

القاء نفوذپذیری در سد خونی مغزی با کمک امواج متمرکز فراصوت برای افزایش تاثیر عوامل محافظت کننده عصبی در بیماری پارکینسون

نرگس نصراللهی بروجنی^{۱*}، فرهنگ علی اکبری^۳، دینا مرشدی^{۱*}

۱- گروه مهندسی زیست فرایند، پژوهشکده صنعت و محیط زیست، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران.

۲- گروه پیشگیری و زیست پزشکی، دانشگاه توررگاتا، رم، ایتالیا.

۳- گروه تحقیقات پزشکی مولکولی، موسسه تحقیقاتی روبرتز، دانشکده پزشکی و دندانپزشکی اسکولیچ، دانشگاه انتاریو، انتاریو، کانادا.

* صندوق پستی ۱۴۹۶۵/۱۶۱، تهران، ایران.

morshedi@nigeb.ac.ir

پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۰۶

دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۰۹

چکیده

بیماری پارکینسون، بعد از آلزایمر دومین بیماری شایع تحلیل برنده سلول‌های عصبی محسوب می‌شود و میزان ابتلا به آن در جهان روبه افزایش است. در بیماری پارکینسون تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در قسمت فشرده‌ی جسم سیاه مغز اتفاق می‌افتد که منجر به اختلالات شدید حرکتی می‌شود که با از دست رفتن پایانه‌های نورونی به‌طور عمده در پوتامن خلفی همراه است. ویژگی دیگر بیماری پارکینسون در نواحی آسیب دیده مغزی، گسترش تجمعات آمیلوئیدی آلفاسینوکلئین در پلاک‌های پروتئینی به نام لویی بادی است. متأسفانه هنوز درمان موثری در راستای محافظت نورونی برای این بیماری پیدا نشده است و داروهای تایید شده صرفاً برای کاهش یا رفع علائم بیماری تجویز می‌شوند. در حال حاضر داروهای مورد استفاده در درمان پارکینسون، با افزایش ترشح دوپامین و یا کاهش فعالیت استیل کولین در سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کنند و ارائه یک روش درمانی موثر و بهبود دهنده بیماران مبتلا به پارکینسون در مراحل اولیه بیماری ضرورت دارد. پیشرفت‌های قابل توجهی در توسعه داروهای کاهنده مرگ سلول عصبی و محافظت کننده از نورون‌ها در برابر آسیب حاصل شده است، اما دارورسانی هدفمند، یک مشکل اساسی در این زمینه می‌باشد. بنابراین، استفاده از فناوری‌های به روز برای عبوردهی داروها از سدخونی مغزی بدون آسیب به مغز ارزشمند است. در این زمینه امواج متمرکز فراصوت، امکان باز شدن موقتی سد خونی-مغزی برای تسهیل نفوذ فاکتورهای محافظت کننده عصبی را به مناطق عمقی مغز بدون نیاز به جراحی فراهم می‌کند. در این مطالعه مروری، کاربرد امواج متمرکز فراصوت به‌عنوان راهکار جدید دارورسانی در مدل‌های بیماری پارکینسون و کاربرد بالقوه بالینی عوامل محافظت کننده عصبی ارائه می‌شود.

کلید واژگان: بیماری پارکینسون، آلفا سینوکلین، سد خونی-مغزی، امواج متمرکز فراصوت، عوامل محافظت کننده عصبی.

۱-مقدمه

بازشدن سد خونی- مغزی ناشی از امواج متمرکز فراصوت^۱ یک رویکرد نوآورانه و غیرتهاجمی برای دستیابی به دارورسانی هدفمند در سیستم عصبی مرکزی (CNS^۲) است. پیشرفت‌های اخیر در ساخت ریزحباب‌ها^۳ به‌عنوان سامانه انتقال دارو در فناوری امواج متمرکز فراصوت، به کارآمدی این فناوری به‌عنوان یک روش انتخابی، هدفمند، غیرتهاجمی و برگشت پذیر منجر شده است. امواج فراصوت در حضور ریزحباب‌ها می‌تواند در ابعاد میلی‌متری بر ناحیه مورد نظر متمرکز شود و انرژی مکانیکی خود را در ابعاد نانو در عروق منطقه توزیع کند و با انتقال هدفمند دارو به سمت بافت، امکان استقرار انتخابی دارو فراهم کند. فناوری امواج متمرکز فراصوت به‌عنوان یک جایگزین امیدوارکننده در انتقال دارو به مغز با غلبه بر سد خونی-مغزی و همزمان به دور از عوارض جانبی مرتبط با مصرف بیش از حد داروها است که می‌تواند به توسعه روش‌های نوین درمانی در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی منجر شود [۱].

بیماری پارکینسون یکی از اختلالات پیشرونده سیستم اعصاب مرکزی است و متأسفانه هنوز درمان موثری برای این بیماری پیدا نشده است و درمان‌ها صرفاً موجب کاهش یا رفع موقتی علائم بیماری می‌شود. علت بیماری به‌طور دقیق شناخته شده نیست و این موضوع، یافتن راه درمانی مناسب را دشوار می‌کند [۲]. با توجه به افزایش روز افزون بیماری و عوارض سخت و طولانی مدت بیماری، عزم جهانی برای توسعه راهکارهای درمانی با هدف کاهش یا توقف تظاهرات بالینی پارکینسون وجود دارد [۳]. یکی از موانع درمانی، عدم دسترسی به نواحی آسیب دیده مغز است که در عمق مغز قرار دارند. در این جهت مطالعات بسیاری برای استفاده از امواج متمرکز فراصوت و بررسی تاثیر آن بر روی تجمعات پروتئینی در

مغز صورت گرفته است. در حال حاضر، روش‌های مبتنی بر امواج متمرکز فراصوت و ریزحباب‌ها، توان بالقوه زیادی برای هدف قرار دادن تالاموس میانی قدامی، هسته زیر تالاموس یا پالیدوم داخلی دارند. امواج متمرکز فراصوت و ریزحباب‌ها با ایجاد اختلال در اتصالات محکم سد خونی- مغزی و باز کردن آن به صورت کانونی و موقتی و تسهیل ورود ترکیبات مختلف، می‌توانند گزینه درمانی بسیار امیدوارکننده برای درمان پارکینسون باشند.

۲- پارکینسون دومین ناهنجاری تحلیل برنده عصبی شایع بعد از آلزایمر

بیماری پارکینسون شایع‌ترین ناهنجاری حرکتی و دومین بیماری شناخته شده تحلیل برنده عصبی است. کاهش نسبت دوپامین به استیل کولین در عقده‌های قاعده‌ای مغز موجب اختلالات حرکتی مانند رعشه، سفتی عضلات و کندی حرکات می‌شود [۴]. علائم اولیه ایجاد شده در بیماری پارکینسون تا حد زیادی به دلیل کاهش فعالیت سلول‌های ترشح‌کننده دوپامین (دوپامینرژیک) است که از مرگ سلول‌های عصبی در ناحیه جسم سیاه مغز ناشی می‌شود [۵ و ۶]. براساس گزارشات، تخریب سلول‌های عصبی دوپامینرژیک در قسمت فشرده جسم سیاه مغز می‌تواند به دنبال اختلال عملکرد میتوکندری و لیزوزوم و افزایش استرس اکسیداتیو باشد [۷]. همچنین، یافته‌ها نشان می‌دهند تجمعات غیر طبیعی پروتئین آلفاسینوکلئین در تخریب سلول‌های عصبی دوپامینرژیک و برهم خوردن تنظیم متابولیسم دوپامین نقش کلیدی دارند [۸]. تجمع آهن در جسم سیاه مغز به‌طور معمول در ارتباط با تجمعات پروتئینی دیده می‌شود که ممکن است به استرس اکسیداتیو، تجمع پروتئین و مرگ نورونی مربوط باشد اما مکانیسم‌ها به خوبی شناخته نشده‌اند [۹].

بیماری پارکینسون همانند دیگر بیماری‌های پیچیده طی برهم‌کنش فاکتورهای ژنتیکی و محیطی بروز می‌کند.

³ Microbubbles

¹ Focused Ultrasound

² Central Nervous System

به‌عنوان یک ابزار تصویر برداری و روشی شناخته شده در پزشکی، استفاده می‌شود. این امواج در شدت کم (LIFU) ^۱، می‌توانند هیپرترمی خفیف را برای کمک به بهبودی ایجاد کنند، در حالی که در شدت‌های بالا (HIFU) ^۲ برای گرم کردن نواحی از بدن (۶۰ تا ۸۰ درجه سانتی‌گراد) استفاده می‌شود. همچنین، توانایی ایجاد شوک‌هایی را جهت خرد کردن سنگ کلیه و صفرها دارند. از امواج فراصوت با شدت ۰/۰۰۰۱ تا ۰/۵ وات بر سانتی‌متر مربع برای تصویر برداری معمولی استفاده می‌شود. برای درمان، نیز امواج فراصوت با شدت ۰/۵ تا ۳ وات بر سانتی‌متر مربع و در امواج فراصوت متمرکز با شدت بالا توانی بیش از ۵ وات بر سانتی‌متر مربع استفاده می‌کنند [۱۷-۱۴]. انرژی فراصوت می‌تواند در زمانی کمتر از ۱۰ ثانیه دما را در ناحیه کانونی از ۵۵ تا ۹۰ سانتی‌گراد افزایش داده و امکان فرسایش متمرکز را بدون ایجاد آسیب به بافت‌های مجاور فراهم کند [۱۸]. انتخاب روش‌های بهینه ارتعاش امواج فراصوت برای نفوذ بهتر به عمق بافت مورد مطالعه و همچنین انتخاب پارامترهای زمانی مناسب فراصوت مانند پهنای زمان پالس، فرکانس و شدت امواج فراصوت از مهمترین ویژگی‌های این روش نوظهور می‌باشد. مطالعات بسیاری بر روی اثرات فیزیکی، شیمیایی و زیستی امواج فراصوت صورت گرفته است (جدول ۲). استفاده از امواج صوتی در مقایسه با روش‌های الکتریکی و دارویی به دلیل سرعت و دقت بالاتر و آسیب‌رسانی کمتر، ابزار مناسبی در علوم زیستی به‌ویژه در علوم اعصاب هستند.

FUS در درمان تومورهای بدخیم جامد از جمله سرطان متاستاتیک کبد، تومورهای بدخیم استخوان، سرطان پستان، سارکوم بافت نرم، سرطان کلیه، سرطان لوزالمعده، سرطان پروستات، همچنین آلزایمر و پارکینسون کاربرد دارد. FUS علاوه بر کاربرد در درمان شفابخش

حدود ۱۰ درصد از افراد مبتلا به این بیماری دارای جهش‌هایی با توارث مندلی در دسته‌ای از ژن‌های شناخته شده، از جمله جهش غالب در ژن‌های کدکننده (-leucine rich repeat kinase 2 (LRRK2 یا آلفا-سینوکلئین و یا جهش مغلوب در PTEN-induced putative kinase (PINK1), Parkin (PARK2) یا DJ-1 (PARK7) هستند. بیش بیان پروتئین آلفا-سینوکلئین یا ایجاد جهش‌های نقطه‌ای (A53V, A53E, A53T, A30P, G51D, H50Q, E46K) در آن موجب بروز بیماری پارکینسون در سنین جوانی و با شدت بیشتری می‌شوند [۱۰].

