

7. febbraio

Apertura ed attraversamento della barriera emato encefalica mediante ultrasuoni focalizzati guidati da risonanza magnetica

*Questo mondo è una porta, è una barriera.
E, allo stesso tempo, è un passaggio.*

Simone Weil

L'ombra e la grazia, 1940-1942 (postumo, 1948)

La **barriera emato encefalica** protegge il cervello dalle sostanze nocive consentendo al tempo stesso il passaggio dei nutrienti essenziali. Tuttavia, impedisce anche la somministrazione dei farmaci al cervello.

Questa sfida è particolarmente importante quando si tratta il morbo di Alzheimer, una malattia neurodegenerativa con opzioni terapeutiche limitate che impone un onere notevole sull'assistenza sanitaria, a causa dell'invecchiamento della popolazione globale.

Pardridge WM. A Historical Review of Brain Drug Delivery. Pharmaceutics. 2022 Jun 16;14(6):1283.

Undici team di neuroradiologi (*del Departments of Neurosurgery (A.R.R., P.-F.D., M.R.), Neuroradiology (P.-F.D., J.C., R.I.M., P.W., A.T.), Neuroscience (A.R.R., V.F., C.V.L.T., T.A., P.T., M.W.H., R.I.M.), Neurology (K.W., U.N., M.W.H.), and Behavioral Medicine and Psychiatry (M.W.H.), Rockefeller Neuroscience Institute, Department of Medicine (S.H.), and West Virginia Clinical and Translational Science Institute (S.H.), West Virginia University, Morgantown; and the Department of Neurology, Vanderbilt University, Nashville (D.O.C.) nel report*

Apertura della barriera ematoencefalica mediante ultrasuoni e aducanumab nella malattia di Alzheimer.

N Engl J Med 2024 ;390: 55 - 62 .

riportano uno studio *proof-of-concept* che ha coinvolto tre pazienti con malattia di Alzheimer trattati con **aducanumab, un anticorpo monoclonale legante l'amiloide** con penetrazione limitata nella barriera emato-encefalica.

Il trattamento sperimentale prevede la creazione di un'apertura in questa barriera mediante ultrasuoni focalizzati guidati da risonanza magnetica (MRI) per migliorare la somministrazione del farmaco. E' stata documentata una riduzione del carico di **amiloide -beta cerebrale** nelle aree mirate.

In che modo gli ultrasuoni focalizzati superano la barriera emato-encefalica?

Gli ultrasuoni focalizzati generano un'onda meccanica, inducendo oscillazioni nel mezzo che passano dalla compressione alla rarefazione.

Le bolle di gas, quando iniettate nel flusso sanguigno ed esposte al campo degli ultrasuoni, subiscono una compressione ed espansione maggiore rispetto ai tessuti e al sangue circostanti.

Queste oscillazioni creano stress meccanico sulle pareti dei vasi sanguigni, portando allo stiramento e all'apertura di giunzioni strette tra le cellule endoteliali (*vedi figura 1A*) Stimolano anche il trasporto attivo dei vacuoli attraverso queste cellule.

Pertanto, l'integrità della barriera emato-encefalica è compromessa, consentendo alle molecole di diffondersi nel cervello. La barriera si richiude entro circa 6 ore, con meno tempo per esposizioni

lievi o molecole più grandi e più tempo dopo livelli di esposizione più elevati (che possono essere associati a danno istologico).

L'apertura della barriera emato-encefalica indotta dagli ultrasuoni focalizzati è stata dimostrata per la prima volta in esperimenti su animali nel 2001, seguiti da una serie di studi preclinici che hanno mostrato un potenziamento del rilascio dei farmaci e degli effetti terapeutici.

Kong C et al Preclinical Research on Focused Ultrasound-Mediated Blood-Brain Barrier Opening for Neurological Disorders: A Review. Neurol Int. 2023 Feb 14;15(1):285-300.

