

Wie Hören funktioniert und wie es in der Zukunft wiederhergestellt werden könnte

Tobias Moser

Institute for Auditory Neuroscience &
InnerEarLab, University Medical Center
Göttingen

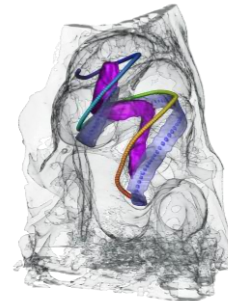
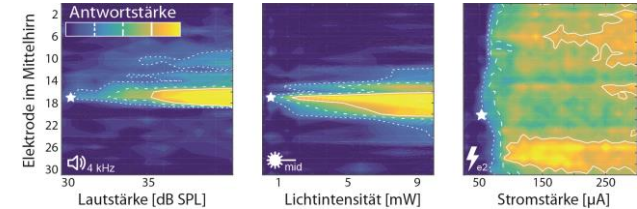
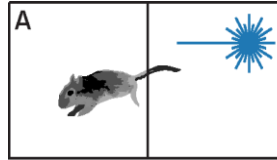
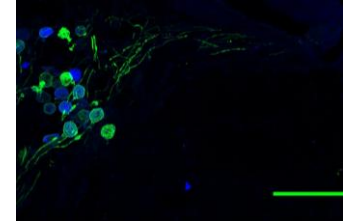
German Primate Center Göttingen
Max-Planck-Institutes for Biophysical
Chemistry & Experimental Medicine,
Göttingen

TM ist Mit-Gründer der



Vorklinischer Machbarkeitsnachweis – „Hören mit Licht“

- optogenetische Manipulation der Spiralganglionneurone
- Optogenetische Wiederherstellung des Hörens
- Verbesserte Frequenzauflösung der optischen Kodierung
- Entwicklung von Medizinprodukt und Gentherapie



Overview - Überblick

- Introduction - Übersicht
- Powering the ear – Batterie im Ohr
- Mechanoelectrical transduction and electromotility
- Synaptic sound encoding by heterogeneous ribbon synapses of inner hair cells
- Synaptic disease mechanisms and innovative approaches to hearing restoration -
Krankheitsmechanismen und innovative Ansätze zur Wiederherstellung des Hörens

Wissen über das Hören: ein kurzer historischer Exkurs

450-350 v. Chr

1500-1570
Anatomie

1670-1690
Physiologie/
Physik

1840-1890
Physik/
Anatomie

1920-1960
Physiologie/
Anatomie/Physik

1970-
Genetik/Molekulare Physiologie und
-Anatomie/Neurowissenschaften

Empedokles Gehör sei wie ein Glocke, empfangen und erzeuge Schallschwingungen

Aristoteles

Gehör sei ein luftgefüllter Raum im Kopf: Sinnesorgan für Luft

Vesalius & Ingrassia Gehörknöchelchen

Eustachius & Falloppio Cochlea

Willis Anregung verschiedener Nerven durch verschiedene Töne

DuVerney & Mariotte mechanische Spektralanalyse: tonotope Hörtheorie

Ohm & Helmholtz Spektralanalyse nach dem Fourierschem Theorem

Corti, Deiters, Hensen, Ketzius, Leydig Corti-Organ, Haarzellen, Stützzellen

Mayer, Weber Psychoakustik

Held, Ter Kuile lebende Haarzellen, Mechanotransduktion, Tonotopieprinzip

Gold Verstärkungsfunktion und Schallabstrahlung postuliert

Bekey Wanderwelle (Nobelpreis)

Tasaki erste Ableitung von Aktionspotenzialen

Engström & Lim Elektronenmikroskopie

Kemp Nachweis der Schallabstrahlung

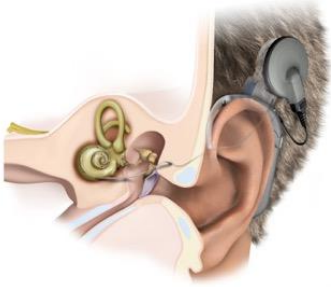
Brownell & andere Verstärkungsfunktion der Haarzelle

Friedman, Petit, Steele & andere Taubheitsgene

Dallos, Corey, Moser, Petit & andere molekulare Physiologie der Haarzelle



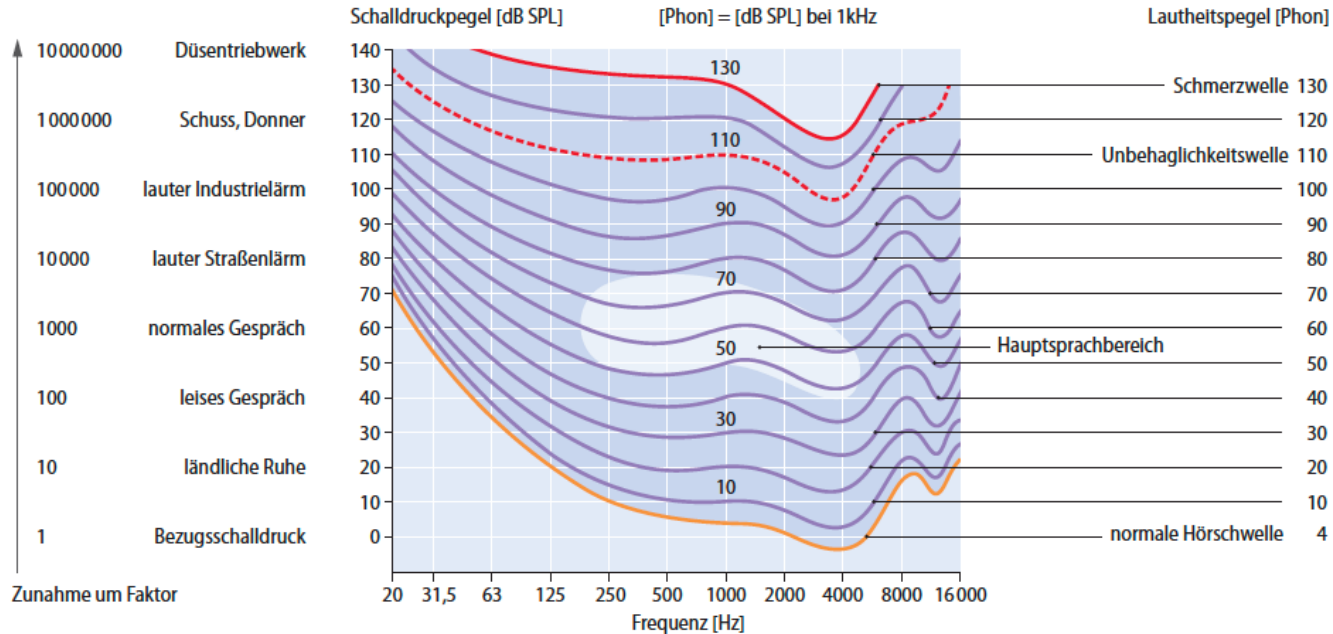
Rechtens: Hörtrichter wurden von Johann Mäkel, dem Erfinder des Hörtrichters, hergestellt.



Hörbereich des Menschen, wir hören von:

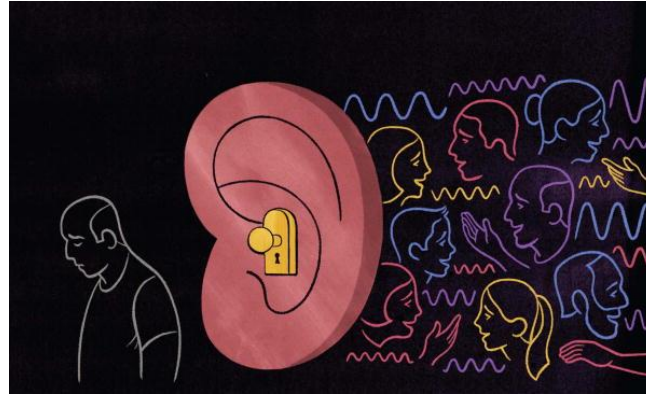
Schalldruckpegel (dB SPL): 0 (Hörschwelle)-130 (Schmerzgrenze)

Frequenz (Hz): 20 - 20000



Schwerhörigkeit: häufigste Sinnesbehinderung

häufigste Sinnesbehinderung 466 Mio weltweit



32 Mio Kinder betroffen:
Ohne Hören keine Lautsprache

Hearing loss increases the risk for dementia three ways:

1.

Hearing loss leads to social isolation, a known risk factor for dementia



2.

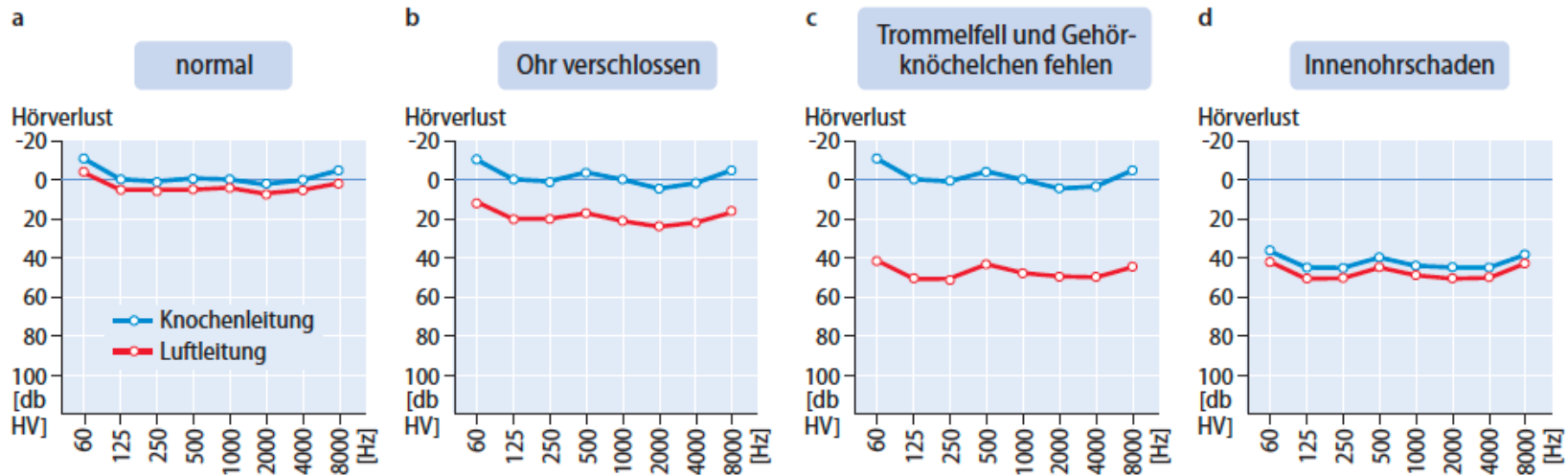
Hearing loss shifts cognitive load: the brain steals energy needed for memory and thinking to compensate for hearing loss



3.

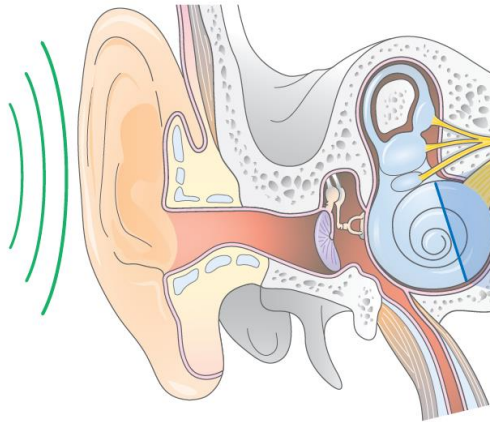
Hearing loss is proven to accelerate brain atrophy or shrinkage

Das Tonaudiogramm, so messen wir die Hörschwelle in der Klinik

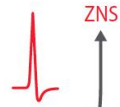


Aufbau des Ohrs

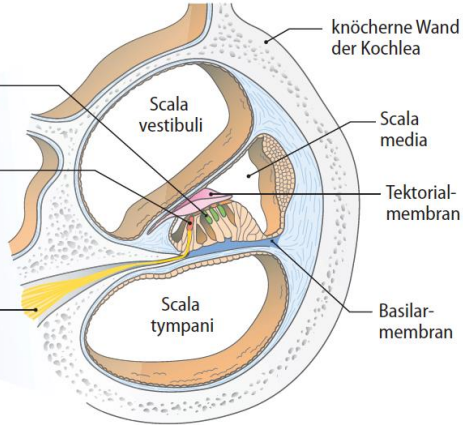
peripheres auditorisches System



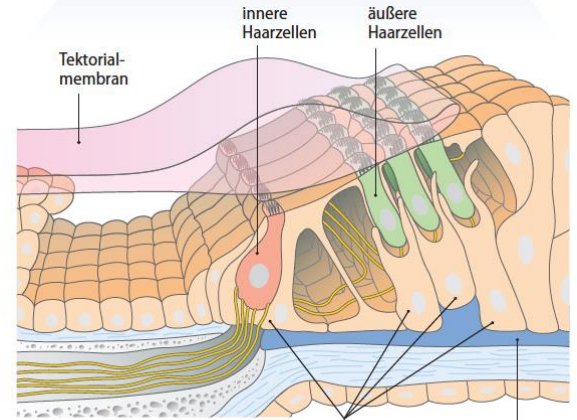
Ohr und Hörnerv



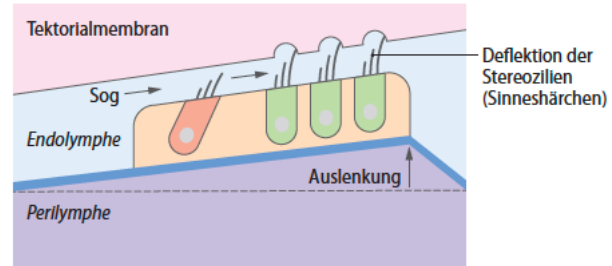
äußere
Haarzellen
innere
Haarzellen
Spiral-
ganglion



