(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105377354 B
(45)授权公告日 2019.03.26

(21)申请号 201480015066.6

(22)申请日 2014.03.12

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105377354 A

(43)申请公布日 2016.03.02

(30)优先权数据
13/827,468 2013.03.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.09.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/025018 2014.03.12

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/159757 EN 2014.10.02

(73)专利权人 因库博实验室有限责任公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 M·伊姆兰 菲利普·摩根 本·特兰奇纳 保罗·斯菲尔 凯尔·霍伦

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 郑霞

(51)Int.Cl.
A61M 31/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 2012/047931 A1,2012.04.12,
US 2005/0137579 A1,2005.06.23,
US 5152744 A,1992.10.06,
WO 2012/047931 A1,2012.04.12,
US 2009/0131857 A1,2009.05.21,
US 6458118 B1,2002.10.01,

审查员 张君

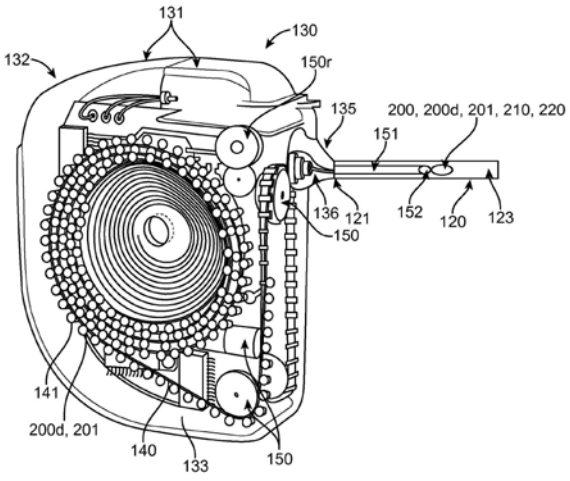
权利要求书4页 说明书26页 附图28页

(54)发明名称

用于向脑递送药物以治疗神经状况的装置、系统和方法

(57)摘要

本发明的各实施方式提供了用于通过向脑室或脑的其他区域递送固体形式药物来治疗神经状况的装置、系统和方法。特定实施方式提供了用于通过向脑中的脑室递送固体形式药物来治疗癫痫或其他神经状况的装置和方法,其中所述药物包含于扩散腔室中以便允许该药物溶解在脑的脑脊液中并继而扩散出所述扩散腔室以被递送至脑室或脑组织。在一个或多个实施方式中,装置的部分具有足够的柔性,以在被推进到脑室中时符合于该脑室的形状并且/或者不造成足以导致显著生理影响的脑室变形。



CN 105377354 B

1.一种用于向患者脑内的脑室递送药物的装置,所述装置包括:

柔性递送构件,其具有近端、远端和用于推进固体形式药物元件穿过所述递送构件的内腔,所述固体形式药物元件包含至少一种药剂,其中所述递送构件被配置用于从脑之外的部位推进到脑的选定脑室中;以及

扩散腔室,其耦合至所述递送构件的远端;该扩散腔室具有用于接收所述固体形式药物元件的壁和内部容积以及定位在所述壁中的至少一个扩散区段,该至少一个扩散区段允许脑脊液(CSF)进入和离开所述扩散腔室;其中所述扩散腔室被配置用于i)保留从所述递送构件接收的所述固体形式药物元件;ii)使所述固体形式药物元件溶解在所述内部容积内的流体中以形成药剂溶液;以及iii)通过所述至少一个扩散区段来将药剂从所述药剂溶液扩散到脑的所述选定脑室内的CSF;并且

其中所述扩散腔室和所述递送构件具有足够的柔性,以使得在所述装置向脑中的推进期间,该装置符合于所述选定脑室的形状。

2.根据权利要求1所述的装置,其中所述扩散腔室和所述递送构件具有足够的柔性,以使得在所述装置向脑中的推进期间,该装置不会使脑的脑室壁变形成足以导致对脑的显著生理影响。

3.根据权利要求2所述的装置,其中所述扩散腔室使所述脑室壁变形不超过约3mm。

4.根据权利要求2所述的装置,其中所述扩散腔室对所述脑室壁施加不超过约20mmHG的压力。

5.根据权利要求2所述的装置,其中所述生理影响是CSF分泌减少。

6.根据权利要求2所述的装置,其中所述生理影响包括神经影响、意识丧失、疼痛或麻木或者心率变化中的至少一种。

7.根据权利要求1所述的装置,其中所述药物元件具有微丸形状。

8.根据权利要求1所述的装置,其中所述药物元件包含用于治疗癫痫的药剂。

9.根据权利要求8所述的装置,其中所述药剂包含呋塞米。

10.根据权利要求1所述的装置,其中所述扩散腔室包括定位在该扩散腔室的近侧部分的隔膜阀,所述隔膜阀被配置用于允许所述药物元件向所述扩散腔室中的推进,并继而关闭以在所述扩散腔室与所述柔性递送构件之间提供流体密封。

11.根据权利要求1所述的装置,其中所述至少一个扩散区段定位在所述扩散腔室的壁的周界周围。

12.根据权利要求1所述的装置,其中所述至少一个扩散区段包括至少两个扩散区段。

13.根据权利要求12所述的装置,其中所述至少一个扩散区段包括至少四个扩散区段。

14.根据权利要求13所述的装置,其中所述至少四个扩散区段关于所述扩散腔室的纵轴偏移约90度。

15.根据权利要求1所述的装置,其中所述至少一个扩散区段包括可透膜。

16.根据权利要求15所述的装置,其中所述膜包含聚酰亚胺。

17.根据权利要求15所述的装置,其中所述扩散腔室包括用于释放该扩散腔室内的压力的阀。

18.根据权利要求17所述的装置,其中所述阀包括位于所述扩散腔室的壁中的狭缝。

19.根据权利要求1所述的装置,其中所述扩散区段包括具有多个开口的所述扩散腔室

的壁的区段，所述多个开口用于使CSF扩散入和扩散出所述扩散腔室。

20.根据权利要求19所述的装置，其中所述开口包括狭缝。

21.根据权利要求20所述的装置，其中所述狭缝具有0.25mm至5mm范围内的长度。

22.根据权利要求19所述的装置，其中所述多个开口包括32个开口。

23.根据权利要求19所述的装置，其中所述开口具有0.1mm至0.5mm范围内的直径。

24.根据权利要求1所述的装置，其中所述扩散腔室包含硅氧烷。

25.根据权利要求1所述的装置，其中所述扩散腔室足够柔韧以便在被推进到脑的所述脑室中时弯折多达约30°。

26.根据权利要求1所述的装置，其中所述扩散腔室通过窄颈区段而连接至所述递送构件，所述窄颈区段允许所述扩散腔室在被推进到脑的所述脑室中时弯折和折曲。

27.根据权利要求1所述的装置，其中所述扩散腔室壁具有多个通道，该多个通道被配置用于当所述扩散区段接触脑室壁时保持药剂从所述扩散区段的扩散。

28.根据权利要求27所述的装置，其中所述通道沿着所述递送构件的长度延续，以便允许所述药剂在要向脑组织中递送的递送导管的近侧方向上穿过所述通道的输送。

29.根据权利要求28所述的装置，其中所述通道具有足够的长度以便允许将药剂溶液递送至脑的表面。

30.根据权利要求27所述的装置，其中所述通道对应于所述扩散腔室的壁中的卷旋。

31.根据权利要求27所述的装置，其中所述通道对应于所述扩散腔室的壁中的狭槽。

32.根据权利要求27所述的装置，其中所述多个通道包括至少八个通道。

33.一种用于向患者的脑的脑室递送药物的系统，所述系统包括：

根据权利要求1所述的装置，以及

药剂储存器件，其可操作地耦合至所述递送构件的近端，所述储存器件被配置用于储存多个固体形式药物元件。

34.根据权利要求33所述的系统，还包括推进装置，该推进装置被配置用于推进所述药物元件穿过所述递送构件内腔。

35.根据权利要求34所述的系统，其中所述推进装置包括推进构件和驱动源中的至少一个。

36.根据权利要求34所述的系统，还包括用于控制向脑的所述脑室的药物递送的控制器。

37.一种用于向患者脑内的脑室递送药物的装置，所述装置包括：

柔性递送构件，其具有近端、远端以及用于推进包含至少一种药剂的固体形式药物元件从中穿过的内腔，所述递送构件被配置用于从脑之外的部位推进到脑的选定脑室中；以及

扩散腔室，其耦合至所述递送构件的远端，所述扩散腔室具有用于在其中接收和保留所述固体形式药物元件的壁和内部容积，

其中所述扩散腔室的壁包括用于允许脑脊液(CSF)进入所述内部容积、溶解所述固体形式药物元件的至少一部分以及随溶解于其中的至少一种药剂离开所述内部容积的装置，并且

其中所述递送构件和所述扩散腔室具有足够的柔性，以使得在所述用于向患者脑内的

脑室递送药物的装置向脑中的推进期间，所述用于向患者脑内的脑室递送药物的装置符合于所述选定脑室的形状。

38.根据权利要求37所述的装置，其中所述递送构件和所述扩散腔室具有足够的柔性，以使得在所述装置向脑中的推进期间，该装置不会使脑的脑室壁变形成足以导致对脑的显著生理影响。

39.根据权利要求38所述的装置，其中所述扩散腔室使所述脑室壁变形不超过约3mm。

40.根据权利要求38所述的装置，其中所述扩散腔室对所述脑室壁施加不超过约20mmHG的压力。

41.根据权利要求38所述的装置，其中所述生理影响是CSF分泌减少。

42.根据权利要求38所述的装置，其中所述生理影响包括神经影响、意识丧失、疼痛或麻木或者心率变化中的一种或多种。

43.根据权利要求37所述的装置，其中所述药物元件具有微丸形状。

44.根据权利要求37所述的装置，其中所述药物元件包含用于治疗癫痫的药剂。

45.根据权利要求44所述的装置，其中所述药物元件包含呋塞米。

46.根据权利要求37所述的装置，其中所述扩散腔室包括定位在该扩散腔室的近侧部分的隔膜阀，所述隔膜阀被配置用于允许所述药物元件向所述扩散腔室中的推进，并继而关闭以在所述扩散腔室与所述柔性递送构件之间提供流体密封。

47.根据权利要求37所述的装置，其中用于允许脑脊液(CSF)进入所述内部容积、溶解所述药物元件的至少一部分以及随溶解于其中的至少一种药剂离开所述内部容积的装置包括至少一个扩散区段。

48.根据权利要求47所述的装置，其中所述至少一个扩散区段定位在所述扩散腔室的壁的周界周围。

49.根据权利要求47所述的装置，其中所述至少一个扩散区段包括至少两个扩散区段。

50.根据权利要求49所述的装置，其中所述至少一个扩散区段包括至少四个扩散区段。

51.根据权利要求50所述的装置，其中所述至少四个扩散区段关于所述扩散腔室的纵轴偏移约90度。

52.根据权利要求47所述的装置，其中所述至少一个扩散区段包括可透膜。

53.根据权利要求52所述的装置，其中所述膜包含聚酰亚胺。

54.根据权利要求37所述的装置，其中所述扩散腔室包括用于释放该扩散腔室内的压力的阀。

55.根据权利要求54所述的装置，其中所述阀包括位于所述扩散腔室的壁中的狭缝。

56.根据权利要求47所述的装置，其中所述至少一个扩散区段包括具有多个开口的所述扩散腔室的壁的区段，所述多个开口用于使CSF扩散入和扩散出所述扩散腔室。

57.根据权利要求56所述的装置，其中所述开口包括狭缝。

58.根据权利要求57所述的装置，其中所述狭缝具有0.25mm至5mm范围内的长度。

59.根据权利要求56所述的装置，其中所述多个开口包括32个开口。

60.根据权利要求56所述的装置，其中所述开口具有0.1mm至0.5mm范围内的直径。

61.根据权利要求37所述的装置，其中所述扩散腔室包含硅氧烷。

62.根据权利要求37所述的装置，其中所述扩散腔室足够柔韧以便在被推进到脑的所

述脑室中时弯折多达约30°。

63.根据权利要求37所述的装置，其中所述扩散腔室通过窄颈区段而连接至所述递送构件，所述窄颈区段允许所述扩散腔室在被推进到脑的所述脑室中时弯折和折曲。

64.根据权利要求37所述的装置，其中所述扩散腔室壁具有多个通道，该多个通道被配置用于当所述扩散区段接触脑室壁时保持药剂从所述扩散区段的扩散。

65.根据权利要求64所述的装置，其中所述通道沿着所述递送构件的长度延续，以便允许所述药剂在要向脑组织中递送的递送导管的近侧方向上穿过所述通道的输送。

66.根据权利要求65所述的装置，其中所述药剂穿过所述通道的输送是通过扩散或毛细作用。

67.根据权利要求64所述的装置，其中所述通道沿着所述递送构件的长度延续，以便允许所述药剂溶液在要向脑组织中递送的递送导管的近侧方向上穿过所述通道的流动。

68.根据权利要求64所述的装置，其中所述通道具有足够的长度以便允许将药剂溶液递送至脑的表面。

69.根据权利要求64所述的装置，其中所述通道对应于所述扩散腔室的壁中的卷旋。

70.根据权利要求64所述的装置，其中所述通道对应于所述扩散腔室的壁中的狭槽。

71.根据权利要求64所述的装置，其中所述多个通道包括至少八个通道。

72.根据权利要求64所述的装置，其中处理所述多个通道中的至少一个通道以增强药剂溶液穿过所述通道的流动。

用于向脑递送药物以治疗神经状况的装置、系统和方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求提交于2013年3月14日的美国专利申请序列号13/827,468的权益，其全部公开内容通过引用而并入于此。

[0003] 本申请的主题与2011年11月11日提交的美国专利申请序列号13/301,584(其为2009年1月26日提交的、名为“Apparatus and Method for the Detection of Aberrant Neuro-Electric Activity”的美国专利申请序列号12/359,830(现为美国专利号8,374,703)的继续申请)的主题有关，并且还与2012年11月20日提交的、名为“Myocardial Drug Delivery Apparatus and Method”的美国申请序列号13/681,825(代理人案号42197-730.201)的主题有关，上述文献的全部公开内容通过引用而并入于此。

发明领域

[0004] 本文描述的实施方式涉及用于治疗不良神经事件或状况的装置、系统和方法。更具体而言，本文描述的实施方式涉及用于通过向脑室递送固体形式药物来治疗神经事件或状况的装置和方法。

背景技术

[0005] 存在多种以脑中的异常神经电活动为特征的神经事件和状况，包括癫痫、偏头痛甚至一些形式的抑郁。癫痫是一种以复发性无端发作为特征的疾病，其导致偶发性意识障碍或丧失、异常肌肉运动现象、精神或感觉障碍或自主神经系统扰动。其是由脑中的神经元的异常放电引起的，这是一种被称为癫痫发生的状况。这些异常放电或释电可能开始于小的神经元簇中(被称为癫痫灶，一种被定义为局灶性癫痫的状况)或者开始于脑的大得多的区域中(这种状况被定义为全身性癫痫)。在全面爆发癫痫发作之前，可能经常存在神经元异常放电的时期。这个时期被称为癫痫发作前期状态，并且其可能包括一种或多种被称为癫痫发作前期事件的异常放电事件。

[0006] 无论是什么原因，疾病对人和财务的影响都是显著的。癫痫在美国的患病率目前约为三百万，在世界范围内的患病率约为五千万，其中每年仅在美国就诊断出200,000个新病例。美国人口的百分之十将会在他们一生中经历癫痫发作。由于癫痫发作的妨害性，该疾病可能妨碍患者进行多种日常活动，包括驾驶汽车或操作机器。许多状态对那些被诊断患有癫痫的患者施加限制。在患者的亚群体中，疾病的严重程度是如此极端，以至于他们基本丧失行为能力。疾病的经济成本每年在直接成本和间接成本方面估计为每年$125亿美元。

[0007] 虽然存在多种用于治疗癫痫的可用药物疗法，但这些疗法具有多种副作用，包括增生、口齿不清和记忆丧失，这在很大程度上是由于必须全身施用较高剂量的药剂以使药剂到达脑部。它们还需要精确控制治疗剂量以避免由于剂量过低而发生癫痫发作或者由于剂量过高而引起副作用。因此，对用于使用药物疗法来治疗诸如癫痫等神经状况的改进的方法存在需求。

[0008] 在许多医药治疗中的当前趋势是需要向特定靶部位递送药剂以避免对其他组织

的毒性，以及更精确地控制递送到该部位的药剂的定时和量。在许多情况下，这可能需要植入式药泵。然而，由于当前可用的泵的尺寸和功率要求，它们并不适于所有的医疗应用，特别是对于其中可能需要非常精确受控的药剂剂量的、向脑的药物递送(例如，用于治疗各种神经状况)而言并不适用。另外，目前的装置可能由于有限的储器尺寸和/或有限的药物保存期限而需要频繁补充药剂。因此，对用于各种神经状况的体内药剂递送的改进的植入式药剂递送装置及关联方法存在需求。

发明内容

[0009] 本文描述的实施方式提供了用于治疗癫痫和其他神经状况(诸如偏头痛和抑郁)的系统和装置。许多实施方式提供了用于通过向脑递送药物来治疗癫痫和其他神经状况的装置和方法。特定实施方式提供了用于通过向脑的脑室或脑中其他区域递送固体形式药物来治疗癫痫和其他神经状况的装置和方法。特定实施方式提供了用于通过向脑中的脑室递送固体形式药物来治疗癫痫或其他神经状况的装置和方法，其中所述药物包含于扩散腔室中以便允许该药物溶解在脑的脑脊液中。在一个或多个实施方式中，装置的部分(例如，远侧部分)具有足够的柔性，以在被推进到脑室中时符合于该脑室的形状。另外，这样的部分可以期望地具有足够的柔性，以便不造成足以导致显著生理影响(诸如CSF分泌减少、意识丧失等)的脑室表面变形。

[0010] 一个实施方式提供了用于向患者脑内的脑室或其他区域递送药物的装置，该装置包括柔性递送构件和耦合至该柔性递送构件的远端的扩散腔室。所述递送构件的近端可耦合至用于储存多个固体形式药物元件的药剂储存器件。所述递送构件可包括内腔，用于推进一个或多个药物元件穿过该递送构件。所述递送构件可包括本领域已知的导管或其他柔性管(例如，海波管)，并且为便于讨论，现将该递送构件称为导管，但其他形式的柔性管也同样适用。所述导管可被配置用于从脑之外的部位推进至脑的选定脑室中。通常，其被配置成通过颅骨中的开口(诸如可配备有钻孔适配器的钻孔)而引入至脑中。所述导管可包含本领域已知的任何数目的生物相容性聚合物，所述生物相容性聚合物例如包括硅氧烷、聚氨酯、PTFF等。在一些实施方式中，导管内腔还可包括绕丝的内衬，以便在将所述导管置于弯折的或变形的位置时(诸如在导管符合于脑室的形状时)保持所述内腔的通畅。在使用中，线衬可允许将药剂微丸或其他药物元件递送至所述扩散腔室，即使在所述导管变形或弯折时亦如此。

[0011] 在各实施方式中，所述导管的远侧尖端和/或所述扩散腔室的近侧部分可包括弹性自闭隔膜，用于阻止流体侵入到内腔中。所述隔膜包括狭缝，该狭缝被配置成当药剂微丸被推进抵靠在该狭缝上时敞开以便允许药剂微丸经过该隔膜而穿通，并继而关闭以阻止流体进入到所述导管内腔中。

[0012] 所述扩散腔室通常将会在所述腔室的近端处耦合至所述递送构件的远端。在一个或多个实施方式中，所述扩散腔室与所述导管之间(例如，所述导管的远端与所述扩散腔室的近端之间)的接头可具有窄颈区段，以允许所述扩散腔室弯折和折曲或者以其他方式变形成所述脑室或脑内其他结构的形状，以及提供本文描述的其他柔性性质。所述腔室的近端还可包括上文描述的、用于接收所述药物元件并且阻止CSF或其他流体近侧地流入所述导管中的隔膜阀。所述腔室可由本领域已知的任何数目的生物相容性聚合物制成，所述生

物相容性聚合物包括硅氧烷、聚氨酯和PTFF及其共聚物等。

[0013] 所述扩散腔室可具有用于接收所述药物元件的壁和内部容积，以及定位在所述壁中的至少一个扩散区段，该至少一个扩散区段允许脑脊液(CSF)进入和离开所述腔室。还设想到用于允许CSF进入和离开所述扩散腔室的其他装置，诸如使用各种多孔材料或者使用泵。此外，所述扩散腔室可被配置用于i)保留从所述递送构件接收的药物元件；ii)使所述药物元件溶解在所述内部容积内的流体(例如，CSF)中以形成药剂溶液；以及iii)通过所述至少一个扩散区段来将药剂从所述药剂溶液扩散至脑的所述选定脑室内的CSF。

[0014] 所述扩散区段可包括孔径或狭缝中的一种或多种，所述孔径或狭缝可在所述扩散腔室周围布置成各种图案。例如，在一个或多个实施方式中，所述腔室可具有关于所述腔室的中心轴而彼此偏移约180度的两组孔径或狭缝(例如，每组8个至16个)，或者可具有彼此偏移约90度的四组。所述孔径可包括圆形开口，该圆形开口具有约0.1mm至0.5mm范围内的直径。所述狭缝可具有该范围内的宽度和约0.25mm至5mm范围内的长度。可以选择开口的尺寸和分布以允许CSF以选定的速率渗入/扩散入或者渗出/扩散出所述腔室，以便转而实现药剂微丸的选定的崩解速率和/或药剂从所述扩散腔室的选定的扩散速率。

[0015] 在其他实施方式中，所述扩散区段还可包括可透膜或半透膜，例如聚酰亚胺，从而允许选定药剂(例如，呋塞米)穿出所述腔室。还考虑到其他膜材料，诸如基于聚氨酯的膜。在具有基于膜的扩散区段的一个或多个实施方式中，所述扩散腔室还可包括释放膜(本文亦称为自喷阀)，从而允许释放所述扩散腔室中积累的任何压力(其可能阻碍扩散)。在一个或多个实施方式中，所述释放阀或自喷阀可对应于所述扩散腔室壁中的狭缝，该狭缝被配置成在选定压力下敞开并继而再次关闭。

[0016] 在其他实施方式中，所述一个或多个扩散区段可包括狭缝/孔径和可透膜的组合。在一个特定实施方式中，所述狭缝或孔径放置在所述可透膜之上，从而允许CSF流过所述膜以便增加所述药剂从所述膜的扩散。其他实施方式可包括多个扩散区段，其中一些扩散区段包括孔径或狭缝以及其他膜。在使用中，此类实施方式允许药剂扩散出所述扩散腔室的速率发生改变。

