

„Ja gut, das ist so eine Sache mit dem Nobelpreis“

Die Optogenetik zeigt, wie deutsche Pioniere Weltbewegendes schaffen.

„Zehn Jahre lang haben wir nur mit den Amerikanern zusammengearbeitet, weil die Deutschen kein Interesse hatten.“ Peter Hegemann aus Berlin ist ein Optogenetiker der ersten Stunde, ein Pionier, wie das oft heißt. Im Jahr 2005 wurde er nach 2010 mit wissenschaftlichen Preisen ausgezeichnet, er reiste um die Welt, immer mit dem Wissen im Gepäck, dass seine Zuhörer von ihm medizinische Visionen und von der Optogenetik Ungeheures erwarten. Und Hegemann war beileibe nicht der einzige gefragte Gast aus Deutschland: Georg Nagel aus Würzburg, Ernst Bamberg aus Frankfurt, Stefan Herlitze aus Bochum, auch der inzwischen verstorbene Doktorvater Hegemanns, Dieter Oesterholt aus München – die Liste der deutschen Optogenetik-Tradition ließe sich fortsetzen.

Hegemann geht sogar ganz weit zurück: bis zu dem Berliner Genetiker Max Delbrück, der schon vor siebzig Jahren – nach seiner Flucht vor den Nazis – in die USA und dort in die Photobiologie wechselte. Wie alle, die sich für die später als Optogenetik bezeichnete Technik interessierten, ging es ihm um Proteine in Zellen, die auf Licht reagieren. Licht als Werkzeug, das war die Idee. Gene anschalten und abschalten, Zellen steuern und reparieren, Signalkaskaden in Organen manipulieren – das alles wurde möglich, nachdem Hegemann und seine Kollegen Anfang dieses Jahrhunderts die lichtempfindlichen Proteine in der Membran von Algenzellen entschlüsselt. Die Entdeckung, wie diese sogenannten Kanalrhodopsine sich nach einem Lichtreiz für geladene Atome öffnen und damit elektrischer Strom fließen kann, war ein Schlüsselmoment für die Anwendung der Optogenetik. Ein Lichtschalter für die Biotechnik, das war eine Art Urknall auch für die Medizinforschung.

Es werde Licht, hieß es von nun an überall auf der Welt. Vor allem Hirnforscher, die per se mit elektrophysiologischen Vorgängen befasst sind, sahen früh ihre Chance, viele Leiden von Parkinson bis zu Suchtleiden mit optogenetischen Testsystemen in detail studieren – und womöglich therapieren – zu können. Überall passierte das, nur eben lange nicht in Deutschland, bedauert Hegemann. „Die Deutschen haben die Arbeiten der anderen allesamt begutachtet, aber selbst nichts gemacht.“ Die ersten Anwendungen, die nach den deutschen Grundlagenarbeiten in den einflussreichsten Journalen veröffentlicht wurden, stammen fast alle aus den USA und China: Zhuo-Hua Pan, damals in Detroit in Michigan tätig, war der Erste im Jahr 2006, der mit der Optogenetik die kranklichen Lungenentzündungen der Erbschnecke der Netzhaut von Labermäusen korrigierte. Und dann war da noch ein junger, buchstäblich nach den Sternen greifender US-Forscher von der Stanford-Universität, Karl Deisseroth. Er hat die Phantasie der Mediziner regelrecht beflügelt, bis heute.

Inzwischen sind nicht nur Tausende von Laboren weltweit damit beschäftigt, die Optogenetik anzuwenden und zu optimieren. Es gibt längst auch klinische Experimente am Menschen – mit der einzigen Ausnahme: der Netzhaut. Vor fünf Jahren etwa zeigte ein von dem Franzosen José-Alain Sahel aus der Sorbonne und Botond Roska aus Basel angeführtes Team, dass die lichtgesteuerten Netzhautzellen zumindest für Patienten mit erblich bedingter Blindheit Verbesserungen bringen können. Heilung möglich? Davon spricht heute noch kaum jemand. Vom Medizin-Nobelpreis? Hegemann: „Ja gut, das ist so eine Sache mit dem Nobelpreis.“ Es gebe zu viele Kandidaten, die Preise unklar seien.

