(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 946125 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 946125

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61M 31/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.07.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **28.12.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **05.01.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **12.07.1993 PCT/US1993/006512**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

13.07.1992 US 912463

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Brown University Research Foundation,** 42 Charlesfield Street, Providence, RI 02912, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Aebischer, Patrick,** Barrington, RI 02802, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Tresco, Patrick A.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Heinänen Oy Patenttitoimisto, Airport Plaza, Äyritie 8 D, 01510 Vantaa

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Implantaatiolaitteistot hermoinhibiittoriyhdisteiden vapauttamiseksi
Implantationsanordningar för frigöring av nervinhibitorföreningar

IMPLANTAATIOLAITTEET HERMOSTOA INHIBOIVIEN YHDISTEIDEN VAPAUTTAMISEKSI

Ristiviittaus läheiseen patenttihakemukseen

Tämä patenttihakemus on jatko-osa vireillä olevaan US-patenttihakemukseen 07/912 463, joka on jätetty 13. heinäkuuta, 1992, ja jonka otsikko on Implanting Devices for the Focal Release of Neuroinhibitory Compounds; vireillä olevaan US-patenttihakemukseen 07/369 296, jätetty 21. kesäkuuta, 1989, otsikko Neurological Therapy System, joka on vuorostaan jatkoa US-patentille 4 892 538.

Keksinnön tausta

Tämän keksinnön tekninen alue on hermosolujen aktiivisuuden muuttaminen implantoimalla ennalta valittuihin aivojen kohtiin laitteita, jotka vapauttavat sairauden lähtökohtaan hermostoa inhiboivia yhdisteitä. Ehdolla oleviin liikehäiriöihin tätä hoitoa varten sisältyvät Parkinsonin tauti, Huntingtonin korea, epilepsia ja kivun lievitys.

Hermostoa inhiboiviin yhdisteisiin sisältyvät inhiboivat hermoston välittäjäaineet gamma-aminovoihappo (GABA) ja joissakin tapauksissa dopamiini. Hermoston välittäjäaineet ovat pieniä molekyylejä [molekyylipaino tavallisesti vähemmän kuin 1 kilodaltonia (kD)], jotka toimivat kemiallisina välineinä hermosolujen välisessä tiedonvälityksessä. Presynaptinen neuroni syntetisoi niitä ja ne vapautuvat synaptiseen tilaan, jossa ne toimivat reseptorien pinnalla, jotka ovat spesifisiä tuon nimenomaisen hermoston välittäjäaineen suhteen postsynaptisten hermosolujen pinnalla. GABA:a pidetään yleisenä inhiboivana hermoston välittäjäaineena, koska GABA:n reseptorit on identifioitu kaikilla tähän mennessä tutkituilla aivojen alueella (Krnjevic, K., 1991, teoksessa GABA Mechanisms in Epilepsy, Wiley-Liss, sivut 47 - 87).

Täristyshalvaukselle, joka tunnetaan yleisemmin Parkinsonin tautina, on tunnusomaista hermoston välittäjäaineen, dopamiinin, puute aivojuoviossa mustatumakkeen dopa-

miinia erittävien solujen tuhoutumisen seurauksena. Näiden dopamiinia erittävien solujen häviö katkaisee tiettyjen hermoratojen normaalin aktiivisuusmallin aivojen tyvitumakkeesta talamukseen. Oletetaan, että yksi tulos tällaisista tyvitumakkeen aktiivisuuden muutoksista on tiettyjen talamusta inhiboivien hermosolujen aktiivisuuden lisääntyminen, mikä vähentää eksitoivaa stimulaatiota talamuksesta motoriseen aivokuoreen. Talamuksen eksitoivat signaalit ovat tarpeen normaalia liikettä varten signaalien muuntamiseksi motorisesta aivokuoresta kehon lihaksiin. Parkinsonin taudin oireista kärsivillä potilailla on liikehäiriöitä, joihin sisältyvät jäykkyys ja liikkeen hitaus ja raajojen rytminen vapina.

Näitä kliinisiä oireita voidaan parantaa antamalla potilaalle systemaattisesti dopamiinin prekursoreita, kuten levodopaa (L-dopaa) [Calne et al., Lancet ii: 973 - 976 (1969)] tai dopamiinin agonisteja, kuten bromokriptiinia [Caine et al., Bri. Med., 3. 9 : 442 - 444 (1974)] ja (+)-4-propyyli-9-hydroksinaftoksasiinia [de Yebenes et al., Movement Disorders, 2 : 291 - 299 (1987)], jotka kaikki kykenevät kulkemaan veri-aivoesteen läpi. Dopamiinia sinänsä ei voida antaa systemaattisesti siitä syystä, että se ei kykene kulkemaan veri-aivoesteen läpi. US-patentissa 4 892 538 on keksitty ja julkaistu, että dopamiinin vapauttaminen paikallisesti aivojuovioon voi lievittää tiettyjä parkinsonismin liikehäiriöitä.

Dopamiinihoidon lisänä tai vaihtoehtona on harkittu hoitoa inhiboivalla hermoston välittäjäaineella GABA:lla. Kuolleiden henkilöiden aivojen tutkimukset ovat osoittaneet, että Parkinsonin tautia sairastaneilla potilailla on vähentynyt tyvitumakkeen GABA-toiminta dopamiinipuutteen lisäksi [Bennet, J. P. et al., Ann. Neurol., 21 : 41 - 45 (1987)]. Käyttäen kokeellisia eläinmalleja Parkinsonin taudin tutkimiseksi eläimille on annettu GABA:a ja sen agonisteja systemaattisesti tai intraventrikulaarisesti tai akuuttina paikallistettuna infuusiona tymitumakkeeseen [Bennet, J. P. et

al., edellä, Saji, M. et al., Science, 235 : 66 - 69 (1987); Carvey, P. M. et al., Movement Disorders, 6 : 272 (1991)]. Kuten samantyyppiset dopamiinihoidot, systemaattinen tai intraventrikulaarinen GABA:n käyttö ihmispotilailla johtaisi todennäköisesti ei-toivottuihin sivuvaikutuksiin, koska inhiboiva hermoston välittäjäaine vaikuttaisi myös GABA-reseptoreihin aivojen alueilla, jotka eivät liity patologiseen tilaan. GABA:a jäljittelevien lääkkeiden paikallistettu infuusio kanyylin kautta olisi epätarkoituksenmukaista ja siihen liittyisi todennäköisesti ongelmia, kuten infektio ja pumppauslaitteen mekaaninen vika.

