

Multiple Sklerose und Myelin

Fortschritte in Messung und Modellierung

Die Messung des Myelinwasseranteils in Kombination mit biophysikalischer Modellierung stellt einen entscheidenden Fortschritt in der MS-Diagnostik dar.

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung junger Erwachsener und führt durch den Abbau der Nervenfasern umgebenden Myelinschicht zu einer Beeinträchtigung der Signalübertragung im Nervensystem. Die Zerstörung dieser aus Lipiden bestehenden Doppelschicht, die zentral für die schnelle und ungestörte Weiterleitung von Signalen verantwortlich ist, verursacht eine Vielzahl an Symptomen, die von Patient zu Patient stark variieren. Häufig treten Bewegungs- und Sehstörungen auf, auch kognitive Einschränkungen, Fatigue und neuropathische Schmerzen sind verbreitet. Die Krankheitsverläufe reichen von schubförmigen Episoden bis hin zu kontinuierlich fortschreitender Behinderung, wobei die genauen Ursachen für diese Variabilität noch nicht vollständig verstanden sind. Obwohl die konventionelle Magnetresonanztomographie (MRT) für die Erstdiagnose geeignet ist, fehlt es an Methoden zur zuverlässigen Bewertung des Krankheitsverlaufs und der Therapieerfolge.

Myelin-Wassergehalt

Hier setzen innovative MRT-Techniken und biophysikalische Modellierungen an, um den Zustand der Myelinschicht im Gehirn detailliert zu erfassen. Beim Myelin handelt es sich um eine Doppelmembran, die die Nervenfasern einhüllt und die eine schnelle und wenig gedämpfte Übertragung der Signale aus dem zentralen Nervensystem hin zur Peripherie ermöglicht. Die Zerstörung der Myelinschicht durch Entzündungsprozesse und autoimmune Angriffe führt zu einer verlangsamten und abgeschwächten Übertragung der Nervenimpulse, was zu den charakteristischen und sehr variablen Symptomen bei MS-Patienten führt.

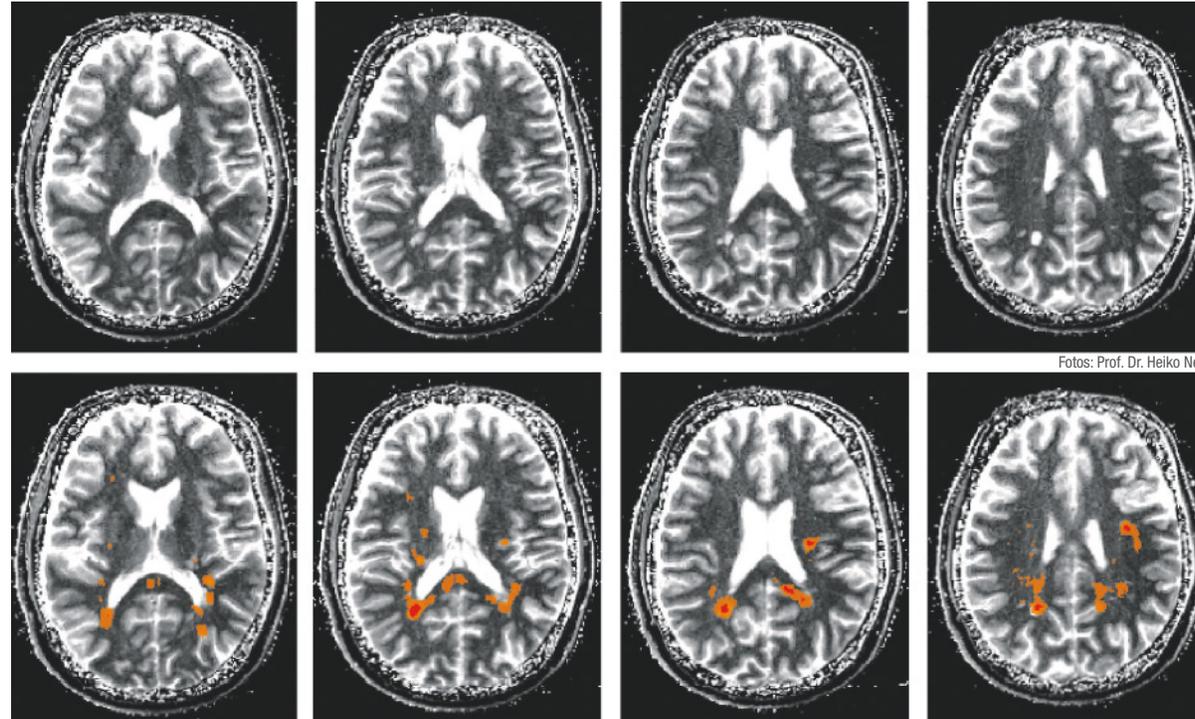
Quantitative MRT bei MS hat dabei in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen, da sie Einblicke in mikroskopische Veränderungen des Myelins ermöglicht. Dieses kann allerdings aufgrund seiner extrem kleinen Abmessungen



