

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
 【部門区分】第 1 部門第 2 区分
 【発行日】平成30年4月5日(2018.4.5)

【公表番号】特表2016-515866(P2016-515866A)
 【公表日】平成28年6月2日(2016.6.2)
 【年通号数】公開・登録公報2016-034
 【出願番号】特願2016-501720(P2016-501720)
 【国際特許分類】

A 6 1 M 37/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 M 37/00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成30年2月23日(2018.2.23)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の脳内の脳室への薬物の送達のための装置であって、

前記装置は、

可撓性送達部材であって、前記送達部材は、近位端と、遠位端と、前記送達部材を通した固形薬物要素の前進のための管腔とを有し、前記薬物要素は、少なくとも 1 つの薬剤を含み、前記送達部材は、前記脳の外側の部位から前記脳の選択された脳室の中へ前進させられるように構成される、送達部材と、

前記送達部材の前記遠位端に連結される拡散チャンバであって、前記拡散チャンバは、壁と、前記薬物要素を受容するための内部容積と、脳脊髄液（C S F）が前記チャンバに進入することおよび前記チャンバから退出することを可能にする前記壁の中に位置付けられる少なくとも 1 つの拡散区分とを有する、拡散チャンバと

を備え、

i）前記拡散チャンバの内部容積は、前記送達部材から受容される薬物要素を保持し、

i i）前記拡散チャンバは、少なくとも 1 つの開口部を含み、前記少なくとも 1 つの開口部は、C S F 流体が前記チャンバに進入して前記内部容積内で流体に前記薬物要素を溶解させて薬液を形成することを可能にするように構成されており、

使用中に、薬剤が、前記薬液から、前記少なくとも 1 つの拡散区分を通して、前記脳の前記選択された脳室内の C S F へ拡散し、

前記拡散チャンバおよび前記送達部材は、前記脳の前記脳室の中への前記装置の前進中に、前記装置が前記選択された脳室の形状に適合することを可能にするように前記拡散チャンバが最大約 30° 屈曲できるように構成された可撓性を有する、装置。

【請求項 2】

前記拡散チャンバおよび前記送達部材は、前記脳の中への前記装置の前進中に、前記装置が、脳への有意な生理学的効果を引き起こすために十分に前記脳の脳室壁を変形させることのないように構成された可撓性を有する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記拡散チャンバは、前記脳室壁を約 3 mm 以下変形させる、請求項 1 または 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記拡散チャンバは、約 20 mmHg 以下の圧力を前記脳室壁に印加する、請求項 1 または 2 に記載の装置。

【請求項 5】

前記生理学的効果は、CSF 産生の減少、神経学的効果、意識消失、疼痛またはしびれ、あるいは心拍数の変化のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 6】

前記薬物要素をさらに備え、前記薬物要素は、ペレット形状を有する、請求項 1 または 2 に記載の装置。

【請求項 7】

前記薬物要素をさらに備え、前記薬物要素は、てんかんの治療のための薬剤を含み、任意選択的に、前記薬剤がフロセミドを含む、請求項 1 または 2 に記載の装置。

【請求項 8】

前記拡散チャンバは、前記チャンバの近位部分に位置付けられる隔膜弁を含み、前記隔膜弁は、前記拡散チャンバの中への前記薬物要素の前進を可能にし、次いで、閉鎖して前記拡散チャンバと前記可撓性部材との間に流体シールを提供するように構成される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの拡散区分は、少なくとも 2 つの拡散区分を備え、任意選択的に、前記少なくとも 1 つの拡散区分が少なくとも 4 つの拡散区分を備え、任意選択的に、前記少なくとも 4 つの拡散区分が前記拡散チャンバの縦軸に対して約 90 度だけオフセットされる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 10】

前記少なくとも 1 つの拡散区分は、透過性膜を備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 11】

前記拡散チャンバは、前記拡散チャンバ内で圧力を解放するための弁を含む、請求項 10 に記載の装置。

【請求項 12】

前記拡散区分は、前記拡散チャンバの中および外への CSF の拡散のための複数の開口部を有する前記拡散チャンバの壁の区分を備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 13】

前記開口部は、約 0.1 mm～約 0.5 mm の範囲内の直径を有する、請求項 12 に記載の装置。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】神経学的症状を治療するための脳への薬物の送達のための装置、システムおよび方法

【技術分野】

【0001】

（関連出願）

本願は、2013 年 3 月 14 日に出願された、米国特許出願第 13/827,468 号の利益を主張するものであり、その開示の全体は、参照により本明細書中に援用される。

【0002】

本願の主題は、2011 年 11 月 11 日に出願された、米国特許出願第 13/301,584 号の主題に関しており、該米国特許出願は、2009 年 1 月 26 日に出願され、“Apparatus and Method for the Detection o

f Aberrant Neuro-Electric Activity, ”と題された、米国特許出願第12/359, 830号（現在では米国特許第8, 374, 703号）の継続出願であり、そして、2012年11月20日に出願され、“Myocardial Drug Delivery Apparatus and Method, ”と題された、米国出願第13/681, 825号（代理人管理番号42197-730. 201号）の主題にも関しており、これらの開示全体は、参照により本明細書中に援用される。

（技術分野）

【0003】

本明細書で説明される実施形態は、有害神経学的事象または症状の治療のための装置、システム、および方法に関する。より具体的には、本明細書で説明される実施形態は、脳の脳室への固形薬物の送達による、神経学的事象または症状の治療のための装置および方法に関する。

【背景技術】

【0004】

てんかん、偏頭痛、およびいくつかの形態の鬱病さえも含む、脳内の異常な神経電気的活動によって特徴付けられる、いくつかの神経学的事象および症状がある。てんかんは、発作性意識障害または消失、異常運動現象、精神または感覚障害、あるいは自律神経系の摂動をもたらす、再発性の非挑発性発作によって特徴付けられる疾患である。これは、てんかん発生として知られている状態である、脳内のニューロンの異常発火によって引き起こされる。これらの異常発火または放電は、小神経集団（これらは、焦点てんかんとして定義される症状である、てんかん原性焦点として知られている）または脳のはるかに広い領域（この症状は全般てんかんとして定義される）で開始し得る。多くの場合、本格的な発作に先行する、ニューロンの異常発火の期間があり得る。この期間は、発作前状態として知られており、これは、発作前事象として知られている、異常発火の1つまたはそれを上回る事象を含むことができる。

【0005】

原因が何であれ、疾患の人間または財務への影響は有意である。米国でのてんかんの有病率は、現在、約300万で、世界中で約5千万であり、米国だけで毎年200, 000件の新しい症例が診断されている。米国人口の10パーセントが、生涯で発作を経験するであろう。てんかん発作の障害性質により、疾患は、患者が、車の運転または機械の操作を含む、いくつかの日常的活動を行うことを妨げ得る。多くの状態が、てんかんと診断された人々に運転制限を課す。患者の部分母集団では、疾患の重症度があまりに極度であるため、本質的に無能力状態である。疾患の経済的費用は、直接および間接的費用において1年に125億ドルであると推定される。

【0006】

てんかんの治療のために、いくつかの利用可能な薬物療法があるが、これらの治療は、主に、薬剤が脳に到達するために全身的に与えられなければならない高用量の薬剤により、過形成、不明瞭な発話、および記憶喪失を含む、いくつかの副作用を有する。それらはまた、過剰に低い用量に対する発作または過剰に高い用量に対する副作用の発生を回避するように、治療投与量の精密な制御も必要とする。したがって、薬物療法を使用する、てんかん等の神経学的症状の治療のための改良型方法の必要性がある。

【0007】

多くの医学的治療における現在の動向は、他の組織への毒性を回避するよう、特定の標的部位への薬剤の送達、より正確には、その部位に送達される薬剤のタイミングおよび量を制御することも必要とする。多くの場合、これは、埋込型薬剤ポンプを必要とし得る。しかしながら、それらのサイズおよび所要電力により、現在の利用可能なポンプは、特に、薬剤の非常に精密に制御された用量が必要とされ得る、（例えば、種々の神経学的症状の治療のための）脳への薬物の送達のための全ての医学的用途に役立つわけではない。また、現在のデバイスは、限定された貯留部サイズおよび／または薬剤の限定された保存期

間により、薬剤の頻繁な補充を必要とし得る。したがって、種々の神経学的症状の生体内薬剤送達のための改良型の埋込型薬剤送達デバイスおよび関連方法の必要性がある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

患者の脳内の脳室への薬物の送達のための装置であって、

近位端、遠位端、および送達部材を通した固形薬物要素の前進のための管腔を有する、可撓性送達部材であって、前記薬物要素は、少なくとも1つの薬剤を含み、前記送達部材は、前記脳の外側の部位から前記脳の選択された脳室の中へ前進させられるように構成される、可撓性送達部材と、

前記送達部材の前記遠位端に連結される、拡散チャンバであって、壁と、前記薬物要素を受容するための内部容積と、脳脊髄液(CSF)が前記チャンバに進入し、そこから退出することを可能にする、前記壁の中に位置付けられる少なくとも1つの拡散区分とを有する、拡散チャンバと、

を備え、

前記チャンバは、i) 前記送達部材から受容される薬物要素を保持し、ii) 前記内部容積内で流体に前記薬物要素を溶解させて薬液を形成し、iii) 前記薬液から、前記少なくとも1つの拡散区分を通して、前記脳の選択された脳室内のCSFへ薬剤を拡散するように構成され、

前記拡散チャンバおよび前記送達部材は、前記脳の中への前記装置の前進中に、前記装置が前記選択された脳室の形状に適合するように、十分な可撓性を有する、装置。

(項目2)

前記拡散チャンバおよび前記送達部材は、前記脳の中への前記装置の前進中に、前記装置が、前記脳への有意な生理学的効果を引き起こすために十分に前記脳の脳室壁を変形させないように、十分な可撓性を有する、項目1に記載の装置。

(項目3)

前記拡散チャンバは、前記脳室壁を約3mm以下変形させる、項目2に記載の装置。

(項目4)

前記拡散チャンバは、約20mmHG以下の圧力を前記脳室壁に印加する、項目2に記載の装置。

(項目5)

前記生理学的効果は、CSF産生の減少である、項目2に記載の装置。

(項目6)

前記生理学的効果は、神経学的効果、意識消失、疼痛またはしびれ、あるいは心拍数の変化のうちの少なくとも1つを含む、項目2に記載の装置。

(項目7)

前記薬物要素は、ペレット形状を有する、項目1に記載の装置。

(項目8)

前記薬物要素は、てんかんの治療のための薬剤を含む、項目1に記載の装置。

(項目9)

前記薬剤は、フロセミドを含む、項目8に記載の装置。

(項目10)

前記拡散チャンバは、前記チャンバの近位部分に位置付けられる隔膜弁であって、前記拡散チャンバの中への前記薬物要素の前進を可能にし、次いで、閉鎖して前記拡散チャンバと前記可撓性部材との間に流体シールを提供するように構成される、隔膜弁を含む、項目1に記載の装置。

(項目11)

前記少なくとも1つの拡散区分は、前記拡散チャンバの前記壁の円周の周囲に位置付け

られる、項目 1 に記載の装置。

(項目 1 2)

前記少なくとも 1 つの拡散区分は、少なくとも 2 つの拡散区分を備える、項目 1 に記載の装置。

(項目 1 3)

前記少なくとも 1 つの拡散区分は、少なくとも 4 つの拡散区分を備える、項目 1 2 に記載の装置。

(項目 1 4)

前記少なくとも 4 つの拡散区分は、前記拡散チャンバの縦軸に対して約 90 度だけオフセットされる、項目 1 3 に記載の装置。

(項目 1 5)

前記少なくとも 1 つの拡散区分は、透過性膜を備える、項目 1 に記載の装置。

(項目 1 6)

前記膜は、ポリイミドを含む、項目 1 5 に記載の装置。

(項目 1 7)

前記拡散チャンバは、前記拡散チャンバ内で圧力を解放するための弁を含む、項目 1 5 に記載の装置。

(項目 1 8)

前記弁は、前記拡散チャンバの前記壁にスリットを備える、項目 1 7 に記載の装置。

(項目 1 9)

前記拡散区分は、前記拡散チャンバの中および外への C S F の拡散のための複数の開口部を有する、前記拡散チャンバの壁の区分を備える、項目 1 に記載の装置。

(項目 2 0)

前記開口部は、スリットを備える、項目 1 9 に記載の装置。

(項目 2 1)

前記スリットは、約 0.25 mm ~ 約 5 mm の範囲内の長さを有する、項目 2 0 に記載の装置。

(項目 2 2)

前記複数の開口部は、32 個の開口部を備える、項目 1 9 に記載の装置。

(項目 2 3)

前記開口部は、約 0.1 mm ~ 約 0.5 mm の範囲内の直径を有する、項目 1 9 に記載の装置。

(項目 2 4)

前記拡散チャンバは、シリコンを含む、項目 1 に記載の装置。

(項目 2 5)

前記拡散チャンバは、前記脳の前記脳室の中で前進させられるときに、最大で約 30° 屈曲するように十分可撓性である、項目 1 に記載の装置。

(項目 2 6)

前記拡散チャンバは、前記脳の前記脳室の中で前進させられるときに、前記拡散チャンバが屈曲および撓曲することを可能にする、頸部区分によって、前記送達部材に接続される、項目 1 に記載の装置。

(項目 2 7)

前記拡散チャンバ壁は、前記拡散区分が前記脳室壁に接触するときに、前記拡散区分からの薬剤の拡散を維持するために構成される、複数のチャンネルを有する、項目 1 に記載の装置。

(項目 2 8)

前記チャンネルは、脳組織の中へ送達される送達カテーテルの近位方向への前記チャンネルを通した前記薬剤の輸送を可能にするよう、前記送達部材の長さに沿って継続する、項目 2 7 に記載の装置。

(項目 2 9)

前記チャンネルは、薬液が前記脳の表面に送達されることを可能にするよう、十分な長さを有する、項目 28 に記載の装置。

(項目 30)

前記チャンネルは、前記拡散チャンバの前記壁内の回旋に対応する、項目 27 に記載の装置。

(項目 31)

前記チャンネルは、前記拡散チャンバの前記壁内のスロットに対応する、項目 27 に記載の装置。

(項目 32)

前記複数のチャンネルは、少なくとも 8 つのチャンネルを備える、項目 27 に記載の装置。

(項目 33)

患者の脳の脳室への薬物の送達のためのシステムであって、

項目 1 に記載の装置と、

前記送達部材の近位端に動作可能に連結される、薬剤貯蔵デバイスであって、複数の固形薬物要素を貯蔵するように構成される、貯蔵デバイスと、

を備える、システム。

(項目 34)

前記送達部材管腔を通して前記薬物要素を前進させるように構成される、前進手段をさらに備える、項目 33 に記載のシステム。

(項目 35)

前記前進手段は、前進部材および駆動源のうちの少なくとも 1 つを備える、項目 34 に記載のシステム。

(項目 36)

前記脳の前記脳室への薬物の送達を制御するためのコントローラをさらに備える、項目 34 に記載のシステム。

(項目 37)

それを必要としている患者の脳への薬物の頭蓋内送達のための方法であって、

前記患者の前記脳の脳室内に拡散チャンバを位置付けるステップであって、前記拡散チャンバは、前記患者への有意な効果を伴わずに、脳室の形状に適合し、前記拡散チャンバは、少なくとも 1 つの薬剤を含む、固形薬物要素を受容するように構成される、ステップと、

固形薬物要素を前記拡散チャンバへ前進させるステップと、

前記チャンバ内で脳脊髄液 (CSF) 内に前記固形薬物要素を溶解させるステップと、

前記拡散チャンバから前記脳室内の CSF へ前記薬剤を拡散するステップと、

を含む、方法。

(項目 38)

前記患者の体内に埋め込まれた貯蔵デバイスの中に複数の固形薬物要素を貯蔵するステップをさらに含み、

前記拡散チャンバの中へ前進させられる前記薬物要素は、前記貯蔵デバイスから前進させられる、項目 37 に記載の方法。

(項目 39)

前記拡散チャンバは、前記脳室壁を約 3 mm 以下変形させる、項目 35 に記載の方法。

(項目 40)

前記拡散チャンバは、約 20 mm Hg 以下の圧力を前記脳室壁に印加する、項目 35 に記載の方法。

(項目 41)

前記生理学的効果は、CSF 産生の減少である、項目 35 に記載の方法。

(項目 42)

前記生理学的効果は、神経学的効果、意識消失、疼痛またはしびれ、あるいは心拍数の変化である、項目 35 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記薬物要素は、ペレット形状を有する、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記薬物要素は、てんかんの治療のための薬剤を含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記薬剤は、フロセミドを含む、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

患者の脳内の脳室への薬物の送達のための装置であって、

近位端、遠位端、およびそれを通した少なくとも 1 つの薬剤を含む固形薬物要素の前進のための管腔を有する、可撓性送達部材であって、前記脳の外側の部位から前記脳の選択された脳室の中へ前進させられるように構成される、送達部材と、

前記送達部材の前記遠位端に連結される、拡散チャンバであって、壁と、その中で前記薬物要素を受容して保持するための内部容積とを有する、拡散チャンバと、

を備え、

前記拡散チャンバの前記壁は、脳脊髄液 (C S F) が前記内部容積の中へ進入し、前記薬物要素の少なくとも一部分を溶解させ、前記少なくとも 1 つの薬剤がその中で溶解させられた前記内部容積から退出することを可能にするための手段を備え、

前記送達部材および前記拡散チャンバは、前記脳の中への前記装置の前進中に、前記装置が前記選択された脳室の形状に適合するように、十分な可撓性を有する、装置。

(項目 4 7)