با توجه به اینکه ساز و کار اصلی دخیل در تحلیل سلول‌های عصبی در این بیماری شناخته نشده و همچنین با توجه به آسیب شدید نورنی در زمان بروز علائم بیماری، به ناچار روش‌های موجود درمانی بیشتر برای جبران و جایگزین دارویی دوپامین با استفاده از ال دو پا یا آگونیست‌های دوپامین، و یا تحریک درون مغزی می‌باشند اما این درمان‌ها نمی‌توانند از پیشرفت بیماری جلوگیری کنند [۱۱].

۳- امواج متمرکز فراصوت FUS

آشفستگی مکانیکی در جامد، مایع یا گاز را موج صوتی گویند، که از منبعی تولید شده و با سرعتی معین حرکت می‌کند. امواج فراصوت یک موج فشار با فرکانس بالای ۲۰ کیلو هرتز است. زمانی که این امواج در یک نقطه کانونی متمرکز می‌شوند به آن امواج متمرکز فراصوت می‌گویند که در بازه فرکانس بین یک تا ۲۰ مگاهرتز و تا ماگزیمم شدت متوسط ۷۲۰ میلی‌وات بر سانتی‌متر مربع به‌عنوان یک ابزار تشخیص بیماری در بیمارستان‌ها و فرکانس ۳/۵-۰/۸ مگاهرتز و شدت ۱۰۰۰-۱۰۰۰۰ وات بر سانتی‌متر مربع برای درمان به‌کار می‌رود [۱۳ و ۱۲]. امواج متمرکز فراصوت به علت توانایی خود در تمرکز عمیق در بدن، در حالی که غیر تهاجمی، غیر یونیزه و ارزان است،

² High Intensity Focused Ultrasound

¹ Low Intensity Focused Ultrasound

داروی ایالات متحده (FDA) مجوز استفاده از دستگاه امواج متمرکز فراصوت برای درمان بیماران مبتلا به پارکینسون پیشرفته که از علائم ترمور (لرزش)، سفتی عضلات و کندی در حرکت رنج می‌برند صادر کرد. تصمیم FDA بر اساس تاثیر مثبت به کارگیری FUS در بیماران مبتلا به پارکینسون پیشرفته و مقاوم به دارو گرفته شد. توجه به این نکته مهم است که در حال حاضر امواج متمرکز فراصوت نه برای درمان بیماری پارکینسون را، بلکه برای کنترل و رفع علائم بیماری در بیمارانی که دیگر به دارو پاسخ نمی‌دهند استفاده می‌شود. با توجه به گذشت ۲۰ سال از دریافت مجوز FDA برای استفاده بالینی از ریزحباب‌ها در مراکز درمانی، نتایج به دست آمده از تحقیقات مبتنی بر ادغام فراصوت و ریزحباب‌ها می‌تواند منجر به افزایش کارایی حامل‌های انتقال دارو در بیماری‌ها و ارائه راهکارهای جدید درمانی شود [۲۴و۲۵]. کاربرد درمانی امواج متمرکز فراصوت قوی، خطراتی را نیز به دنبال دارد که می‌تواند سلامت بیمار را تهدید کند. از این رو استاندارد سازی، دوز امواج متمرکز فراصوت و کاهش خطرات جانبی باید به دقت مدنظر قرار داده شود تا خروجی بهینه‌ای برای بیمار حاصل شود.

تومورهای سرطانی و افزایش امید به زندگی در بیماران، باعث کاهش درد مزمن و شدید در بیماران شده و در نتیجه زندگی را برای بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته راحت‌تر می‌کند [۲۳-۱۸]. همچنین، آزمایش‌های انجام شده، نشان می‌دهد که استفاده همزمان از FUS و ریزحباب‌ها در انتقال هدفمند دارو کاربرد دارد [۲۴]. در حال حاضر، تکنیک‌های مبتنی بر فراصوت متمرکز در برخی کشورها از جمله ایالات متحده، اروپا، کانادا، ژاپن، روسیه، کره و تایوان استفاده درمانی دارد. اولین کاربرد‌های درمانی امواج متمرکز فراصوت در دهه‌ی ۱۹۳۱ مطرح شد. کاربردهای اولیه این امواج، گرم کردن بافت‌های بدن و ایجاد حرارت موضعی بود. در سال‌های اخیر، دانشمندان با ارتقا و بهبود کاربردهای درمانی امواج متمرکز فراصوت، از آنها در درمان بیماری منییر^۱ که در آن اعصاب وستیبولار تخریب می‌شود و پارکینسون استفاده کردند. درمان از طریق امواج متمرکز فراصوت متمرکز، برای ایجاد تخریب در نقاط خاصی از بافت مغز صورت گرفت. خلاصه‌ای از تاریخچه شکل‌گیری و استفاده از امواج متمرکز فراصوت در حوزه درمان در جدول ۱ خلاصه شده است. در سال ۲۰۱۸ سازمان غذا و

جدول ۱ تاریخچه شکل‌گیری فناوری فراصوت متمرکز [۸۶]

کشف فناوری فراصوت	۱۸۸۰	پیر کوری و برادرش، ژاک کوری، اثر پیزوالکتریک را در فرانسه کشف کردند که منجر به تکامل تکنیک‌های بازگشت صدا با فرکانس بالا شد.
اولین دستگاه سونوگرافی	۱۹۱۵	پروفسور فرانسوی پل لانگوین و فیزیکدان سوئیس کنستانتین چیلوفسکی یک دستگاه فراصوت با فرکانس بالا به نام هیدروفون ساختند که در نظارت بر قایق‌های زیردریایی و زیردریایی آلمان استفاده می‌شد.
کشف پل لانگوین	۱۹۱۷	پل لانگوین کشف کرد که یک مخزن آبی که با امواج فراصوت با شدت بالا همراه بود، بلافاصله ماهی‌ها را می‌کشد و برخی از داوطلبان «احساس دردناکی در هنگام فرو رفتن دست در مخزن آب» را تجربه کردند.
اولین کاربردهای درمانی فراصوت	۱۹۳۲	فرون‌دلیچ، کولنر و روگوفسکی استفاده از اثر حرارتی فراصوت را برای اهداف درمانی پیشنهاد کردند.
کشف فراصوت متمرکز	۱۹۳۵	یوهانس گروتزماخر دریافت که وقتی یک سطح مقعر را روی یک ژنراتور پیزوالکتریک قرار می‌دهد، می‌توان سونوگرافی را متمرکز کرد.

¹ Ménétrier's disease

جان جی لین و همکاران دریافتند فراصوت متمرکز با شدت بالا می‌تواند منجر به تولید گرمای شدید و تخریب غیر تهاجمی بافت بیمار، بدون آسیب به بافت اطراف شود.	۱۹۴۲	تأثیر فراصوت بر ضایعه بافتی
ویلیام فرای، در آزمایشگاه تحقیقاتی بیوآکوستیک (دانشگاه ایلینوی) یک دستگاه فراصوت متمرکز برای تخریب دقیق بافت بیمار بدون آسیب به بافت اطراف را توسعه دادند.	۱۹۴۲	اولین دستگاه فراصوت متمرکز
هینین و همکاران استفاده همزمان از فراصوت متمرکز غیرتهاجمی و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی برای هدایت و نظارت بر آسیب بافتی را ارائه کردند. اصطلاح فراصوت متمرکز با رزونانس مغناطیسی (MRgFUS) برای اولین بار ابداع شد.	۱۹۹۱	ادغام فراصوت متمرکز و MRI
هینین و همکاران از MRgFUS به‌عنوان روشی کنترل شده، برگشت پذیر و قابل تکرار برای باز کردن سد خونی - مغزی استفاده کردند.	۱۹۹۶	باز کردن سدخونی-مغزی
ژنگ و همکاران دریافتند درمان مبتنی بر فراصوت متمرکز می‌تواند پاسخ ایمنی قوی در برابر سلول‌های توموری و سرکوب متاستاز در بیماران سرطانی ایجاد کند.	۲۰۰۳	فراصوت متمرکز و پاسخ‌های ایمنی
کارآزمایی بالینی برای درمان بیماران مبتلا به گلیوما، به‌عنوان یک روش موثر برای تخریب بافت انجام شد.	۲۰۰۶	اولین کارآزمایی بالینی بر روی مغز
اولین تلاش‌ها برای دارورسانی به مغز با انتقال ماده شیمی درمانی (Doxil) انجام شد.	۲۰۰۷	دارورسانی به مغز
کارآزمایی‌های بالینی موفقیت‌آمیزی با هدف قرار دادن تالاموس، برای درمان درد نوروپاتیک استفاده کرد.	۲۰۰۹	بکارگیری فراصوت متمرکز برای تسکین درد
گائو و همکاران اولین کارآزمایی بالینی فراصوت متمرکز برای درمان سرطان لوزالمعده پیشرفته انجام داد.	۲۰۱۳	مقابله با سرطان
در مرکز Sunnybrook در تورنتو، امکان سنجی و ایمنی هیپرترمی فراصوت متمرکز با هدایت رزونانس مغناطیسی (MR) در یک مطالعه آزمایشی بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به سرطان رکتوم انجام شد.	۲۰۱۵	درمان حرارتی (هایپرترمی) سرطان رکتوم
این تکنیک مجوز FDA برای برداشتن بافت پروستات را دریافت کرد.	۲۰۱۵	تاییدیه درمان سرطان پروستات
اولین آزمایش‌های بالینی برای بیماری آلزایمر در مرکز Sunnybrook در تورنتو، کانادا آغاز شد.	۲۰۱۷	کارآزمایی بالینی بر روی بیماری آلزایمر
اولین کارآزمایی بالینی ادغام فراصوت متمرکز با یک داروی ایمونوتراپی برای بیماران مبتلا به سرطان سینه متاستاتیک در دانشگاه ویرجینیا آغاز شد.	۲۰۱۷	درمان ترکیبی با ایمونوتراپی
اولین کارآزمایی بالینی دارورسانی موضعی با استفاده از فراصوت متمرکز و لیپوزوم‌های حساس به دما در آکسفورد انجام شد و در سال ۲۰۱۸ در Lancet Oncology منتشر شد.	۲۰۱۸	کارآزمایی دارورسانی با فراصوت متمرکز
دستگاه Exablate Neuro شرکت Insightec تأییدیه سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) را برای درمان لرزش دست (ترمور) در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون را دریافت کرد.	۲۰۱۸	تاییدیه FDA برای کاهش علائم بیماری پارکینسون
FDA فراصوت متمرکز با شدت بالا (MR-HIFU) را برای درمان تومورهای استخوانی دردناک -استئومای استوئیدی- تأیید کرد.	۲۰۲۰	تاییدیه FDA برای درمان استئومای استوئیدی
یک تیم مشترک از محققان در اسپانیا با موفقیت از فراصوت متمرکز برای باز کردن سد خونی مغزی در افراد مبتلا به پارکینسون استفاده کردند و این روش به‌عنوان یک روش درمانی جایگزین ارائه شد.	۲۰۲۲	پیشرفت در روش‌های درمانی بیماری پارکینسون
محققان در میلان، از اثرات مکانیکی فراصوت متمرکز در مراحل اولیه بیماری گلیوبلاستوما استفاده کردند.	۲۰۲۲	آزمایشات بالینی جدید در درمان تومور مغزی

۴- کاربردهای فراصوت

امواج فراصوت به واسطه ماهیت آن و شدت و مدت اعمال آن می‌تواند با سازوکارهای متفاوت در حوزه درمانی بکار رود (جدول ۲). از جمله کاربردهای امواج متمرکز فراصوت در درمان، می‌توان به فیزیوتراپی، هایپرترمیا^۱ و هایفو^۲ اشاره کرد که از طریق گرما اثرگذار هستند. از کاربردهای دیگر می‌توان از سنگ شکن برون اندامی^۳، سنگ شکن درون اندامی^۴، با استفاده از دستگاه‌های امواج متمرکز فراصوت کم توان و دستگاه‌های اولترا سونیک با فرکانس در محدوده کیلوهرتز^۵ نام برد. در روش تلفیقی امواج متمرکز فراصوت و ریزحباب‌های پایدار برای انتقال دارو از فرکانس‌های پایین و توان‌های متوسطی از امواج متمرکز فراصوت استفاده می‌شود.