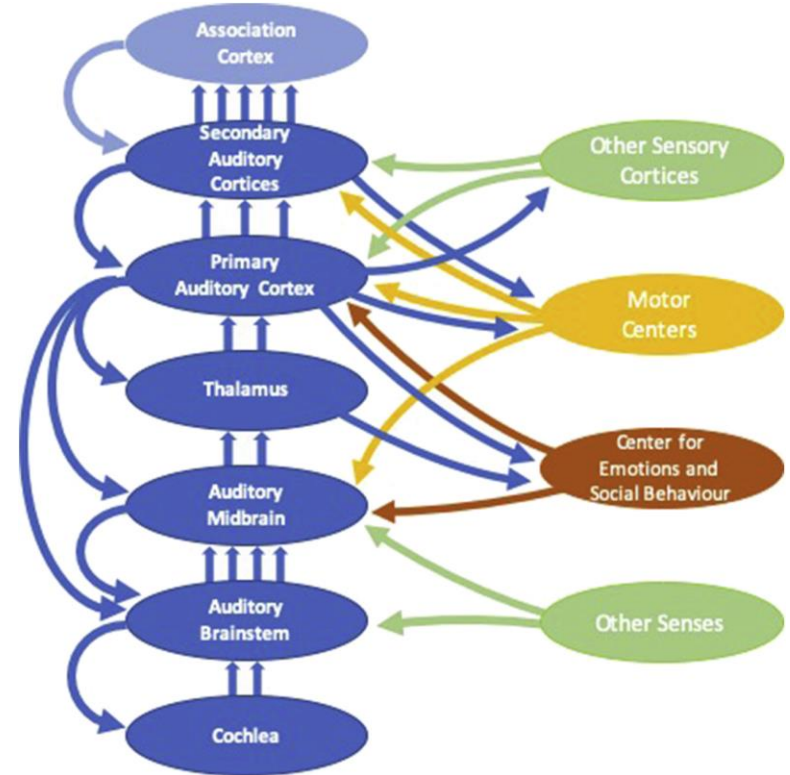
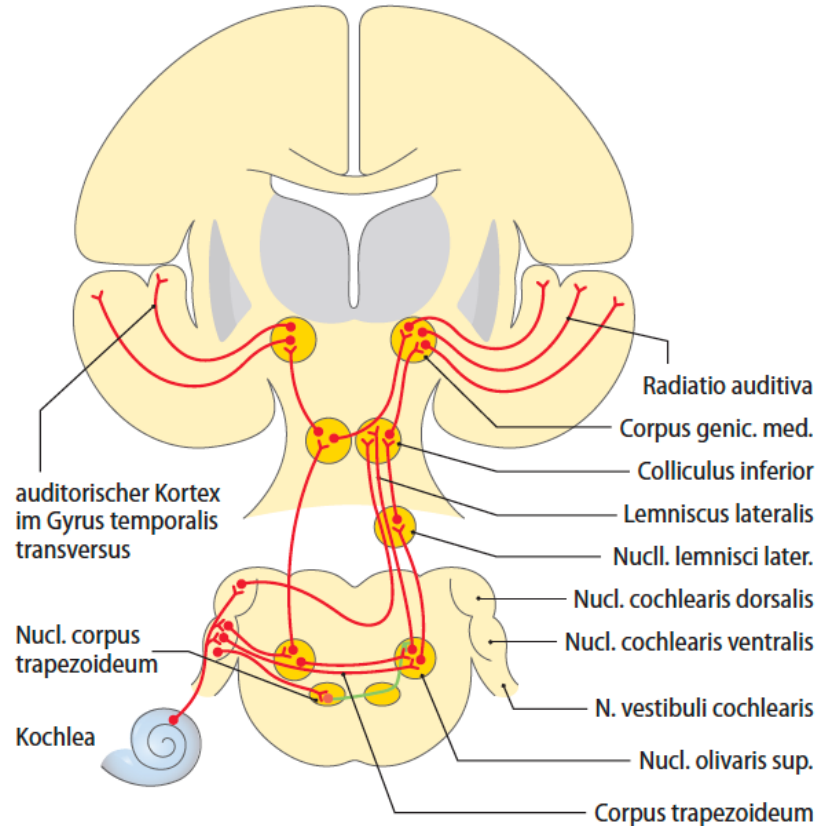
Hörschnecke
(Cochlea)



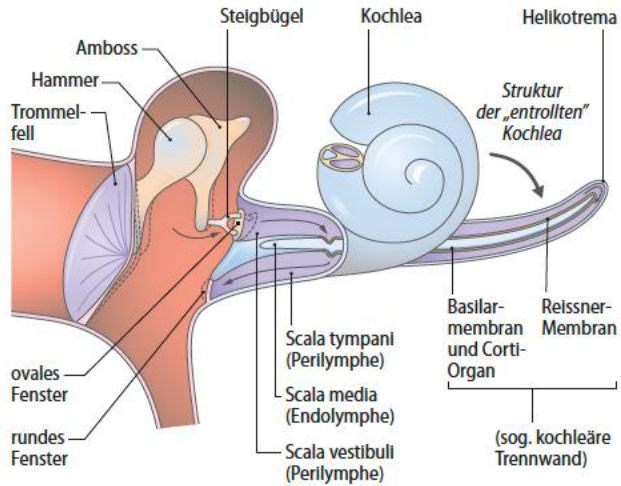
Corti Organ



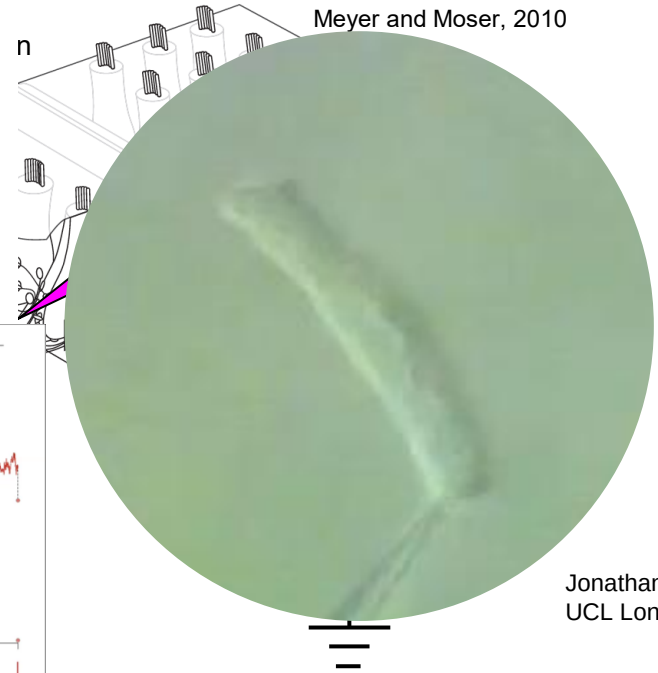
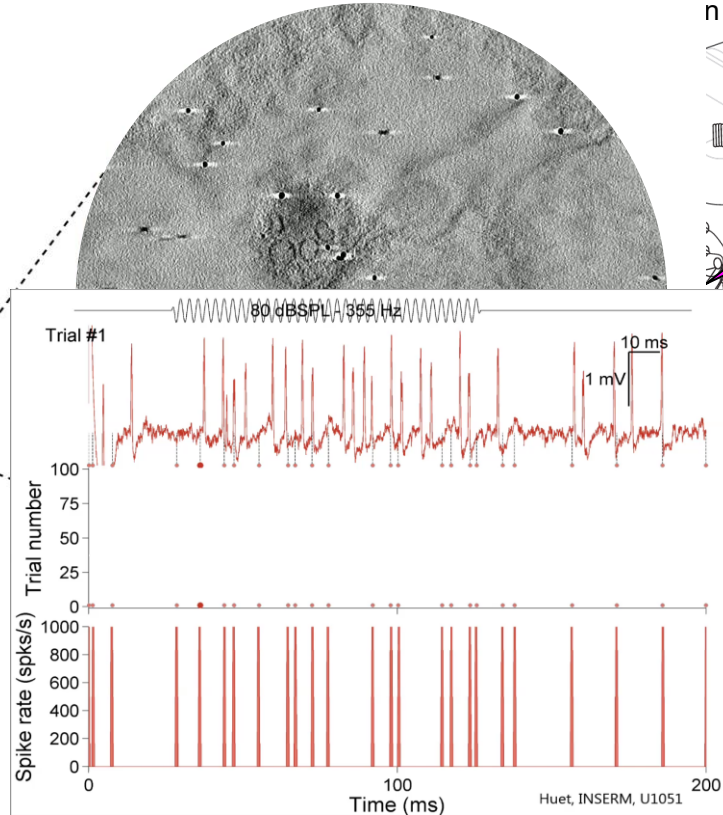
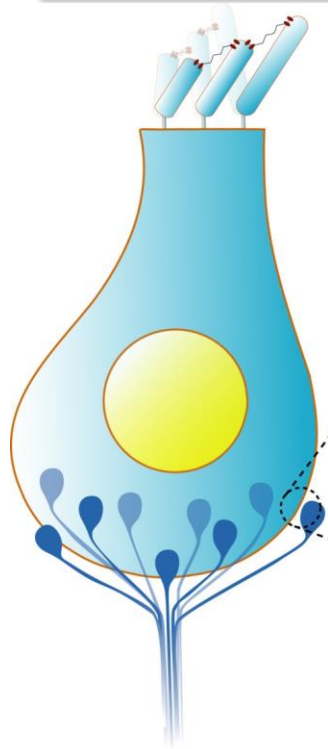
Aufbau zentralen Hörsystems



Mikromechanik der Cochlea: Wanderwelle - Frequenzzzerlegung



Haarsinneszellen und Hörnervenzellen

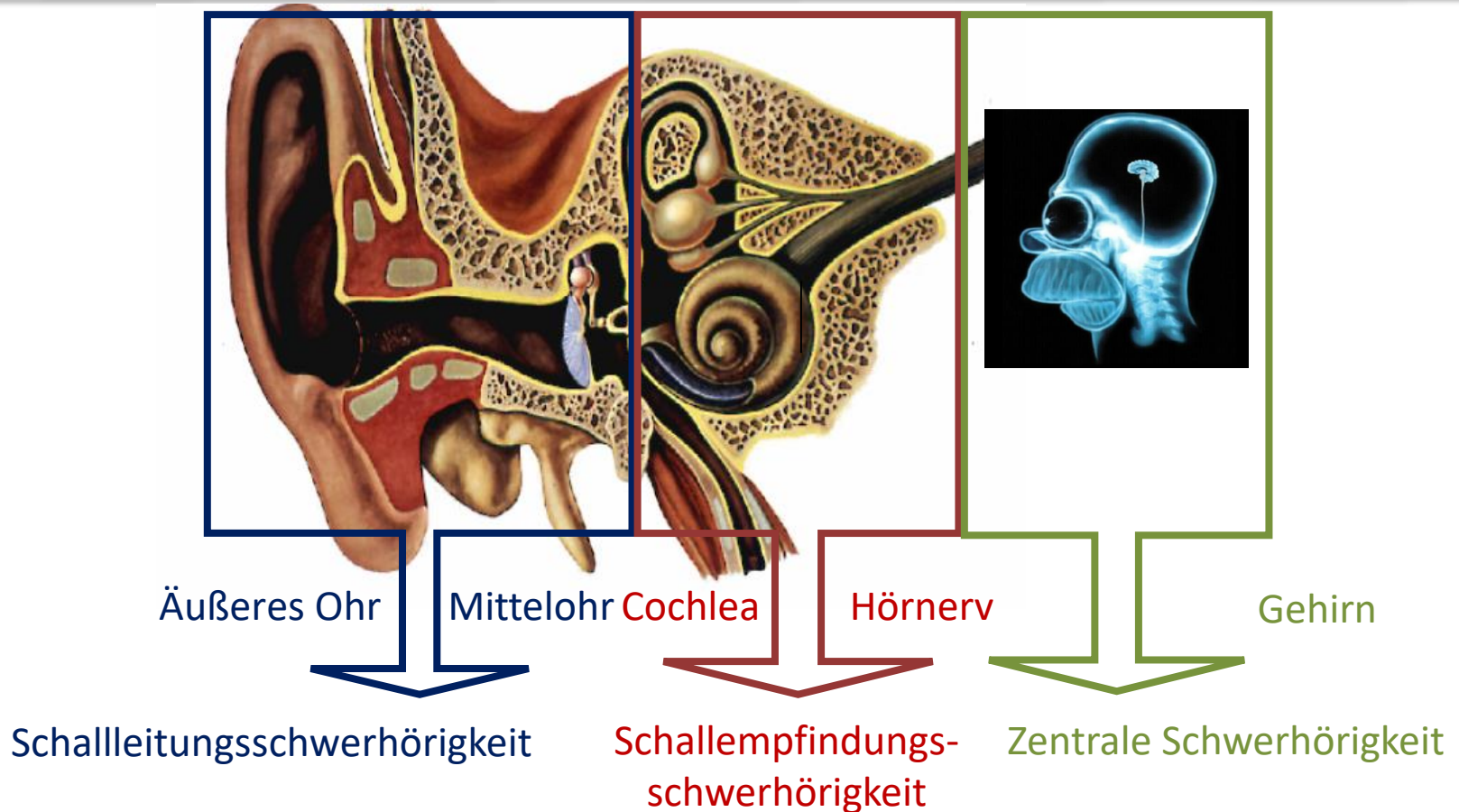


Meyer and Moser, 2010

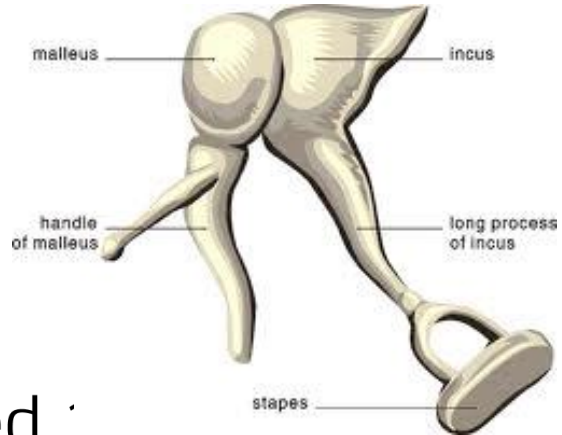
Jonathan Ashmore
UCL London

Antoine Huet

Die Schwerhörigkeit



Mikrochirurgie des Mittelohrs: wirksame Behandlung der Schallleitungsschwerhörigkeit



Passive

Mittelohrprothesen



Aktive

Mittelohrprothesen



3-revised

sources: Kurzmed, MEDEL, Uni
Oldenburg, Wikipedia, Otologycolombia

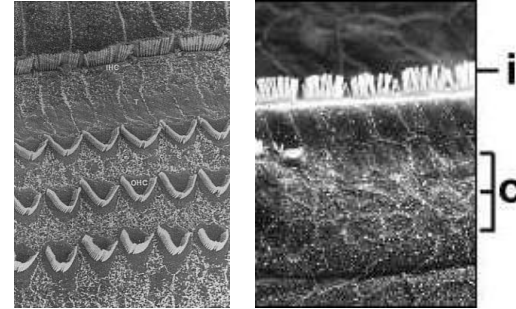
Einführung: Was tun, wenn das Innenohr erkrankt?