Stereotaksista kirurgiaa tai tai tarkasti paikallistettujen vammojen sijoittamista aivoihin on kokeiltu käytännössä joillakin potilailla ja tämä menettely näyttää tuottavan jonkinverran helpotusta parkinsonismin oireisiin joissakin tapauksissa. Menetelmä on kuitenkin vaarallinen ja hermokirurgien mielipiteet eroavat sen suhteen, mikä on paras tapa tehdä vaurio ja mikä sen ihanteellinen sijainti olisi. Vaurioita tumitumakkeen eri alueilla, esimerkiksi subtalaamisessa tumakkeessa (STN) ja globus pallidus internuksessa (GPi), on kokeiltu vaihtelevalla menestyksellä lievitettäessä Parkinsonin taudin liikehäiriöitä. Nämä kohdat (STN ja GPi) valittiin tuhottavaksi perustuen olettamukseen, että Parkinsonin taudin häiriöissä subtalaamisessa tumakkeessa (STN) ja/tai globus pallidus internuksessa (GPi) sijaitsevien perikaryonien kanssa esiintyvien hermosolujen liiallinen aktiivisuus (disinhibitio) johtaa talaamisten hermosolujen epänormaaliin estämiseen. Talaamisten projektioiden eksitoivaa aktiivisuutta motoriseen aivokuoreen tarvitaan normaalia liikettä varten. Siten oletettiin, että STN:n ja GPi:n vaurioiden onnistunut tulos johtui talaamisten hermosolujen liialliseen inhiboimiseen johtavien hermoratojen katkaisemisesta [Katsauksen saamiseksi tästä olettamuksesta, katso julkaisu Aebischer, P. et al., Science, 252 : 133 (1991)]. Spesifisten aivojen alueiden vaurioittaminen hoitona on kuitenkin ongelmallista, koska vaurio tuhoaa välttä-

mättä kaikki hermosolut valitulta alueelta, mukaan luettuna ne hermosolut, jotka toimivat normaalisti.

Huntingtonin korea on geneettisesti välittynyt tauti, jolle on tunnusomaista tanssitautia muistuttavien liikehäiriöiden puhkeaminen keski-iässä. Yhden sairastuneen aivojen alueen Huntingtonin taudissa, kuten Parkinsonin taudissakin, arvellaan olevan tyvitumake. Vastakohtana kuitenkin Parkinsonin taudille mustatumakkeen dopaminergisten hermosolujen otaksutaan olevan vahingoittumattomia Huntingtonin taudissa. Huntingtonin taudissa ilmenee aivojuoviossa perikaryoneja omaavien hermosolujen yleinen tuhoutuminen. Tämä rappeuma vaikuttaa aivojuovion tuotantotehoon, joka kohdistuu GPe:hen, GPi:hin ja SNpr:ään muun muassa. Samoin kuin Parkinsonin taudissa näihin tumakkeisiin suuntautuvien aivojuovion vievien yhteyksien häviö tuottaa tulokseksi GPi:n ja SNpr:n talaamisten ulostulojen yleisen disinhibition. Hoito on yleisesti rajoittunut rauhoittaviin aineisiin, fenotiatsetiineihin, ja muihin lääkkeisiin, jotka toimivat systemaattisesti ja ei-spesifisesti keskushermoston aktiivisuuden heikentämiseksi. On osoitettu joukossa eläinmalleja, että GABA-hoito voi johtaa diskenisian paranemiseen (amelioration diskenisia).

On olemassa tarvetta menetelmistä, jotka korjaavat tuvitumakkeen virheellisesti toimivia hermoratoja aiheuttamatta ylimääräistä vammaa. Tarkemmin sanottuna on olemassa tarvetta menetelmistä, jotka inhiboivat spesifisesti hermosolujen aktiivisuutta tuvitumakkeen ennalta määrätyissä aivotumakkeissa Parkinsonin tautiin tai Huntingtonin tautiin liittyvien liikehäiriöiden lievittämiseksi.

Epilepsiakohtaukset edustavat muuta häiriötä, joka liittyy hermosolujen yliaktiivisuuteen. Vastakohtana kuitenkin Parkinsonin taudille ja Huntingtonin korealle, epileptinen hermosolujen yliaktiivisuuden alue voi olla ainutlaatuinen kunkin yksittäisen sairaan tapauksessa.

Taudinkohtausten alkuperä voi olla aivojen ohimolohkossa, muissa limbisissä rakenteissa tai aivokuoren alueil-

la, jotka projisoituvat limbisille alueille, mukaan luettuna etu- ja takaraivon aivokuori. Yliaktiivisuutta tyvitumakkeessa, talaamisessa tumakkeessa ja aivokuoren tumakkeissa seuraavat paikallisen taudinkohtauksen aktiivisuuden jotkut kliiniset merkit. Yliaktiivisuuden leviäminen koskee usein tiettyjä yleisiä rakenteita, kuten parahippokampaalista aivokuorta, hippokampusta ja amygdalaa. [Meldrum, B. S., The Lancet 336 : 231 - 234 (1990)].

Epilepsian standardihoito tällä hetkellä käsittää sellaisten lääkkeiden pitkäaikaisen systemaattisen antamisen, jotka toimivat yleisinä keskushermoston hidastajina ja usein niiden ottoon liittyy sivuvaikutuksia, kuten rauhoittuminen ja allerginen reaktio [Brodie, M. J. et al., The Lancet, 336 : 425 - 426 (1990); Porter, R. J., The Lancet, 336 : 423 - 424 (1990)]. Epilepsian lääkehoito raskauden ja imettämisen aikan tuottaa erityisiä ongelmia, kuten epämuodostumien kehittymisen (kolme kertaisesti taustamäärään verrattuna) ja neonataalista sedaatiota [Brodie, M. J., The Lancet, 336 : 426 - 427 (1990)].

Sähköistä implanttia (neurokyberneettistä proteesia) on ehdotettu menetelmänä taudinkohtausten estämiseksi häiritsemällä sähköisesti hermosolujen signaaleja (Lehrer, N. E., WO 85/01213, maaliskuun 28. päivä, 1985).

Vaikeissa tapauksissa kun taudinkohtauksia ei voida kontrolloida lääkkeiden avulla, limbisen järjestelmän osien kirurginen poistaminen voi joskus katkaista hermopiiriin, jolla taudinkohtauksen aktiivisuus muodostuu vähentäen näin taudinkohtauksen aktiivisuutta (Meldrum, B. S., supra). Aivojen osan poistaminen on kuitenkin selvästi viimeisin hoitovalinta. Tarvitaan menetelmää hermosolujen yliaktiivisuuden estämiseksi spesifisellä epileptogeenisellä alueella, jolloin menetelmä mahdollistaisi sen, että hermostoa inhiboiva lääke saavuttaisi halutun alueen tehokkaana konsentraationa aiheuttamatta ei-toivottuja sivuvaikutuksia.

Yhteenveto keksinnöstä ja kohteista

Julkaistaan menetelmät epänormaalin yliaktiivisuuden

vähentämiseksi hermoradalla implantoimalla staattinen laite, joka vapauttaa paikallisesti hermostoa inhiboivaa yhdistettä kohteena oleviin hermosoluihin; yhdiste estää yliaktiivisuutta kohteena olevissa hermosoluissa ja siten vähentää yliaktiivisuutta hermoradalla, johon kohteena oleva hermosolu on synaptisesti yhteydessä.

Keksinnön yksi suoritusmuoto on kohdistettu Parkinsonin tautiin ja Huntingtonin tautiin liittyvien liikehäiriöiden lievittämiseen implantoimalla laitteet tyvitumakkeen aivotumakkeisiin, joihin sisältyvät subtalaaminen tumake (STN), globus pallidus internus (GPi), substantia nigra pars reticulata (SNpr), substantia nigra pars compacta (SNpc), ventrolateraalinen talaaminen tumake (VLTN) ja aivojuovio.

Keksinnön toinen suoritusmuoto on kohdistettu epilepsiaa muistuttavien taudinkohtausten lievittämiseksi implantoimalla laitteet, jotka vapauttavat hermostoa inhiboivia yhdisteitä epileptogeenisen neuraalisen yli-aktiivisuuden kohtiin.