Successivamente, è stato dimostrato che gli ultrasuoni focalizzati aprono in modo sicuro la barriera emato-encefalica in assenza di rilascio di farmaci nei pazienti con malattia di Alzheimer

Lipsman N et al Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound. Nat Commun. 2018 Jul 25;9(1):2336.

e rilasciano anticorpi nelle metastasi cerebrali originate dal cancro al seno.

Meng Y et al MR-guided focused ultrasound enhances delivery of trastuzumab to Her2-positive brain metastases. Sci Transl Med. 2021 Oct 13;13(615):eabj4011.

Come sono state rilasciate le microbolle?

Le microbolle sono un agente di contrasto per ultrasuoni utilizzato abitualmente nell'ecografia diagnostica per visualizzare il flusso sanguigno e il sistema vascolare. In questo studio, una sospensione apirogena di bolle di perfluoropropano incapsulate con fosfolipidi è stata infusa per via endovenosa durante la sonicazione **(vedi figura 1 B)**

Le microbolle hanno un'elevata polidispersità, con diametri che vanno da meno di 1 µm a più di 10 µm. Il perfluoropropano è un gas stabile che non viene metabolizzato e che esce dal corpo attraverso i polmoni. Il guscio lipidico che circonda il gas, che stabilizza la bolla, comprende tre lipidi presenti in natura nel sangue umano, che vengono metabolizzati in modo simile ai fosfolipidi endogeni.

Come sono stati erogati gli ultrasuoni focalizzati?

Gli ultrasuoni focalizzati vengono generati con l'uso di un casco trasduttore emisferico che circonda la testa del paziente **(vedi figura 1C)**

Il casco è dotato di 1024 sorgenti di ultrasuoni controllabili in modo indipendente che si concentrano naturalmente al centro dell'emisfero. Queste sorgenti, guidate dalla tensione a radiofrequenza sinusoidale, emettono onde ultrasoniche sotto guida MRI. Il paziente indossa il casco: la circolazione dell'acqua degasata attorno alla testa facilita la propagazione delle onde. Le onde ultrasoniche passano attraverso la pelle e il cranio per raggiungere il bersaglio cerebrale.

La variabilità nello spessore e nella densità del cranio influisce sulla propagazione delle onde, facendo sì che le onde arrivino al fuoco in tempi leggermente diversi. Questa distorsione può essere corretta ottenendo dati dalla tomografia computerizzata ad alta risoluzione, fornendo così informazioni sulla forma, lo spessore e la densità del cranio. Un modello di simulazione al computer calcola gli sfasamenti compensativi per ciascun segnale di guida, ripristinando una messa a fuoco nitida.

Clement GT, Hynynen K. A non-invasive method for focusing ultrasound through the human skull. Phys Med Biol. 2002 Apr 21;47(8):1219-36.

Il controllo della fase dei segnali a radiofrequenza consente il posizionamento del fuoco elettronico per le sonicazioni, coprendo un ampio volume di tessuto senza spostare la serie di sorgenti ultrasoniche. La posizione del tessuto da mirare viene determinata mediante risonanza magnetica della testa con il casco in posizione. Il volume target è riempito con una griglia

tridimensionale di posizioni di sonicazione, ciascuna sonicata per 5-10 msec e ripetuta ogni 3 secondi. La potenza degli ultrasuoni viene gradualmente aumentata fino a quando non vengono rilevate le emissioni di bolle desiderate; questi vengono poi mantenuti per 120 secondi. Questo processo viene ripetuto con nuove griglie fino a coprire completamente il volume target.

L'apertura della barriera ematoencefalica

L'apertura della barriera ematoencefalica richiede che l'ampiezza dell'onda sonora superi una soglia, oltre la quale la permeabilità della barriera aumenta con l'ampiezza della pressione fino a quando si verifica un danno tissutale, evidente con stravasi eritrocitari, sanguinamento, apoptosi e necrosi, tutti fenomeni che sono spesso associato al collasso delle bolle (chiamato cavitazione inerziale).