[0017] 在其他实施方式中，所述扩散区段还可包含各种多孔材料。此类材料可包括任何数目的多孔生物材料，所述多孔生物材料诸如为各种聚合物纤维材料，诸如聚对苯二甲酸乙二酯(PET)或尼龙(NYLON)。在多孔扩散区段的优选实施方式中，所述区段可由DACRON制成，所述DACRON诸如为DACRON网、其可以是编织的或针织的。可以选择多孔材料的尺寸和孔隙度以允许CSF以选定的速率渗入/扩散入或者渗出/扩散出所述腔室，以便转而实现药剂微丸的选定的崩解速率和/或药剂从扩散腔室的选定的扩散速率。根据一个或多个实施方式，所述多孔区段可具有均匀的孔隙度，以便均匀地从所述扩散区段的基本上整个区域中芯吸入CSF和扩散出药剂溶液。根据其他实施方式，所述扩散腔室的扩散区段可以由具有变化的孔隙度的多孔材料制成，以便优先从所述扩散区段的特定部分芯吸入CSF和渗出药剂溶液。在另一变体中，所述扩散腔室可包含缠绕金属丝和/或聚合物纤维的篓状结构，所述绕线被配置成允许足够空间以供CSF渗入和药剂溶液渗出。

[0018] 根据一个或多个实施方式，整个扩散腔室或其一部分可包括位于该扩散腔室的壁(包括位于所述扩散区段中的壁)中的通道，以便当该区段接触或以其他方式紧邻所述脑室壁(例如，这可能阻塞所述药剂扩散出所述扩散腔室)时保持所述药剂和/或药剂溶液从所

述扩散区段的扩散。所述通道可对应于狭槽、弯曲通道或方形通道。在优选实施方式中，所述通道关于所述扩散腔室的纵轴定向，但也可具有径向定向，还设想到其他定向以及多个定向的组合。在一个特定实施方式中，所述通道可对应于所述扩散腔室的壁中的卷旋(优选地具有纵向定向)。所述卷旋可具有正弦波或类似的形状，其中所述正弦波中的波谷对应于所述通道。

[0019] 根据一些实施方式，所述通道可近侧地沿着整个导管的长度或其一部分延伸，以便通过所述药剂的扩散和/或所述药剂溶液在所述通道中的近侧流动来从近端输送所述药剂溶液/药剂，以到达脑的较浅表区域，包括诸如运动皮层等脑的表面区域。可以用各种涂层来处理所述通道，以促进或增强在沿着所述导管的近侧方向上穿过所述通道(例如，通过毛细作用)的流动。在使用中，此类通道可提供用于不仅向脑的所述脑室中的CSF而且还向脑组织的其他选定区域递送药剂的装置。这种双部位递送提供了产生集中的(例如，集中在所述脑室中的CSF)并且更为局限的药剂递送的益处，以治疗诸如癫痫等在其中可能期望向脑中的两个或更多个部位进行递送的一种或多种神经状况。

[0020] 所述药物元件包含至少一种用于治疗疾病或状况的药剂，例如，用于治疗诸如癫痫等神经状况的呋塞米。通常，其包含微丸(本文中称为药剂微丸)，然而还设想到其他形状和配置。所述药剂微丸被配置用于溶解在所述扩散腔室中的CSF(脑脊液)或其他流体中并继而扩散进入脑中的CSF中。所述药剂微丸可以借助于由电马达或其他推进装置从药剂存储器件推进的可推进管心针或推进构件而被输送穿过导管的内腔或其他相似的结构(例如，海波管)。根据一个或多个实施方式，所述管心针可包括金属丝或金属带，所述金属丝或金属带例如缠绕在卷轴中并且继而由诸如电驱动式压紧滚轮之类的驱动装置所解绕。管心针通常将会具有球尖，该球尖的尺寸被设定用于推动药剂微丸穿过药剂递送内腔并将其推出隔膜；然而，还设想到其他形状，诸如热狗形状，或者具有尺寸被设定用于接合所述药剂微丸的直径的凹部的凹形尖端。另外，管心针尖端可配置用于感测与所述药剂微丸的接触，以便能够确定该微丸正在被推进和该微丸已被排出。这可以通过将所述尖端和/或管心针配置成电容耦合至所述药剂微丸以便感测当所述尖端与所述药剂微丸相接触或与之断开接触时的电容变化来实现。

[0021] 根据一个或多个实施方式，所述导管(或其他柔性递送构件)和/或扩散腔室是足够柔韧的，以使得在所述装置向脑的脑室中的推进期间，所述导管和所述扩散腔室中之一或全部两者符合于选定脑室的形状。在特定实施方式中，这些元件中之一或全部两者的柔性可允许所述扩散腔室在被推进抵靠在脑室表面上时变形多达30度或更多。用于实现这样的柔性的各实施方式和方法可包括使用将所述导管和扩散腔室连结起来的窄颈区段，以及使用医疗设备领域已知的各种柔性聚合物，该柔性聚合物例如包括PEBAX和各种弹性体，诸如硅氧烷和聚氨酯及其共聚物。其他实施方式可以采用本领域已知的各种超弹性金属，诸如NITINOL。

[0022] 此外，在各实施方式中，所述柔性可被配置成使得所述导管和扩散腔室变形成足以穿过脑的脑室解剖结构而被推进以到达选定脑室。所述选定脑室可包括脑的任何主要脑室，例如包括左脑室和右脑室(包括它们的下角和后角)、第三脑室和第四脑室。另外，在这样的推进和定位期间，所述导管和扩散腔室的柔性被期望地配置成使得所述装置不会使脑的脑室壁变形成足以导致显著的生理影响。该影响可包括CSF分泌减少或神经影响，诸如意

识丧失、疼痛或麻木、呕吐或者心率或呼吸率的变化。在特定实施方式中，CSF分泌减少可对应于低于约21ml/小时的下降，更优选地，对应于低于约20ml/小时的下降。CSF分泌可以是使用脊椎穿刺手术和/或使用各种医疗成像模式的测量。

[0023] 在另一方面，本发明的各实施方式提供了用于向脑室或脑中其他区域递送药物的系统，其包括用于本文描述的这样的递送的装置的一个或多个实施方式以及可以可操作地或直接地耦合至所述导管或其他递送构件的近端的药剂储存器件。所述药剂储存器件可被配置用于储存多个药剂微丸或其他固体形式药物元件。其还可包括用于将药物元件从所述药剂储存器件推进至所述递送导管的内腔中并继而推进至所述扩散腔室的内部中的装置。所述推进装置可包括诸如电马达等驱动源或者推进构件(由所述驱动源驱动)，所述推进构件诸如为管心针，用于将所述药剂微丸从所述药剂储存器件推进至所述扩散腔室。

[0024] 在许多实施方式中，所述系统包括或者耦合至控制器，该控制器用于控制药物递送过程的一个或多个方面，例如包括致动和控制驱动源和推进构件以将药物微丸递送至脑或者其他位置中。所述控制器可以对应于微处理器或其他逻辑器件，所述微处理器或其他逻辑器件可被编程以包括递送方案，其中在较长一段时间内以定期间隔(例如，每日一次或两次等)来递送药物。其还可被配置用于接收信号(例如，无线信号或其他信号)，以开始药物的递送或改变递送方案(例如，从每日一次到每日两次)。通过这种方式，患者或医疗护理提供者可响应于特定事件(例如，心律失常发作)或者患者状况或诊断的更长期变化而控制药物的递送。

[0025] 在一个或多个实施方式中，所述控制器可以耦合到患者体内的脑或其他位置中的电极或其他传感器位置，或者以其他方式从中接收输入，以便控制向患者的脑的药物递送。例如，当所述控制器从传感器接收到指示出癫痫发作或其他发作的发病或发生的输入时，其可以开始向脑或其他靶组织部位递送一个或多个药物微丸以便治疗该医疗状况。来自传感器的初始输入及后续输入均可用于长期滴定药物微丸的递送，直到该状况消散或以其他方式得到治疗。所述控制器还可从被配置用于测量递送的药剂的组织浓度的其他传感器接收输入。这些输入也可用于滴定药物的递送，以达到选定的药剂浓度(例如，在CSF、血浆、组织等之中的浓度)。药剂传感器可定位在药剂递送装置的远侧部分，诸如定位在导管上或者扩散腔室之外，以及身体中的其他部位(例如，静脉或动脉)，以便建立在身体中多个部位处的药剂分布的药代动力学模型。该装置还可包括耦合至控制器的传感器，该传感器指示出药物微丸于何时用尽和/或确切地剩余多少药物微丸。所述控制器转而可以将该数据发信号给外部通信设备，诸如蜂窝电话、便携式监视器或远程监视器(例如，位于医师的办公室处)。通过这种方式，患者和/或医疗护理提供者可在所述装置耗尽药剂微丸或其他药物元件之前采取适当行动。

[0026] 在许多实施方式中，微丸(包括药剂剂量)被配置成由渗入或以其他方式进入所述扩散腔室中的CSF或组织液所崩解或溶解。在一些实施方式中，所述微丸被配置成缓慢地溶解在扩散腔室中以便提供药剂向脑中的长期释放，例如，长期释放用于癫痫或其他类似状况的预防性治疗的呋塞米。在其他实施方式中，所述微丸可被配置成迅速崩解并溶解在CSF中，以治疗癫痫发作的发病或发生。这可以通过使用一种或多种超级崩解剂以及微丸之中或之上的崩解增强特征(例如，孔隙、裂缝或其他侵入物)来实现。对崩解剂的具体选择可匹配于所述扩散腔室的配置(例如，孔径尺寸和数目)和/或CSF流速。在具有较少开口的腔室

和/或具有较慢的CSF流速的脑区域中可以使用较快的崩解剂。其还可通过在向扩散腔室的递送之前或之后用机械能、电磁能、声能或其他能量处理微丸以削弱微丸结构、创造用于流体进入的裂缝或其他结构缺陷或者引发微丸破碎成较小的片块来实现。

[0027] 在各种应用中，本发明的实施方式可用于将固体形式药剂或其他治疗剂递送至脑中的任何位置，以治疗任何数目的其他神经状况。

[0028] 在用于使用本发明系统的方法的示例性实施方式中，药剂储器可以植入在选定的递送部位(诸如颅底)或其附近。植入可使用开放式或微创手术来进行。在植入之前，可向该药剂储器装载选定数目的微丸，以提供微丸向递送部位的长期(例如，数年)递送。一旦植入，微丸可在数年中长期(例如，1年、2年、5年或更长时间)储存在装置中而无降解或对微丸的有害作用(例如，药剂效力或疗效的损失)。该系统能够以定期间隔(例如，每日、每周、每月一次等)或者响应于来自传感器的输入，向递送部位递送固体形式药物。在后一种情况下，输入可指示出特定医疗状况或事件，诸如癫痫发作或其他发作的发病或发生。本文所述控制器的实施方式可用于基于传感器输入和/或采用定期间隔递送的实施方式的递送时间间隔来确定在何时开始递送。在任一情况下，所述控制器可向所述药剂储存器件发送信号。在此其崩解/降解并被溶解在局部组织液中以治疗局部靶组织部位(例如，其溶解于CSF中以治疗脑)，或者其随后被吸收到血流中，在那里被运送至远程靶组织部位(例如，肝脏、心脏等)，或者全部两者。此外，可以基于来自提供对医疗状况的预测的生理数据(例如，血糖)的传感器或者配置用于感测局部和/或血浆药剂浓度的另一传感器的输入来递送微丸。在一些实施方式中，可以通过感测先前递送的微丸的崩解状态来控制微丸递送。例如，当已确定前一微丸处于特定崩解状态时(例如，其已完全或基本上崩解)，可递送另一微丸。这可通过发送和接收来自微丸的信号诸如光信号、超声信号或电信号等来实现。例如，对于光信号的使用而言，可以使用反射率测量来确定崩解状态。当反射率信号下降至特定阈值之下时，可确定特定的崩解状态。类似的方法可用于反射超声或阻抗的使用。微丸甚至可以包含各种回声剂或者不透光剂或其他助剂来增强反射的超声信号、光信号或其他信号。微丸还可包括各种光学标记，所述光学标记具有被配置用于提供对微丸崩解状态的指示的图案、尺寸或形状中的一种或多种。

[0029] 在植入之前或之后，可以在颅骨的顶部上钻一个钻孔并可以为其配备本领域已知的钻孔适配器。颅内递送装置的导管或其他柔性递送构件可继而定位在头皮下，而连接至所述药剂储器的近侧配件的近端被推进穿过所述钻孔和/或钻孔适配器，用于定位在脑中的选定脑室或其他位置中。在推进所述导管穿过所述钻孔之后，继而将其推进穿过脑组织并进入到脑的选定脑室中以便在所述脑室内定位扩散腔室。推进可在各种医疗成像模式(例如，包括超声、迎光透视或MRI)的引导下进行。在一个或多个实施方式中，所述导管和/或扩散腔室可包括一个或多个回声剂、不透射线剂、不透磁剂或其他标识物，以使用此类图像引导来协助放置。

[0030] 如本文所述，所述导管和扩散腔室在推进期间以及当定位在选定脑室中时期望地符合于所述脑室的形状，以便不导致对患者的任何显著的生理影响和/或神经影响，诸如意识丧失、麻木、呕吐或CSF分泌减少(还设想到其他生理影响和神经影响)。在特定实施方式中，定位所述导管和扩散腔室以便不使所述脑室壁变形超过约3nm，并且还设想到更大和更小的量。另外，可以将它们定位成使得其对所述脑室施加不超过约20mmHg的压力，更优选地

不超过约15mmHg的压力。在各实施方式中，这可以通过配置所述导管和扩散腔室以在达到该压力量之前具有足以变形的柔性而实现。根据一个或多个实施方式，这可以通过不仅由柔性材料而且由一经暴露在CSF便软化的材料(诸如本领域已知的各种水凝胶材料)制成所述导管和扩散腔室而实现。

[0031] 一旦定位在所述脑室或脑中其他位置上，CSF继而进入所述扩散腔室中，例如，通过芯吸、毛细作用、扩散或其他输送现象。在药剂递送开始和/或所述扩散腔室可预填充有患者自己的CSF之前，可以允许有足够的一段时间用于实现这一点。继而可以将药剂微丸或其他固体形式药剂元件从所述药剂储器(或其他药剂储存器件)通过所述递送导管而推进至所述扩散腔室之中。在此其溶解在所述扩散腔室内的CSF中，以形成药剂溶液。所述药剂继而从所述腔室扩散入脑的所述选定脑室中，以提供治疗有效剂量的药剂，用于治疗或预防诸如癫痫等状况。根据剂量和其他因素(例如，所述扩散腔室的配置，诸如所述扩散区段中的孔径的尺寸、数目和位置)，其还可被配置用于扩散到脑的其他脑室以便向脑的这些区域提供所述治疗有效剂量。针对具有沿着所述导管(如本文所述的导管)的长度延伸的通道的递送装置的实施方式，所述药剂可继而近侧地沿着这些通道在所述药剂溶液中扩散或流动(例如，通过毛细作用)以到达脑的其他区域，该其他区域例如包括诸如运动皮层等脑的表面区域。这样的扩散的量和速率可通过选择所述通道的长度和深度来控制。还可以用涂层来处理该通道，以导致更大的流动量(通过毛细作用)。

[0032] 在以下参考附图更全面地描述本发明的这些及其他实施方式和方面的进一步细节。

附图说明

[0033] 图1为用于检测异常神经电活动(ANEA)的系统和装置的实施方式的平面图。

[0034] 图2A为示出放置和使用来自图1的实施方式的系统和装置以检测脑中的异常神经电活动的侧视图。

[0035] 图2B为示出插塞在颅骨钻孔中的放置以及ANEA检测装置在脑中的组织部位的引入的侧视图。

[0036] 图2C为图示用于药剂或其他治疗剂向患者的脑的颅内递送的系统的实施方式的侧视图。

[0037] 图2D为图示可用于图2C的实施方式中的药剂储存和递送器件的实施方式的侧视图。

[0038] 图2E1为图示了可用于图2C的实施方式中的药剂递送装置的实施方式的侧视图。

[0039] 图2E2为图2E1的药剂递送装置的剖面侧视图。

[0040] 图2E3为跨图2E1中的线2E3截取的图2E1的药剂递送装置的截面图。

[0041] 图2E4为跨图2E1中的线2E4截取的图2E1的药剂递送装置的截面图。

[0042] 图2F1为图示可用于图2C的实施方式中的药剂递送装置的另一实施方式的侧视图。

[0043] 图2F2为跨图2F1中的线2F2截取的图2F1的药剂递送装置的截面图。

[0044] 图2G1为可用于图2C的实施方式中的药剂递送装置的另一实施方式的侧视图。

[0045] 图2G2为可用于图2C的实施方式中的药剂递送装置的另一实施方式的侧视图。

[0046] 图2H1、图2H2分别示出可用于图2C的实施方式中的药剂递送装置的另一实施方式的侧视图和剖面侧视图;图2H3、图2H4示出组装在一起的图2H1、图2H2的药剂递送装置的侧视图。

[0047] 图2I1、图2I2分别示出可用于图2C的实施方式中的药剂递送装置的另一实施方式的侧视图和剖面侧视图。

[0048] 图2J1、图2J2分别示出可用于图2C的实施方式中的药剂递送装置的另一实施方式的侧视图和剖面侧视图;图2J3示出被弯折的图2J1、图2J2的药剂递送装置的侧视图;图2J4、图2J5和图2J6示出插入到患者的侧脑室中的图2J1-图2J3的药剂递送装置。

[0049] 图2K1、图2K2和图2K3分别示出可用于图2C的实施方式中的药剂递送装置的另一实施方式的侧视图、剖面侧视图和前视图;图2K4示出跨图2K1中的线2K4截取的图2K1、图2K2和图2K3的药剂递送装置的截面图。

[0050] 图2K5示出可用于图2C的实施方式中的药剂递送装置的另一实施方式的最远端的侧视图;图2K6示出跨图2K5中的线2K6截取的图2K5的药剂递送装置的截面图。

[0051] 图2K7示出可用于图2C的实施方式中的药剂递送装置的另一实施方式的最远端的侧视图。

[0052] 图2L为可用于图2C的实施方式中的药剂递送装置的另一实施方式的剖面侧视图。

[0053] 图3为展开的电极构件的远侧部分的剖面侧视图,其图示了使用导引器中的弯折管腔以使电极构件偏转。

[0054] 图4A-图4C为示出定位在所述导引器内以偏转所述电极构件的偏转夹具的实施方式的各个视图。图4A-图4B为透视图而图4C为正面剖视图。

[0055] 图5为示出从偏转器离开的电极构件的透视图。

[0056] 图6A为示出ANEA检测装置的实施方式的侧视图,其中所述电极构件以非展开状态处于所述导引器内。

[0057] 图6B为示出ANEA检测装置的实施方式的侧视图,其中所述电极构件以展开状态被推出所述导引器。

[0058] 图7A为示出处于展开状态中的电极构件的正交定向的透视图。

[0059] 图7B为示出处于展开状态中的电极构件的定向以及由其所限定的检测体积的透视图。

[0060] 图8A和图8B为图示弯折电极的实施方式的侧视图,图8A示出具有突兀弯折的电极的实施方式,图8B示出具有弧形弯折的实施方式。

[0061] 图9为图示包括绝缘套筒和导电芯的电极构件的实施方式的侧视图。

[0062] 图10A-图10B是电极构件的实施方式的剖视图。图10A图示了具有实心导电芯的电极构件,而图10B图示了具有至少一个内腔的电极构件。

[0063] 图11为利用笛卡尔坐标系图示电极构件的对准的图形视图。

[0064] 图12为利用笛卡尔坐标系图示电极构件的对准以及图示由于异常神经电活动而生成该电极构件的电压的组合图形视图和示意图。

[0065] 图13为图示了由异常神经电活动产生的电场矢量及其极化分量的图形视图。

[0066] 图14为示出与ANEA检测装置的各实施方式一起使用的控制模块的实施方式的框图。

[0067] 图15为药剂递送器件的实施方式的框图/侧视图。

[0068] 图16A-图16E为图示用于引入导引器和展开电极构件以检测脑中的靶组织部位中的异常神经电活动的病灶的方法的侧视图。图16A示出颅骨中的钻孔开口。图16B示出钻孔插塞在所述钻孔开口中的放置。图16C示出导引器穿过钻孔插塞的引入和推进。图16D示出导引器的完全推进。图16E示出将电极构件展开成用于检测病灶的配置。

[0069] 图17A和图17B为脑中的随时间推移的电场矢量的方向的三维曲线图;图17A是在一段正常活动的时期内,而图17B是在脑中的一段异常神经电活动的时期内。

[0070] 图18是在脑中的正常和异常神经电活动期间随着时间推移的电场矢量的幅值的曲线图。

[0071] 图19是脑的脑室系统的透视图。

具体实施方式

[0072] 本文描述的各实施方式提供用于检测和治疗各种神经事件或状况(诸如癫痫、偏头痛、抑郁以及各种非癫痫发作等)的系统、装置和方法。许多实施方式提供用于在由异常活动引起的事件或状况的实际物理表现之前检测诸如异常神经活动和/或皮层扩散性抑制(CSD)等异常活动(例如,在癫痫发作、偏头痛或者其他神经事件或状况的发生之前检测电活动和/或CSD)并继而使用该信息来开始药剂递送以预防癫痫发作或其他神经事件或减少其持续时间的装置和方法。特定实施方式提供用于通过向脑的一个或多个脑室或者其他区域递送固体形式药物来治疗癫痫和其他神经状况的装置和方法。特定实施方式提供用于通过向脑中的脑室递送固体形式药物来治疗癫痫或其他神经状况的装置和方法,其中所述药物包含于扩散腔室中以便允许该药物溶解在脑的脑脊液中。在图2E1至图2中1示出了根据各实施方式的扩散腔室,图中示出扩散腔室300(图2E1-图2Ef2)、扩散腔室301(图2G1)、扩散腔室302(图2G2)、扩散腔室300a(图2H1-图2H4)、扩散腔室300b(图2I1、图2I2)、扩散腔室300c(图2J1-图2J6)、扩散腔室300d(图2K1-图2K4)、扩散腔室300d1(图2K5-图2K7)以及扩散腔室300e(图2L)。在一个或多个实施方式中,装置的部分(例如,包括扩散腔室的远侧部分)具有足够的柔性,以在被推进到脑的脑室中时符合于该脑室的形状。另外,这样的部分期望地具有足够的柔性,以便不引起足以导致显著生理影响(诸如CSF分泌减少、意识丧失、呕吐、麻木等)的脑室表面的变形。

[0073] 另外,许多实施方式提供用于向脑内的各区域颅内递送一种或多种药剂的装置、系统和方法。此类药剂可被这样递送以通过预防、减缓异常神经活动和/或皮层扩散性抑制的波或者缩短其持续时间来预防癫痫发作、偏头痛或其他神经状况或者缩短其持续时间。

[0074] 在一个实施方式中,至少部分地在脑中植入包括合适定向的电极构件的装置,所述电极构件被配置成能够检测和定位脑中的异常神经电活动的方向。特定实施方式可以检测和解译由异常神经电活动的病灶或其他起源生成的电场。在一个实施方式中,此类信息被确定和解译为癫痫发作或其他神经事件或状况的发病的标识物。