Keksintö on lisäksi kohdistettu sellaisten laitteiden paikalliseen implantointiin, jotka vapauttavat hermostoa inhiboivia yhdisteitä, jollaisia ovat GABA, GABA-agonistit, GABA-tehostajat, aktiopotentiaalin salpaajat, jännitteestä riippuvaisen kalsiumkanavan salpaajat, glutamaattiantagonistit, fenytoiini, karbametsepiini, valproaatti, barbituraatit, bentsodiatsapiinit, etosuksinimidi, tetrodotoksiini, saksitoksiini ja konotoksiinit.

Lyhyt kuvaus piirroksista

Kuva 1 esittää tiettyjä hermoratoja tyvitumakkeen läpi talamukseen ja aivokuoreen. Nämä hermoradat ovat tärkeimmät hermoradat, jotka ovat osallisina Parkinsonin taudin liikehäiriöissä ja Huntingtonin koreassa:

1. Substantia nigra pars compacta (SNpc)
2. Substantia nigra pars reticulata (SNpr)
3. Aivojuovio
4. Globus pallidus externus (GPe)
5. Subtalaaminen tumake (STN)

6. Globus pallidus internus (GPi)
7. Talamus
8. Motorinen aivokuori.

Mustat nuolenkärjet esittävät aksonien hermopäätteitä, jolloin aksonien alkuperä on aivojen tumakkeissa, joista nuolet lähtevät.

Hermosolujen yhteys on osoitettu yhdistävillä nuolilla. Nuolet osoittavat hermosoluprojektioita, joiden alkuperä on tumakkeessa, josta nuoli lähtee ja mustat nuolenkärjet osoittavat hermoratojen synaptisten päätteiden sijainnin.

Aksonien "a" hermopäätteet vapauttavat dopamiinin normaalilla yksilöllä. Tämä dopamiini sitoutuu joko D1-dopamiinireseptoreihin (inhiboiviin) tai D2-dopamiinireseptoreihin (eksitoiviin), jotka ovat läsnä aivojuoviossa. Kaikkien kaaviossa esitettyjen synapsien tapauksessa "+" tai "-" osoittaa, onko välittäjäaineen vuorovaikutuksella postsynaptisen reseptorin kanssa estävä vaiko aktivoiva vaikutus synapsin postsynaptiseen hermosoluun. Lukuunottamatta aivojuovion dopaminergisiä synapseja tietyssä synapsissa vapautunut hermoston välittäjäaine on myös osoitettu kaaviossa. "GABA" viittaa γ-aminovoihappoon ja "GLUT" glutamaattiin.

Kuva 2 on graafinen kuva 6-OHDA-vauriot omaavien rottien pyörimiskäyttäytymisen muutoksesta, Parkinsonin taudin liikehäiriöiden kokeellinen malli. Rottiin implantoitiin laitteet, jotka vapauttivat GABA:a (ontot neliöt), tai kontrollilaitteet (kiinteät ympäryrät).

Kuva 3 on graafinen kuva GABA:n pitkittyneestä vapautumisesta polymeerisauvoista in vitro. GABA:n kumulatiivinen vapautuminen EVAc-polymeerisauvasta PBS-liuoksessa GABA:n annoksen ollessa 30 % on piirretty.

Kuva 4 esittää GABA:a vapauttavan implantin vaikutusta, kun implantti on sijoitettu kokeellisen Parkinsonin taudin liikehäiriön omaavan apinan subtalaamiseen tumakkeeseen.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Termi "staattinen laite" viittaa laitteeseen (sopivasti tyyppiä, joka on julkaistu US-patentissa 4 892 538),

joka sisältää ja vapauttaa hermostoa inhiboivia yhdisteitä, kun se on implantoitu valittuun aivojen alueeseen jatkuvaa lääkkeen vapauttamista varten pitkäaikaisen implantaation aikana. Termi sulkee pois sisäisten tai ulkoisten pumppujen käytön, jolloin mainittuja pumppuja on käytetty staattisen laitteen yhteydessä yhdisteiden saamiseksi säiliöstä valitulle aivojen alueelle. Siten staattisen laitteen muoto voi sisältää implantoitavan polymeeri-insertin, laitteen, jolla on puoliläpäisevä seinä tällaisten yhdisteiden vapauttamiseksi erittävistä soluista, tai muita implantoitavia säiliöitä tällaisia yhdisteitä varten.

Kun staattiset laitteet on implantoitu valituille aivojen alueille, ne vapauttavat hermostoa inhiboivia yhdisteitä lopulta hermosignaalien normalisoinnin aikaansaamiseksi, mistä voi olla tuloksena kivun tai taudinkohtauksen lakkaaminen tai motorisesta aivokuoresta kehon lihakseen lähetettävien signaalien normalisoituminen. Uskotaan yleisesti, että lihasten normaalia liikettä varten eksitoivat signaalit talamuksesta muuntavat motorisen aivokuoren signaaleja [Filion, M. et al., Brain Research 547 : 142 - 151 (1991)]. Parkinsonin taudissa ja Huntingtonin taudissa motoriseen aivokuoreen suuntautuvien talaamisten signaalien uskotaan olevan epänormaalisti estettyjä.

Termi "parkinsonismin liikehäiriöt" viittaavat oireiden, kuten jäykkyyden ja liikkeen hitauden, joukkoon. Parkinsonismin liikehäiriöt voivat aiheutua Parkinsonin taudista, joka on seurausta mustatumakkeen dopamiinia erittävien solujen tuhoutumisesta. Parkinsonismin liikehäiriöt voivat olla myös toistuvan päävamman aiheuttamia, kuten on havaittu tietyillä urheilijoilla, etenkin nyrkkeilijöillä. Parkinsonismin liikehäiriöt on myös identifioitu huumeiden käyttäjillä, jotka ovat käyttäneen synteettisen heroiinin muotoa, joka on tuhonnut mustatumakkeen soluja [Burns, R. S., et al., PNAS 80 : 4546 - 4550 (1983)]. Parkinsonismin liikehäiriöt voidaan aiheuttaa kokeellisesti laboratorioeläimillä antamille niille 6-hydroksidopamiiniruiske mustatumakkeeseen

[Winn, S. R., et al., Experimental Neurology, 105 : 244 - 250 (1989)] tai antamalla laskimonsisäinen ruiske N-metyyli-4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiinia (MPTP) [Burns, R. S. et al., edellä; Robertson, R. G. et al., Brain Research 563 : 278 - 280 (1991); Filion, M. et al., edellä].

