

Mit Lichtstrahlen das Gehör wiederherstellen

Restoring Hearing with Light

Abstract

When hearing fails, cochlear implants (CIs) provide most CI users with open speech understanding in quiet environments. CIs bypass the defective sensory organ and electrically stimulate the auditory nerve. The bottleneck of hearing rehabilitation with currently available CIs is their limitation in encoding spectral information resulting from the broad current spread from each electrode contact. Because light can be confined in space more conveniently, optogenetic stimulation of the auditory nerve represents a promising alternative. The development of optogenetic stimulation for future optical CIs requires efforts to design and characterize appropriate optogenetic actuators, viral gene transfer to neurons, and development of multichannel optical CIs. This review article reports the current status of optogenetic stimulation of the auditory pathway and recent breakthroughs in achieving high temporal precision and frequency resolution and in establishing multichannel optical CIs.

Zusammenfassung

Wenn das Hören versagt, bieten Cochlea-Implantate (CIs) den meisten der CI-Träger ein offenes Sprachverstehen in ruhiger Umgebung. CIs umgehen das defekte Sinnesorgan und stimulieren den Hörnerv elektrisch. Der Flaschenhals der Hörrehabilitation mit aktuell verfügbaren CIs ist deren Limitierung bei der Kodierung spektraler Information, die sich aus der breiten Stromausbreitung von jedem Elektrodenkontakt ergibt. Weil Licht räumlich besser begrenzt werden kann, stellt die optische Stimulation des Hörnervs eine vielversprechende Perspektive für einen grundlegenden Fortschritt der CIs dar. Die Entwicklung der optogenetischen Stimulation für zukünftige optische CIs erfordert Anstrengungen zum Design und zur Charakterisierung geeigneter optogenetischer Aktuatoren, zum viralen Gentransfer auf die Neuronen sowie zur Entwicklung mehrkanaliger optischer CIs. Dieser Übersichtsartikel berichtet über den aktuellen Stand der optogenetischen Stimulation der Hörbahn und über die jüngsten Durchbrüche bei der Erzielung hoher zeitlicher Präzision und Frequenzauflösung sowie bei der Etablierung optischer Mehrkanal-CIs.

Hören mit Licht

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) leiden weltweit etwa 466 Millionen Menschen an einem behandlungsbedürftigen Hörverlust. Der Hörverlust ist hauptsächlich auf eine Schädigung der Hörschnecke zurückzuführen, die durch Krankheit, Lärm oder Alter verursacht wird, und für die es bisher keine Heilung gibt. Das Gehör kann teilweise durch Hörgeräte wiederhergestellt werden, die im Wesentlichen eine verstärkte Version des Schalls an die verbleibenden Sinneshaarzellen der Cochlea weitergeben; das Hauptproblem bei dieser Technologie ist, dass sowohl Sprache als auch Hintergrundgeräusche verstärkt werden. Schwersthörige Menschen profitieren mehr von Cochlea-Implantaten, die

dysfunktionale oder verlorene Haarzellen überspringen und den Hörnerv direkt stimulieren. Die heutigen Cochlea-Implantate sind die bisher erfolgreichsten Neuroprothesen. Das erste Gerät wurde in den 1980er Jahren von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zugelassen, und bis 2019 wurden weltweit fast 737.000 Geräte implantiert. Cochlea-Implantate machen sich die Frequenzkarte der Cochlea zunutze, indem sie die Neuronen an der Basis der Cochlea stimulieren, um die Wahrnehmung eines hohen Tons zu erzeugen, während die Stimulation an der Spitze der Cochlea als tiefer Ton wahrgenommen wird. Die Perilymphe hat eine mit einer Kochsalzlösung vergleichbare Leitfähigkeit, so dass sich der Strom von jeder Elektrode ausbreitet und eine breite Aktivierung der Neuronen über die Frequenzkarte der Cochlea bewirkt

Tobias Moser^{1,2,3,4,5}

- 1 Institut für Auditorische Neurowissenschaften und InnenOhrLabor, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland
- 2 Auditory Neuroscience and Optogenetics Laboratory, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen, Deutschland
- 3 Auditory Neuroscience & Synaptic Nanophysiology Group, Max-Planck-Institut für multidisziplinäre Naturwissenschaften, Göttingen, Deutschland
- 4 Sonderforschungsbereich 889 „Cellular Mechanisms of Sensory Processing“, Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland
- 5 Exzellenzcluster „Multiscale Bioimaging: from Molecular Machines to Networks of Excitable Cells“ (MBExC), Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland

[1], [2], [3], [4]. Da die Frequenzselektivität der elektrischen Stimulation begrenzt ist, ist auch die Qualität des künstlichen Hörens begrenzt. Im Vordergrund steht dabei ein schlechtes Sprachverstehen im Störgeräusch [5]. Daher unternimmt das Feld umfassende Bemühungen in der Forschung und Entwicklung, um die durch elektrische Stimulation hervorgerufenen Aktivitätsmuster zu charakterisieren und die Frequenzselektivität zu verbessern [6], [7], [8], [9].