[0075] 在一个或多个实施方式中,癫痫发作或其他神经事件或状况的发病的标识物可用于控制治疗量的药剂(诸如离子共转运体拮抗剂)的递送,以阻止、减缓或减少异常神经电活动的持续时间和/或皮层扩散性抑制的波的持续时间,以便预防或减少发作的持续时间。在一个或多个实施方式中,离子共转运体拮抗剂可对应于阳离子-氯化物共转运体拮抗剂。

进一步更具体地，所述阳离子-氯化物共转运体拮抗剂可对应于袢利尿剂，诸如呋塞米和/或其类似物和衍生物。

[0076] 更进一步地，本文所述实施方式提供对患者脑中可能引起癫痫发作前期事件或癫痫发作事件的异常神经电活动(ANEA)的检测。在一个实施方式中，可以从患者的脑或颅骨内部检测由ANEA引起或以其他方式与ANEA相关联的电场。由所述电场来确定电场矢量特性。电矢量被解译为癫痫发作前期事件或癫痫发作事件的标识物。所述标识物可对应于有可能是癫痫发作预兆的特性。根据一个或多个实施方式，检测所述电场可以是以在ANEA时检测颅骨或脑中的电极上的电压(或电流)的形式进行。标识物可继而用于递送治疗有效剂量的药剂。

[0077] 现参考图1-图3，本发明的各实施方式提供系统5和装置10，用于检测异常神经电活动(ANEA)和/或皮层扩散性抑制。系统5包括本文描述的装置10和控制模块80。装置10包括具有一个或多个内腔25的导引器20、参考电极35和多个电极构件30，所述多个电极构件30可在内腔25中推进以展开到脑组织中。电极构件30在定位于导引器中时具有非展开状态，并且在被推出导引器时具有展开状态。在展开状态中时，电极构件可具有弯折形状30B。该弯折形状可用于限定检测体积DV，用于检测ANEA的病灶F。

[0078] 导引器22具有近端21和远端22，并且被配置用于插入到患者的颅骨S中，以便将电极构件30定位在脑B中的靶组织部位TS处。近端21可被配置成耦合至一个或多个电连接器、流体连接器或其他连接器40。电连接器40的实施方式可包括诸如USB和Firewire连接器等标准连接器，并且可被配置成耦合至外部处理器、A/D转换器和类似的电路。连接器40还可包括通信端口，诸如RF端口或红外端口。在许多实施方式中，连接器40被配置成耦合至外部控制模块80。在这些实施方式中和相关实施方式中，连接器40可以经由连接构件45而耦合至模块80，所述连接构件45可包括电气线路以及一个或多个内腔46，所述内腔46用于递送包括含有药剂的流体在内的流体以及固体。在一个或多个实施方式中，构件45可对应于导管(诸如用于CSF分流的类型)并且可被配置成皮下植入在患者的头皮之下。

[0079] 在各实施方式中，导引器20可被配置用于穿过颅骨S中的开口O而直接引入至脑组织中，或者其可以经由插塞装置或其他颅骨口装置60而被引入，所述颅骨口装置60诸如为钻孔插塞61，其被配置成放置并固定至钻孔BH中(如图2A和图2B中所示)。通常，插塞60包括诸如夹具或其他固定机构等锁定装置62，该锁定装置62将导引器20锁紧或固定至插塞60，以使得导引器20不会在插入之后移动。导引器20还可由插塞60上的法兰64(或其他合适的结构或机构)稳定。插塞、导引器或锁定装置中的一个或多个可包含传感器63，以检测导引器的移动或者以其他方式检测导引器的未锁定状态或其是否已经以其他方式变得松动。合适的传感器63包括接触传感器、霍尔效应开关、加速度计或类似的器件。传感器63可耦合至本文讨论的控制模块80中的电路，以在导引器20不再处于固定状态的情况下警告患者或医疗护理者。该电路可包括各种滤波器(例如，低通、高通等)，以从归因于导引器20从锁定装置62中松动的移动中过滤掉归因于正常的头部运动和身体运动的移动。

[0080] 远侧导引器端22可配置具有锥形或其他相关形状，并且可以是组织穿透性的以促进向脑组织中的引入。导引器还可被配置用于在导丝(未示出)上行进，该导丝被推进穿过内腔25以便促进远端22在脑中的选定靶组织部位TS处的放置。通过使用一个或多个不透射线或回声剂标识物26，也可以促进在靶部位TS处的放置，所述标识物26可定位于包括远端

22的导引器上的一个或多个位置处。标识物26允许在荧光镜观察或其他成像模式下推进导引器。整个导引器20或其一部分可包含本领域已知的各种生物相容性聚合物，包括但不限于聚乙烯、PET、PEBAX、PTFE、硅氧烷、聚氨酯及其组合。这些材料还可包含本领域已知的一种或多种不透射线材料，包括二氧化钛。

[0081] 如图3更详细地示出，导引器20包括一个或多个内腔25，所述内腔25可被配置用于推进电极构件30、导丝、观察镜、光源或类似的装置。内腔25还可被配置用于提供抽吸以及包括一种或多种药物溶液的各种溶液(例如，包含诸如呋塞米等袢利尿剂的溶液)的输注，以供治疗癫痫、偏头痛以及其他脑相关的状况和疾病。每个内腔25还可包括定位在导引器的远侧部分20dp处的端口27，以允许电极构件30以及流体和药物的穿通。在许多实施方式中，导引器可针对每个电极构件30包括单独的内腔25。这允许电极构件30的独立推进。如本文所讨论，在许多实施方式中，构件30的远侧部分可包括弯折或弯曲30b。这可以通过配置内腔25的远侧部分25d以具有内部弯折25b来实现，该内部弯折25b可对应于构件30中的期望的弯折量。在各实施方式中，弯折25b的角度25ba可处于从20°至90°的范围内，并且特定实施方式具有30°、40°、45°、50°、60°、70°和80°的弯折角度。

[0082] 现参考图4A、图4B、图4C和图5，一个或多个实施方式提供了整个电极构件30或其一部分可在单一内腔25中推进。在这些实施方式和相关实施方式中，构件30中的弯折30b可以通过使用偏转器50来实现，所述偏转器50在电极构件被推出所述导引器时使所述电极构件偏转。通常，偏转器50将会定位在内腔25的远侧部分，但其还可以定位在其他位置中。偏转器50包含一系列单个通道51，所述通道51以选定的角度来导引电极构件30，以实现期望的弯折量。通常，偏转器将会包括至少三个通道51，并且还设想到额外的数目。期望地，通道51围绕导引器的纵轴201径向均匀地分布(例如，对于三个构件，它们可间隔约120°)。另外，它们可形成于偏转器50的主体中，并且沿着所述偏转器的长度从偏转器的近侧部分53延伸至远侧部分54。偏转器的近端55被期望地塑形成当推进电极构件穿过内腔25时使电极构件30偏转至通道51中。另外，期望地设定通道51的尺寸，以使得只有一个电极构件30将会放入到通道中。在使用中，这两个特征赋予偏转器50自引导能力，使得用户可以单独地或共同地将期望数目的电极构件30推进至导引器中并使它们被引导至单独的通道51中。在其他实施方式中，通道51本身可以是可偏转的(例如，通过使用可由电流偏转的压电材料或其他相似材料)，使得用户可以选择并且甚至修改展开的构件30中的弯折量。在使用中，这样的特征将会允许用户在迎光透视模式或其他成像模式下观察构件30的位置的同时改变构件30中的弯折量，以便实现和符合于电极构件的期望定向。这样的特征还将会允许医疗护理者改变构件30的方向和定向，以便优化或调整其检测脑的特定区域中的ANEA的病灶F的检测能力。

[0083] 现参考图6A、图6B、图7A、图7B、图8A和图8B，一个或多个实施方式提供了电极构件30在定位于导引器中时具有非展开状态(如图6A中所示)，而在如图6B所示被推出导引器时具有展开状态。在展开状态中，电极构件具有可以检测异常神经电活动的病灶F的定向。在一个实施方式中，这通过配置电极构件以使其相对于彼此具有基本上正交的定向来实现。更具体地，相对于每个电极构件的纵轴301而彼此正交，使得电极构件之间的角度30a约为90°，以便限定对应于如图7A和图7B的实施方式中所示的检测体积DV的三维笛卡尔坐标轴系统。如本文中将会讨论，该配置允许电极构件测量由病灶F生成的电场EF所产生的电压，

以便导出包括矢量方向和矢量幅度的电场矢量$\bar{e}$。如图7B的实施方式中所示，对于正交定向，所限定的检测体积DV基本上是四面体。还设想到限定其他检测体积DV的其他定向，诸如各种多面体形状。例如，四个电极构件可被配置用于限定基本上为角锥形的检测体积。进一步附加数目(诸如六个或更多个)的电极构件可被配置用于限定近似于基本上为圆锥形的检测体积。

[0084] 在导引器内的非展开状态中，电极构件30处于压缩状态并且基本上是直的。当将电极构件30推出远端22时，其变得扩张以便限定用于检测病灶F的体积DV。当被推出导引器20时，电极构件可包括弯折形状30b。这可以通过将电极构件制造成具有弹簧记忆性以在其被推出导引器20时呈现弯折形状30b来实现。弯折形状30b还可以通过推进电极构件穿过本文描述的弯折内腔25或偏转器50来实现。弯折30b的角度30ba可处于从20°至90°的范围内，并且特定实施方式具有30°、40°、45°、50°、60°、70°和80°的弯折角度。弯折30b可以基本上是突兀的(如图8A的实施方式中所示)或者可具有选定的曲率量以赋予电极构件的展开部分30dp弯曲形状30c(如图8B的实施方式中所示)。

[0085] 现参考图9、图10A和图10B，通常，电极构件30将会包含导电芯32和外绝缘套筒或夹套33，该外绝缘套筒或夹套33沿着电极构件的大部分长度延伸，使得只有电极构件的组织接触导电部分34为远端30de。导电部分34的长度341将会是1mm或更少，但还设想到更长的部分。在一个或多个实施方式中，所述长度处于从约0.75mm至0.25mm的范围内。绝缘套筒34可包含本领域已知的各种绝缘的生物相容性聚合物，诸如硅氧烷和聚氨酯。套筒34还可具有润滑性质以促进电极构件向组织中的推进。另外，套筒34可包含本领域已知的各种药剂洗脱化合物，以减少对该套筒的生物粘附(细胞粘附和分子粘附)。构件30的导电芯32可以由本领域已知的各种生物相容性导电材料制成，所述材料包括金属和导电聚合物以及类似的材料。合适的金属的示例包括304V钢。在优选实施方式中，构件30包含形状记忆材料，诸如NITINOL。对于特定的形状记忆实施方式，被推进的电极构件30可在其被处于选定的形状记忆材料的转变温度之上的脑组织加热时呈现其展开状态。

[0086] 在许多实施方式中，电极构件的远端30de具有尖锐的的形状或其他组织穿透形状，以促进向组织中的推进。另外，期望地，电极构件30具有足够的刚性以被推进至组织中，但又足够柔性以在被推出导引器时呈现弯曲形状。所述刚性和柔性可以通过选择医疗导丝领域中已知的构件直径、材料和材料处理(例如，退火)来实现。在各实施方式中，电极构件的直径30d可处于从0.0005”至0.018”的范围内，并且特定实施方式具有0.001”、0.005”、0.010”和0.015”的直径。通常，电极构件30将会如图10A的实施方式中所示是实心的；然而，在各实施方式中，构件30可具有如图10B的实施方式中所示的内腔31。内腔31可以用于颅内递送一种或多种药物，包括固体形式药物和液体形式药物。在此类实施方式中，构件30可以由本领域已知的各种海波管制成。另外，在各实施方式中，构件30还可以包括一个或多个传感器，用于测量可预测癫痫发作事件或癫痫发作前期事件的各种组织性质。因此，此类传感器可包括但不限于pH传感器、温度传感器、pO_2传感器、pCO_2传感器、葡萄糖传感器和其他生化相关的传感器。来自此类传感器的测量可以与电压/电场矢量测量相结合，作为用于确定癫痫发作前期事件和癫痫发作事件的手段。

[0087] 现参考图11-图12，在许多实施方式中，电极构件30的展开部分30dp(即，从导引器20突出的部分)可具有基本上正交的定向，以使得每个电极构件30定向为笛卡尔坐标系CCS

的轴A。轴的原点Or对应于参考电极35的位置，该参考电极35通常将会位于导引器20的远端22(图6A)。这产生x、y和z电极构件30x、30y和30z。这些定向的电极构件中的每一个投射出超过参考电极35的选定距离l从而产生距离l_x、l_z和l_z，所述距离在优选实施方式中是基本上相同的。由病灶F生成的电场EF(图7)导致相应电极构件30x、30y和30z处的电压V_x、V_y和V_z。实际电压是由于组织接触导电部分34与通常定位在导引器远端22附近的参考电极35之间的电势差造成的。在许多实施方式中，电极构件30x、30y和30z可以共享公共参考电极35或者可各自具有其自己的参考电极。

[0088] 现将介绍对数学方法的讨论，所述数学方法用于计算由异常神经电活动的病灶F生成的电场矢量$\bar{e}$的分量以及病灶F相对于导引器远端的后续方向D。这些方法和其他相关方法连同公式1-6可以并入到本文描述的算法83中。现参考图11-图13和以下公式1-6，电场矢量$\bar{E}$具有幅度E(其具有标量分量E_x、E_y和E_z)以及角方向θ和φ。由电极构件30x、30y和30z得到的电压V_x、V_y和V_z的测量允许使用公式(1)来计算E_x、E_y和E_z，矢量$\bar{E}$的幅度可由公式(2)计算得到。公式4-6允许借助于确定角度φ和θ来确定矢量$\bar{E}$相对于原点Or的方向(并因此确定相对于导引器远端22的方向)。该方向的确定继而允许确定从中发出矢量$\bar{e}$的病灶F(相对于导引器远端22)的方向D。

[0089] (1) $E_x = V_x/l_x$，$E_y = V_y/l_y$并且$E_z = V_z/l_z$

[0090] (2) $|\bar{E}| = (E_x^2 + E_y^2 + E_z^2)^{1/2}$

[0091] (3) $\cos\varphi = (E_z / |\bar{E}|)$

[0092] (4) $\varphi = \cos^{-1}(E_z / |\bar{E}|)$

[0093] (5) $|\bar{E}| * \sin\varphi * \cos\theta$

[0094] (6) $\theta = \cos^{-1}((|\bar{E}| * \sin\varphi) / E_y)$

[0095] 现参考图14-图15，在许多实施方式中，装置10可耦合至控制模块80(参见图1)(以下简称模块80)，该控制模块80被配置用于执行一个或多个功能。这些功能可以包括储存和分析从电极构件30、传感器63、对癫痫发作前期事件或癫痫发作事件的检测中接收的信号，警告患者和医疗护理提供者即将发生的癫痫发作以及控制用以预防癫痫发作的各种干预行为，包括药剂递送和脑组织的电刺激。模块80可包括一个或多个处理器、状态器件、电路(例如，功率控制、滤波器等)、警报器、电池以及其他蓄电装置。其还可包括一个或多个通信资源110，诸如RF通信芯片，用于使用MICS或其他医疗无线通信协议来与外部医疗监测仪器进行无线通信。模块80还可耦合至或包括集成的药剂递送器件90以及本文所述的脑刺激器100。控制模块80可由患者佩戴或者可被配置成皮下植入在头部和颈部区域(如图2A中所示)或体内其他区域中。

[0096] 模块80通常将会包括至少一个控制器81，该控制器81可包含各种逻辑资源82，诸如处理器、状态器件或者两者的组合。处理器82可以是现成的(举例而言，诸如由Intel®或Texas Instruments®制造的那些处理器)或者可以包含诸如ASIC等定制芯片。控制器81可包含一个或多个算法83，所述算法83可以通过软件、硬件或两者的组合来实现。对于软件

实现，算法83可以储存在存储器资源84(例如，ROM、RAM、DRAM等)中，该存储器资源84与逻辑资源82成为一体或者耦合至逻辑资源82。算法83可被配置用于执行多种功能，包括但不限于：处理和储存从电极构件30、传感器30s或传感器63、对电场矢量ē(包括矢量幅度和矢量方向D)的分量的计算、对ANEA、癫痫发作前期事件或癫痫发作事件中的一种或多种的检测中接收的信号39；警告患者和医疗护理提供者即将发生的癫痫发作以及与外部医疗检测仪器进行通信；以及控制用以预防癫痫发作的各种干预装置和行动，诸如药剂递送和脑组织的电刺激。如本文所述，各种检测算法83可被配置用于生成指示出是否正在发生癫痫发作前期事件或癫痫发作事件的检测得分。算法83可被配置成包括本领域已知的一种或多种信号处理算法，诸如快速傅里叶变换算法、小波算法、模糊逻辑算法等。

[0097] 在许多实施方式中，模块80包括刺激器装置或刺激器100，该刺激器100被配置用于经由电极构件30(或其他植入式电极)来发送抑制信号101，以防止癫痫的发病或者停止正在发生的癫痫发作或以其他方式减少其持续时间。刺激器100通常将会包含功率控制和充电电路以及放电电容器或其他可放电的功率电压源。其还可包括各种起搏电路和/或信号处理电路，以便长期提供抑制信号的占空比。

[0098] 药剂递送装置90可包含本领域已知的药泵，该药泵例如包括容积式泵(例如，活塞泵)、蠕动泵、螺杆泵以及类似的装置。其可以是微型的，以供植入在患者的头部或颈部区域中(例如，植入在如图2A和图2C中所示的颅底处)或者身体其他部分中。微型泵可包括基于MEM和/或气泡喷射的微型泵。另外，装置90可被配置用于颅内递送或IV递送中之一或全部两者。对于颅内递送，装置90可以经由连接器40和连接器41而流体耦合至导引器20的一个或多个内腔25，以便通过内腔25和/或通过电极构件30的中空实施方式的内腔31来递送药剂(液体形式药剂或固体形式药剂)。连接器40、41可包括鲁尔锁(Luer-lock)、连接器、Touhy Borst适配器或其他类似的装置。递送装置90还可被配置用于递送液体、固体或全部两者。对于液体递送，装置90可使用容积式泵送装置、旋转式泵送装置或蠕动式泵送装置中的一种或多种。对于固体递送，微型螺杆泵可以与来自设想到的其他固体形式递送机构一起使用。通常，装置90还将会包括储器95，其包含一种或多种药物96(本文亦称为药物96)，所述药物96可包括固体、液体或者全部两者。无论是什么形式，储器95都期望地包含足以长期使用的多个剂量的药物96。对于药物96是固体形式的实施方式，储器95可包含多达500个或更多个剂量的药物96。在其他实施方式中，储器95还可与递送装置90分开，但仍然经由导管或类似的连接构件而耦合至该递送装置90(例如，流体耦合或以其他方式耦合)。在后一种情况下，储器95可以皮下植入或甚至可以定位在身体之外，以允许更容易地补充药剂(例如，经由穿过皮肤的注射)。递送装置90还期望地被配置成受到来自模块80和控制器81的信号87的控制。储器95还可包括一个或多个传感器94，所述传感器94被配置用于感测储器中剩余的药剂(液体或固体)量，以便在需要补充储器时警告患者或医生。

[0099] 在一个或多个实施方式中，本发明可提供图2C的实施方式中所示的药剂递送系统105，用于将一种或多种药剂颅内递送至脑内的各区域，诸如脑内的一个或多个脑室(在一个或多个方面可对应于系统5的系统105的各组件)。此类药剂可包括用于治疗一种或多种神经状况(诸如癫痫、偏头痛和抑郁)的药剂。根据一个或多个实施方式，系统105包括药剂储存和递送装置130，其耦合至如图2C和图2D的实施方式中所示的药剂递送构件120。递送构件120具有耦合至装置130的近端121以及定位在脑B中的递送部位DS处或其附近(诸如脑

室V或其他位置)的远端122。在各实施方式中,递送构件120可对应于连接器45,而药剂储存和递送装置130可对应于装置90和/或装置80。如本文进一步讨论,储存和递送装置130被配置成皮下植入,通常植入在患者头部的背面或侧面或者患者体内其他位置中。递送构件120期望地具有足够的长度以从患者头部/颅骨的背面或其他植入位置延伸到患者的脑中,从而到达递送部位DS(包括脑的脑深部区域内的部位)。对可用于本发明的一个或多个实施方式中的各种药剂递送装置、系统和方法的进一步描述可参见美国专利申请序列号13/645,344和13/681,825,该文献的全部公开内容出于所有目的而通过引用并入于此。

[0100] 药剂递送构件120通常将会包括导管120或其他类似的具有一个或多个内腔123的柔性构件,所述内腔123具有内部直径,其尺寸被设定用于向脑中的递送部位DS(诸如脑中的脑室)递送诸如药剂微丸200等固体形式药剂200。整个导管120或其一部分可被配置成皮下植入在患者的头皮之下,使得其可以从装置130延伸至患者脑中的递送部位DS。因此,导管120可包含本领域中已知的任何数目的生物相容性的弹性聚合物(例如,硅氧烷、PeBax、聚氨酯、聚乙烯(例如,HDPE、LDPE)等),并且可使用同样在本领域中已知的各种挤压法来形成。此外,可以设定导管的尺寸(例如,直径)以及以其他方式对其进行配置(例如,用弹性的生物相容性材料来配置),以使得其在植入在患者的头皮下时可见度最低并且/或者不会影响头发生长或头皮状况。此外,植入在脑内的导管120的部分(包括远侧尖端120d)被配置或以其他方式构造成无损伤式并且不与脑组织起反应。用于导管120的脑植入部分的此类材料可包括各种硅氧烷和聚氨酯聚合物。在一个或多个实施方式中,整个导管120或其一部分可以由与脑脊液分流器中所使用的材料类似的材料构造而成。

[0101] 在许多实施方式中,药剂递送系统105还包括扩散腔室300,该扩散腔室300耦合至如图2E1-图2E4中所示的药剂递送构件或导管120的远端122。药剂递送构件120可被递送至脑中,以使得扩散腔室300定位在脑的一个或多个选定的脑室中。如本文所述,扩散腔室300可促进药剂向存在于脑的脑室内的CSF中的受控释放。此外,扩散腔室300和药剂递送构件120可具有足够的柔性,以使得在向脑中的推进期间,扩散腔室300和药剂递送构件120的至少远侧部分可符合于其要被递送至的脑室的形状。通过以这样的方式来符合,所递送的扩散腔室300和药剂递送构件120不会使脑的脑室壁变形成足以导致任何显著的生理影响。扩散腔室300或药剂递送构件120或全部两者的柔性可允许该扩散腔室300在被推进抵靠在脑室表面上时变形多达30度或更多。通常,所递送的扩散腔室300和药剂递送构件120不会使脑的脑室壁变形超过3mm,并且对所述脑室壁施加不超过约20mmHG的压力。

