

Excitação multifrequencial e aspectos de segurança para sonotrombólise transcraniana

Multifrequency excitation and safety for transcranial sonothrombolysis

Hermes Arytto Salles Kamimura, Antônio Adilton Oliveira Carneiro (orientador),
Octávio Marques Pontes Neto (coorientador)

Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia, USP, Ribeirão Preto, Brasil
Tese de Doutorado
2016

Resumo

A sonotrombólise pela combinação de ultrassom (US) e microbolhas com medicamento trombolítico tem indicado grande eficácia na quebra de coágulos *in vitro*, devido a efeitos de cavitação. Contudo, estudos *in vivo* sobre drug delivery demonstram que a cavitação de microbolhas é também capaz de abrir local e transientemente a barreira hematoencefálica (BHE) - estrutura de permeabilidade seletiva que protege o Sistema Nervoso Central. Um estudo clínico sobre sonotrombólise foi interrompido precocemente devido a evolução de casos de Acidente Vascular Cerebral isquêmicos para hemorrágicos associados a danos na BHE e formação de ondas estacionárias. Nesta tese, foram realizados estudos *in vitro* e *in vivo* sobre técnicas de US multifrequencial para trombólise. Além disso, verificou-se os limiares para a abertura da BHE e efeitos de neuromodulação ambos causados pelo ultrassom transcraniano. Foi demonstrado que o duplo feixe de US e a variação temporal de frequências (excitação codificada) são capazes de reduzir a formação de ondas estacionárias e gerar regiões focais mais confinadas do que feixes focalizados monofrequenciais. O duplo feixe foi incapaz de gerar ondas de baixa frequência para trombólise (menor ou igual a 1 Pa para feixes primários de 1,58 MPa). Exames histológicos e por imagens de ressonância magnética mostraram que a cavitação de microbolhas pode causar danos ao tecido cerebral para níveis de pressão de mesma ordem necessários para se observar efeito trombolítico. Além disso, foi observado que o US é capaz de disparar atividade neuronal causando respostas motoras e indícios de respostas associadas a modulação de atividades cognitivas. A focalização de feixes por excitação multifrequencial é um grande avanço para sonotrombólise. Contudo, a potencialização do efeito trombolítico do US por cavitação e medicamento é limitada devido a danos a BHE e critérios de exclusão do medicamento.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral; barreira hematoencefálica; cavitação; neuromodulação; sonotrombólise.

Abstract

Sonothrombolysis by combining ultrasound (US) and microbubbles with thrombolytic drugs has been demonstrated capable of breaking blood clots in in vitro studies, due to cavitation effects. However, in vivo drug delivery studies have demonstrated that cavitation of microbubbles is also capable of opening locally and transiently the blood-brain barrier (BBB) - structure with selective permeability that protects the Central Nervous System. A sonothrombolysis clinical study was interrupted prematurely because of the occurrence of intracerebral hemorrhages after treatment associated with damages in the BBB and standing waves formation. In this dissertation, in vitro and in vivo studies evaluated techniques of multifrequency US for thrombolysis. Furthermore, the ultrasound pressure threshold to obtain the BBB opening and neuromodulation effects were explored during transcranial insonation. It has been demonstrated that the double US beam and the time variation of frequencies (coded excitation) are capable of reducing standing wave formation and generating more confined focus zones than monofrequency focused beams. The double US beam was not capable of generating low frequency waves for thrombolysis (less than or equal to 1 Pa obtained from primary beams with 1.58 MPa). Histological exams and magnetic resonance images demonstrated that microbubbles cavitation can damage the brain tissue with acoustic pressures of the same level necessary to observe thrombolytic effects. Furthermore, it was observed motor responses and other responses associated with cognitive activity triggered by US. The capability of multifrequency excitation in focusing US beams is an important advance for sonothrombolysis. However, the enhancement of fibrinolytic effect of US by microbubbles cavitation and with thrombolytic drugs is limited by associated damages to the BBB and by exclusion criteria for the use of the thrombolytic drugs.

Keywords: blood-brain barrier; cavitation; neuromodulation; sonothrombolysis; Stroke.

URL: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59135/tde-10022016-152155/pt-br.php>