Prof. Dr. Heiko Neeb

(im Nanometerbereich) nicht direkt abgebildet werden, so dass der diagnostische Ansatz auf der indirekten Messung des Myelinwassers beruht. Wassermoleküle, die zwischen den Myelinschichten eingeschlossen sind, weisen im Vergleich zum „freien“ Wasser in der übrigen Hirnsubstanz charakteristische MRT-Eigenschaften auf und führen zur Verkürzung der Relaxationszeiten. Diese physikalisch bedingten Unterschiede erlauben es dedizierten MRT-Aufnahme- und Rekonstruktionstechniken, indirekt Rückschlüsse auf Zustand und Integrität des Myelins zu ziehen.

Ein entscheidender Fortschritt in diesem Forschungsfeld wurde durch die Studie von Caverzasi et al. (PNAS 2023) erzielt, in der erstmals ein bildbasierter, biologisch validierter Nachweis für eine medikamentös induzierte Remyelinisierung erbracht wurde. In der doppelblinden, placebokontrollierten ReBUILD-Studie wurden 50 MS-Patienten an drei Zeitpunkten (Baseline, 3 und 5 Monate) mittels MRT untersucht. Dabei lag der spezifische Fokus auf hochmyelinisierten Regionen im menschlichen Gehirn. Besonders hervorzuheben ist, dass in normal erscheinender weißer Hirnsubstanz signifikante Anstiege des Myelinwasseranteils (MWF) festgestellt wurden, wenn Patienten mit dem remyelinisierenden Wirkstoff Clemastine behandelt wurden.



Die obere Bildreihe zeigt vier ausgewählte Protonendichte-gewichtete MRT-Aufnahmen des Gehirns eines MS Patienten, angefertigt im Rahmen der Verlaufskontrolle der MS. Die hellen Läsionen in der weißen Hirnsubstanz sind gut erkennbar. In der unteren Bildreihe sind die Ergebnisse der Myelinwassermessung überlagert. Konkret zeigen die rot gekennzeichneten Areale die Bereiche, in denen der Myelinwassergehalt im Vergleich zu einer gesunden Kontrollkohorte signifikant reduziert ist. Man erkennt sehr gut, dass dies nicht nur die in den konventionellen Aufnahmen sichtbaren Läsionen betrifft, sondern dass es auch in „MR-unauffälligen“ Bereichen zu einer Abnahme des Myelinwassers kommt.

So stieg beispielsweise in der unmittelbar behandelten Gruppe der MWF im Bereich der Hirnbalken um etwa 4,5% – während in der Gruppe mit verzögerter Behandlung zunächst sogar ein Rückgang beobachtet wurde. Diese Ergebnisse untermauern, dass Remyelinisierung vor allem in den normal erscheinenden, aber potenziell noch reparablen Bereichen des Gehirns erfolgt, während Läsionen aufgrund ihrer heterogenen Zusammensetzung weniger günstige Bedingungen für eine Reparatur bieten.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Studie war die Korrelation der MRT-Änderungen mit funktionellen Parametern: Verbesserungen im Myelinwasseranteil gingen mit einer Verkürzung der Latenzzeiten in den visuellen evozierten Potentialen (VEP) einher, was auf eine funktionelle Wiederherstellung der Nervenleitung hindeutet.