前記送達部材および前記拡散チャンバは、前記脳の中への前記装置の前進中に、前記装置が、前記脳への有意な生理学的効果を引き起こすために十分に前記脳の脳室壁を変形させないように、十分な可撓性を有する、項目 4 6 に記載の装置。

(項目 4 8)

前記拡散チャンバは、前記脳室壁を約 3 m m 以下変形させる、項目 4 7 に記載の装置。

(項目 4 9)

前記拡散チャンバは、約 2 0 m m H G 以下の圧力を前記脳室壁に印加する、項目 4 7 に記載の装置。

(項目 5 0)

前記生理学的効果は、C S F 産生の減少である、項目 4 7 に記載の装置。

(項目 5 1)

前記生理学的効果は、神経学的効果、意識消失、疼痛またはしびれ、あるいは心拍数の変化のうちの 1 つまたはそれを上回るものを含む、項目 4 6 に記載の装置。

(項目 5 2)

前記薬物要素は、ペレット形状を有する、項目 4 6 に記載の装置。

(項目 5 3)

前記薬物要素は、てんかんの治療のための薬剤を含む、項目 4 6 に記載の装置。

(項目 5 4)

前記薬物要素は、フロセミドを含む、項目 5 3 に記載の装置。

(項目 5 5)

前記拡散チャンバは、前記チャンバの近位部分に位置付けられる隔膜弁を含み、前記隔膜弁は、前記拡散チャンバの中への前記薬物要素の前進を可能にし、次いで、閉鎖して前記拡散チャンバと前記可撓性部材との間に流体シールを提供するように構成される、項目 4 6 に記載の装置。

(項目 5 6)

脳脊髄液 (C S F) が前記内部容積の中へ進入し、前記薬物要素の少なくとも一部分を溶解させ、前記少なくとも 1 つの薬剤がその中で溶解させられた前記内部容積から退出することを可能にするための手段は、少なくとも 1 つの拡散区分を備える、項目 4 6 に記載の装置。

(項目 5 7)

前記少なくとも１つの拡散区分は、前記拡散チャンバの前記壁の円周の周囲に位置付けられる、項目５６に記載の装置。

(項目５８)

前記少なくとも１つの拡散区分は、少なくとも２つの拡散区分を備える、項目５６に記載の装置。

(項目５９)

前記少なくとも１つの拡散区分は、少なくとも４つの拡散区分を備える、項目５８に記載の装置。

(項目６０)

前記少なくとも４つの拡散区分は、前記拡散チャンバの縦軸に対して約９０度だけオフセットされる、項目５９に記載の装置。

(項目６１)

前記少なくとも１つの拡散区分は、透過性膜を備える、項目５６に記載の装置。

(項目６２)

前記膜は、ポリイミドを含む、項目６１に記載の装置。

(項目６３)

前記拡散チャンバは、前記拡散チャンバ内で圧力を解放するための弁を含む、項目４６に記載の装置。

(項目６４)

前記弁は、前記拡散チャンバの前記壁にスリットを備える、項目６４に記載の装置。

(項目６５)

前記少なくとも１つの拡散区分は、前記拡散チャンバの中および外へのＣＳＦの拡散のための複数の開口部を有する、前記拡散チャンバの壁の区分を備える、項目５６に記載の装置。

(項目６６)

前記開口部は、スリットを備える、項目６５に記載の装置。

(項目６７)

前記スリットは、約０．２５ｍｍ～約５ｍｍの範囲内の長さを有する、項目６６に記載の装置。

(項目６８)

前記複数の開口部は、３２個の開口部を備える、項目６５に記載の装置。

(項目６９)

前記開口部は、約０．１ｍｍ～約０．５ｍｍの範囲内の直径を有する、項目６５に記載の装置。

(項目７０)

前記拡散チャンバは、シリコーンを含む、項目４６に記載の装置。

(項目７１)

前記拡散チャンバは、前記脳の前記脳室の中で前進させられるときに、最大で約３０°屈曲するように十分可撓性である、項目４６に記載の装置。

(項目７２)

前記拡散チャンバは、前記脳の前記脳室の中で前進させられるときに、前記拡散チャンバが屈曲および撓曲することを可能にする、頸部区分によって、前記送達部材に接続される、項目４６に記載の装置。

(項目７３)

前記拡散チャンバ壁は、前記拡散区分が前記脳室壁に接触するときに、前記拡散区分からの薬剤の拡散を維持するために構成される、複数のチャネルを有する、項目４６に記載の装置。

(項目７４)

前記チャネルは、脳組織の中へ送達される送達カテーテルの近位方向への前記チャネルを通した前記薬剤の輸送を可能にするよう、前記送達部材の長さに沿って継続する、項目

7 3 に記載の装置。

(項目 7 5)

前記チャンネルを通した前記薬剤の前記輸送は、拡散または毛管作用によるものである、項目 7 4 に記載の装置。

(項目 7 6)

前記チャンネルは、脳組織の中へ送達される前記送達カテーテルの近位方向への前記チャンネルを通した薬液の流動を可能にするよう、前記送達部材の長さに沿って継続する、項目 7 3 に記載の装置。

(項目 7 7)

前記チャンネルは、薬液が前記脳の表面に送達されることを可能にするよう、十分な長さを有する、項目 7 3 に記載の装置。

(項目 7 8)

前記チャンネルは、前記拡散チャンバの前記壁内の回旋に対応する、項目 7 3 に記載の装置。

(項目 7 9)

前記チャンネルは、前記拡散チャンバの前記壁内のスロットに対応する、項目 7 3 に記載の装置。

(項目 8 0)

前記複数のチャンネルは、少なくとも 8 つのチャンネルを備える、項目 7 3 に記載の装置。

(項目 8 1)

前記複数のチャンネルのうちの少なくとも 1 つは、前記チャンネルを通した薬液の流動を増進するように処理される、項目 7 3 に記載の装置。

本明細書で説明される実施形態は、てんかん、ならびに偏頭痛および鬱病等の他の神経学的症状を治療するためのシステム、装置、および方法を提供する。多くの実施形態は、薬物を脳に送達することによって、てんかんおよび他の神経学的症状を治療するための装置および方法を提供する。具体的実施形態は、固形薬物を脳の脳室または他の領域に送達することによって、てんかんおよび他の神経学的症状を治療するための装置および方法を提供する。特定の実施形態は、固形薬物を脳の脳室に送達することによって、てんかんおよび他の神経学的症状を治療するための装置および方法を提供し、薬物は、薬物が脳の脳脊髄液に溶解することを可能にするよう、拡散チャンバに含有される。1 つまたはそれを上回る実施形態では、装置の部分（例えば、遠位部分）は、脳の脳室の中へ前進させられたときに、それらの形状に適合するように十分な可撓性を有する。また、そのような部分は、望ましくは、CSF 産生の減少、意識消失等の有意な生理学的効果を引き起こすために十分な脳室の表面の変形を引き起こさないよう、十分な可撓性を有してもよい。

【0009】

一実施形態は、可撓性送達部材と、可撓性送達部材の遠位端に連結される拡散チャンバとを備える、患者の脳内の脳室または他の領域への薬物の送達のための装置を提供する。送達部材の近位端は、複数の固形薬物要素を貯蔵するための薬剤貯蔵デバイスに連結されてもよい。送達部材は、送達部材を通した 1 つまたはそれを上回る薬物要素の前進のための管腔を含んでもよい。送達部材は、カテーテルまたは当技術分野で公知である他の可撓性管（例えば、ハイポチューブ）を備えてもよく、議論を容易にするために、ここではカテーテルと称するが、他の形態の可撓性管も等しく適用可能である。カテーテルは、脳の外側の部位から脳の選択された脳室の中へ前進させられるように構成されてもよい。典型的には、これは、穿頭孔アダプタを装着され得る穿頭孔等の頭蓋内の開口部を通して脳に導入されるように構成される。カテーテルは、例えば、シリコーン、ポリウレタン、PTFF 等を含む、当技術分野で公知である任意の数の生体適合性ポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態では、カテーテル管腔はまた、カテーテルが脳室の形状に適合するとき等のカテーテルが屈曲または変形位置に入れられるときに、管腔の開存性を維持するように、コイル状ワイヤの内側裏地を含んでもよい。使用中に、ワイヤ裏地は、カテーテルが変形または屈曲させられるときでさえも、薬剤ペレットまたは他の薬物要素が拡散チャ

ンバに送達されることを可能にすることができる。

【0010】

種々の実施形態では、カテーテルの遠位端および／または拡散チャンバの近位部分は、内側管腔の中への流体浸入を防止するための弾性自己閉鎖式隔膜を含んでもよい。隔膜は、隔膜を通した薬剤ペレットの通過を可能にするよう、薬剤ペレットがスリットに対して前進させられたときに開放し、次いで、カテーテル管腔の中への流体流入に対して閉鎖するように構成される、スリットを含む。

【0011】

拡散チャンバは、典型的には、チャンバの近位端において送達部材の遠位端に連結されるであろう。1つまたはそれを上回る実施形態では、拡散チャンバとカテーテルと（例えば、カテーテルの遠位端と拡散チャンバの近位端と）の間の接合部は、拡散チャンバが屈曲および撓曲すること、または脳内の脳室あるいは他の構造の形状に別様に変形することを可能にし、ならびに本明細書で説明される他の可撓性を提供するように、頸部を有してもよい。チャンバの近位端はまた、薬物要素を受容し、カテーテルの中へ近位にCSFまたは他の流体の流動を防止するために、上記で説明される隔膜弁を含んでもよい。チャンバは、シリコン、ポリウレタン、およびPTFE、ならびにそれらの共重合体を含む、当技術分野で公知である任意の数の生体適合性ポリマーから加工されてもよい。

【0012】

拡散チャンバは、壁と、薬物要素を受容するための内部容積と、脳脊髄液（CSF）がチャンバに進入し、そこから退出することを可能にする、壁の中に位置付けられる少なくとも1つの拡散区分とを有することができる。種々の多孔質材料の使用またはポンプの使用等の、CSFが拡散チャンバに進入し、そこから退出することを可能にするための他の手段も考慮される。さらに、拡散チャンバは、i) 送達部材から受容される薬物要素を保持し、ii) 内部容積内で流体（例えば、CSF）に薬物要素を溶解させて薬液を形成し、iii) 薬液から、少なくとも1つの拡散区分を通して、脳を選択された脳室内のCSFへ薬剤を拡散するように構成することができる。

【0013】

拡散区分は、拡散チャンバの周囲に種々のパターンで配列され得る、開口またはスリットのうちの1つまたはそれを上回るものを備えてもよい。例えば、1つまたはそれを上回る実施形態では、チャンバは、チャンバの中心軸に対して相互から約180度オフセットされる開口またはスリット（例えば、8～16個ずつ）の2つのグループ、または相互から約90度オフセットされる4つのグループを有することができる。開口は、約0.1mm～0.5mmの範囲内の直径を有する、円形状の開口部を備えることができる。スリットは、その範囲内の幅と、約0.25mm～5mmの範囲内の長さとを有してもよい。開口部のサイズおよび分布は、CSFが選択された速度でチャンバの中および外へ浸透／拡散することを可能にし、順に、薬剤ペレットの選択された崩壊速度および／または拡散チャンバからの薬剤の拡散速度を達成するように、選択することができる。

【0014】

他の実施形態では、拡散区分はまた、チャンバの外へ、選択された薬剤、例えば、フロセミドの通過を可能にする、透過性または半透過性膜、例えば、ポリイミドを備えてもよい。ポリウレタンベースの膜等の他の膜材料も考慮される。膜ベースの拡散区分を有する、1つまたはそれを上回る実施形態では、拡散チャンバはまた、（拡散を妨げ得る）拡散チャンバ中の任意の圧力蓄積が放出されることを可能にする、放出弁（本明細書では排出弁とも称される）を含んでもよい。1つまたはそれを上回る実施形態では、放出または排出弁は、選択圧力で開放し、次いで、再度閉鎖するように構成される、拡散チャンバ壁内のスリットに対応してもよい。

【0015】

さらに他の実施形態では、1つまたは複数の拡散区分は、スリット／開口の組み合わせと、透過性膜とを備えてもよい。1つの特定の実施形態では、スリットまたは開口は、透過性膜を覆って配置され、膜の外への薬剤の拡散を増加させるよう、CSFが膜にわたっ

て流動することを可能にする。他の実施形態は、複数の拡散区分を含んでもよく、いくつかは、開口またはスリットと、他の膜とを備える。使用中に、そのような実施形態は、拡散チャンバの外への薬剤の様々な拡散速度を可能にする。

【0016】

さらに他の実施形態では、拡散区分はまた、種々の多孔質材料を含んでもよい。そのような材料は、ポリエチレンテレフタレート（PET）またはNYLON等の種々のポリマー繊維材料等の任意の数の多孔質生体材料を含むことができる。多孔質拡散区分の好ましい実施形態では、区分は、織成または編成のいずれかを行うことができる、DACRONメッシュ等のDACRONから加工されてもよい。多孔質材料のサイズおよび多孔性は、CSFが選択された速度でチャンバの中および外へ浸透／拡散することを可能にし、順に、薬剤ペレットの選択された崩壊速度および／または拡散チャンバからの薬剤の拡散速度を達成するように、選択することができる。1つまたはそれを上回る実施形態によると、多孔質区分は、CSFを吸い上げ、実質的に拡散区分の領域全体から一様に薬液を外に拡散するよう、一様な多孔性を有することができる。他の実施形態によると、拡散チャンバの拡散区分は、優先的にCSFを吸い上げ、拡散区分の特定の部分から薬液を染み出させるよう、様々な多孔性を有する多孔質材料から加工することができる。別の変形例では、拡散チャンバは、巻装金属ワイヤおよび／またはポリマー繊維のバスケット構造を備えることができ、巻装は、CSFが染み込み、薬液が染み出すための十分な空間を可能にするように構成される。

【0017】

1つまたはそれを上回る実施形態によると、拡散チャンバの全体または一部分は、拡散区分が（例えば、拡散チャンバの外への薬剤の拡散を遮断し得る）脳室壁に接触するか、または別様にそれと近接近しているときに、その区分からの薬剤および／または薬液の拡散を維持するよう、拡散区分の中を含む拡散チャンバの壁の中にチャンネルを含んでもよい。チャンネルは、スロット、曲線状または正形状のチャンネルに対応してもよい。好ましい実施形態では、チャンネルは、拡散チャンバの縦軸に対して配向されるが、半径方向の配向も有してもよく、他の配向および配向の組み合わせも考慮される。1つの特定の実施形態では、チャンネルは、（好ましくは縦配向を有する）拡散チャンバの壁内の回旋に対応してもよい。回旋は、チャンネルに対応する正弦波の谷間とともに、正弦波または類似形状を有してもよい。

【0018】

いくつかの実施形態によると、チャンネルは、薬剤の拡散および／またはチャンネル中の近位への薬液の流動によって、薬液／薬剤を近位に輸送させ、運動皮質等の脳の表面領域を含む、脳のより表面的な領域に到達するよう、カテーテルの長さの全体または一部分に沿って近位に延在してもよい。チャンネルは、カテーテルに沿って近位方向へ（例えば、毛管作用による）チャンネルを通した流動を助長または増進するように、種々のコーティングで処理されてもよい。使用中に、そのようなチャンネルは、薬剤を、脳の脳室内のCSFだけでなく、脳組織の他の選択された領域にも送達するための手段を提供することができる。この二重部位送達は、脳内の2つまたはそれを上回る部位に送達することが望ましくあり得る、てんかん等の1つまたはそれを上回る神経学的症状を治療するように、薬剤の集中的（例えば、脳室内のCSFへの）およびより局所的送達を生成するという利益を提供する。

【0019】

薬物要素は、疾患または症状の治療のための少なくとも1つの薬剤、例えば、てんかん等の神経学的症状の治療のためのフロセミドを含む。典型的には、これは、本明細書では薬剤ペレットと称されるペレットを含むが、他の形状および構成も考慮される。薬剤ペレットは、拡散チャンバ中でCSF（脳脊髄液）または他の流体に溶解し、次いで、脳内のCSFの中へ拡散するように構成される。薬剤ペレットは、電気モータまたは他の前進手段によって薬剤貯蔵デバイスから前進させられる前進可能なスタイレットまたは前進部材を用いて、カテーテルまたは他の類似構造（例えば、ハイボチューブ）の内側管腔を通し

て輸送されてもよい。1つまたはそれを上回る実施形態によると、スタイレットは、例えば、スプールに巻装され、次いで、電気駆動型ピンチローラ等の駆動手段によって巻解される、金属ワイヤまたはリボンを用意してもよい。スタイレットは、典型的には、薬剤送達管腔を通して隔膜から薬剤ペレットを押し出すように定寸される、ボール先端を有するであろうが、ホットドッグ形状、または薬剤ペレットの直径に係合するように定寸された凹面を有する凹状先端等の他の形状も考慮される。また、スタイレット先端は、ペレットが前進させられていること、およびペレットが放出されたことを判定することができるよう、薬剤ペレットとの接触を感知するように構成されてもよい。これは、先端が薬剤ペレットと接触し、および接触を断つときに、静電容量の変化を感知するよう、薬剤ペレットに容量的に連結されるように先端および／またはスタイレットを構成することによって達成することができる。