Kuva 1 kuvaa tärkeimpiä hermoratoja tyvitumakkeen läpi talamukseen ja aivokuoreen. Kuvassa 1 numerot (1 - 8) kuvaavat tärkeimpiä, "tumakkeina" tunnettuja aivojen alueita, jotka sisältävät hermosolujen perikaryoneja. Näistä perikaryoneista hermosolujen aksonit projisoituvat muihin tumakkeisiin. Hermosolujen aksonit on merkitty kirjaimilla ("a" - "g"). Uskotaan, että liikehäiriöttömän yksilön aivoissa neuraalinen siirto on seuraava: Hermosoluilla, joilla on perikaryoneja substantia nigra pars compacta'ssa (SNpc, 1), on aksoneita (a), jotka projisoituvat aivojuovioon (3), jossa ne vapauttavat toonisesti dopamiinia synapseissa, jotka ovat yhteydessä tiettyjen aivojuoviossa (3) sijaitsevien perikaryonien kanssa. Dopamiini inhiboi niiden aivojuovion hermosolujen aktivoitumisen, joilla on inhiboivat D2-dopamiinireseptorit (aksonit "b"). Dopamiini ärsyttää aivojuovion hermosoluja, joilla on eksitoivat D1-dopamiinireseptorit (aksonit "h"). Aivojuovion D2-reseptorin sisältävillä hermosoluilla on aksonit "h", jotka projisoituvat globus pallidus internukseen (GPi, 6) ja substantia nigra pars reticulataan (SNpr 2). Aksonit "h" vapauttavat GABA:n synapseista, jotka ovat yhteydessä solujen kanssa näissä tumakkeissa. Hermosolut kummassakin näistä tumakkeista vastaanottavat myös stimuloivan syötön subtalaamisista tumakkeista (STN, 5). Kuitenkin normaalissa tilassa STN vastaanottaa toonisen inhiboivan syötön ja GPi:hin ja SNpr:ään suuntautuvien eksitoivien projektioiden aktiivisuus vähenee. Siten talaamiset ulostulot GPi:stä ja SNpr:stä estetään normaaleissa olosuhteissa suurelta osin. Aivojuovin D2-reseptorin sisältävillä hermosoluilla on aksonit ("b"), jotka projisoituvat globus pallidus externukseen (GPe, 4). Aksonit "b" vapauttavat GABA:n synapseissa, jotka ovat yhteydessä GPe(4):n

hermosolujen kanssa. Kuitenkin koska normaalisti dopamiini inhiboi toonisesti "b":n aktivoitumisen, nettovaikutus hermosolujen aktivoitumiseen GPe(4):ssä on positiivinen, so. GPe:ssä hermosolujen annetaan olla normaalisti aktiivisia. GPe:ssä hermosoluilla on aksonit "c", jotka projisoituvat subtalaamiseen tumakkeeseen (5), jossa ne vapauttavat toonisesti GABA:n synapseissa, jotka ovat yhteydessä subtalaamisen tumakkeen (5) hermosolujen kanssa. Koska GABA on inhiboiva hermoston välittäjäaine, nettovaikutus subtalaamisen tumakkeen (5) hermosolujen aktivoitumiseen on negatiivinen, so. subtalaamisten tumakkeen hermosolujen aktivoituminen estetään. Subtalaamisen tumakkeen (5) hermosoluilla on aksonit "d1", jotka projisoituvat globus pallidus internukseen (GPi, 6), jossa ne vapauttavat glutamaatin synapseissa, jotka ovat yhteydessä GPi (6):n hermosolujen kanssa. Glutamaatti on eksitoiva hermoston välittäjäaine; kuitenkin koska aksonien "d1" aktivoituminen estetään normaalisti, sillä on vähän tai ei ollenkaan eksitoivaa nettovaikutusta GPi (6):n hermosoluihin. GPi (6):n hermosoluilla on aksonit "e2", jotka projisoituvat talamukseen (7) ja vapauttavat inhiboivan hermoston välittäjäaineen, GABA:n, synapseissa, jotka ovat yhteydessä hermosolujen kanssa talamuksessa. Kuitenkin koska aksonien "e2" aktivoitumista ei stimuloi "d1":n toiminta ja aksonit "e2" ottavat vastaan inhiboivan syötön aivojuoviosta aksonien "f" kautta, inhiboivaa nettovaikutusta on vain vähän tai ei ollenkaan talamuksen (7) hermosolujen aktivoitumiseen. Talamuksen (7) eksitoivat hermosolut projisoivat sitten aksonit "g" aivokuoreen, jossa ne vapauttavat eksitoivan hermoston välittäjäaineen, glutamaatin. Sitten normaalisti talaamisen aksonien projektioiden "e2" nettovaikutus "g":n kautta aivokuoreen on eksitoiva. Toisen lopulta eksitoivan silmukan, joka on samanlainen kuin "d1" - "e2" - "g" -silmukka, ajatellaan kulkevan subtalaamisesta tumakkeesta (5) aksonien "d2" kautta substantia nigra pars reticulataan (SNpr, 2). SNpr:ssä vähentynyttä eksitoivaa syöttöä aksoneista "d2" täydentää lisäksi inhiboiva syöttö aksonista

"h", joka saa alkunsa aivojuoviossa. SNpr:n ulostulo jatkaa sitten aksonien "e1" kautta talamukseen (7) ja aksonien "g" kautta aivokuoreen. Uskotaan, että nämä eksitoivat projektiot talamuksesta aivokuoreen ovat välttämättömiä normaalille liikkeelle.

Yleisesti uskotaan, että tietyt parkinsonismin liikehäiriöt sekä Huntingtonin korea voivat juontaa juurensa edellä kuvattujen aivokuoreen projisoituvien talaamisten hermosolujen epänormaaliin inhibitioon (kuva 1, "g"). Parkinsonin taudissa tämä talaamisen hermosolun inhibition alkuperä on aivojuovioon tulevan dopaminergisen syötön tuhoutuminen (kuva 1 "a"). Inhiboivaa dopamiinia vapauttavien hermosolujen tuhoutuminen johtaa hermosignaalien muutosten sarjaan pitkin edellä kuvattuja hermoratoja tuvitumakkeessa johtaen talamukseen ja lopulta aivokuoreen. Uskotaan, että kun dopamiinia vapauttavat synapsit rappeutuvat aivojuoviossa (3), hermosolujen nettoaktiivisuus edellä kuvatuissa silmukoissa kääntää suuntaa normaaliin verrattuna. Näiden hermoratojen tietyissä kohdissa voi olla yliaktiivisia inhiboivia signaaleja tai yliaktiivisia eksitoivia signaaleja. Esimerkiksi Parkinsonin taudissa aivojuoviosta aksonien projektion suhteelliset aktivoitumismallit ovat käänteisiä. Siten noita D2-reseptoreita sisältäviä hermosoluja ei enää estetä toonisesti, kun taas D1-reseptoreita sisältäviä ja GPi:hin ja Snpr:ään projisoituvia hermosoluja ei enää aktivoida normaalin mallin mukaisesti. (On huomattava, että aksonin "f" aktiivisuus pyrkii todennäköisesti vähenemään johtuen aivojuovioärsykkeen puuttumisesta. Aksonien "f" tuottama normaali syöttö jäisi siten pois, lisäten edelleen inhiboivien e2-aksonien aktivoitumista. Samanlainen tilanne ilmenee SNpr:n tapauksessa). Siten nettoaktiivisuus GP1 (4):ssä on inhiboiva, subtalaamisessa tumakkeessa (tumakkeissa) eksitoiva, GPi(6):ssa eksitoiva, Snpr(2):ssa eksitoiva, talamuksessa (7) inhiboiva. Siten aivokuoreen (8) projisoituvien talaamisten hermosolujen "g" normaali eksitaatio estetään epänormaalisti ja se vaikuttaa osaltaan Par-

kinsonin taudin epänormaaleihin liikehäiriöihin (Filion, M. et al., edellä, Aebischer, P. et al., edellä).

