

Laserlicht für optische Cochlea-Implantate

Optogenetik verspricht verbesserte Frequenzauflösung für CI-Träger

Christian Goßler, Daniel Keppeler, Tobias Moser

Das Cochlea-Implantat (CI) gilt als die erfolgreichste Neuroprothese und ermöglicht Sprachverstehen bei der Mehrheit der sonst gehörlosen Patienten. Beim Hören durch elektrische Stimulation des Hörnervs stellt die breite Stromausbreitung von jeder Elektrode eine Limitation dar, welche die präzise Übertragung von Schallfrequenzinformationen beeinträchtigt. Daher besteht nach wie vor ein großer medizinischer Bedarf zur Verbesserung der Hörqualität mit CIs. Die Optogenetik gilt als vielversprechender Ansatz für die Wiederherstellung des Hörvermögens mit verbesserter Hörqualität. Das optogenetische CI verspricht dabei, mehr Schallfrequenzinformationen zu übertragen und damit das Hören zu verbessern, da Licht räumlich begrenzt werden kann, um den Hörnerv innerhalb kleinerer Bereiche anzuregen, als das mit einem elektrischen CI derzeit möglich ist. Dieser Artikel liefert einen Überblick über neue technologische Entwicklungen für die optogenetische Wiederherstellung des Hörens.

Elektrische Stimulation

Mehr als 5 % der Weltbevölkerung – 432 Millionen Erwachsene und 34 Millionen Kinder – leiden an einer Hörbehinderung. Unbehandelt beeinträchtigt der Hörverlust die Fähigkeit mit anderen zu kommunizieren und verursacht weltweit jährliche Kosten in Höhe von 980 Milliarden US-Dollar. Schwerhörigkeit verringert dabei die Chancen auf dem Arbeitsmarkt und führt darüber hinaus zu sozialer Isolation und erhöht das Risiko von Depressionen und Abbau kognitiver Fähigkeiten [1].

Die meisten Hörstörungen entstehen durch Erkrankungen der Cochlea, des schneckenförmigen Sinnesorgans des Gehörs, und des Hörnervs (Schallempfindungs- bzw. sensorineurale Schwerhörigkeit). Im Innenohr wandeln spezialisierte Haarsinneszellen mechanische Schwingungen in elektrische Signale um. Der Hörnerv kodiert die Schallinformation als zeitliche Abfolge von Aktionspotentialen und leitet diese Informationen an das Gehirn weiter.

Die Schallempfindungsschwerhörigkeit ist häufig die Folge einer Schädigung der Cochlea im Laufe des Lebens aufgrund von Lärmbelastung, Medikamenteneinnahme, unzureichender Durchblutung, Trauma oder Infektionen, die in der Regel zu einer Dege-

Laser light for optical cochlear implants

The cochlear implant (CI) is considered the most successful neuroprosthesis. It enables hearing in the majority of the otherwise deaf patients. The current spread from each electrode acts as a bottleneck, limiting the precise transmission of sound frequency information during electrical stimulation of the auditory nerve. Thus, there remains an unmet medical need to improve hearing quality with CIs. Optogenetic stimulation of the cochlea is a promising new approach to hearing restoration. By transmitting more sound frequency information, it has the potential to significantly improve hearing. The ability to spatially confine light to activate the auditory nerve within smaller tonotopic areas is a key advantage. Here, we review technological developments in optogenetic hearing restoration.

neration der Haarzellen und Neuronen der Cochlea führen. Darüber wird bei ein bis zwei von tausend Neugeborenen ein Hörverlust diagnostiziert, wobei mindestens die Hälfte davon durch genetische Defekte verursacht wird.