Die Idee den Hörnerv optogenetisch zu stimulieren entstand 2005, als erstmals gezeigt wurde, dass Nervenzellen, die sogenannte Kanalrhodopsine [10], [11] in ihrer Zellmembran einbauen, mit schwachen Lichtreizen zum Feuern von Aktionspotenzialen angeregt werden können [12]. Die deutschen Wissenschaftler Nagel, Hegemann und Bamberg hatten diese lichtempfindlichen Ionenkanäle in Algen entdeckt und nach genetisch vermittelter Ausbildung (Expression) in menschlichen Zellen licht-induzierte Ionenströme nachgewiesen [10], [11]. Dann begannen andere Forschergruppen, die Gene, die für solche lichtempfindlichen Ionenkanäle kodieren, mit Hilfe eines nicht-pathogenen viralen Vektors in Neuronen einzuschleusen. Das Ergebnis war, dass die Beleuchtung dieser genetisch veränderten Neuronen diese dazu veranlassen konnte, ihre spannungsgesteuerten Ionenkanäle zu öffnen und somit zu „feuern“, was es den Forschern ermöglichte, das Gehirn und das Verhalten lebender Tiere direkt zu beeinflussen. Seitdem hat sich die Optogenetik zu einem wichtigen Instrument in der neurowissenschaftlichen Forschung entwickelt und erste medizinische Anwendungen wie die optogenetische Wiederherstellung des Sehvermögens befinden sich in der klinischen Prüfung [13].

Unser Göttinger Team erforscht seit einigen Jahren, wie Schall in der Hörschnecke kodiert wird [14] und wie diese Kodierung bei Hörschäden gestört ist [15]. Im Göttinger InnenOhrLabor und Institut für Auditorische Neurowissenschaften wird zudem mit Hochdruck an neuen Ansätzen zur verbesserten Wiederherstellung des Hörens geforscht [5], [16], [17]. Parallel arbeiten wir an der Entwicklung der Genersatztherapie [18], [19], [20] und des optogenetischen Cochlea-Implantats [21], [22], [23], [24], [25]. Der Gedanke, dass die Stimulierung des Hörnervs mit Licht statt mit Elektrizität eine viel präzisere Kontrolle ermöglichen könnte, war bereits durch Claus-Peter Richter eingeführt worden, der die direkte optische Stimulation mit infrarotem Licht propagiert [26], [27], [28]. Da Licht räumlich gut begrenzt werden kann (siehe Abbildung 1 und [24]), wird für die optische Stimulation eine bessere Frequenzselektivität erwartet. Dies verspricht eine größere Zahl von unabhängigen Stimulationskanälen, Schallreize könnten in mehr Frequenzbänder aufgeteilt werden, was den Nutzern ein reichhaltigeres Klangerlebnis verschaffen würde. Die direkte optische Stimulation mit infrarotem Licht erforderte sehr hohe Pulsenergien (Schwelle 16–160 μJ , [26]). Zudem konnte die Methode von anderen Laboren bislang nicht reproduziert werden [29], [30], [31]. Wenn wir die Optogenetik nutzen würden, um die Zellen des Hörnervs lichtempfindlich zu machen,

könnten wir den molekular definierten Aktuator für die Anwendung zur Wiederherstellung des Hörens optimieren und Licht geringerer Intensität verwenden (Schwelle abhängig vom Kanalrhodopsin, Methode zur viralen Transduktion sowie Nachweismethode: 0.5–6 μJ [21], [23], [32]).

Diese Idee war sehr attraktiv, aber wir sahen eine Reihe von Herausforderungen. Wir schlugen ein neuartiges Medizinprodukt vor, das mit einer neuartigen Gentherapie kombiniert werden sollte, die beide höchsten Sicherheitsstandards genügen müssen. Wir mussten die beste Lichtquelle für das optogenetische System finden und herausfinden, wie wir das Licht an die richtigen Stellen in der Cochlea übertragen können. Wir mussten das richtige Kanalrhodopsin für die Nervenzellen der Cochlea finden, was sich als eine der größten Schwierigkeiten erwiesen hat. Und wir mussten herausfinden, wie wir die Gene, die für diese Proteine kodieren, am besten an die richtigen Stellen in der Cochlea bringen können. Im Laufe der Jahre konnten wir diesen Ansatz vorantreiben, wobei die Förderung durch den Europäischen Forschungsrat, die Deutsche Forschungsgemeinschaft, das Land Niedersachsen, das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Max-Planck-Gesellschaft von großer Bedeutung waren.