Huntigtonin taudin tapauksessa joukko hermosolutyyppejä tuhoutuu aivojuoviossa, mukaan luettuna hermosolut, jotka projisoituvat GPi:hin, GPe:hen ja SNpr:ään. Tämä pyrkii jättämään nämä tumakkeet suhteellisen "ali-inhiboiduiksi" ja sen vuoksi voi ilmetä samanlaisia vaikutuksia talaamiseen ulostuloon kuin Parkinsonin taudissa. Siten edullisiin kohteisiin Huntingtonin taudissa ilmenevän epänormaalin hermosolujen aktiivisuuden estämiseksi sisältyvät GPe, GPi ja SNpr. Näiden kolmen kohteen yhdistelmien inhibitiolla olisi luultavasti optimaaliset vaikutukset.

Tyvitumakkeen epänormaalisti aktiivisten ratojen katkaisemiseksi staattisia laitteita, jotka vapauttavat hermostoa inhiboivia yhdisteitä, voidaan implantoida yhden tai useamman edellä nimetyn kohdetumakkeen viereen yhdisteen paikallisen vapautumisen tuottamiseksi tumakkeisiin. (Termi "viereen" tarkoittaa, että laite on riittävän lähellä kohdetumakkeita siten, että vapautuneet yhdisteet joutuvat kosketukseen kohdetumakkeiden kanssa). Kohdehermosolujen aktiivisuuden inhibitio näissä tumakkeissa käyttäen hermostoa inhiboivia yhdisteitä aiheuttaa aktiivisuuden muutoksia kaikkialla hermoradoilla, jotka johtavat talamukseen (katso kuva 1). Nämä muutokset puolestaan palauttavat talaamisen eksitoivan ulostulon motoriseen aivokuoreen (kuva 1, "g"). Tämän keksinnön käyttö tekee mahdolliseksi, että hermostoa inhiboiva yhdiste voidaan vapauttaa pitkän ajanjakson kuluessa aivojen rajoitetulle, ennalta valitulle alueelle, jolla on tarvetta ulkoiseen yhteyteen, vähentäen sivuvaikutuksen ja infektion vaaraa.

Parkinsonin taudissa STN, GPi ja PRsn sisältävät yliaktiivisia hermosoluja, joita voidaan inhiboida implantoidusta laitteesta vapautuvien hermostoa inhiboivien yhdisteiden avulla.

Tässä termi "aktiivisuus" viittaa neuraaliseen aktiivisuuteen, jolle on tunnusomaista aktiopotentiaalien sarja,

joka etenee hermosolun aksonia pitkin synaptiseen päätteeseen tuottaen tulokseksi hermoston välittäjäaineen vapautumisen synapsissa. Kun vapautunut hermoston välittäjäaine on luonteeltaan inhiboiva (esim. GABA), se vaikuttaa seuraavaan hermosoluun hermoradalla aktiopotentiaalin etenemisen estämiseksi sen aksonia pitkin ja lopulta hermoston välittäjäaineen vapautumisen estämiseksi tuosta hermosolusta seuraavassa synapsissa hermoradalla. Sitä vastoin kun vapautunut hermoston välittäjäaine on luonteeltaan eksitoiva (esim. glutamaatti), se vaikuttaa seuraavaan hermosoluun hermoradalla aktiopotentiaalin etenemisen stimuloimiseksi ja hermoston välittäjäaineen vapautumisen stimuloimiseksi tuosta hermosolusta seuraavassa synapsissa hermoradalla.

Tässä termi "yliaktiivinen" viittaa normaalia suurempaan aktiopotentiaalin aktivoitumismäärään ja/tai epänormaalin suurten hermoston välittäjäaineen määrien vapautumiseen ajan kuluessa kysymyksessä olevan hermosolun synaptisessa päätteessä. Välittäjäaine voi olla joko inhiboiva tai eksitoiva toiminnaltaan riippuen yliaktiivisen hermosolun luonteesta.

Esimerkiksi Parkinsonin taudissa subtalaaminen tumake (kuva 1, 5) sisältää projektiot epänormaalisti estetyistä hermosoluista (kuva I, "c"), jotka vapauttaisivat normaalisti riittäviä määriä inhiboivaa hermoston välittäjäainetta GABA:a aksonien "d2" aktiivisuuden estämiseksi. Koska aksonit "d2" ovat nyt vapautuneet GABA:n estämisestä, ne ovat yliaktiivisia; ne vapauttavat epänormaalin suuren määrän eksitoivaa hermoston välittäjäainetta, glutamaattia, joka puolestaan aiheuttaa sen, että aksonit "el" tulevat yliaktiivisiksi ja vapauttavat epänormaalin suuria määriä inhiboivaa hermoston välittäjäainetta, GABA:a, talamukseen. Näitä vaikutuksia täydentää GABA:a vapauttavien hermosolujen "f" eksitaation puuttuminen. Aksonien "el" epänormaalin yliaktiivisuuden vähentämiseksi voidaan implantoida laite, joka vapauttaa hermostoa inhiboivaa yhdistettä subtalaamisessa tumakkeessa tai lähellä sitä aksonin "d2" yliaktiivisuuden

vähentämiseksi.

Tässä termi "kohdehermosolu" viittaa mihin tahansa hermosoluun, kuten kuvassa 1 esitetyissä silmukoissa esiintyviin hermosoluihin, jolloin mihin tahansa mainitun hermosolun osaan tai siihen kokonaisuudessaan kohdistetaan hermostoa inhiboiva yhdiste.

Edellä esitetyssä esimerkissä kohdehermosolut ovat "d2"-hermosoluja, jotka voivat olla suorassa synaptisessa yhteydessä "ulostulohermosolujen", "el", kanssa.

Tässä termi "ulostulohermosolu" viittaa mihin tahansa hermosoluun silmukassa, kuten kuvassa 1 kuvattuihin hermosoluihin, jotka ottavat vastaan hermotuksen joko suoraan tai epäsuorasti kohdehermosolusta, joka on yliaktiivinen.

Tässä termi "suora synaptinen yhteys" viittaa hermosignaalin siirtymiseen yhdestä hermopäätteestä synaptisen liitoksen kautta seuraavan hermosolun perikaryoniin tai dendriitteihin radalla.

Kohdehermosolun ja postsynaptisen ulostulohermosolun välillä voi esiintyä "välineuroneja". Tässä termi "välineuroni" määritellään hermosoluna, joka ottaa vastaan hermosignaalin kohdehermosolusta ja välittää hermosignaalin postsynaptiseen hermosoluun. Välineuronin signaalin lähetys voi tapahtua sen suoran synaptisen yhteyden kautta ulostulohermosolun kanssa tai se voi tapahtua lähettämällä yhden tai useamman välineuronin kautta.

Tässä termi "asetettu presynaptisesti" viittaa kohdehermosolun asemaan "ylävirtaan" hermoradassa siten, että vaikutus kohdehermosoluun lähetetään lopuksi yhden tai useamman synapsin kauttta ulostulohermosoluun.

Tämä keksintö on kohdistettu vaikutukseen, joka suuntautuu kohdehermosoluun, joka vastaanottaa toiminnallisen synaptisen syötön. Tässä termi "toiminnallinen synaptinen syöttö" viittaa aksonaalisen päätteen normaaliin kosketukseen synapsin kanssa kohdehermosolun aksonilla, perikaryonilla ja/tai dendriiteillä ja normaalia tyyppiä olevan hermoston välittäjäaineen vapautumiseen tuossa synapsissa.