Trotz großer Fortschritte bei innovativen therapeutischen Ansätzen wie der Gentherapie werden Hörgeräte und Cochlea-Implantate (CIs) auf absehbare Zeit für die meisten Menschen die wichtigsten Mittel der Hörrehabilitation bleiben. Hörgeräte werden hierbei vor allem bei mittelschweren Hörstörungen eingesetzt, die die Spracherkennung erheblich beeinträchtigen. Diese Geräte analysieren die akustischen Signale der Umgebung und versorgen das Ohr mit einer vorverarbeiteten und verstärkten Version davon über einen akustischen Lautsprecher oder Knochenleitung. Hochgradige Schwerhörigkeit oder Taubheit erfordert den Einsatz von CIs. Diese bestehen aus einem externen Hörprozessor, der die Schallinformationen aufnimmt und als Stimulationsmuster über eine kontaktlose, induktive Spulenkopplung an einen implantierten Teil weiterleitet. Der implantierte Teil besteht aus einem elektrischen Stimulator und einer Elektrodenanordnung, welche in die mit Salzlösung gefüllte Scala Tympani der Cochlea eingesetzt wird.

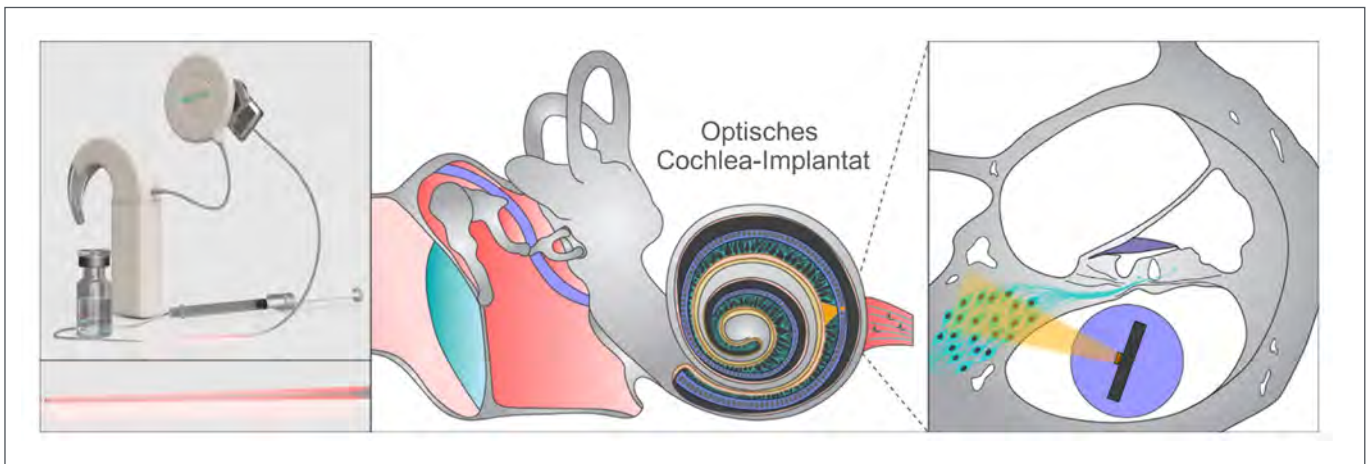


Abb. 1: Optogenetisches System zur Wiederherstellung des Gehörs (links). Im Innenohr implantiertes optisches Implantat (Mitte). Querschnitt durch die Cochlea mit räumlich präziser optischer Anregung des Hörnervs (rechts). [aus: [3]]

Dort stimulieren die CI-Elektroden direkt die Spiralganglionneuronen und umgehen so die defekten oder verlorengegangenen Haarzellen.

Optogenetische Stimulation

Eine neuartige Stimulation des Hörnervs mittels Licht (genannt Optogenetik) wird derzeit in unserem Labor in Göttingen entwickelt. Dabei werden die Hörnervenzellen mittels einer Genfähe gezielt genetisch modifiziert, sodass diese lichtempfindliche Proteine, sogenannte Opsine, in ihre Zellmembran einbauen. Diese Opsine fungieren als Schalter: Bei der Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge öffnen diese Ionenkanäle in der Zellmembran und erzeugen so ein Aktionspotenzial, das die Weiterleitung eines elektrischen Signals auf der Hörbahn ermöglicht. [2] Die optogenetische Hörwiederherstellung basiert auf der Kombination einer solchen Gentherapie mit einer optischen Anregung des Hörnervs durch einen implantierten optischen Stimulator (siehe Abbildung 1). Die optische Anregung übernimmt dabei die Rolle der elektrischen Stimulation im elektrischen CI (eCI), aber mit deutlich verbesserter räumlicher Auflösung. Die Herausforderung für den optischen Stimulator besteht darin, Licht vom Titangehäuse möglichst verlustfrei in die Cochlea zu leiten, und den Nerv damit optisch zu stimulieren. Das oCI kann dabei in weiten Teilen der bewährten eCI-Technologie entsprechen. So können teilweise bestehende Konzepte für Komponenten wie den externen Sprachprozessor, die Übertragungsspulen und das hermetisch verkapselte Titangehäuse mit elektrischen Durchführungen übernommen werden. Der optische Stimulator kann potenziell zwei verschiedene Implementierungen umfassen: a) aktive Optroden mit optoelektronischen Emitttern, z. B. Leuchtdioden (LEDs) oder oberflächenemittierenden Laser mit vertikalem Hohlraum (VCSELs), die