McDannold N et al. Blood-brain barrier disruption induced by focused ultrasound and circulating preformed microbubbles appears to be characterized by the mechanical index. Ultrasound Med Biol. 2008 May;34(5):834-40.

Queste soglie dipendono dalla dimensione delle microbolle e dal materiale del guscio. Mantenere l'esposizione entro un intervallo di sicurezza è essenziale e può essere ottenuto attraverso il rilevamento e l'interpretazione dei segnali ultrasonici diffusi dalle microbolle.

O'Reilly MA et al. Blood-brain barrier: real-time feedback-controlled focused ultrasound disruption by using an acoustic emissions-based controller. Radiology. 2012 Apr;263(1):96-106.

Durante le sonicazioni, sono stati utilizzati segnali sparsi dalle microbolle per determinare i livelli di potenza acustica appropriati. Dopo le sonicazioni, hanno utilizzato la risonanza magnetica T1 pesata con un agente di contrasto per determinare l'apertura della barriera emato-encefalica in posizioni mirate e immagini pesate T2* per confermare che non si era verificato stravasamento o sanguinamento. Queste osservazioni hanno guidato le modifiche (se necessarie) dei restanti trattamenti.

Come hanno misurato gli autori l'effetto?

Il team coordinato da Rezai ha quantificato l'effetto del trattamento sul carico di A β cerebrale confrontando 18 scansioni tomografiche a emissione di positroni di F-florbetaben prima e dopo la serie di trattamenti, valutando la differenza tra il volume di A β nella regione trattata e quello nella regione analogica dell'altro emisfero. Precedenti studi di questo gruppo, tuttavia, hanno dimostrato che gli ultrasuoni focalizzati da soli riducevano leggermente i livelli di A β . La riduzione osservata nello studio attuale è stata numericamente maggiore rispetto agli studi precedenti.

Qual è il prossimo passo ?

Lo studio di Rezai et al. coinvolge piccoli volumi di tessuto, che non sono stati scelti sistematicamente, in un lato del cervello solo di tre pazienti. L'espansione del trattamento a volumi clinicamente significativi su entrambi gli emisferi del cervello è fondamentale per valutarne l'efficacia nel rallentare la progressione della malattia. Inoltre, sono necessari ulteriori studi per stabilire la sicurezza e l'efficacia a lungo termine e devono essere sviluppati dispositivi di trattamento economicamente vantaggiosi che non dipendano dalla guida MRI online per una più ampia accessibilità.

Detto questo, i risultati suscitano ottimismo sul fatto che questo approccio al trattamento, insieme agli agenti che rimuovono l'A β , potrebbe eventualmente rallentare la progressione della malattia di Alzheimer.