Die Zukunft der medizinischen Optogenetik hingegen scheint gesichert. Institute der Herzmedizin etwa stehen mit der optischen Kardiotherapie schon in den klinischen Startlöchern. Und am Else-Krüner-Fresenius-Zentrum für optogenetische Therapien beispielsweise gibt es Konzepte für gleich vier unterschiedliche Licht-Behandlungskonzepte: Neben der Taubheit (*„nebenstehender Bericht“*) sprechen wir uns mit Mantis-Shams, sind Hegemanns neue Leidenschaft: In den Tieren sind lichtempfindliche Moleküle entdeckt worden, die eine noch breitere Anwendung der Lichtschalter versprechen. *jom*



Prüfung der optischen „Kabel“: Vor dem Zusammenbau wird ermittelt, wie sich das Licht in den dünnen Leitern ausbreitet.
Foto: B. Klingebiel, S. Spinner/EKFZ

Wie so viele Geschichten, in denen ein Mensch zu erst sein Gehör und dann auch den sozialen Anschluss verliert, hätte das Schicksal von Stefanie Katzmann auch ein trauriges werden können. Mit drei Jahren erwischt sie eine verschleppte Lungenentzündung, die Erbschnecke der Netzhaut von Labermäusen korrigierte. Und dann war da noch ein junger, buchstäblich nach den Sternen greifender US-Forscher von der Stanford-Universität, Karl Deisseroth. Er hat die Phantasie der Mediziner regelrecht beflügelt, bis heute.

Inzwischen sind nicht nur Tausende von Laboren weltweit damit beschäftigt, die Optogenetik anzuwenden und zu optimieren. Es gibt längst auch klinische Experimente am Menschen – mit der einzigen Ausnahme: der Netzhaut. Vor fünf Jahren etwa zeigte ein von dem Franzosen José-Alain Sahel aus der Sorbonne und Botond Roska aus Basel angeführtes Team, dass die lichtgesteuerten Netzhautzellen zumindest für Patienten mit erblich bedingter Blindheit Verbesserungen bringen können. Heilung möglich? Davon spricht heute noch kaum jemand. Vom Medizin-Nobelpreis? Hegemann: „Ja gut, das ist so eine Sache mit dem Nobelpreis.“ Es gebe zu viele Kandidaten, die Preise unklar seien.



Selbstbewusste „Hightech-Person“: Stefanie „Stäffl“ Katzmann nach der Implantation ihrer peppyg-weißen Cochlea-Protthese in der Universitätsklinik Göttingen
Foto privat

Die elektrische Schnittstelle ins Innenohr ist für die gelernte Zahntechnik-

überhaupt – Tendenz steigend. Mehr Ältere bedeuten mehr Hörschäden, und je mehr schwere Hörschäden, desto mehr Kranke: Schwerhörigkeit und infolgedessen soziale Isolation erhöhen das Risiko für Demenz drastisch.

Stefanias langjährige Betreuerin in Göttingen, die Hör- und Pädagogikerin Jenny Blum, ist mit ihrem vierköpfigen Team von Audiologen Zeuge der steigenden vor mehr als dreißig Jahren ihre ersten Hörgeräte bekam, arbeitet man mehr als ein Jahr implantiert, mehr als 630 Hörimplantate werden in der Nachsorge engmaschig, sprich: zeitaufwendig, versorgt. Jenny Blum hat das Hörzentrum mit aufgebaut und weiß, wie viel die Technik leistet: „Die Menschen werden nach dem Eingriff plötzlich wieder mitten ins Leben zurückgeholt“, sagt sie, und doch brauche es viel Training mit Sprache und Ohren, viele Sitzungen bei Logopäden und manchmal auch intensive Sitzungen in der stationären Reha.

Der einfache Grund dafür ist, dass die Hörimplantate bisher alles andere als ein perfekter Ersatz für den natürlichen Hörsinn sind. Der Höreindruck ist für die meisten CI-Träger ein künstlicher, „wie Computerstimmen“ klinge es, wenn die Menschen mit ihr sprechen, sagt Stefanie. Der Musikgenuss ist stark eingeschränkt, das Hörverstehen in einer lauten Menschenmenge schwierig, manchmal frustrierend, „aber damit kann man leben“.

Nicht akzeptieren mag das Hirnforscher und Kliniker Tobias Moser. Er hat sich vor bald zwanzig Jahren vorgenommen, neue biotechnologische Wege zu gehen, um das Hören seiner Patienten wiederherzustellen. Einerseits mit der Gentherapie angeborener Hörbehinderungen, schließlich auch in der Kombination von Gentechnik und Optik: Eine optische Cochlea ist sein großes Ziel. Mit Licht zu einem neuen, natürlicheren Hörerlebnis. Optisches Hören sozusagen.