Neubildung von Haarzellen bei Vögeln



- Hörgeräte
- Cochlea Implantat

Keine Neubildung von Haarzellen der Cochlea beim Säugetier

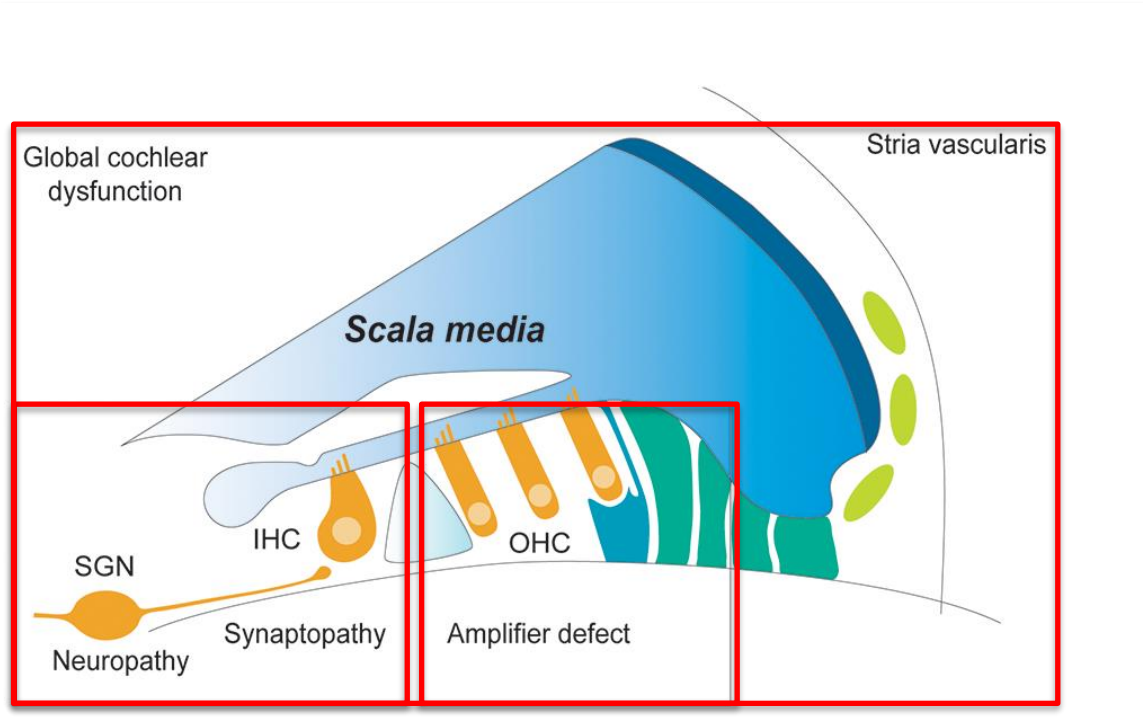


Ursächliche Therapie (noch) nicht verfügbar:

- **Gentherapie**
- Medikamente
- Stammzellen



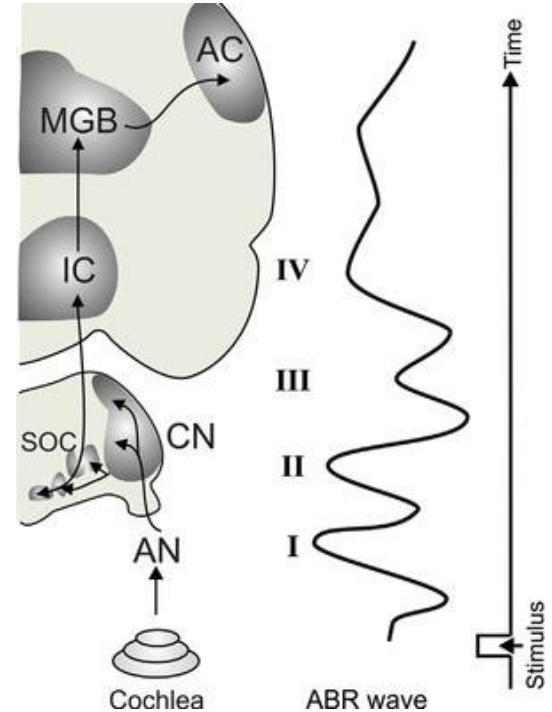
Innenohrschwerhörigkeit: Mechanismen



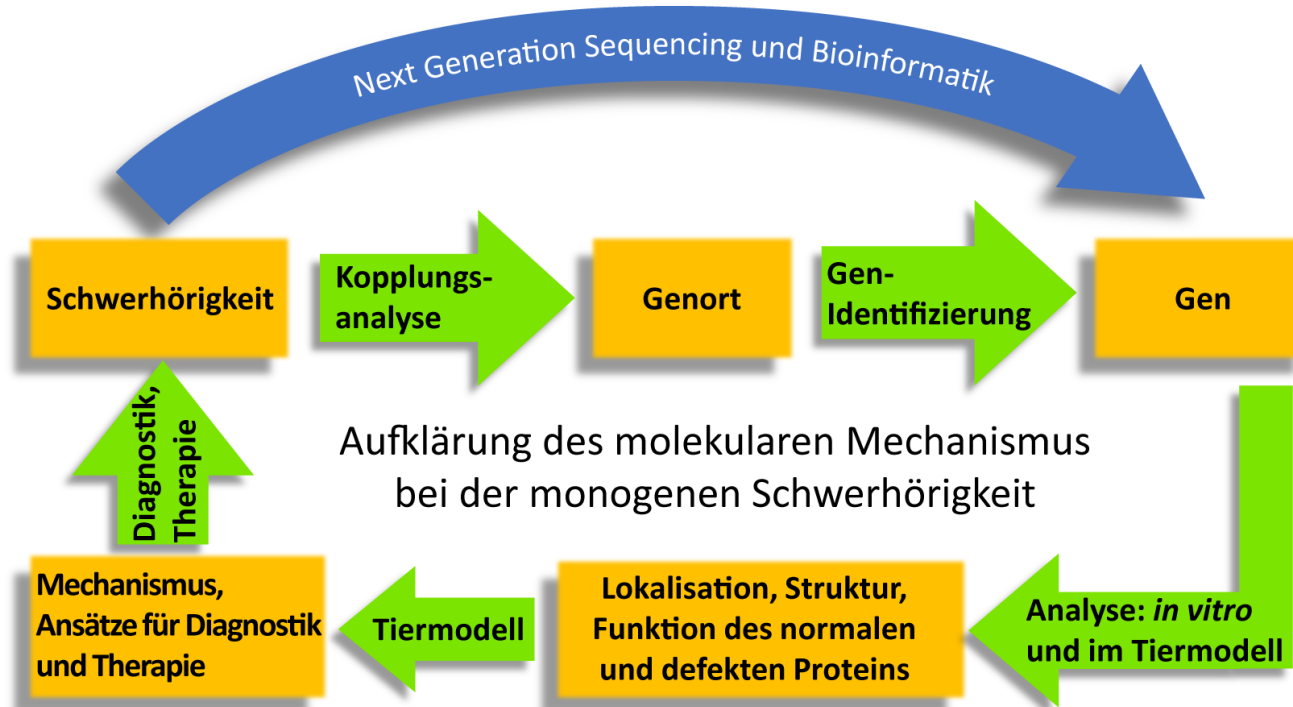
Messung der Hörfunktion: Physiologie



Auditory Brainstem Responses (ABR)

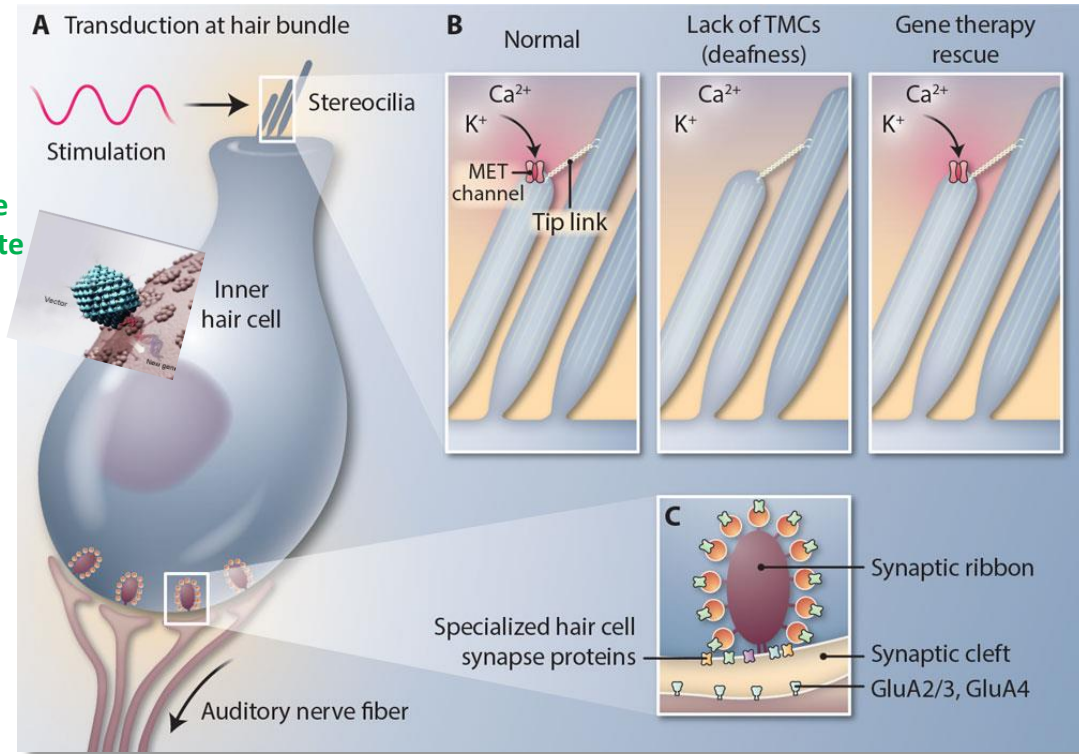


Von der Humangenetik zum molekularen Mechanismus und zurück zum Patienten



Kann man Schwerhörigkeit mit Gentherapie heilen?

Nicht-pathogene
Adeno-assoziierte
Viren

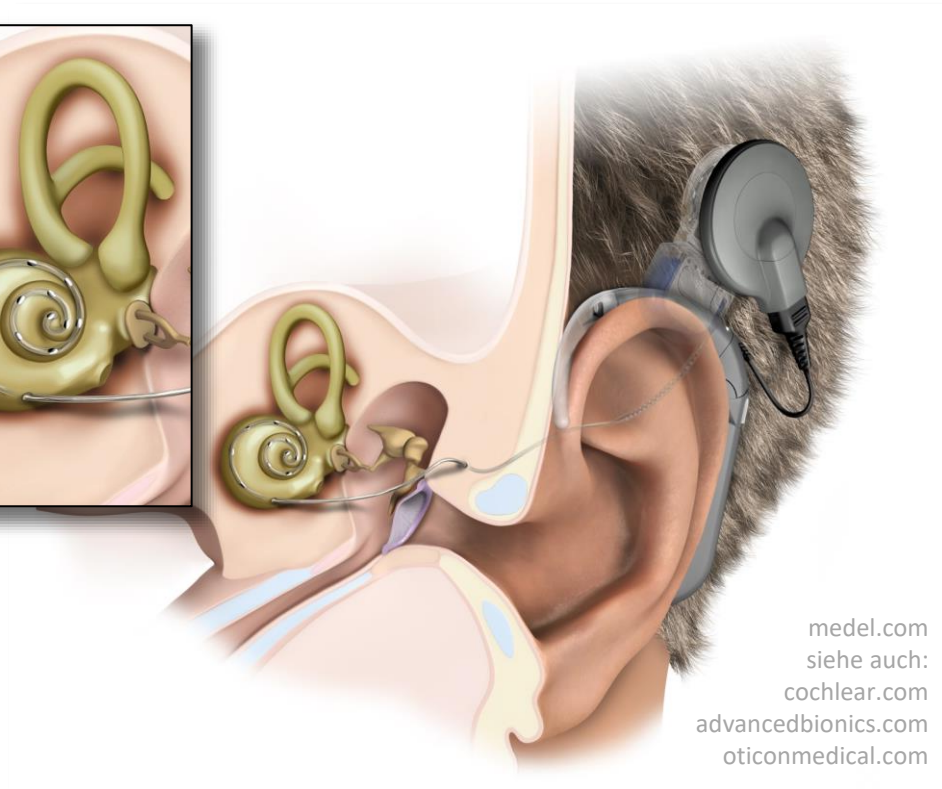
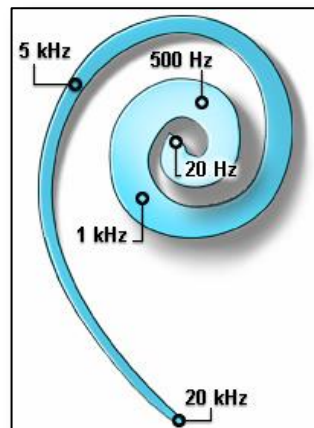


Moser Sci Transl Med 2015;7:295fs28

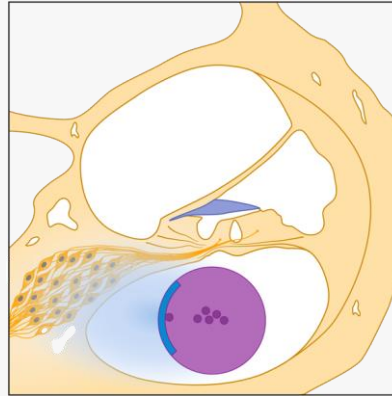
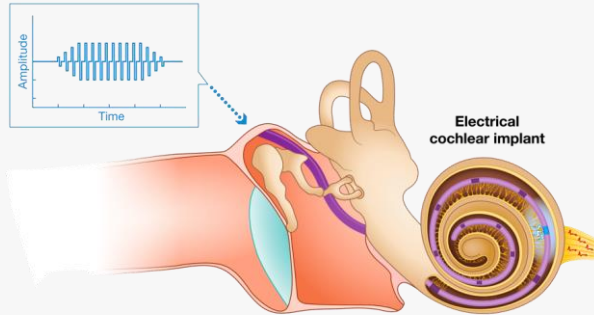
Hoffnung auf Heilung einiger Formen genetischer Taubheit: personalisierte Medizin

Cochlea Implantat (CI) – erfolgreichste Neuroprothese

Die meisten der ca. 1Mio CI-Träger verstehen Sprache in ruhiger Umgebung

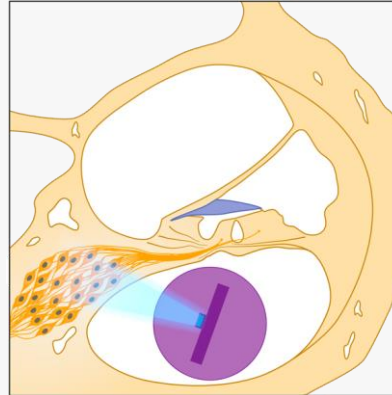
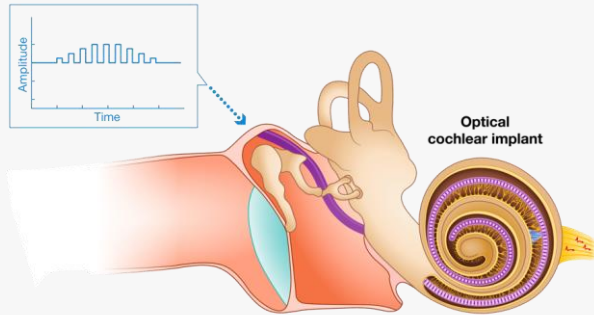


Warum eine grundlegende Innovation des CI?