Unsere frühen Proof-of-Concept-Experimente an Mäusen haben beide „Standbeine“ der optogenetischen Stimulation untersucht. Die Suche nach dem für unsere Zwecke richtigen lichtempfindlichen Protein, dem Kanalrhodopsin, erwies sich als langwieriger Prozess. Viele frühe Versuche in der Optogenetik verwendeten Kanalrhodopsin-2 (ChR2), das als Reaktion auf blaues Licht einen Ionenkanal öffnet. Wir setzten es in einem Proof-of-Concept-Experiment an Mäusen ein, das zeigte, dass die optogenetische Stimulation der Hörbahn eine bessere Frequenzselektivität bot als die elektrische Stimulation [21]. Auf der Suche nach dem besten Kanalrhodopsin für unsere Zwecke haben wir eine ChR2-Variante namens Calcium-translozierendes Channelrhodopsin (CatCh) aus dem Labor von Ernst Bamberg, einem der weltweiten Pioniere der Optogenetik, getestet. Wir brachten CatCh mit Hilfe eines nichtpathogenen Virus als Vektor in die Cochlea-Neuronen von mongolischen Wüstenrennmäusen ein [22]. Anschließend trainierten wir die Mäuse, auf einen Hörreiz zu reagieren, indem wir ihnen beibrachten, einen bestimmten Bereich zu meiden, wenn sie einen Ton hörten. Dann wurde bei diesen Versuchstieren durch Verabreichung eines ototoxischen Medikaments eine Taubheit induziert und ein winziges optisches Cochlea-Implantat eingesetzt, um die lichtsensibilisierten Cochlea-Neuronen zu stimulieren. Die tauben Tiere reagierten auf diese Lichtstimulation genauso wie auf den akustischen Stimulus vor der Ertaubung [22].

Mittels CatCh wurde auch die Frequenzselektivität der optogenetischen Stimulation des Hörnervs in der Wüstenrennmaus überprüft, deren im Vergleich zur Maus größere Cochlea [33] der Mehrkanal-optischen Stimulation besser zugänglich ist. Im Vergleich zur monopolarer und bipolarer Stimulation mit elektrischen CIs fanden wir eine

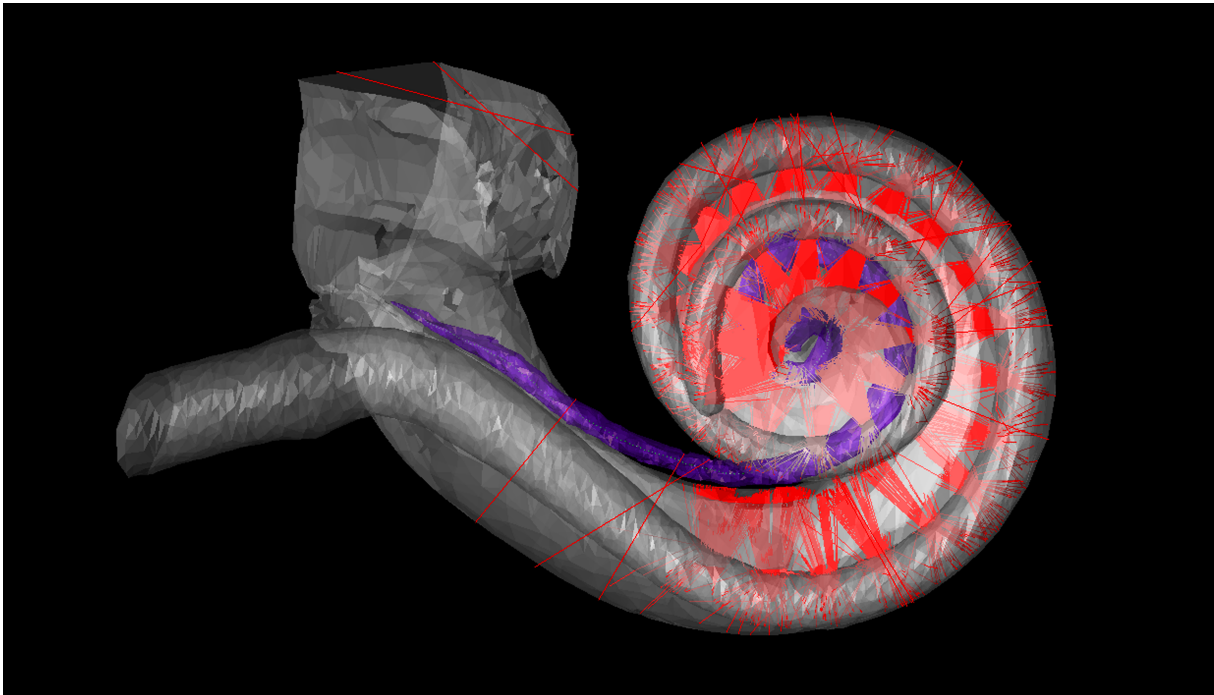


Abbildung 1: Optische Ray-tracing-Simulation eines 3D-Modells einer menschlichen Cochlea mit einem 32-Emitter optischen Cochlea-Implantat.