direkt in die in die Cochlea eingeführte Sonde verbaut sind; und b) passive Optroden, d. h. Wellenleiter, die das Licht von entfernten Lichtemitttern, z. B. Laserdioden, in die Sonde in der Cochlea leiten [4].

Optische Sonden

Aktive Optroden mit LEDs wurden im blauen Wellenlängenbereich entwickelt und verwenden mikroskopisch kleine LEDs mit einem typischen Abstand von etwa einem Zehntel Millimeter. Diese Mikro-LEDs können in einem waferbasierten Prozess auf die flexiblen Sonden übertragen werden, was eine hochparallele Herstellung der Sonden ermöglicht. Dabei können Konzepte von Hochleistungs-LEDs angewendet werden, wie beispielsweise der Schichttransfer der LEDs zwischen verschiedenen Substraten.

Während die 12–24 Elektroden des eCI durch einzelne Leitungen adressiert werden, sind angesichts der hohen Zahl von oCI-Emitttern Matrix-ähnliche Adressierungsschemata am besten geeignet, um die Anzahl der Adressierungslinien zu begrenzen. Diese Leitungen werden idealerweise in zwei isolierten Ebenen platziert, welche die verschiedenen gepolten Kontakte der LED erreichen. Der Vorteil der aktiven LED-Sonden ist die hohe Emitterdichte, die eine hohe Anzahl von Stimulationskanälen ermöglicht. Hinsichtlich der Verkapselung der Elektronik stellt die direkte Platzierung des Emitters in der im Innenohr implantierten Sonde eine Herausforderung dar. Eine wasserdichte, hermetische Verkapselung ist bei der miniaturisierten Cochlea-Sonde so in der Regel nicht möglich.

Passive Optroden hingegen kombinieren Lichtquellen, welche außerhalb der Cochlea platziert werden, mit wellenleiterbasierten Sonden für den Lichttransport in die Cochlea. Auf diese Weise kann die Lichtquelle, z. B. eine Laserdiode, in ein hermetisch versiegeltes Titan-Gehäuse integriert werden, welches auch die Elektronik zur Steuerung des Implantats

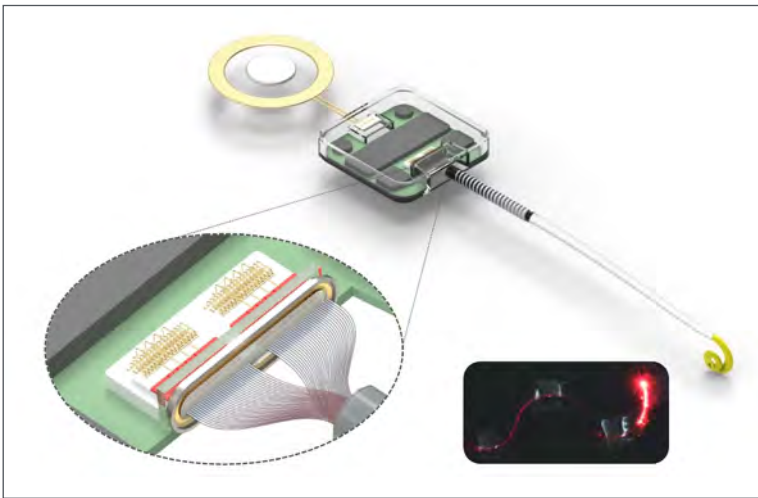


Abb. 2: Optisches Cochlea-Implantat. Implantierter Teil mit Gehäuse und Wellleitersonde. (rechts unten) Gebogene Sonde mit einem Biegeradius von 2 mm, welcher die maximale Beanspruchung des Bauteils bei Implantation im Menschen repräsentiert. Die Biegeverluste entlang der Windung werden dabei durch den großen Brechungsindexkontrast zwischen Wellleiterkern und -mantel begrenzt.