[0102] 扩散腔室300和药剂递送构件120可被配置成使得它们变形成足以被推进穿过脑的脑室解剖结构以到达选定的脑室。为清楚起见,在下面的部分中参照图19描述脑的脑室解剖结构。所述选定的脑室可包括脑的任何主要脑室,例如包括左脑室LV和右脑室RV(包括其下角和后角)、第三脑室TV和第四脑室FV。另外,在这样的推进和定位期间,导管120和扩散腔室300的柔性可以期望地被配置成使得它们不会使脑的脑室壁变形成足以导致任何显著的生理影响。这些生理影响可包括CSF分泌减少(例如,低于21ml/hr,优选地低于20ml/hr)或神经影响,诸如意识丧失、疼痛或麻木、呕吐、心率或呼吸率变化。CSF分泌可以使用脊椎穿刺手术和/或各种成像模式来测量。

[0103] 回顾参考图2E1,扩散腔室300可包含柔性管,该柔性管的一端附接至导管的开放远端并且其远端310是关闭的。扩散腔室300限定了可在其中放置和保留药物(例如,以药物

微丸或药剂微丸200的形式)的内部容积或内腔315。当放置在脑的脑室中时,CSF可以通过孔或其他开口305而扩散到内部容积310中。CSF可以溶解药物。具有溶解于其中的药物的CSF可继而通过相同的孔305而扩散出去。在一些实施方式中,内部容积315的内壁(包括通往孔305中的开口)被衬以调控药剂的扩散率的膜。

[0104] 当被推进穿过脑时,扩散腔室300和导管120可变得弯折或弯曲。因此,在一些实施方式中,导管120还可包含绕丝的内衬120s,以帮助保持导管120(图2E2、图2E3)的通畅,特别是在将导管120放置在弯折的或变形的位置中时(诸如在其符合于脑室的形状时)。线衬120s可允许将药物或药剂微丸200递送至扩散腔室300,即使在导管120变形或弯折时亦如此。扩散腔室300可由任何数目的柔性材料制成,包括PEBAC和各种弹性体,诸如硅氧烷和聚氨酯及其共聚物。其他实施方式可以采用本领域已知的各种超弹性金属,诸如Nitinol。

[0105] 如图2E1和图2E4中所示,可以存在每行八个孔305的四行,即,总共三十二(32)个孔305。每行偏移开相邻的行90度。根据扩散腔室的长度和宽度可以提供更多或更少的孔305,以便实现期望的CSF扩散速率、药剂扩散速率或药剂崩解速率。例如,可以替代地存在每行六个孔或狭缝的两行,并且每行彼此偏移开180度。孔305的尺寸可以从0.004英寸(0.1mm)直径至0.02英寸(0.5mm)直径不等。扩散腔室300可具有0.04英寸至0.10英寸(1mm至2.5mm)的内径、1.5mm至4.5mm的外径,以及2mm至20mm的长度。

[0106] 替代于孔305,可以在扩散腔室300上提供狭缝306(图2F1、图2F2)。与孔305类似,狭缝306可以分布在多个行中,其中每行根据扩散腔室300的长度而具有更多或更少的狭缝306。所述狭缝可具有处于约0.1mm至0.5mm范围内的宽度和处于约0.25mm至5mm范围内的长度。

[0107] 在一些实施方式中,扩散器或扩散腔室可以是耦合至导管120的远端122的丝篮或丝笼301(图2G1)。这样的丝篮或丝笼301将会容纳药物微丸并允许CSF迅速地将药物冲刷到脑的脑室内的CSF中。丝篮或丝笼301的绕线可被配置成允许足够的空间,以供CSF渗入和药剂溶液渗出。丝篮或丝笼301可由钛、MP35N®、35NLT®或316L不锈钢构造而成。所述丝的尺寸可以是直径范围从0.002英寸至0.006英寸(0.05mm至0.15mm)。丝篮300的内径可以是从0.04英寸至0.10英寸(1mm至2.5mm),而丝篮300的长度可以从0.08英寸至0.8英寸(2mm至20mm)。

[0108] 在一些实施方式中,扩散器、扩散腔室或扩散区段还可包含各种多孔材料。例如,扩散器可包含末端封闭的管302,该管302耦合至如图2G2中所示导管120的远端122。扩散器302可具有柔性,以使得其可以符合于脑的脑室(例如,脑室壁的形状或轮廓)而不导致任何显著的生理影响,这与本文所述的其他扩散腔室非常相似。扩散器302在一些实施方式中包含多个孔或狭缝,或者在其他实施方式中可简单地在其整个外部是均匀的。可构成扩散器302的各种多孔材料可包括任何数目的多孔生物材料,所述多孔生物材料诸如为各种聚合物纤维材料,诸如聚对苯二甲酸乙二酯(PET)或尼龙。在多孔扩散器302的优选实施方式中,所述扩散器可由Dacron制成,所述Dacron诸如为Dacron网,其可以是编织的或针织的。可以选择多孔材料的尺寸和孔隙度以允许CSF以选定的速率渗入或扩散入或者渗出或扩散出所述扩散器,以便转而实现药剂微丸的选定的崩解速率和/或药剂从扩散器302的选定的扩散速率。用于实现这一点的尺寸和孔隙度可以使用本领域已知的各种孔隙度测量技术来确定。根据一个或多个实施方式,多孔区段可具有均匀的孔隙度,以便均匀地从扩散器302的

基本上整个区域芯吸入CSF和扩散出药剂溶液。根据其他实施方式，扩散器302可以由多孔材料制成，所述多孔材料具有改变的孔隙度以便优先从所述扩散器的特定部分芯吸入CSF和扩散出药剂溶液。

[0109] 图2H1、图2H2示出扩散腔室300a的另一实施方式的侧视图。扩散腔室300a可以在许多方面类似于上述扩散腔室300，包括由相似的材料制成并且具有相似的尺寸、组分、适形性和其他性质。在这些实施方式和相关实施方式中，扩散腔室300a还包括安装至如图2H2、图2H3中所示药剂递送构件或导管120的远端122上的细长近侧部分320。

[0110] 图2I1、图2I2示出扩散腔室300b的另一实施方式的侧视图。扩散腔室300b可以在许多方面类似于上述扩散腔室300a，包括由相似的材料制成并且具有相似的尺寸、组分、适形性和其他性质。然而，扩散腔室300b具有较短的远侧药剂扩散部分，这是因为某些脑室可能不会扩大至足以需要更长的远侧药剂扩散部分。扩散腔室300b包括每行三个孔305的三行。扩散腔室300b的内部容积可允许长度为1.5mm的约三个药物微丸。所述孔的尺寸可以是0.010英寸(约为预期微丸的直径的四分之一)，以使得所述微丸将不会过早地离开扩散腔室300b。

[0111] 图2J1、图2J2示出扩散腔室300c的另一实施方式的侧视图。扩散腔室300c可以在许多方面类似于上述扩散腔室300c，包括由相似的材料制成并且具有相似的尺寸、组分、适形性和其他性质。扩散腔室300c在邻近该扩散腔室300c连结导管120之处的远侧药剂扩散部分的近侧部分上还包括轮廓较小的窄颈部分321。窄颈部分321可允许扩散腔室300c弯折和折曲或者以其他方式变形成脑室或脑内其他结构的形状，以及提供本文所述的其他柔性性质。例如，窄颈部分321可允许远侧尖端以多达30度的角度弯折，如图2J3中所示。在另一示例中，图2J4至图2J6还示出当扩散腔室300c插入到患者的侧脑室中时的弯折。窄颈部分321促进扩散腔室300c符合于侧脑室LV的形状，无论所述扩散腔室300c保持笔直(图2J4)、向一个方向弯折(图2J5)或者向另一方向弯折(图2J6)。

[0112] 图2K1、图2K2、图2K3和图2K4示出扩散腔室300d的另一实施方式。扩散腔室300d可以在许多方面类似于上述扩散腔室300c，包括由相似的材料制成并且具有相似的尺寸、组分、适形性和其他性质。如图2K1(扩散腔室300d的侧视图)、图2K3(扩散腔室300d的前视图)和图2K4(跨线2K4截取的扩散腔室300d的截面图)中最佳地示出，扩散腔室300d的细长近侧部分320g开有凹槽。如这些图中所示，扩散腔室300d包括八个均匀分布在扩散腔室300d的周界周围的凹槽或通道323，但还设想到其他数目的凹槽。凹槽或通道323促进CSF流入和流出扩散腔室300g，从而允许更多溶解的药剂移动至大脑皮层中。细长近侧部分320g上的凹槽或通道323还可以往回延伸至导管120以促进近侧地输送药剂穿过通道323，以到达脑的更浅表区域，包括诸如运动皮层等脑的表面区域。输送可以通过使药剂扩散穿过通道和/或通过使药剂溶液流动穿过通道(例如，通过毛细作用或其他流动现象)而发生。可以用各种涂层来处理凹槽或通道323，以促进或增强在沿着导管120的近侧方向上穿过通道323的毛细流动。在使用中，此类通道323提供用于不仅向脑的脑室中的CSF而且向脑组织的其他选定区域递送药剂的手段。这样的双部位递送可提供产生集中的(例如，集中在脑室中的CSF)并且更为局限的药剂递送的益处，以治疗诸如癫痫等在其中可能期望向脑中的两个或更多个部位进行递送的一种或多种神经状况。

[0113] 在一些实施方式中，凹槽或通道323还可被安置成邻近扩散腔室的孔315，例如，如

图2K5、图2K6中的扩散腔室300d1中所示。扩散腔室300d1可以在许多方面类似于上述扩散腔室，包括由相似的材料制成并且具有相似的尺寸、组分、适形性和其他性质。扩散腔室300d1中的凹槽或通道323可以帮助当扩散腔室以其他方式紧邻脑室壁时(这可能原本会阻止从扩散腔室300d1的向外扩散)保持药剂或药剂溶液从扩散腔室300d1的扩散。凹槽或通道323可以是狭槽、弯曲通道或方形通道。在一些实施方式中，凹槽或通道可以关于扩散腔室的纵轴定向(如图2K5、图2K6中所示)，但也可具有径向定向(图2K7)或其他定向或多个定向的组合。在特定实施方式中，凹槽或通道323可对应于扩散腔室300d1的壁中的卷旋，其优选地具有纵向定向。所述卷旋可具有正弦波或类似的形状，其中该正弦波中的波谷对应于通道323。

[0114] 图2L示出扩散腔室300e的另一实施方式。扩散腔室300f在许多方面类似于上述扩散腔室300，包括由相似的材料制成并且具有相似的尺寸、组分、适形性和其他性质。扩散腔室300f还可具有更多的组件，所述组件中的一个或多个可被包括于本文所述的扩散腔室的任何一个实施方式中。扩散腔室300e还可包括管状膜325，该管状膜325将内部容积315中的药物或药剂微丸200与开口或孔305分隔开。该管状膜325可以限制和控制药物从药物微丸或药剂微丸200向CSF中的扩散速率。管状膜325可以由聚酰亚胺制成。扩散腔室300e还可包括一个或多个释放阀或自喷阀330。释放阀或自喷阀330可包括切入到扩散腔室300e的主体中的狭缝。当扩散腔室300e的内部容积315与扩散腔室300e的外部之间的压差升高到高于阈值时，释放阀或自喷阀330打开。因此，释放阀或自喷阀330可以防止内部容积315内的压力积累到阻碍扩散的水平。扩散腔室300e还可包括隔膜阀340。隔膜阀340被安置在扩散腔室300e的近侧部分上。隔膜阀340通常将会是弹性的并且是自闭式的。隔膜阀640包括狭缝，该狭缝可以允许将药物或药剂微丸200引入到内部容积315中，同时阻止流体(诸如CSF以及与所述药物相混合的CSF)近侧地离开进入导管120中。

[0115] 装置130包括具有外表面132和内部空间133(亦称为内部133)的壳体131。该壳体还包括用于耦合至导管120的端口135。壳体可由一种或多种生物相容性材料制成，所述生物相容性材料包括诸如ABS、PE、PET等一种或多种生物相容性聚合物;以及诸如钛等金属。表面132还可涂有或以其他方式包含一种或多种生物相容性材料，例如，包括硅氧烷、聚氨酯或PTFE。可以设定壳体131的尺寸和形状以使其定位在头部、颈部或患者体内其他区域中的任何数目的位置上。在优选实施方式中，设定壳体的尺寸、形状并且以其他方式配置该壳体以使其植入在患者的颅底处或其附近区域。

[0116] 装置130包含药剂存贮器140，该药剂存贮器具有通常定位在壳体131内的多个剂量200d的药物200。药物200包含用于治疗神经状况的药剂或其他治疗剂210以及如本文进一步详述的一种或多种辅料220。剂量220d可包括固体和/或液体形式药物元件201。前者的示例可包括药物微丸，而后者的示例可包括液体填充的胶囊。在优选实施方式中，剂量200d包括固体形式药物元件201，该药物元件201被配置成溶解在脑组织和/或浸于脑中的脑脊液中。根据一个或多个实施方式，存贮器140对应于剂量200d可附接至的带140。在此类实施方式中，装置130可包括机构150(本文中亦称为转移机构150)，该机构150用于接合带140以及从所述带通过端口135转移单个剂量200d的药物200以将其递送至选定的组织递送部位DS并继而推进所述带以供下一剂量200d的药物200的递送。在备选实施方式中，可以使用单独的机构/驱动源(未示出)来推进带140。

[0117] 根据许多实施方式，机构150包括推进构件151，该推进构件151被配置用于从壳体131内经由导管120向递送部位DS推进药物元件201。根据一个或多个实施方式，构件151对应于金属管心针，所述金属管心针可包含各种形状记忆金属(例如，NITONOL、不锈钢)，从而允许构件151以非直线形状缠绕或以其他方式包含于壳体131中并继而被解绕成直线形状。构件151还期望地被配置成弯折和折曲(并且具有导丝领域已知的其他可推特性)，以便从端口135向脑中的组织部位TS推进穿过并疏通导管120中的弯曲。构件151可由电马达(例如，直线感应马达)或电气领域已知的其他驱动手段来驱动。在特定实施方式中，其可由滚轮150r驱动，所述滚轮150r与电马达成为一体或以其他方式由其驱动。另外，其可具有成形的远侧尖端152(诸如球形)以推进元件201穿过管腔123。远侧尖端152还可具有其他形状，诸如热狗形状，或者具有尺寸被设定用于接合剂量200d的直径的凹部的凹形。远侧尖端152还可被配置用于感测与剂量200d的接触，以便能够确定剂量200d正在被推进以及确定剂量200d已被排出。例如，远侧尖端152和/或构件151可电容耦合至剂量200d，以便感测当尖端152与剂量200d相接触或与之断开接触时的电容变化。剂量200d通常单个包装在包装141(本文亦称为包装容器141)中，该包装141可以与带140成为一体或以其他方式附接至带40。因此，在此类实施方式中，机构150和构件151还可被配置用于刺穿包装容器141并推出剂量200d。本发明的各实施方式还设想到其他用于穿过管腔123向递送部位DS推进药物元件201的装置。此类装置例如可以包括气动装置、液压装置或磁驱动装置。

[0118] 包装容器141可包括制药领域中已知的各种箔片包装，并且根据优选实施方式，其基本上不透空气和水蒸气。在使用中，此类实施方式允许在装置130中长期(例如，数年)储存剂量200d。在一些实施方式中，可将多个剂量200d(例如，2个、3个、4个或者甚至更多个剂量)的药物200包装在单个的包装容器141中。这样的剂量可包括相同或不同的药剂210，从而允许治疗相同的状况或多种状况。根据在同一容器141中具有多个剂量200d的一个或多个实施方式，所述容器可包括被配置用于迅速溶解于脑组织中以急性治疗癫痫发作或其他神经状况(例如，偏头痛)的第一药剂剂量210以及被配置用于更缓慢地溶解以便提供长期维持剂量以防止癫痫发作或其他状况的再次发生的第二剂量。

[0119] 在许多实施方式中，端口135包括可密封隔膜136，所述可密封隔膜136允许通过机构150使固体剂量的药物200穿过隔膜而无流体进入到壳体内部133。隔膜136可包含各种弹性聚合物，诸如硅氧烷或聚氨酯，其具有足够的弹性以在被刺穿或者以其他方式因诸如药物微丸之类的药物元件201穿过而敞开之后敞开并继而密封其自身。

[0120] 如上文所述，药物200通常包含一种或多种药剂或者其他治疗剂210，用于治疗一种或多种状况，诸如本文所述的各种神经状况。药物200还可包括一种或多种药用辅料220，所述药用辅料220例如包括崩解剂、超级崩解剂、粘结剂、抗氧化剂和本领域已知的其他辅料之中的一种或多种。期望地，所包括的一种或多种辅料被选定为无热原的并且以其他方式与脑组织无作用的。当处于固体形式时，药物元件201可对应于片剂或微丸，并且还设想到其他形状(例如，球体)。根据一个或多个实施方式，当处于固体形式时，药物元件201被配置用于溶解在脑组织中和/或溶解在脑的脑室内的脑脊液中以释放药剂210。在特定的优选实施方式中，药物元件201被配置用于迅速溶解在脑组织和/或CSF中，以便急性治疗或防止癫痫发作或其他急性神经状况。在此类实施方式中，药物元件201可包含本领域已知的各种超级崩解剂，包括迅速溶解在CSF中的超级崩解剂。另外，在此类实施方式中，固体形式药物

元件201可具有多孔结构，该多孔结构被配置用于使CSF迅速进入所述元件的内部空间中。在特定实施方式中，可以基于对患者的整个脑或其一部分的体积的测量来滴定选定药剂210(例如，呋塞米或其他袢利尿剂)的剂量。此类测量可以通过MRI或本领域已知的其他医疗成像方法来进行。测得的特定体积可包括脑的总体积以及脑室中的空间容积。后一测量提供对脑内CSF体积的指示，这转而允许在CSF中实现选定的药剂浓度。在使用中，此类实施方式允许向患者递送药剂剂量，以针对给定药剂精确地实现获得期望的治疗指标。这转而导致更有效的临床效果(例如，阻断引起皮层扩散性抑制的离子泵共转运体)，同时使不良副作用(例如，不良外周作用，诸如电解质损失、过量利尿等)最小化。

[0121] 在脑的脑室中的装置定位以及向脑的脑室中的药物递送：在许多实施方式中，药剂递送系统105被配置用于向脑的脑室递送药剂微丸或其他固体形式药物元件。因此，将要对脑和脑室的解剖结构作简要的讨论。图19中示出脑室VE。脑的脑室系统的衬里被称为室管膜。脑脊液(CSF)由包含修饰室管膜细胞的脉络丛产生。大部分CSF由侧脑室脉络丛和第3脑室脉络丛产生。CSF的流动是从侧脑室LV经室间孔IF流至第三脑室TV，经导水管AQ流至第四脑室FV，并且最终经提供循环的外侧孔和正中孔AP而流至蛛网膜下腔和脊髓。

[0122] CSF以约20.8ml/hr速率产生。CSF体积大约每天循环四次。当在平躺的患者身上测量时，颅内压(ICP)通常等于脑室中的CSF压力。这样的压力通常处于约7mmHg至15mmHg的范围内。20mmHg以上的压力(其对应于约0.38psi)被认为是异常的。因此，可能期望导管(包括扩散腔室在内)在暴露于所施加的大于约20mmHg(以及更优选地大约约10mmHg)的压力时折曲，以便不使脑室变形。因此，根据一些实施方式，可能期望包括扩散腔室在内的导管具有足够的柔性，以在所述导管被推进或以其他方式定位于脑的脑室中时，向脑的脑室壁施加不超过约20mmHg的压力/力。

[0123] 脑解剖结构的病灶变形还可致使不良的生理和/或神经影响。症状可包括行为改变、意识减退、头痛、嗜睡、无力、麻木、视力问题、癫痫发作、呕吐以及心率和呼吸率变化。据报道，此类症状可能在3mm以上的变形时发生。因此，根据一些实施方式，期望包括扩散腔室在内的导管具有足够的柔性，以在其被推进或定位在脑的脑室中时导致不超过约3mm的脑室壁变形。

[0124] 现参考图2B和图16A-图16E，现将讨论引入导引器20和展开电极构件30的方法。在装置10的引入之前，患有癫痫或以ANEA为特征的其他状况的患者可经受一系列EEG或其他相关的脑部扫描，以确定有可能导致所要治疗的状况的ANBNEA的病灶的位置和其他特性(类似的方法也可用于确定皮层扩散性抑制的起因)。该信息可继而用于确定靶组织部位TS以供电极构件的展开，并从而确定颅骨中的对应部位以供导引器的引入。在许多情况下，导引器可以通过钻孔插塞而被引入；然而，应当理解，这是示例性的，并且其他方法同样适用。在已经钻出钻孔BH并且定位钻孔插塞61之后，将导引器向脑组织中推进至期望的靶组织部位TS。所述推进可在荧光透视成像模式或其他形式的医疗成像模式下进行。可以通过使用导引器上的远侧尖端标识物来促进导引器的远侧尖端22在期望的靶部位TS处的定位。此外，导引器可沿着其长度而包括刻度线24从而指示出插入深度。一旦插入期望深度，则外科医生继而可以使用锁定装置62来将导引器锁定就位。确定导引器已被锁定就位可以通过例如由接触传感器63发送的信号来实现。

[0125] 继而可以展开电极构件30以实现具有可选择的尺寸和形状的检测体积DV。电极构

件30可单个地或共同地展开。它们也可以由手或使用推进构件28(其耦合至构件30的近侧部分)或者通过本领域已知的其他推进装置而得以推进。电极构件的插入深度可例如通过使用置于推进构件30上的挡块(未示出)和/或依靠置于每个电极构件30上的挡块37(图3)而受到控制。构件30的展开还可以通过荧光透视观察或其他成像模式而得到引导。在一些实施方式中,可以通过将标示出ANEA的病灶F的可能位置的标识物或其他标记叠加到荧光透视图像(或其他图像)上来促进这个过程。该医师可以使用该标识物来定位和定向展开的电极构件的位置,以便优化对来自病灶F的ANEA信号的检测。例如,医师可以使用标识物来展开电极构件,以使得它们的远端被置于病灶F的可选距离内。另外,其可用于实现与一个或多个电极构件的纵轴的可选的角定向,例如,90°,以便根据由来自病灶F的ANEA信号生成的电场矢量来使这些电极构件处产生的电压最大化。