تراوش عوامل دارویی از داخل رگ‌ها به بافت‌ها، از طریق نفوذپذیری رگ‌ها با امواج متمرکز فراصوت و ریزحباب‌ها میسر می‌شود. از دیگر کاربردهای نوظهور بر پایه FUS، لخته زدایی با صوت^۶ است، در این روش به کمک امواج متمرکز فراصوت و ریزحباب‌ها، لخته‌های خونی در بافت مانند مغز را تجزیه می‌کنند. این کاربرد می‌تواند، یکی از جالب توجه ترین موارد در حوزه سکته مغزی^۷ یا کم خونی ماهیچه قلب^۸ باشد [۱۶-۱۹]. اگر چه نتایج امیدوارکننده‌ای از مدل‌های مختلف حیوانی در مرحله مطالعات پیش بالینی به دست آمده، ولی همچنان تعداد نمونه‌های کمی گزارش شده است و این خود لزوم پرداختن بیشتر محققان به این موضوع را ثابت می‌کند [۸۷].

جدول ۲ سازوکارهای فیزیکی، شیمیایی و زیستی ارتعاشات فراصوت در درمان

غیر حرارتی	ارتعاشات فراصوت با شدت کم به گونه ای اعمال می‌شود که کمتر از دو درجه سیلیسیوس افزایش دما ایجاد می‌کند و اثرات زیستی توسط نیروهای مکانیکی اعمال می‌شود. ارتعاشات فراصوت ممکن است به صورت پالس یا مداوم باشد [۱۶].
اثر مکانیکی بر روی بافت (هیستوتریپسی)	امواج فراصوت متمرکز با شدت بالا که قادر به تخریب بافت از طریق اثرات مکانیکی به جای حرارتی است. این اثر به تولید و تخریب ریزحباب‌ها در بافت هدف بستگی دارد، فرایندی که حفره‌زایی ^۹ نامیده می‌شود. هیستوتریپسی ^{۱۰} باعث پدیده حفره‌زایی کنترل شده برای همگن سازی مکانیکی بافت هدف می‌شود [۱۷،۱۸].
اثر حرارتی	افزایش خفیف دما تا ۴۲ درجه سیلیسیوس به طور مداوم طی چند دقیقه برای القای پرفیوژن، یک پاسخ فیزیولوژیکی است که منجر به افزایش جریان خون در ناحیه هدف و در نتیجه افزایش غلظت دارو در موضع می‌شود [۲۰].
فرسایش بافت	گرم کردن بافت، پروتئین‌ها را واسرشته می‌کند و منجر به مرگ سلولی صرف نظر از طبیعی یا غیر طبیعی بودن آنها (به عنوان مثال، تومور) می‌شود. دوز حرارتی مورد نیاز برای ایجاد آسیب برگشت ناپذیر و نکروز انعقادی، به نوع سلول، دما و مدت در معرض بودن آن بستگی دارد که از یک ثانیه در دمای ۵۶ درجه سیلیسیوس تا ۲۴۰ دقیقه در دمای ۴۳ درجه سیلیسیوس متغیر است [۱۹].

⁶ Sonothrombolysis

⁷ Ischemic stroke

⁸ Myocardial ischemia

⁹ Cavitation

¹⁰ Histotripsy

¹ Hyperthermia

² High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

³ Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL)

⁴ Intracorporeal lithotripsy

⁵ KiloHertz- frequency ultrasound devices

و مغز بدون مشکل انجام می شود. اتصال بین سلولی در مویرگ‌های سد خونی-مغزی از نوع اتصالات محکم^۲ است که به واسطه پروتئین‌هایی مانند کلاودین^۳، اکلودین^۴ و مولکول اتصال چسبنده^۵ که همگی درون سلول‌های اندوتلیال لنگر انداخته‌اند است و احتمالاً یکی از دلایل اصلی تفاوت عملکردی مویرگ‌های خونی می باشد (تصویر ۱- الف). سد خونی-مغزی از سلول‌های با چگالی بالا تشکیل شده است و تبادل بین سلول‌ها یعنی انتقال غیرفعال، بسیار محدودتر از سایر سلول‌های اندوتلیال مویرگی در دیگر نقاط بدن است. پشتیبانی بیوشیمیایی از این سلول‌ها به عهده سلول‌های ستاره‌ای یا آستروسیت^۶ است. این سد تمامی بخش‌های مغز را دربر نمی‌گیرد و در قسمت‌هایی چون سقف بطن سوم و چهارم مغز و همچنین اطراف غده پینه‌آل که ترشحات هورمونی به‌طور مستقیم وارد گردش خون می‌شود، وجود ندارد [۲۷ و ۲۸].

۵- عبور دارو از سد خونی- مغزی به واسطه سامانه‌های دارویی

در در مان بیماری‌های مغزی، نفوذ ناپذیری مویرگ‌های خونی نسبت به داروها یکی از عوامل بازدارنده محسوب می‌شود. استفاده از سامانه‌های دارویی^۷ برای دارورسانی به بخش‌های خاصی از مغز اهمیت ویژه‌ای دارد که می‌توان به نانولیپوزوم‌ها و انواع نانوذرات اشاره کرد. در تصویر ۲ شمایی از برخی از سامانه‌های به کار گرفته شده در دارورسانی نشان داده شده است. نانولیپوزوم‌ها رایج‌ترین نانوحامل‌های مورد استفاده برای دارورسانی هستند [۲۹]. هدف اصلی ساخت نانولیپوزوم‌ها کنترل اندازه و خواص سطحی و امکان رهایش دارو در بافت مناسب، برای اثرگذاری هر چه بیشتر دارو می باشد. نانولیپوزوم‌ها

ویژگی‌های رگ‌های خونی در مغز؛ سد خونی-مغزی

در این بخش به‌صورت ویژه به بحث القاء نفوذپذیری در سد خونی مغزی با کمک امواج متمرکز فراصوت می پردازیم. سد خونی- مغزی اصطلاحی است که برای توصیف ویژگی‌های منحصر به فرد مویرگ‌های سیستم عصبی مرکزی به کار می‌رود. سد خونی- مغزی محدوده جداکننده بین مایع برون‌سلولی در مغز و جریان خون گردش در بدن است. سلول‌های اندوتلیال دیواره مویرگ‌های خونی را تشکیل می‌دهند. تعامل سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های ایمنی، آستروسیت‌ها، پریسیت‌ها و سلول‌های عصبی ویژگی‌های منحصر به فرد سد خونی- مغزی را حفظ می‌کند [۲۶]. در شرایط عادی سد خونی- مغزی مانع از ورود سلول‌های خونی، عوامل بیماری‌زا و سم‌های عصبی از پلاسما^۱ به مغز می‌شود. همچنین، این سازوکار در مویرگ‌های مغزی برای تنظیم انتقال مولکول‌های مختلف از طریق CNS، حفظ کنترل محیط و هومئوستاز مورد نیاز مغز؛ برای عملکرد صحیح عصبی لازم است. با اینحال، سد خونی-مغزی مانع انتقال دارو به CNS می‌شود. بنابراین، تلاش‌های زیادی برای انتقال ترکیبات درمانی و داروها از آن انجام شده است [۲۷ و ۲۸]. با بررسی ساختاری مشخص شده است سد خونی-مغزی، برخلاف ساختار عادی در مویرگ‌های عمومی بدن دارای منافذ معمول نبوده و در نتیجه بسیاری از مولکول‌ها و ریزمولکول‌ها توانایی عبور از آن و رسیدن به مایع مغزی نخاعی در مغز را ندارند. در حالی که، به واسطه پروتئین‌های ویژه‌ای که در سطح اندوتلیال این مویرگ‌ها قرار دارند ورود گلوکز به مغز امکان‌پذیر است. همچنین، تبادل گازی (اکسیژن- دی‌اکسیدکربن) بین خون گردش

⁵ Junctional Adhesion Molecule

⁶ Astrocyte

⁷ Pharmaceutical systems

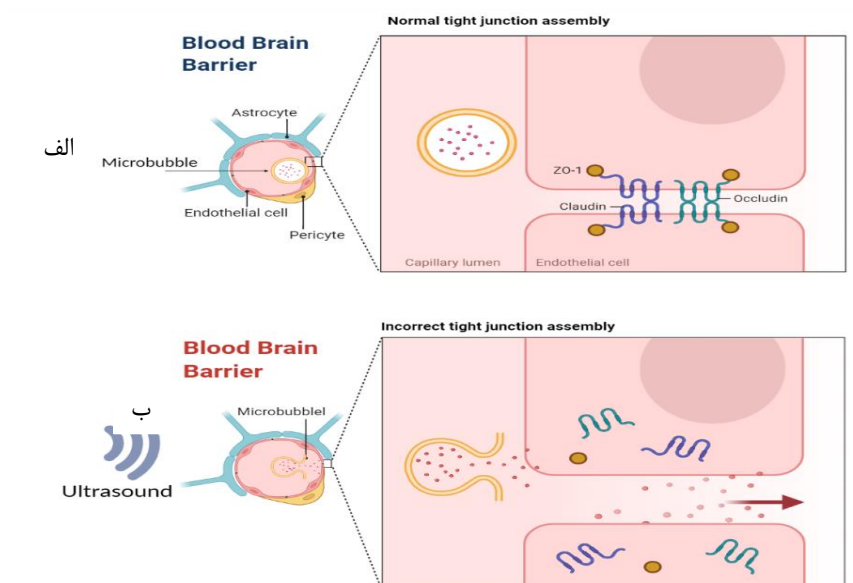
¹ Neurotoxic Plasma Components

² Tight Junctions

³ Claudins

⁴ Occludin

خصوصیات مطلوب دیگری مانند زیست سازگاری بالا، ایمنی‌زایی کم و محافظت مناسب از دارو را نیز دارند [۳۰].