【0020】

1つまたはそれを上回る実施形態によると、カテーテル（または他の可撓性送達部材）および／または拡散チャンバは、脳の脳室の中への装置の前進中に、カテーテルおよび拡散チャンバの一方または両方が選択された脳室の形状に適合するように、十分に可撓性である。特定の実施形態では、これらの要素の一方または両方の可撓性は、脳室表面に対して前進させられたときに、拡散チャンバが最大で約30°またはそれを上回って変形することを可能にすることができる。そのような可撓性を達成するための種々の実施形態およびアプローチは、カテーテルおよび拡散チャンバを接合する頸部区分の使用、ならびに、例えば、シリコンおよびポリウレタン、ならびにそれらの共重合体等のPEBAxおよび種々のエラストマーを含む、医療デバイス分野で公知である種々の可撓性ポリマーの使用を含むことができる。他の実施形態は、NITINOL等の当技術分野で公知である種々の超弾性金属を採用してもよい。

【0021】

さらに、種々の実施形態では、可撓性は、カテーテルおよび拡散チャンバが、脳の脳室の生体構造を通して前進させられて選択された脳室に到達するために十分に変形するように、構成することができる。選択された脳室は、例えば、左右の脳室（それらの下および後角を含む）、第3の脳室、および第4脳室を含む、脳の主要な脳室のうちのいずれかを含むことができる。また、そのような前進および位置付け中に、カテーテルおよび拡散チャンバの可撓性は、望ましくは、装置が有意な生理学的効果を引き起こすために十分に脳の脳室壁を変形させないように構成される。その効果は、CSFの産生の減少、または意識消失、疼痛またはしびれ、嘔吐、あるいは心拍数または呼吸速度の変化等の神経学的効果を含むことができる。特定の実施形態では、CSFの産生の減少は、約21ml／時間を下回る低下、より好ましくは、20ml／時間を下回る低下に対応してもよい。CSF産生は、脊椎穿刺手技を使用して、および／または種々の医療画像診断法を使用して、測定することができる。

【0022】

別の側面では、本発明の種々の実施形態は、本明細書で説明される、脳の脳室または他の領域への薬物の送達のための装置の1つまたはそれを上回る実施形態と、カテーテルまたは他の送達部材の近位端に動作可能または直接的に連結され得る、薬剤貯蔵デバイスとを備える、そのような送達のためのシステムを提供する。薬剤貯蔵デバイスは、複数の薬剤ペレットまたは他の固形薬物要素を貯蔵するように構成されてもよい。これはまた、薬剤貯蔵デバイスから送達カテーテルの管腔の中へ、次いで、拡散チャンバの内部の中へ薬物要素を前進させるための手段を含んでもよい。前進手段は、電気モータ等の駆動源と、薬剤貯蔵デバイスから拡散チャンバへ薬剤ペレットを前進させるためのスタイレット等の（駆動源によって駆動される）前進部材とを含んでもよい。

【0023】

多くの実施形態では、本システムは、例えば、脳または他の場所の中へ薬物ペレットを送達する駆動源および前進部材の作動および制御を含む、薬物送達プロセスの1つまたはそれを上回る側面を制御するためのコントローラを含むか、またはコントローラに連結さ

れる。コントローラは、薬物が長期間にわたって定期的な間隔で（例えば、1日に1回または2回等）送達される、送達計画を含むようにプログラムすることができる、マイクロプロセッサまたは他の論理デバイスに対応してもよい。これはまた、薬物の送達を開始するよう、または（例えば、1日1回から1日2回に）送達計画を変更するよう、（例えば、無線または別様の）信号を受信するように構成することもできる。このようにして、患者または医療提供者は、特定の事象（例えば、不整脈の発作）、または患者の症状あるいは診断の長期的変化に応じて、薬物の送達を制御することができる。

【0024】

1つまたはそれを上回る実施形態では、コントローラは、患者の脳への薬物の送達を制御するよう、脳または患者の体内の他の場所における電極または他のセンサに連結するか、あるいは別様にそこから入力を受信することができる。例えば、コントローラは、てんかんまたは他の発作の発症または発生を示すセンサから入力を受信するとき、病状を治療するよう、脳または他の標的組織部位への1つまたはそれを上回る薬物ペレットの送達を開始してもよい。センサからの初期および後続の入力の両方は、症状が消散させられるか、または別様に治療されるまで、長期間にわたって薬物ペレットの送達を漸増するために使用することができる。コントローラはまた、送達された薬剤の組織濃度を測定するように構成される他のセンサから入力を受信することもできる。これらの入力または（例えば、CSF、血漿、組織等の中で）薬剤の選択された濃度を達成するように、薬物の送達を漸増するために使用することもできる。薬剤センサは、体内の複数の部位での薬剤の分布の薬物動態モデルを作成するために、カテーテルの上または拡散チャンバの外側等の薬剤送達デバイスの遠位部分上、ならびに体内の他の部位（例えば、静脈または動脈）に位置付けることができる。本装置はまた、薬物ペレットが使い果たされたとき、および／または正確にいくつ残っているかを示す、コントローラに連結されたセンサを含むこともできる。コントローラは、ひいては、携帯電話、携帯用モニタ、または（例えば、医師の診療室における）遠隔モニタ等の外部通信デバイスにこのデータを信号伝達することができる。このようにして、患者および／または医療提供者は、本装置が薬剤ペレットまたは他の薬物要素不足になる前に、適切な措置を講じることができる。

【0025】

多くの実施形態では、ペレット（薬剤用量を含む）は、崩壊し、拡散チャンバに浸透するか、または別様に流入する、CSFまたは組織液によって溶解させられるように構成される。いくつかの実施形態では、ペレットは、脳の中への薬剤の長期的放出、例えば、てんかんまたは他の類似症状の予防的治療のためのフロセミドの長期的放出を提供するよう、拡散チャンバ中でゆっくりと溶解するように構成される。他の実施形態では、ペレットは、急速に崩壊し、CSFに溶解させられて、てんかん発作の発症または発生を治療するように構成することができる。これは、ペレットの中または上の1つまたはそれを上回る超崩壊剤ならびに崩壊増進特徴（例えば、細孔、亀裂、または他の貫入）の使用を通して達成することができる。崩壊剤の特定の選択は、拡散チャンバの構成（例えば、開口サイズおよび数）および／またはCSF流速に合致させることができる。より少ない開口部を伴うチャンバ、および／またはより遅いCSF流速を伴う脳の領域中で、より高速の崩壊剤を使用することができる。これはまた、ペレット構造を弱め、流体の流入のための亀裂および他の構造欠陥を作成し、またはより小さい断片へのペレットの分解を開始するように、機械、電磁、音響、または他のエネルギーを用いて、拡散チャンバの中への送達前または後にペレットを処理することによって達成することもできる。

【0026】

種々の用途では、本発明の実施形態は、固形薬剤または他の治療薬を脳内の任意の場所に送達して、任意の数の神経学的な他の症状を治療するために使用することができる。

【0027】

本発明のシステムを使用するための方法の例示的实施形態では、薬剤貯留部は、頭蓋底等の選択された送達部位に、またはその付近に埋め込むことができる。埋込は、切開または他の低侵襲手技を使用して行うことができる。埋込に先立って、薬剤貯留部は、長期間

、例えば、数年にわたって、送達部位へのペレットの送達を提供するように、選択された数のペレットを装填することができる。いったん埋め込まれると、ペレットは、劣化またはペレットへの悪影響（例えば、薬剤効力または治療有効性の損失）を伴わずに、数年（例えば、1、2、5年、またはそれより長い）の長期間にわたって、装置の中に貯蔵することができる。本システムは、定期的な間隔で（例えば、1日、1週間、1ヶ月に1回等）、またはセンサからの入力に応答して、固形薬物を送達部位に送達することができる。後者の場合、入力は、てんかんまたは他の発作の発症または発生等の特定の病状または事象を示すことができる。本明細書で説明されるコントローラの実施形態は、センサ入力、および／または定期的間隔で送達を採用する実施形態については送達の時間間隔に基づいて、送達を開始するときを判定するために使用することができる。いずれにしても、コントローラは、信号を薬剤貯蔵デバイスに送信することができる。そこで、薬剤は、崩壊／分解し、局所標的組織部位を治療するように局所組織液に溶解させられる（例えば、脳を治療するようにCSFに溶解する）か、または後に血流に吸収され、遠隔標的組織部位（例えば、肝臓、心臓等）に運搬されるか、あるいは両方である。病状を予測する生理学的データ（例えば、血糖）を提供するセンサ、または薬剤の局所および／または血漿中濃度を感知するように構成される別のセンサからの入力に基づいて、さらなるペレットを送達することができる。いくつかの実施形態では、ペレット送達は、以前に送達されたペレットの崩壊状態を感知することによって制御することができる。例えば、以前のペレットが特定の崩壊状態にある（例えば、完全または実質的に崩壊させられている）と判定されたときに、別のペレットを送達することができる。これは、ペレットから光学、超音波、または電気信号等の信号を送受信することによって達成することができる。例えば、光学信号反射率の使用について、崩壊状態を判定するために測定値を使用することができる。反射率信号が特定の閾値を下回るときに、特定の崩壊状態を判定することができる。反射した超音波またはインピーダンスの使用のために、類似アプローチを使用することができる。ペレットは、反射した超音波、光学、または他の信号を増進するように、種々の音波発生、または光学的不透明あるいは他の薬剤さえも含むことができる。ペレットはまた、ペレットの崩壊状態の指示を提供するように構成されるパターン、サイズ、または形状のうちの1つまたはそれを上回るものを有する、種々の光学指標を含んでもよい。

【0028】

埋込に先立って、またはその後、穿頭孔を頭蓋の最上部に作製することができ、それに当技術分野で公知である穿頭孔アダプタを装着することができる。次いで、頭蓋内送達装置のカテーテルまたは他の可撓性送達部材を頭皮の下に位置付けることができ、近位端は、薬剤貯留部の近位付属品に接続され、遠位端は、脳内の選択された脳室または他の場所に位置付けるために穿頭孔および／または穿頭孔アダプタを通して前進させられる。カテーテルは、穿頭孔を通して前進させられた後、次いで、脳室内に拡散チャンバを位置付けるように、脳組織を通して脳の選択された脳室の中へ前進させられる。前進は、例えば、超音波、蛍光透視法、またはMRIを含む、種々の医療画像診断法の誘導下で行われてもよい。1つまたはそれを上回る実施形態では、カテーテルおよび／または拡散チャンバは、そのような画像誘導を使用した配置に役立つように、1つまたはそれを上回る音波発生、放射線不透過性、磁気不透過性、または他のマーカーを含むことができる。

【0029】

本明細書で説明されるように、カテーテルおよび拡散チャンバは、望ましくは、意識消失、しびれ、嘔吐、またはCSF産生の減少等の患者へのいかなる有意な生理学的および／または神経学的効果（他の生理学的および神経学的効果も考慮される）も引き起こさないよう、選択された脳室の中に位置付けられたときに、前進中にも脳室の形状に適合する。具体的実施形態では、カテーテルおよび拡散チャンバは、脳室壁を約3mmよりも大きく変形させないよう、そのように位置付けられ、より大きい量および小さい量も考慮される。また、それらは、約20mmHG以下の圧力、より好ましくは、約15mmHG以下の圧力を脳室壁に及ぼすよう、そのように位置付けられることができる。種々の実施形態では、これは、この圧力量に達する前に変形するために十分な可撓性を有するように、カ

テーテルおよび拡散チャンバを構成することによって達成することができる。1つまたはそれを上回る実施形態によると、これは、可撓性材料だけでなく、当技術分野で公知である種々のヒドロゲル材料等のCSFへの暴露時に軟化する材料から、カテーテルおよび拡散チャンバを加工することによって達成することができる。

【0030】

いったん脳内の脳室または他の場所に位置付けられると、次いで、CSFは、例えば、吸い上げ、毛管作用、拡散、または他の輸送現象によって、拡散チャンバの中に進入する。薬剤送達を開始する、および／または拡散チャンバを患者自身のCSFで事前充填することができる前に、これが起こるために、十分な期間を許容することができる。次いで、送達カテーテルを通して、薬剤貯留部（または他の薬剤貯蔵デバイス）から拡散チャンバの中へ、薬剤ペレットまたは他の固形薬剤要素を前進させることができる。そこで、薬液を形成するように拡散チャンバ中でCSFに溶解する。次いで、薬剤は、てんかん等の症状の治療または予防のための薬剤の治療的有効用量を提供するように、チャンバから脳を選択された脳室内のCSFの中へ拡散する。用量および他の要因（例えば、拡散区分内の開口のサイズ、数、および位置等の拡散チャンバの構成）に応じて、これはまた、治療的有効用量を脳他の脳室に提供するように、これらの領域に拡散するように構成されてもよい。（本明細書で説明されるように）カテーテルの長さに沿って延設するチャンネルを有する、送達装置の実施形態については、次いで、薬剤は、例えば、運動皮質等の脳の表面領域を含む、脳他の領域に到達するように、これらのチャンネルに沿って近位に（例えば、毛管作用によって）薬液中で拡散または流動してもよい。そのような拡散の量および速度は、チャンネルの長さおよび深度の選択によって制御することができる。チャンネルはまた、（毛管作用によって）より多くの流量をもたらすように、コーティングで処理されてもよい。

【0031】

本発明のこれらおよび他の実施形態および側面のさらなる詳細が、添付図面を参照して、以下でさらに十分に説明される。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】図1は、異常な神経電気的活動（ANEA）の検出のためのシステムおよび装置の実施形態の平面図である。

【図2a】図2aは、脳内の異常な神経電気的活動を検出するための図1の実施形態からのシステムおよび装置の配置および使用を示す、側面図である。

【図2b】図2bは、頭蓋内の穿頭孔の中の栓の配置、および脳内の組織部位におけるANEA検出装置の導入を示す、側面図である。

【図2c】図2cは、患者の脳への薬剤または他の治療薬の頭蓋内送達のためのシステムの実施形態を図示する、側面図である。

【図2d】図2dは、図2cの実施形態で使用され得る、薬剤貯蔵および送達デバイスの実施形態を図示する、側面図である。

【図2e1】図2e1は、図2cの実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの実施形態を図示する、側面図である。

【図2e2】図2e2は、図2e1の薬剤送達デバイスの切断側面図である。

【図2e3】図2e3は、図2e1の線2e3を横断して得られた、図2e1の薬剤送達デバイスの断面図である。

【図2e4】図2e4は、図2e1の線2e4を横断して得られた、図2e1の薬剤送達デバイスの断面図である。

【図2f1】図2f1は、図2cの実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの別の実施形態を図示する、側面図である。

【図2f2】図2f2は、図2f1の線2f2を横断して得られた、図2f1の薬剤送達デバイスの断面図である。

【図2g1】図2g1は、図2cの実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの別の実

施形態を図示する、側面図である。

【図 2 g 2】図 2 g 2 は、図 2 c の実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの別の実施形態を図示する、側面図である。

【図 2 h 1】図 2 h 1、2 h 2 は、それぞれ、図 2 c の実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの別の実施形態の側面図および切断側面図を示す。

【図 2 h 2】図 2 h 1、2 h 2 は、それぞれ、図 2 c の実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの別の実施形態の側面図および切断側面図を示す。

【図 2 h 3】図 2 h 3、2 h 4 は、ともに組み立てられている図 2 h 1、2 h 2 の薬剤送達デバイスの側面図を示す。

【図 2 h 4】図 2 h 3、2 h 4 は、ともに組み立てられている図 2 h 1、2 h 2 の薬剤送達デバイスの側面図を示す。

【図 2 i 1】図 2 i 1、2 i 2 は、それぞれ、図 2 c の実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの別の実施形態の側面図および切断側面図を示す。

【図 2 i 2】図 2 i 1、2 i 2 は、それぞれ、図 2 c の実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの別の実施形態の側面図および切断側面図を示す。

【図 2 j 1】図 2 j 1、2 j 2 は、それぞれ、図 2 c の実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの別の実施形態の側面図および切断側面図を示す。

【図 2 j 2】図 2 h j 1、2 j 2 は、それぞれ、図 2 c の実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの別の実施形態の側面図および切断側面図を示す。

【図 2 j 3】図 2 j 3 は、屈曲されている図 2 h j 1、2 j 2 の薬剤送達デバイスの側面図を示す。

【図 2 j 4】図 2 j 4、2 j 5、および 2 j 6 は、患者の側脳室に挿入されている図 2 j 1－2 j 3 の薬剤送達デバイスを示す。

【図 2 j 5】図 2 j 4、2 j 5、および 2 j 6 は、患者の側脳室に挿入されている図 2 j 1－2 j 3 の薬剤送達デバイスを示す。

【図 2 j 6】図 2 j 4、2 j 5、および 2 j 6 は、患者の側脳室に挿入されている図 2 j 1－2 j 3 の薬剤送達デバイスを示す。

【図 2 k 1】図 2 k 1、2 k 2、2 k 3 は、それぞれ、図 2 c の実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの別の実施形態の側面図、切断側面図、および正面図を示す。

【図 2 k 2】図 2 k 1、2 k 2、2 k 3 は、それぞれ、図 2 c の実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの別の実施形態の側面図、切断側面図、および正面図を示す。

【図 2 k 3】図 2 k 1、2 k 2、2 k 3 は、それぞれ、図 2 c の実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの別の実施形態の側面図、切断側面図、および正面図を示す。

【図 2 k 4】図 2 k 4 は、図 2 k 1 の線 2 k 4 を横断して得られた、図 2 k 1、2 k 2、および 2 k 3 の薬剤送達デバイスの断面図を示す。

【図 2 k 5】図 2 k 5 は、図 2 c の実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの別の実施形態の最遠位端の側面図を示す。

