

DISS. ETH NO. 26301

Millimeter Precision Non-Invasive Targeted Drug Delivery to Brain

A thesis submitted to attain degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH Zurich
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by
Mehmet Sirin Ozdas

MSc Imperial College London

born on 25.02.1986

citizen of
Republic of Turkey

accepted on recommendation of
Prof Mehmet Fatih Yanik, examiner
Prof. Klaas Enno Stephan, co-examiner
Prof. Shashank Sirsi, co-examiner

2019

Abstract

Targeted non-invasive drug delivery to the brain could lead to great advancements in the treatment of psychiatric disorders by enabling circuit- and receptor-specific modulation of regions that drive disease pathology. To this end, we developed ultrasound-controlled drug carriers and designed a unique two component ultrasound sequence that achieves high drug concentration in local brain regions without Blood-Brain Barrier (BBB) opening. We systemically inject the drug loaded carriers, following which our ultrasound sequence repeatedly aggregates and then uncages the drugs in the brain region of interest. As a proof of concept, we test this method in the rat brain where we inhibit information flow from vibrissae sensory cortex (vS1) to vibrissae motor cortex (vM1). We load the ultrasound-controlled drug carriers with muscimol (an ionotropic GABA_A receptor agonist) which readily crosses the BBB, we sonicate in vS1 and record evoked neural activity with a penetrating multi-electrode array from vM1. We show that the method requires orders of magnitude less drug than systemic drug delivery to achieve equivalent inhibition in the same brain region and we show that drug delivery is confined to a small area by recording from a cortical circuit which is not involved the information flow between vS1 and vM1. Using MRI contrast agents and Evans Blue dye, which do not cross the intact BBB, we show that we deliver drug without BBB opening. Moreover, we show that Focused Ultrasound and microbubbles assisted BBB (FUS+MBs) opening causes repeated transient seizures at gamma frequency range which are followed by silent periods, revealing more insight into consequences of FUS+MBs assisted BBB opening and further underscoring the concerns regarding its safety. Finally, we introduce an affordable, automated 3D scanning system for measuring skull induced distortions on FUS beam. The system helps in determining pressures used for the FUS sequence that we designed for our drug delivery method and could be used to validate numerical skull models in a fast and reliable manner. Collectively, these works significantly expand on neurotechnologies and basic neuroscience.

Zusammenfassung

Die lokale, nicht-invasive Verabreichung von Wirkstoffen im Gehirn könnte zu großen Fortschritten bei der Behandlung von psychiatrischen Störungen führen, indem Gehirnregionen, die für die Pathologie verantwortlich sind, schaltkreis- und rezeptorspezifisch moduliert werden. Zu diesem Zweck haben wir ultraschallempfindliche Wirkstoffträger und eine spezielle Ultraschallsequenz bestehend aus zwei Komponenten entwickelt, mit der eine hohe Wirkstoffkonzentration in lokalen Hirnregionen erzielt werden kann, ohne dabei die Blut-Hirn-Schranke (BHS) zu öffnen. Dabei injizieren wir systemisch die geladenen Wirkstoffträger, welche dann durch die spezielle Ultraschallsequenz wiederholt aggregiert werden und anschließend den Wirkstoff in der zu behandelnden Hirnregion freisetzen. Als „Proof of Concept“ testen wir diese Methode am Gehirn von Ratten, wo wir den Informationsfluss vom somatosensorischen Kortex der Schnurrhaare (vS1) zum motorischen Kortex der Schnurrhaare (vM1) hemmen. Dabei beladen wir die ultraschallempfindlichen Wirkstoffträger mit Muscimol (einem ionotropen GABA_A-Rezeptoragonisten, der die BHS passieren kann), beschallen vS1 und messen die evozierte neuronale Aktivität in vM1 mithilfe eines Multielektrodenarrays. Wir zeigen, dass diese Methode eine um viele Größenordnungen geringere Wirkstoffmenge im Vergleich zur systemischen Gabe benötigt, um eine vergleichbare Hemmung der neuronalen Aktivität zu erreichen. Zudem zeigen wir mithilfe von elektrophysiologischen Messungen in einem anderen kortikalen Schaltkreis, der nicht den Informationsfluss zwischen vS1 und vM1 involviert, dass bei dieser Methode die Wirkstoffabgabe auf einen kleinen Gehirnbereich beschränkt ist. Mit Hilfe von zwei Markern, die die BHS nicht passieren (einem Kontrastmitteln für die Magnetresonanztomographie und Evans Blue-Farbstoff), können wir nachweisen, dass bei unserem Ansatz der Wirkstoff abgegeben wird ohne die BHS zu öffnen. Darüber hinaus zeigen wir, dass die Kombination von fokussiertem Ultraschall (FUS) und Mikrobläschen (MB) die Blut-Hirn-Schranke (FUS + MBs) öffnen kann und dies zu vorübergehender, anfallartiger neuronaler Aktivität im Gammafrequenzbereich führt, gefolgt von längeren Perioden ohne neuronale Aktivität. Dieses Ergebnis ermöglicht eine tiefere Untersuchung der neuronalen Konsequenzen, wenn die BHS durch die Kombination von FUS + MBs geöffnet wird. Zusätzlich unterstützt dieses Ergebnis mögliche Bedenken in Bezug auf die Sicherheit

eines solchen Ansatzes. Schlussendlich stellen wir ein kostengünstiges, automatisiertes 3D-Scansystem zur Messung von Schädel-induzierten Verzerrungen des FUS-Strahls vor. Das System hilft bei der Bestimmung des Drucks, der für die von uns entwickelten FUS-Sequenz zur Wirkstoffabgabe benötigt wird. Dieses System kann verwendet werden, um numerische Schädelmodelle schnell und zuverlässig zu validieren. Zusammenfassend erweitert diese Doktorarbeit besonders die innovativen Neurotechnologien und auch die Grundlagen der Neurowissenschaften.