

Blood-brain barrier opening for enhanced tumor chemotherapy using MR-guided low intensity focused ultrasound

Doctoral Thesis

Author(s):

Kovacs, Zsofia Ilona

Publication date:

2013

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010113478>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

Diss. ETH No. 21421

**Blood-Brain Barrier Opening for Enhanced Tumor
Chemotherapy using MR-guided Low Intensity
Focused Ultrasound**

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

presented by

Zsofia Ilona KOVACS

M. Sc. in Bioengineering - Budapest University of Technology and Economics

born June 10th, 1983

citizen of Hungary

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Martin E. Schwab

Prof. Dr. med. Ernst Martin-Fiori

Prof. Dr. med. Michael Grotzer

Prof. Dr. Gábor Székely

Dipl. phys. Beat Werner

Dr. Michele Bernasconi

Zürich - 2013

Summary

The blood-brain barrier (BBB) is responsible for brain homeostasis by allowing the entry of essential nutrients and by hindering the access of toxins from the blood circulation to the brain parenchyma. This highly specialized structure is crucial for a normal physiology of the central nervous system (CNS). However, the BBB also hinders penetration of most neuropharmaceuticals from the blood to the brain tissue, creating a major obstacle for brain tumor chemotherapy (*Chapter 1*). The aim of the present dissertation is to establish the parameters for localized, transient BBB opening by using the emerging technology of microbubble-enhanced focused ultrasound (MB-FUS) and explore its potential applications for glioblastoma therapy by facilitating efficient chemotherapy. The empirical part of the dissertation is structured in two chapters corresponding to two manuscripts. Microbubbles are an essential element of the MB-FUS-mediated BBB opening. In *Chapter 2* the novel ultrasound contrast agent, BG6895, is characterized in regard to its ability to open the BBB. Safe, localized and reversible BBB opening could be achieved by FUS at 0.4 MPa acoustic pressure and with *intravenous* infusion of BG6895 microbubbles. Stable microbubble cavitation led to a 48 h long-lasting increased localized permeability of the BBB, which could serve as a 48 h long window to locally deliver chemotherapeutics to the brain. Therefore, we tested the impact of BBB opening on glioblastoma chemotherapy in two distinct mouse tumor models that largely mimic the human scenario (*Chapter 3*). Localized delivery of free doxorubicin to the tumor resulted in a prolonged overall survival in both models, suggesting a clinical relevance of the MB-FUS-mediated BBB opening in chemotherapy. In conclusion, the results obtained from our research might create the basis for several applications of MB-FUS for chemotherapy of CNS tumors or neurodegenerative diseases. The MB-FUS-mediated increased delivery of doxorubicin could lead to a

reconsideration of the clinical use of traditional chemotherapeutics for brain tumors or to the development of new adequate drugs (*Chapter 4*).

Zusammenfassung

Die Blut-Hirn-Schranke ist für die Homöostase des Gehirns verantwortlich, indem sie von der Blutzirkulation zum Hirnparenchym hin die Zuführung von wichtigen Nährstoffen erlaubt und gleichzeitig Toxine abweist. Diese hochspezialisierte Struktur ist wesentlicher Bestandteil einer normal funktionierenden Physiologie des zentralen Nervensystem (CNS). Andererseits hindert die Blut-Hirn-Schranke aber den Durchlass der meisten Neuro-Pharmazeutika vom Blut zum Gehirn und stellt dadurch ein Haupthindernis der Chemotherapie von Hirntumoren dar (*Kapitel 1*). Ziel dieser Dissertation ist das Festsetzen der Parameter zur lokal begrenzten, vorübergehenden Öffnung der Blut-Hirn-Schranke durch die neuartige Mikroblasen-kombinierte fokussierte Ultraschall-Technologie (MB-FUS) und das Ausloten der möglichen Anwendungen auf Glioblastomatherapie durch Bereitstellung effizienter Chemotherapie. Der empirische Teil der Dissertation ist in zwei Kapitel aufgeteilt, welche zwei Artikeln entsprechen. Mikroblasen bilden einen wesentlichen Bestandteil der durch MB-FUS herbeigeführten Öffnung der Blut-Hirn-Schranke. In *Kapitel 2* wird das neuartige Ultraschall-Kontrastmittel BG6895 beschrieben in Hinblick auf dessen Qualität, die Hirn-Blut-Schranke zu öffnen. Gefahrlose, lokal begrenzte und reversible Öffnung der Hirn-Blut-Schranke konnte mit einem akustischen Druck von 0,4 MPa und der intravenösen Infusion von BG6895 Mikroblasen erreicht werden. Stabile Kavitation der Mikroblasen führte zu einer 48 Std. dauernden erhöhten Durchlässigkeit der Hirn-Blut-Schranke. Diese 48 Std. könnten als Zeitfenster zur Verabreichung lokal begrenzter Chemotherapeutika dienen. In *Kapitel 3* testeten wir deshalb die Auswirkung der Öffnung der Blut-Hirn-Schranke auf Glioblastoma-Chemotherapie in zwei verschiedenen Maus-Tumormodellen, welche das menschliche Szenario weitgehend nachahmen. Die lokal begrenzte Behandlung des Tumors mit Doxorubicin resultierte in

beiden Modellen in einer erhöhten allgemeinen Überlebensdauer, was die klinische Relevanz einer durch MB-FUS geöffneten Hirn-Blut-Schranke in der Chemotherapie nahelegt. Unsere Forschungsergebnisse könnten die Basis für mehrere MB-FUS Anwendungen in der Chemotherapie von CNS Tumoren oder neurodegenerativen Krankheiten bilden. Die durch MB-FUS herbeigeführte erhöhte Verabreichung an Doxorubicin könnte dazu führen, die klinische Anwendung von traditionellen Chemotherapeutika auf Gehirntumore zu überdenken, oder neue entsprechende Medikamente zu entwickeln (*Kapitel 4*).