So abwegig es im ersten Moment klingt, die Vorarbeiten dafür sind offenbar bald abgeschlossen. In Göttingen haben Moser und fünfzig Kollegen aus den unterschiedlichsten Forschungseinrichtungen ein Netzwerk aufgebaut, das seit Frühjahr vergangenen Jahres unter dem

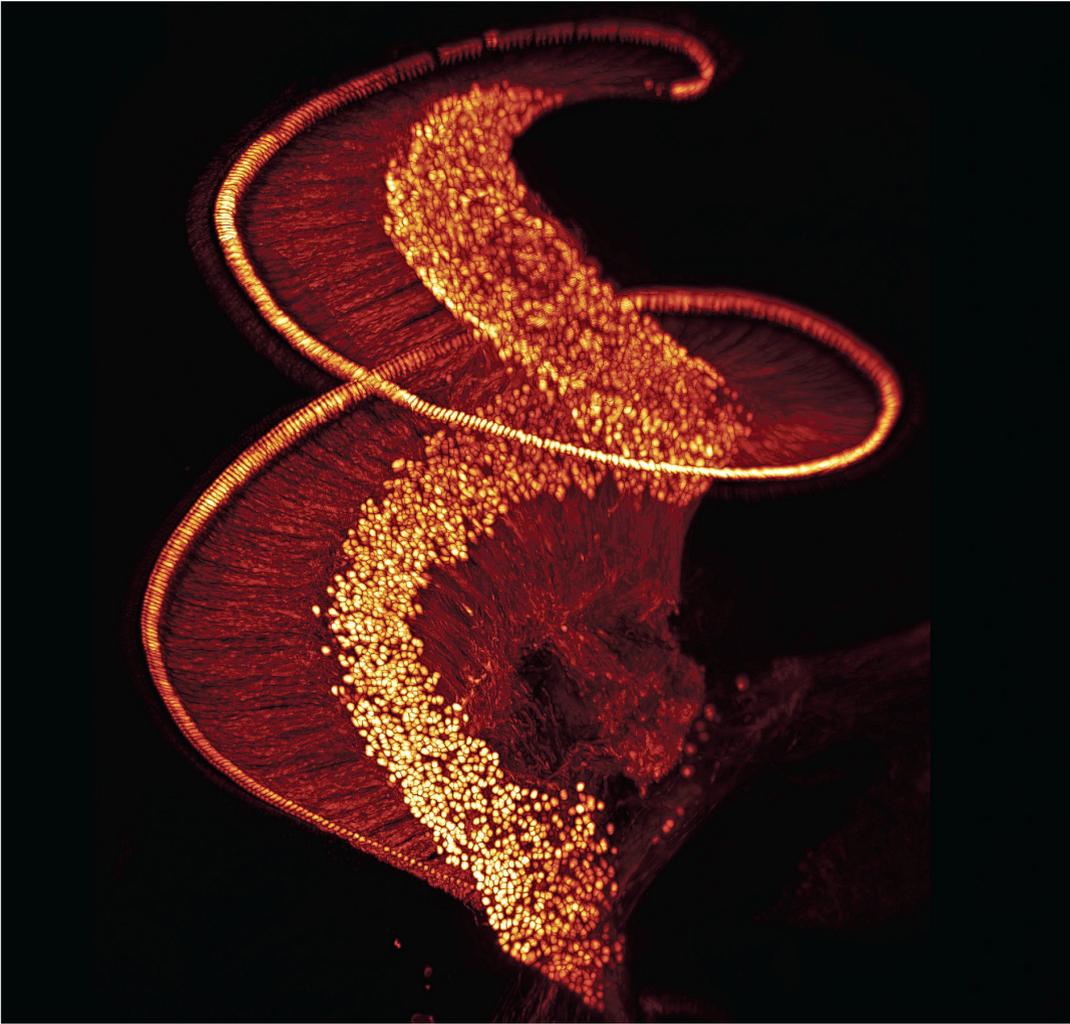
überhaupt – Tendenz steigend. Mehr Ältere bedeuten mehr Hörschäden, und je mehr schwere Hörschäden, desto mehr Kranke: Schwerhörigkeit und infolgedessen soziale Isolation erhöhen das Risiko für Demenz drastisch.