تصویر ۱ تاثیر امواج متمرکز فراصوت بر اتصالات محکم در سد خونی- مغزی. (الف) اتصالات محکم در شرایط عادی مانع از انتقال دارو به مغز می‌شود. (ب) در فناوری امواج متمرکز فراصوت، برهمکنش ریزحباب‌ها و ارتعاشات فراصوت، به صورت موقتی و برگشت‌پذیر اتصالات محکم در سد خونی- مغزی را مختل می‌کند تا به فاکتورهای درمانی اجازه بدهد به مغز نفوذ کنند.



تصویر ۲ شمایی از ریخت شناسی برخی از انواع سامانه‌های ریزساختار برای انتقال دارو با محتوی ترکیبی متفاوت

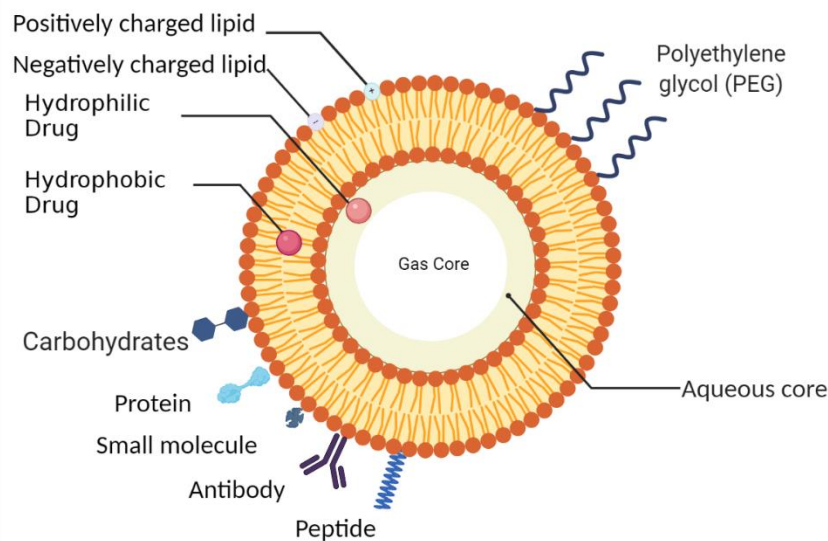
استفاده می‌شود. در این روش می‌توان دارو را با کمک نانوذرات لیپیدی، نانوذرات پلیمری، نانوذرات غیر آلی، نانوذرات لیپیدی جامد و دندریمرها انتقال داد که ایراد آن غیر هدفمند بودن است [۳۲]. یکی دیگر از راهکارهای نوین

دارورسانی از طریق بینی نیز یک راهکار ارزشمند و غیرتهاجمی برای انتقال دارو در بیماری‌های مرتبط با CNS مانند پارکینسون، آلزایمر و تومورهای مغزی است. انواع متفاوتی از نانوذرات برای دارورسانی به مغز از طریق بینی

به دور از عوارض جانبی مرتبط با مصرف بیش از حد داروها است. ویژگی‌های منحصر به فرد امواج متمرکز فرا صوت امکان تصویربرداری، دارورسانی هدفمند و باز شدن سد خونی- مغزی به صورت موقت و برگشت پذیر را فراهم می‌آورد (تصویر ۱- ب). در فناوری امواج متمرکز فراصوت، امواج صوتی از طریق آب یا بافت منتشر شده و در یک منطقه کانونی همگرا می‌شوند در حالی که بافت اطراف نقطه کانونی، نسبتاً بی‌تاثیر می‌ماند. در این روش، ریزحباب‌ها مولفه اصلی در تحویل دارو به مغز هستند. ریزحباب‌ها، حباب‌هایی با قطر بین ۵۰ تا ۵۰۰ نانومتر و حاوی گاز پایدار هستند که توسط یک غشاء متشکل از پروتئین، لیپید یا پلیمر تثبیت می‌شود [۳۴]. بارگذاری دارو در داخل یا بر روی غشاء ریزحباب‌ها با روش‌های مختلفی انجام می‌شود (تصویر ۳).

درمانی، مبتنی بر تحریک الکتریکی فراجمع‌های^۱ است که یک جریان بسیار ضعیف با استفاده از الکترودها از سر عبور می‌کند و عبور این جریان باعث تغییر در فعالیت نوروها می‌شود و می‌تواند از طریق انتقال دارو به واسطه حامل، به واسطه گیرنده یا انتقال فعال از سد خونی-مغزی باشد. این روش تهاجمی، غیر هدفمند و با تغییر ماهیت دارو همراه است. تزریق مستقیم و اختلال اسمتیک در سد خونی-مغزی نمونه‌هایی از روش‌های هدفمند اما تهاجمی هستند [۳۳].

۶- باز شدن سد خونی-مغزی با امواج متمرکز فراصوت
فناوری امواج متمرکز فرا صوت همراه با تزریق ریزحباب‌ها به‌عنوان یک جایگزین امیدوارکننده و غیر تهاجمی در انتقال دارو به مغز با غلبه بر سد خونی-مغزی و همزمان



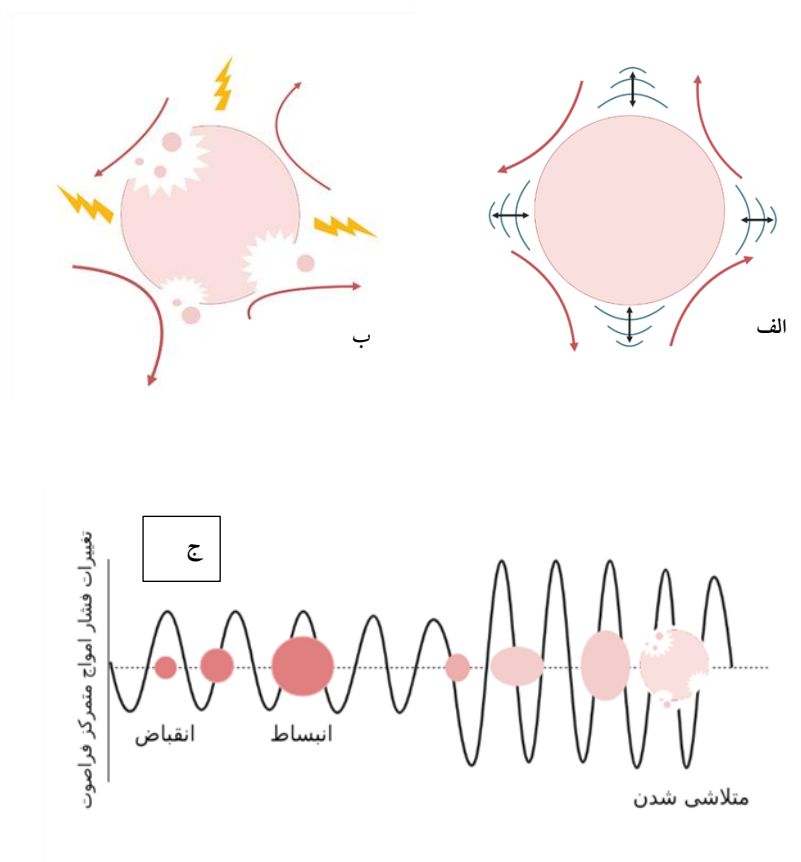
تصویر ۳ نمایش انواع داروهای بارگذاری شده در ریزحباب. ریزحباب‌ها از یک غشاء دو لایه لیپیدی تشکیل شده‌اند که می‌تواند از لیپیدهای کاتیونی، آنیونی یا خنثی و کلسترول تشکیل شده باشد که فاز آبدوست را در بر می‌گیرد و گاز پایدار در مرکز آن قرار می‌گیرد. ترکیبات آبدوست و آبگریز به ترتیب در فاز آبدوست و فضای بین دو لایه غشاء لیپیدی قرار می‌گیرند. پلی اتیلن گلیکول (PEG) و

^۱ Transcranial Direct-Current Stimulation

لیگاندها مانند کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، کوچک مولکول‌ها، آنتی بادی‌ها و پپتیدها از جمله ترکیباتی هستند که می‌توانند بر روی سطح ریزحباب متصل شوند.

داخلی آن‌ها در درون مایعی که اطراف آن‌ها است، به تدریج شروع به کوچک شدن کرده و پس از آن از بین می‌روند. سینتیک انحلال ریزحباب‌ها نسبت به ترکیب لایه لیپیدی مشخص می‌شود. ثبات آن‌ها در رگ‌های خونی با افزایش طول زنجیره هیدروکربن لیپیدهای سازنده افزایش می‌یابد و خصوصیات فیزیکوشیمیایی آن‌ها بهبود می‌یابد. رفتار رزونانس ریزحباب‌ها در درجه اول به اندازه و واکنش آن‌ها به میدان آکوستیک وابسته است و با توجه به ویژگی‌های فراصوت مانند فرکانس و فشار اعمال شده و طول پالس، متفاوت است [۳۵]. نوسان ریزحباب‌ها منجر به افزایش نفوذپذیری عروق می‌شود. ادغام ریزحباب‌ها با احتمال آسیب به بافت اطراف همراه است [۳۶ و ۳۷].

اصلی‌ترین ویژگی ریزحباب‌ها به‌عنوان ناقل دارو، فعالیت رزونانسی آنها هنگام قرار گرفتن در معرض امواج فراصوت است. این ذرات به تغییرات فشار حساس هستند. در حین انتشار امواج متمرکز فراصوت، نیرویی ایجاد می‌شود که باعث انبساط و انقباض و یا فروپاشی ریزحباب‌ها شده که اصطلاحاً به آن حفره‌زایی گفته می‌شود (تصویر ۴). در پدیده حفره‌زایی هنگامی که این ذرات در معرض امواج فراصوت قرار می‌گیرند، حباب‌های ریزی درون غشاء آنها تولید می‌شوند و کم‌کم به تعداد آنها افزوده می‌شود تا جایی که حامل، تحمل افزایش بیشتر فشار داخلی را ندارد و به این ترتیب دارو در محل مطلوب خود رها می‌شود. ریزحباب‌ها، به دلیل انحلال گازهای



تصویر ۴ (الف) حفره زایی پایدار: فرکانس های پایین امواج متمرکز فراصوت موجب نوسان (انقباض و انبساط) ریزحباب شده و این نوسان باعث جابجایی ریزحباب در خون می شود. (ب) حفره زائی گذرا: فشار آکوستیک ناشی از فرکانس های بالای امواج، موجب تولید جریان های ناپایدار و امواج ضربه ای با فشار زیاد می شود. (ج) تاثیر نوسانات فشار امواج فراصوت بر ریز حباب.