Elektrisches CI:

- Flaschenhals: weite Ausbreitung des elektrischen Reizes, daher schlechte Frequenzauflösung
- 12-24 Kanäle



Optisches CI

- räumlich begrenzte Reizung
- 64 Kanäle geplant
- Gentherapie erforderlich

Hören mit dem Cochlea Implantat – stark begrenzte Frequenzauflösung

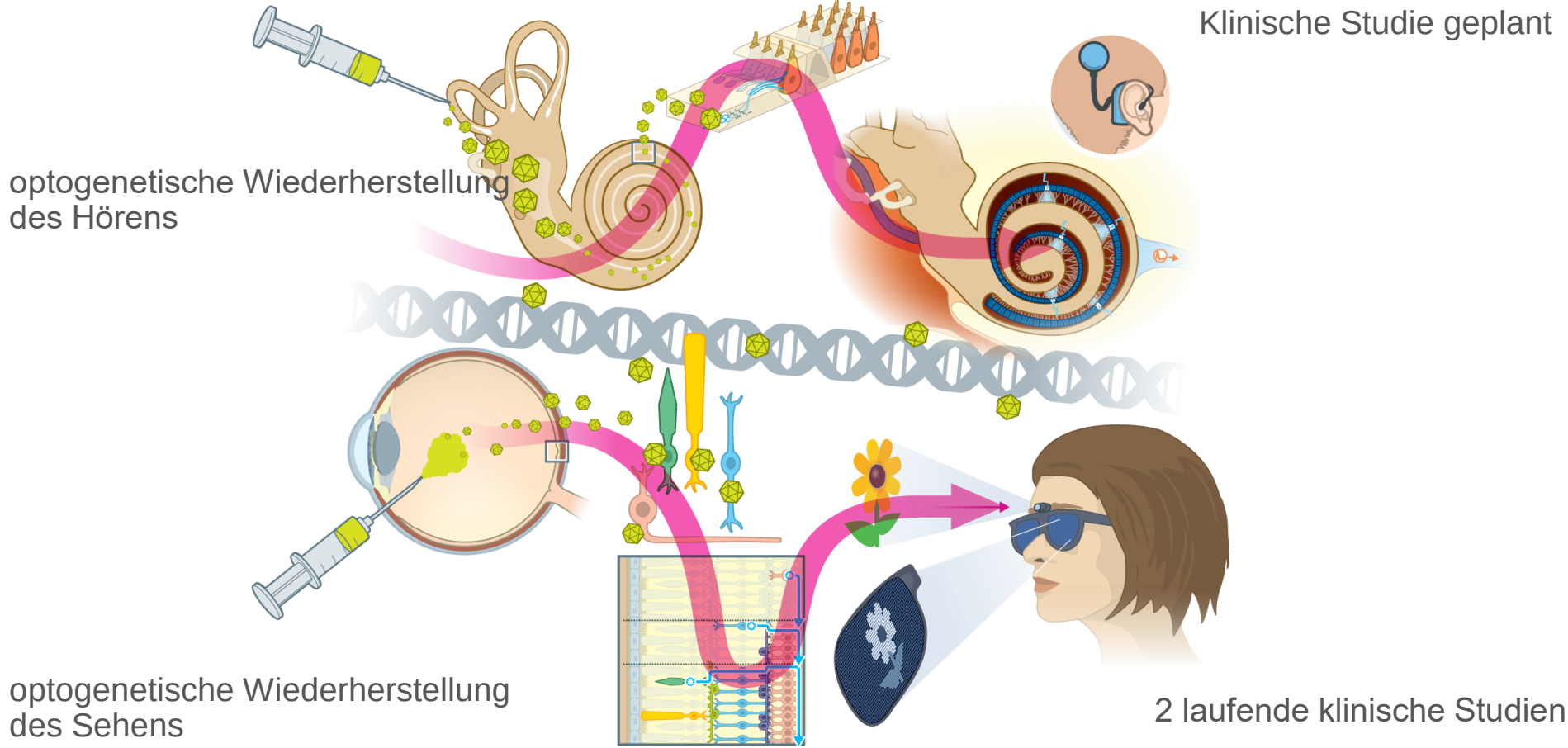
Menschen mit einem elektrischen Cochlea-Implantat hören in etwa so:



Mit einem **optischen** Cochlea-Implantat könnten sie in etwa so hören:



Anwendung der Optogenetik zur Wiederherstellung der Sinnesfunktion



Overview - Überblick

- Introduction - Übersicht

- Powering the ear – Batterie im Ohr

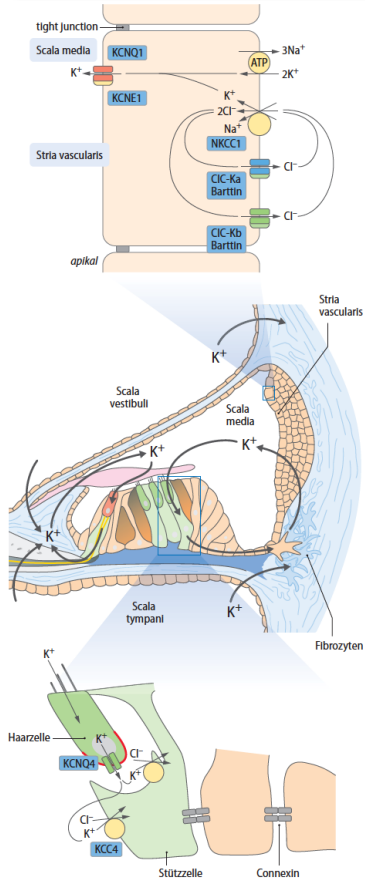
- Mechanoelectrical transduction and electromotility

- Synaptic sound encoding by heterogeneous ribbon synapses of inner hair cells

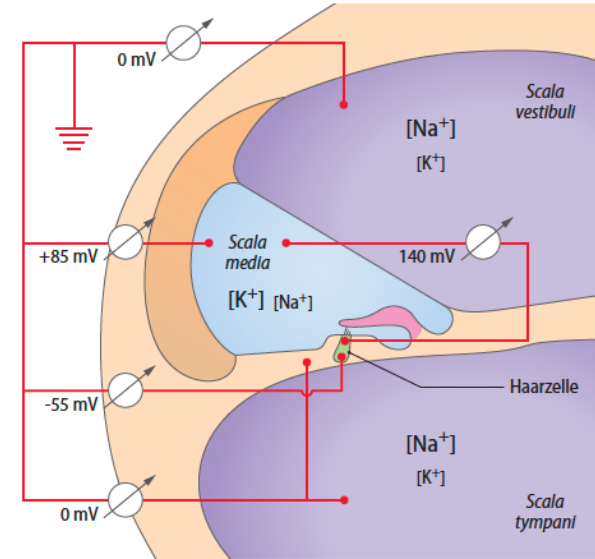
- Synaptic disease mechanisms and innovative approaches to hearing restoration -

Krankheitsmechanismen und innovative Ansätze zur Wiederherstellung des Hörens

Batterie im Ohr – der cochleäre Kaliumkreislauf



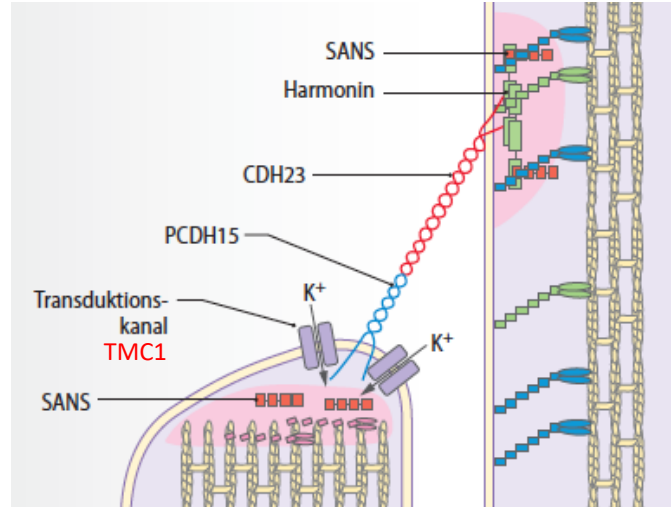
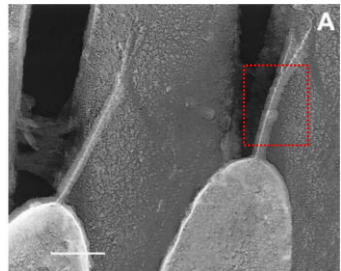
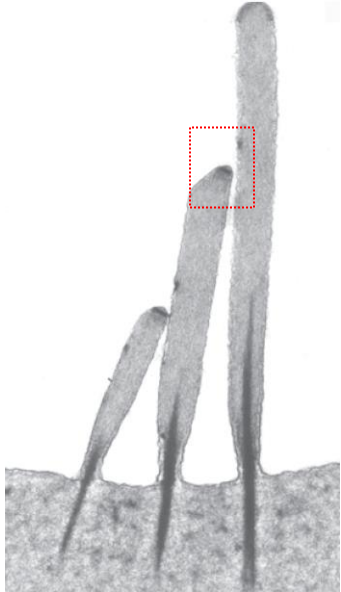
- Der Gefäßstreifen (Stria vascularis) erzeugt kaliumreiche Endolymphe ($\sim 140 \text{ mM}$) und das endocochleäre Potential ($\sim +85 \text{ mV}$)
- Haarzellen nutzen K^+ -Einstrom am Haarbündel (Transduktion) zur “Erregung” und K^+ -Ausfluss an der Zellbasis zur “Abregung”
- Arbeitsteilung zur Minimierung der Stoffwechselkosten für Haarzellen
- Versagen dieses cochleären Kaliumkreislaufs verursacht Schwerhörigkeit



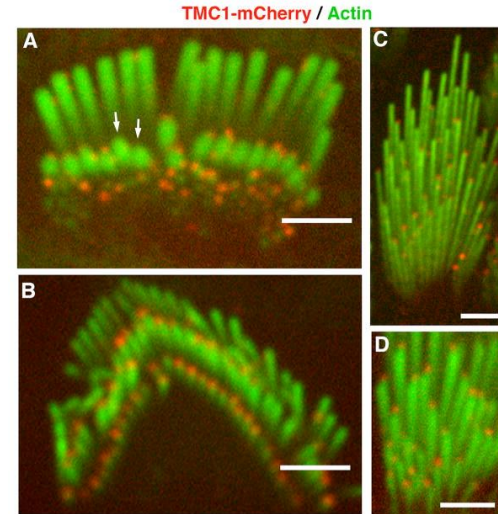
Overview - Überblick

- Introduction
- Powering the ear
- **Mechanoelectrical and electromechanical transduction – Reizwandlung und Verstärkung**
- Synaptic sound encoding by heterogeneous ribbon synapses of inner hair cells
- Synaptic disease mechanisms and innovative approaches to hearing restoration -
Krankheitsmechanismen und innovative Ansätze zur Wiederherstellung des Hörens

Mechanoelektrische Wandlung (Transduktion)



Moser & Zenner, Physiologie des Menschen, 2019

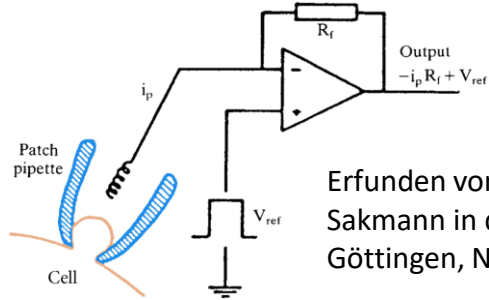


Kurima et al. Cell Rep 2015

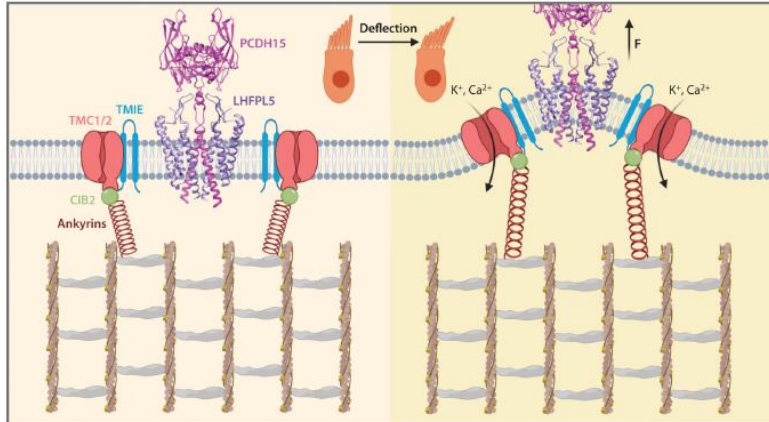
Kachar et al., 2000

Mechanoelektrischer Transduktionskanal: TMC1

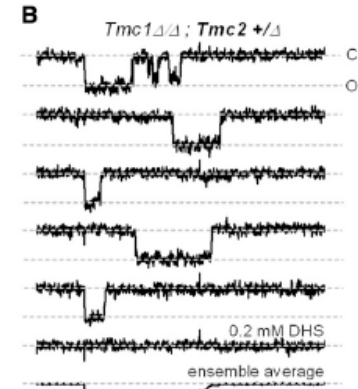
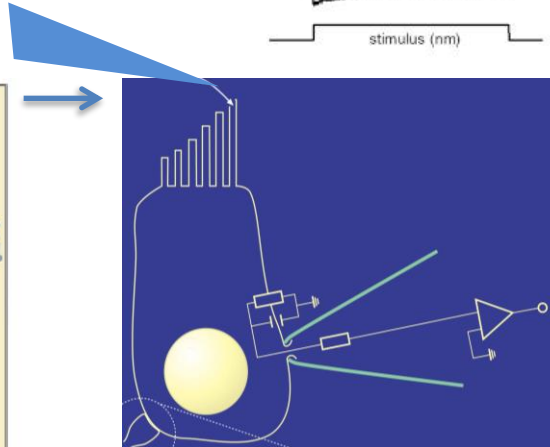
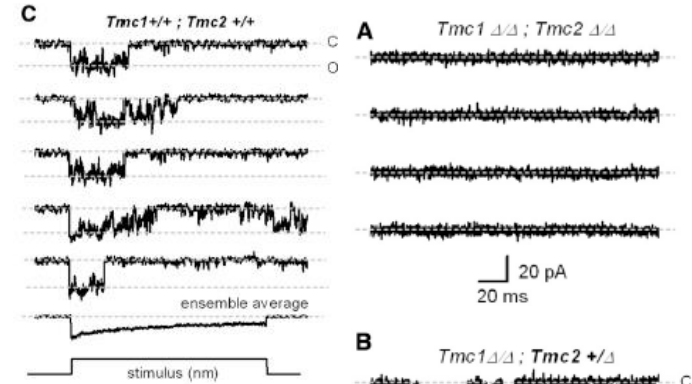
Patch-Clamp-Methode



Erfunden von Erwin Neher und Bert Sakmann in den 1970er in Göttingen, Nobelpreis 1991



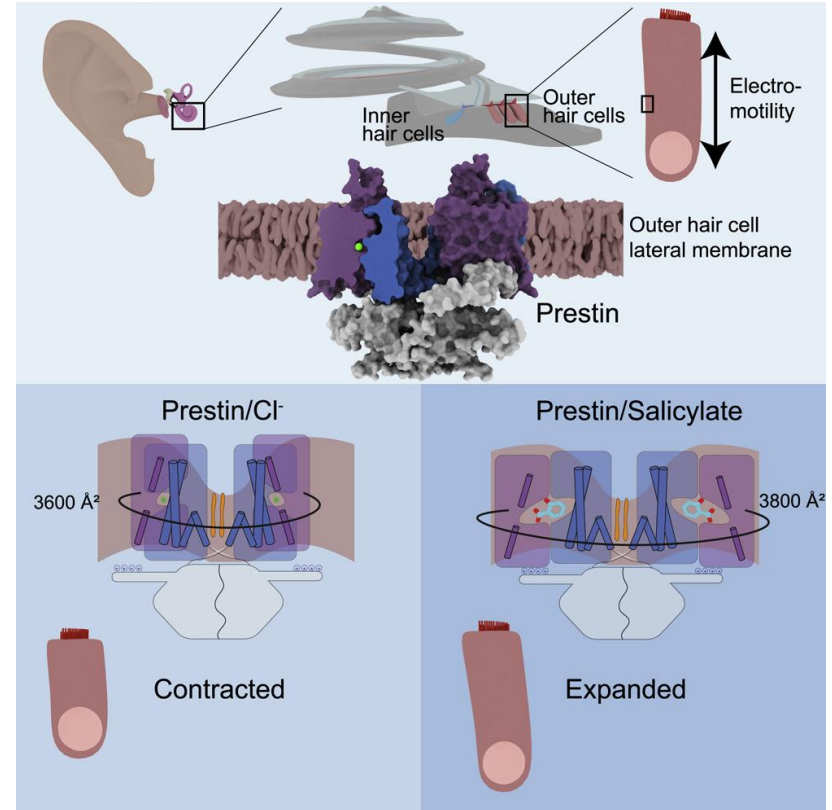
Zheng and Holt, Annu Rev Biophysics, 2021



Pan et al., Neuron 2013

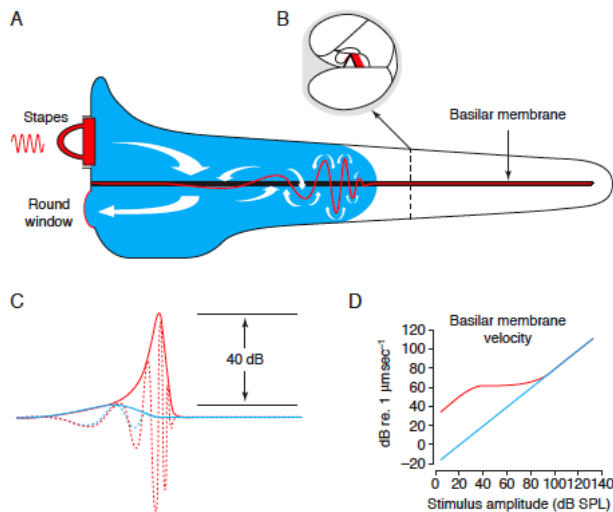
Elektromechanische Wandlung - elektrisch getriebene Bewegung der Haarzellen: Presto!