Das Modell besteht aus den Strukturen einer menschlichen Cochlea: der flüssigkeitsgefüllten Scala tympani (oben links groß beginnend und spiralförmig zulaufend) und eines darin inserierten Silikon-Implantats (silbergrauer, konisch zulaufender Zylinder), den Strahlquellen und einigen simulierten Strahlen (rot) und dem Rosenthal-Kanal (in lila). Diese Strukturen wurden aus μ CT-Scandaten aus dem SICAS Medical Image Repository (<https://doi.org/10.22016/smir.o.124193>, 2017) rekonstruiert. Zweiunddreißig äquidistante Gaußsche Lichtquellen mit einer Wellenlänge von 655 nm wurden hinzugefügt. Das Modell wurde mit TracePro (Lambda Research Corporation; Littleton, USA), einer Software für optische Technik, simuliert, um die Lichtausbreitung von optischen Cochlea-Implantaten *in silico* zu untersuchen. Weiterführende Informationen in [35].

bessere Frequenzselektivität der optischen Stimulation mittels optischer Fasern [24] und μ LEDs [25], [34]. Für die Vorhersage der in der Primaten-Cochlea möglichen Frequenzselektivität der optischen Stimulation haben wir bislang Modellrechnungen der Lichtausbreitung in der Hörschnecke eingesetzt [33], [35], die zuvor an der Wüstenrennmaus-Cochlea validiert wurden [24]. Die Modellierung der optischen Stimulation der humanen Cochlea legte eine höhere Frequenzselektivität der optischen Stimulation im Vergleich zur elektrischen Stimulation nahe [35]. Diese Studie untersuchte auch die Effekte von Abstrahlcharakteristik, Emitterabstand von den Nervenzellkörpern und cochleärer Fibrose.

Die Verwendung des blauen Kanalrhodopsins CatCh hat jedoch zwei Probleme: Erstens erfordert sie blaues Licht, das mit Phototoxizität verbunden ist. Wenn Licht, insbesondere energiereiches blaues Licht, direkt auf Zellen trifft, die sich normalerweise im Dunkeln des Körperinneren befinden, können diese Zellen geschädigt werden und schließlich absterben. Das andere Problem mit CatCh ist, dass es nach Licht-Aus nur langsam (>10 ms) abschaltet. Wenn CatCh bei Körpertemperatur durch Licht aktiviert wird, dauert es etwa ein Dutzend Millisekunden, bis es den Kanal schließt und für die nächste Aktivierung bereit ist. Eine derart langsame Kinetik unterstützt nicht das präzise Timing der Neuronenaktivierung, das für die Kodierung von Tönen erforderlich ist, die mehr als hundert Spikes pro Sekunde erfordern kann. Eine Sorge war, dass

die Kinetik der Opsine unseren Ansatz infragegestellt – selbst wenn wir eine spektrale Auflösung erreichen würden, würden wir an zeitlicher Auflösung verlieren. Für uns war dies eine starke Motivation, nach schnelleren Opsinen zu suchen, und zwar solchen, die auf rotes Licht reagieren.

Wir waren begeistert, als ein führender Optogenetik-Experte, Edward Boyden vom MIT, ein schneller reagierendes Opsin entdeckte, das sein Team Chronos nannte [36]. Chronos war das bisher schnellste Kanalrhodopsin, das bei Raumtemperatur etwa 3,6 Millisekunden zum Schließen benötigte. Wir konnten dann zeigen, dass es sich bei der wärmeren Temperatur des Körpers innerhalb von etwa 1 ms schloss [37]. Es bedurfte jedoch einiger zusätzlicher molekularer „Tricks“, um Chronos in der Cochlea zum Laufen zu bringen: Wir mussten leistungsstarke virale Vektoren und bestimmte genetische Sequenzen verwenden, um den „Einbau“ des Chronos-Proteins in die Zellmembran der Spiralganglionneuronen zu verbessern. Mit diesem Ansatz reagierten sowohl einzelne Neuronen als auch die neuronale Population robust und mit guter zeitlicher Präzision auf optische Stimulationen mit höheren Frequenzen von bis zu etwa 250 Hz. Chronos ermöglichte es uns also, nahezu natürliche neuronale Feuerraten hervorzurufen, was darauf hindeutet, dass wir sowohl eine hohe Frequenz- als auch eine Zeitauflösung erreichen können. Das Team von Daniel Lee, Har-

vard University, zeigte zeitgleich die Wirksamkeit von Chronos für die Stimulation des Hörnervs [38]. Nun mussten wir noch ein ultraschnelles Opsin finden, das mit Licht längerer Wellenlängen arbeitet. Wir haben uns mit Thomas Mager und Ernst Bamberg zusammengetan, um diese Herausforderung anzunehmen [23]. Ziel der Zusammenarbeit war Chrimson, ein Kanalrhodopsin, das erstmals von Boyden beschrieben wurde und am besten durch orangefarbenes Licht stimuliert wird [36]. Die ersten Ergebnisse unserer technischen Experimente mit Chrimson waren: schnelles Chrimson (f-Chrimson) und sehr schnelles Chrimson (vf-Chrimson). Erfreulicherweise konnten wir feststellen, dass f-Chrimson die Spiralganglionneuronen in die Lage versetzt, bis zu Stimulationsraten von etwa 200 Hz zuverlässig auf rotes Licht zu reagieren. Die Schließkinetik von vf-Chrimson ist sogar noch schneller, es wird aber in den Zellen weniger gut exprimiert als f-Chrimson. Möglicherweise deswegen hat vf-Chrimson bisher keinen messbaren Vorteil gegenüber f-Chrimson gezeigt, wenn es um die Stimulation von Spiralganglionneuronen mit höheren Raten geht [32]. Die kommt physiologisch beobachteten Feuerraten nahe, erreicht diese jedoch noch nicht.