Stefanias langjährige Betreuerin in Göttingen, die Hör- und Pädagogikerin Jenny Blum, ist mit ihrem vierköpfigen Team von Audiologen Zeuge der steigenden vor mehr als dreißig Jahren ihre ersten Hörgeräte bekam, arbeitet man mehr als ein Jahr implantiert, mehr als 630 Hörimplantate werden in der Nachsorge engmaschig, sprich: zeitaufwendig, versorgt. Jenny Blum hat das Hörzentrum mit aufgebaut und weiß, wie viel die Technik leistet: „Die Menschen werden nach dem Eingriff plötzlich wieder mitten ins Leben zurückgeholt“, sagt sie, und doch brauche es viel Training mit Sprache und Ohren, viele Sitzungen bei Logopäden und manchmal auch intensive Sitzungen in der stationären Reha.

Der einfache Grund dafür ist, dass die Hörimplantate bisher alles andere als ein perfekter Ersatz für den natürlichen Hörsinn sind. Der Höreindruck ist für die meisten CI-Träger ein künstlicher, „wie Computerstimmen“ klinge es, wenn die Menschen mit ihr sprechen, sagt Stefanie. Der Musikgenuss ist stark eingeschränkt, das Hörverstehen in einer lauten Menschenmenge schwierig, manchmal frustrierend, „aber damit kann man leben“.

Nicht akzeptieren mag das Hirnforscher und Kliniker Tobias Moser. Er hat sich vor bald zwanzig Jahren vorgenommen, neue biotechnologische Wege zu gehen, um das Hören seiner Patienten wiederherzustellen. Einerseits mit der Gentherapie angeborener Hörbehinderungen, schließlich auch in der Kombination von Gentechnik und Optik: Eine optische Cochlea ist sein großes Ziel. Mit Licht zu einem neuen, natürlicheren Hörerlebnis. Optisches Hören sozusagen.

So abwegig es im ersten Moment klingt, die Vorarbeiten dafür sind offenbar bald abgeschlossen. In Göttingen haben Moser und fünfzig Kollegen aus den unterschiedlichsten Forschungseinrichtungen ein Netzwerk aufgebaut, das seit Frühjahr vergangenen Jahres unter dem



Erleuchtung in der Hörschnecke

Eine Revolution mit Licht und Genen bahnt sich an: optisches Hören. Warum Musik künftig auch für Taube und Schwerhörige zum Genuss werden kann.

Von Joachim Müller-Jung

Das passiert in der Hörschnecke, der Cochlea. Hier verlaufen die „Drähte“ der Implantate. Die Hörschnecke ist so aufgebaut, dass der Schall einer bestimmten Frequenz die Härchen, die ins Innere der Schnecke hineinragen, an einer bestimmten Stelle bewegt. Durch das Auslenken der Härchen werden die zugehörigen Haarsinneszellen gereizt (*siehe Grafik*). Am Eingang der Schnecke sitzen die Haarsinneszellen für die hohen Töne – im Idealfall noch 20.000 Hertz –, im Zentrum der Schnecke können dagegen nur noch tiefe Töne von etwa 100 bis 200 Hertz die Härchen auslenken und somit die Haarsinneszellen reizen. So ist der Schall biologisch codiert, die Cochlea deckt den gesamten Hörbereich des Menschen mit reichlich Abstufungen der Tonhöhen ab – vorausgesetzt, die Haare und Haarsinneszellen sind gesund, reizbar und übertragen den Impuls reibungslos auch an die nachgelagerten Spiralganglien-Neurone.

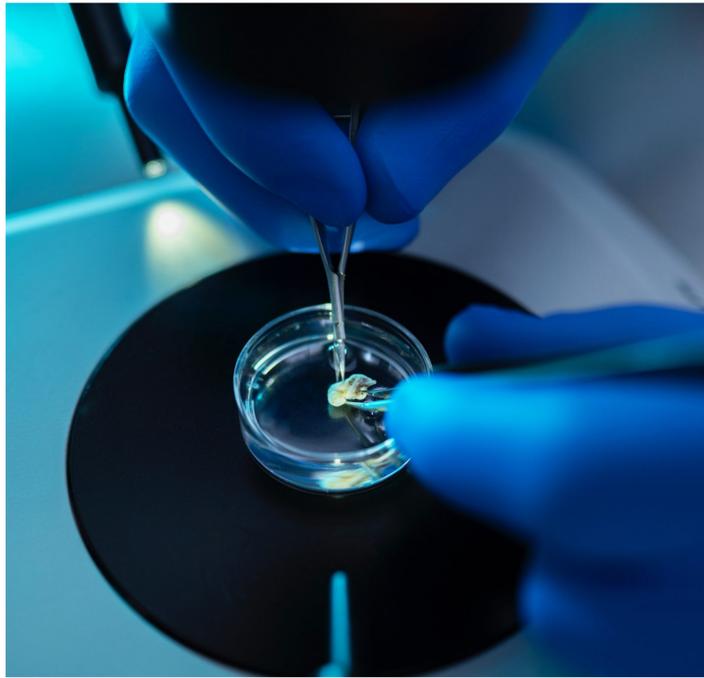
Bei vielen Schwerhörigen und Tauben liegt hier das Problem: Theoretisch könnte ihr Gehirn Geräusche und Klänge wahrnehmen, doch da Teile des hochsensiblen Apparates im Innenohr, etwa die Haarsinneszellen oder die Synapsen an den Nervenenden geschädigt werden, werden keine Impulse im Innenohr generiert.