Das "Motorprotein" Prestin vermittelt Elektromotilität: Aufklärung von Struktur und Funktion



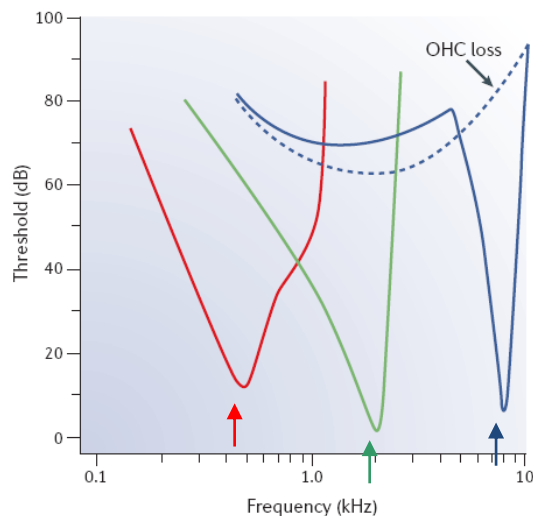
Aktive Mikromechanik: äußere Haarzellen verstärken und dämpfen

Verstärkung und Schärfung der Wanderwelle auf der Membran



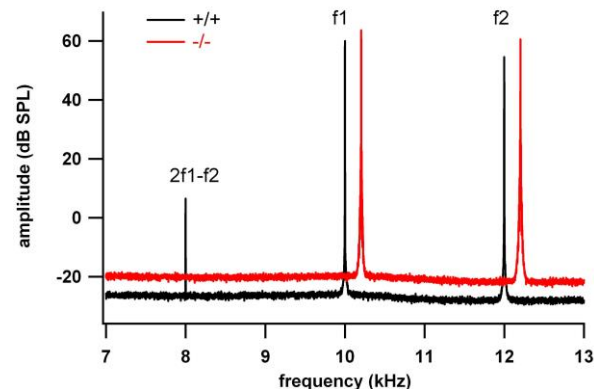
Nobili et al., TINS 1998

Hohe Schallempfindlichkeit und präzise Frequenzabstimmung der Hörnervenzellen



Fettiplace and Hackney, 2006

Schallabstrahlung aus dem Ohr: otoakustische Emissionen informieren über die Funktion der Haarzellen

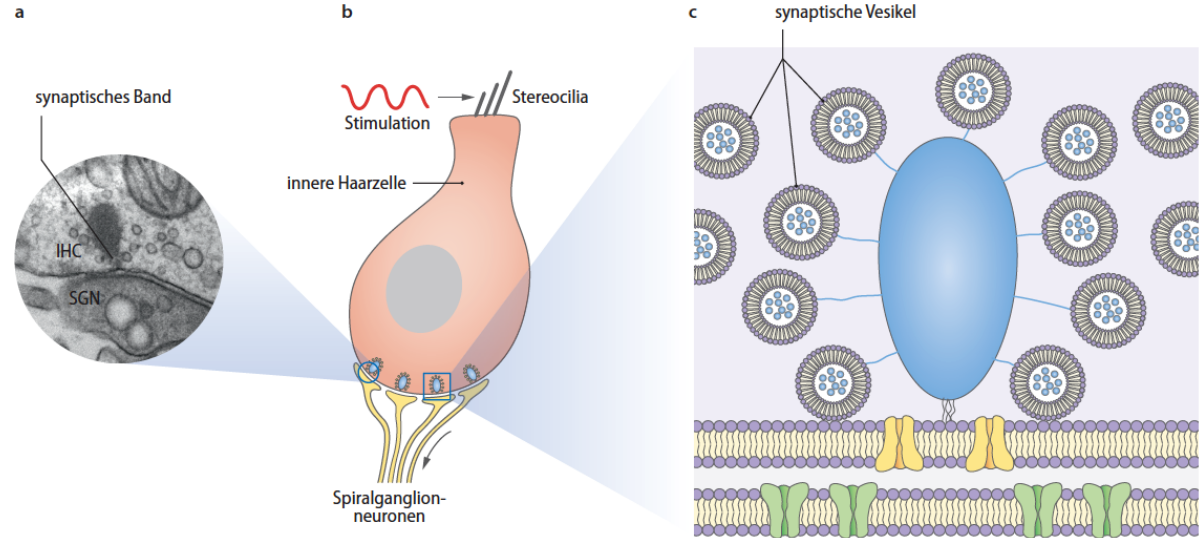
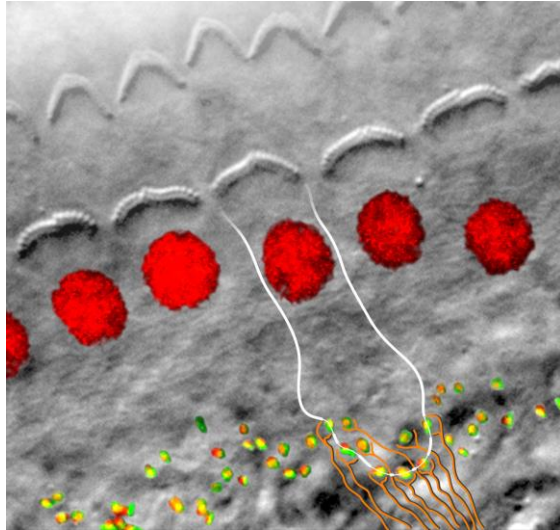


Kharkovets et al. EMBO J 2006

Overview - Überblick

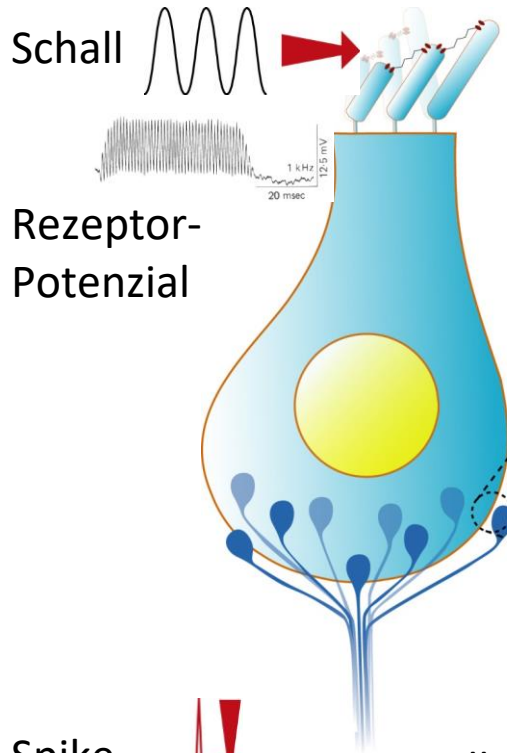
- Introduction - Übersicht
- Powering the ear – Batterie im Ohr
- Mechanoelectrical and electromechanical transduction – Reizwandlung und Verstärkung
- Synaptic sound encoding – Synaptische Schallkodierung
- Synaptic disease mechanisms and innovative approaches to hearing restoration -
Krankheitsmechanismen und innovative Ansätze zur Wiederherstellung des Hörens

Schallkodierung an Band-Synapsen von inneren Haarzellen und Hörnervenzellen



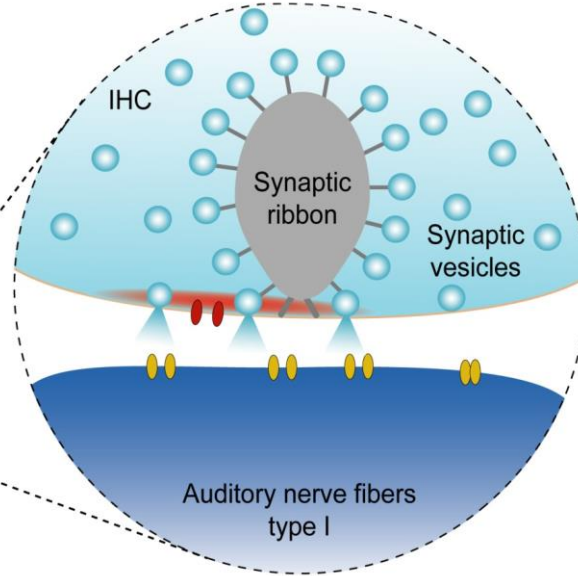
Moser & Zenner, Physiologie des Menschen, 2019

Schallkodierung an Band-Synapsen von inneren Haarzellen und Hörnervenzellen



Synapse:

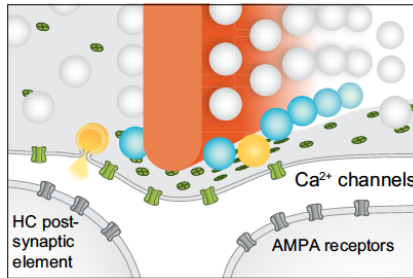
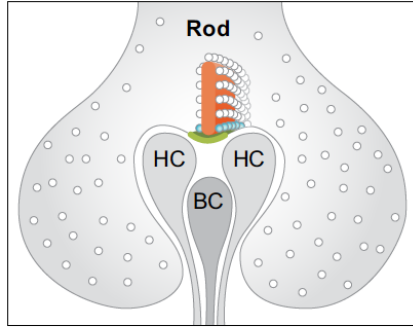
Kontaktstelle zweier Zellen an der Information übertragen wird



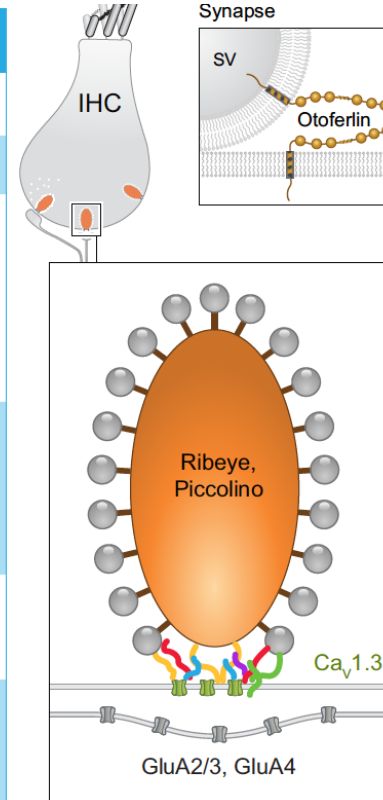
- Frequenz: Ortskode und Zeitcode
- Intensität: Feuerkode
- Spitzenraten: bis 1000 Hz
- Adaptierte Raten: bis 300 Hz
- Submillisekunden-Präzision der Kodierung

...alles angetrieben von einer einzigen präsynaptischen aktiven Zone

Schallkodierung an **spezialisierten** Synapsen von inneren Haarzellen und Hörnervenzellen



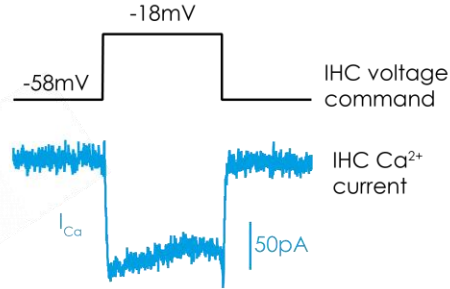
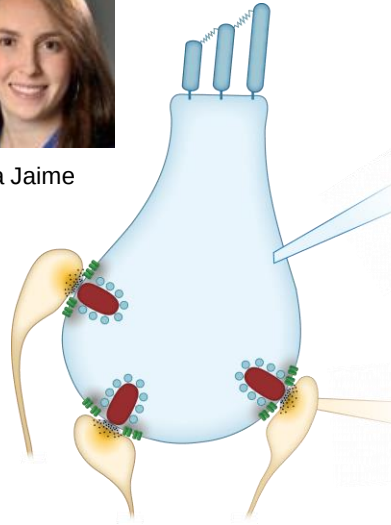
Retina Rod photoreceptor synapse		Cochlea Inner hair cell synapse
vGlut1, 2	Vesicular glutamate uptake	vGlut3
Ribeye CtBP1	Ribbon complex	Ribeye CtBP1
Piccolino Bassoon CAST ELKS RIM2 α ; RIM3 γ ; RIM4 γ RIM-binding protein Munc18-1 ubMunc13-2 ?	Multi-domain proteins of the active zone	Piccolino Bassoon ? ? RIM2 α , β ; RIM3 γ RIM-binding protein 2 ? no Munc13 detectable no CAPS detectable
SNAP25 Syntaxin 3 Synaptobrevin 2 Synaptotagmin 1 SV2B CSP α Complexin3,4	Fusion and regulation of fusion	? ? ? Otoferlin ? CSP β no complexins detectable
Ca $_v$ 1.4 Ca $_v$ 2 Ca $_v$ 2.2 CaBP4	Ca $^{2+}$ channel complex	Ca $_v$ 1.3 Cav β 2 Ca $_v$ 2.2 CaBP2
Adaptor protein complex 2 Dynamins 1,2,3 Clathrin Endophilin Synaptojanin	Endocytosis	Adaptor protein complex 2 Dynamins 1, 2, 3? Clathrin Endophilins A1-3 ?