Siten esimerkiksi kun hermosoluilta "b" puuttuu syöttö dopaminergisistä hermosoluista "a", kuten on kuvattu US-patentissa 4 892 538, hermosoluilta "b" katsotaan puuttuvan "toiminnallinen synaptinen syöttö" eikä niitä pidetä kohdehermosoluina tässä keksinnössä. Sitä vastoin kun aivojuovion hermosolut tai tyvitumakkeen minkä tahansa osan hermosolut ottavat vastaan signaaleja hermoston välittäjäaineen kautta, jonka hermopääte vapauttaa synapsissa, näitä hermosoluja voidaan pitää kohdehermosoluina tässä keksinnössä Parkinsonin taudista tai Huntingtonin taudista johtuvien liikehäiriöiden hoitamiseksi.

Huntingtonin taudin tapauksessa aivojuoviossa ilmenee muutamien hermosolutyyppien häviötä, mukaan luettuna GPi:hin, GPe:hen ja SNpr:ään projisoituvien hermosolujen häviö. Siten edulliset kohteet Huntingtonin taudissa ilmenevän epänormaalin hermosoluaktiivisuuden inhiboimiseksi sisältäisivät GPe:n, GPi:n ja SNpr:n. Näiden kolmen kohteen yhdistelmien inhibitiolla pyrkisi olemaan optimaaliset vaikutukset.

Harjoitettaessa käytännössä tätä keksintöä Parkinsonin taudin hoitamiseksi toinen edullinen paikka implantaatiolle on GPi:ssä tai lähellä sitä (kuva 1, 6), GPi:n sijaitessa suhteellisen mukavasti aivoissa laitteen stereotaksisen sijoittamisen kannalta. GPi:ssä sijaitsevan laitteen vapauttama hermostoa inhiboiva yhdiste vähentää GPi:n inhiboivien hermosolujen (e2) epänormaalia yliaktiivisuutta mainittujen GPi:n hermosolujen projisoituessa suoraan talamukseen. Kun näiden inhiboivien hermosolujen aktiivisuus vähenee, normaalit ärsykesignaalit talamuksesta motoriseen aivokuoreen palautuvat johtaen liikehäiriöiden lievenemiseen.

Kuten kuvassa 1 on esitetty, toinen edullinen implantaatiopaikka on PRsn (kuvat 1, 2). Kuten edellä on kuvattu, hermosolujen, jotka projisoituvat PRsn:stä talamukseen (e1), uskotaan olevan epänormaalin aktiivisia (so. inhiboivia talamukseen nähden) Parkinsonin taudissa. PRsn:ssä sijaitsevasta laitteesta vapautuva hermostoa inhiboiva yhdiste estää inhiboivat signaalit PRsn:stä talamukseen palauttaen ärsy-

kesignaalit talamuksesta motoriseen aivokuoreen.

Muut tehokkaat paikat laitteiden implantoimiseksi, jotka vapauttavat hermostoa inhiboivia yhdisteitä tyvitumakkeessa ilmenevästä yliaktiivisuudesta johtuvien liikehäiriöiden lievittämiseksi, ovat todennäköisesti ilmeisiä neurologian ja neurokirurgian alan ammattimiehille.

Tämän keksinnön toinen suoritusmuoto on kohdistettu epilepsiasta johtuvan taudinkohtausaktiivisuuden lievittämiseen. Vastakohtana liikehäiriöille, jotka ilmenevät Parkinsonin taudissa ja Huntingtonin taudissa, joissa yliaktiivisten ratojen otaksutaan olevan tyvitumakkeessa, epileptisen taudinkohtauksen aktiivisuus voi olla peräisin neuraalisesta yliaktiivisuudesta vaihtelevilla aivojen alueilla riippuen yksittäisestä potilaasta. Tietyn potilaan tapauksessa neuraalisen yliaktiivisuuden epileptogeeninen paikka pysyy vakiona. Tässä termi "paikka" viittaa neuraalisen yliaktiivisuuden alkuperäiseen alueeseen, yliaktiivisuuden levitessä sitten erilaisten ratojen kautta tuottaen tulokseksi yliaktiivisuuden motorisessa aivokuoressa. Tässä termi "epileptogeeninen alue" viittaa mihin tahansa neuraalisen yliaktiivisuuden alueeseen, mukaan luettuna sekä alkuperäisen paikan alue että alueet, joihin yliaktiivisuus leviää (Meldrum, B. S., edellä).

Harjoitettaessa käytännössä tätä keksintöä epileptogeeninen alue tai sen alkuperäalue identifioidaan kunkin yksittäisen potilaan tapauksessa. Tämä alue voidaan sitten valita kohdealueeksi hermostoa inhiboivaa yhdistettä vapauttavan laitteen implantoimiseksi. Epileptogeeniset alueet voidaan identifioida käyttäen erilaisia diagnoosimenetelmiä, mukaan luettuna EEG:tä (elektroenkefalografiaa), CT:tä (tietokonetomografiaa), NMR:ää (ydinmagneettista resonanssia), SPECT:iä (yksittäisen fotonin emission tietokonetomografiaa) tai PET:iä (positroniemissiotomografiaa). Laitteet voidaan sitten implantoida tarkoituksenmukaiselle epileptogeeniselle alueelle tai lähelle sitä käyttäen kuvausta yhdistettynä stereotaksiseen kirurgiaan. Laite rakennetaan siten, että

hermostoa inhiboivaa ainetta vapautuu minimiannos, joka on riittävä lievittämään taudinkohtauksen aktiivisuutta ilman merkittäviä sivuvaikutuksia.

Epilepsian tapauksessa käytettävissä on eläinmalleja epilepsiahoitojen testaamiseksi ennen kliinistä käyttöä [Sperber, E. F., et al., Developmental Brain Research 37 : 243 - 250 (1987)]. GEPr-hiiret reagoivat ääni- ja valoärsykkeisiin taudinkohtausaktiivisuudella. Hermostoa inhiboivaa yhdistettä vapauttavan laitteen tarkoituksenmukainen implantaatio viivyttää tämän taudinkohtauksen puhkeamista ja vähentää sen ankaruutta.

Kiinnitämme nyt huomiota yhdisteiden tyyppeihin, jotka ovat käyttökelpoisia harjoitettaessa tätä keksintöä. Tässä termi "hermostoa inhiboiva yhdiste" viittaa mihin tahansa aineeseen, joka annettuna hermosolun kohdeperikaryoniin, dendriitteihin tai suoraan aksoniin, kykenee vähentämään yhden tai useamman hermosolun aktiivisuutta, joka kohdistuu suoraan synapsin jälkeen kohdehermosoluun. Mekanismi, jolla yhdiste vähentää postsynaptisen reseptorin aktivointia, koskee useimmiten kohdehermosolun vapauttaman välittäjäaineen vähenemistä. Useimmissa tapauksissa tämä koskee hermosolujen aktiopotentiaalin syntymisen vähenemistä kohdehermosoluissa (spiking target neurons) tai nettohyperpolarisaatiota tai membraanin resistanssin vähenemistä non-spiking-interneuroneissa. Kuitenkin muutkin keinot välittäjäaineen vapautumisen vähentämiseksi, kuten kvanttimekaanisen koon tai frekvenssin vähentäminen, voivat olla käyttökelpoisia. Siten lääkkeet, kuten verapamiili, jotka vähentävät synaptista kalsiumin sisäänvirtausta, ovat mahdollisesti käyttökelpoisia.