【図 2 k 6】図 2 k 6 は、図 2 k 5 の線 2 k 6 を横断して得られた、図 2 k 5 の薬剤送達デバイスの断面図である。

【図 2 k 7】図 2 k 7 は、図 2 c の実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの別の実施形態の最遠位端の側面図を示す。

【図 2 l】図 2 l は、図 2 c の実施形態で使用され得る、薬剤送達デバイスの別の実施形態の切断側面図を示す。

【図 3】図 3 は、電極部材を偏向させるための導入器中の屈曲管腔の使用を図示する、展開された電極部材の遠位部分の切断側面図である。

【図 4】図 4 a－4 c は、電極部材を偏向させるための導入器内に位置付けられた偏向固定具の実施形態を示す、種々の図である。図 4 a－4 b は、斜視図であり、図 4 c は、正面断面図である。

【図 5】図 5 は、偏向器から退出する電極部材を示す、斜視図である。

【図 6 a】図 6 a は、導入器の内側で非展開状態にある電極部材とともに、A N E A 検出

装置の実施形態を示す、側面図である。

【図 6 b】図 6 b は、展開状態で導入器から外へ前進させられた電極部材とともに、A N E A 検出装置の実施形態を示す、側面図である。

【図 7 a】図 7 a は、展開状態で電極部材の直交配向を示す、斜視図である。

【図 7 b】図 7 b は、展開状態で電極部材の配向およびそれらによって画定される検出体積を示す、斜視図である。

【図 8】図 8 a および 8 b は、屈曲電極の実施形態を図示する、側面図であり、図 8 a は、急な屈曲を有する電極の実施形態を示し、図 8 b は、曲線状屈曲を有する実施形態を示す。

【図 9】図 9 は、絶縁スリーブおよび伝導性コアを含む、電極部材の実施形態を図示する、側面図である。

【図 10】図 10 a - 10 b は、電極部材の実施形態の断面図である。図 10 a が、中実伝導性コアを有する電極部材を図示する一方で、図 10 b は、少なくとも 1 つの管腔を有する電極部材を図示する。

【図 11】図 11 は、デカルト座標系との電極部材の整合を図示する、図式図である。

【図 12】図 12 は、デカルト座標系との電極部材の整合、および異常な神経電気的活動の結果としての電極部材の電圧の生成を図示する、図式および概略図の組み合わせである。

【図 13】図 13 は、異常な神経電気的活動およびその極性成分によって生成される電場ベクトルを図示する、図式図である。

【図 14】図 14 は、A N E A 検出装置の種々の実施形態とともに使用するための制御モジュールの実施形態を示す、ブロック図である。

【図 15】図 15 は、薬剤送達デバイスの実施形態のブロック図／側面図である。

【図 16 a】図 16 a - 16 e は、導入器の導入、および脳内の標的組織部位において異常な神経電気的活動の焦点を検出する電極部材の展開のための方法を図示する、側面図である。図 16 a は、頭蓋内の穿頭孔開口部を示す。

【図 16 b】図 16 a - 16 e は、導入器の導入、および脳内の標的組織部位において異常な神経電気的活動の焦点を検出する電極部材の展開のための方法を図示する、側面図である。図 16 b は、穿頭孔開口部内の穿頭孔栓の配置を示す。

【図 16 c】図 16 a - 16 e は、導入器の導入、および脳内の標的組織部位において異常な神経電気的活動の焦点を検出する電極部材の展開のための方法を図示する、側面図である。図 16 c は、穿頭孔栓を通した導入器の導入および前進を示す。

【図 16 d】図 16 a - 16 e は、導入器の導入、および脳内の標的組織部位において異常な神経電気的活動の焦点を検出する電極部材の展開のための方法を図示する、側面図である。図 16 d は、導入器の完全前進を示す。

【図 16 e】図 16 a - 16 e は、導入器の導入、および脳内の標的組織部位において異常な神経電気的活動の焦点を検出する電極部材の展開のための方法を図示する、側面図である。図 16 e は、焦点を検出するための構成への電極部材の展開を示す。

【図 17】図 17 a および 17 b は、脳内の経時的な電場ベクトルの方向の 3 D プロットである。図 17 a は、正常な活動の期間にわたり、図 17 b は、脳内の異常な神経電気的活動の期間にわたる。

【図 18】図 18 は、脳内の正常および異常な神経電気的活動の期間中の経時的な電場ベクトルの振幅のプロットである。

【図 19】図 19 は、脳の脳室系の斜視図である。

【発明を実施するための形態】

【0033】

本明細書で説明される種々の実施形態は、てんかん、偏頭痛、鬱病、および種々の非てんかん発作等の種々の神経学的事象または症状を検出して治療するためのシステム、装置、および方法を提供する。多くの実施形態は、異常な活動によって引き起こされる事象または症状の実際の物理的発現に先立って、異常な神経学的活動等の異常な活動および／ま

たは皮質拡延性抑制（CSD）を検出するための（例えば、てんかん発作、偏頭痛、または他の神経学的事象あるいは症状の発生に先立って電気的活動および／またはCSDを検出する）装置および方法を提供し、次いで、薬剤の送達を開始して、発作または他の神経学的事象を予防するか、または持続時間を短縮するために、その情報を使用する。具体的実施形態は、固形薬物を脳の脳室または他の領域に送達することによって、てんかんおよび他の神経学的症状を治療するための装置および方法を提供する。特定の実施形態は、固形薬物を脳内の脳室に送達することによって、てんかんおよび他の神経学的症状を治療するための装置および方法を提供し、薬物は、薬物が脳の脳脊髄液に溶解することを可能にするよう、拡散チャンバに含有される。種々の実施形態による拡散チャンバは、拡散チャンバ300（図2e1-2ef2）、301（図2g1）、302（図2g2）、300a（図2h1-2h4）、300b（図2i1、2i2）、300c（図2j1-2j6）、300d（図2k1-2k4）、300d1（図2k5-2k7）、および300e（図2l）を示す、図2e1-2lに示される。1つまたはそれを上回る実施形態では、装置の部分（例えば、拡散チャンバを含む遠位部分）は、脳の脳室の中へ前進させられたときに、それらの形状に適合するように十分な可撓性を有する。また、そのような部分は、望ましくは、CSF産生の減少、意識消失、嘔吐、しびれ等の有意な生理学的効果を引き起こすために十分な脳室の表面の変形を引き起こさないよう、十分な可撓性を有する。

【0034】

また、多くの実施形態は、脳内の種々の領域への1つまたはそれを上回る薬剤の頭蓋内送達のための装置、システム、および方法を提供する。そのような薬剤は、異常な神経学的活動および／または皮質拡延性抑制の波を予防し、減速し、または持続時間を短縮することによって、てんかん発作、偏頭痛、または他の神経学的症状を予防するか、または持続時間を短縮するように、そのように送達されてもよい。

【0035】

実施形態では、脳内の異常な神経電気的活動の方向を検出して場所を特定することができるように構成される、好適に配向された電極部材を含む、装置が、少なくとも部分的に脳に埋め込まれる。具体的実施形態は、異常な神経電気的活動の焦点または他の起源によって生成される電場を検出して解釈することができる。実施形態では、そのような情報は、てんかん発作または他の神経学的事象あるいは症状の発症へのマーカーとして判定および解釈される。

【0036】

1つまたはそれを上回る実施形態では、てんかん発作または他の神経学的事象あるいは症状の発症のマーカーは、発作を予防するか、または持続時間を短縮するよう、異常な神経電気的活動および／または皮質拡延性抑制の波を遮断し、減速するか、または持続時間を短縮するイオン共輸送体拮抗薬等の薬剤の治療量の送達を制御するために、使用することができる。1つまたはそれを上回る実施形態では、イオン共輸送体拮抗薬は、カチオン塩化物共輸送体拮抗薬に対応してもよい。なおもより具体的には、カチオン塩化物共輸送体拮抗薬は、フロセミドおよび／またはその類似体ならびに誘導体等のループ利尿薬に対応してもよい。

【0037】

なおもさらに、本明細書で説明される実施形態は、てんかん発作前事象または発作事象を引き起こす可能性が高い患者の脳内の異常な神経電気的活動（ANEA）の検出を提供する。実施形態では、ANEAによって引き起こされるか、または別様に関連付けられる電場が、患者の脳または頭蓋の内側から検出される。電場ベクトル特性が、電場から判定される。電気ベクトルは、てんかん発作前事象または発作事象へのマーカーであるものとして解釈される。マーカーは、発作の前駆体である可能性が高い特性に対応してもよい。1つまたはそれを上回る実施形態によると、電場を検出することは、ANEAの時間に頭蓋または脳内にある電極の電圧（または電流）を検出するという形態であってもよい。次いで、マーカーは、薬剤の治療的有効用量を送達するために使用されてもよい。

【0038】

ここで図 1-3 を参照すると、本発明の種々の実施形態は、異常な神経電気的活動（A N E A）および／または皮質拡張性抑制の検出のためのシステム 5 および装置 10 を提供する。システム 5 は、装置 10 と、本明細書で説明される制御モジュール 80 とを備える。装置 10 は、1 つまたはそれを上回る管腔 25 を有する導入器 20 と、基準電極 35 と、脳組織の中へ展開されるように管腔 25 の中で前進可能である複数の電極部材 30 とを含む。電極部材 30 は、導入器の中に位置付けられたときの非展開状態と、導入器から外へ前進させられたときの展開状態とを有することができる。展開状態では、電極部材は、屈曲形状 30 B を有することができる。この屈曲形状は、A N E A の焦点 F の検出のための検出体積 D V を画定するために使用することができる。

【0039】

導入器 20 は、近位および遠位端 21 および 22 を有し、脳 B 内の標的組織部位 T S に電極部材 30 を位置付けるよう、患者の頭蓋 S に挿入されるように構成される。近位端 21 は、1 つまたはそれを上回る電気、流体、または他のコネクタ 40 に連結されるように構成することができる。電気コネクタ 40 の実施形態は、U S B および F i r e w i r e コネクタ等の標準コネクタを含むことができ、外部プロセッサ、A / D 変換器、および類似回路に連結されるように構成することができる。コネクタ 40 はまた、R F または赤外線ポート等の通信ポートを備えることもできる。多くの実施形態では、コネクタ 40 は、外部制御モジュール 80 に連結されるように構成される。これらおよび関連実施形態では、コネクタ 40 は、電気配線と、流体ならびに固体を含有する薬剤を含む、流体の送達のための 1 つまたはそれを上回る管腔 46 とを含むことができる、接続部材 45 を介して、モジュール 80 に連結することができる。1 つまたはそれを上回る実施形態では、部材 45 は、C S F シャントに使用される種類等のカテーテルに対応してもよく、患者の頭皮の下で皮下に埋め込まれるように構成されてもよい。

【0040】

種々の実施形態では、導入器 20 は、頭蓋 S 内の開口部 O を通して脳組織に直接導入されるように構成することができるか、または（図 2 a および 2 b に示されるような）穿頭孔 B H の中へ配置されて固着されるように構成される、穿頭孔栓 61 等の栓または他の頭蓋ポータルデバイス 60 という手段を介して、導入することができる。典型的には、栓 60 は、導入器 20 が挿入後に移動しないように、導入器 20 を栓 60 に係止または固定する、クランプまたは他の固定機構等の係止デバイス 62 を含む。導入器 20 は、栓 60 上のフランジ 64（または他の好適な構造あるいは機構）によって安定させることもできる。栓、導入器、または係止デバイスのうちの 1 つまたはそれを上回るものは、導入器の移動を検出するか、または導入器の非係止状態、あるいはそれが別様に緩くなかったかどうかを別様に検出する、センサ 63 を含有することができる。好適なセンサ 63 は、接触センサ、ホール効果スイッチ、加速度計、および類似デバイスを含む。センサ 63 は、導入器 20 がもはや固定状態ではない場合に患者または医療提供者に警告するように、本明細書で議論される制御モジュール 80 内の回路に連結することができる。この回路は、係止デバイス 62 からの導入器 20 の弛緩に起因する移動から、正常な頭部および身体運動に起因する移動を除外するように、種々のフィルタ（例えば、低域通過、高域通過等）を含むことができる。

【0041】

遠位導入器端部 22 は、先細または他の関連形状を伴って構成されてもよく、脳組織の中への導入を促進するように組織貫通性であり得る。導入器はまた、脳内の選択された標的組織部位 T S で遠位端 22 の配置を促進するよう、管腔 25 を通して前進させられるガイドワイヤ（図示せず）を経由して追跡するように構成されてもよい。標的部位 T S における配置は、遠位端 22 を含む、導入器上の 1 つまたはそれを上回る場所に位置付けることができる、1 つまたはそれを上回る放射線不透過性または音波発生マーカー 26 の使用によって促進することもできる。マーカー 26 は、導入器が蛍光透視観察または他の画像診断法の下で前進させられることを可能にする。導入器 20 の全体または一部分は、限定ではないが、ポリエチレン、P E T、P E B A X、P T F E、シリコン、ポリウレタン

、およびそれらの組み合わせを含む、当技術分野で公知である種々の生体適合性ポリマーを含むことができる。これらの材料はまた、二酸化チタンを含む、当技術分野で公知である1つまたはそれを上回る放射線不透過性材料を含むこともできる。

【0042】

図3によってさらに詳細に示されるように、導入器20は、電極部材30、ガイドワイヤ、内視鏡、光源、および類似デバイスの前進のために構成することができる、1つまたはそれを上回る管腔25を含む。管腔25はまた、てんかん、偏頭痛、ならびに他の脳関連症状および疾患の治療のための1つまたはそれを上回る薬液（例えば、フロセミド等のループ利尿薬を含有する溶液）を含む、種々の溶液の吸引ならびに注入を提供するために構成することもできる。各管腔25はまた、電極部材30、ならびに流体および薬物の通過を可能にするように、導入器の遠位部分20dpに位置付けられたポート27を含むこともできる。多くの実施形態では、導入器は、各電極部材30のための別個の管腔25を含むことができる。これは、電極部材30の独立した前進を可能にする。本明細書で議論されるように、多くの実施形態では、部材30の遠位部分は、屈曲または湾曲30bを含むことができる。これは、部材30内の所望の屈曲の量に対応することができる、内部屈曲25bを有するように、管腔25の遠位部分25dを構成することによって、達成することができる。種々の実施形態では、屈曲25bの角度25baは、30、40、45、50、60、70、および80°の具体的実施形態を伴って、20°～90°の範囲内であり得る。

【0043】

ここで図4A、4B、4C、および5を参照すると、1つまたはそれを上回る実施形態は、電極部材30の全体または一部分が単一の管腔25の中で前進可能であることを規定する。これらおよび関連実施形態では、部材30内の屈曲30bは、導入器から外へ前進させられると電極部材を偏向させる、偏向器50の使用を通して達成することができる。典型的には、偏向器50は、管腔25の遠位部分25dpに位置付けられるであろうが、他の場所に位置付けることもできる。偏向器50は、所望の量の屈曲を達成するように、選択された角度で電極部材30を指向する、一連の個別チャンネル51を備える。典型的には、偏向器は、少なくとも3つのチャンネル51を含むであろうが、付加的な数も考慮される。望ましくは、チャンネル51は、導入器の縦軸201の周囲で半径方向に同等に分配される（例えば、3つの部材については、約120°離れ得る）。また、それらは、偏向器50の本体52に形成され、偏向器の近位部分53から遠位部分54までの偏向器の長さに沿って延設してもよい。偏向器の近位端55は、望ましくは、管腔25を通して前進させられると、チャンネル51の中へ電極部材30を偏向させるように成形される。また、チャンネル51は、望ましくは、1つだけの電極部材30がチャンネルの中へ嵌合するように定寸される。使用中に、これら2つの特徴は、ユーザが、所望の数の電極部材30を導入器の中へ別々または集合的に前進させ、それらを別個のチャンネル51の中へ誘導させることができるように、自己誘導能力を偏向器50に与える。他の実施形態では、チャンネル51は、ユーザが展開された部材30内の屈曲の量を選択し、かつ修正することさえできるように、（例えば、電流によって偏向させることができる、圧電または他の類似材料の使用を通して）それ自体が偏向可能であり得る。使用中に、そのような特徴は、電極部材の所望の配向を達成して確認するよう、蛍光透視または他の画像診断法の下でそれらの位置を観察しながら、ユーザが部材30内の屈曲の量を変化させることを可能にするであろう。そのような特徴はまた、脳の特定の領域中でANEAの焦点Fを検出する検出能力を最適化または調節するよう、医療提供者が部材30の方向および配向を変化させることも可能にするであろう。

【0044】

ここで図6a、6b、7a、7b、8a、および8bを参照すると、1つまたはそれを上回る実施形態は、電極部材30が、（図6aに示されるように）導入器の中に位置付けられたときの非展開状態と、図6bに示されるように導入器から外へ前進させられたときの展開状態とを有することを規定する。展開状態では、電極部材は、異常な神経電氣的活

動の焦点Fを検出することができる、配向を有することができる。一実施形態では、これは、相互に対して実質的に直交の配向を有するように電極部材を構成することによって、達成される。より具体的には、各電極部材の縦軸301に対して、図7aおよび7bの実施形態に示されるような検出体積DVに対応する3次元デカルト座標軸系を画定するように、電極部材間の角度30aは、約90°である。本明細書で議論されるように、この構成は、ベクトルの方向および大きさを含む、電場ベクトル