Neben der Optimierung der Kanalrhodopsine muss auch der virale Gentransfer in die Spiralganglionneurone optimiert werden. Dabei wurden bislang verschiedene Varianten von nicht-pathogenen, rekombinant (in Zellkultur hergestellte) adeno-assoziierten Viren eingesetzt. Deren Oberflächenproteine (vergleichbar mit dem Spike-Protein von SARS-CoV2) und der verwendete Promotor, eine regulatorische DNA-Sequenz die zelltyp-spezifisch verwendet wird, definieren die Effizienz des Gentransfers in eine Wirtszellpopulation (hier die Spiralganglionneurone) und bedingen eine gewisse Wirtszellspezifität (vergleichbar mit einer Postleitzahl: also Spiralganglionneurone und nicht andere cochleäre Zelltypen). Initial injizierten wir das Virus, wie viele weitere Proof-of-Concept Studien zur cochleären Genthherapie, in die postnatale Cochlea [23], [32], [37], [39] oder gar die fetale Ohranlage [21], [40]. Insbesondere für das Tiermodell der Wüstenrennmaus haben wir auch die Virusinjektion in die Cochlea reifer Tiere studiert [22], [39]. Diese weist im Vergleich zur postnatalen Injektion eine geringere Effizienz auf [16], [34], [41]. Daher sind hier weitere Anstrengungen erforderlich, um die Kanalrhodopsine in möglichst vielen Spiralganglionneuronen „einzuschleusen“. Im Vordergrund steht dabei die AAV-Administration über Mikrokateter und präzise Pumpen direkt in die Scala tympani. Bei der Entwicklung des optischen Cochlea-Implantats als Medizinprodukt steht der optische Stimulator („optisches Modul“) im Vordergrund. Das Implantat muss klein genug sein, um in den begrenzten Raum der Cochlea zu passen, steif genug für die chirurgische Einführung, aber flexibel genug, um der Krümmung der Cochlea sanft zu folgen. Die Verkapselung muss biokompatibel, transparent und robust genug sein, um jahrzehntelang zu halten. Unsere Kooperationspartner Ulrich Schwarz und Patrick Ruther, damals Fraunhofer IAF, Freiburg, und Universität Freiburg, machten den Anfang und entwickelten die ers-

ten Mikro-Licht emittierenden Dioden (μ LEDs) für optische Cochlea-Implantate [42]. Wir fanden μ LEDs sehr attraktiv, weil sie eine sehr ausgereifte kommerzielle Technologie mit guter Leistungseffizienz darstellen. Wir haben mehrere Experimente mit mikrogefertigten Dünnschicht- μ LEDs durchgeführt und gezeigt, dass wir die Spiralganglionneurone entlang der tonotopen Achse optogenetisch stimulieren können [25], [34]. Aber μ LEDs haben auch Nachteile. Zum einen ist es schwierig, eine flexible, transparente und dauerhafte hermetische Abdichtung um die implantierten μ LEDs herum herzustellen. Außerdem strahlen die Galliumnitrid- μ LEDs mit der höchsten Effizienz blaues Licht ab, womit wir wieder beim Problem der Phototoxizität wären. Deshalb haben wir auch Alternativen in Betracht gezogen.

Anstatt den Halbleiteremitter wie bei den μ LEDs in die Cochlea einzubringen, wird bei dem alternativen Ansatz die Lichtquelle, z.B. eine Laserdiode, weiter entfernt in einem hermetisch abgeschlossenen Titangehäuse untergebracht. Anschließend wird das Licht über optische Fasern in die Cochlea und zu den lichtempfindlichen Neuronen geleitet. Die optischen Fasern müssen biokompatibel, haltbar und flexibel genug sein, um sich durch die Cochlea zu winden, was bei herkömmlichen Glasfasern schwierig sein kann. Es gibt interessante Forschungsarbeiten zu flexiblen Polymerfasern, die bessere mechanische Eigenschaften haben könnten, aber bisher kommen sie in Bezug auf die Effizienz der Lichtausbreitung nicht an Glas heran. Der faseroptische Ansatz könnte in Bezug auf die Effizienz Nachteile haben, da auf dem Weg von der Laserdiode zur Faser, auf dem Weg durch die Faser und auf dem Weg von der Faser zur Cochlea etwas Licht verloren geht. Der Ansatz scheint jedoch vielversprechend zu sein, da hier die optoelektronischen Komponenten sicher verkapselt werden können und das flexible Wellenleiterarray wahrscheinlich einfach eingesetzt werden kann.

Die Audioprozessoren, die mit den heutigen Cochlea-Implantaten arbeiten, können vermutlich für die optische Stimulation angepasst werden: hier muss das Signal in mehr Kanäle mit kleineren Frequenzbereichen aufgeteilt werden. Auch Telemetrie- und Implantat-Chip könnten den bestehenden Technologien ähneln. Aber die wirklich neuartigen Teile unseres Systems – der optische Stimulator und die Genthherapie, mit der die Kanalrhodopsine in die humane Cochlea eingebracht werden – müssen noch umfassend weiterentwickelt werden.

