltlich und methodisch neue Projekte im geeigneten Umfeld zu lenken, das Sie bei Ihrer frühen eigenständigen Forschung unterstützt.

Lieber Herr Professor Moser, ich danke Ihnen für das aufschlussreiche Gespräch!

Das Interview führte Professor Dr. Rainer Schönweiler.

Interessenkonflikt

Tobias Moser ist Mitgründer des Göttinger Start-up Unternehmens OptoGenTech GmbH.