[0126] 在电极构件的展开之后,医师可以进行一种或多种测试,以确定电极构件正在起作用并且能够检测来自一个或多个病灶F的ANEA信号。这可包括从定位于脑中的单独电极(未示出)发送测试信号,以便关于电极构件具有相同的方向取向,如病灶F那样。测试信号可被配置用于激励实际ANEA信号的幅度和频率。如果电极构件不能够检测测试信号,则医师可以重新展开整个电极构件或其一部分,直到他或她得到期望的响应。在特定实施方式中,测试信号不仅可以用于测试展开的电极构件的功能,而且还可用作信标以协助它们的展开。在此类实施方式中,医师可以在测试/信标信号正被发送时展开和定位电极构件,以便使电极构件测得的结果电压最大化。在正确地展开电极构件30之后,可以使用锁定装置63或另一锁定机构来将所述电极构件锁定就位。继而将会使用本领域已知的标准方法来密封/关闭钻孔插塞,并且连接器40(图6A)可以经由一个或多个导线而连接至控制模块80(或其他类似的装置),或者所述连接可以是无线的。控制模块80可以皮下植入在头部和颈部区域中或者可由患者佩戴。在模块80包含用于治疗ANEA的病灶F的药剂递送装置90的实施方式中,模块80通常将会皮下植入在头部和颈部区域中。在模块80不包含用于治疗ANEA的病灶F的药剂递送装置90的实施方式中,其可定位在任何数目的位置上或者可由患者佩戴。在此类实施方式中,可以将单独的药剂储器和药剂递送装置(其可以基本上与装置90相同,或者不同)植入在头部和颈部中,以便提供药剂的颅内递送。或者,药剂可以在静脉内(IV)递送,在该情况下,储器和药剂递送装置可以定位在任何数目的位置上和/或由患者外部地佩戴。在使用颅内递送和IV递送的组合的实施方式中,药剂储器/递送装置可以植入在头部和颈部区域中,并且另一递送装置/储器可由患者佩戴以供IV递送。

[0127] 将要介绍使用装置10并利用该信息来检测ANEA以检测诸如癫痫发作等神经事件或状况的方法的讨论。在这些实施方式和相关实施方式中,将要介绍用于检测癫痫发作前期事件和癫痫发作事件(此类事件可对应于癫痫发作前期状态和癫痫发作状态)的方法。为便于讨论,所述癫痫发作前期事件和癫痫发作事件将会是指癫痫发作前期事件(也称为发作前状态或事件)和癫痫发作事件(以下简称发作);然而,应当理解,这些方法适用于检测发作前期事件/状态和与其他神经事件或状况相关联的发作以及诸如偏头痛和其他相关状况等综合征。如上文所讨论,装置10通过测量每个电极构件30与参考电极35之间的电压差并且使用这些值来计算电场矢量$\bar{E}$来测量脑中由神经活动生成的电场矢量。继而可将场矢量$\bar{E}$的各种特性用作发作事件或发作前期事件的指标。现参考图17-图18,在正常的脑活动

期间，电场矢量$\bar{E}$通常将会具有随机方向D(由上述角度φ和θ定义)，如图17A中所示。另外，在正常活动期间，电场矢量的幅度/幅值$|\bar{E}|$将会是随机的，但将会具有保持低于特定阈值T的时间平均值，如图18中所示。与此相反，相比于正常的脑活动，在异常神经电活动(诸如发生在发作前期事件或发作事件期间的神经电活动)期间，电场矢量$|\bar{E}|$将会长期停留在特定的方向D或有向区域DR上，如图17B中所示。停留时间可以是十分之一秒到若干秒或者更长(例如，0.10秒至10秒，并且特定实施方式具有0.2秒、0.5秒、1秒、2秒和5秒的停留时间)，并且还设想到更短的停留时间(例如，0.01秒至0.1秒)。在发作前期事件或发作事件期间，有向区域DR将会以圆柱体C或相关几何形状为边界。另外，如图18中所示，在一段持续的时间里，电场幅值将会超过正常活动以上的阈值T。这可包括超过针对发作前期事件或其他类似事件的第一阈值T_1以及针对发作事件或其他类似事件的第二阈值T_2。

[0128] 在特定实施方式中，驻留于模块80内的算法83可以使用电场矢量特性(例如，场矢量的幅值和方向)的上述变化中的一个或多个来检测指示出发作前事件、癫痫发作、皮层传播的波或其他发作或神经事件的ANEA时期(这样的ANEA时期可因此用作发作前事件、癫痫发作皮层扩散性抑制或者其他发作或神经事件的标识物)。例如，可以基于在比选定的时间段更长的时间里保持在特定的方向或方向锥上电场矢量来检测发作前事件或发作。对于在装置10的放置之前已经预先确定ANEA的已知病灶的位置的应用，如果检测到的电场矢量的方向是在包括先前检测到的病灶F的方向(这个方向是所述病灶相对于导引器的远端的方向)的选定方向锥以内，则可以采用附加的算法权重。

[0129] 在预测性电场矢量特性的另一示例中，还可以基于电场幅值是否超过特定阈值，并且更优选地，基于电场幅值的时间平均是否超过该阈值来检测发作前事件或发作。还可以使用这两种方法的组合，以便电场矢量的方向和幅值均需超过阈值。此外，可以采用模式识别算法来检测电场中的特定信号模式，该特定信号模式指示出发作前事件或发作(也称为发作事件)。可以根据从患者本身、癫痫患者群体或两者的组合获得的EEG测量来生成此类模式的数据库。再一次地，检测算法可以采用具有电场幅值和电场方向中之一或全部两者的模式检测，以便确定发作前事件或发作。超过某一阈值的检测得分可以用于预测发作前事件或发作，其中超过第一值的得分指示出发作前事件而超过第二值的得分指示出发作。另外，可以向这些检测参数或其他检测参数分配权重，以使得算法生成作为这些参数的函数的检测得分值。可以从取自患者群体的权重数据库选择权重，或者可以通过使用外部EEG电极或者利用适当位置上的装置10在一段时间内监视患者并继而诱发发作前期或轻度癫痫发作并且针对这些检测参数而记录数据，针对每个患者建立权重。还可以在后续的发作前事件或发作之后通过卫生保健提供者手动地或者通过使用自学习方法的算法本身来更新所述权重。

[0130] 当检测得分超过指示出发作前事件或发作事件的阈值时，模块80可以执行一个或多个功能。首先，现参考图14，所述模块可以向警报器120发送信号85以警告患者，以便他们可以采取预防措施，诸如服用药物以及坐下或躺下或者中断任何危险活动。其还可以向医院或者医生办公室中的监视装置130(经由RF或IR端口)发送无线信号86(这可以使用本领域已知的蜂窝电话或者各种医学遥测设备来实现)。其还可以向药剂递送装置90发送信号87以递送一定剂量的抗癫痫发作药物(例如，诸如呋塞米等袢利尿剂的固体剂量)以及/或

者向刺激装置100发送信号88以经由电极构件30(或其他植入式电极)来发送抑制信号101，从而防止癫痫发作的发病或者使正在发生的癫痫发作停止。在各实施方式中，可以使用两种干预的组合。抑制信号101可具有各种形式。在一个实施方式中，其可被配置用于使引起发作前事件或发作的病灶F周围的区域去极化。在其他实施方式中，其可以与引起发作前事件或发作的异常神经电活动的特定模式进行匹配，以便与异常神经电活动异相或者以其他方式削弱异常神经电活动对周围组织的影响。在优选实施方式中，使用电极构件30(作为刺激电极36)来递送抑制信号；然而，还设想到使用单独的电极作为刺激电极。

[0131] 对于采用药剂干预的实施方式，可以基于检测得分的值和/或所检测到的事件是发作前事件还是发作来滴定所递送的药剂剂量。可以基于各种患者参数，诸如体重、年龄、癫痫类型(例如，部分性癫发作)以及癫痫发作的严重程度来确定基准剂量。合适的抗癫痫发作药物可包括苯妥英钠(Dilantin)、诸如噻嗪类和噻嗪样利尿剂等离子转运体拮抗剂、诸如呋塞米和呋塞米类利尿剂等阳离子氯化物转运体拮抗剂以及上述每个的化学类似物或衍生物。在优选实施方式中，抗癫痫发作化合物对应于呋塞米，包括其固体形式。还设想到本领域中已知的其他抗癫痫发作药物。在药剂递送期间和递送至后，系统10可被配置用于继续监视脑活动以确定发作前事件或发作是否已经消退以及消退至何种程度。可以根据检测得分或其他因素而按需施用重复的药剂剂量。如果检测得分保持在选定水平之上，则可以给予增加的剂量。另外，可以根据检测得分、癫痫类型、癫痫发作模式、年龄、体重等之中的一个或多个来施用可选的给药方案。例如，对于发作前事件，可以在颅内给予单次剂量(例如，一个剂量的呋塞米或其他袢利尿剂和/或离子共转运体拮抗剂)，而对于全面癫痫发作，治疗可包括颅内单次剂量或颅内初始剂量(例如，袢利尿剂和/或离子转运体拮抗剂)，随后是第二剂量，该第二剂量可以在比第一剂量更长期地(例如，数分钟或数小时的时段内)施用。第二剂量可以是相同或不同的药剂，并且可以颅内施用或者通过另一施用途径(诸如静脉内)施用。对于在其中将同一种药剂用于全部两个剂量的实施方式，第二剂量或维持剂量可以与第一剂量成相同或固定的百分比，例如，按重量(或其他参数)为第一剂量成50％、25％或10％。另外，在各实施方式中，不仅可以基于单个检测得分，而且还可以基于检测得分的时间模式来递送可选的给药方案，即使所述得分低于发作前事件或发作事件阈值。例如，可以基于在选定时间段内检测得分中的一定数目的尖峰来递送药剂剂量。各种给药方案还可被配置成通过施用颅内递送装置和IV泵来使用颅内施用和IV施用的组合。

[0132] 在各实施方式中，给药方案可以是为特定的药剂或所递送的药剂的组合而定制的。对于呋塞米或其他类似的药剂的使用，给药方案可以是以配置用于实现选定的峰值颅内浓度和/或疗效(例如，防止或减缓皮层扩散性抑制)的初始剂量或单次剂量的形式，并且具有一个或多个后续维持剂量的相同或不同药剂以防止皮层波抑制的再次发生。在包括对多种癫痫发作药剂的使用的特定实施方式中，检测得分还可用于确定实际给予何种药剂。例如，高于第一阈值的检测得分可以用于第一药剂，而高于第二阈值的另一检测得分可以用于选择第二药剂。

[0133] 在用于检测引起癫痫发作或癫痫发作前期事件(和/或与之相关联的皮层扩散性抑制)的异常神经电活动的方法的各其他实施方式中，组织阻抗的变化还可以与由电极构件30测得的此类变化一起使用。此类方法的工作原理是，脑组织的阻抗在癫痫发作前期状态或癫痫发作状态期间发生改变。组织阻抗可以通过向导电部分34(图6B)与参考电极35之

间施加轻微的电压或电流而测得。可以使用阻抗的实部和虚部。类似于采用电压/电场矢量测量的方法，测得的阻抗可以用于生成检测得分作为泳衣预测癫痫发作前期事件和癫痫发作事件的手段。在特定实施方式中，阻抗测量可以与电压/电场矢量测量相结合，以进一步提高用于预测癫痫发作前期事件和癫痫发作事件的灵敏度。

[0134] 皮层扩散性抑制：皮层扩散性抑制(CSD)是具有短暂神经元过度兴奋而随后为一段时间的电静息的传播波。这种兴奋-抑制波跨脑的皮层和其他区域缓慢移动(～3-5mm/分钟)。CSD涉及在胞内区室与胞外区室之间的离子(例如，K^+、Na^+、$Ca2^+$、Cl^-)的大规模再分布。神经胶质细胞密切参与在这些离子通量中。因此，神经胶质细胞上的离子泵(具体地，Na+-K+-2Cl-(亦称为NKCC1)共转运体)牵涉在CSD中。这些泵利用离子依赖性转运体。因此，本发明的各实施方式设想到施用离子依赖性转运体拮抗剂(例如，呋塞米或其他袢利尿剂)来阻断或减缓与作为神经性癫痫发作前期事件或其他不良神经事件或状况(诸如偏头痛)相关联的皮层扩散性抑制的原因的离子通量。

[0135] 使用呋塞米治疗皮层扩散性抑制和癫痫：呋塞米I(能够以商品名LASIX购得)是一种得到确认的用于治疗液体潴留和高血压的袢利尿剂。袢利尿剂是一类对肾脏中的亨利升袢起作用的药剂。具体地，其阻断共转运体(称为The Na-K-Cl共转运体或NKCC、SLC12A2)，从而导致肾单元中对NaCl和钾的重吸收减少，转而导致利尿增加，即，产尿量增加。它们主要用于治疗高血糖和水肿的药物中。呋塞米在癫痫动物模型和人类患者中都已被证明会通过阻断脑中类似的离子共转运体来阻止诱发性和自发性癫痫神经活动以及随后的皮层扩散性抑制。然而，呋塞米具有多种不良副作用，仅举几例而言，例如包括电解质损失/失衡、高血糖、耳毒性、高尿酸血症和由此导致的痛风、低钾水平以及利尿增加。如果以足以防止癫痫的浓度来口服给药和/或静脉内给药，则这些副作用中的一种或多种将会发生，从而妨碍其用途和/或显著限制其应用。患者还必须针对包括电解质损失(举例而言，诸如Na、K、Cl、Ca、Mg等电解质的损失)在内的这些状况中的一种或多种而受到定期监测。此外，对于急性情况(例如，癫痫的发病)，即使患者甚至能够在癫痫发病时服用药剂(由于在癫痫发病时发生的运动控制丧失而难以服用药剂)，口服施用可能也不够快，因为药剂可能花费30分钟或更长时间才进入患者的血流中。IV给药也是不切实际的，因为患者在癫痫发作开始之后可能无法足够快地对自己进行注射(即使他们随身携带具有溶液的注射器)，特别是因为他们在癫痫的发病时很快失去运动控制。

[0136] 本发明的各实施方式通过提供用于通过使用呋塞米(和/或其类似物和衍生物)的颅内递送以将药剂直接递送至患者脑部而治疗和预防癫痫(以及与CSD相关联的其他状况，诸如偏头痛)的装置、系统和方法来克服这些问题。此外，由于药剂被直接递送至脑，因此用以治疗和/或预防癫痫发作的剂量可显著少于将会导致任何明显的、不期望的外周作用(诸如利尿增加、电解质损失、高血糖症等)的剂量，如本文进一步详细说明。在许多实施方式中，使用例如本文描述的药剂递送装置的各实施方式来进行呋塞米和/或其类似物和衍生物的颅内递送。该装置可包括耦合至颅内导管的药剂储存腔室，所述颅内导管通过钻孔或者在患者脑组织中形成的其他开口而插入并定位在患者脑组织中(例如，包括脑深部组织)，并有定位在钻孔中的自适应接头从而允许所述导管在脑中的长期放置。在优选实施方式中，装置可被配置用于向脑递送固体药物，以便降低任何病原体(其更可能存在于液体形式中)的风险，同时允许在储存腔室中长期储存多年供应剂量的呋塞米，所述储存腔室可以

皮下植入在颅底处，用于将固体药剂迅速推进到脑中。除了用于治疗癫痫或与CSD相关联的其他状况的呋塞米的递送，本发明的各实施方式还设想到用于治疗CSD关联状况的其他袢利尿剂，例如包括布美他尼、依他尼酸和托拉塞米。

[0137] 在各实施方式中，选择呋塞米(或其他袢利尿剂)的剂量以在脑中产生用于癫痫发作预防的局部作用，同时使外周作用最小化，特别是使引起利尿和电解质损失的对肾脏的作用最小化。期望地，呋塞米(以及相关的类似物和衍生物)的剂量比产生利尿的显著增加和/或患者的一个或多个电解质水平(例如，钠、钾)的显著减少的阈值剂量低至少十倍。如本文所使用，利尿的显著增加大于患者产尿的约10％增加(更优选地，大于约5％的增加)，这可对应于产尿速率或一段时间内(例如，一小时、两小时、12小时等)的总排出量。另外，如本文所使用，电解质的显著减少大于患者的电解质血浆浓度(例如，钾浓度或钠浓度)的约5％减少。还设想到更小的减小量，诸如大于约2.5％或者甚至1％的减少。另外，还设想到其他电解质的减少，所述电解质例如为钙、镁、磷酸氢盐以及碳酸氢盐。另外，还设想到患者在身体的其他区域和/或组织中的电解质水平的减少，诸如在其组织间液、细胞内液、肌肉组织、心脏组织、胰腺组织以及其他区域中的一个或多个电解质水平的减少。

[0138] 对于许多患者，呋塞米的上述一个或多个阈值剂量约为20mg。然而，该阈值可以基于患者的体重、年龄和医疗状况(例如，癫痫、癫痫发作的类型、发作频率等)中的一个或多个来调整。可以使用各种剂量响应曲线和尿液排出量测量方法来确定给定的患者、患者群体(例如，患有癫痫的女性)或亚群体(40岁-50岁之间患有癫痫大发作的女性)的特定阈值剂量。还可以使用与通过此类方法在一种或多种动物模型(例如，鼠、猴、猪等)中确定的阈值的相关性来确定阈值。因此，在各实施方式中，递送至患者脑部的呋塞米(和/或其类似物和衍生物)的治疗有效剂量可以处于约1μg至2000μg、约200μg-约800μg、约1μg至1000μg、约1μg至10μg、约5μg至50μg、约10μg至100μg、约10μg至500μg、约10μg至250μg、约20μg至250μg、约10μg至100μg、约25μg至100μg的范围内，并且还考虑到其他范围。在特定实施方式中，可以基于对患者脑中的脑室体积的测量(例如，通过MRI)来滴定呋塞米或其他袢利尿剂的剂量，以便在该体积内的CSF液中产生选定的药剂浓度。此外，在各实施方式中，先前的呋塞米(和/或其类似物和衍生物)剂量中的一个或多个可以在颅内递送，例如使用本文所述的药剂递送系统和装置(例如，系统105以及药剂递送装置95和/或115)的一个或多个实施方式进行递送。

[0139] 结论

[0140] 已经出于说明和描述的目的而介绍了本发明各实施方式的前文描述。本发明并不旨在限定于所公开的确切形式。许多修改、改变和改进对于本领域从业技术人员而言是显而易见的。例如，可将各实施方式设定尺寸或以其他方式适配于各种儿科应用或任何数目的神经事件或状况的治疗，包括治疗异常神经电活动和/或皮层扩散性抑制。

[0141] 来自一个实施方式的元素、特性或行动可以很容易地与来自其他实施方式的一个或多个元素、特性或行动重新组合或由其所替换，以形成属于本发明范围内的众多附加实施方式。此外，被图示和描述为与其他元素相结合的元素可在各实施方式中作为独立元素而存在。因此，本发明的范围并不旨在限于所描述的实施方式的具体细节，而是相反仅由所附权利要求所限定。

[0142] 虽然本文已经示出和描述了本发明的优选实施方式，但对于本领域中技术人员而

言将会显而易见的是，此类实施方式只是通过示例的方式而提供的。在不偏离本发明的情况下，本领域中技术人员将会想到许多变化、改变和替换。应当理解的是，在实践本发明的过程中可以采用本文所描述的本发明的实施方式的各种替代方案。以下权利要求旨在限定本发明的范围，并因此涵盖属于这些权利要求范围内的方法和结构及其等效方案。