موش هایی که به مدت یک هفته پس از آخرین ارتعاش امواج فراصوت زنده مانده اند، نشانگر افزایش عصب زایی است که منجر به بیان فاکتورهای نورون زایی^۳ در مغز، مانند فاکتور نورون زایی مشتق شده از مغز^۴ (BDNF) می شود. همزمان با بیان بیش از حد نشانگرهای التهابی که عمدتاً طی ۲۴ ساعت کاهش می یابد، افزایش بیان ژن های مرتبط با رگ زایی و فعال سازی آستروسیتیک مشاهده می شود [۴۱]. علیرغم نتایج مشاهده در مسیرهای تنظیمی سیتوکین های پیش التهابی، اعمال مکرر ارتعاشات فراصوت، در پروتئین تائو متصل به میکروتوبول، فسفریله شدن اپی توپ آنتی بادی مونوکلونال در فسفو تائو (Thr231) و عامل فعال هسته ای تقویت کننده زنجیره سبک کاپا در مسیر سلول های B فعال شده (Nf-κB)، اثربخش نبوده است. اگرچه فسفوریلاسیون کنترل نشده پروتئین تائو با بیماری آلزایمر مرتبط است، اما فسفوریلاسیون در اپی توپ های خاصی رخ می دهد که بیماری زایی آن اثبات شده است. فسفوریلاسیون تائو در اپی توپ Thr231 به طور همزمان با هر دو فرایند فیزیولوژی یک و پاتولوژی یک همراه است [۴۲]. چندین گزارش در خصوص اینکه آیا راه اندازی مسیر Nf-κB محصول جانبی اعمال ارتعاشات فراصوت است ارائه شده اند. یافته های ضد و نقیض و تفاسیر مبهم حاکی از لزوم توصیف کامل تغییرات مسیرهای زیستی در فناوری امواج فراصوت است.

۸- ارزیابی اثر امواج متمرکز فراصوت در مدل های بیماری پارکینسون

فرکانس های نسبتاً کوتاه منجر به باز شدن موفقیت آمیز سد خونی-مغزی می شود. عملکرد بهینه و نتایج بهتر با توزیع ریزحباب ها با اندازه کوچکتر قابل انتظار است [۳۹ و ۳۸].

زمان بازگشت سد خونی-مغزی باز شده به حال اولیه برای ارزیابی این فناوری، به طور گسترده بررسی شده است. با جایگزینی باز شدن گسترده با باز شدن های چند کاناله کوچک، زمان لازم برای ترمیم سد خونی-مغزی کاهش می یابد [۴۰]. مطالعات در مورد جوندگان و پریمات ها نشان داده است که باز شدن سد خونی-مغزی ناشی از امواج فراصوت در صورت عدم آسیب عروقی به صورت زودگذر و برگشت پذیر است. ترمیم سد خونی-مغزی نه تنها از لحاظ ماکروسکوپی توسط تصویربرداری رزونانس مغناطیسی ارزیابی شده است، بلکه از نظر عصبی به واسطه آزمایش های رفتاری بینایی، شناختی، انگیزشی و عملکرد حرکتی نیز انجام شده است [۴۱].

۷- تاثیر امواج متمرکز فراصوت بر مسیرهای تنظیمی در مغز

تجزیه و تحلیل محتوای mRNA سلول، با اعمال فراصوت شدت بالا^۱ و در دوره زمانی کوتاه مدت، فعال شدن یک مسیر تنظیمی در سیتوکین های پیش التهابی را نشان می دهد. سیتوکین ها به عنوان عامل القا مهاجرت، تکثیر، تمایز و بقای سلول های پیش ساز عصبی منجر به عصب زایی می شود. حضور سلول های برموداکسی اوریدین^۲ مثبت در

⁴ Brain-Derived Neurotrophic Factor

⁵ Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

¹ High-Intensity Ultrasound

² Bromodeoxyuridine

³ Neurotrophic Factors

علیرغم نتایج بسیار مثبتی که از مطالعات پیش بالینی وجود دارد، کارآزمایی بالینی بر روی بیماری پارکینسون با هدف تحویل فاکتورهای محافظت‌کننده عصبی، بهینه سازی دوز مصرفی، توزیع مناسب در مغز و دارورسانی به نقاط عمیق مغز نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. با بهبود توزیع مناسب دارو در ناحیه هدف در مغز و در نتیجه تنظیم دوز دارویی می‌توان فاکتورهای محافظت‌کننده را به‌عنوان گزینه مناسب برای درمان بیماری پارکینسون در نظر گرفت [۵۶]. مطالعات مختلف استفاده همزمان از امواج متمرکز فراصوت و فاکتورهای محافظت‌کننده را بر سیستم دوپامینرژیک اثربخش نشان داده است. به نظر می‌رسد که این روش، مرگ نورونی‌های را در SNc به تاخیر می‌اندازد و با ترمیم، بازیابی یا بهبود ظرفیت مغز منجر به تولید و ترشح دوپامین می‌شود. فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از گلیال^۶ (GDNF) معمولاً اولین انتخاب است، اما نوروتورین^۷ (NTN) و BDNF نیز بررسی شده‌اند. این پروتئین‌ها در رشد، زنده ماندن و تمایز سلول‌های عصبی نابالغ و بالغ موثر هستند و منجر به گسترش شبکه عصبی می‌شوند.

در مطالعه‌ای، کاراکاتسانی و همکاران، آدنو ویروس حامل ژن بیان‌کننده فاکتور GDNF را در جسم مخطط چپ و مغز میانی موش‌های پارکینسونی شده با MPTP القا کردند [۵۷]. پس از القا حامل ویروسی، افزایش بیش از دو برابری (۵۸ درصد) در تراکم پایانه‌های سلول‌های عصبی دوپامینرژیک مشاهده شد. انتشار حامل ویروسی در مغز از طریق باز کردن سد خونی-مغزی ناشی از امواج متمرکز فراصوت انجام شد که با رنگ‌آمیزی ایمونولوژی یک تیروزین هیدروکسیلاز^۸ که نشانگر مخصوص سلول‌های تولیدکننده دوپامین است تایید شد. مطالعات مشابهی در جسم مخطط انجام شده است که طی

تاکنون امواج متمرکز فراصوت در بسیاری از مطالعات در گونه‌های مختلف جانوری مدل بیماری پارکینسون (از جمله خرگوش، موش و پریمات‌ها) مورد مطالعه قرار گرفته است [۴۸-۴۳]. در این مطالعات نشان داد سد خونی-مغزی طی چند ساعت مجدداً به حالت قبل باز می‌گردد و شاخص‌های مربوط به ارتعاش امواج متمرکز فراصوت بر روی نفوذپذیری سد خونی-مغزی و زمان بندی بازگشت به حالت اولیه بین موش‌های تراریخته و وحشی فاقد تفاوت معنادار بوده است. اثربخشی شاخص‌های فراصوت در انتقال ترکیبات با وزن مولکولی مختلف از جمله مواد حاجب^۱، قند، آنتی‌بادی، داروهای شیمی درمانی و فاکتورهای محافظت‌کننده عصبی به پارانشیم مغز نیز بررسی شده است [۵۲-۴۹]. گذشته از تحویل مستقیم دارو، تحویل حامل‌های ویروسی و غیر ویروسی برای افزایش بیان طولانی مدت پروتئین‌های درون‌زا^۲ با استفاده از امواج متمرکز فراصوت نام شده است [۵۴ و ۵۳].

یکی از اهداف مهم مغز برای دارورسانی، توده سیاه^۳ (SNc) است. مدل‌های مبتنی بر استفاده از سموم سلول‌های عصبی دوپامینرژیک (MPTP^۴ و 6-OHDA^۵) از انتخاب‌های مناسب برای مطالعاتی است که برای بررسی عوامل محافظت‌کننده عصبی در SNc انجام می‌شود. گزینه درمانی دیگری که باید در بیماران مبتلا به پارکینسون مورد توجه قرار گیرد، مهار تجمع یافتگی و سمیت آلفا سینوکلئین در مغز است. برای مدل سازی در این حالت، گزینه‌های مختلفی پیش روی ما است: (الف) تلقیح داخل صفاقی فیبریل‌های آلفا سینوکلئین. (ب) موش تراریخته و (ج) مدل‌های حیوانی که در آن‌ها بیش بیان آلفا سینوکلئین با انتقال حامل ویروسی ایجاد می‌شود.

ژن درمانی و اثر امواج متمرکز فراصوت بر سیستم دوپامینرژیک

^۵ 6-hydroxydopamine

^۶ Glial cell-derived neurotrophic factor

^۷ Neurturin

^۸ Tyrosine hydroxylase

^۱ Contrast materials

^۲ Endogenous

^۳ Substantia Nigra pars Compacta

^۴ 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

سلول‌های عصبی در موش های القا شده با 6-OHDA مشاهده شد [۵۹].

۹- تاثیر فاکتورهای محافظت کننده عصبی و امواج متمرکز فراصوت بر سلول‌های دوپامینرژیک

ژن درمانی فرایندی چند مرحله‌ای است که شامل انتقال ژن، بیان ژن، توزیع مناسب فاکتور بیانی و اتصال فاکتور با گیرنده است. این فرایند طولانی اثربخشی محدودی دارد و در نتیجه مطالعات بر روی انتقال مستقیم پروتئین متمرکز است [۸۴]. سامیوتاکی و همکارانش اثربخشی NTN بر روی سیستم ایمنی بدن را با استفاده از امواج متمرکز فراصوت در جسم مخطط و مغز میانی موش نشان داده اند [۴۰]. ناحیه دسترسی در جسم مخطط 0.64 ± 0.07 میلی‌متر مربع و 1.14 ± 0.25 میلی‌متر مربع در مغز میانی است. ارتعاشات امواج فراصوت باعث می‌شود کل ناحیه مغزی تحت درمان، به NTN دسترسی یابد. این در حالی است که در تزریق مستقیم داروها به مغز، ناحیه کوچکتري در مغز تحت تاثیر NTN قرار می‌گیرد [۵۰].

اخیرا تاثیر شدت امواج متمرکز فراصوت در نفوذپذیری سد خونی- مغزی و میزان سطح تیروزین هیدروکسیلاز، بین نیمکره‌های موش‌های مدل پارکینسونی که تزریق یک یا سه گانه NTN را دریافت کردند مقایسه شده است. افزایش بیان تیروزین هیدروکسیلاز در مغز میانی به دنبال تزریق NTN مشاهده شد. با قرارگیری در معرض ارتعاشات امواج متمرکز فراصوت، رنگ‌پذیری سلول‌های عصبی دوپامینرژیک با آنتی‌بادی برعلیه تیروزین هیدروکسیلاز در سطح جسم مخطط در ۲۰ تا ۲۲ درصد از شبکه متراکم دندریت‌ها، دوبرابر شد. این مشاهده ترمیم عصبی سلول‌های از دست رفته را تایید می‌کرد. افزایش قابل توجه دوپامین در مغز میانی قدامی، با تجزیه و تحلیل نتایج حاصل از کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا تایید شد و تاثیر امواج متمرکز فراصوت را برای انتقال موثر دارو

افزایش تراکم پایانه‌های سیناپسی به ۳۰٪ رسیده است. بررسی داده های رفتاری مرتبط با دوپامین، پیشرفت فیزیولوژیکی دارورسانی تسهیل شده توسط امواج متمرکز فراصوت را تایید می‌کند.

در مطالعه‌ای دیگر برای بیان فاکتور GDNF در مدل موش پارکینسونی شده با MPTP، لیپوزوم‌های حامل ژن با استفاده از امواج متمرکز فراصوت به مغز انتقال داده شد. باز شدن سد خونی- مغزی تحت اثر امواج متمرکز فراصوت با تصویربرداری رزونانس مغناطیسی تایید شد. آنالیزهای رفتاری بهبود ناهنجاری‌های حرکتی ناشی از مسیرهای دوپامینرژیک را تایید کرد [۵۸].