Hier kommt die Gentechnik ins Spiel. Sie ermöglicht es Forschern, die Nervenzellen in der Hörschnecke biologisch quasi neu zu programmieren. Mithilfe von nicht vermehrungsfähigen Adeno-assoziierten Viren (AAV) werden die entsprechenden Gene ins Innenohr transportiert. Die Göttinger Forscher haben schon vor vielen Jahren angefangen, das Verfahren zu entwickeln und zu verbessern. So konnten mittlerweile bei einigen genetisch bedingten Taubheiten medizinische Fortschritte gemacht werden. Viel beachtet waren die klinischen Erfolge mit ersten Patienten, die allerdings nicht deutsche, sondern chinesische Forscher im vergangenen Jahr veröffentlichten.

Die gentechnische Umprogrammierung von Taubheitsgenen ist also ein Weg, um beispielsweise Mutationen im OTOF-Gen zu beheben, an dem Mosers Gruppe intensiv arbeitet. Doch

längst nicht alle möglichen Gendefekte an den Sinnes- und Nervenzellen lassen sich so gezielt mit einem gentechnischen Eingriff beheben. Ein Dutzend Genkrankheiten, schätzt Moser, könnten durch direkte Gentherapie präzise angegangen werden – ein Dutzend von 150 bisher bekannten. Selbst bei tauben Kindern liegt die Ursache nur in der Hälfte der Fälle in Genmutationen. Die Gentherapie allein könnte demnach, wenn sie zugelassen würde, nur einen Bruchteil des Bedarfs decken.

Die Göttinger Gruppe hat deshalb die AAV-Genvehikel weiterentwickelt, um das optische Hören mit neuen Implantaten rasch voranzubringen: Sie transportieren mit den AAV neue Gene ins Innenohr, die die Bauleitung für ein lichtempfindliches Protein enthalten. Spiralganglien-Neurone, die normalerweise den Reiz der Haarsinneszellen weiterleiten, werden gentechnisch verändert und produzieren von nun an lichtemp-



Wichtiger Teil der vorklinischen Studien: In der Petrischale werden die gentechnisch veränderten Nervenzellen im Innenohr eines Versuchstiers getestet.
Foto: B. Klingebiel, S. Spinner/EKFZ

Blick ins Innere der Hörschnecke: Die runden Zellen der Hörnervenzellen bilden das Spiralganglion im Zentrum. Die Nervenfortsätze kontaktieren sowohl die Haarsinneszellen in der äußeren Spirale als auch den Hörnerv.
Foto: Christian Vogl/Institut für Audiologische Neurowissenschaften

findliche Proteine, sogenannte Kanalrhodopsine. Sie bauen sich in die Membran der Nervenzelle ein. Trifft Licht auf diese Proteine, depolarisiert die Zelle. In Millisekunden entsteht ein elektrischer Nervenimpuls, der über die ableitenden Nervenfasern zu den verarbeitenden Hirnregionen weitergeleitet wird und dort zu einem Höreindruck führt.

Mit der optischen Cochlea wird die direkte elektrische Stimulation der Zellen in herkömmlichen Cochleas also durch etwas Neues ersetzt: Nervenstimulation durch LED-Dioden mithilfe von lichtleitenden Kabeln. „Wir wechseln sozusagen den Antrieb des Cochlea-Implantats“, erklärt Moser, „vom elektrischen zum optischen Antrieb.“ Der Vorteil: Licht, das je nach Tonhöhe an die entsprechenden Zellen innerhalb der Hörschnecke gelenkt wird, lässt sich räumlich viel besser begrenzen als der diffuse elektrische Strom aus den herkömmlichen Elektroden einer Cochlea. Das vom Sprachprozessor außen am Schädel erzeugte Signal wird in fein dosierte Licht-