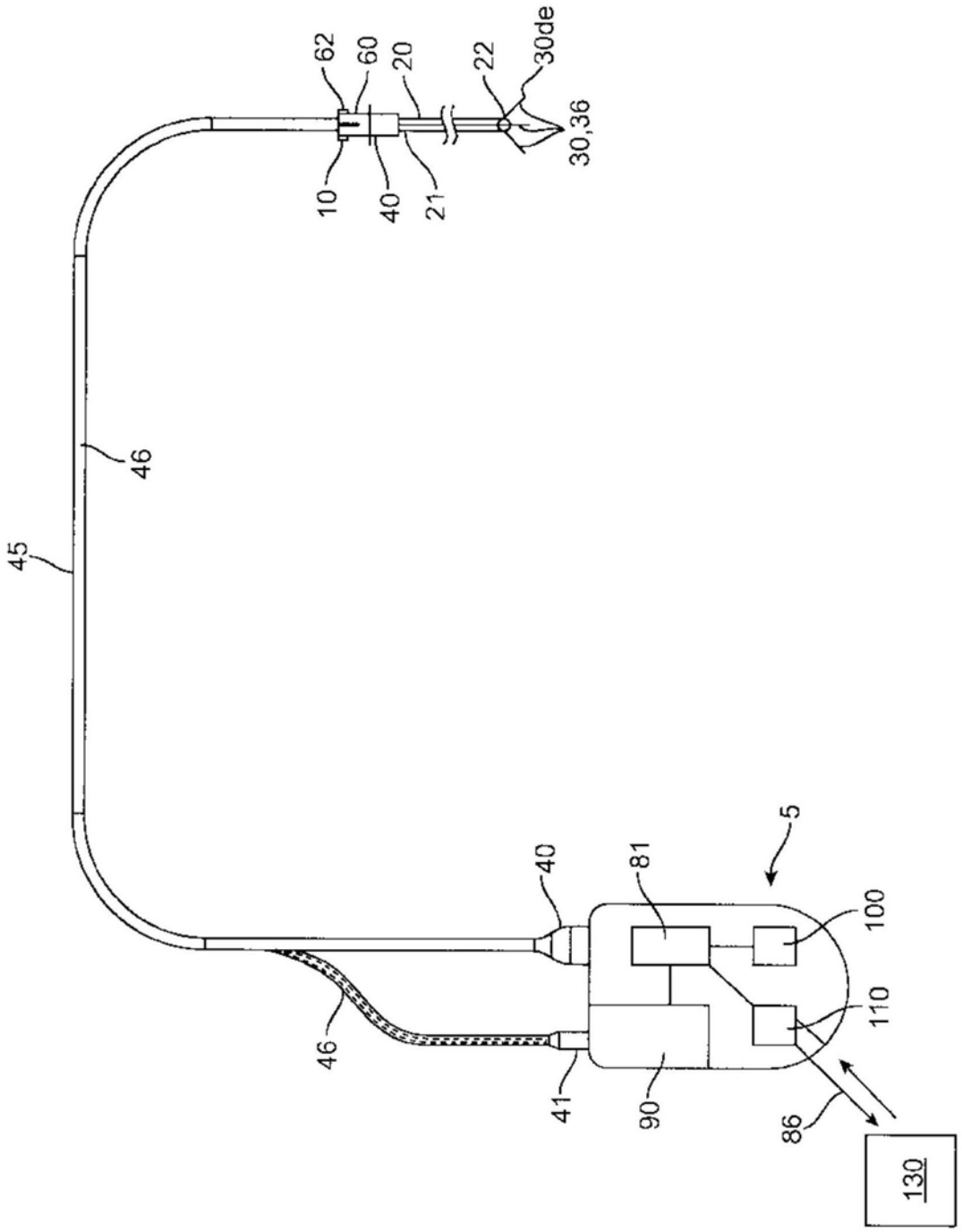


图1

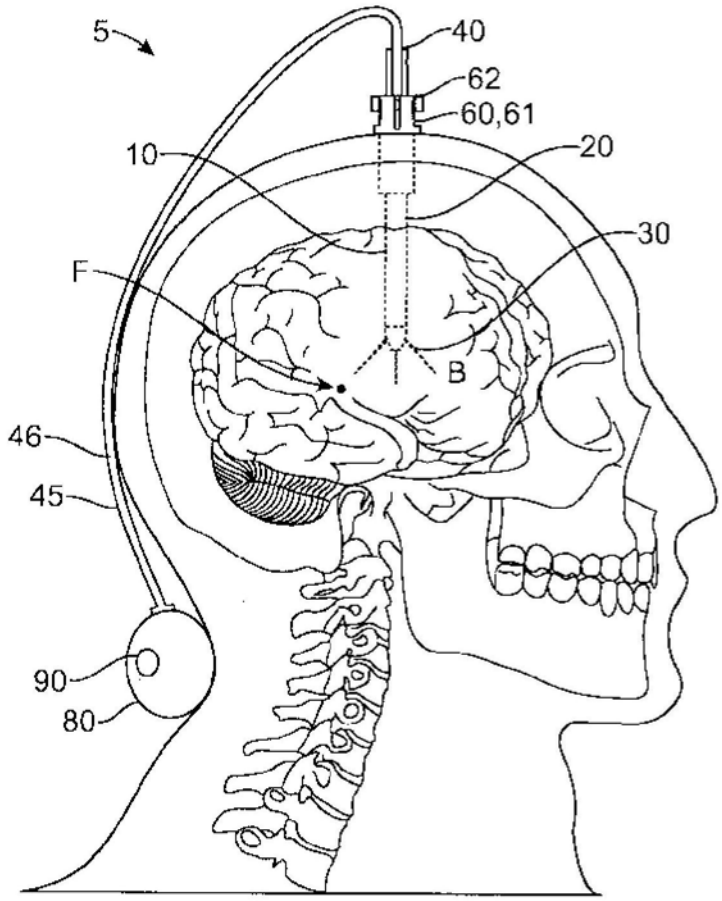


图2A

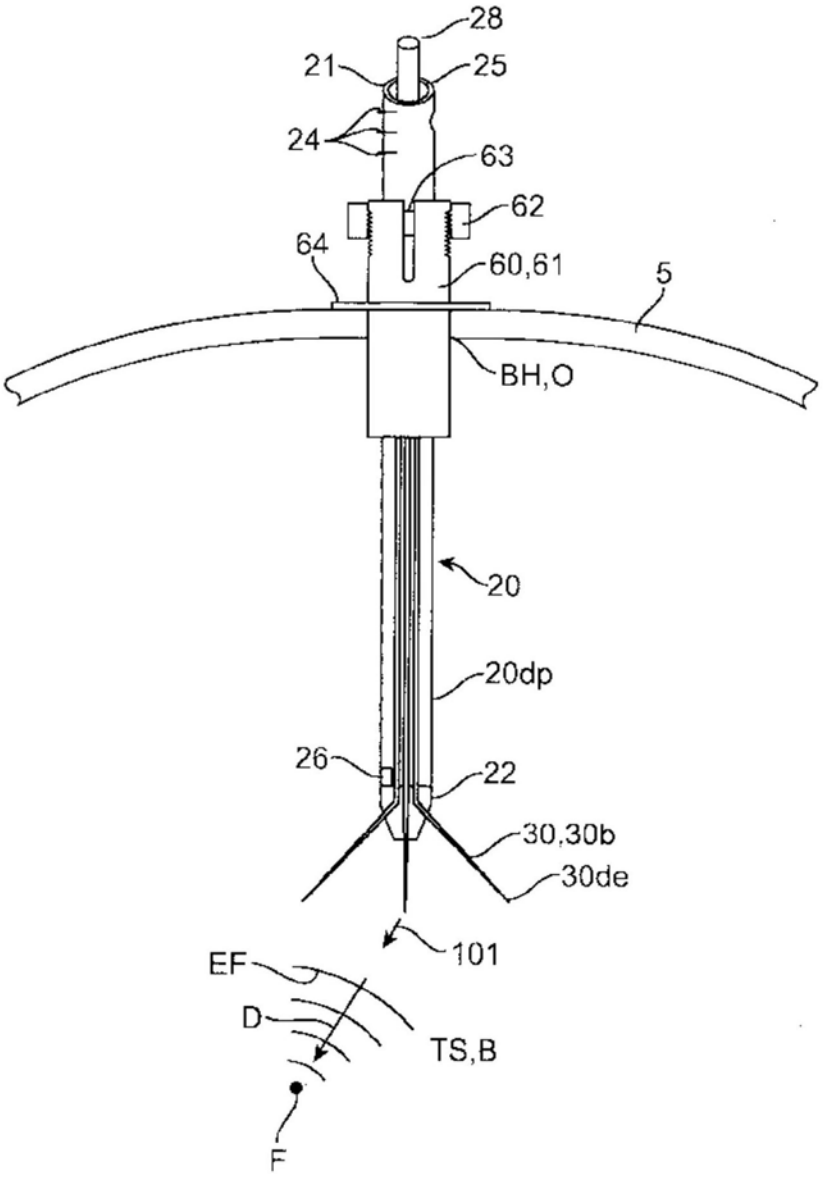

28
21
25
24
63
62
64
60,61
5
BH,O
20
20dp
26
22
30,30b
30de
101
EF
D
TS,B
F

图2B

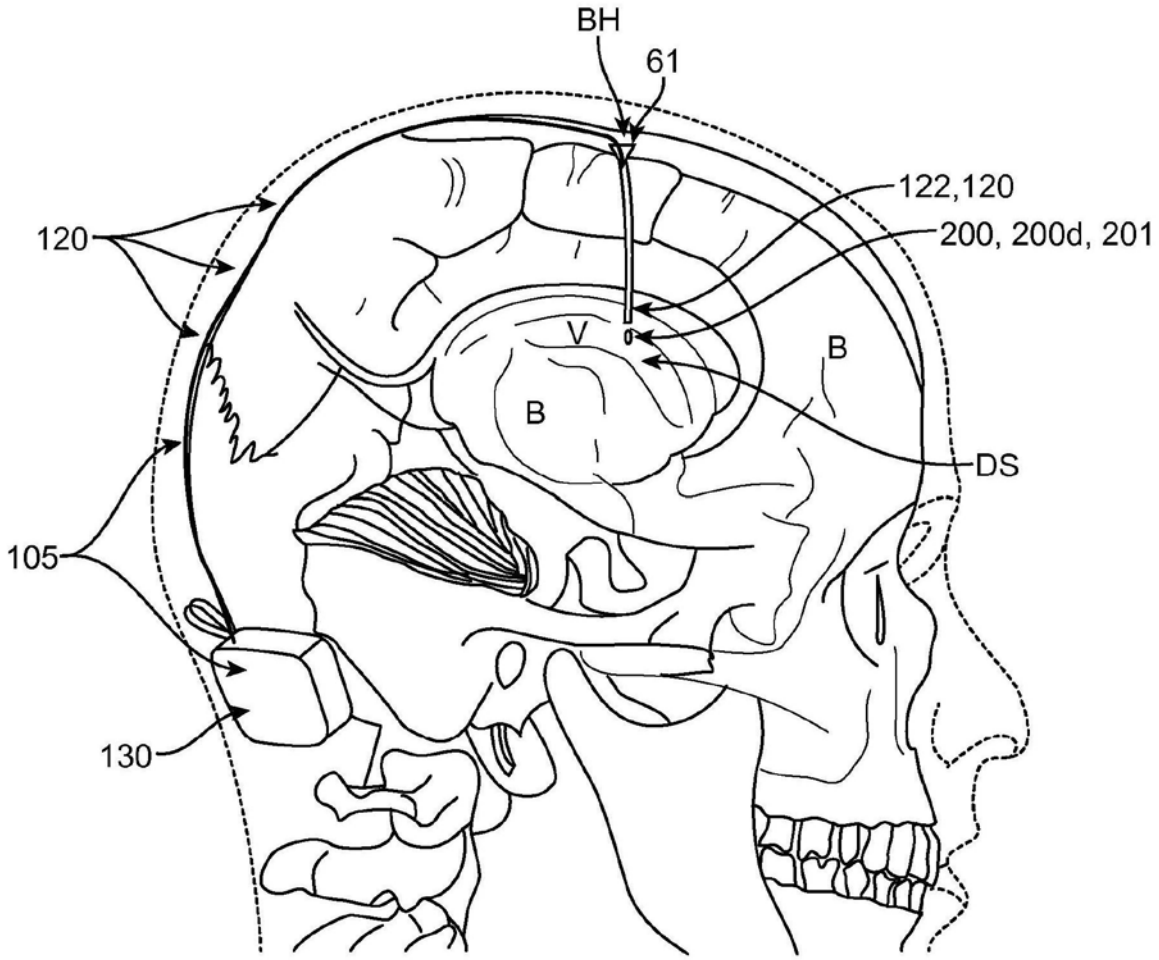


图2C

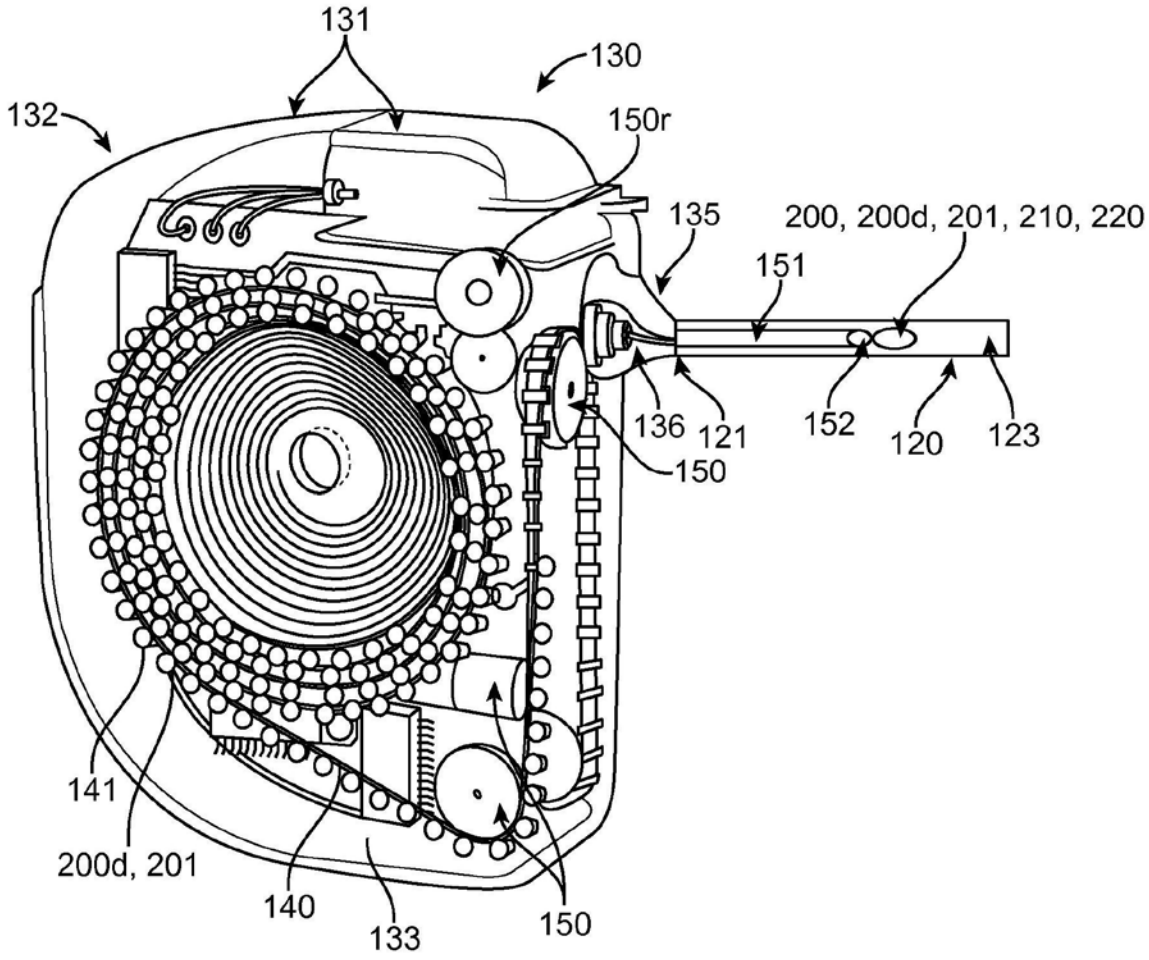

131
130
132
150r
135
200, 200d, 201, 210, 220
151
136
121
152
120
123
150
141
200d, 201
140
133
150