در مطالعه‌ی دیگری، از نانوذرات به همراه امواج متمرکز فراصوت برای انتقال ژن GDNF در مغز به صورت تجویز خوراکی در موش‌های پارکینسونی القا شده با 6-OHDA استفاده کردند. پس از یک دوره درمان که حداقل ۱۰ هفته به طول انجامید، این راهکار منجر به دستیابی به سطوح درمانی مرتبط با پروتئین GDNF در جسم مخطط شد. همچنین، سطح دوپامین در جسم مخطط و تراکم آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز در نورون‌های دوپامینرژیک در SNC افزایش یافت و بدون هیچ گونه اثری از سمیت موضعی یا سیستمیک، ناهنجاری‌های رفتاری را بهبود داد [۵۴]. همچنین، بارگذاری ژن GDNF در ریزحباب‌های کاتیونی و انتقال ژن تحت تاثیر امواج متمرکز فراصوت امکان دستیابی به بیان GDNF در سطح بالاتری نسبت به تزریق داخل جمجمه‌ای را فراهم کرد. نقص حرکتی و مرگ سلول‌های عصبی در SNC کاهش و سطح دوپامین در جسم مخطط موش‌های پارکینسونی القا شده با 6-OHDA افزایش یافت. در یک مطالعه مشابه با استفاده از امواج متمرکز فراصوت و ریزحباب‌های الحاق شده به لیپوزوم‌های پلی‌اتیلن گلیکوله شده با هدف انتقال و بیان GDNF به تنهایی یا در ترکیب با NF-κB، کاهش مرگ

چرخش نشان دادند که نشان دهنده بهبود ناحیه آسیب زده در نیمکره تحت درمان است. مطالعات مشابهی با فاکتورهای درمانی غیر از فاکتورهای محافظت‌کننده عصبی با نتایج مشابه اتخاذ شده است. به عنوان مثال، تحویل فاکتور هسته‌ای E2^۱ با امواج متمرکز فراصوت و ریزحباب‌ها به SNC موش‌های القا شده با 6-OHDA منجر به کاهش سطح گونه‌های فعال اکسیژن^۲ می‌شود و از این طریق از سلول‌های عصبی دو پامینرژیک محافظت می‌شود [۶۲].

بررسی مطالعات، کارآمدی امواج متمرکز فراصوت برای تحویل مستقیم پروتئین، در تنظیم عملکرد عصبی را نشان داده است. با این حال، گذار از مطالعات پیش بالینی به مرحله بالینی مستلزم اقداماتی است که به طور قابل توجه باعث بهبود یکپارچگی عصبی در مسیر جسم سیاه-جسم مختلط^۳ شود. ژن درمانی به عنوان یک راهکار، امکان دارورسانی عوامل محافظت‌کننده عصبی با یک جلسه سونوگرافی (فراصوت درمانی) را فراهم می‌کند.

۱۱- تاثیر امواج متمرکز فراصوت در برهمکنش با

تجمعات آلفا سینوکلئین

چندین مطالعه، اثربخشی هدف قرار دادن تجمعات آلفا سینوکلئین با استفاده از امواج متمرکز فراصوت، در مدل‌های حیوانی را نشان داده است [۶۷-۶۵]. همچنین، اثرگذاری امواج متمرکز فراصوت به تنهایی و در صورت عدم دارورسانی، برای بازشدن سد خونی- مغزی و پاکسازی پلاک‌های بتا آمیلوئید یا تائو بررسی شده است [۶۳، ۶۴، ۸۵]. از طرف دیگر امواج متمرکز فراصوت باعث انتقال موثر آنتی‌بادی و افزایش پاکسازی تجمعات پروتئینی می‌شود [۶۳]. در مطالعه‌ای، باز شدن سد خونی- مغزی با استفاده از امواج متمرکز فراصوت در بیماران مبتلا به آلزایمر که در مرحله متوسط پیشرفت بیماری خود بودند، انجام شد [۶۶]. در تمام این بیماران سد خونی-

برای دستیابی به بهبود عملکرد مغز در مدل موش پارکینسونی ثابت کرد [۵۷].

۱۰- تاثیر امواج فراصوت در بهبود عملکرد سایر روش

های دارورسانی

یکی دیگر از روش‌های غیرتهاجمی دارورسانی که در مدل‌های حیوانی و آزمایش‌های پیش بالینی ارزیابی شده است، دارورسانی از طریق بینی است که از طریق اپیتلیوم بویایی منجر به دسترسی به CNS و باز شدن سد خونی- مغزی می‌شود [۳۴]. مهمترین مشکل در انتقال دارو از طریق بینی، بازدهی پایین دارورسانی است. استفاده از امواج متمرکز فراصوت کارایی این روش را بهبود می‌بخشد. چن و همکارانش انتقال BDNF از طریق بینی به جسم مختلط سمت چپ موش‌های نوع وحشی که در معرض ارتعاشات امواج فراصوت قرار گرفتند را بررسی کردند. یافته‌های ایمونوهیستوشیمی نشان داد انتقال BDNF به جسم مختلط سمت چپ که در معرض امواج متمرکز فراصوت قرار گرفته بود در مقایسه با طرف مقابل افزایش یافته است. این نتایج نشان می‌دهد دارورسانی از طریق بینی تحت تاثیر امواج متمرکز فراصوت جایگزینی مناسب برای دارورسانی وریدی است، به خصوص هنگامی که میزان دوز دارو به صورت خوراکی با ید به صورت کنترل شده باشد [۶۰]. جی و همکارانش، تاثیر فاکتور درمانی BDNF و امواج متمرکز فراصوت در موش‌های مدل پارکینسونی شده با القا MPTP را بررسی کردند که افزایش طولانی مدت سطح دوپامین را نشان داد [۶۱]. در مطالعه‌ای دیگر ارزیابی ایمونوهیستوشیمی تیروزین هیدروکسیلاز نشان داد؛ چگالی سلول‌های عصبی در مغز میانی قدامی تا ۱۳ درصد و چگالی نورون‌های دوپا مینرژیک در جسم مختلط تا ۲۰ درصد افزایش یافته است. موش‌های تحت درمان پس از تزریق آمفتامین در تست دایره باز، ترجیحات حرکتی قابل توجهی مطابق با جهت

³ Nigrostriata

¹ Nuclear factor-erythroid 2 related factor 2

² Reactive oxygen species ROS

می‌دهد که امواج متمرکز فراصوت می‌تواند حامل‌های ویروسی را به ناحیه مورد نظر برساند و آلفا ساینوکلتین را در نواحی مختلف مغزی هدف قرار دهد. این روش درمانی می‌تواند روند پیشرفت تشکیل لوئی بادی در بیماران مبتلا به پارکینسون را به تاخیر اندازد، و در نتیجه به بهبودی کامل بیماری منجر شود.

۱۲- محدودیت‌ها

کاربرد پزشکی امواج متمرکز فراصوت با شدت بالا برای درمان بیماری‌های مغزی به دلیل تغییرات فاز و دامنه که به واسطه ناهمگونی‌های استخوان‌های جمجمه القاء می‌شود، بسیار محدود مانده است. عدم انطباق نتایج آسیب شناسی ناشی از پروتکل‌های مختلف فراصوت تاکید بر ضرورت ایجاد روش‌های استاندارد برای نظارت صحیح بر الگوهای فراصوت دارد. علاوه بر پارامترهای امواج فراصوت، دوز و توزیع ریزحباب‌ها نیز باید به طور کامل مشخص شود. همچنین، بررسی حساسیت ساختار مغز به سونوگرافی هنگام دارورسانی بسیار مهم است. با توجه به اینکه تاکنون فقط GDNF در چندین مطالعه مستقل مورد آزمایش قرار گرفته است، مطالعات بیشتری لازم است تا اثرات آنتی‌بادی‌ها و سایر داروها مانند ترکیبات ضد التهابی یا فاکتورهای تنظیم‌کننده بیان ژن‌ها و آنزیم‌های مربوط به بیماری پارکینسون مانند گلوکزوسرویدیداز همراه با امواج متمرکز فراصوت بر روی مغز بررسی شود. در حال حاضر هیچکدام از مدل‌های حیوانی پارکینسون، همه علائم آسیب شناسی مشاهده شده در بیماری پارکینسون (مانند فقدان لوئی‌بادی در مدل‌های القا شده با تزریق سموم؛ یا عدم تخریب عصبی گسترده در مدل‌هایی که با القا آلفاساینوکلتین ایجاد می‌شوند) را نشان نمی‌دهد [۷۶]. تاکنون مطالعاتی با هدف کاهش بیان آلفاساینوکلتین تحت تاثیر امواج متمرکز فراصوت در صورت وجود محافظت عصبی انجام نشده است.

مغزی به صورت برگشت‌پذیر و تکرارپذیر باز شد. با اینحال، با وجود نتایج اولیه دلگرم‌کننده در بیماری آلزایمر، تا به امروز درمان مبتنی بر امواج متمرکز فراصوت در برابر تجمعات غیرطبیعی آلفاساینوکلتین در بیماری پارکینسون ارائه نشده است و تاکنون فقط چند مطالعه پیش‌بالینی انجام شده است و همه آن‌ها با نتایج مثبت همراه بوده‌اند.

در یک مطالعه در سطح سلولی نشان داده شد؛ امواج متمرکز فراصوت باعث کاهش تجمعات آلفا ساینوکلتین با کاهش ضریب گونه‌های اکسیژن فعال در میتوکندری سلول‌های PC12 تحت اثر MPP¹ می‌شود [۶۷]. ژانگ و همکارانش مطالعه‌ای را بر روی موش‌های تراریخته A53T انجام دادند که بیان‌کننده آلفاساینوکلتین انسانی بودند. موش‌هایی که ۳ بار در معرض امواج متمرکز فراصوت همراه با تزریق یک آنتی‌بادی ضد آلفاساینوکلتین قرار گرفتند، یک ماه پس از پایان دارورسانی کاهش ۱٫۵ برابری در میزان تجمعات آلفاساینوکلتین در نیمکره تحت درمان را نشان دادند. این یافته‌ها اثربخشی این روش در پاکسازی تجمعات غیرطبیعی پروتئینی در مغز را نشان می‌دهد [۶۸].

در مطالعه‌ای دیگر، موش‌های تراریخته که بیان‌کننده آلفاساینوکلتین نوع طبیعی انسانی بودند، به صورت کانونی در مناطق مختلف مغز که مستعد تجمع آلفا ساینوکلتین هستند (هیپوکامپ، SNC، لوب بویایی و هسته حرکتی پشتی) تحت تاثیر ارتعاشات فراصوت قرار گرفتند و با تزریق داخل وریدی ریزحباب‌های محتوی حامل آدنو ویروس که حامل یک shRNA بودند، آلفا ساینوکلتین را هدف قرار دادند [۶۹]. یک ماه پس از درمان، مطالعات ایمونوهیستوشیمی کاهش میزان آلفاساینوکلتین را نشان داد، در حالی که سایر نشانگرهای عصبی مانند سیناپتوفیزین یا تیروزین هیدروکسیلاز بدون تغییر بودند و مرگ سلولی و فعال‌سازی گلیال در سطح پایه باقی ماند. این نتایج نشان

¹ 1-methyl-4-phenylpyridinium

مدل‌های حیوانی مربوطه می‌توانند به طور چشمگیری در انتقال این فناوری به مرحله بالینی و موفقیت این روش درمانی موثر باشند [۷۳-۷۰].