Es bleibt also noch viel zu tun, aber wir hoffen die erste klinische Studie noch in dieser Dekade zu starten. Wir hoffen, dass das optische Cochlea-Implantat Menschen in die Lage versetzen wird, individuelle Gesprächspartner im Umgebungsgeräusch zu verstehen und ihnen erlaubt, ein breites Klangspektrum wahrnehmen zu können.

Weiterführende Information zum Projekt finden Sie unter: https://www.auditory-neuroscience.uni-goettingen.de/hearing_the_light_DE.html oder erhalten Sie direkt vom Autor.

Anmerkungen

Interessenskonflikte

Tobias Moser ist Mitgründer der OptoGenTech GmbH die, gemeinsam mit ihren akademischen und privatwirtschaftlichen Partnern die wirtschaftliche Verwertung des optogenetischen Cochlea-Implantats anstrebt.

Förderung

Die Arbeit zum optogenetischen Cochlea-Implantat wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Göttinger Bernstein Fokus für Neurotechnologie, des Projekts Optical CI (13N13729), und den Photonik Inkubator, vom Europäischen Forschungsrat (ERC) im Rahmen des Forschungs- und Innovationsprogramms Horizont 2020 der Europäischen Union (Nr. 670759 – Advanced Grant „OptoHear“), von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) über das Leibniz-Programm (MO896/5) und vom Land Niedersachsen finanziert. Diese Arbeit wurde auch durch den Ernst-Jung-Preis für Medizin und durch die Fondation Pour l’Audition (FPA RD-2020-10) unterstützt.

Danksagung

Ich danke allen am Forschungsprojekt „optogenetisches Cochlea-Implantat“ beteiligten Wissenschaftlern für die exzellente Zusammenarbeit und Patricia Räke Kügler für die Durchsicht des Manuskripts.

Literatur

- Kral A, Hartmann R, Mortazavi D, Klinke R. Spatial resolution of cochlear implants: the electrical field and excitation of auditory afferents. *Hear Res.* 1998 Jul;121(1-2):11-28. DOI: 10.1016/S0378-5955(98)00061-6
- Friesen LM, Shannon RV, Baskent D, Wang X. Speech recognition in noise as a function of the number of spectral channels: comparison of acoustic hearing and cochlear implants. *J Acoust Soc Am.* 2001 Aug;110(2):1150-63. DOI: 10.1121/1.1381538
- Jürgens T, Hohmann V, Büchner A, Nogueira W. The effects of electrical field spatial spread and some cognitive factors on speech-in-noise performance of individual cochlear implant users- A computer model study. *PLoS One.* 2018;13(4):e0193842. DOI: 10.1371/journal.pone.0193842
- Shannon RV. Multichannel electrical stimulation of the auditory nerve in man. II. Channel interaction. *Hear Res.* 1983 Oct;12(1):1-16. DOI: 10.1016/0378-5955(83)90115-6
- Wolf BJ, Kusch K, Hunniford V, Vona B, Kühler R, Keppeler D, Strenzke N, Moser T. Is there an unmet medical need for improved hearing restoration? *EMBO Mol Med.* 2022 Aug 8;14(8):e15798. DOI: 10.15252/emmm.202215798
- Pinyon JL, Tadros SF, Froud KE, Y Wong AC, Tompson IT, Crawford EN, Ko M, Morris R, Klugmann M, Housley GD. Close-field electroporation gene delivery using the cochlear implant electrode array enhances the bionic ear. *Sci Transl Med.* 2014 Apr;6(233):233ra54. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008177
- Middlebrooks JC, Snyder RL. Auditory prosthesis with a penetrating nerve array. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2007 Jun;8(2):258-79. DOI: 10.1007/s10162-007-0070-2