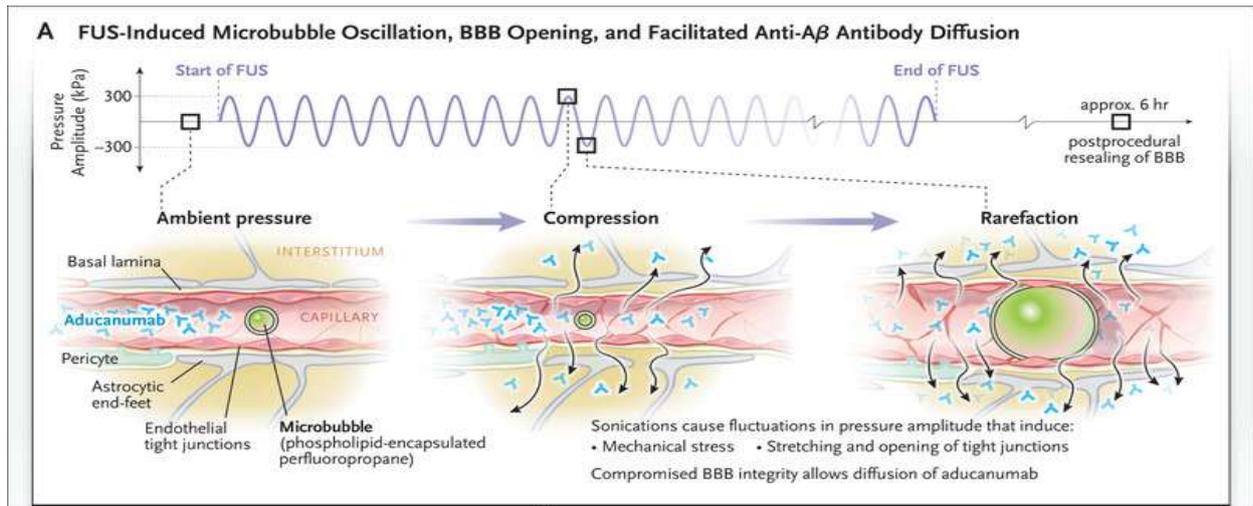
In questo numero della rivista, Rezai et al. 2 riportano i risultati del trattamento di pazienti con malattia di Alzheimer con l'anticorpo anti-amiloide aducanumab durante l'apertura della barriera

emato-encefalica (BBB) mediante risonanza magnetica (MRI) mirata agli ultrasuoni locali focalizzati (FUS). Successivamente, hanno osservato una riduzione dei livelli di beta-amiloide ($A\beta$) nelle posizioni cerebrali mirate.

Allegati

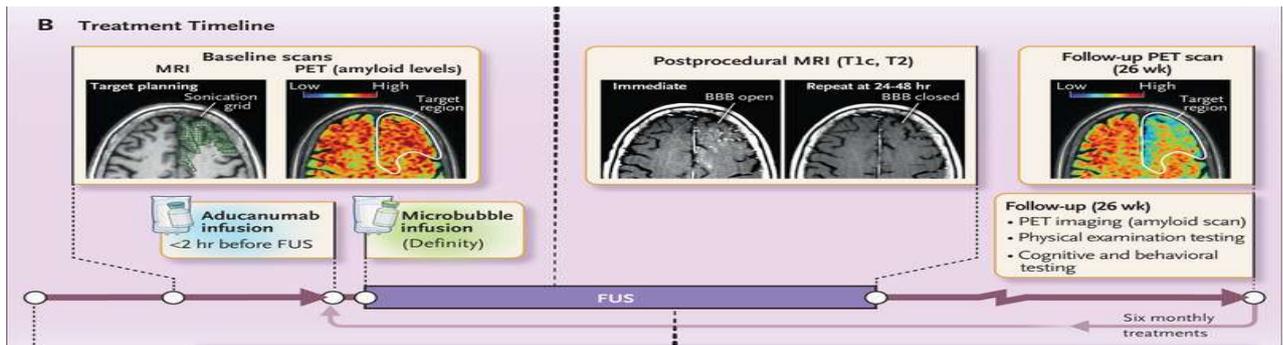
Somministrazione del farmaco mediante ultrasuoni focalizzati.

Figura 1 A



Il pannello A mostra l'effetto delle onde ultrasoniche mirate sulla parete del capillare quando all'interno del vaso è presente una bolla di gas delle dimensioni di un micrometro. A causa dell'elevata comprimibilità del gas, la bolla si contrae e si espande con l'onda di pressione più del tessuto circostante, provocando stress meccanici sulle cellule endoteliali. Questo processo determina l'apertura di giunzioni strette e forse il distacco delle estremità degli astrociti dalla parete del vaso, compromettendo l'integrità della barriera ematoencefalica e facilitando la diffusione degli anticorpi. Inoltre, l'esposizione agli ultrasuoni focalizzati aumenta il traffico attivo di vacuoli attraverso le cellule endoteliali 4 ed è stato dimostrato che inibisce le pompe di efflusso, diminuendo la clearance degli anticorpi dal cervello. 5,6

