

DISS. ETH No. 27281

Assessing functional and structural visual outcomes in human acute optic neuritis and murine experimental optic neuritis

A thesis submitted to attain the degree of

DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

CARLA ANDREA WICKI

MSc ETH HST

born on 30.05.1992

citizen of Mauensee

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Nicole Wenderoth

Prof. Dr. Sven Schippling

Prof. Dr. Andreas Luft

2021

Summary

Optic neuritis (ON) is an acute inflammatory, demyelinating event affecting the optic nerve, and a common manifestation in multiple sclerosis (MS). It can affect MS patients throughout their disease course, and 20 % of patients present with acute ON as their initial symptom. ON primarily affects the optic nerve in its myelinated portion, but also triggers neurodegeneration in the entire afferent visual pathway (AVP) through retrograde and anterograde (trans-synaptic) degeneration. Visual outcomes are diverse, including severe persistent visual impairment. High-dose corticosteroids are the current mainstay in the therapy of acute autoimmune ON. However, despite clear acceleration of functional visual recovery in the short-term, any mid- to long-term impact on visual outcomes remains unproven.

Apart from its high prevalence and clinical relevance, ON also offers a unique model to study neurodegeneration as well as the potential of neuroprotective and –regenerative therapies: a clinical episode of acute ON can be assigned in its occurrence to an approximate time window, and in its impact on tissue integrity to a discrete, anatomically isolated structure. The AVP is retinotopically organized, linking its structural integrity with clinical function. Almost the entire AVP can be probed using imaging tools of different modalities, including optical coherence tomography (OCT) and structural magnetic resonance imaging (MRI) techniques such as diffusion-tensor-imaging (DTI). Furthermore, the function of the AVP can be assessed by simple but sensitive measurements such as low-contrast visual acuity (LCVA). Therefore, ON provides an optimal paradigm to study the consequences of an MS-relapse on tissue integrity and function.

In the first section of this thesis, we reviewed the growing relevance of monitoring the thicknesses of different retinal layers using OCT to reveal AVP damage in MS. We summarized that the thicknesses of the macular ganglion cell and inner plexiform layer (GCIP) and the peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) are informative with regard to early detection of neuronal degeneration and long-term axonal damage, respectively, of the retinal ganglion cells (RGCs) in MS. A significant body of literature demonstrates that OCT-derived measures are not only associated with visual function, but also with other clinically relevant parameters such as grey matter atrophy or the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score – a standard measure of overall disability in MS. Additionally, based on current research in the field, the review paper also highlights the possible role of the macular inner nuclear layer (INL) in detecting inflammatory disease activity and response to treatment in MS. Taking into account that ON is the main driver of neuro-axonal retinal damage in MS, we highlighted the further importance of the application of OCT in patients with ON.

Although a great number of cross-sectional OCT studies in ON have been published to date, longitudinal studies remain relatively rare but are indispensable in order to achieve better knowledge

Summary

of the temporal dynamics and magnitude of retinal neuro-axonal and functional visual damage following ON. Therefore, in a retrospective longitudinal study, we attempted to describe the changes in retinal structure and visual function over one year following clinically first-ever unilateral ON in both affected and unaffected eyes, using OCT as well as high-contrast visual acuity (HCVA) and LCVA testing. We found that the GCIP and pRNFL had substantial thinning in ON eyes, with early GCIP thinning (74.5 % of the total reduction occurring within the first month), and slightly later thinning of pRNFL (87.8 % within the first three months following ON). Furthermore, we found that the INL thickness was significantly increased in ON eyes (by month 1), but also, and more surprisingly, in the contralateral non-ON (NON) eyes (by month 12) following clinically unilateral ON, which is a novel finding. It is possible that subclinical involvement of the fellow eye resulted in this INL increase, indicating bilateral retinal pathology, although further research is needed to confirm this hypothesis. Additionally, we observed severely impaired visual acuity in ON eyes at onset of symptoms. Even though we detected functional improvement over time, particularly in HCVA, LCVA remained clinically impaired up to the final study time point. Overall, this data can have an impact on future therapeutic strategies by highlighting the particular importance of early treatment of ON.