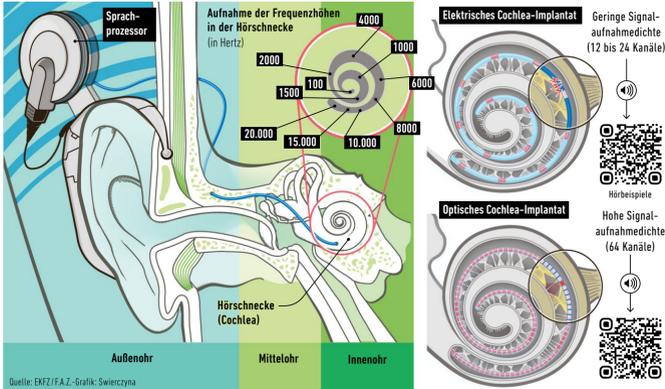
impulse übersetzt. Es wird viel stärker fokussiert. Statt nur ein oder zwei Dutzend Stellen in der Hörschnecke zu reizen, wie das beim diffusen Strom konventioneller Elektroden der Fall ist, lassen sich mit den mikrometerdünnen Lichtleitern entlang der Schnecke 64 Kanäle einrichten. Hoch aufgelöstes Hören.

Der Höreindruck ist damit viel natürlicher, selektiveres Hören wird möglich“, sagt Moser. Musik hört sich plötzlich wirklich wie Musik an, und Stimmen klingen klarer und natürlicher, selbst die emotionale Tönung der gesprochenen Sprache ließe sich so besser codieren, das lassen die bisherigen Studien der Neurowissenschaftler vermuten. Und auch in Menschenmengen, in denen es den CI-Patienten bisher besonders schwerfällt, sich auf einzelne Stimmen zu konzentrieren und diese vom Gemurmel im Hintergrund herauszufiltern, dürfte das konzentrierte Zuhören damit leichter fallen. (*Durch Nutzung des QR-Codes in unserer Infografik können Sie am Smartphone vergleichen.*)

Noch ist das neuartige Medizinprodukt allerdings nicht marktreif. Man will effizienter werden, mit weniger Licht mehr Töne erzeugen. EKFZ-Forscher Thomas Mager scannt dazu mit seinem Team in hausgemachten Patch-Clamp-Messrobotern Tausende von lichtempfindlichen Proteinen, die man mit Mutagenese im Labor aus natürlichen Kanalrhodopsinen abgeleitet hat. Auf das Dreifache ist die Lichtempfindlichkeit schon gesteigert worden. Das verspricht längere Batterielaufzeiten für die CI-Träger. In vorklinischen Versuchen haben die optischen Prototypen schon funktioniert – auch weil Wissenschaftler aus dem nahe liegenden Deutschen Primatenzentrum in Göttingen eng kooperieren. In Tierversuchen, in denen häufige menschliche Formen von angeborener Taubheit simuliert werden können, hat die Schallcodierung mit Licht das Hören wunschgemäß wieder hergestellt.

In zwei, drei Jahren soll die erste klinische Studie der EKFZ-Teams starten, der wissenschaftliche Aufgalopp dafür ist beinahe beispielsweise. Exzellenzcluster. Sonderforschungsbereich, überall auf dem Göttinger Campus arbeitet mit am Projekt Hören mit Licht. Noch vor Ende dieses Jahrzehnts soll für die fünfzig EKFZ-Forschungsteams auf dem Gelände ein mehr als dreißig Millionen Euro teurer Zentrumsneubau für optogenetische Therapien entstehen.

Deutsche Forschung, heißt es oft, sei in der Grundlagenforschung stark, in der Anwendung schwach. In Göttingen will man offenbar den Gegenbeweis antreten. Nicht oft wird wissenschaftliche Entschlossenheit auch so kreativ annonciert: Jenny Blum, die audilogische Lichtgestalt in der Klinik, arbeitet derzeit mit dem bekannten Filmkomponisten und Produzenten Ralf Hildenbeutel und dem Videoregisseur Boris Seewald an einem Kunstprojekt für das Hören mit Licht. Das Musikvideo soll in Rhythmus, Ton und Farbe erfahrbar machen, wie Schwerhörige und taube Menschen mit den neuen Prothesen ihr Hören wiedererlangen. Blum ist passionierte Technoliebhaberin. Da darf der Fortschritt dann auch mal laut werden.



Quelle: EKFZ/FAZ - Grafik: Swierczyna