Schallkodierung an Synapsen von inneren Haarzellen und Hörnervenzellen



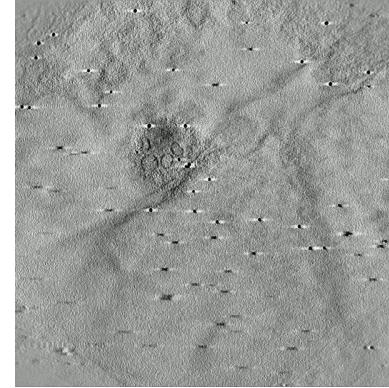
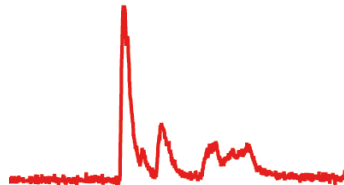
Lina Jaime



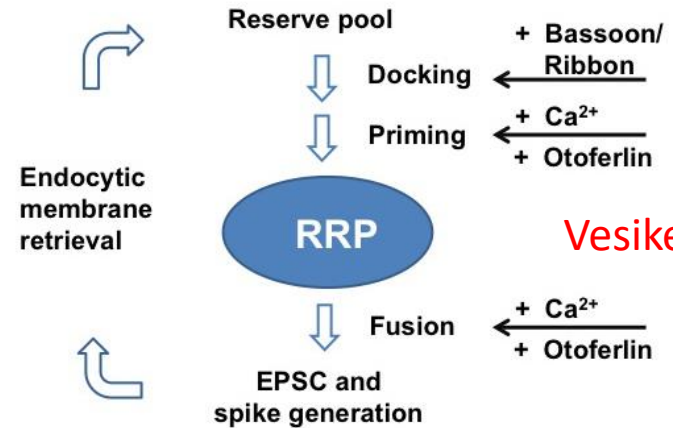
Einstrom von Ca^{2+} Ionen

Postsynaptischer Strom

Glutamat-Freisetzung

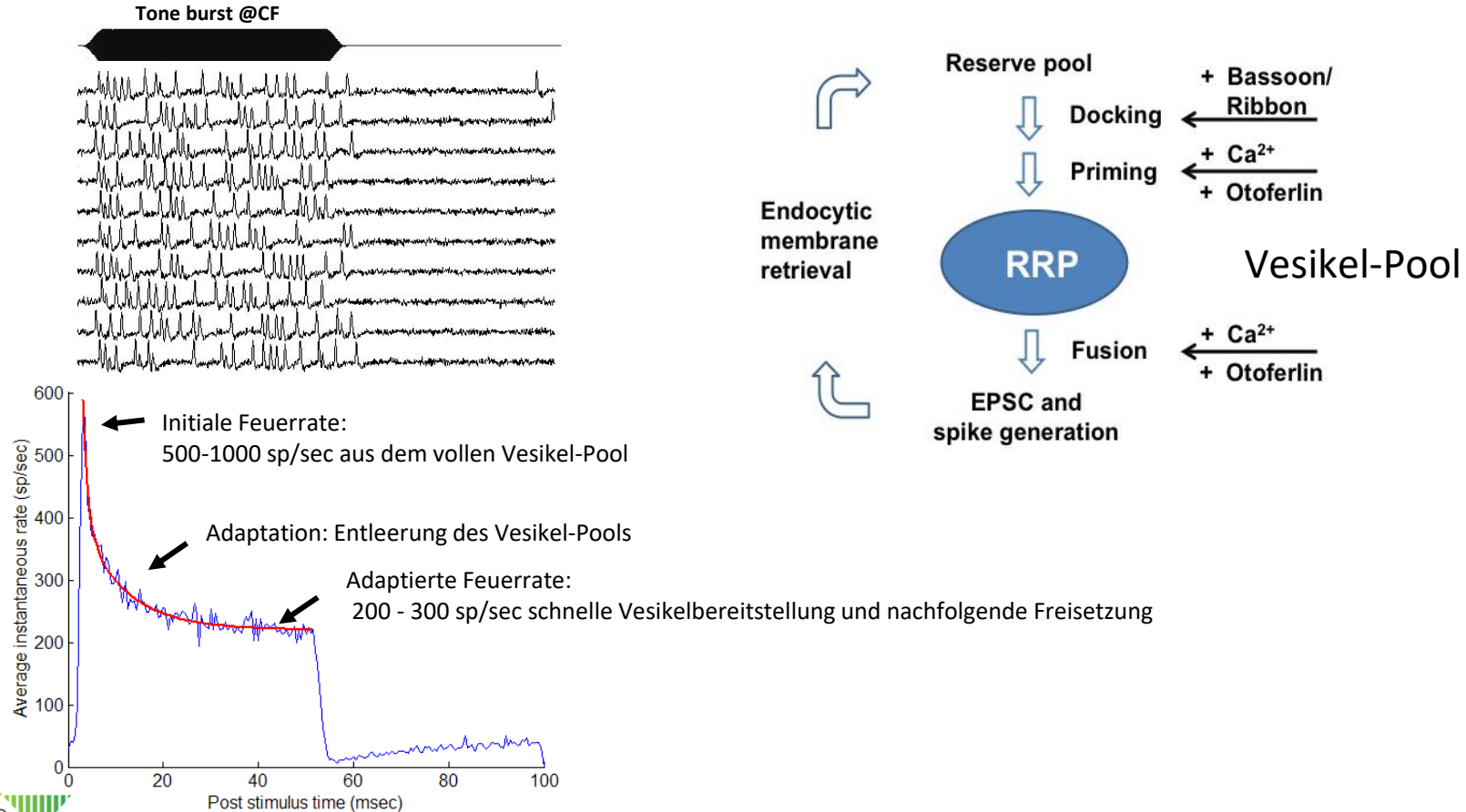


Vesikel-Pool



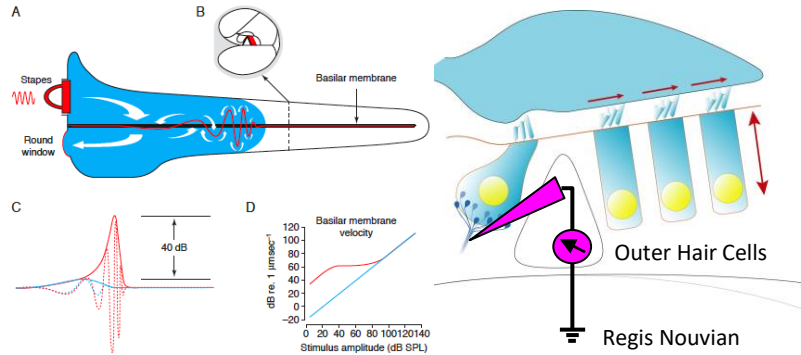
Vesikel-Pool

Schallkodierung an Synapsen von inneren Haarzellen und Hörnervenzellen

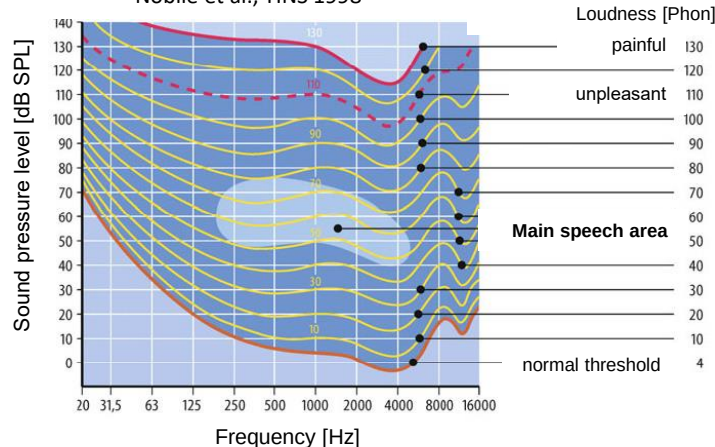


Schallkodierung an Synapsen von inneren Haarzellen und Hörnervenzellen

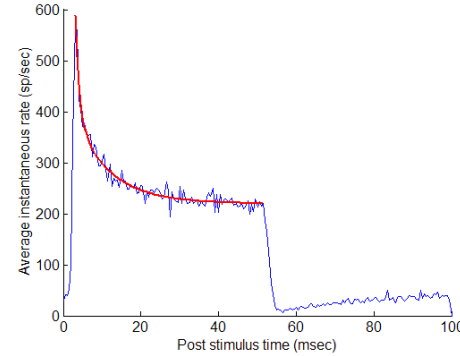
Aktive Mikromechanik



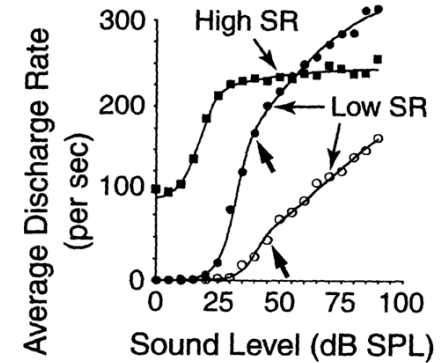
Nobile et al., TINS 1998



Adaptive Schallkodierung Diversität im Hörnerv



Antoine Huet

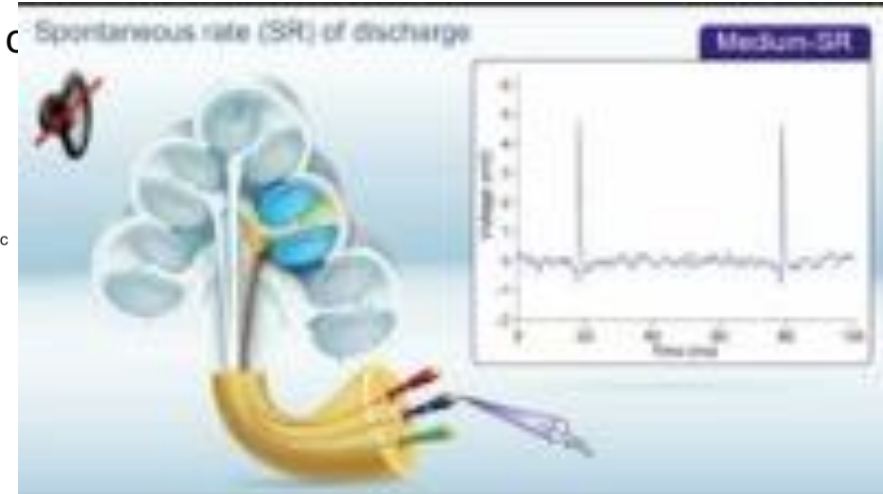
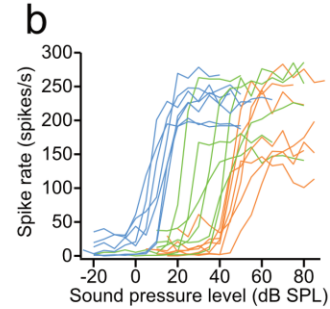
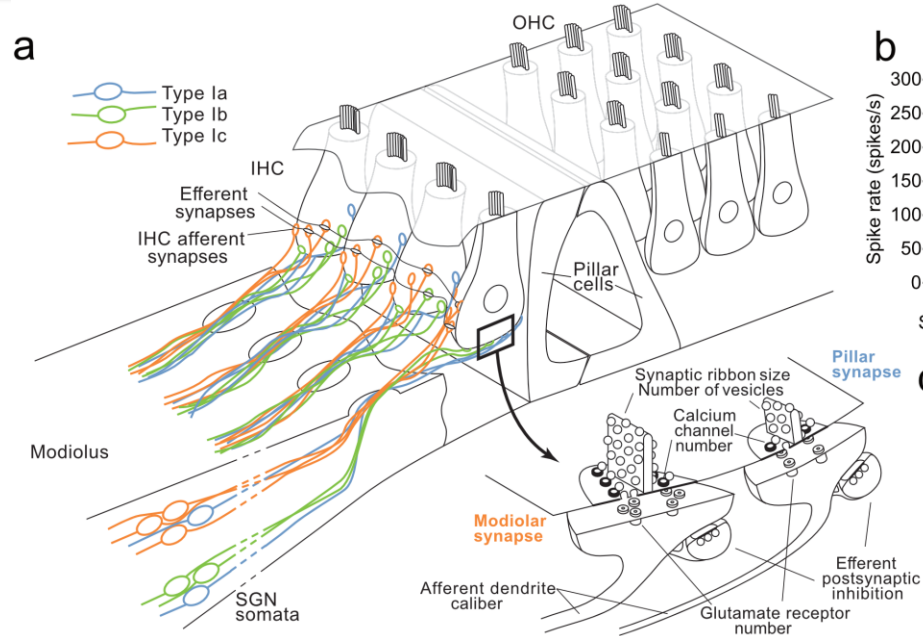


Winter et al., 1990

Hören: 1 Mio-fach verschiedene Schalldrücke

- Anpassung des großen Eingangsdynamikbereichs an den begrenzten Ausgangsbereich: Elektromotilität der äußeren Haarzellen
- Adaptation von Haarzellen, Synapsen und Neuronen
- Aufteilung des Dynamikbereichs im Hörnerv