Pathology of the optic nerve and retina has also been described in murine models of MS, including myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) peptide-induced experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). Therefore, in a longitudinal EAE study, we aimed to further investigate the mechanisms involved in ON-induced pathology of the AVP using a multimodal imaging approach. Because the retina is void of myelin, an important contributor to chronic neuro-axonal damage following ON, namely demyelination, cannot be assessed using OCT. Therefore, we assessed the utility of DTI as a means to investigate AVP pathology following ON, allowing the assessment of the myelinated portion of the optic nerve and tract. Consistent with previous literature, we found a gradual decrease in fractional anisotropy values in the optic nerve and tract implying white matter tissue damage in EAE. In parallel, radial diffusivity (RD) significantly increased in EAE mice, likely reflecting ongoing demyelination. Hence, we concluded, that DTI is valuable in capturing demyelination of the optic nerve and tract in EAE. In order to avoid permanent neuro-axonal tissue loss and associated disability, the search for new strategies to either prevent demyelination or enhance remyelination is of increasing importance in the field of MS. Therefore, eligible outcome measures should be able to capture these target mechanisms, pointing out the valuable role of RD as a biomarker.

Currently, there are no satisfactory neuroprotective therapies or visual rehabilitation programs available for patients with ON. As visual function has been rated as one of the most important bodily functions by MS patients, the high prevalence of visual impairment in MS following episodes of ON remains a major unsolved problem in the disease management.

Summary

With the aim of finding new therapeutic options that specifically target long-term prevention of persistent visual disability, we performed an interdisciplinary literature review. We found a significant body of preclinical as well as clinical evidence showing that low-current electrical stimulation of the retina and optic nerve in optic neuropathies of different causes may have neuroprotective and -restorative effects on RGCs. Clinical research exploring the potential of this so-called repetitive transorbital alternating current stimulation (rtACS) in patients with autoimmune ON has not yet been performed. We discussed why we would expect a beneficial effect of rtACS on remyelination, on other repair-promoting mechanisms in RGCs, and also on visual outcomes in patients with a first-ever acute ON. Moreover, we presented an optimal study design to investigate the safety, tolerability and preliminary efficacy of rtACS in this specific patient cohort.

Zusammenfassung

Die Sehnervenentzündung (Optikusneuritis) ist eine akute entzündliche Demyelinisierung des Sehnervs und tritt häufig im Rahmen einer Multiplen Sklerose (MS) auf. Die MS ist eine entzündliche degenerative Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. Im Laufe der Krankheit zeigen rund 70 % aller MS-Patienten Symptome einer Optikusneuritis, bei 20 – 25 % der Patienten ist die Optikusneuritis sogar die Erstmanifestation der MS.

Die Optikusneuritis attackiert vor allem den myelinisierten Anteil des Sehnervs, die entzündliche Demyelinisierung führt jedoch oft zu einer sekundären Degeneration der retinalen Ganglienzellen und auch in posterior gelegenen Strukturen des visuellen Systems kann es zu degenerativen Veränderungen kommen. Patienten erholen sich unterschiedlich gut nach einer Optikusneuritis, wobei permanente Sehverluste nicht ausgeschlossen werden können. Zurzeit ist eine systemische Therapie mit Methylprednisolon die Standardbehandlung. Sie wirkt entzündungshemmend und beschleunigt dadurch die Erholung der Sehfunktion. Da die Therapie aber nicht direkt neuroprotektiv oder -regenerativ wirkt, wird der Grad der Rückbildung von Sehstörungen, die sogenannte Restsymptomatik, nicht signifikant durch die Therapie beeinflusst. Ausser der Therapie mit Methylprednisolon existiert keine andere zugelassene Behandlungsmöglichkeit.

Nebst der hohen Prävalenz und klinischen Relevanz bietet die Optikusneuritis ein einzigartiges Modell, um die Demyelinisierung und Degeneration von Neuronen und deren Axonen, sowie mögliche Therapieeffekte auf diese Prozesse hin zu untersuchen: Eine Optikusneuritis kann in ihrem Auftreten einem ungefähren Zeitfenster und in ihrer Auswirkung auf die Integrität des Gewebes einer anatomisch gut begrenzten Struktur, nämlich dem visuellen System, zugeordnet werden. Durch die retinotopie Organisation des visuellen Systems ist die strukturelle Integrität eng mit der klinischen Funktionsweise verknüpft. Mit geeigneten Methoden wie beispielsweise der optischen Kohärenztomographie (optical coherence tomography, OCT) oder mit technisch fortgeschrittenen Verfahren der Magnetresonanztomographie wie der Diffusions-Tensor-Bildgebung (diffusion tensor imaging, DTI) kann nahezu das komplette visuelle System untersucht werden. Zudem kann die Funktionsweise mit leicht anwendbaren, diagnostischen Methoden, wie der Überprüfung des Niederkontrastsehens, beurteilt werden. Daher bietet die Optikusneuritis ein optimales Studienparadigma, um die Folgen eines MS-Schubes auf die Integrität und Funktion des betroffenen Gewebes zu untersuchen.