Diese Robustheit der Methode unterstreicht ihren potenziellen Einsatz als primären Endpunkt in künftigen

klinischen Studien, die auf die Evaluierung remyelinisierender Therapien abzielen.

Biophysikalische Modellierung

Ergänzt wird dieser bildgebende Ansatz durch die biophysikalische Modellierung der MRT-Signale. Diese Modelle kombinieren quantenphysikalische Grundlagen und Molekulardynamik-Simulationen, um die Bewegung und Wechselwirkungen von Protonen innerhalb der Myelinschichten und im umgebenden Wasser zu simulieren.

Dadurch wird der Zusammenhang zwischen den gemessenen Relaxationszeiten und den zugrunde liegenden mikroskopischen Prozessen – etwa Veränderungen in der Lipidpackung oder im Wassergehalt – besser verständlich. Auf diese Weise wird es möglich, pathologische Veränderungen im Myelin, wie sie beispielsweise durch entzündliche Prozesse oder strukturelle Schädigungen hervorgerufen werden, prä-

zise zu quantifizieren. Die Kombination aus quantitativer MRT und biophysikalischer Modellierung eröffnet somit nicht nur neue Möglichkeiten in der MS-Diagnostik, sondern auch im Monitoring des Krankheitsverlaufs und des Therapieerfolgs.

Während konventionelle MRT-Aufnahmen vor allem strukturelle Veränderungen wie Läsionen sichtbar machen, ermöglicht es die MWF-Messung, subtile, frühzeitige Veränderungen in der Myelinstruktur zu detektieren. Dies ist besonders relevant, da die direkte Abbildung der Myelinschicht durch die physikalischen Limitierungen der Bildgebung nicht möglich ist.

Mithilfe moderner Bildgebungssequenzen, optimierter Protokolle und zunehmend auch mit Künstlicher Intelligenz-gestützter Analysen können bereits kleinste Veränderungen im Myelinwasseranteil aufgefangen werden – und damit eine frühzeitige Therapieanpassung unterstützt werden.

Entwicklungen und Perspektiven

Aktuelle Entwicklungen in diesem Bereich zielen darüber hinaus auf die Verbesserung der klinischen Machbarkeit ab: So werden MRT-Protokolle kontinuierlich optimiert, um in kürzeren Akquisitionszeiten (weiter unter 10 Min. pro Patient) hochauflösende Myelinwasserkarten zu erstellen. Dies ist insbesondere für den Routineeinsatz in der klinischen Praxis von großer Bedeutung. Zudem werden Remyelinisierungseffekte auch bei Niederfeld-MRT-Systemen (z.B. 0,35–0,5 Tesla) untersucht, um eine breitere Anwendung in unterschiedlichen klinischen Settings zu ermöglichen. Ein weiterer Trend ist die Integration von lipid-spezifischen Analysen, die helfen könnten, nicht nur den Wasseranteil, sondern auch die molekulare Zusammensetzung des Myelins genauer zu charakterisieren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Messung des Myelinwasseranteils in Kombination mit biophysikalischer Modellierung einen entscheidenden Fortschritt in der MS-Diagnostik darstellen kann. Durch indirekte Messung der physikalischen Eigenschaften von Wasser in Myelinschichten können mikroskopische Veränderungen aufgezeigt werden, die mit herkömmlichen bildgebenden Verfahren nicht erfasst werden. Die Ergebnisse der ReBUILD-Studie bestätigen, dass insbesondere der MWF in normal erscheinenden Hirnregionen als robuster Biomarker für therapieinduzierte Remyelinisierung geeignet ist – ein Befund, der auch funktionelle Verbesserungen, wie die Verkürzung von VEP-Latenzzeiten, untermauert. Diese Fortschritte eröffnen die Perspektive, in Zukunft personalisierte Therapieansätze zu entwickeln, die nicht nur die Entzündungsaktivität, sondern auch den Wiederaufbau des Myelins gezielt fördern und damit den Krankheitsverlauf nachhaltig positiv beeinflussen können.

Autor:

Prof. Dr. Heiko Neeb
University of Applied Sciences Koblenz
Imaging Physics Group, Remagen

| www.researchgate.net/profile/Heiko_Neeb |
| www.hs-koblenz.de |