【化1】

$\vec{E}$

を導出するよう、電極部材が焦点Fによって生成される電場EFによって生成される電圧を測定することを可能にする。直交配向については、画定された検出体積DVは、図7bの実施形態に示されるように、実質的に4面体である。種々の多面体形状等の他の検出体積DVを画定する他の配向も考慮される。例えば、4つの電極部材は、実質的に錐体の検出体積を画定するように構成することができる。6つまたはそれを上回る数等のさらに付加的な数の電極部材は、実質的に円錐の形状に近似する、検出体積を画定するように構成することができる。

【0045】

導入器内の非展開状態で、電極部材30は、圧縮状態であり、かつ実質的に真っ直ぐである。電極部材30は、遠位端22から外へ前進させられると、焦点Fの検出のための体積DVを画定するよう膨張させられる。電極部材は、導入器20から外へ前進させられたときに屈曲形状30bを含んでもよい。これは、導入器20から外へ前進させられたときに屈曲形状30bを成すために、ばね記憶を有するように電極部材を加工することによって、達成することができる。屈曲形状30bはまた、本明細書で説明されるように、屈曲管腔25または偏向器50を通して電極部材を前進させることによって、達成することもできる。屈曲30bの角度30baは、30、40、45、50、60、70、および80°の具体的実施形態を伴って、20°～90°の範囲内であり得る。屈曲30bは、図8aの実施形態に示されるように、実質的に急であり得るか、または図8bの実施形態に示されるように、曲線形状30cを電極部材の展開された部分30dpに与えるように、選択された量の曲率を有することができる。

【0046】

ここで図9、10a、および10bを参照すると、典型的には、電極部材30は、伝導性コア32と、電極部材の唯一の組織接触伝導性部分34が遠位端30deであるように、電極部材の長さの大部分に沿って延在する外側絶縁スリーブまたはジャケット33とを備えるであろう。伝導性部分34の長さ34lは、1mmまたはそれを下回るであろうが、より長い部分も考慮される。1つまたはそれを上回る実施形態では、長さは、約0.75mm～約0.25mmの範囲内である。絶縁スリーブ34は、シリコンおよびポリウレタン等の当技術分野で公知である種々の絶縁生体適合性ポリマーを含むことができる。スリーブ34はまた、組織の中への電極部材の前進を促進するように、潤滑性を有することもできる。また、スリーブ34は、スリーブへの生体接着（細胞および分子の両方）を低減させるように、当技術分野で公知である種々の薬剤溶出化合物を含有することができる。部材30の伝導性コア32は、金属および伝導性ポリマー、ならびに類似材料を含む、当技術分野で公知である種々の生体適合性伝導性材料から加工することができる。好適な金属の実施例は、304V鋼を含む。好ましい実施形態では、部材30は、NITINOL等の形状記憶材料を含む。特定の形状記憶実施形態については、前進させられた電極部材30は、脳組織によって、選択された形状記憶材料の遷移温度を超えて暖められると、それらの展開状態を成すことができる。

【0047】

多くの実施形態では、電極部材の遠位端30deは、組織の中への前進を促進するように、尖頭または他の組織貫通形状を有することができる。また、望ましくは、電極部材30は、組織の中へ前進させられるように十分な剛性を有するが、導入器から外へ前進させ

られたときに曲線状形状を成すように十分に可撓性である。剛性および可撓性は、医療ガイドワイヤ技術分野で公知であるように、部材直径、材料、および材料処理（例えば、焼鈍）の選択によって達成することができる。種々の実施形態では、電極部材の直径 30 d は、0.001、0.005、0.010、および 0.015 インチの具体的実施形態を伴って、0.0005 インチ～0.018 インチの範囲内であり得る。典型的には、電極部材 30 は、図 10 a の実施形態に示されるように中実であろうが、種々の実施形態では、部材 30 は、図 10 b の実施形態に示されるように管腔 31 を有してもよい。管腔 31 は、固形および液状薬物の両方を含む、1 つまたはそれを上回る薬物の頭蓋内送達に使用することができる。そのような実施形態では、部材 30 は、当技術分野で公知である種々のハイポチューブから加工することができる。また、種々の実施形態では、部材 30 はまた、発作または発作前事象を予測し得る、種々の組織性質を測定するための 1 つまたはそれを上回るセンサ 30 s を含んでもよい。したがって、そのようなセンサは、限定ではないが、pH、温度、 pO_2 、 pCO_2 、グルコース、および他の生化学関連センサを含むことができる。そのようなセンサからの測定は、発作前および発作事象を判定するための手段として、電圧／電場ベクトル測定と組み合わせることができる。

【0048】

ここで図 11-12 を参照すると、多くの実施形態では、（すなわち、導入器 20 から外へ突出する）電極部材 30 の展開された部分 30 dp は、各電極部材 30 がデカルト座標系 CCS の軸 A を伴って配向されるように、実質的に直交の配向を有することができる。軸の原点 Or は、典型的には、導入器 20 の遠位端 22（図 6 a）にあらう、基準電極 35 の位置に対応する。これは、x、y、および z 電極部材 30 x、30 y、および 30 z をもたらす。これらの配向された電極部材のそれぞれは、基準電極 35 を過ぎて、選択された距離 l に突出し、好ましい実施形態では実質的に同一である、距離 l_x 、 l_z 、および l_z をもたらす。焦点 F によって生成される電場 EF（図 7 b）は、それぞれの電極部材 30 x、30 y、および 30 z で、電圧 V_x 、 V_y 、および V_z をもたらす。実際の電圧は、組織接触伝導性部分 34 と、典型的には導入器遠位端 22 の付近に位置付けられる、基準電極 35 との間の電位差によるものである。多くの実施形態では、電極部材 30 x、30 y、および 30 z は、共通基準電極 35 を共有することができ、またはそれぞれが各自のものを有してもよい。

【0049】

ここで、異常な神経電気的活動の焦点 F によって生成される電場ベクトル

【化 2】

$\vec{E}$

の成分、および導入器の遠位端に対する焦点 F の後続の方向 D を計算するために使用される、数学的方法の議論を提示する。方程式 1-6 とともに、これらおよび他の関連方法を、本明細書で説明されるアルゴリズム 83 に組み込むことができる。ここで図 11-13 および以下の方程式 1-6 を参照すると、電場ベクトル

【化 3】

$\vec{E}$

は、スカラー成分 E_x 、 E_y 、および E_z を有する 大きさ E と、角度方向 θ および ϕ とを有する。電極部材 30 x、30 y、および 30 z による電圧 V_x 、 V_y 、および V_z の測定は、方程式（1）を使用して、 E_x 、 E_y 、および E_z の計算を可能にし、ベクトル

【化 4】

$\vec{E}$

の 大きさ は、方程式（2）によって計算することができる。方程式 4-6 は、角度 θ および ϕ の判定により、原点 Or に対するベクトル

【化 5】

 $\vec{E}$

の方向（したがって、導入器遠位端 22 に対する方向）の判定を可能にする。次いで、この方向の判定は、ベクトル

【化 6】

 $\vec{E}$

が生じる、（導入器遠位端 22 に対する）焦点 F の方向 D の判定を可能にする。

【表 1】

$$(1) \quad E_x = V_x / l_x, \quad E_y = V_y / l_y, \quad \text{および} \quad E_z = V_z / l_z$$

$$(2) \quad |\vec{E}| = (E_x^2 + E_y^2 + E_z^2)^{1/2}$$

$$(3) \quad \cos \varphi = (E_z / |\vec{E}|)$$

$$(4) \quad \varphi = \cos^{-1} (E_z / |\vec{E}|)$$

$$(5) \quad |\vec{E}| * \sin \varphi * \cos \theta$$

$$(6) \quad \theta = \cos^{-1} (|\vec{E}| * \sin \varphi) / E_y$$

【0050】

ここで図 14-15 を参照すると、多くの実施形態では、装置 10 は、1 つまたはそれを上回る機能を果たすように構成される、制御モジュール 80（図 1 参照）（以降ではモジュール 80）に連結することができる。これらは、電極部材 30、センサ 63 から受信される信号の記憶および分析、発作前または発作事象の検出、切迫した発作について患者および医療提供者に警告すること、ならびに薬剤送達および脳組織の電気刺激を含む、発作を予防する種々の介入措置の制御を含むことができる。モジュール 80 は、1 つまたはそれを上回るプロセッサ、状態デバイス、回路（例えば、電力制御、フィルタ等）、アラーム、バッテリー、および他の電力貯蔵デバイスを含むことができる。これはまた、MIC S または他の医療無線通信プロトコルを使用して、外部医療監視計装と無線で通信するための RF 通信チップ等の 1 つまたはそれを上回る通信リソース 110 を含むこともできる。モジュール 80 はまた、本明細書で説明される、一体薬剤送達デバイス 90 ならびに脳刺激装置 100 に連結され、またはそれらを含んでもよい。制御モジュール 80 は、患者によって装着することができ、または（図 2a に示されるように）頭頸部領域または体内の他の領域中で皮下に埋め込まれるように構成されてもよい。

【0051】

モジュール 80 は、典型的には、プロセッサ、状態デバイス、または両方の組み合わせ等の種々の論理リソース 82 を備えることができる、少なくとも 1 つのコントローラ 81 を含むであろう。プロセッサ 82 は、既製品（例えば、Intel (R) または Texas

Instrument s (R) によって製造されるもの等）であり得るか、または ASIC 等のカスタムチップを備えることができる。コントローラ 81 は、ソフトウェア、ハードウェア、または両方の組み合わせを通して実装することができる、1 つまたはそれを上回るアルゴリズム 83 を含んでもよい。ソフトウェア実装については、アルゴリズム 83 は、論理リソース 82 と一体的であるか、またはそれに連結されるメモリリソース 84（例えば、ROM、RAM、DRAM 等）に記憶することができる。アルゴリズム 83 は、限定ではないが、電極部材 30、センサ 30s または 63 から受信される信号 39 の処理および記憶、ベクトルの 大きさ および方向 D を含む、電場ベクトル

【化 7】

 $\vec{E}$

の成分の計算、ANEA、発作前または発作事象のうちの 1 つまたはそれを上回るものの検出、切迫した発作について患者および医療提供者に警告すること、および外部医療監視

計装と通信すること、ならびに薬剤送達および脳組織の電気刺激を含む、発作を予防する種々の介入デバイスおよび措置の制御を含む、いくつかの機能を果たすように構成することができる。本明細書で説明されるように、種々の検出アルゴリズム 83 は、発作前または発作事象が起こっているかどうかを示す、検出スコアを生成するように構成することができる。アルゴリズム 83 は、高速フーリエ変換、ウェーブレット、ファジー論理、および類似アルゴリズム等の当技術分野で公知である、1 つまたはそれを上回る信号処理アルゴリズムを含むように構成することができる。

【0052】

多くの実施形態では、モジュール 80 は、発作の発症を予防するか、または起こっている発作を停止し、あるいはその持続時間を別様に短縮するように、電極部材 30（または他の埋め込まれた電極）を介して阻害信号 101 を送信するように構成される、刺激装置デバイスまたは刺激装置 100 を含む。刺激装置 100 は、典型的には、電力制御および充電回路と、放電コンデンサまたは他の放電可能電力電圧源とを備えるであろう。これはまた、長期間にわたって阻害信号のデューティサイクルを提供するよう、種々のペーシングおよび／または信号処理回路を含むこともできる。

【0053】

薬剤送達デバイス 90 は、例えば、容積型ポンプ（例えば、ピストンポンプ）、蠕動ポンプ、ねじポンプ、および類似デバイスを含む、当技術分野で公知である 1 つまたはそれを上回る薬剤ポンプを備えることができる。これは、患者の頭部または頸部領域（例えば、図 2 a および 2 c に示されるように頭蓋底で）または身体他の部分に埋め込むために小型化することができる。小型化ポンプは、MEM および／または気泡ジェットベースの小型ポンプを備えることができる。また、デバイス 90 は、頭蓋内または静脈内送達的一方または両方のために構成することができる。頭蓋内送達については、デバイス 90 は、管腔 25 を通して、および／または電極部材 30 の中空実施形態の管腔 31 を通して（液体または固形のいずれかである）薬剤を送達するよう、コネクタ 40 および 41 を介して、導入器 20 の 1 つまたはそれを上回る管腔 25 に流体的に連結することができる。コネクタ 40、41 は、ルアーロック、コネクタ、Tuohy Bors t アダプタ、および他の類似デバイスを含むことができる。送達デバイス 90 はまた、液体、固体、または両方の送達のために構成することができる。液体送達については、デバイス 90 は、容積型、回転、または蠕動ポンプデバイスのうちの 1 つまたはそれを上回るものを使用することができる。固体送達については、考慮される他の固形送達機構とともに、小型ねじポンプを使用することができる。典型的には、デバイス 90 はまた、固体、液体、または両方を含み得る、1 つまたはそれを上回る薬剤 96（本明細書では薬物 96 とも称される）を含有する、貯留部 95 も含むであろう。形態が何であれ、貯留部 95 は、望ましくは、長期間に十分な薬物 96 の複数の用量を含有する。薬剤 96 が固形である実施形態については、貯留部 95 は、薬物 96 の最大 500 またはそれを上回る用量を含有してもよい。他の実施形態では、貯留部 95 はまた、送達デバイス 90 から分離し得るが、カテーテルまたは類似接続部材を介して、それに（例えば、流体的または別様に）依然として連結することができる。後者の場合、貯留部 95 は、皮下に埋め込むことができるか、または（例えば、皮膚を通した注射を介して）薬剤のより容易な補充を可能にするように、身体の外部に位置付けることさえもできる。送達デバイス 90 はまた、望ましくは、モジュール 80 およびコントローラ 81 からの信号 87 によって制御されるようにも構成される。貯留部 95 はまた、貯留部が補充される必要があるときに患者または医師に警告するよう、貯留部に残存している薬剤（液体または固体）の量を検知するように構成される、1 つまたはそれを上回るセンサ 97 を含むこともできる。

【0054】

1 つまたはそれを上回る実施形態では、本発明は、脳内の 1 つまたはそれを上回る脳室等の脳内の種々の領域への 1 つまたはそれを上回る薬剤の頭蓋内送達のための図 2 c の実施形態に示される薬剤送達システム 105（1 つまたはそれを上回る側面ではシステム 5 に対応し得るシステム 105 の種々の構成要素）を提供してもよい。そのような薬剤は、

てんかん、偏頭痛、および鬱病等の1つまたはそれを上回る神経学的症状の治療のためのものを含んでもよい。1つまたはそれを上回る実施形態によると、システム105は、図2cおよび2dの実施形態に示されるように、薬剤送達部材120に連結される薬剤貯蔵および送達デバイス130を備える。送達部材120は、デバイス130に連結される近位端121と、脳室Vまたは他の場所等の脳B内の送達部位DSに、またはその付近に位置付けられる遠位端122とを有する。種々の実施形態では、送達部材120は、コネクタ45に対応し、薬剤貯蔵および送達デバイス130は、デバイス90および／または80に対応してもよい。本明細書でさらに議論されるように、貯蔵および送達デバイス130は、典型的には、患者の頭部の後部または側面、あるいは患者の身体の中または上の他の場所で、皮下に埋め込まれるように構成される。送達部材120は、望ましくは、患者の頭部／頭蓋の後部または他の埋め込み場所から患者の脳の中へ延在して、脳の深部脳領域内の部位を含む、送達部位Dに到達するように、十分な長さを有する。本発明の1つまたはそれを上回る実施形態で使用され得る、種々の薬剤送達装置、システム、および方法のさらなる説明は、その開示が、あらゆる目的でそれらの全体で参照することにより本明細書に組み込まれる、米国特許出願第13／645,344号および第13／681,825号で見出され得る。

【0055】

薬剤送達部材120は、典型的には、脳内の脳室等の脳内の送達部位DSへの薬剤ペレット200等の固形薬剤200の送達のために定寸される内径を有する、1つまたはそれを上回る管腔123を有する、カテーテル120または他の類似可撓性部材を備えるであろう。カテーテル120の全体または一部分は、デバイス130から患者の脳内の送達部位DSまで延在することができるように、患者の頭皮の下で皮下に埋め込まれるように構成することができる。したがって、カテーテル120は、当技術分野で公知である任意の数の生体適合性弾性ポリマー（例えば、シリコン、PeBax、ポリウレタン、ポリエチレン（例えば、HDPE、LDPE）等）を含んでもよく、同様に当技術分野で公知である種々の押出方法を使用して形成されてもよい。さらに、カテーテルは、患者の頭皮の下に埋め込まれたときに、最小限に可視的であり、および／または毛髪の成長あるいは頭皮の状態に影響を及ぼさないように、定寸（例えば、直径）され、かつ別様に（例えば、弾性生体適合性材料から）構成されてもよい。さらに、遠位端120dを含む、脳内に埋め込まれるカテーテル120の部分は、非外傷性であり、脳組織と反応しないように構成され、かつ別様に構造化される。カテーテル120の脳埋込部分に対するそのような材料は、種々のシリコンおよびポリウレタンポリマーを含むことができる。1つまたはそれを上回る実施形態では、カテーテル120の全体または一部分は、脳脊髄シャントで使用されるものと類似する材料から構築されてもよい。

【0056】

多くの実施形態では、薬剤送達システム105はさらに、図2e1-2e4に示されるように、薬剤送達部材またはカテーテル120の遠位端122に連結される拡散チャンバ300を備える。薬剤送達部材120は、拡散チャンバ300が脳の選択された脳室の中に位置付けられるように、脳の中へ送達することができる。本明細書で説明されるように、拡散チャンバ300は、脳の脳室の中に存在するCSFの中への薬剤の制御された放出を促進してもよい。さらに、拡散チャンバ300および薬剤送達部材120は、脳の中への前進中に、拡散チャンバ300、および少なくとも薬剤送達部材120の遠位部分が、それらが送達される脳室の形状に適合することができるように、十分な可撓性を有してもよい。そのようにして適合することによって、送達された拡散チャンバ300および薬剤送達部材120は、任意の有意な生理学的効果を引き起こすために十分に脳の脳室壁を変形させない。拡散チャンバ300または薬剤送達部材120あるいは両方の可撓性は、脳室表面に対して前進させられたときに、拡散チャンバ300が最大で30度またはそれを上回って変形することを可能にすることができる。典型的には、送達された拡散チャンバ300および薬剤送達部材120は、脳の脳室壁を3mmより大きく変形させず、約20mmHG以下の圧力を脳室壁に印加する。