图2D

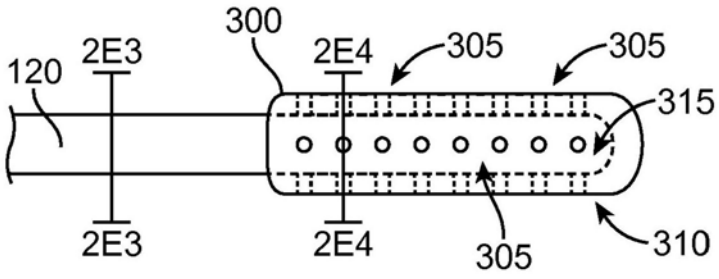

300
2E3
2E4
305
305
315
120
2E3
2E4
305
310

图2E1

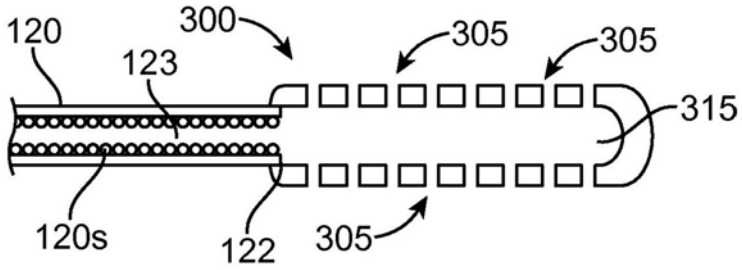


图2E2

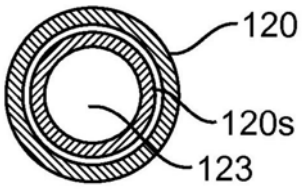


图2E3

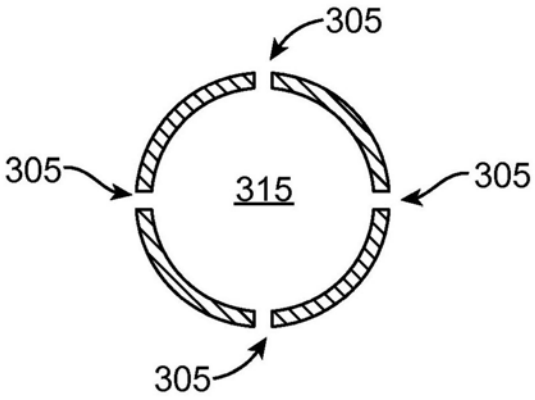


图2E4

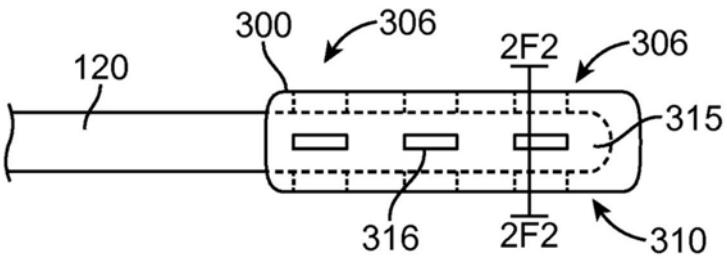


图2F1

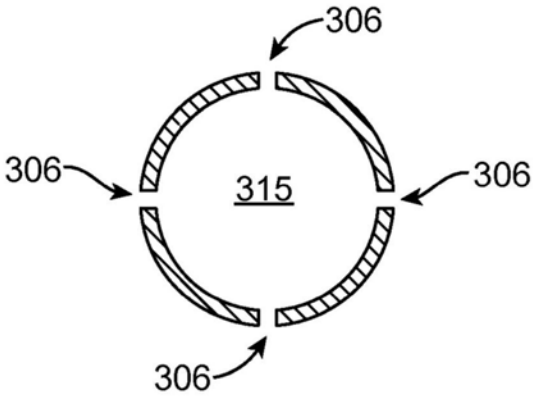


图2F2

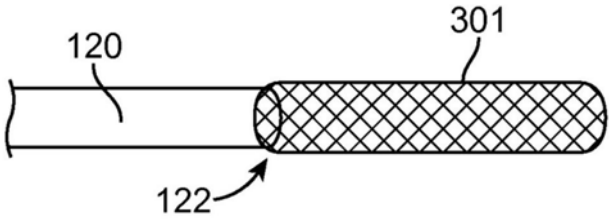


图2G1

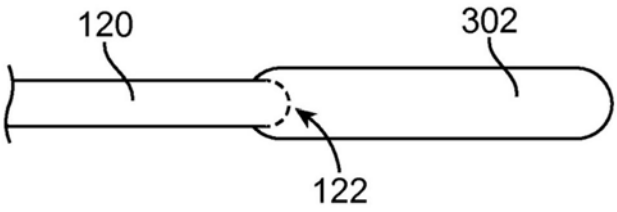


图2G2

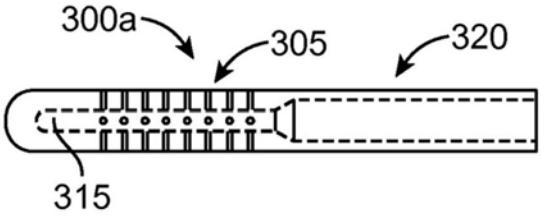


图2H1

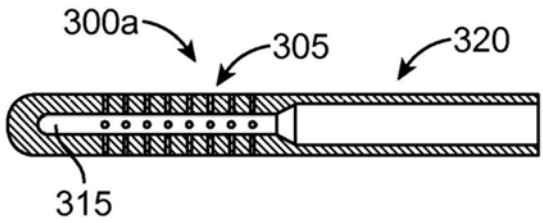


图2H2

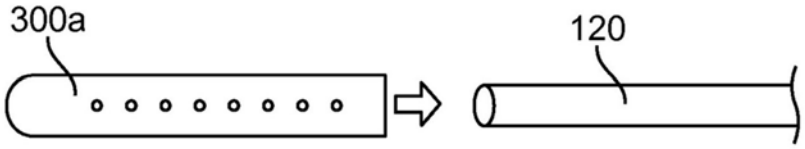


图2H3



图2H4

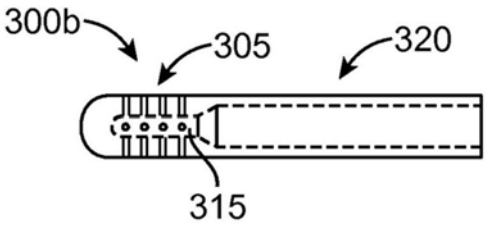


图2I1

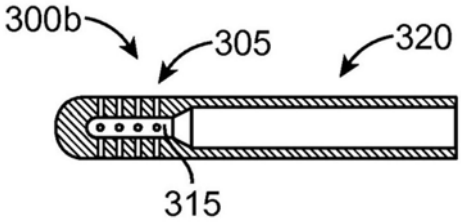


图2I2

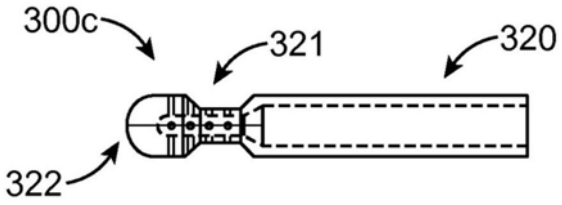


图2J1

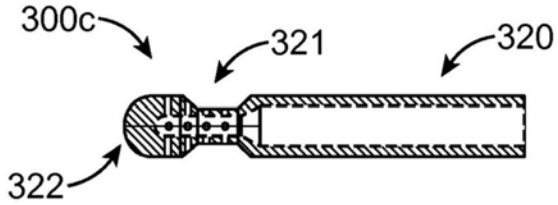


图2J2

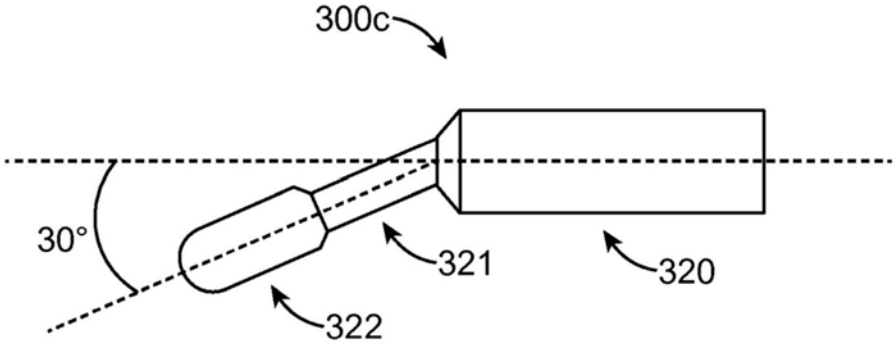


图2J3

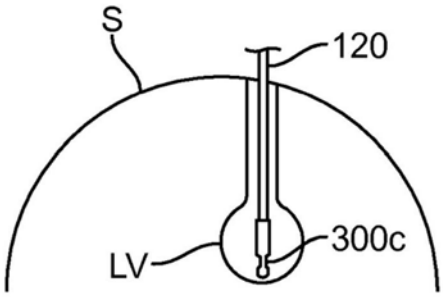


图2J4

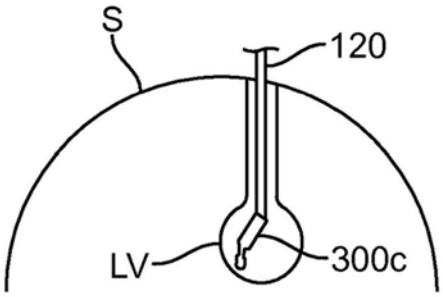


图2J5

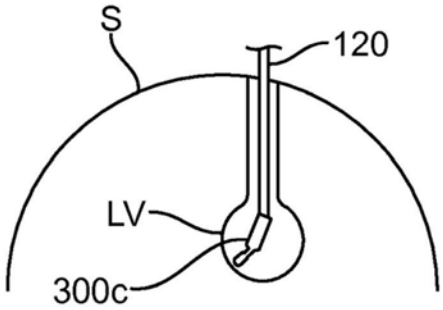


图2J6

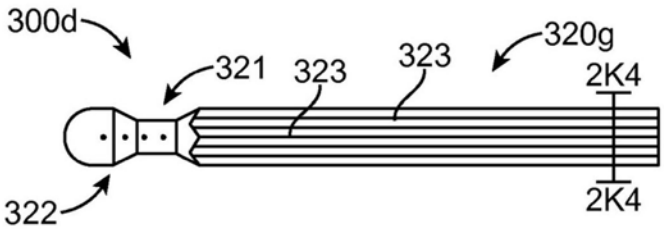


图2K1

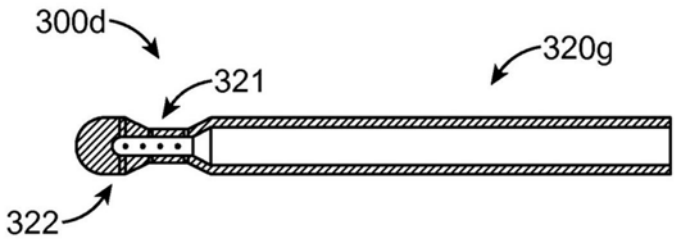


图2K2

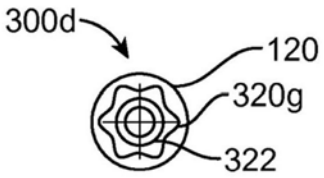


图2K3

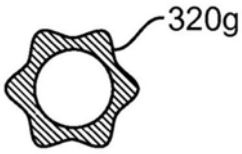


图2K4

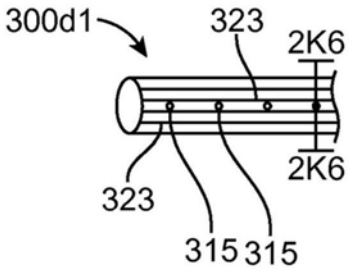


图2K5

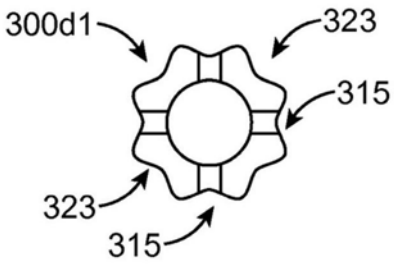


图2K6

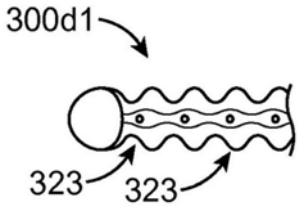


图2K7

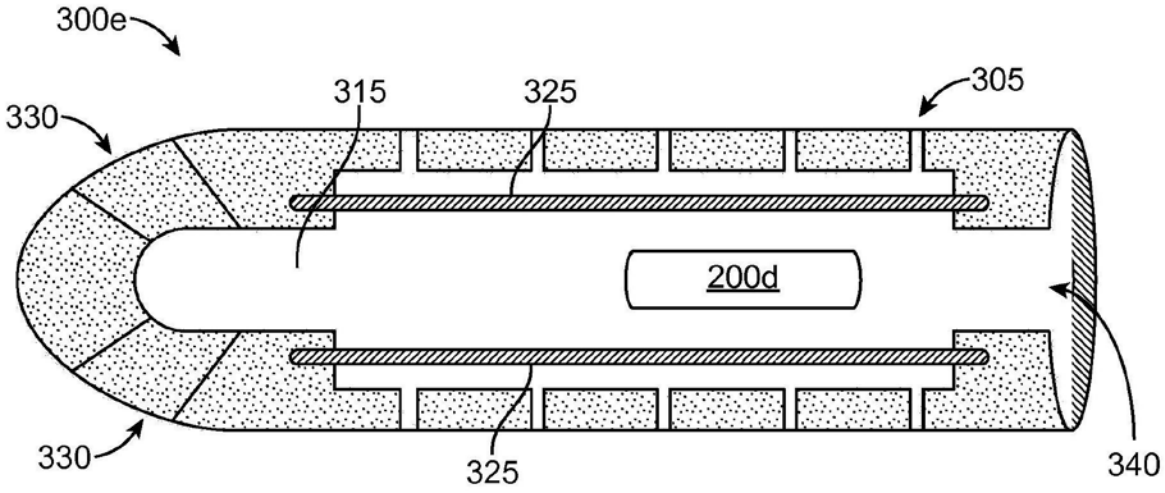

300e
315
325
305
330
200d
330
325
340

图2L

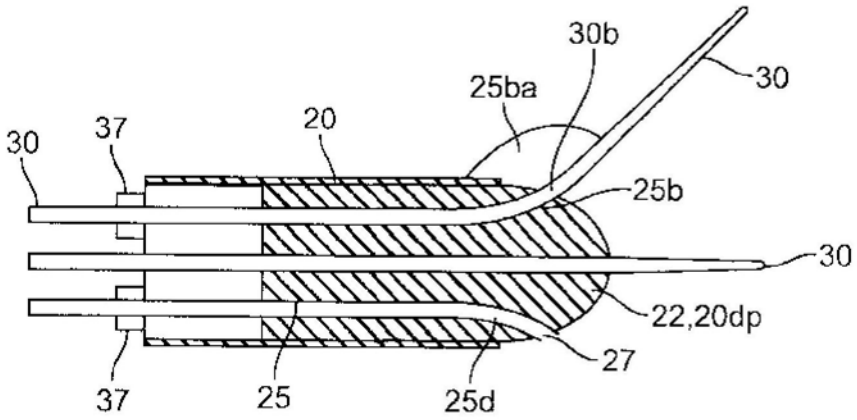

30b
30
25ba
37
20
30
25b
30
22,20dp
27
37
25
25d

图3

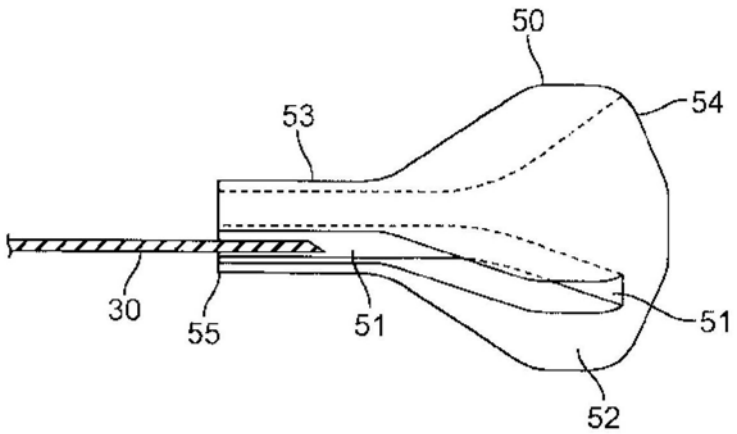

50
54
53
30
55
51
51
52

图4A