On edullista, mutta ei edellytys, että yhdisteen vaikutus on palautuva eikä tuota tulokseksi solun kuolemaa. Useimmissa tapauksissa yhdiste inhiboi yleisesti tai vähentää kaikkea hermosoluaktiivisuutta välittömällä kohdealueella, mutta kun se diffundoituu pois, sen konsentraatio vähenee siten, että kohteesta kauempana oleviin hermosoluihin ei

vaikuteta. Yleisenä sääntönä laitteet, jotka vapauttavat spesifisen reseptorin kautta toimivia yhdisteitä, suunnitellaan synnyttämään yhdisteen paikallisia konsentraatioita, jotka ovat vähintään kaksi kertaa niin suuria kuin yhdisteen sitoutumisaffiniteetti (kD) reseptoriin. Näiden konsentraatioiden paikallinen alue on yleensä noin 2 tai 3 mm:n sisällä laitteesta. Tiedot useimpien yhdisteiden sitoutumisaffiniteetista on helposti saatavissa julkaistusta kirjallisuudesta. Laitteiden vapauttamisominaisuudet voidaan testata in vitro ennen implantointia yksilöön.

Erityisen edullisia hermostoa inhiboivia yhdisteitä ovat hermoston välittäjäaine GABA ja sen agonistit, koska käytännöllisesti katsoen kaikki keskushermoston hermosolut ovat GABA:n aiheuttaman inhibition kohteena. GABA:n aiheuttama inhibitio ilmenee sen spesifisen vaikutuksen kautta hermosolun GABA-reseptoreihin, jotka joutuessaan kosketukseen GABA:n kanssa muuttavat hermosolun eksitoitavuutta. Käyttökelpoisia ovat myös GABA:n vapautumisen vahvistajat ja GABA:n uudelleenoton inhibiittorit, vaikka ne ovat tehokkaampia niillä alueilla, joilla hermosolut jo vapauttavat GABA:a kohdealueella tai lähellä sitä.

Esimerkkeihin GABA:a jäljittelevistä lääkkeistä sisältyvät GABA-agonisti muskimoli, tietyt spesifiset pyridiinijohdannaiset (EP 338, päivämäärä 24.1.1979) ja isonikotiinihappojohdannaiset (US-patentti 4 301 287, päivämäärä 17.11.1981). GABA-esiyhdisteet, kuten progabidi ja gammavinyyli-GABA-neurosteroidit voivat myös olla käyttökelpoisia. Piperidiinijohdannaisia, joilla on GABA:n ottoa inhiboiva aktiivisuus, voidaan myös käyttää (US-patentti 4 910 312, päivämäärä 20.3.1990) sekä GABA-transaminaasi-inhibiittoreita, kuten gabakuliinia, ja 5-amino-1,3-sykloheksadieeni-1-karboksyylihappoa (US-patentti 4 187 316, päivämäärä 5.2.1980).

Yhdisteet, jotka keskeyttävät signaalin muilla tavoin, ovat myös käyttökelpoisia harjoitettaessa tätä keksintöä. Tällaiset yhdisteet voivat toimia 1) yleisesti vähentä-

mällä välittäjäaineen vapautumista kohdehermosoluista; 2) yleisesti vähentämällä kohdehermosolujen eksitoitavuutta tai 3) salpaamalla postsynaptisen hermosolun vaste, joka kohdistuu hermoston välittäjäaineeseen. On todennäköistä, että monet yhdisteet tuovat esiin inhiboivat vaikutuksensa yhden tai usemman edellä mainitun mekanismin kautta.

Tiettyjä lääkkeitä, joiden tiedetään olevan käyttökelpoisia epilepsian hillitsemiseksi systemaattisesti annettuna, voidaan käyttää paikalliseen lääkkeen antamiseen tässä keksinnössä Parkinsonin taudin ja Huntingtonin taudin sekä epilepsian hoitamiseksi. Näiden lääkkeiden, joihin sisältyvät fenytoiini, karbametsepiini, valproaatti, barbituraatit ja bentsodiatsapiinit, uskotaan saavan aikaan hermoston inhibition usemman kuin yhden membraanin välittämän mekanismin kautta [Rogawski, M. A. et al., Pharmacological Review 42 : 223 - 286 (1990); Brodie, M. J. et al., edellä].

Esimerkkeihin aineista, jotka yleensä vähentävät välittäjäaineen vapautumista, sisältyvät yhdisteet, jotka vähentävät intrasellulaarisia kalsiumpitoisuuksia, erityisesti ne yhdisteet, joiden tiedetään olevan kalsiumkanavien salpaajia.

Etosuksinimidin tiedetään vähentävän spesifisesti kalsiumvirtaa T-kanavien läpi, jotka eivät ole laajalti jakautuneet keskushermostossa, mutta joiden tiedetään olevan läsnä talamuksen hermosolujen pinnalla. Tällä hetkellä uskotaan, että talamus on yleinen epileptogeeninen alue ja etosuksinimidin tiedetään lievittävän yleistynyttä taudinkohtausaktiivisuutta monilla epilepsiapotilailla. Siten oletetaan, että etosuksinimidi saavuttaa vaikutuksensa vaikuttamalla T-kanaviin talamuksessa ja sen vuoksi se on edullinen yhdiste vapautettavaksi paikallisesti talamukseen harjoitettaessa tätä keksintöä yleistyneiden epilepsiakohtausten lievittämiseksi. Muihin yleisiin kalsimkanavan salpaajiin sisältyvät fenytoiini, barbituraatit, verapamiili, bentsodiatsapiinit ja peptidit dynorfiini, omegakonotoksiini ja omega-agatoksiini. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää hyö-

dyksi tässä keksinnössä, koska paikallinen vapautuminen tekee mahdolliseksi sen, että riittävä lääkekonsentraatio saavuttaa kohdehermosolut ilman sivuvaikutuksia, joita odotetaan annettaessa tehokas konsentraatio systemaattisesti. Myös paikallinen vapautuminen tekee mahdolliseksi sen, että annettu lääke saavuttaa kohdehermosolunsa nopeasti, ennen kuin hajoaa joko entsymaattisesti tai muiden hajotuskeinojen vaikutuksesta.

Hermosolujen yliaktiivisuutta voidaan myös estää aktiopotentiaalin salpaajien avulla, jotka vaikuttavat natriumkanavaan. Esimerkkeihin tällaisista yhdisteistä sisältyvät fenytoiini, valproaatti, karbamatsepiini ja muut vesiliukoiset yhdisteet, jotka tunnetaan alalla.

Muun tyyppinen hermostoa inhiboiva yhdiste on aine, joka inhiboi spesifisesti eksitoivan hermoston välittäjäaineen reseptoria. Glutamaattiantagonistit kuuluvat tähän hermostoa inhiboivan yhdisteen luokkaan. Siten glutamaattiantagonisti on käyttökelpoinen kohdehermosolun inhiboimiseksi, kun kohdehermosolu on yliaktiivinen glutamaatin aiheuttaman liiallisen stimulaation vuoksi (katso esimerkiksi kuva 1, "el"). Lisäksi glutamaattiantagonistit ovat usein tehokkaita, vaikka hermosolu ei olekaan glutamaatin ylistimuloima.

Tämän keksinnön laite kuuluu laajaan laitteiden joukkoon, mukaan luettuna polymeeriset implantit ja soluja sisältävät implantit, kuten jäljempänä on kuvattu.