【0057】

拡散チャンバ300および薬剤送達部材120は、脳の脳室の生体構造を通して前進させられて選択された脳室に到達するために十分に變形し得るように、構成することができる。明確にするために、脳の脳室の生体構造は、図19を参照して以下のセクションで説明される。選択された脳室は、例えば、左脳室LVおよび右脳室RV（それらの下および後角を含む）、第3の脳室TV、および第4脳室FVを含む、脳の主要な脳室のうちのいずれかを含むことができる。また、そのような前進および位置付け中に、カテーテル120および拡散チャンバ300の可撓性は、望ましくは、任意の有意な生理学的効果を引き起こすために十分に脳の脳室壁を變形させないように構成することができる。これらの生理学的効果は、CSFの産生の減少（例えば、21ml/時間を下回る、好ましくは、20ml/時間を下回る）、あるいは意識消失、疼痛またはしびれ、嘔吐、心拍数または呼吸速度の変化等の神経学的効果を含んでもよい。CSF産生は、脊椎穿刺手技および／または種々の画像診断法を使用して、測定することができる。

【0058】

ここで図2e1を再度参照すると、拡散チャンバ300は、カテーテルの開放遠位端に取り付けられた一方の端部を有する可撓性管と、閉鎖されたその遠位端310とを備えてもよい。拡散チャンバ300は、例えば、薬物または薬剤ペレット200の形態の薬物が配置および保持され得る、内側容積または管腔315を画定する。脳の脳室の中に配置されたとき、CSFは、穴または他の開口部305を通して、内側容積310の中へ拡散することができる。CSFは、薬物を溶解させることができる。次いで、その中に薬物が溶解させられたCSFは、同一の穴305を通して外へ拡散することができる。いくつかの実施形態では、穴305の中への開口部を含む、内側容積315の内壁は、薬剤の拡散速度を調節するであろう、膜で裏打ちされる。

【0059】

脳を通して前進させられたとき、拡散チャンバ300およびカテーテル120は、屈曲または曲線状になってもよい。したがって、いくつかの実施形態では、カテーテル120はさらに、特に、脳室の形状に適合するとき等のカテーテル120が屈曲または變形位置に入れられるときに、カテーテル120（図2e2、2e3）の開存性を維持することに役立つように、コイル状ワイヤ120sの内側裏地を備えてもよい。ワイヤ裏地120sは、カテーテル120が變形または屈曲させられるときでさえも、薬物または薬剤ペレット200が拡散チャンバ300に送達されることを可能にすることができる。拡散チャンバ300は、シリコンおよびポリウレタン、ならびにそれらの共重合体等のPEBACおよび種々のエラストマーを含む、任意の数の可撓性材料で作製されてもよい。他の実施形態は、Nitinol等の当技術分野で公知である種々の超弾性金属を採用してもよい。

【0060】

図2e1および2e4に示されるように、それぞれ合計32個の穴305に対して、8個の穴305の4つの列があり得る。各列は、隣接する列から90度離れてオフセットされる。拡散チャンバの長さおよび幅に応じて、または所望のCSF拡散速度、薬剤拡散速度、あるいは薬剤崩壊速度を達成するように、より多いまたは少ない穴305が提供されてもよい。例えば、代わりに、それぞれ16個の穴またはスリットの2つの列があってもよく、各列は、相互から180度離れてオフセットされる。穴305のサイズは、0.004インチ（0.1mm）直径から0.02インチ（0.5mm）直径まで変動してもよい。拡散チャンバ300は、0.04インチ～0.10インチ（1mm～2.5mm）の内径、および1.5mm～4.5mmの外径を有し、長さが2mm～20mmであってもよい。

【0061】

穴305の代わりに、スリット306が代わりに拡散チャンバ300の上に提供されてもよい（図2f1、2f2）。穴305のように、スリット306は、拡散チャンバ300の長さに応じて、1列につきより多いまたは少ないスリット306を伴って、複数の列

で分配されてもよい。スリットは、約 0.1 mm～0.5 mm の範囲内の幅、および約 0.25 mm～5 mm の範囲内の長さを有してもよい。

【0062】

いくつかの実施形態では、拡散器または拡散チャンバは、カテーテル 120（図 2 g 1）の遠位端 122 に連結されるワイヤバスケットまたはケージ 301 であってもよい。このワイヤバスケットまたはケージ 301 は、薬物ペレットを保持し、CSF が薬物を脳の脳室内の CSF に急速に流し込むことを可能にするであろう。ワイヤバスケットまたはケージ 301 の巻装は、CSF が染み込み、薬液が染み出すための十分な空間を可能にするように構成されてもよい。ワイヤバスケットまたはケージ 301 は、チタン、MP 35 N (R)、35 N L T (R)、または 316 L ステンレス鋼から構築されてもよい。ワイヤサイズは、直径が 0.002 インチ～0.006 インチ（0.05 mm～0.15 mm）に及ぶことができる。ワイヤバスケット 300 の内径は、0.04 インチ～0.10 インチ（1 mm～2.5 mm）であり得、ワイヤバスケット 30 は、長さが 0.08 インチ～0.8 インチ（2 mm～20 mm）であり得る。

【0063】

いくつかの実施形態では、拡散器、拡散チャンバ、または拡散区分はまた、種々の多孔質材料を含んでもよい。例えば、拡散器は、図 2 g 2 に示されるように、カテーテル 120 の遠位端 122 に連結される閉鎖端管 302 を備えてもよい。拡散器 302 は、本明細書で説明される他の拡散チャンバに酷似して、いかなる有意な生理学的効果も引き起こすことなく、脳の脳室（例えば、脳室壁の形状または輪郭）に適合することができるように、可撓性を有してもよい。拡散器 302 は、いくつかの実施形態では、いくつかの穴またはスリットを備えてもよく、または他の実施形態では、単純にその外部の全体を通して一様であり得る。拡散器 302 を備え得る、種々の多孔質材料は、ポリエチレンテレフタレート（PET）または Nylon 等の種々のポリマー繊維材料等の任意の数の多孔質生体材料を含むことができる。多孔質拡散器 302 の好ましい実施形態では、拡散器は、織るか、または編むかのいずれかを行うことができる、Dacron メッシュ等の Dacron から加工することができる。多孔質材料のサイズおよび多孔性は、CSF が選択された速度で拡散器の中および外へ浸透または拡散することを可能にし、順に、薬剤ペレットの選択された崩壊速度および／または拡散器 302 からの薬剤の拡散速度を達成するように、選択することができる。これを達成するためのサイズおよび多孔性は、当技術分野で公知である種々の多孔性測定技法を使用して判定することができる。1 つまたはそれを上回る実施形態によると、多孔質区分は、CSF を吸い上げ、実質的に拡散器 302 の領域全体から一様に薬液を外に拡散するよう、一様な多孔性を有することができる。他の実施形態によると、拡散器 302 は、優先的に CSF を吸い上げ、拡散器の特定の部分から薬液を染み出させるよう、様々な多孔性を有する多孔質材料から加工することができる。

【0064】

図 2 h 1、2 h 2 は、拡散チャンバ 300 a の別の実施形態の側面図を示す。拡散チャンバ 300 a は、多くの点に関して、類似材料で作製され、類似寸法、構成要素、順応性、および他の性質を有する、上記で説明される拡散チャンバ 300 に類似し得る。これらおよび関連実施形態では、拡散チャンバ 300 a はさらに、図 2 h 3、2 h 4 に示されるように、薬剤送達部材またはカテーテル 120 の遠位端 122 上に搭載される伸長近位部分 320 を備える。

【0065】

図 2 i 1、2 i 2 は、拡散チャンバ 300 b の別の実施形態の側面図を示す。拡散チャンバ 300 b は、多くの点に関して、類似材料で作製され、類似寸法、構成要素、順応性、および他の性質を有する、上記で説明される拡散チャンバ 300 a に類似し得る。しかしながら、ある脳室が、より長い遠位薬剤拡散部分を必要とするほど細長くない場合があるため、拡散チャンバ 300 b は、より短い遠位薬剤拡散部分を有する。拡散チャンバ 300 b は、それぞれ 3 つの穴 305 の 3 つの列を備える。拡散チャンバ 300 b の内側容積 315 は、長さが 1.5 mm の約 3 つの薬物ペレットを許容してもよい。穴のサイズは

、ペレットが拡散チャンバ 300b から時期尚早に退出しないように、意図されたペレットの直径の約 4 分の 1 である、0.010 インチであってもよい。

【0066】

図 2j1、2j2 は、拡散チャンバ 300c の別の実施形態の側面図を示す。拡散チャンバ 300c は、多くの点に関して、類似材料で作製され、類似寸法、構成要素、順応性、および他の性質を有する、上記で説明される拡散チャンバ 300b に類似し得る。拡散チャンバ 300c はさらに、拡散チャンバ 300c がカテーテル 120 を接合する場所に隣接して、遠位薬剤拡散部分の近位部分上に薄型頸部 321 を備える。頸部 321 は、拡散チャンバ 300c が、脳内の脳室または他の構造の形状に屈曲および撓曲するか、または別様に変形することを可能にするとともに、本明細書で説明される他の可撓性を提供してもよい。例えば、頸部 321 は、図 2j3 に示されるように、遠位端が最大 30 度の角度で屈曲することを可能にしてもよい。別の実施例では、図 2j4-2j6 はまた、患者の側脳室 LV に挿入されると屈曲する、拡散チャンバ 300c も示す。頸部 321 は、拡散チャンバ 300c が真っ直ぐなままであろうと（図 2j4）、一方に屈曲されようと（図 2j5）、または他方に屈曲されようと（図 2j6）、拡散チャンバ 300c が側脳室 LV の形状に適合することを促進する。

【0067】

図 2k1、2k2、2k3、および 2k4 は、拡散チャンバ 300d の別の実施形態を示す。拡散チャンバ 300d は、多くの点に関して、類似材料で作製され、類似寸法、構成要素、順応性、および他の性質を有する、上記で説明される拡散チャンバ 300c に類似し得る。拡散チャンバ 300d の伸長近位部分 320g は、図 2k1（拡散チャンバ 300d の側面図）、図 2k3（拡散チャンバ 300d の正面図）、および図 2k4（線 2k4 を横断して得られた拡散チャンバ 300d の断面図）で最も良く示されるように溝付きである。これらの図に示されるように、拡散チャンバ 300d は、拡散チャンバ 300d の円周の周囲で均等に分配された 8 つの溝またはチャンネル 323 を備えるが、他の数の溝も考慮される。溝またはチャンネル 323 は、拡散チャンバ 300g の中および外への CSF の流動を促進し、より多くの溶解した薬剤が脳皮質の中へ移動することを可能にする。伸長近位部分 320g の溝またはチャンネル 323 はまた、チャンネル 323 を通して近位に薬剤の輸送を促進し、運動皮質等の脳の表面領域を含む、脳のより表面的な領域に到達するように、カテーテル 120 まで後方に延在してもよい。輸送は、チャンネルを通した薬剤の拡散、および／または（例えば、毛管作用または他の流動現象による）チャンネルを通した薬剤の流動によって、起こってもよい。溝またはチャンネル 323 は、カテーテル 120 に沿って近位方向へチャンネル 323 を通した毛管流を助長または増進するように、種々のコーティングで処理されてもよい。使用中に、そのようなチャンネル 323 は、薬剤を、脳の脳室内の CSF だけでなく、脳組織の他の選択された領域にも送達するための手段を提供する。この二重部位送達は、脳内の 2 つまたはそれを上回る部位に送達することが望ましくあり得る、てんかん等の 1 つまたはそれを上回る神経学的症状を治療するように、薬剤の集中的（例えば、脳室内の CSF への）およびより局所的送達を生成するという利益を提供することができる。

【0068】

いくつかの実施形態では、溝またはチャンネル 323 はまた、例えば、図 2k5、2k6 の拡散チャンバ 300d1 の中で示されるように、拡散チャンバの穴 315 に隣接して配置されてもよい。拡散チャンバ 300d1 は、多くの点に関して、類似材料で作製され、類似寸法、構成要素、順応性、および他の性質を有する、上記で説明される拡散チャンバに類似し得る。拡散チャンバ 300d1 の中の溝またはチャンネル 323 は、拡散チャンバが脳室壁に別様に近接近し、これが拡散チャンバ 300d1 からの拡散を別様に遮断し得るときに、拡散チャンバ 300d1 からの薬剤または薬液の拡散を維持することに役立つことができる。溝またはチャンネル 323 は、スロット、曲線状チャンネル、または正方形のチャンネルであってもよい。いくつかの実施形態では、溝またはチャンネルは、図 2k5、2k6 のように拡散チャンバの縦軸に対して配向されてもよいが、半径方向（図 2k7）

または他の配向、あるいは配向の組み合わせを有してもよい。特定の実施形態では、溝またはチャンネル323は、好ましくは縦配向を有する、拡散チャンバ300d1の壁内の回旋に対応してもよい。回旋は、チャンネル323に対応する正弦波の谷間とともに、正弦波または類似形状を有してもよい。

【0069】

図21は、拡散チャンバ300eの別の実施形態を示す。拡散チャンバ300fは、多くの点に関して、類似材料で作製され、類似寸法、構成要素、順応性、および他の性質を有する、上記で説明される拡散チャンバ300に類似する。拡散チャンバ300fはまた、さらなる構成要素を有してもよく、そのうちの1つまたはそれを上回るものは、本明細書で説明される拡散チャンバの実施形態のうちのいずれか1つに含まれてもよい。拡散チャンバ300eはさらに、穴305への開口部から、内部容積315内の薬物または薬剤ペレット200を分離する、管状膜325を備えてもよい。この管状膜325は、薬物または薬剤ペレット200からCSFの中への薬物の拡散速度を制限および制御してもよい。管状膜325は、ポリイミドで作製されてもよい。拡散チャンバ300eはさらに、1つまたはそれを上回る放出または排出弁330を備えてもよい。放出または排出弁330は、拡散チャンバ300eの本体に切り込まれたスリットを備えてもよい。放出または排出弁330は、拡散チャンバ300eの内部容積315と拡散チャンバ300eの外部との間の圧力差が閾値を超えて上昇するときに開放する。したがって、放出または排出弁330は、内部容積315内の圧力が、拡散が妨げられるレベルまで蓄積することを防止することができる。拡散チャンバ300eはさらに、隔膜弁340を備えてもよい。隔膜弁340は、拡散チャンバ300eの近位部分上に配置される。隔膜弁340は、典型的には、弾性かつ自己閉鎖式であろう。隔膜弁340は、CSFおよび薬物と混合されたCSF等の流体が、カテーテル120の中へ近位に流出することを防止しながら、薬物または薬剤ペレット200が内部容積315に導入されることを可能にすることができる、スリットを備える。

【0070】

デバイス130は、外面132および内部空間133（内部133とも称される）を有する、筐体131を含む。筐体はまた、カテーテル120に連結するためのポート135も含む。筐体は、ABS、PE、PET等の1つまたはそれを上回る生体適合性ポリマー、およびチタン等の金属を含む、1つまたはそれを上回る生体適合性材料から加工されてもよい。表面132はまた、例えば、シリコーン、ポリウレタン、またはPTFEを含む、1つまたはそれを上回る適合性材料でコーティングされ、または別様にそれを備えてもよい。筐体131は、頭部、頸部、あるいは患者の身体の中または上の他の領域中の任意の数の場所に位置付けられるように、定寸および成形されてもよい。好ましい実施形態では、筐体は、患者の頭蓋底または近傍領域に埋め込まれるように、定寸され、成形され、かつ別様に構成される。

【0071】

デバイス130は、典型的には、筐体131内に位置付けられる、薬物200の複数の用量200dを有する、薬剤貯蔵部140を含有する。薬物200は、本明細書でさらに詳細に説明されるように、神経学的症状の治療のための薬剤または他の治療薬210と、1つまたはそれを上回る賦形剤220とを含む。用量200dは、固形および／または液状薬物要素201を含んでもよい。前者の実施例は、薬物ペレットを含むことができ、後者の実施例は、液体充填カプセルを含むことができる。好ましい実施形態では、用量200dは、脳組織および／または脳を浸して見出される脳脊髄液に溶解するように構成される、固形薬物要素201を含む。1つまたはそれを上回る実施形態によると、貯蔵部140は、用量200dが取り付けられ得る、ベルト140に対応する。そのような実施形態では、デバイス130は、ベルト140に係合し、ベルトからポート135を通して薬物200の個別用量200dを移送して、それを選択された組織送達部位DSに送達し、次いで、薬物200の次の用量200dの送達のためにベルトを前進させるための機構150（本明細書では移送機構150とも称される）を含んでもよい。代替実施形態では、別