- Jakob TF, Illing RB, Rosskoth-Kuhl N. Monaural Neonatal Deafness Induces Inhibition among Bilateral Auditory Networks under Binaural Activation. *Neuroscience.* 2019 Feb;400:1-16. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.12.033
- Bierer JA. Probing the electrode-neuron interface with focused cochlear implant stimulation. *Trends Amplif.* 2010 Jun;14(2):84-95. DOI: 10.1177/1084713810375249
- Nagel G, Ollig D, Fuhrmann M, Kateriya S, Musti AM, Bamberg E, Hegemann P. Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science.* 2002 Jun;296(5577):2395-8. DOI: 10.1126/science.1072068
- Nagel G, Szellas T, Huhn W, Kateriya S, Adeishvili N, Berthold P, Ollig D, Hegemann P, Bamberg E. Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Nov;100(24):13940-5. DOI: 10.1073/pnas.1936192100
- Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, Nagel G, Deisseroth K. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci.* 2005 Sep;8(9):1263-8. DOI: 10.1038/nn1525
- Sahel JA, Boulanger-Scemama E, Pagot C, Arleo A, Galluppi F, Martel JN, Esposti SD, Delaux A, de Saint Aubert JB, de Montleau C, Gutman E, Audo I, Duebel J, Picaud S, Dalkara D, Blouin L, Taiel M, Roska B. Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. *Nat Med.* 2021 Jul;27(7):1223-9. DOI: 10.1038/s41591-021-01351-4
- Moser T, Grabner CP, Schmitz F. Sensory Processing at Ribbon Synapses in the Retina and the Cochlea. *Physiol Rev.* 2020 Jan;100(1):103-44. DOI: 10.1152/physrev.00026.2018
- Moser T, Starr A. Auditory neuropathy – neural and synaptic mechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2016 Mar;12(3):135-49. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.10
- Kleinlogel S, Vogl C, Jeschke M, Neef J, Moser T. Emerging Approaches for Restoration of Hearing and Vision. *Physiol Rev.* 2020 Oct;100(4):1467-525. DOI: 10.1152/physrev.00035.2019
- Wrobel C, Zafeiriou MP, Moser T. Understanding and treating paediatric hearing impairment. *EBioMedicine.* 2021 Jan;63:103171. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103171
- Al-Moyed H, Cepeda AP, Jung S, Moser T, Kügler S, Reisinger E. A dual-AAV approach restores fast exocytosis and partially rescues auditory function in deaf otoferlin knock-out mice. *EMBO Mol Med.* 2019 Jan;11(1). DOI: 10.15252/emmm.201809396
- Rankovic V, Vogl C, Dörje NM, Bahader I, Duque-Afonso CJ, Thirumalai A, Weber T, Kusch K, Strenzke N, Moser T. Overloaded Adeno-Associated Virus as a Novel Gene Therapeutic Tool for Otoferlin-Related Deafness. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:600051. DOI: 10.3389/fnmol.2020.600051
- Oestreicher D, Picher MM, Rankovic V, Moser T, Pangrsic T. Gene Therapy Restores Inner Hair Cell Calcium Currents and Improves Hearing in a DFNB93 Mouse Model. *Front Mol Neurosci.* 2021;14:689415. DOI: 10.3389/fnmol.2021.689415
- Hernandez VH, Gehrt A, Reuter K, Jing Z, Jeschke M, Mendoza Schulz A, Hoch G, Bartels M, Vogt G, Garnham CW, Yawo H, Fukazawa Y, Augustine GJ, Bamberg E, Kügler S, Salditt T, de Hoz L, Strenzke N, Moser T. Optogenetic stimulation of the auditory pathway. *J Clin Invest.* 2014 Mar;124(3):1114-29. DOI: 10.1172/JCI69050
- Wrobel C, Dieter A, Huet A, Keppeler D, Duque-Afonso CJ, Vogl C, Hoch G, Jeschke M, Moser T. Optogenetic stimulation of cochlear neurons activates the auditory pathway and restores auditory-driven behavior in deaf adult gerbils. *Sci Transl Med.* 2018 Jul;10(449). DOI: 10.1126/scitranslmed.aao0540