Im ersten Abschnitt dieser Doktorarbeit haben wir anhand der bestehenden Literatur die zunehmende Bedeutung der nichtinvasiven Messungen der Dicke der einzelnen Netzhautschichten mittels der optischen Kohärenztomographie zusammengefasst, um pathologische Veränderungen im visuellen System von MS-Patienten zu charakterisieren. Es scheint, dass insbesondere die Dicke

Zusammenfassung

der makulären Ganglienzell- und der inneren Plexiformen Schicht (ganglion cell and inner plexiform layer, GCIP), sowie der peripapillären Nervenfaserschicht (peripapillary retinal nerve fiber layer, pRNFL) aussagekräftig sind im Hinblick auf die Früherkennung von neuronalen, sowie langfristigen axonalen Schädigungen der retinalen Ganglienzellen. Parameter der optischen Kohärenztomographie widerspiegeln aber nicht nur die visuelle Funktion, sondern scheinen auch mit anderen klinisch relevanten Parametern wie beispielsweise der Hirnatrophie oder dem EDSS-Wert (Expanded Disability Status Scale), welcher den Schweregrad der Behinderung eines MS-Patienten angibt, zu korrelieren. Im von uns verfassten Review wird zudem auch die Rolle der makulären inneren Körnerschicht (inner nuclear layer, INL) von MS-Patienten hinsichtlich ihrer möglichen Assoziation mit der entzündlichen Krankheitsaktivität und dem Ansprechen auf Behandlungen besprochen.

Obwohl bereits eine grosse Anzahl von Querschnittsstudien veröffentlicht wurde, die die Bedeutung der optischen Kohärenztomographie bei Patienten mit einer Optikusneuritis untersucht haben, sind Längsschnittstudien noch relativ selten. Diese sind jedoch unabdingbar, um die zeitliche Abfolge und das Ausmass der neuro-axonalen Schädigung der Netzhaut, sowie der visuellen Funktion als Folge einer Optikusneuritis besser zu verstehen. Deshalb haben wir in einer retrospektiven Längsschnittstudie Daten von 41 Patienten mit einer erstmaligen akuten Optikusneuritis über ein Jahr analysiert. Veränderungen der Netzhautstruktur und der Sehfunktion des betroffenen wie auch des nicht-betroffenen Auges wurden mittels der optischen Kohärenztomographie sowie der Überprüfung des Hoch- und Niederkontrastsehens beschrieben. Es zeigte sich, dass die durchschnittliche GCIP-Dicke, in den betroffenen Augen über die Zeit signifikant abgenommen hat. Bereits einen Monat nach Beginn der Optikusneuritis wurde nahezu 75 % der während eines Jahres gemessenen GCIP-Abnahme erreicht. Auch bei der pRNFL wurde im Durchschnitt drei Monate nach Beginn der Optikusneuritis bereits 87,8 % der Dickenreduktion erreicht. Darüber hinaus stellten wir fest, dass die INL-Dicke der betroffenen Augen einen Monat nach Symptomstart signifikant erhöht war. Überraschenderweise war aber auch die INL-Dicke der kontralateralen, nicht-betroffenen Augen zwölf Monate nach Erstmanifestation signifikant erhöht, ein Befund der so noch nicht in der bestehenden Literatur zu finden ist. Es ist möglich, dass eine subklinische Beteiligung des nicht-betroffenen Auges zu diesem INL-Anstieg führte, was auf eine bilaterale Netzhautpathologie bei klinisch einseitiger Optikusneuritis hinweisen würde. Weitere Untersuchungen sind jedoch erforderlich, um diese Hypothese zu bestätigen. Zusätzlich beobachteten wir, dass die visuelle Funktion der betroffenen Augen zu Beginn der Optikusneuritis sehr stark beeinträchtigt war. Obwohl eine Verbesserung über die Zeit festzustellen war, insbesondere im Hochkontrastsehen, blieb das Niederkontrastsehen der betroffenen Augen bis zum Ende der Studie klinisch relevant beeinträchtigt. Unsere Daten haben auch eine wichtige Konsequenz für zukünftige Therapiestudien und Therapieanwendungen, indem sie die Wichtigkeit einer frühzeitigen Behandlung bei

Zusammenfassung

Optikusneuritiden hervorheben, um permanente neurodegenerative Veränderungen der Netzhaut zu verhindern.