個の機構／駆動源（図示せず）が、ベルト 140 を前進させるために使用されてもよい。

【0072】

多くの実施形態によると、機構 150 は、筐体 131 内からカテーテル 120 を通して送達部位 DS まで、薬物要素 201 を前進させるように構成される、前進部材 151 を含む。1 つまたはそれを上回る実施形態によると、部材 151 は、部材 151 が巻装されるか、または非直線形状で筐体 131 に別様に含有され、次いで、直線形状に巻解されることを可能にする、種々の形状記憶金属（例えば、NITONOL、ステンレス鋼）を含み得る、金属スタイレットに対応する。部材 151 はまた、望ましくは、ポート 135 から脳内の組織部位 TS まで進む際に、カテーテル 120 内の湾曲を通して前進させられ、それをうまく通り抜けるよう、屈曲および撓曲する（かつガイドワイヤ技術分野で公知である他の押動特性を有する）ように構成される。部材 151 は、電気モータ（例えば、線形誘導モータ）または電気技術分野で公知である他の駆動手段によって駆動されてもよい。特定の実施形態では、これは、電気モータと一体的であるが、またはそれによって別様に駆動される、ローラ 150r によって駆動されてもよい。また、これは、管腔 123 を通して要素 201 を前進させるように、球形状等の成形遠位端 152 を有してもよい。遠位端 152 はまた、ホットドッグ形状、または用量 200d の直径に係合するように定寸された凹面を有する凹形状等の他の形状を有してもよい。遠位端 152 はまた、用量 200d が前進させられていること、および用量 200d が放出されたことを判定することができるよう、用量 200d との接触を感知するように構成されてもよい。例えば、遠位端 152 および／または部材 151 は、先端 152 が用量 200d と接触し、および接触を断つときに、静電容量の変化を感知するよう、用量 200d に容量的に連結されてもよい。用量 200d は、典型的には、ベルト 140 と一体的であり得るか、または別様にそれに取り付けられ得る、包装 141（本明細書では包装コンテナ 141 とも称される）に個別包装される。したがって、そのような実施形態では、機構 150 および部材 151 はさらに、包装コンテナ 141 を穿刺して用量 200d を押し出すように構成されてもよい。本発明の種々の実施形態はまた、管腔 123 を通して送達部位 DS まで薬物要素 201 を前進させるための他の手段も考慮する。そのような手段は、例えば、空気圧、油圧、または磁気駆動手段を含んでもよい。

【0073】

包装コンテナ 141 は、医薬品技術分野で公知である種々のホイル包装を備えてもよく、好ましい実施形態によると、空気および水蒸気に対して実質的に不透過性である。使用中に、そのような実施形態は、デバイス 130 の中の用量 200d の長期貯蔵（例えば、数年）を可能にする。いくつかの実施形態では、薬物 200 の複数の用量 200d（例えば、2 つ、3 つ、4 つ、またはさらにそれを上回る用量）が、個別包装コンテナ 141 に包装されてもよい。そのような用量は、同一または複数の症状の治療を可能にする、同一または異なる薬剤 210 を含んでもよい。同一のコンテナ 141 の中に複数の用量 200d を有する、1 つまたはそれを上回る実施形態によると、コンテナは、脳組織に急速に溶解して、てんかん発作または他の神経学的症状（例えば、偏頭痛）を急性に治療するように構成される、薬剤 210 の第 1 の用量と、発作または他の症状の再発を予防する長期維持用量を提供するよう、ゆっくりと溶解するように構成される第 2 の用量とを含むことができる。

【0074】

多くの実施形態では、ポート 135 は、筐体内部 133 の中への流体の流入を伴わずに、薬物 200 の固体用量が機構 150 によって隔膜を通過させられることを可能にする、密閉可能隔膜 136 を備える。隔膜 136 は、開放し、次いで、薬物ペレット等の薬物要素 201 の通過によって穿刺されるか、または別様に開放された後にそれ自体が閉鎖するように、十分な弾性を有する、シリコンまたはポリウレタン等の種々の弾性ポリマーを含むことができる。

【0075】

上記で説明されるように、薬物 200 は、典型的には、本明細書で説明される種々の神

経学的症状等の1つまたはそれを上回る症状の治療のための1つまたはそれを上回る薬剤または他の治療薬210を含む。薬物200はまた、例えば、崩壊剤、超崩壊剤、結合剤、酸化防止剤、および当技術分野で公知である他の賦形剤のうちの1つまたはそれを上回るものを含む、1つまたはそれを上回る医薬賦形剤220を含んでもよい。望ましくは、1つまたはそれを上回る賦形剤は、非発熱性であり、かつ脳組織と別様に不活性であるように選択される。固形であるとき、薬物要素201は、錠剤またはペレットに対応するが、他の形状も考慮される（例えば、球形）。1つまたはそれを上回る実施形態によると、固形であるとき、薬物要素201は、脳組織に、および／または脳の中の脳室内の脳脊髄液に溶解して、薬剤210を放出するように構成される。特定の好ましい実施形態では、薬物要素201は、てんかん発作または他の急性神経学的症状を急性に治療または予防するよう、脳組織および／またはCSFに急速に溶解するように構成される。そのような実施形態では、薬物要素201は、CSFに急速に溶解する超崩壊剤を含む、当技術分野で公知である種々の超崩壊剤を含んでもよい。また、そのような実施形態では、固形薬物要素201は、要素の内部空間の中へのCSFの急速流入のために構成される、多孔質構造を有してもよい。特定の実施形態では、選択された薬剤210（例えば、フロセミドまたは他のループ利尿薬）の用量は、患者の脳の全体または一部分の体積の測定に基づいて、漸増することができる。そのような測定は、MRIまたは当技術分野で公知である他の医療撮像方法によって行われてもよい。測定される特定の体積は、脳の全体積、ならびに脳室内の空間の体積を含むことができる。後者の測定は、脳内のCSFの体積の指示を提供し、これは順に、CSF中の薬剤の選択された濃度を達成することを可能にする。使用中に、そのような実施形態は、所与の薬剤の所望の治療指数をより正確に達成して取得するように、患者への薬剤の投与量の送達を可能にする。これは順に、有害副作用（例えば、電解質の損失、過剰利尿等の有害末梢効果）を最小限化しながら、より有効な臨床効果（例えば、皮質拡張性抑制を引き起こすイオンポンプ共輸送体の遮断）をもたらす。

【0076】

脳内の脳室の中のデバイス位置付け、および脳内の脳室への薬物の送達：多くの実施形態では、薬剤送達システム105は、薬剤ペレットまたは他の固形薬物要素を脳の脳室に送達するように構成される。したがって、脳および脳室の生体構造の簡潔な議論を提示する。脳の脳室VEが、図19に示されている。脳の脳室系の内膜は、上衣として知られている。脳脊髄液（CSF）は、変性上衣細胞から成る、脈絡叢によって産生される。CSFの大部分は、側脳室および第3脳室脈絡叢によって産生される。CSFの流動は、側脳室LVから第3脳室TVまで脳室間孔IFを通り、第4脳室FVまで水道AQを通り、最終的に外側および正中開口APを通り、くも膜下腔および脊髄への循環を提供する。

【0077】

CSFは、約20.8ml／時間の速度で産生される。CSF体積は、毎日約4回再生利用される。頭蓋内圧（ICP）は、典型的には、水平状態の患者で測定されるときに脳室内のCSF圧力に等しい。そのような圧力は、通常、約7mmHg～15mmHgの範囲内である。約0.38psiに対応する、20mmHgを上回る圧力は、異常と見なされる。したがって、拡散チャンバを含むカテーテルは、脳室を変形させないように、印加される約20mmHgより大きい（より好ましくは約15mmHgより大きい）圧力に暴露されたときに屈曲することが望ましくあり得る。したがって、いくつかの実施形態によると、拡散チャンバを含むカテーテルは、カテーテルが脳の脳室の中で前進させられるか、または別様に位置付けられるときに、脳の脳室壁に約20mmHg以下の圧力／力を及ぼすように十分な可撓性を有することが望ましくあり得る。

【0078】

脳の生体構造の局所的変形はまた、有害な生理学および／または神経学的効果を引き起こし得る。症状は、挙動の変化、意識低下、頭痛、昏睡状態、衰弱、しびれ、視覚問題、発作、嘔吐、ならびに心拍数および呼吸速度の変化を含むことができる。そのような症状は、変形が3mmを上回ると起こり得ることが報告されている。したがって、いくつかの実施形態によると、拡散チャンバを含むカテーテルは、脳の脳室の中で前進させられて

いるか、または位置付けられているときに、脳室壁の約 3 mm 以下の変形を引き起こすように、十分な可撓性を有し得ることが望ましい。

【0079】

ここで図 2 b および 16 a-e を参照して、導入器 20 を導入し、電極部材 30 を展開するための方法について議論する。装置 10 の導入に先立って、てんかんまたは A N E A によって特徴付けられる他の症状を有する患者は、症状を治療させる可能性が高い A N B N E A の焦点の場所および他の特性を判定するように、一連の E E G または他の関連脳スキャンを受けることができる（類似方法もまた、皮質拡張性抑制の起源を判定するために使用されてもよい）。次いで、この情報は、電極部材の展開のための標的組織部位 T S、したがって、導入器の導入のための頭蓋内の対応する部位を判定するために使用することができる。多くの場合、導入器は、穿頭孔栓を通して導入することができるが、これは例示的であり、他のアプローチが同等に適用可能であることが理解されるであろう。穿頭孔 B H が穿設され、穿頭孔栓 61 が位置付けられた後、導入器は、所望の標的組織部位 T S まで脳組織の中へ前進させられる。前進は、蛍光透視または他の形態の医療画像観察の下で行うことができる。所望の標的組織部位 T S における導入器の遠位端 22 の位置付けは、導入器上の遠位端マーカーの使用によって促進することができる。加えて、導入器は、その長さに沿って、挿入の深度を示す目盛りマーキング 24 を含むことができる。いったん所望の深度に挿入されると、次いで、外科医は、係止デバイス 62 を使用して、導入器を定位置に係止することができる。導入器が定位置に係止されたという判定は、例えば、接触センサ 63 によって送信される信号を通して達成することができる。

【0080】

次いで、電極部材 30 は、選択可能なサイズおよび形状を有する、検出体積 D V を達成するように展開することができる。電極部材 30 は、個別に、または集合的に展開することができる。それらはまた、手動で、または（部材 30 の近位部分に連結される）前進部材 28 を使用して、あるいは当技術分野で公知である他の前進手段によって、前進させることもできる。電極部材の挿入の深度は、例えば、前進部材 30（図示せず）上に配置された停止部を使用することによって、および／または各電極部材 30 上に配置された停止部 37（図 3）を用いて、制御することができる。部材 30 の展開はまた、蛍光透視観察または他の画像診断法によって誘導することもできる。いくつかの実施形態では、このプロセスは、蛍光透視像（または他の画像）上に、A N E A の焦点 F の推定場所を示すマーカーまたは他の指標を重ね合わせることによって、促進することができる。この医師は、焦点 F からの A N E A 信号の検出を最適化するように、展開された電極部材の位置を特定して配向するために、このマーカーを使用することができる。例えば、医師は、それらの遠位端が焦点 F の選択可能な距離内に配置されるように、電極部材を展開するためにマーカーを使用することができる。また、これは、焦点 F からの A N E A 信号によって生成される電場ベクトルから、電極部材で生成される電圧を最大化するように、これらの電極部材のうちの 1 つまたはそれを上回る部材の縦軸と、選択可能な角度配向、例えば、90° を達成するために使用することができる。

【0081】

電極部材の展開後、医師は、電極部材が機能しており、1 つまたはそれを上回る焦点 F から A N E A 信号を検出することが可能であることを確認するように、1 つまたはそれを上回る試験を行うことができる。これは、電極部材に対して焦点 F と同一の有向配向を有するように、脳の中に位置付けられた別個の電極（図示せず）から試験信号を送信することを含むことができる。試験信号は、実際の A N E A 信号の振幅および周波数をシミュレートするように構成することができる。電極部材が試験信号を検出することができない場合、医師は、所望の応答を得るまで、電極部材の全てまたは一部分を再展開することができる。特定の実施形態では、試験信号は、展開された電極部材の機能性を試験するためだけでなく、それらの展開に役立つためにビーコンとしても使用することができる。そのような実施形態では、医師は、電極部材によって測定される、結果として生じる電圧を最大化するように、試験／ビーコン信号が送信されている間に、電極部材を展開して位置付ける

ことができる。電極部材 30 が正しく展開された後、電極部材は、係止デバイス 63 または別の係止機構を使用して定位置に係止することができる。次いで、穿頭孔栓が、当技術分野で公知である標準方法を使用して密閉／閉鎖され、1 つ以上のワイヤを介してコネクタ 40（図 6 a）を制御モジュール 80（または他の類似デバイス）に接続することができ、または接続は無線であり得る。制御モジュール 80 は、頭頸部領域中で皮下に埋め込むことができるか、または患者によって装着することができる。モジュール 80 が ANE A の焦点 F を治療するための薬剤送達デバイス 90 を含有する実施形態では、モジュール 80 は、典型的には、頭頸部領域中で皮下に埋め込まれるであろう。そうではない実施形態では、これを任意の数の場所に位置付けることができるか、または患者によって装着することができる。そのような実施形態では、薬剤の頭蓋内送達を提供するよう、別個の薬剤貯留部および薬剤送達デバイス（デバイス 90 と実質的に同一であり得るか、または異なり得る）を頭頸部に埋め込むことができる。代替として、薬剤を静脈内（IV）で送達することができ、その場合、貯留部および薬剤送達デバイスは、任意の数の場所に位置付け、および／または患者によって外部に装着することができる。頭蓋内および IV 送達の組み合わせが使用される実施形態では、薬剤貯留部／送達デバイスを頭頸部領域に埋め込むことができ、別の送達デバイス／貯留部を IV 送達のために患者によって装着することができる。

【0082】

装置 10 を使用して ANE A を検出し、発作等の神経学的事象または症状を検出するためにこの情報を利用するための方法の議論を提示する。これらおよび関連実施形態では、発作前事象および発作事象の両方（そのような事象は発作前および発作状態に対応することができる）を検出するための方法を提示する。議論を容易にするために、発作前および発作事象とは、てんかん発作前事象（発作前の状態または事象としても）およびてんかん発作事象（以降では発作）を指すであろうが、これらの方法は、偏頭痛および他の関連症状等の他の神経学的事象または症状および症候群と関連付けられる、発作前事象／状態および発作を検出することに適用可能であると理解されるであろう。上記で議論されるように、装置 10 は、各電極部材 30 と基準電極 35 との間の電圧差を測定し、電場ベクトル

【化 8】

$\vec{E}$

を計算するためにこれらの値を使用することによって、神経活動によって生成される脳内の電場ベクトルを測定する。次いで、発作または発作前事象の指標として、電場ベクトル

【化 9】

$\vec{E}$

の種々の特性を使用することができる。ここで図 17－18 を参照すると、正常な脳の活動中に、電場ベクトル

【化 10】

$\vec{E}$

は、典型的には、図 17 a に示されるように、（上記で説明される角度 ϕ および θ によって画定されるような）ランダム方向 D を有するであろう。また、正常な活動中に、電場ベクトルの 大きさ／振幅

【化 11】

$|\vec{E}|$

は、ランダムであろうが、図 18 に示されるように、特定の閾値 T 未満 にとどまる時間平均値を有するであろう。対照的に、発作前の事象または発作事象中に起こるもの等の異常な神経電氣的活動の期間中に、電場ベクトル

【化 1 2】

| $\vec{E}$ |

は、図 1 7 b に示されるような正常な脳の活動と比較して、長期間にわたって特定の方向 D または有向領域 DR に滞留するであろう。滞留時間は、10 分の 1 秒～数秒、またはより長く（例えば、0.2、0.5、1、2、および 5 秒の具体的実施形態を伴って 0.10 秒～10 秒）あり得るが、より短い滞留時間も考慮される（0.01 秒～0.1 秒）。発作前または発作事象中に、有向領域 DR は、円筒 C または関連幾何学形状によって境界されるであろう。また、電場振幅は、図 1 8 に示されるように、長期間にわたって正常な活動を上回って閾値 T を超えるであろう。これは、発作前または他の類似事象に対する第 1 の閾値 T_1 、および発作または他の類似事象に対する第 2 の閾値 T_2 を超えることを含むことができる。

【0083】

特定の実施形態では、モジュール 80 内に常駐するアルゴリズム 83 は、発作前の事象、てんかん発作、皮質拡張の波、他の発作または神経学的事象を示す ANEA の期間（したがって、そのような ANEA の期間は、発作前の事象、てんかん発作皮質拡張性抑制、または他の発作あるいは神経学的事象のマーカーとして使用することができる）を検出するために、上記の電場ベクトル特性の（例えば、電場ベクトルの振幅および方向の）変化のうちの 1 つまたはそれを上回るものを使用することができる。例えば、選択された期間より長く特定の方向または有向円錐にとどまる電場ベクトルに基づいて、発作前の事象または発作が検出されてもよい。装置 10 の配置に先立って、ANEA の既知の焦点の場所が以前に判定された、用途については、検出された電場ベクトルの方向が、以前に検出された焦点 F の方向（この方向は導入器の遠位端に対する焦点の方向である）を含む、選択された有向円錐内にある場合、付加的なアルゴリズム重み付けを採用することができる。