نتیجه‌گیری

استفاده از امواج متمرکز فراصوت برای ایجاد اختلال در اتصالات محکم سد خونی- مغزی و باز کردن آن به صورت کانونی و موقتی و تسهیل ورود ترکیبات مختلف مانند فاکتورهای نورون‌زایی، داروهای ضد التهابی و یا آنتی بادی‌ها نه تنها به عنوان عامل موثر در کاهش علائم و عوارض بیماری، بلکه یک گزینه درمانی بسیار امیدوارکننده برای درمان پارکینسون و حتی سایر بیماری‌های عصبی، از جمله آلزایمر یا اسکروز جانبی باشد [۵۳ و ۵۲]. به طور خلاصه روش‌های مبتنی بر امواج متمرکز فراصوت دارای توان بالقوه زیادی برای درمان پارکینسون است، اما نیاز به تحقیقات تجربی بیشتر برای مطالعه بهتر دامنه قابلیت‌های آن و همچنین بهینه‌سازی پارامترهای مورد نظر دارد.

منابع

- [1] Gorick CM, Breza VR, Nowak KM, Cheng VWT, Fisher DG, Debski AC, Hoch MR, Demir ZEF, Tran NM, Schwartz MR, Sheybani ND, Price RJ. Applications of focused ultrasound-mediated blood-brain barrier opening. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022 Dec; 191:114583.
- [2] Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18:101-113.
- [3] Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Res Rev.* 2014 Mar; 14:100:19-30.
- [5] Wegrzynowicz M, BarCalo' L. et al. The rescue of dopamine neuron dysfunction and death in a new Parkinson's disease model. *Acta Neuropathol.* 2019;138: 575-595.
- [6] Somayaji M, Cataldi S, Choi S, Et al. A dual role for α -synuclein in facilitation and depression of dopamine release from substantia nigra neurons in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2020; 117 (51): 32701-32710
- [7] Chang KH, Chen CM. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Antioxidants.* 2020; 9(7):597.

گزینه‌های امیدوارکننده زیادی مانند تیمار با GDNF و تعدیل‌کننده‌های گلوکز و سربودیداز، شلاته‌کننده‌های آهن، آنتی‌بادی‌های ضد آلفاسینوکلئین یا داروهای ضد التهابی را می‌توان در بررسی‌های همراه با امواج متمرکز فراصوت در تسهیل دارورسانی استفاده کرد [۷۷]. در خصوص ژن درمانی ضرورت انجام آزمایش‌های بیشتر وجود دارد؛ به عنوان مثال، کارآزمایی‌های بالینی اخیر شامل تزریق‌های تهاجمی به قسمت خارجی و تیره‌تر هسته عدسی شکل مغز نشان داده‌است دارورسانی آدنووایروس حامل ژن بیان‌کننده آنزیم آروماتیک ال آمینو دکربوکسیلاز منجر به بهبود عملکرد حرکتی می‌شود [۷۸]، در حالی که آدنووایروس حامل ژن فاکتور GDNF این هدف را برآورده نمی‌کند و مزایای بالینی را ارائه نمی‌دهد [۷۹]. اگر حامل‌های ویروسی به صورت کانونی با امواج متمرکز فراصوت تحویل داده شوند، این رویکردها می‌تواند در بیماران مبتلا به پارکینسون موثرتر باشد. در نهایت با بکارگیری این فناوری در درمان بیماری پارکینسون در سطح بالینی، چند سوال مهم حل نشده باقی می‌ماند. این موارد شامل تعریف مناطقی از مغز که باید مورد هدف قرار بگیرند، دفعات تکرار این روش در بیماران و مدت زمان انجام روند دارورسانی است تا اثر قابل توجهی در برابر فرایندهای عصبی داشته باشد. موضوع اساسی دیگر تعامل بین افزایش نفوذپذیری در سد خونی- مغزی در SNC و جسم مخطط در بیماران مبتلا به پارکینسون با استفاده از امواج متمرکز فراصوت است [۸۳-۸۰]. با این حال، دارورسانی، فاکتورهای محافظت‌کننده عصبی را به صورت موضعی و به میزان کافی در معرض سلول‌های عصبی مغز قرار می‌دهد. مطالعات، نتایج امیدوارکننده‌ای را در مورد کاربرد احتمالی این فناوری برای بیماری پارکینسون نشان می‌دهد. با این حال، قبل از استفاده از این روش در مرحله بالینی، شواهد تجربی بیشتری مورد نیاز است. بسیاری از مطالعات با بررسی این محدوده از جمله

- [23] Versluis M, Stride E, Lajoinie G, Dollet B. Ultrasound Contrast Agent Modeling: A Review. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2020;46(9): 2117-2144.
- [24] Omata D, Unga J, Suzuki R, Maruyama K. Lipid-based microbubbles and ultrasound for therapeutic application. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;154-155:236-244.
- [25] Endo-Takahashi Y, Negishi Y. Microbubbles and Nanobubbles with Ultrasound for Systemic Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2020;12(10):964.
- [26] Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Harb Perspect Biol*. 2015;7(1): a020412.
- [27] He Q, Liu J, Liang J, et al. Towards improvements for penetrating the blood-brain barrier—recent progress from a material and pharmaceutical perspective. *Cells*. 2018; 7:24.
- [28] Pardridge WM. Blood-brain barrier drug targeting: the future of brain drug development. *Mol Interv*. 2003; 3:90–105.
- [29] Haumann R, Videira JC, Kaspers GJL. et al. Overview of Current Drug Delivery Methods Across the Blood-Brain Barrier for the Treatment of Primary Brain Tumors. *CNS Drugs*. 2020. 34, 1121–113.
- [30] Aliakbari F, Mohammad-Beigi H, Abbasi S, Rezaei-Ghaleh N, Lermyte F, Parsafar S, et al. Multiple Protective Roles of Nanoliposome-Incorporated Baicalein against Alpha-Synuclein Aggregates. *Adv Funct Mater*. 2020.
- [31] Gul S, Khan SB, Rehman IU, Khan MA, & Khan MI. A Comprehensive Review of Magnetic Nanomaterials Modern Day Theranostics. *Frontiers in Materials*. 2019. 6.
- [32] Ansari MA, Chung IM, Rajakumar G, Alzohairy MA, Alomary MN, Thiruvengadam M, Pottoo FH, Ahmad N. Current Nanoparticle Approaches in Nose to Brain Drug Delivery and Anticancer Therapy - A Review. *Curr Pharm Des*. 2020;26(11):1128-1137.
- [33] Spencer BJ, Verma IM. Targeted delivery of proteins across the blood-brain barrier. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104:7594–7599.
- [34] Stockwell J, Abdi N, Lu X, et al. Novel central nervous system drug delivery systems. *Chem Biol Drug Des*. 2014; 83:507–520.
- [35] Ferrara K, Pollard R, Borden M. Ultrasound microbubble contrast agents: fundamentals and application to gene and drug delivery. *Annu Rev Biomed Eng*. 2006; 9:415–447.
- [36] Qin S, Ferrara KW. Acoustic response of compliant microvessels containing ultrasound contrast agents. *PhysMed Biol*. 2006; 51:5065–5088.
- [37] Tung YS, Choi JJ, Baseri B, Konofagou EE. Identifying the inertial cavitation threshold and skull effects in a vessel phantom using focused ultrasound
- [8] Meade RM, Fairlie DP & Mason JM. Alpha-synuclein structure and Parkinson's disease – lessons and emerging principles. *Mol Neurodegeneration*. 2019;14: 29.
- [9] Venda LL, Cragg SJ, Buchman VL, Wade-Martins R. α -Synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 2010;33(12):559-68.
- [10] Selvaraj S, Piramanayagam S, Impact of gene mutation in the development of Parkinson's disease, *Genes & Diseases*, 2019; 6(2): 120-128,
- [11] Del Rey NL-G, Quiroga-Varela A, Garbayo E, et al. Advances in Parkinson's disease: 200 years later. *Front Neuroanat*. 2018; 12:113
- [12] Baker KG, Robertson VJ, Duck FA. A review of therapeutic ultrasound: biophysical effects. *Phys Ther*. 2001;81:1351–1358.
- [13] Miller DL, Smith NB, Bailey MR, Czarnota GJ, Hynynen K, Makin IR; Overview of therapeutic ultrasound applications and safety considerations. *J Ultrasound Med*. 2012 Apr;31(4):623-34.
- [14] Eisenmenger W. The mechanisms of stone fragmentation in ESWL. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27:683–93.
- [15] Zhang C, Xie Y, Luo X, Ji Q, Lu C, He C, Wang P. Effects of therapeutic ultrasound on pain, physical functions and safety outcomes in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2016 Oct;30(10):960-971.
- [16] Wang S, Zderic V, Frenkel V. Extracorporeal, low-energy focused ultrasound for noninvasive and nondestructive targeted hyperthermia. *Future Oncol*. 2010 Sep;6(9):1497-511.
- [17] Uchida T, Nakano M, Hongo S, Shoji S, Nagata Y, Satoh T, Baba S, Usui Y, Terachi T. High-intensity focused ultrasound therapy for prostate cancer. *Int J Urol*. 2012 Mar;19(3):187-201.
- [18] Zhou YF. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. *World J Clin Oncol*. 2011 Jan 10;2(1):8-27.
- [19] Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, Frysinger RC, Sperling SA, Wylie S, Monteith SJ, Druzgal J, Shah BB, Harrison M, Wintermark M. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*. 2013 Aug 15;369(7):640-8.
- [20] Wang S, Frenkel V, Zderic V. Optimization of pulsed focused ultrasound exposures for hyperthermia applications. *J Acoust Soc Am*. 2011 Jul;130(1):599-609.
- [21] Arthur RM, Straube WL, Trobaugh JW, Moros EG. Non-invasive estimation of hyperthermia temperatures with ultrasound. *Int J Hyperthermia*. 2005 Sep;21(6):589-600.
- [22] Thanou M, Gedroyc W. MRI-Guided Focused Ultrasound as a New Method of Drug Delivery. *J Drug Deliv*. 2013;2013:616197.