beherbergt (siehe Abbildung 2). Die hermetische Versiegelung schützt die Elektronik vor den umgebenden Körpermedien und umgekehrt. Transparente Fenster aus Saphir können als optische Durchführung verwendet werden, um das Laserlicht aus dem Titangehäuse in den Wellleiter einzukoppeln. Die mechanische Festigkeit der hermetischen Versiege-

lung des Gehäuses erfordert dabei eine Saphirdicke von zumindest einigen hundert Mikrometern.

Wellleitermodule

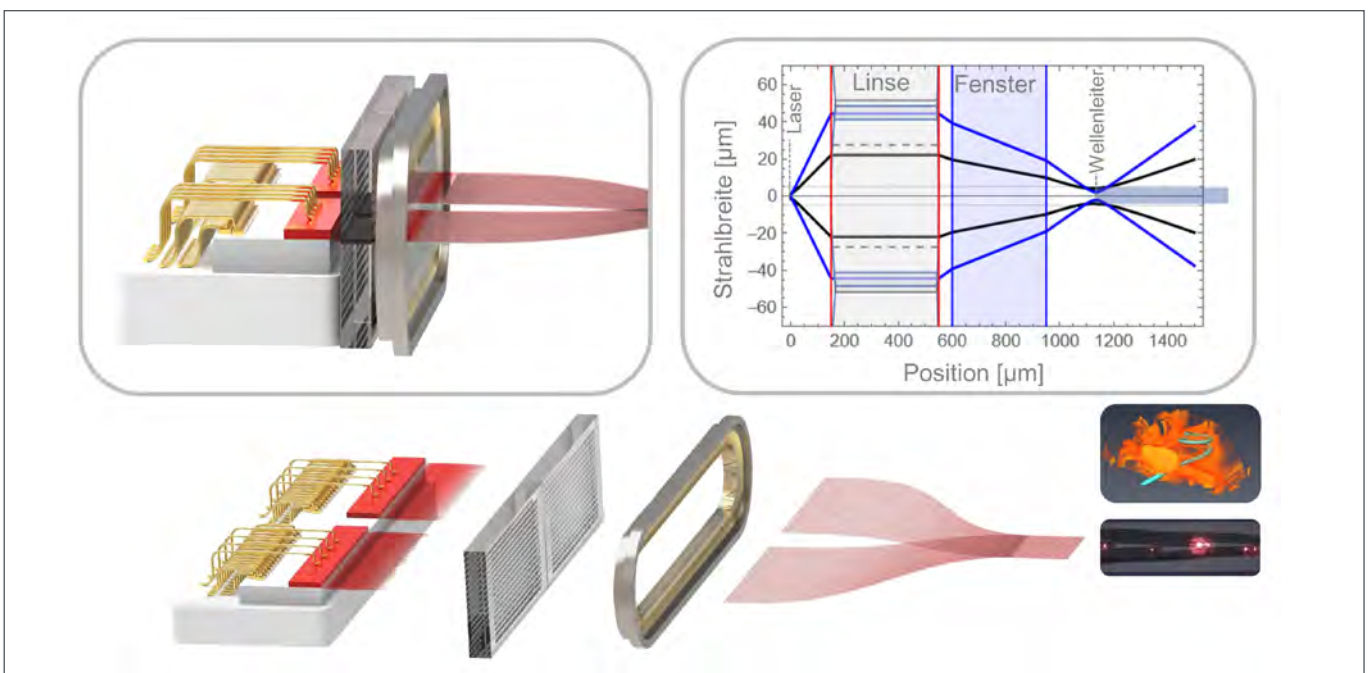
Für die Anwendung in optischen Cochlea-Implantaten entwickeln wir optische Module auf der Grundlage einer Mehrkanal-Wellleitertechnologie, die Licht mit hoher räumlicher Auflösung zu den Spiralganglionneuronen im Innenohr übertragen kann. Laserdioden-Arrays, die im roten Wellenlängenbereich emittieren können, werden als Lichtquelle verwendet, um neuartige, rotverschobene Opsine anzusteuern, die für die optische Anregung der Neuronen erforderlich sind. Die Laserdioden werden in Kombination mit mikroskopisch kleinen Linsensystemen verwendet, um Licht in die Facetten von Wellleiterarrays auf Polymerbasis einzukoppeln und so mehrkanalige optische Cochlea-Implantate zu ermöglichen ([5], siehe Abbildung 3).