【0084】

予測電場ベクトル特性の別の実施例では、発作前の事象または発作はまた、電場振幅が特定の閾値を超えるかどうか、より好ましくは、電場振幅の時間平均が閾値を超えるかどうかに基づいて検出されてもよい。これら 2 つのアプローチの組み合わせはまた、電場ベクトルの方向および振幅の両方が閾値を超える必要があるように使用することもできる。加えて、発作前の事象または発作（発作事象としても知られている）を示す、電場内の特定の信号パターンを検出するために、パターン認識アルゴリズムを採用することができる。そのようなパターンのデータベースを、患者自身、てんかん患者集団、または両方の組み合わせから得られた EEG 測定から生成することができる。再度、検出アルゴリズムは、発作前の事象または発作の判定を行うよう、電場振幅および方向の一方または両方とともに両方のパターン検出を採用することができる。発作前の事象の値を示す第 1 の値にわたるスコア、および発作を示す第 2 の値にわたるスコアを伴って、発作前の事象または発作を予測するために、ある閾値を超える検出スコアを使用することができる。また、アルゴリズムが、これらのパラメータの関数として検出スコア値を生成するように、重み付けをこれらまたは他の検出パラメータに割り当てることができる。重み付けは、患者集団から得られた重み付けデータベースから選択することができるか、または外部 EEG 電極を使用して、あるいは定位置で装置 10 を用いて、ある期間にわたって患者を監視し、次いで、発作前または軽度てんかん発作を誘発し、これらの検出パラメータのデータを記録することによって、各個別患者について確立することができる。重み付けはまた、医療提供者によって手動で、または自己学習方法を使用してアルゴリズム自体によってのいずれかで、後続の発作前の事象または発作後に更新することもできる。

【0085】

検出スコアが発作前の事象または発作事象を示す閾値を超えると、モジュール 80 は、1 つまたはそれを上回る機能を果たすことができる。第 1 に、ここで図 1 4 を参照すると、モジュールは、薬物を服用すること、ならびに座ること、または横になること、あるいは任意の危険な活動を中断すること等の予防策を取ることができるように、信号 85 を

アラーム 120 に送信して患者に警告することができる。これはまた、（病院または医師の診療室内の監視デバイス 130 への RF または IR ポートを介して）無線信号 86 を送信することもできる（これは、携帯電話または当技術分野で公知である種々の医療テレメトリデバイスを使用して達成することができる）。これはまた、抗発作薬の用量（例えば、フロセミド等のループ利尿薬の固体用量）を送達するように、信号 87 を薬剤送達デバイス 90 に送信し、および／または発作の発症を予防するか、あるいは起こっている発作を停止するように、信号 88 を刺激デバイス 100 に送信して、電極部材 30（または他の埋め込まれた電極）を介して阻害信号 101 を送信することもできる。種々の実施形態では、両方の介入の組み合わせを使用することができる。阻害信号 101 は、種々の形態を有することができる。一実施形態では、これは、発作前の事象または発作を引き起こす焦点 F の周囲の領域を脱分極するように構成することができる。他の実施形態では、これは、異常な神経電氣的活動と位相がずれるか、または周辺組織に及ぼすその効果を別様に減衰させるよう、発作前の事象または発作を引き起こす異常な神経電氣的活動の特定のパターンに合致させることができる。好ましい実施形態では、阻害信号は、刺激電極 36 として電極部材 30 を使用して送達されるが、刺激電極としての別個の電極の使用も考慮される。

【0086】

薬剤介入を採用する実施形態については、検出スコアの値、および／または検出された事象が発作前の事象であるか、または発作であるかどうかに基づいて、薬剤の送達された用量を漸増することができる。体重、年齢、てんかんの種類（例えば、部分発症発作）、および発作の重症度等の種々の患者パラメータに基づいて、基準投与量を判定することができる。好適な抗発作薬は、フェニトインナトリウム（Dilantin）、チアジドおよびチアジド様利尿薬等のイオン輸送体作動薬、フロセミドおよびフロセミド様利尿薬等のカチオン塩化物イオン輸送体作動薬、ならびにそれぞれの化学類自体および誘導体を含むことができる。好ましい実施形態では、抗発作化合物は、その固体形態を含む、フロセミドに対応する。当技術分野で公知である、さらに他の抗発作薬も考慮される。薬剤送達中および後に、システム 10 は、脳の活動を監視し続け、発作前の事象または発作がどの程度治まったかどうかを判定するように構成することができる。検出スコアまたは他の要因に応じて、薬剤の反復投与量を必要に応じて投与することができる。検出スコアが選択されたレベル超にとどまる場合に、増加した投与量を投与することができる。また、検出スコア、てんかんの種類、発作のパターン、年齢、体重等のうちの 1 つまたはそれを上回るものに応じて、選択可能な投与計画を使用することができる。例えば、発作前の事象については、ボーラス用量を頭蓋内で投与することができる（例えば、フロセミドあるいは他のループ利尿薬および／またはイオン共輸送体拮抗薬の用量）一方で、完全発作については、治療は、頭蓋内ボーラスまたは初期用量（例えば、ループ利尿薬および／またはイオン共輸送体拮抗薬）を含むことができ、その後、第 1 の用量より長期間（例えば、数分または数時間の期間）にわたって投与され得る、第 2 の用量が続く。第 2 の用量は、同一または異なる薬剤であってもよく、頭蓋内で、または静脈内等の別の投与経路によって投与されてもよい。同一の薬剤が両方の用量に使用される実施形態については、第 2 または維持用量は、第 1 の用量の同一または設定割合、例えば、第 1 の用量の 50、25、または 10 重量%（または他のパラメータ）であってもよい。また、種々の実施形態では、たとえスコアが発作前の事象または発作事象の閾値を下回っても、個別検出スコアに基づくだけでなく、検出スコアの時間パターンにも基づいて、選択可能な投与計画を実現することができる。例えば、選択された期間にわたる検出スコアのある数の急上昇に基づいて、薬剤の用量を送達することができる。種々の投与計画はまた、頭蓋内送達デバイスおよび IV ポンプを使用する、頭蓋内および IV 投与の組み合わせを使用するように構成することもできる。

【0087】

種々の実施形態では、投与計画は、送達される特定の薬剤または薬剤の組み合わせに合わせることができる。フロセミドまたは他の類似薬剤については、投与計画は、皮質波抑

制の再発を予防する同一または異なる薬剤の1回または複数の後続維持用量を伴う、選択されたピーク頭蓋内濃度および／または治療効果（例えば、皮質拡張性抑制の予防または減速）を達成するように構成される、初期またはボラス用量の形態であり得る。複数の発作薬の使用を含む、特定の実施形態では、検出スコアはまた、どのような薬剤が実際に投与されているかを判定するために使用することもできる。例えば、第1の閾値を上回る検出スコアを第1の薬剤に使用することができ、第2の薬剤を選択するために、第2の閾値を上回る別の検出スコアを使用することができる。

【0088】

発作または発作前事象（および／またはそれと関連付けられる皮質拡張性抑制）を引き起こす、異常な神経電氣的活動を検出するための方法の種々の他の実施形態では、電極部材30によって測定されている、そのような変化とともに、組織インピーダンスの変化も使用することができる。そのようなアプローチは、脳組織のインピーダンスが発作前または発作状態中に変化するという原則に基づいて動作する。組織インピーダンスは、伝導性部分34（図6b）と基準電極35との間にわずかな電圧または電流を印加することによって測定することができる。インピーダンスの実数および虚数成分の両方を使用することができる。電圧／電場ベクトル測定を採用する方法と同様に、発作前および発作事象の両方を予測する手段として、検出スコアを生成するために、測定されたインピーダンスを使用することができる。特定の実施形態では、インピーダンス測定は、発作前および発作事象の両方を予測するための感度をさらに向上させるように、電圧／電場ベクトル測定と組み合わせることができる。

【0089】

皮質拡張性抑制：皮質拡張性抑制（CSD）は、電氣的無音の期間が後に続く、一過性の神経過剰興奮性の伝搬波である。この興奮・阻害の波は、脳の皮質および他の領域を横断してゆっくり（約3mm～5mm／分）移動する。CSDは、細胞内および細胞外コンパートメントの間にイオン（例えば、 K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- ）の大量再分配を伴う。グリア細胞が、これらのイオン流束に密接に関与する。したがって、グリア細胞上のイオンポンプ（特に、 $Na^+-K^+-2Cl^-$ （NKCC1とも表される）共輸送体）が、CSDに関与する。これらのポンプは、イオン依存性輸送体を利用する。したがって、本発明の種々の実施形態は、神経学的てんかん発作前あるいは偏頭痛等の他の有害神経学的事象または症状と関連付けられる、皮質拡張性抑制に関与するイオン流束を遮断または減速するためのイオン依存性輸送体作動薬（例えば、フロセミドまたは他のループ利尿薬）の使用を考慮する。

【0090】

フロセミドを使用する皮質拡張性抑制およびてんかんの治療：フロセミドI（LASIXという商標の下で入手可能である）は、体液貯留および高血圧を治療するために使用される、確立したループ利尿薬である。ループ利尿薬は、腎臓内のヘンレ係蹄上行脚に作用する薬剤の部類である。具体的には、それらは、共輸送体（ $Na-K-Cl$ 共輸送体またはNKCC、SLC12A2として知られている）を遮断し、ネフロン中の $NaCl$ およびカリウムの再吸収の低減をもたらす、順に、利尿、すなわち、尿産生の増加をもたらす。それらは主に、高血圧症および浮腫を治療する薬剤で使用される。てんかん動物モデルならびにヒト患者の両方でのフロセミドは、脳内で類似イオン輸送体を遮断することによって、誘発および自発性てんかん神経活動、ならびに後続の皮質拡張性抑制を遮断することが示されている。しかしながら、フロセミドは、例えば、数例を挙げると、電解質の損失／不均衡、高血糖症、聴器毒性、高尿酸血症および結果として生じる痛風、および低カリウムレベル、ならびに利尿の増加を含む、いくつかの有害副作用を有する。薬剤が、てんかんの予防のために十分な濃度で、経口および／または静脈内投与される場合、これらの副作用のうちの1つまたはそれを上回る副作用が起こり、その使用を不可能にし、および／またはその用途を有意に制限するであろう。患者はまた、電解質の損失（例えば、 Na 、 K 、 Cl 、 Ca 、 Mg 等の電解質の損失）を含む、これらの症状のうちの1つまたはそれを上回る症状について定期的に監視される必要がある。さらに、急性状況（例えば

、発作の発症）については、発作の発症時に起こる運動制御の損失により、発作の発症時に薬剤を服用することができた場合でも、薬剤が患者の血流に入るために30分またはそれより長くかかり得るため、経口投与は十分に高速ではないであろう。発作が始まった後に（たとえ溶液の注射器を持ち歩いていても）患者が自分で注射することができない場合があるため、具体的には、発作の発症時に運動制御を迅速に失うため、I V投与も非実用的であろう。

【0091】

本発明の種々の実施形態は、薬剤が患者の脳に直接送達されるように、フロセミド（および／またはその類似体ならびに誘導体）の頭蓋内送達の使用によって、てんかん（および偏頭痛等のCSDと関連付けられる他の症状）の治療および予防のための装置、システム、および方法を提供することによって、これらの問題を克服する。薬剤が脳に直接送達されるため、てんかん発作を治療および／または予防するために使用される用量は、本明細書でさらに詳細に説明されるように、利尿の増加、電解質の損失、高血糖症等の任意の感知可能な望ましくない末端効果を引き起こすであろう用量より実質的に少なくあり得る。多くの実施形態では、フロセミドおよび／またはその類似体ならびに誘導体の送達は、例えば、本明細書で説明される薬剤送達装置の種々の実施形態を使用して、頭蓋内で行われる。この装置は、脳の中のカテーテルの長期配置を可能にする、穿頭孔の中に位置付けられた適応付属品を用いて、患者の脳組織に作製された穿頭孔または他の開口部を通して、患者の脳組織（例えば、深部脳組織を含む）の中に挿入されて位置付けられる、頭蓋内カテーテルに連結される薬剤貯蔵チャンバを備えてもよい。好ましい実施形態では、本装置は、脳の中への固体薬剤の急速前進のために頭蓋底で皮下に埋め込まれ得る、貯蔵チャンバ中のフロセミドの用量の多年供給の長期貯蔵を可能にしながら、（液体形態で存在する可能性がより高い）任意の病原体の危険性を低減するよう、脳の中への固体薬物の送達のために構成することができる。てんかん、またはCSDと関連付けられる他の症状の治療のためのフロセミドの送達に加えて、本発明の種々の実施形態はまた、例えば、ブメタニド、エタクリン酸、トラセミドを含む、CSD関連症状の治療のための他のループ利尿薬も考慮する。

【0092】

種々の実施形態では、フロセミド（または他のループ利尿薬）の投与量は、末梢効果、特に、利尿および電解質の損失を引き起こす、腎臓に及ぼす効果を最小限化しながら、発作予防のために脳で局所的効果を生じるように選択される。望ましくは、フロセミド（ならびに関連類似体および誘導体）の投与量は、利尿の有意な増加および／または患者の電解質レベル（例えば、ナトリウム、カリウム）の有意な減少を生じる、閾値投与量を少なくとも10倍下回る。本明細書で使用されるように、利尿の有意な増加は、ある期間（例えば、1時間、2時間、12時間等）にわたる尿産生率または総産生量のいずれかに対応し得る、患者の尿産生の約10%を超える増加（より好ましくは、約5%を超える増加）である。また、本明細書で使用されるように、電解質の有意な減少は、電解質の患者の血漿中濃度、例えば、カリウムまたはナトリウム濃度の約5%を超える減少である。約2.5%を超えるまたは1%さへの減少等のさらに小さい減少も考慮される。また、他の電解質、例えば、カルシウム、マグネシウム、リン酸水素、および炭酸水素の減少も考慮される。また、間質液、細胞内液、筋肉組織、心臓組織、脾臓組織、および他の領域中の電解質レベルの減少等の身体の他の領域および／または組織中の患者の電解質レベルの減少も考慮される。

【0093】

多くの患者のためのフロセミドの前述の閾値用量は、約20mgである。しかしながら、その閾値は、患者の体重、年齢、および病状（例えば、てんかん、てんかん発作の種類、発作の頻度等）のうちの1つまたはそれを上回るものに基づいて調整されてもよい。所与の患者、患者集団（例えば、てんかん発作がある女性）、または部分母集団（けいれん大発作がある40～50歳の女性）で特定の閾値用量を判定するために、種々の用量反応曲線および尿排出量測定方法が使用されてもよい。閾値はまた、1つまたはそれを上回る

動物モデル（例えば、ラット、サル、ブタ等）でそのような方法によって判定される閾値への相関を使用して、判定されてもよい。したがって、種々の実施形態では、患者の脳に送達されるフロセミド（および／またはその類似体ならびに誘導体）の治療的有効投与量は、約 $1\text{ }\mu\text{g}\sim 2000\text{ }\mu\text{g}$ 、約 $200\text{ }\mu\text{g}\sim 800\text{ }\mu\text{g}$ 、約 $1\text{ }\mu\text{g}\sim 1000\text{ }\mu\text{g}$ 、約 $1\text{ }\mu\text{g}\sim 10\text{ }\mu\text{g}$ 、約 $5\text{ }\mu\text{g}\sim 50\text{ }\mu\text{g}$ 、約 $10\text{ }\mu\text{g}\sim 100\text{ }\mu\text{g}$ 、約 $10\text{ }\mu\text{g}\sim 500\text{ }\mu\text{g}$ 、約 $10\text{ }\mu\text{g}\sim 250\text{ }\mu\text{g}$ 、約 $20\text{ }\mu\text{g}\sim 250\text{ }\mu\text{g}$ 、約 $10\text{ }\mu\text{g}\sim 100\text{ }\mu\text{g}$ 、約 $25\text{ }\mu\text{g}\sim 100\text{ }\mu\text{g}$ の範囲内であり得るが、さらに他の範囲が考慮される。特定の実施形態では、フロセミドまたは他のループ利尿薬の投与量は、患者の脳内の脳室容積内の CSF 流体中で薬剤の選択された濃度を生じるよう、（例えば、MRI による）その容積の測定に基づいて、漸増することができる。さらに種々の実施形態では、例えば、システム 105 ならびに薬剤送達デバイス 95 および／または 115 等の、例えば、本明細書で説明される薬剤送達システムおよび装置の 1 つまたはそれを上回る実施形態を使用して、フロセミド（および／またはその類似体ならびに誘導体）の以前の投与量のうちの 1 つまたはそれを上回る投与量を頭蓋内に送達することができる。

【0094】

結語

本発明の種々の実施形態の先述の説明は、例証および説明の目的で提示されている。それは、本発明を開示される正確な形態に限定することを目的としていない。多くの修正、変形例、および改良が、当業者に明白となるであろう。例えば、種々の実施形態は、種々の小児科用途、あるいは異常な神経電気的活動および／または皮質拡張性抑制を伴う任意の数の神経学的事象または症状の治療のために定寸し、または別様に適合することができる。

【0095】

一実施形態からの要素、特性、または行為は、本発明の範囲内で多数の付加的な実施形態を形成するように、他の実施形態からの 1 つまたはそれを上回る要素、特性、または行為と容易に再結合または置換することができる。また、他の要素と組み合わせられるものとして示され、または表される要素は、種々の実施形態では、独立型要素として存在することができる。したがって、本発明の範囲は、説明された実施形態の仕様に限定されないが、代わりに、添付の請求項のみによって限定される。

【0096】

本発明の好ましい実施形態が本明細書で示され、説明されているが、そのような実施形態は、一例のみとして提供されることが当業者に明白となるであろう。多数の変形例、変更、および置換が、本発明から逸脱することなく、当業者に想起されるであろう。本明細書で説明される本発明の実施形態の種々の代替案が、本発明を実践する際に採用され得ることを理解されたい。以下の請求項が本発明の範囲を定義し、これらの請求項およびそれらの均等物の範囲内の方法および構造が、それにより対象とされることが意図される。