23. Mager T, Lopez de la Morena D, Senn V, Schlötte J, D Errico A, Feldbauer K, Wrobel C, Jung S, Bodensiek K, Rankovic V, Browne L, Huet A, Jüttner J, Wood PG, Letzkus JJ, Moser T, Bamberg E. High frequency neural spiking and auditory signaling by ultrafast red-shifted optogenetics. *Nat Commun.* 2018 May;9(1):1750. DOI: 10.1038/s41467-018-04146-3
24. Dieter A, Duque-Afonso CJ, Rankovic V, Jeschke M, Moser T. Near physiological spectral selectivity of cochlear optogenetics. *Nat Commun.* 2019 Apr;10(1):1962. DOI: 10.1038/s41467-019-09980-7
25. Keppeler D, Schwaerzle M, Harczos T, Jablonski L, Dieter A, Wolf B, Ayub S, Vogl C, Wrobel C, Hoch G, Abdellatif K, Jeschke M, Rankovic V, Paul O, Ruther P, Moser T. Multichannel optogenetic stimulation of the auditory pathway using microfabricated LED cochlear implants in rodents. *Sci Transl Med.* 2020 Jul;12(553). DOI: 10.1126/scitranslmed.abb8086
26. Izzo AD, Richter CP, Jansen ED, Walsh JT Jr. Laser stimulation of the auditory nerve. *Lasers Surg Med.* 2006 Sep;38(8):745-53. DOI: 10.1002/lsm.20358
27. Izzo AD, Suh E, Pathria J, Walsh JT, Whitton DS, Richter CP. Selectivity of neural stimulation in the auditory system: a comparison of optic and electric stimuli. *J Biomed Opt.* 2007;12(2):021008. DOI: 10.1117/1.2714296
28. Richter CP, Rajguru SM, Matic AI, Moreno EL, Fishman AJ, Robinson AM, Suh E, Walsh JT. Spread of cochlear excitation during stimulation with pulsed infrared radiation: inferior colliculus measurements. *J Neural Eng.* 2011 Oct;8(5):056006. DOI: 10.1088/1741-2560/8/5/056006
29. Verma RU, Guex AA, Hancock KE, Durakovic N, McKay CM, Slama MC, Brown MC, Lee DJ. Auditory responses to electric and infrared neural stimulation of the rat cochlear nucleus. *Hear Res.* 2014 Apr;310:69-75. DOI: 10.1016/j.heares.2014.01.008
30. Baumhoff P, Kallweit N, Kral A. Intracochlear near infrared stimulation: Feasibility of optoacoustic stimulation in vivo. *Hear Res.* 2019 Jan;371:40-52. DOI: 10.1016/j.heares.2018.11.003
31. Thompson AC, Fallon JB, Wise AK, Wade SA, Shepherd RK, Stoddart PR. Infrared neural stimulation fails to evoke neural activity in the deaf guinea pig cochlea. *Hear Res.* 2015 Jun;324:46-53. DOI: 10.1016/j.heares.2015.03.005
32. Bali B, Lopez de la Morena D, Mittring A, Mager T, Rankovic V, Huet AT, Moser T. Utility of red-light ultrafast optogenetic stimulation of the auditory pathway. *EMBO Mol Med.* 2021 Jun;13(6):e13391. DOI: 10.15252/emmm.202013391
33. Keppeler D, Kampshoff CA, Thirumalai A, Duque-Afonso CJ, Schaeper JJ, Quilitz T, Töpferwien M, Vogl C, Hessler R, Meyer A, Salditt T, Moser T. Multiscale photonic imaging of the native and implanted cochlea. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 May;118(18). DOI: 10.1073/pnas.2014472118
34. Dieter A, Keppeler D, Moser T. Towards the optical cochlear implant: optogenetic approaches for hearing restoration. *EMBO Molecular Medicine.* 2020 Mar 30;12(4):e11618.
35. Khurana L, Keppeler D, Jablonski L, Moser T. Model-based prediction of optogenetic sound encoding in the human cochlea by future optical cochlear implants. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022;20:3621-9. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.06.061
36. Klapoetke NC, Murata Y, Kim SS, Pulver SR, Birdsey-Benson A, Cho YK, Morimoto TK, Chuong AS, Carpenter EJ, Tian Z, Wang J, Xie Y, Yan Z, Zhang Y, Chow BY, Surek B, Melkonian M, Jayaraman V, Constantine-Paton M, Wong GK, Boyden ES. Independent optical excitation of distinct neural populations. *Nat Methods.* 2014 Mar;11(3):338-46. DOI: 10.1038/nmeth.2836
37. Keppeler D, Merino RM, Lopez de la Morena D, Bali B, Huet AT, Gehrt A, Wrobel C, Subramanian S, Dombrowski T, Wolf F, Rankovic V, Neef A, Moser T. Ultrafast optogenetic stimulation of the auditory pathway by targeting-optimized Chronos. *EMBO J.* 2018 Dec;37(24). DOI: 10.15252/embj.201899649
38. Duarte MJ, Kanumuri VV, Landegger LD, Tarabichi O, Sinha S, Meng X, Hight AE, Kozin ED, Stankovic KM, Brown MC, Lee DJ. Ancestral Adeno-Associated Virus Vector Delivery of Opsins to Spiral Ganglion Neurons: Implications for Optogenetic Cochlear Implants. *Mol Ther.* 2018 Aug;26(8):1931-9. DOI: 10.1016/j.jymthe.2018.05.023
39. Huet AT, Dombrowski T, Rankovic V, Thirumalai A, Moser T. Developing Fast, Red-Light Optogenetic Stimulation of Spiral Ganglion Neurons for Future Optical Cochlear Implants. *Front Mol Neurosci.* 2021;14:635897. DOI: 10.3389/fnmol.2021.635897
40. Reisinger E, Bresee C, Neef J, Nair R, Reuter K, Bulankina A, Nouvian R, Koch M, Bückers J, Kastrup L, Roux I, Petit C, Hell SW, Brose N, Rhee JS, Kügler S, Brigande JV, Moser T. Probing the functional equivalence of otoferlin and synaptotagmin 1 in exocytosis. *J Neurosci.* 2011 Mar;31(13):4886-95. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5122-10.2011
41. Dombrowski T, Rankovic V, Moser T. Toward the Optical Cochlear Implant. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Aug;9(8). DOI: 10.1101/cshperspect.a033225
42. Gossler C, Bierbrauer C, Moser R, Kunzer M, Holc K, Pletschen W, Köhler K, Wagner J, Schwaerzle M, Ruther P, Paul O, Neef J, Keppeler D, Hoch G, Moser T, Schwarz UT. GaN-based micro-LED arrays on flexible substrates for optical cochlear implants. *J Phys D: Appl Phys.* 2014 May 21;47(20):205401. DOI: 10.1088/0022-3727/47/20/205401

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Tobias Moser

Institut für Auditorische Neurowissenschaften und InnenOhrlabor, Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Kochstr. 40, 37075 Göttingen, Deutschland, Tel.: +49 551 39 63070,-63071
tmoser@gwdg.de

Bitte zitieren als

Moser T. Mit Lichtstrahlen das Gehör wiederherstellen. *GMS Z Audiol (Audiol Acoust).* 2023;5:Doc01.
DOI: 10.3205/zaud000027, URN: urn:nbn:de:0183-zaud0000270

Artikel online frei zugänglich unter

<https://doi.org/10.3205/zaud000027>

Veröffentlicht: 20.01.2023

Copyright

©2023 Moser. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.