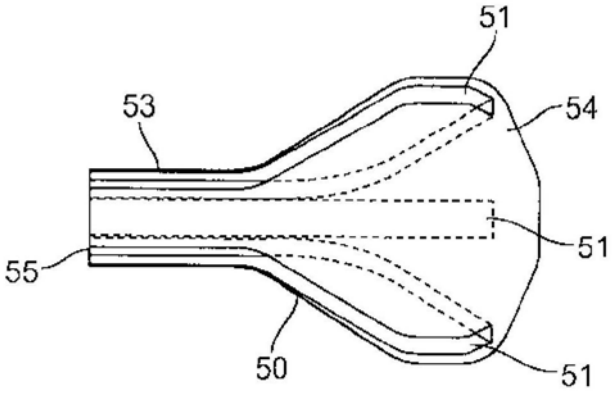


图4B

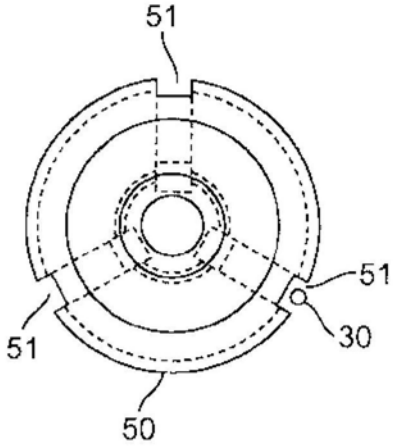


图4C

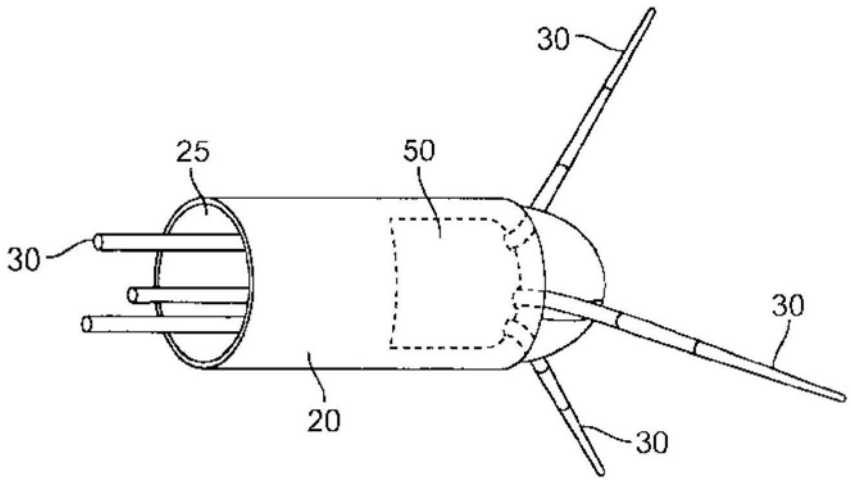


图5

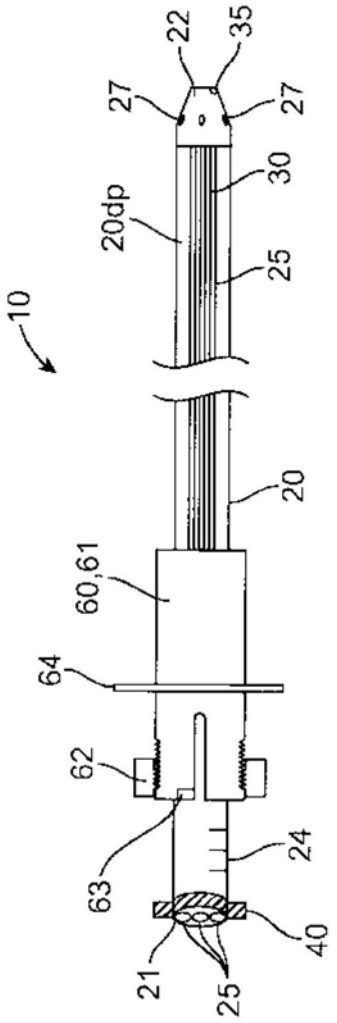


图6A

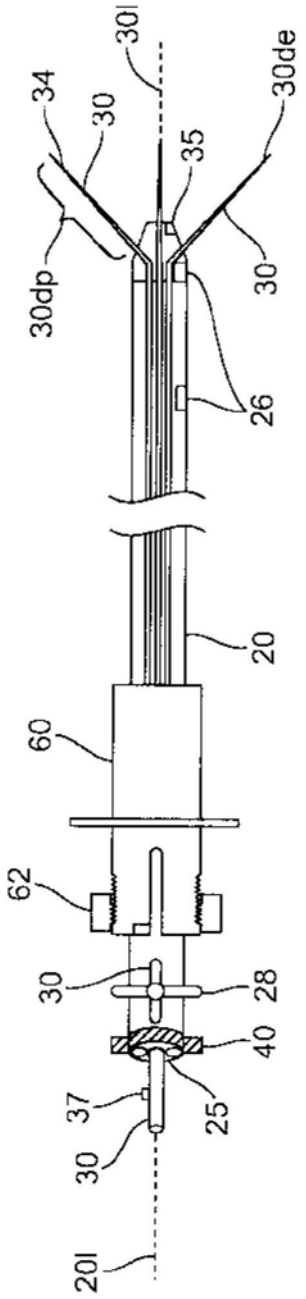


图6B

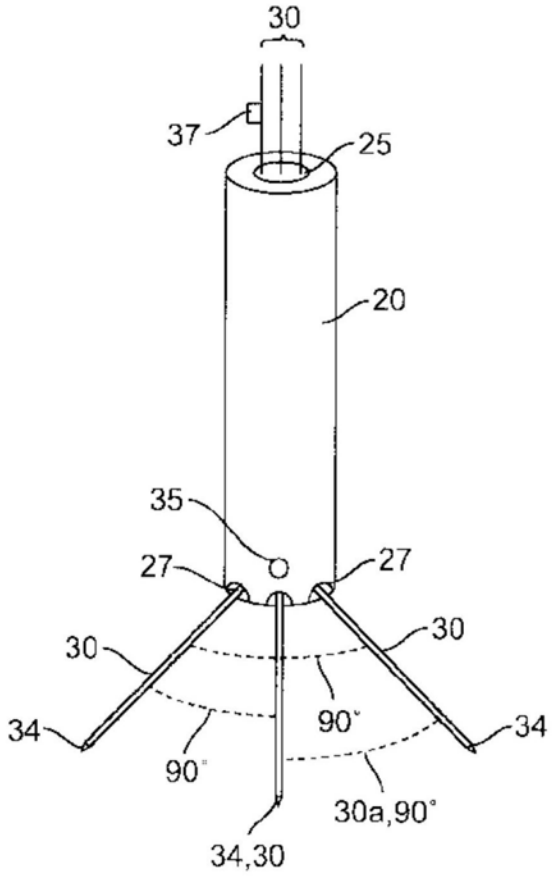


图7A

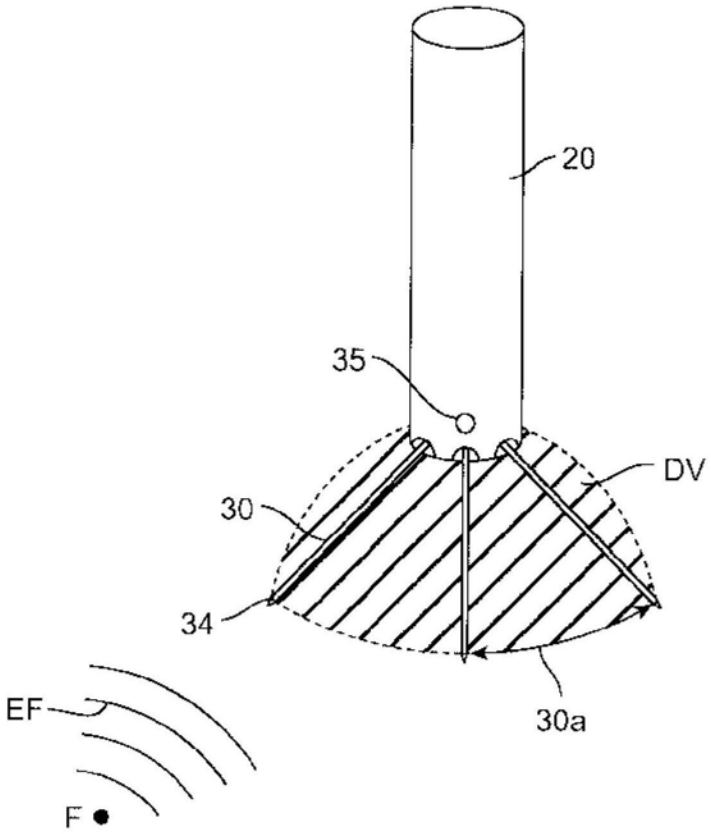

20
35
DV
30
34
EF
F
30a

图7B

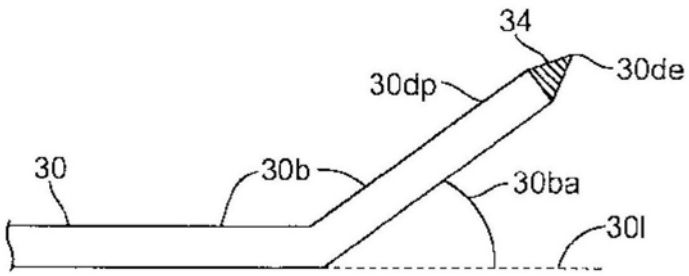

34
30dp
30de
30
30b
30ba
30l

图8A

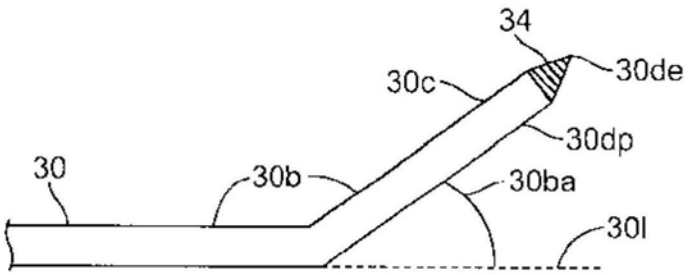

34
30c
30de
30dp
30
30b
30ba
30l

图8B

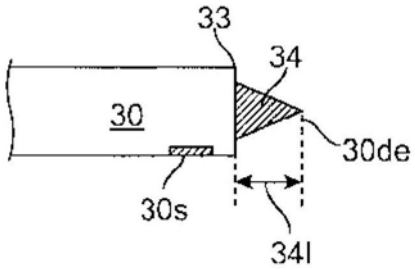


图9

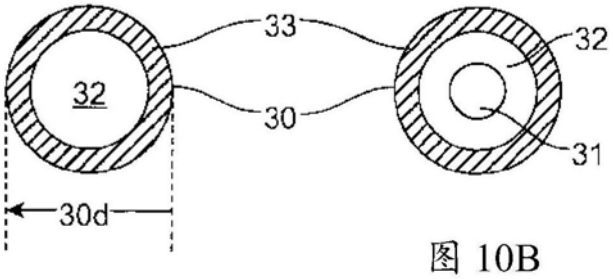


图 10B

图 10A

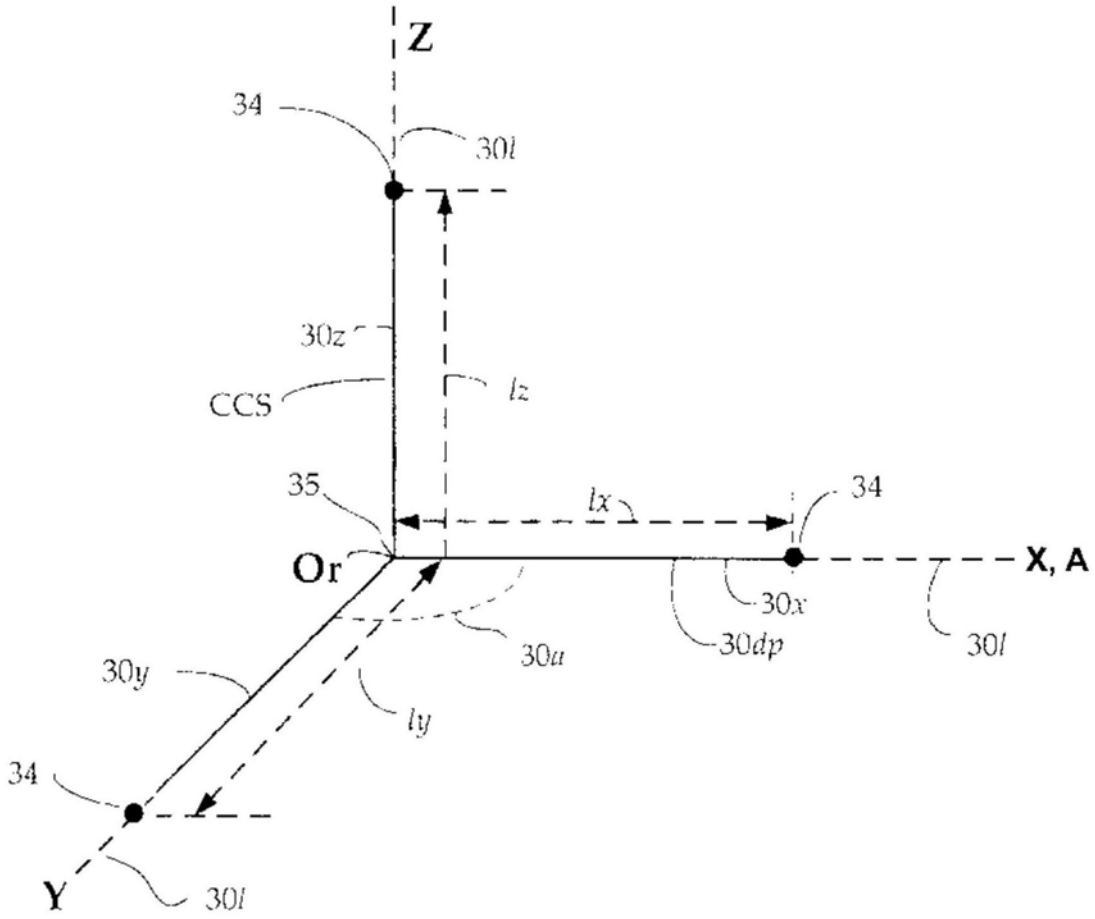

Z
34
30l
30z
CCS
lz
35
lx
34
Or
X, A
30x
30dp
30l
30u
30y
ly
34
Y
30l

图11

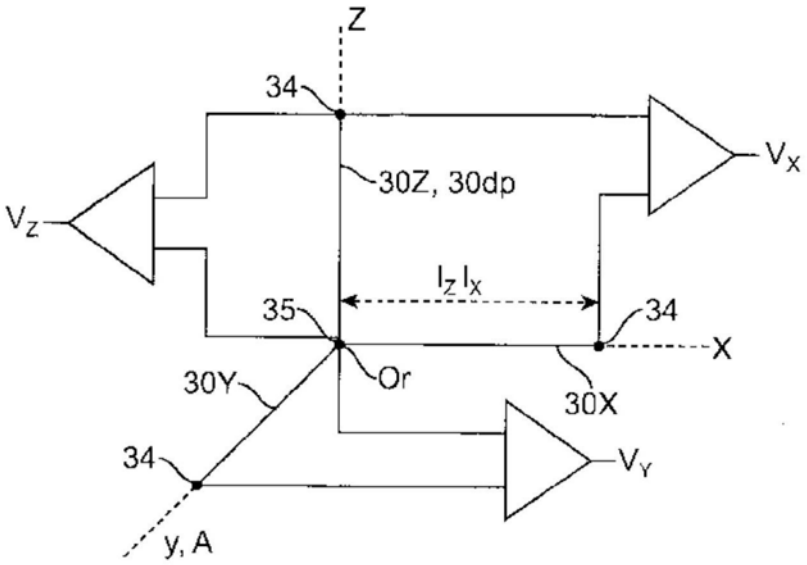

Z
34
Vx
30Z, 30dp
Vz
lz lx
35
34
X
Or
30Y
30X
34
Vy
y, A

图12

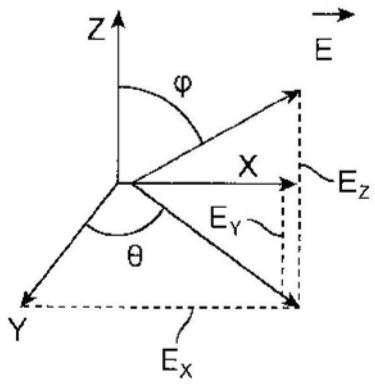


图13

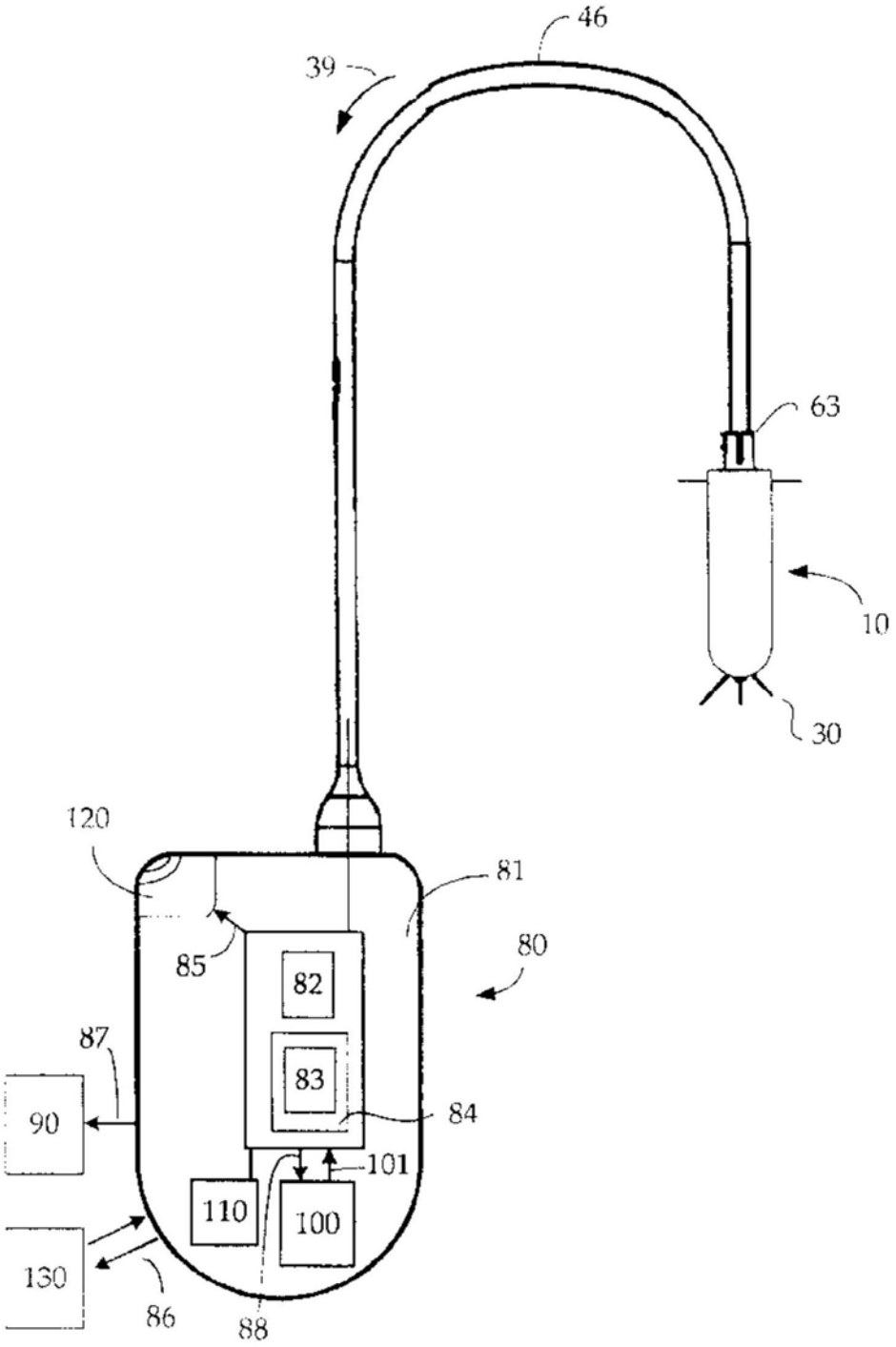


图14

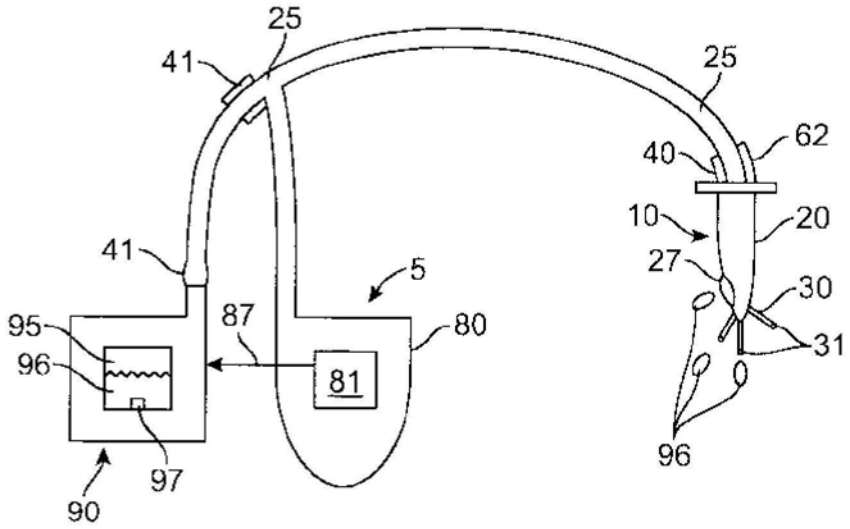
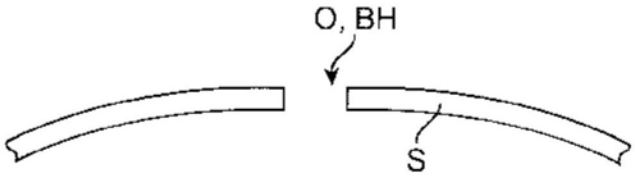


图15



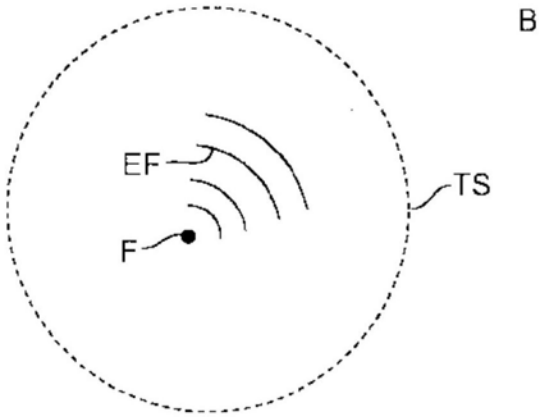
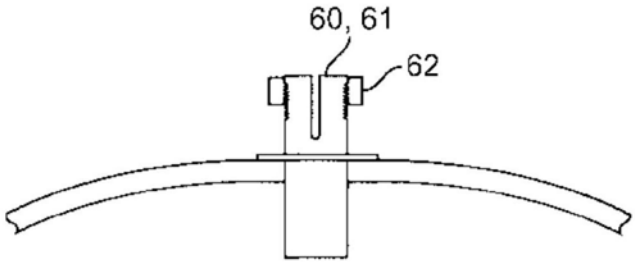


图16A



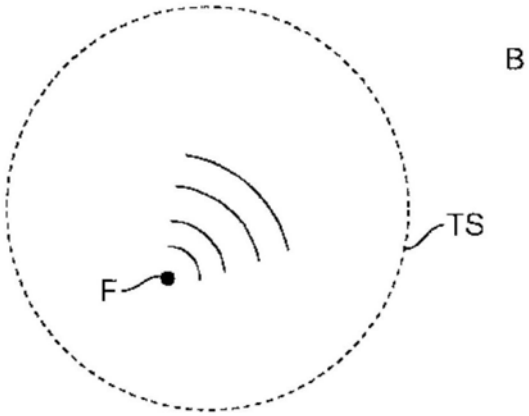


图16B

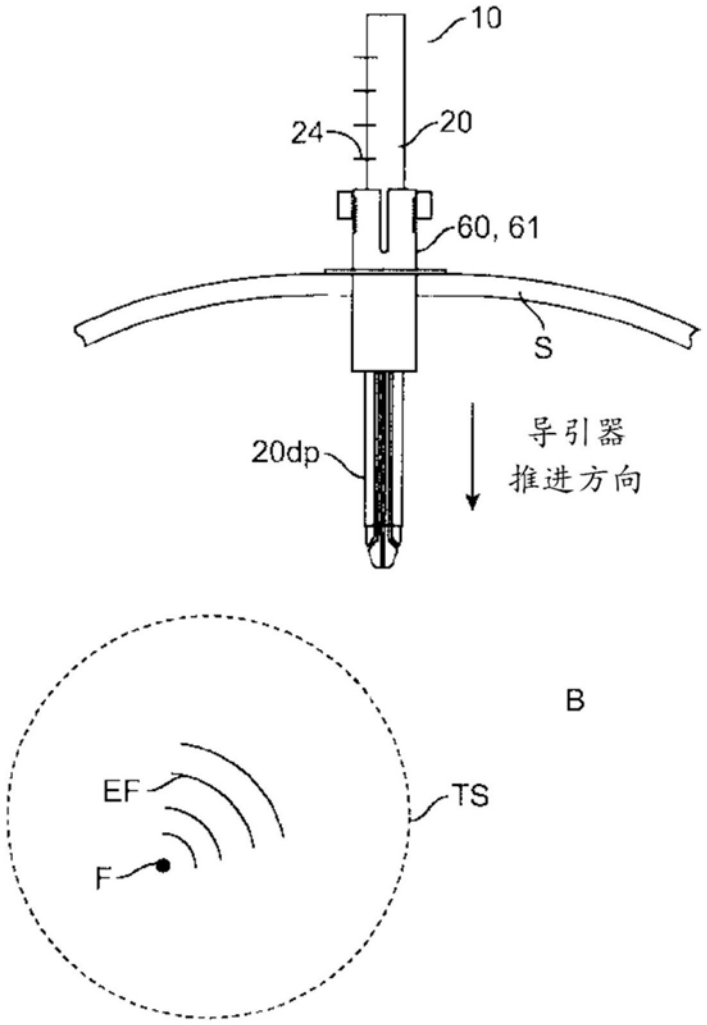


图16C

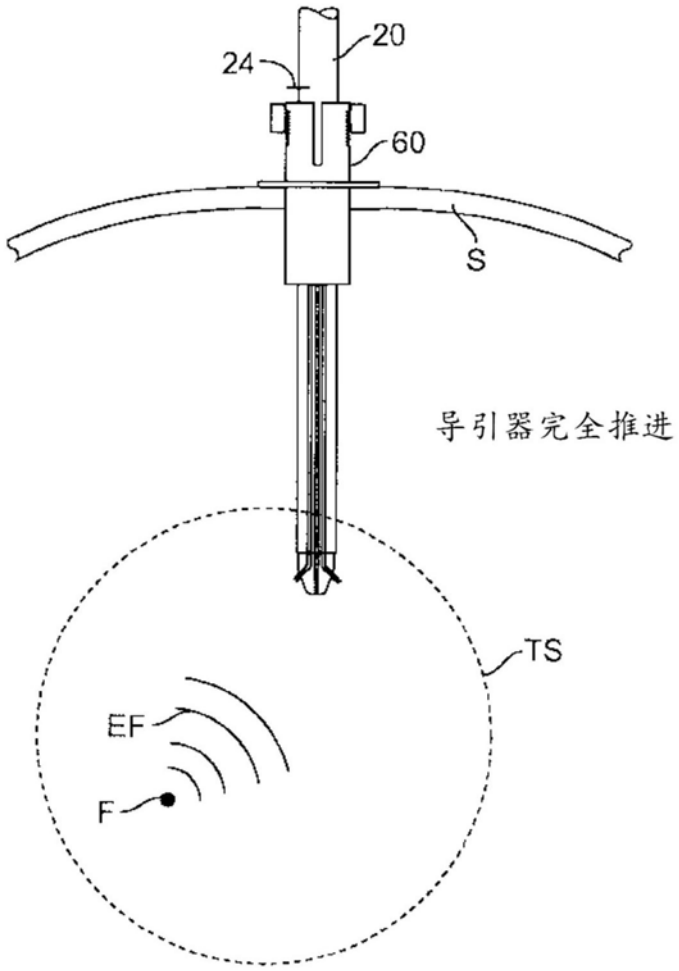


图16D

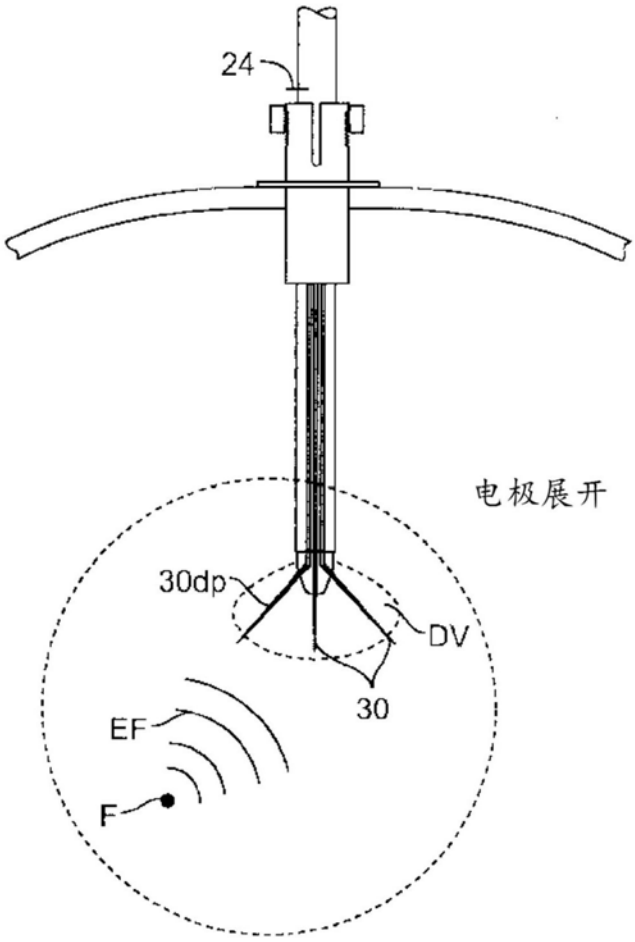


图16E

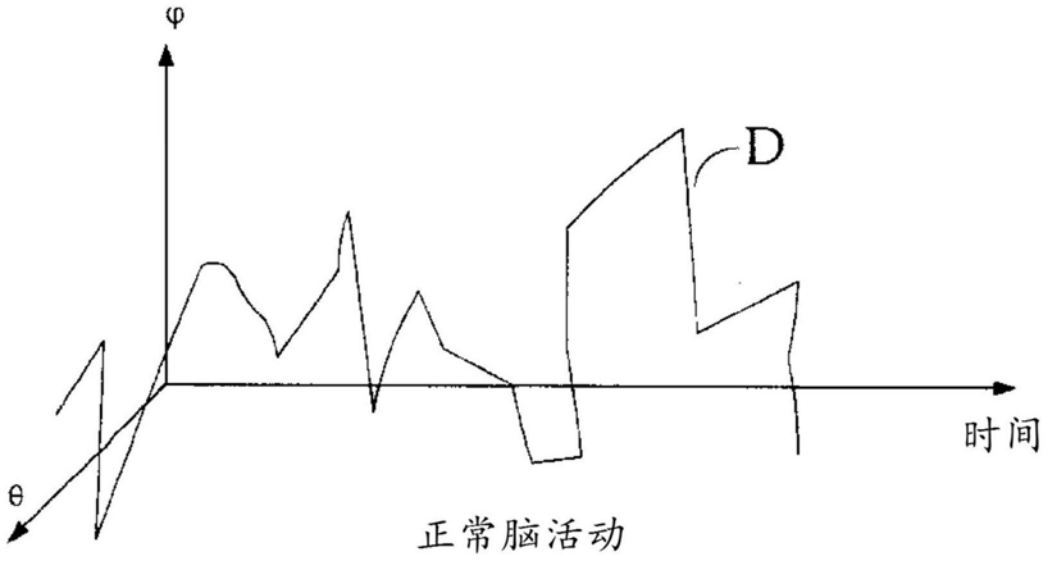


图17A

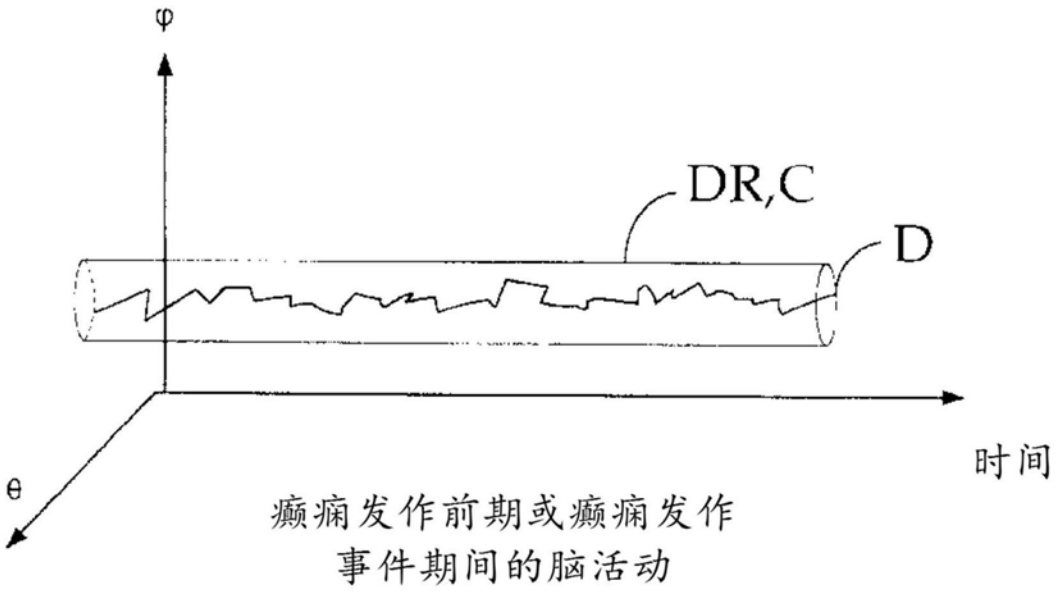

φ
DR,C
D
时间
θ
癫痫发作前期或癫痫发作
事件期间的脑活动

图17B

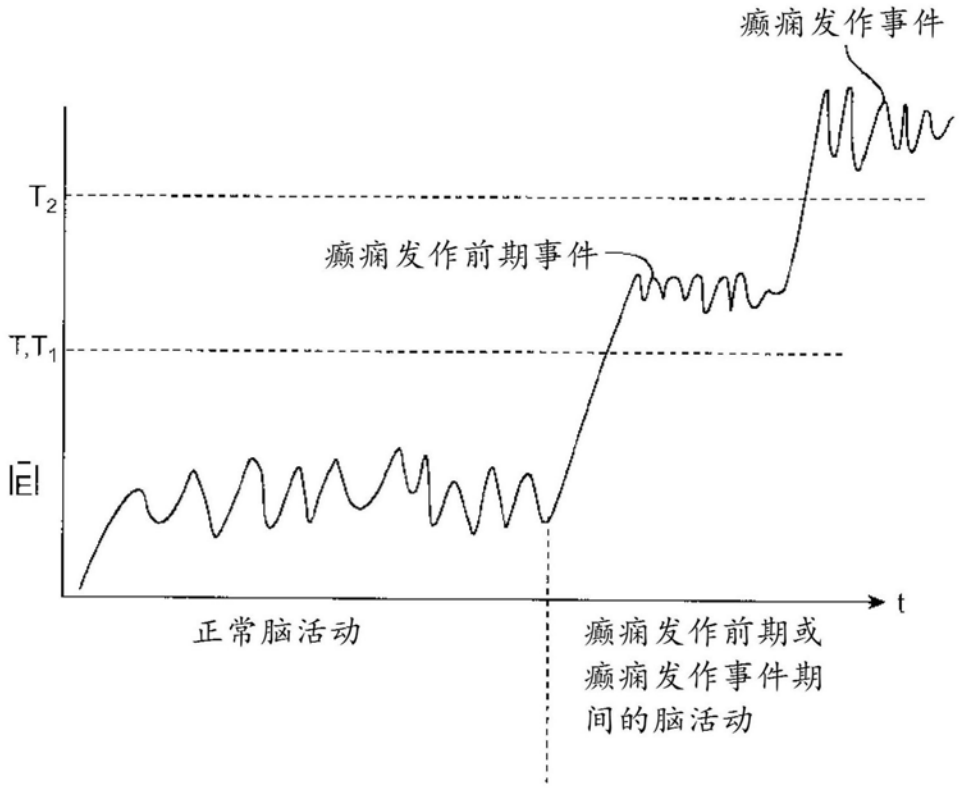

癫痫发作事件
T2
癫痫发作前期事件
T,T1
|Ē|
t
正常脑活动
癫痫发作前期或
癫痫发作事件期
间的脑活动

图18

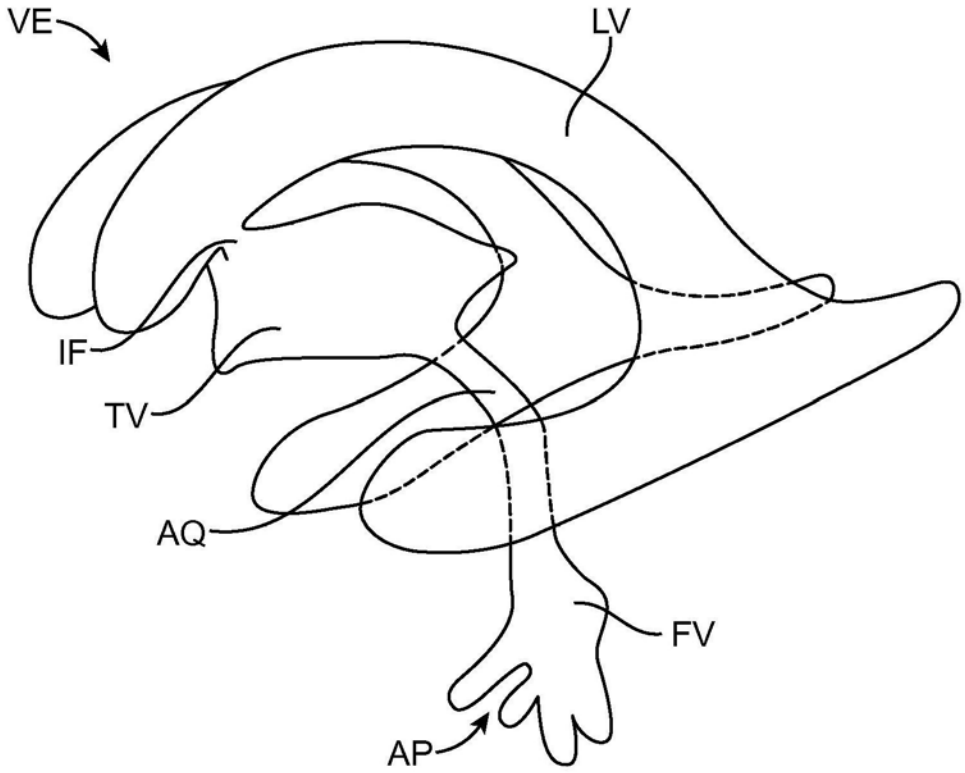


图19