Pathologische Veränderungen des Sehnervs und der Netzhaut wurden auch in einem Mausmodell für die MS, der sogenannten Experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), beschrieben. In einer Längsschnittstudie haben wir die Mechanismen, die der Optikusneuritis-induzierten Pathologie zu Grunde liegen, mithilfe einer multimodalen Bildgebungsplattform in EAE-Mäusen weiter untersucht. Da die Netzhaut frei von Myelin ist, kann ein wichtiger Treiber für die Entwicklung von permanenten neuro-axonalen Schäden nach einer Optikusneuritis, nämlich die Demyelinisierung, mithilfe der optischen Kohärenztomographie nicht analysiert werden. Deshalb wurde untersucht, ob sich die Anwendung von nichtinvasiver Diffusions-Tensor-Bildgebung, welche die Untersuchung des myelinisierten Anteils des Sehnervs erlaubt, als nützlich erweist, um die Optikusneuritis-assoziierte Pathologie weiter zu erforschen. In Übereinstimmung mit bereits bestehender Literatur fanden wir eine allmähliche Abnahme der fraktionierten Anisotropie im Sehnerv und in der Sehbahn von EAE-Mäusen, was mit einer Abnahme der richtungsabhängigen Diffusion von Wassermolekülen gleichkommt und somit indirekt auf eine Schädigung der weissen Substanz hindeutet. Parallel dazu nahm die radiale Diffusivität, das heisst, die Diffusion senkrecht zu den Nervenfasern bei EAE-Mäusen über die Zeit signifikant zu und wies somit auf eine Demyelinisierung der Axone hin. Daraus haben wir geschlossen, dass die Diffusions-Tensor-Bildgebung zur Erfassung der EAE-induzierten Demyelinisierung im Sehnerv sowie der Sehbahn im Mausmodell von Nutzen ist. Um eine irreversible Schädigung des neuro-axonalen Gewebes und die damit verbundene neurologische Behinderung zu vermeiden, erweist sich die Suche nach neuen Therapiestrategien zur Verhinderung der Demyelinisierung oder zur Verbesserung der Remyelinisierung als zunehmend wichtig im Bereich der MS-Forschung. Entsprechend wichtig ist die Verfügbarkeit von Methoden, die genau jene Prozesse evaluieren können.

Gegenwärtig kann Patienten, die an einer Optikusneuritis erkrankt sind, keine zufriedenstellende Therapie, die neuroprotektive oder regenerative Wirkung hat und so auf die Erhaltung beziehungsweise Wiedererlangung der Sehfunktion abzielt, angeboten werden. Da die Sehfunktion von MS-Patienten als eine der wichtigsten Körperfunktionen eingestuft wurde, bleibt die hohe Prävalenz von anhaltenden visuellen Einschränkungen im Anschluss an eine Optikusneuritis damit ein ungelöstes Problem im Krankheitsmanagement. In der Hoffnung, die zukünftige Behandlung von Betroffenen zu verbessern, führten wir eine interdisziplinäre Literaturrecherche zur Suche nach neuen Therapieansätzen durch. Dabei sind wir auf eine beträchtliche Anzahl von präklinischen und klinischen Studien gestossen, die postulieren, dass eine nichtinvasive, leichte Wechselstromstimulation der Netzhaut und des Sehnervs bei Optikusneuropathien unterschiedlicher Ursachen eine neuroprotektive sowie regenerierende Wirkung auf die retinalen Ganglienzellen haben kann. Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es jedoch keine Studien, die das

Zusammenfassung

Potential dieser sogenannten repetitiven transorbitalen Wechselstromstimulationstherapie spezifisch bei Patienten mit einer Optikusneuritis untersucht haben. Basierend auf Erkenntnissen aus bereits bestehenden Studien diskutieren wir im letzten Abschnitt dieser Doktorarbeit die Gründe warum diese Therapie eine fördernde Wirkung auf die Remyelinisierung, sowie auf andere protektive und regenerative Mechanismen haben könnte und dadurch auch bei Patienten mit einer erstmaligen, akuten Optikusneuritis das Sehvermögen langfristig verbessern könnte. Zudem stellen wir ein Studiendesign vor, um die Sicherheit, Verträglichkeit und vorläufige Wirksamkeit dieser Therapie bei Patienten mit einer erstmaligen, akuten Optikusneuritis optimal zu untersuchen.