- brain-derived neurotrophic factor. *Sci Rep*. 2016; 6:28599.
- [51] Jordão JF, Thévenot E, Markham-Coultes K, et al. Amyloid- β plaque reduction, endogenous antibody delivery and glial activation by braintargeted, transcranial focused ultrasound. *ExpNeurol*. 2013; 248:16–29.
- [52] Park J, Aryal M, Vykhodtseva N, et al. Evaluation of permeability, doxorubicin delivery, and drug retention in a rat brain tumor model after ultrasound-induced blood-tumor barrier disruption. *J Control Release*. 2017; 250:77–85.
- [53] Fan C-H, Ting C-Y, Lin C, et al. Noninvasive, targeted and nonviral ultrasound-mediated GDNF-plasmid delivery for treatment of Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2016; 6:19579.
- [54] Mead BP, Kim N, MillerGW, et al. Novel focused ultrasound gene therapy approach noninvasively restores dopaminergic neuron function in a rat Parkinson's disease model. *Nano Lett*. 2017; 17:3533–3542.
- [55] Blesa J, Przedborski S. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat*. 2014; 8:155.
- [56] Samiotaki G, Karakatsani ME, Buch A, et al. Pharmacokinetic analysis and drug delivery efficiency of the focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening in non-human primates. *Magn Reson Imaging*. 2017; 37:273–281.
- [57] Karakatsani ME, Wang S, Samiotaki G, et al. Amelioration of the nigrostriatal pathway facilitated by ultrasound-mediated neurotrophic delivery in early Parkinson's disease. *J Control Release*. 2019; 303:289-301
- [58] LinC-Y, HsiehH-Y, ChenC-M, et al. Non-invasive, neuron-specific gene therapy by focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening in Parkinson's diseasemousemodel. *J Control Release*. 2016; 235:72–81.
- [59] Fan C-H, Lin C-Y, Liu H-L, Yeh C-K. Ultrasound targeted CNS gene delivery for Parkinson's disease treatment. *J Control Release*. 2017; 261:246–262.
- [60] Chen H, Yang GZX, Getachew H, et al. Focused ultrasondenanced intranasal brain delivery of brain-derived neurotrophic factor. *Sci Rep*. 2016; 6:28599.
- [61] Ji R, Konofagou E. Determining a cavitation threshold for focused ultrasound enhanced intranasal drug delivery. 2017 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS), Washington, DC, 2017, pp. 1– 1.
- [62] Long L, Cai X, Guo R, et al. Treatment of Parkinson's disease in rats by Nrf2 transfection using MRI-guided focused ultrasound delivery of nanomicrobubbles. *BiochemBiophysRes Commun*. 2017; 482:75–80.
- and microbubbles. *UltrasoundMed Biol*. 2010; 36:840–852.
- [38] Song KH, Harvey BK, Borden MA. State-of-the-art of microbubbleassisted blood-brain barrier disruption. *Theranostics*. 2018; 8:4393–4408.
- [39] Samiotaki G, Konofagou EE. Dependence of the reversibility of focused-length in vivo. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2013;60(11):2257–2265.
- [40] Samiotaki G, Acosta C, Wang S, Konofagou EE. Enhanced delivery and bioactivity of the neurturin neurotrophic factor through focused ultrasound-mediated blood–brain barrier opening in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35:611–22.
- [41] McMahon D, Bendayan R, Hynynen K. Acute effects of focused ultrasound-induced increases in blood-brain barrier permeability on rat microvascular transcriptome. *Sci Rep*. 2017; 7:45657.
- [42] Simic G, Babic Leko M, Wray S, et al. Tau protein hyperphosphorylation and aggregation in Alzheimer's disease and other tauopathies, and possible neuroprotective strategies. *Biomolecules*. 2016;6(1):6.
- [43] Hynynen K, McDannold N, Sheikov NA, et al. Local and reversible blood-brain barrier disruption by noninvasive focused ultrasound at frequencies suitable for trans-skull sonications. *Neuroimage*. 2005; 24(1):12–20.
- [44] McDannold N, Vykhodtseva N, Raymond S, et al. MRI-guided targeted blood-brain barrier disruption with focused ultrasound: histological findings in rabbits. *Ultrasound Med Biol*. 2005;31(11):1527–1537.
- [45] Choi JJ, Pernot M, Small SA, Konofagou EE. Noninvasive, transcranial and localized opening of the blood-brain barrier using focused ultrasound in mice. *UltrasoundMed Biol*. 2007;33(1):95–104.
- [46] O'Reilly MA, Waspe AC, Chopra R, Hynynen K. MRI-guided disruption of the blood-brain barrier using transcranial focused ultrasound in a rat model. *J Vis Exp*. 2012.
- [47] Marquet F, Tung Y-S, Teichert T, et al. Noninvasive, transient and selective blood-brain barrier opening in non-human primates in vivo. *PLoS ONE*. 2011;6: e22598.
- [48] DownsME, Buch A, KarakatsaniME, et al. Blood-brain barrier opening in behaving non-human primates via focused ultrasound with systemically administeredmicrobubbles. *Sci Rep*. 2015; 5:15076.
- [49] Samiotaki G, Vlachos F, Tung YS, Konofagou EE. A quantitative pressure and microbubble-size dependence study of focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening reversibility in vivo using MRI. *Magn Reson Med*. 2012; 67:769–777.
- [50] Chen H, Yang GZX, Getachew H, et al. Focused ultrasondenanced intranasal brain delivery of

- barrier opening reduces phosphorylated tau from the rTg4510 mouse model. *Theranostics*. 2019;9(18):5396
- [76] Trigo-Damas I, Del Rey NL-G, Blesa J. Novel models for Parkinson's disease and their impact on future drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2018; 13:229–239.
- [77] Elkouzi A, Vedam-Mai V, Eisinger RS, Okun MS. Emerging therapies in Parkinson disease—repurposed drugs and new approaches. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15:204–223.
- [78] Kojima K, Nakajima T, Taga N, et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain*. 2019; 142:322–333.
- [79] Whone A, Luz M, Boca M, et al. Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. *Brain*. 2019; 142:512–525.
- [80] Brochard V, Combadière B, Prigent A, et al. Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *J Clin Invest*. 2009; 119:182–192.
- [81] Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JCH, et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol*. 2005; 57:176–179.
- [82] Pisani V, Stefani A, Pierantozzi M, et al. Increased blood-cerebrospinal fluid transfer of albumin in advanced Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*. 2012;9(1):670.
- [83] Gray MT, Woulfe JM. Striatal blood-brain barrier permeability in Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35:747–750.
- [84] Sharma AR, Kundu SK, Nam JS, Sharma G, Priya Doss CG, Lee SS, Chakraborty C. Next generation delivery system for proteins and genes of therapeutic purpose: why and how? *Biomed Res Int*. 2014; 2014:327950.
- [85] Poon C, Pellow C, Hynynen K. Neutrophil recruitment and leukocyte response following focused ultrasound and microbubble mediated blood-brain barrier treatments. *Theranostics*. 2021 Jan 1;11(4):1655-1671.
- [86] Harary M, Segar DJ, Huang KT, Tafel IJ, Valdes PA, Cosgrove GR. Focused ultrasound in neurosurgery: a historical perspective. *Neurosurg Focus*. 2018 Feb;44(2):E2.
- [87] Izadifar Z, Izadifar Z, Chapman D, Babyn P. An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications. *J Clin Med*. 2020 Feb 7;9(2):460.
- [63] Nisbet RM, Van der Jeugd A, Leinenga G, et al. Combined effects of scanning ultrasound and a tau-specific single chain antibody in a tau transgenic mouse model. *Brain*. 2017; 140:1220–1230.
- [64] Leinenga G, Gotz J, Götz J. Scanning ultrasound removes amyloid and restores memory in an Alzheimer's disease mouse model. *Sci Transl Med*. 2015;7(278):278ra33–278ra33.
- [65] Alecou T, Giannakou M, Damianou C. Amyloid β plaque reduction with antibodies crossing the blood-brain barrier, which was opened in 3 sessions of focused ultrasound in a rabbit model. *J Ultrasound Med*. 2017; 36:2257–2270.
- [66] Lipsman N, Meng Y, Bethune AJ, et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound. *Nat Commun*. 2018; 9:2336.
- [67] Karmacharya MB, Hada B, Park SR, Choi BH. Low-intensity ultrasound decreases α -synuclein aggregation via attenuation of mitochondrial reactive oxygen species in MPP (+)-treated PC12 cells. *Mol Neurobiol*. 2017; 54:6235–6244.
- [68] Zhang H, Sierra C, Kwon N, et al. Focused-ultrasound Mediated Anti-Alpha-Synuclein Antibody Delivery for the Treatment of Parkinson's Disease. *IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, 2018, pp. 1–4.
- [69] Xhima K, Nabbouh F, Hynynen K, et al. Noninvasive delivery of an α -synuclein gene silencing vector with magnetic resonance-guided focused ultrasound. *Mov Disord*. 2018; 33:1567–1579.
- [70] Bond AE, Shah BB, Elias WJ. Assessing tremor and adverse events in patients with tremor-dominant Parkinson disease undergoing focused ultrasound thalamotomy—reply. *JAMA Neurol*. 2018; 75:633.
- [71] Martinez-Fernandez R, Rodriguez-Rojas R, Del Alamo M, et al. Focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease: a pilot study. *Lancet Neurol*. 2018; 17:54–63.
- [72] Jung NY, Park CK, Kim M, et al. The efficacy and limits of magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: a phase I clinical trial. *J Neurosurg*. 2018;2.
- [73] Moosa S, Martinez-Fernandez R, Elias WJ, Del Alamo M, Eisenberg HM, Fishman PS. The role of high-intensity focused ultrasound as a symptomatic treatment for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019 Jul 10. [Epub ahead of print] Review.
- [74] Leinenga G, Langton C, Nisbet R, Götz J. Ultrasound treatment of neurological diseases—current and emerging applications. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12:161–174.
- [75] Karakatsani ME, Kugelman T, Ji R, et al. Unilateral focused ultrasound-induced blood-brain

Induction of Permeability in the Blood-Brain Barrier Using Focused Ultrasound to Increase the Effect of Neuroprotective Agents on Parkinson's Disease

Narges Nasrollahi Boroujeni^{1,2}, Farhang Ali Akbari^{1,3}, Dina Morshedi¹

¹ Bioprocess Engineering Research Group, Department of Industrial and Environmental Biotechnology, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran.

² Department of Biomedicine and Prevention, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy.

³ Molecular Medicine Research Group, Robarts Research Institute, Schulich School of Medicine and Dentistry, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada.

morshedi@nigeb.ac.ir

Receipt: 2021/08/31

Accepted: 2023/02/25

Abstract:

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease and the prevalence of it has increased worldwide. PD primarily causes severe damage to degenerative loss of midbrain dopaminergic neurons (DN) in the substantia nigra which involves in the movement control. The synaptic terminals of DNs are mainly destroyed in the posterior putamen. PD is also characterized by the accumulation of misfolded and amyloid α -synuclein into proteinous inclusions named Lewy bodies. Unfortunately, so far there is no effective treatment for PD and approved medications for PD can only help to slow down clinical progression, control motor and non-motor symptoms. So, research into new and improved treatments is vital. Currently, the approved medications just induce the release of dopamine and prevent the release of acetylcholine from nerve terminals of caudate cholinergic interneurons and it is necessary to provide more effective treatment methods that improve Parkinson's patients in the early stages of the disease. Significant progress has been achieved in the development of drugs that can reduce neuronal cell death and lead up to neuroprotection, however targeting delivery of drugs to improve the pharmaceutical effects of drugs is remained as a challenge. Therefore, there is a pressing demand to find practical strategies for delivering these pharmaceuticals *in vivo* through the BBB without disrupting the brain's functions. In this regard, Focused ultrasound (FUS) technology eliminates the need for brain surgery and temporarily opens the blood-brain barrier to allow drugs to pass through. In this review, the application of FUS as a new drug delivery application in the PD models and the potential clinical application of neuroprotective agents are provided briefly.

Keywords: Parkinson's disease; alpha-synuclein; blood-brain barrier; focused ultrasound; neuroprotective factors