Die Wellleiterarrays sind so konzipiert, dass sie einen kleinen Biegeradius ermöglichen, der für die Implantation im Innenohr geeignet ist. Die Wellleiterarrays werden dabei auf Waferebene mit Verfahren der Mikrosystemtechnik in entsprechenden Reinräumen hergestellt. Flexible Wellenleiter erhalten wir durch das Entfernen eines temporären Trägersubstrates und die nachfolgende Integration des Wellenleiters in optische Laser-Module.

Im Wellenleiter kommt es zu verschiedenen Verlust-

Abb. 3: Aufbau des optischen Moduls im oCI mit Laserdioden, Linsen und Wellleitern, sowie einem transparenten Fenster.

Links oben: komplett montierte Beleuchtungseinheit; rechts oben: Strahlengang der Einkopplung des Laserlichts in eine der Fasern; unten links: Bauelemente der Beleuchtungseinheit, von links: Laserdioden, Linsenarray, transparentes Fenster, optische Lichtwellenleiter; unten rechts: Photo des in einer Wüstenrennmaus implantierten oCIs in der Röntgentomographie, sowie Lichtbildaufnahme des optischen Emitters mit 10-kanaligem Wellenleiter bei Ansteuerung eines optischen Kanals.



prozessen. Neben der Absorption des Wellenleitermaterials kommt es zu Biegeverlusten und Streuverlusten. Streuung geschieht dabei an Defekten im Wellenleiter sowie an Oberflächenrauigkeiten zwischen Kern- und Mantelschicht des Wellenleiters. Die Methode der optischen Streulichtanalyse ermöglicht hierbei die Analyse von Streu- und Absorptionsverlusten entlang der Ausbreitungsrichtung des Wellenleiters sowie eine Untersuchung der Ein- und Auskopplungseffizienzen. Dabei wird das seitlich aus dem Wellenleiter austretende Licht mit einer Kamera erfasst und ausgewertet. Diese Informationen werden zur schrittweisen Verbesserung des Wellenleiterdesigns und zur Minimierung des Übersprechens zwischen den einzelnen optischen Kanälen verwendet.

Laserdioden sind gut geeignete Lichtquellen für ein optisches CI, denn sie liefern ausreichend hohe Leistungen im Bereich von bis zu einigen zehn Milliwatt. Die Laserdioden können dabei als Mehrkanal-Emitter-Arrays auf einem einzigen Halbleiterchip angeordnet werden, wobei die Emitterabstände im Bereich von einem Zehntel Millimeter und weniger liegen können.

Eine Herausforderung bei der Verwendung von Laserdioden besteht im asymmetrischen Strahlprofil und den großen Öffnungswinkeln, welche beim Entwurf der Koppellinsen berücksichtigt werden müssen. Hier kommen mikrogefertigte Linsenarrays zum Einsatz, welche den gleichen lateralen Abstand zwischen den Linsen aufweisen wie die Laserdioden und Wellenleiter in den Arrays. Das Linsenarray muss hierbei die emittierenden Laserdiodenfacetten auf die Einkoppelfacetten des Wellenleitersystems abbilden, und zwar durch die ausreichend dicke optische Durchführung (das oben erwähnten Saphirfenster, Abbildung 3 rechts oben). Diese Anforderung setzt eine untere Grenze für den lateralen Abstand der optischen Emitter- und Linsenarrays, da hier auch wellenoptische Effekte bereits eine Rolle spielen und insbesondere einen Einfluss auf den zu erreichenden Fokusdurchmesser haben.