Diversität von Synapsen und Hörnervenzellen

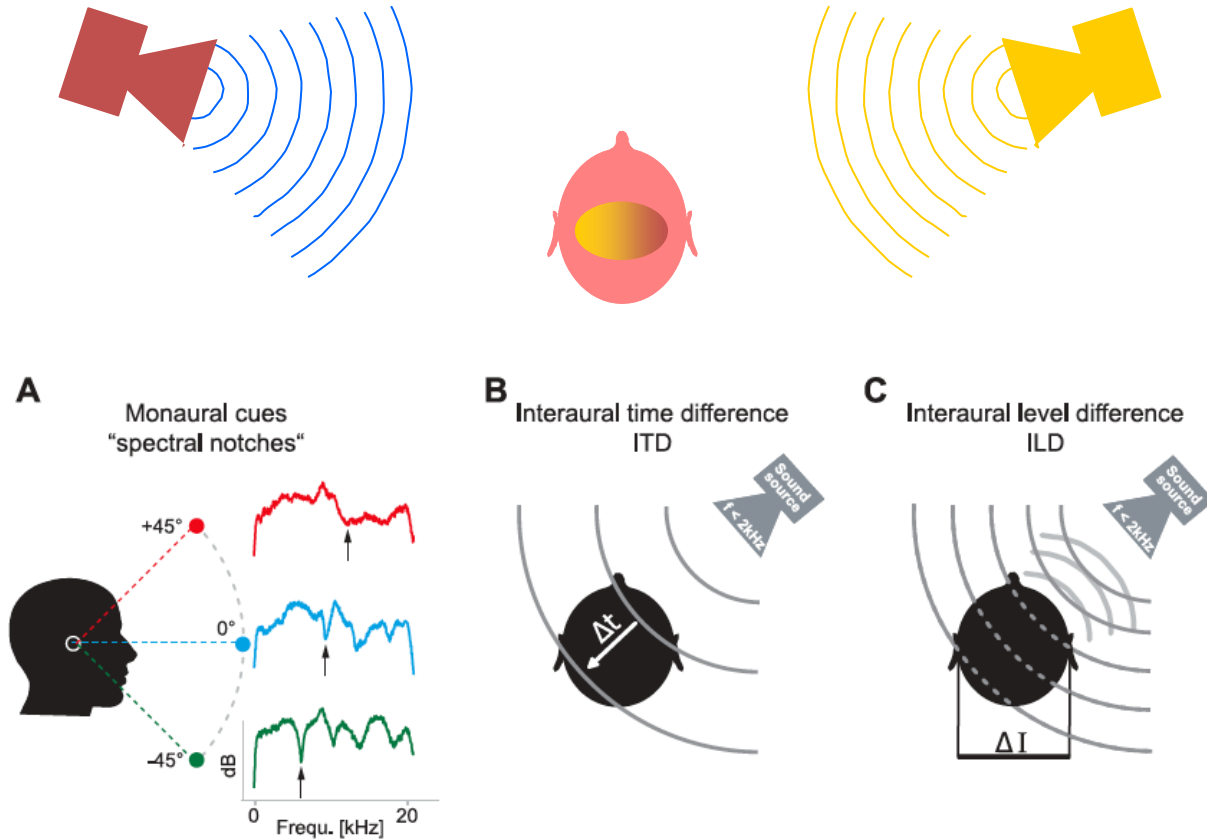


Ultrapräzise zeitliche Verarbeitung von Schall in Hirnstamm-Schaltkreisen

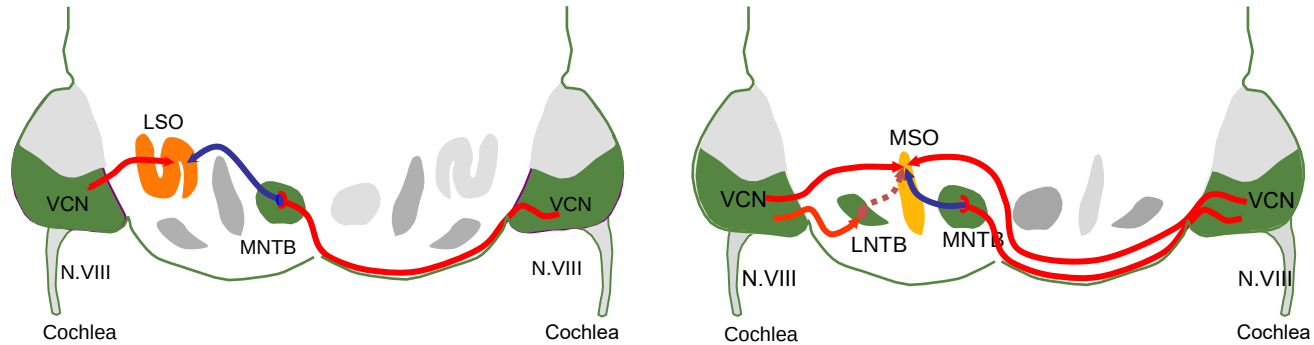


Youtube

Ultrapräzise zeitliche Verarbeitung von Schall in Hirnstamm-Schaltkreisen

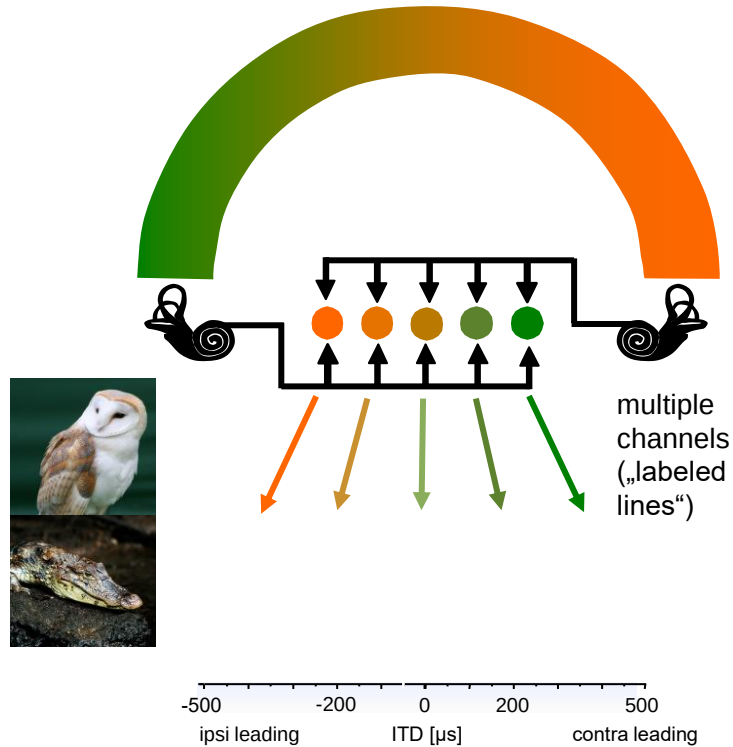


Ultrapräzise zeitliche Verarbeitung von Schall in Hirnstamm-Schaltkreisen

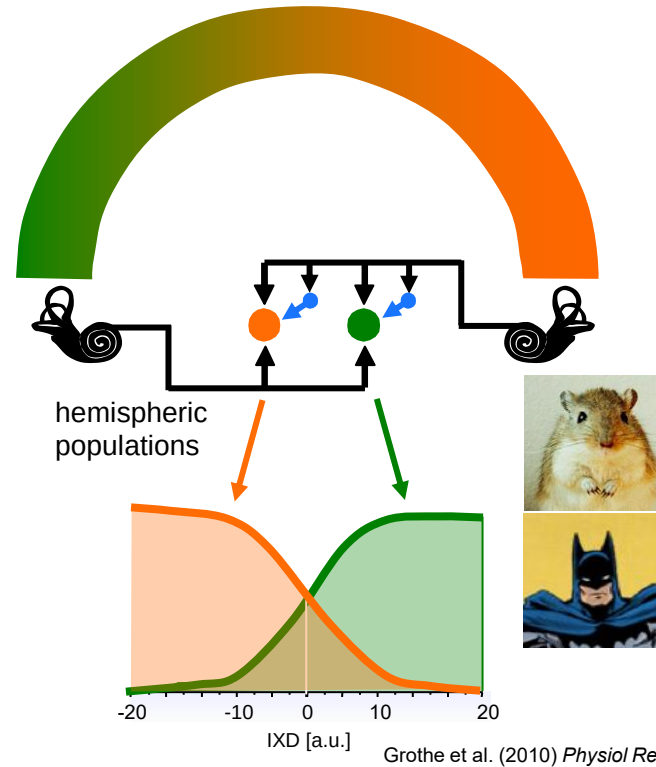


Ultrapräzise zeitliche Verarbeitung von Schall in Hirnstamm-Schaltkreisen

Vögel & Reptilien



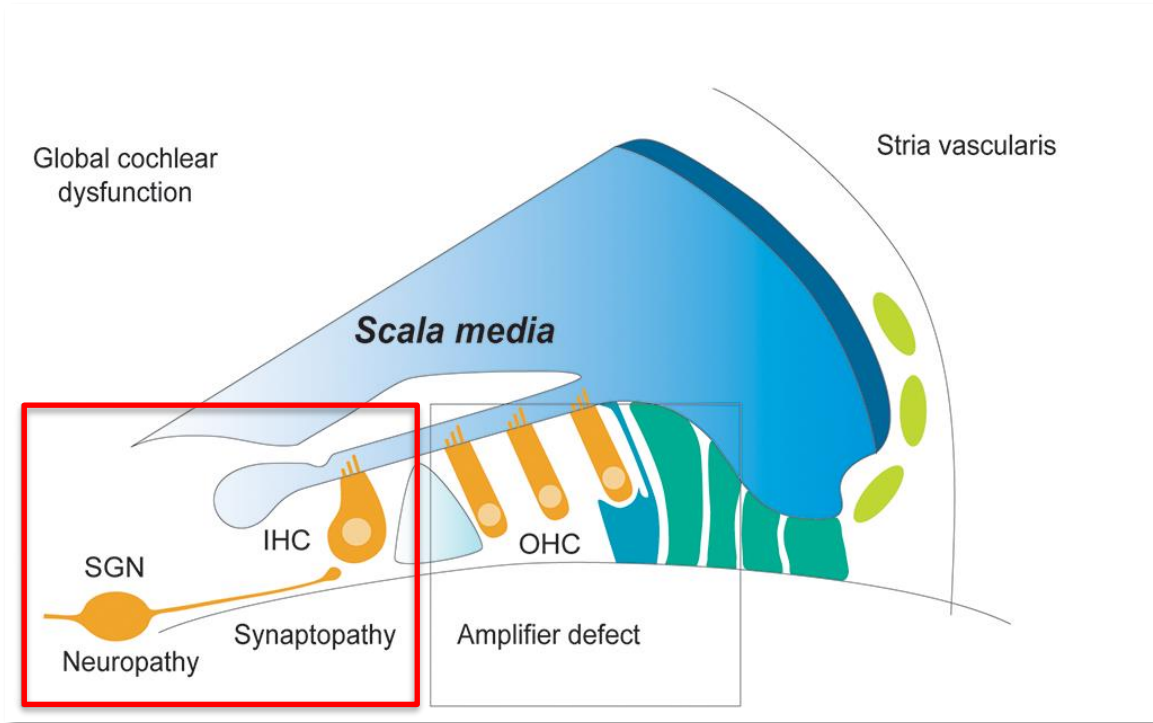
Säuger



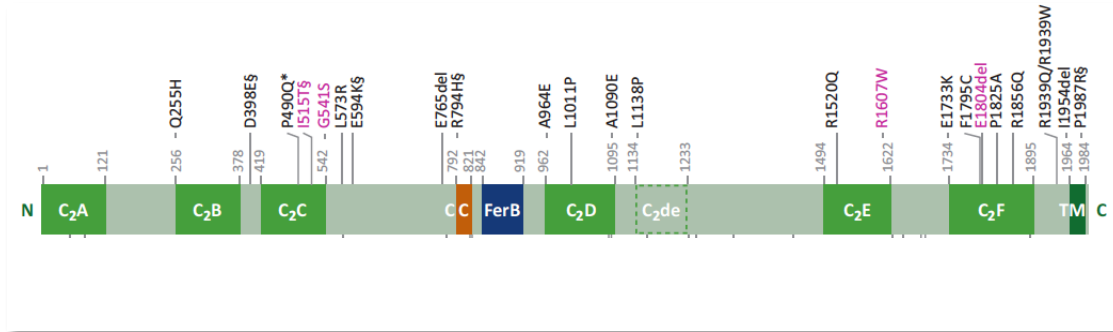
Overview - Überblick

- Introduction - Übersicht
- Powering the ear – Batterie im Ohr
- Mechanoelectrical and electromechanical transduction – Reizwandlung und Verstärkung
- Synaptic sound encoding – Synaptische Schallkodierung
- Synaptic disease mechanisms and innovative approaches to hearing restoration -
Krankheitsmechanismen und innovative Ansätze zur Wiederherstellung des Hörens

Innenohrschwerhörigkeit: Synapsenschwerhörigkeit - Synaptopathie



Genetische Synaptopathie durch Defekte im Otoferlin Gen

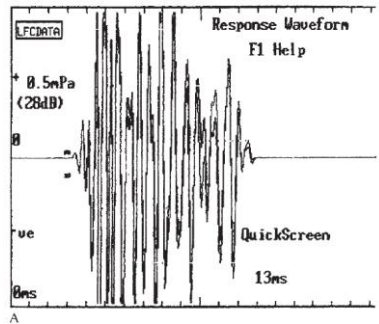


Yasunaga et al., Nat Genet 1999

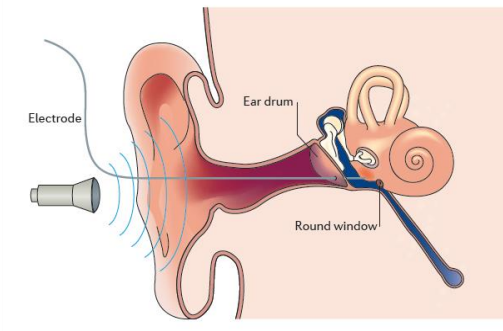
Rodriguez-Ballesteros et al., Human Mol Genetics 2008

From Pangrsic et al., TINS 2012

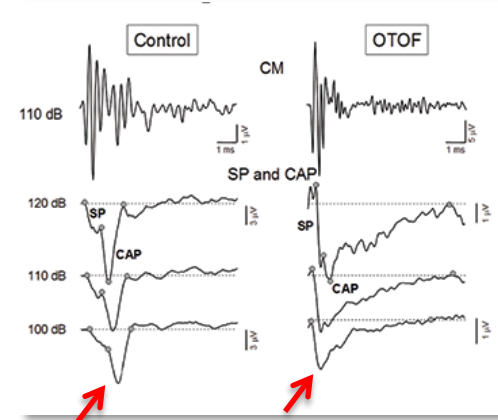
Otoacoustic emissions Cochlear potentials



Rodriguez-Ballesteros et al., Hum Mut 2003

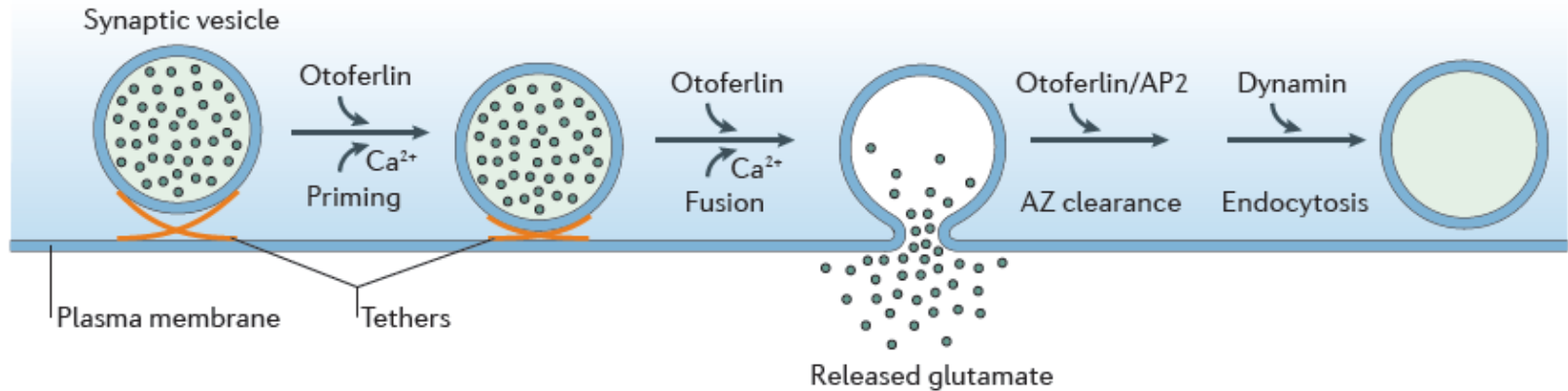


Moser & Starr, Nat Rev Neurol 2016



Santarelli et al., JARO 2009

Otoferlin ist essentiell für die synaptische Schallkodierung



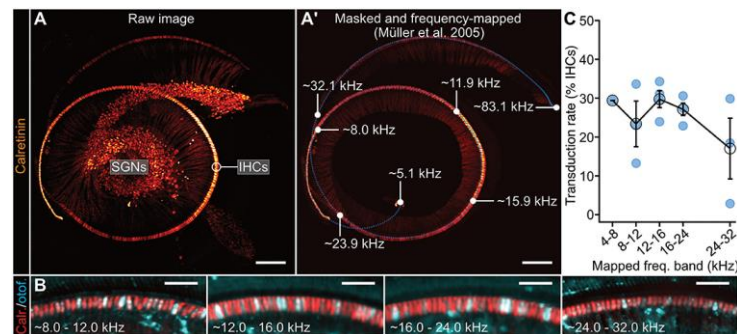
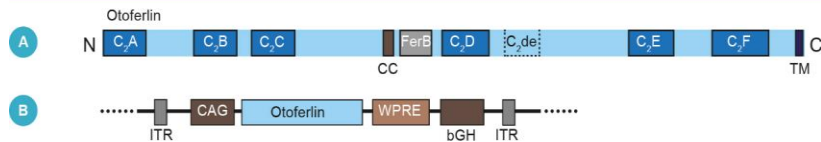
Gentherapie der Synaptopathie: Machbarkeitsnachweis in Mäusen