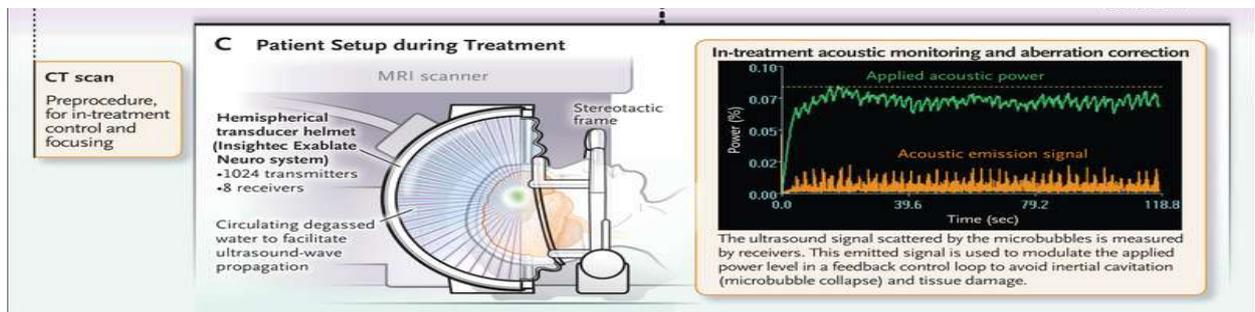
Figura 1 B



Il pannello B mostra la cronologia del trattamento, che include la precedente tomografia computerizzata (CT) e MRI per la pianificazione della sonicazione, una scansione tomografica a emissione di positroni (PET) con 18 F-florbetaben al basale, l'infusione di anticorpi prima del trattamento con ultrasuoni focalizzati e l'infusione di microbolle durante il trattamento e monitoraggio acustico del segnale ultrasonico diffuso dalle microbolle utilizzate per il controllo del trattamento.

L'imaging ottenuto dopo il trattamento con ultrasuoni focalizzati includeva la risonanza magnetica con contrasto pesata in T1, che mostrava l'apertura della barriera emato-encefalica nelle posizioni sonicate; un'immagine della stessa area, 24-48 ore dopo il trattamento con ultrasuoni focalizzati, che mostra la completa guarigione della barriera; e una scansione PET con 18 F-florbetaben 26 settimane dopo durante il follow-up di uno dei pazienti, che ha mostrato una riduzione dei livelli di A β nel volume cerebrale trattato.

Figura 1C



Il pannello C mostra la configurazione degli ultrasuoni focalizzati guidati da MRI durante il trattamento. Il casco del trasduttore emisferico incorpora più di 1000 fonti di ultrasuoni che convergono su un punto focale nel cervello, utilizzando la guida MRI in tempo reale.

ILARIA



Ilaria 24 anni si presenta con gonfiore acuto al ginocchio destro, dolore che ostacola la sua capacità di sostenere il peso sulla gamba destra e una storia di febbri intermittenti e malessere da una settimana.

Ha una storia di uso quotidiano di eroina, ma per il resto è sana. Non riferisce alcuna attività sessuale recente.

All'esame, il ginocchio destro è eritematoso e caldo, con un evidente versamento articolare.

Ha un range di movimento del ginocchio limitato e minimo. Ha segni di tracce su entrambe le fosse antecubitali.

L'aspirazione articolare mostra una conta leucocitaria di 132.000 cellule per mm³ con il 95% di neutrofili.

Mentre si attendono i risultati delle colture dell'aspirato articolare, quale dei seguenti trattamenti è più appropriato per questo paziente?

- 1-Nafcillina e cefepime
- 2-Nafcillina ed ertapenem
- 3-Ceftriaxone
- 4-Vancomicina e cefepime
- 5-Vancomicina e ceftriaxone