Die optische Durchführung erfordert eine präzise und stabile Positionierung der optoelektronischen Komponenten inner- und außerhalb des Gehäuses. Dies wird durch die Verwendung von hochpräzisen optischen Justageanlagen erreicht, welche gleichzeitig Linse und Wellenleiter in Position bringen können, bevor diese mittels UV-härtenden Klebern fixiert werden.

Die verwendeten Wellenleiter müssen hochflexibel sein, um die Einführung in die spiralförmige Scala Tympani zu ermöglichen, wobei der erforderliche Biegeradius bei der menschlichen Cochlea nur etwa 2,5 mm betragen darf. Der optische Verlust in Wellenleitern nimmt mit abnehmendem Biegeradius ex-

ponentiell zu. Daher muss der Unterschied im Brechungsindex zwischen Wellenleiterkern und -mantel ausreichend groß sein, um signifikante Biegeverluste zu vermeiden. Allerdings erhöht ein großer Unterschied im Brechungsindex wiederum die Streuverluste, so dass ein Kompromiss bei der Materialwahl für Wellenleiterkern und -mantel gefunden werden muss, um sowohl Biege- als auch Streuverluste zu minimieren.

Ausblick

Erste Prototypen mit acht Kanälen wurden gefertigt und in die Cochlea von Wüstenrennmäusen implantiert (siehe Abbildung 3, rechts unten). Hierbei werden 10-kanalige Wellenleiter auf flexiblen Substraten verwendet, deren Formfaktor für die präklinischen Experimente optimiert ist. Für die Translation in den Menschen liegt der Fokus auf der biomedizinischen Sicherheit und der Erhöhung der Kanalanzahl. Bis zum Ende der Dekade soll dann das optische Cochlea-Implantat die nötige Reife für die Anwendung im Menschen erreichen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Verwendung einer Kombination von Laserdioden und Wellenleitern ein vielversprechendes Konzept für eine implantierbare optische Sonde mit langer Haltbarkeit bei gleichzeitig hoher Sicherheit bietet. Gerade im Hinblick auf das optische Cochlea-Implantat kann ein solches System die Anforderungen an eine hohe Kanalzahl bei gleichzeitig begrenztem Sondenvolumen im Innenohr erfüllen.

Danksagung

Diese Arbeiten werden gefördert durch den Europäischen Innovationsrat (EIC) im Projekt „OptoWavePro“ (101158920) und durch die Else-Kröner-Fresenius Stiftung über das Else-Kröner-Fresenius-Zentrum für optogenetische Therapien.

Literatur

- [1] WHO: Deafness and hearing loss, World report on hearing, 2021.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
- [2] Huet, A.; Mager, T.; Gossler, C.; Moser, T.: Toward Optogenetic Hearing Restoration. *The Annual Review of Neuroscience* 47, pp. 103–121, 2024.
<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070623-103247>
- [3] Moser, T.; Keppeler, D.; Goßler, C.; Schwarz, U. T.: Hearing the Light. *Optics & Photonics News*, 32, pp. 46–53, 2021.
<https://doi.org/10.1364/OPN.32.10.000046>
- [4] Helke et al.: On the fabrication and characterization of polymer-based waveguide probes for use in future optical cochlear implants. *Materials* 16, pp. 106, 2022.
<https://doi.org/10.3390/ma16010106>
- [5] Kunze, K.; Gossler, C.; Peters, V.; Keppeler, D.; Moser, T.; Schwarz, U. T.: Microlens arrays for multichannel laser-to-waveguide coupling. *Applied Optics*, 63, p. 5 876, 2024.
<https://doi.org/10.1364/AO.522367> ■



Dr.-Ing. Christian Goßler
*Universitätsmedizin
Göttingen, Institut
für Auditorische
Neurowissenschaften,
AG Optische Module*



Dr. Daniel Keppeler
*OptoGenTech
GmbH, Göttingen*



Prof. Dr. Tobias Moser
*Universitätsmedizin
Göttingen, Institut
für Auditorische
Neurowissenschaften*