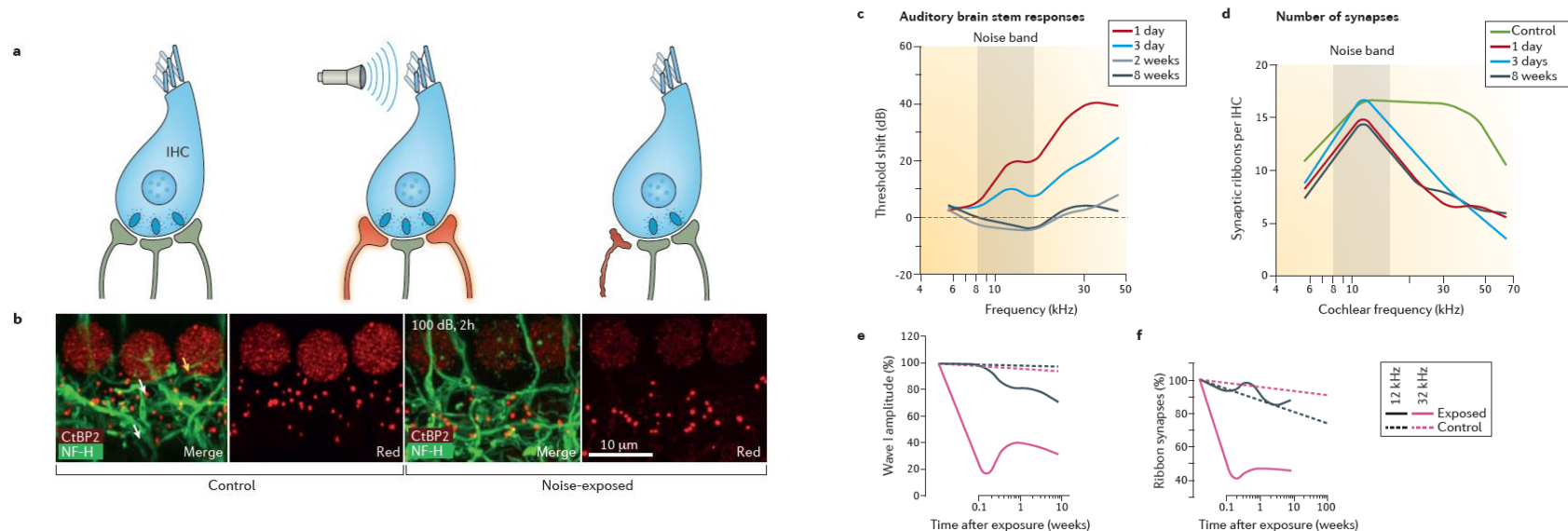
Christian
Vogl



Vladan
Rankovic



Lärmebedingte Synaptopathie: verborgener Hörverlust – hidden hearing loss



Henry and Mulroy, Hear Res 1995

Kujawa and Liberman, J Neurosci 2009

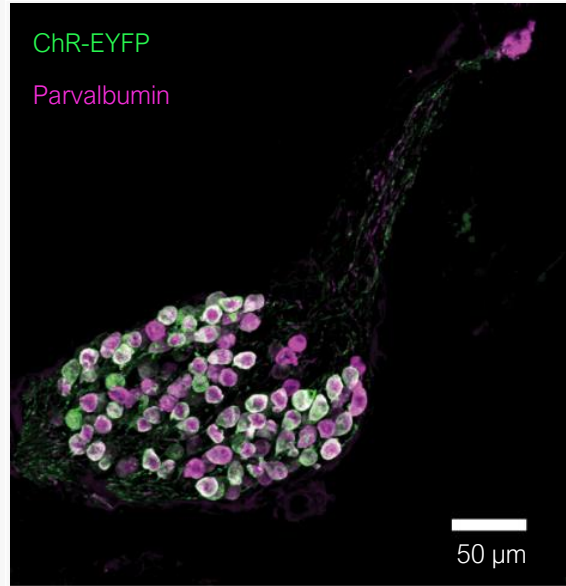
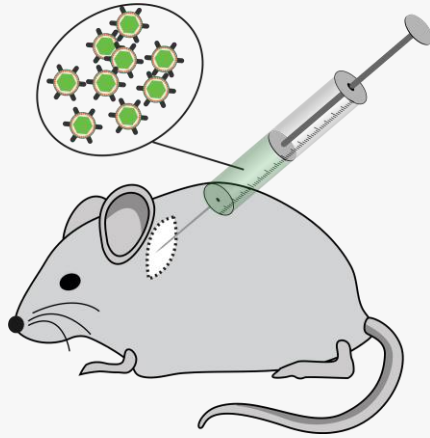
Lin et al., JARO 2011

Moser and Starr, Nat Rev Neurol 2016

Entwicklung des optischen Cochlea Implantats



Proof of concept – AAV-vermittelte Gentherapie



Langzeit-stabile und sichere AAV-vermittelte
Gentherapie des Spiralganglions

Hernandez ... Moser, J Clin Invest 2014
Wrobel ... Moser, Science Trans Med 2018
Keppeler ... Moser, EMBO J 2018
Mager ... Moser, Nature Commun 2018
Dieter ... Moser, Nature Commun 2019
Keppeler ... Moser, Science Trans Med 2020
[Huet...Moser, Front Mol Neurosci 2021](#)
[Bali...Moser, EMBO Mol Med 2021](#)
[Bali...Moser, in preparation for Mol Ther](#)

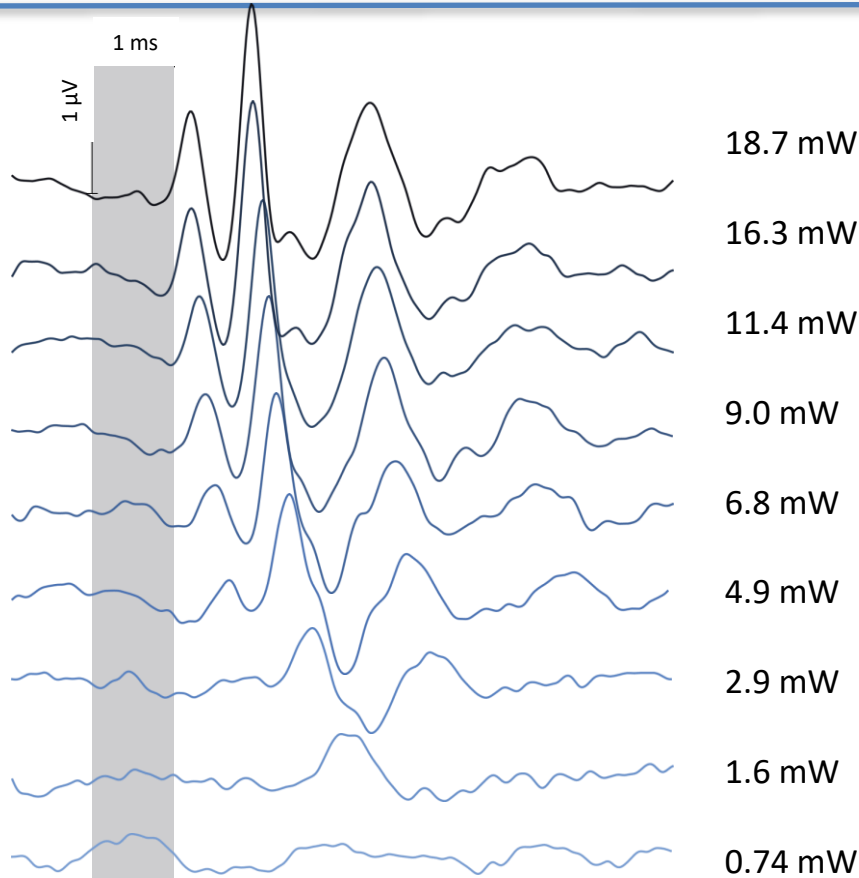
Reviews:

Jeschke & Moser, Hear Res 2015
Moser, Curr Opin Neurobiol 2015
Kleinlogel ... Moser, Physiol Rev 2020
Dieter ... Moser, EMBO Mol Med 2020

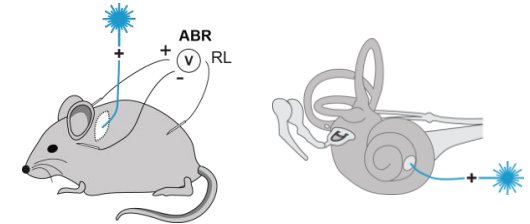
Hören mit Licht: optisch-evozierte Hirnstamm-Potenziale (optically-evoked auditory brainstem response, **oABR**)



Christian
Wrobel

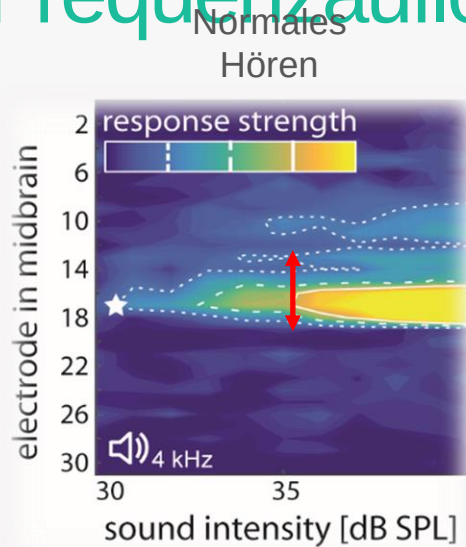


Wüstenrennmaus

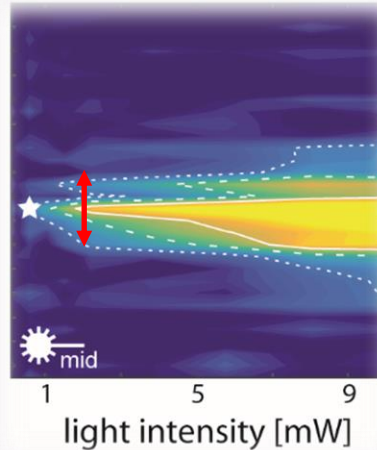


- Lichtpulsdauer: 1 ms
- Wiederholungsfrequenz: 10Hz
- Reizsynchrone elektrische Ableitung von der Haut
- Mittelung über 500-1000 Trials

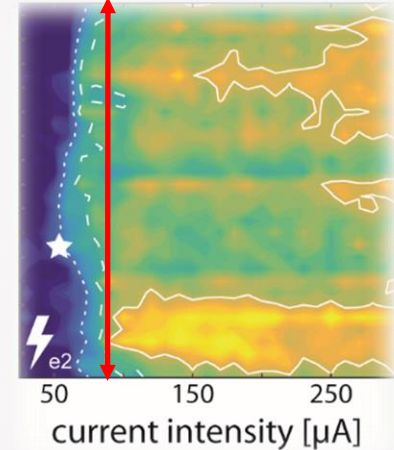
Proof of concept – Verbesserte Frequenzauflösung



Optisches
Cochlea Implantat



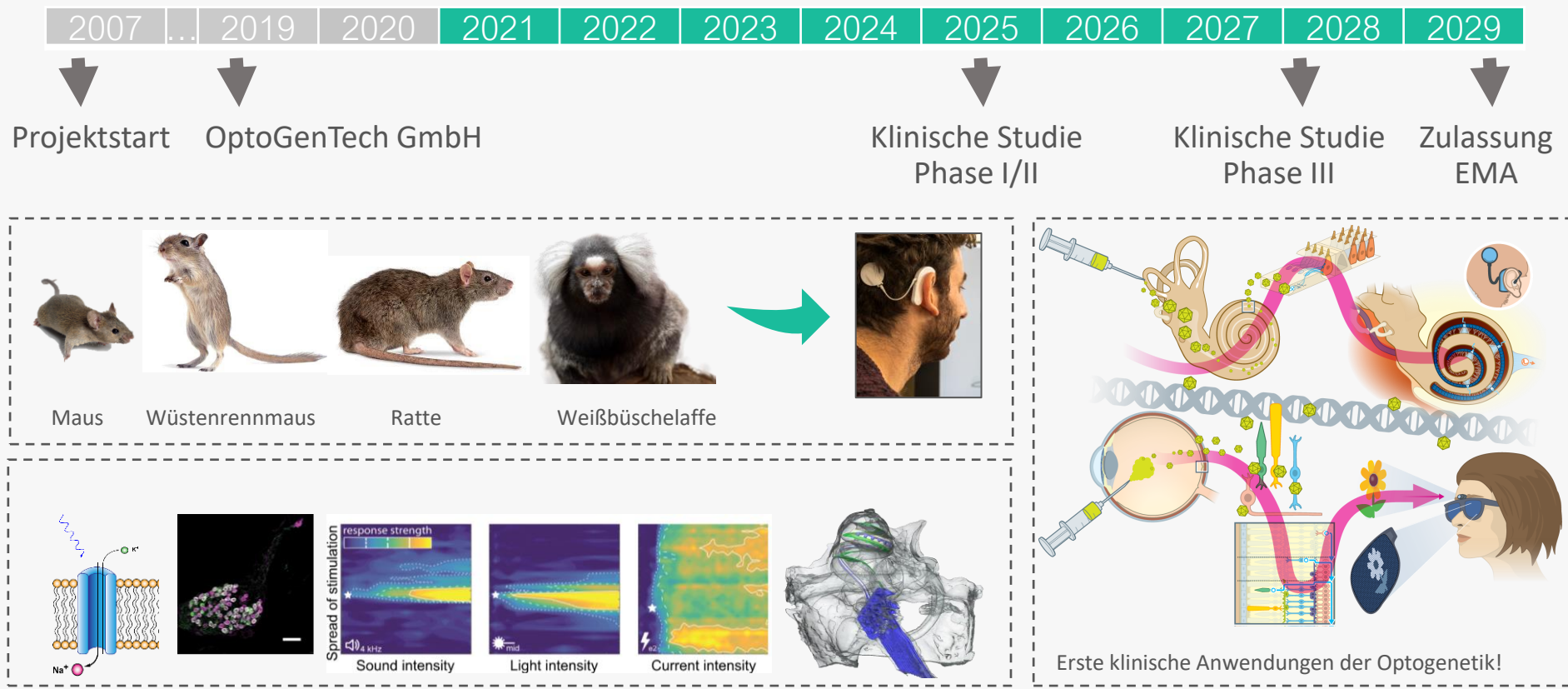
Electrisches
Cochlea Implantat



Measured activity in the auditory midbrain upon stimulation in the cochlea:

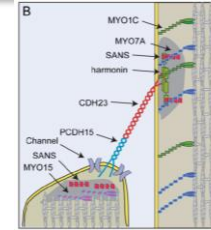
Precise optical stimulation for improved hearing restoration.

Hören mit Licht: Roadmap

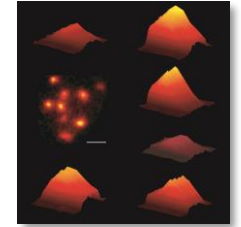


Zusammenfassung

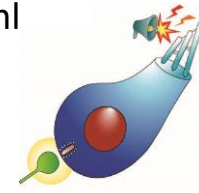
- Spezialisierte molekulare Maschinen vermitteln Transduktion, Verstärkung und Kodierung im Ohr



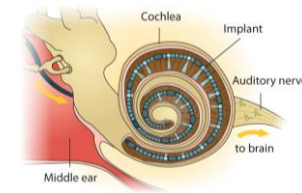
- Haarzellen nutzen heterogene Synapsen um Hörinformation über verschiedene Neurone zu übertragen und den weiten Dynamikbereich hörbaren Schalls abzudecken.



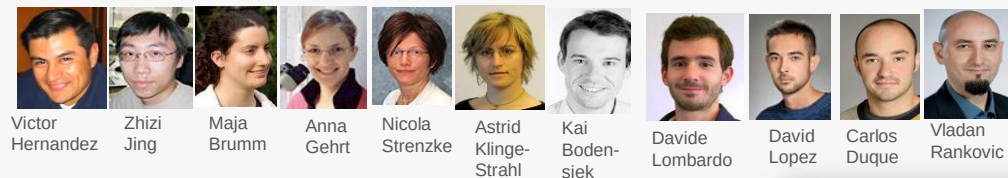
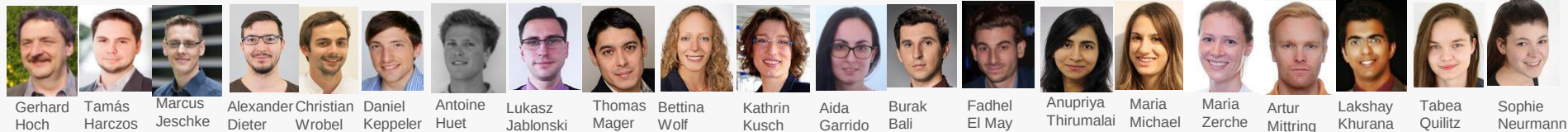
- Die Schallkodierung durch Haarzellensynapsen kann sowohl durch Gendefekte als auch durch Lärm, Hypoxie und Medikamente gestört werden.



- Optische Cochlea-Implantate der Zukunft versprechen ein verbessertes Hören für Schwersthörige.



Danksagung



Collaborators:

DEPARTMENT OF OTOLARYNGOLOGY :UMG



Nicola Strenzke, Alexander Meyer, Dirk Beutner



Ernst Bamberg, Thomas Mager et al,

Volker Busskamp, Tim Salditt, Sebastian Kügler



Ulrich Schwarz, Christian Goßler

Eric Klein, Michael Schwärzle, Patrick Ruther



Roland Hessler, Gehard Vogt, Carolyn Garnham, Darshan Shah

Funding by :
 ERC AdG OptoHear,
 DFG (SFB 889, CNMPB, Leibniz program, MBExC)
 BMBF (BFNT, "Optical CI"), State of Lower Saxony, Leibniz Association
 Max-Planck Society
 Fondation Pour l'Audition



Daniel Keppeler, Christian Goßler, Ulrich Schwarz, Tobias Moser