Hermostoa inhiboivan yhdisteen, kuten GABA:n, lähde voidaan sisällyttää polymeeriseen inserttiin, kuten on kuvattu US-patentissa 5 106 622 ja tässä esimerkissä 1. Kapselointimateriaali tuottaa suojaavan ympäristön siihen upotetulle lääkkeelle samalla tuottaen lääkkeen pitkittyneen vapautumisen kontrolloidulla nopeudella. Esimerkiksi hydrofobisista matriiseista koostuvan polymeerisen insertin käyttö vähentää kemiallista hajoamista estämällä siihen kapseloidun lääkkeen hapettumisen ja hydrolyysin.

Matriisimateriaaliin lisätyn lääkkeen konsentraatio on yksi tekijä, joka kontrolloi lääkkeen vapautumisnopeutta;

mitä enemmän lääkettä, sitä suurempi vapautumisnopeus. Matriisimateriaaliin sisällytetyn lääkkeen hienojakoinen koko on toinen muuttuja; mitä suurempi hiukkaskoko, sitä suurempi vapautumisnopeus.

Vaihtoehtoinen laitteen muoto on muoto, joka sisältää soluja, jotka erittävät hermostoa inhiboivaa yhdistettä. Soluja sisältävien laitteiden yksityiskohtaisempaa kuvausta varten katso US-patentti 4 892 538, joka liitetään tähän viittauksena. Tällaiset implantoitavat laitteet voivat olla mitä tahansa muotoa, johon solut voidaan kapseloida ja joka ei aiheuta tarpeetonta vammaa kirurgisessa implantaatiossa. Solut voivat sisältyä laitteeseen, joka putken muodossa ja koostuu biologisesti yhteensopivasta, valikoivasti läpäisevästä memraanista, jossa on huokosia, joiden koko on 50 - 1 000 kD. Solut voivat sisältyä myös alginaattimikrokapseleihin, kuten on kuvattu US-patentissa 4 409 331, jätetty 28.4.1982. Edullisesti solut sisältyvät mahdollisesti takaisin saataviin makrokapseleihin, kuten on kuvattu vireillä olevassa US-patenttihakemuksessa 07/692 403.

Soluihin, joiden tiedetään sisältävän tai erittävän GABA:a, sisältyvät lisämunuaisen kromaffiinisolut [Oset-Gasque, M. J. et al., J: Neurosci. Res., 26 : 181 - 187 (1990); munanjohtimen solut [Fernandez, I. et al., Brain Res. Bull., 26 : 821 - 823 (1991)] ja haiman betasolut [Reetz, A. et al., EMBO Journal Volume : 1275 - 1284 (1991)]. Lisäksi olemme havainneet, että haimasta peräisin olevat RIN- ja NIT-betasolulinjat erittävät GABA:a (esimerkki 3).

Vaihtoehtoisesti soluja voidaan muokata geneettisesti hermostoa inhiboivan peptidin ilmentymiseksi ja vapauttamiseksi. Nämä geneettisesti muokatut solut voidaan sitten kapseloida keksinnön laitteeseen.

Solut, joita on muokattu geneettisesti GABA:n tuottamiseksi, voivat olla käyttökelpoisia harjoitettaessa tätä keksintöä. Siten tällaisessa lähestymistavassa geeni, joka koodaa glutamiinihappodekarboksylaasin [(GAD: entsyymi, joka edistää GABA:n synteesiä, Erlander, M. G. et al., Neuroche-

mical Res., 16 : 215 - 226 (1991)], eristetään joko solulinjasta tai rakennetaan DNA-manipuloinnin avulla. Geeni voidaan sitten lisätä plasmidiin, joka vuorostaan transfektoidaan soluun, kuten fibroblastiin tai PC12-soluun ekspressiota varten [katso esim. Sambrook et al., Molecular Cloning. A laboratory Manual (1989) lisäselostuksen saamiseksi kloonausvehikkeleistä ja geenimanipulaatiomenetelmistä]. Tällaiset geneettisesti muokatut GABA:a tuottavat solut voidaan kapseloida implantteihin, jotka on määrätty sopiville aivojen alueille. Soluja sisältävien implanttien muodostaminen on kuvattu US-patentissa 5 106 622.

Tämän keksinnön staattinen laite voi sisältää myös soluja, jotka on muokattu geneettisesti ilmentämään ja erittämään peptiditoksiineja, kuten omegakonotoksiinia [Yeager, R. E. et al., J. Neuroscience 7 : 2390 - 2396 (1987); Adams, M. E. et al., J. Biol. Chem., 265 : 861 - 867 (1990); Takemura, M. et al., Neuroscience 32 : 405 - 416 (1989); Yanagawa, Y. et al., Biochemistry 27 : 6256 - 6262 (1988)].

Muut peptidit, kuten aine p dynorfiini [Gross, R. A., PNAS 87 : 7025 - 7029 (1990)] ja "aivoista johdettavat polypeptidit" [Shoyab, M. et al., WO 86/04239, 31.7.1986], joiden tiedetään olevan hermostoa inhiboivia, voivat myös ekspressoitua ja erittyä geneettisesti muokatuista soluista.

Hermostoa inhiboivan peptidin ekspressoitumisen voidaan suunnitella olevan konstitutiivista, jolloin tuloksena on peptidin tooninen vapautuminen kohdealueella. Muissa tapauksissa voi olla käyttökelpoista tuottaa promoottori, joka voidaan indusoida, alasäännöstellä tai yläsäännöstellä sopivien ärsykkeiden avulla, esimerkiksi "MMTV" -heksametasiini-indusoituva promoottori tai "MX" -interferoni-indusoituva promoottori voivat olla käyttökelpoisia. Promoottorit voidaan myös valita perustuen niiden kykyyn, kuinka hermosoluaktiivisuus voi säännöstellä niitä, tai spesifisiin lääkkeisiin kohdistuvan vasteen perusteella.

Seuraavat ei-rajoittavat esimerkit kuvaavat täydellisemmin keksinnön edullisia ominaispiirteitä.

Esimerkki 1

GABA:a vapauttavat implantit lievittävät oireita parkinsonismin mallijärjestelmässä

Polymeeri-implantit valmistettiin samalla tavoin kuin dopamiinia vapauttavat implantit, jotka on kuvattu vireillä olevassa US-patenttihakemuksessa 07/369 296 [Winn, et al., Exp. Neurol. 105 : 244 - 250 (1989)]. Etyleenivinyyliasetaattisekapolymeerihartsi (EVAc-hartsi) (40 paino-% vinyyliasetaattia, Elvax 40w, DuPont, Inc., Wilmington, DE) pestiin 20 kertaa tislatussa vedessä ja 20 kertaa 95-%:isessa etanolissa epäpuhtauksien poistamiseksi. Puhdistettu EVAc liuotettiin sitten metyleenikloridiin 10-%:isen (paino/tilavuus) liuoksen valmistamiseksi. GABA (Sigma) jauhettiin huhmarissa survimella ja sitten se seulottiin keskimäärin 60 - 70 μm:n kokoon. Sitten hiukkaset lisättiin EVAc-liuokseen, jolloin lopulliseksi konsentraatioksi tuli 10 tai 20 % (paino/paino). GABA/EVAc-liuosta käsiteltiin ultraäänellä 5 minuutin ajan, sitä sekoitettiin pyörresekoittimessa ja se jäähdytettiin nopeasti nestemäisessä typessä kiinnitettyjä GABA-hiukkasia sisältävän kiinteän matriisin muodostamiseksi. Metyleenikloridi poistettiin pakastekuivaamalla.

Ekstrudoitiin paineen avulla säikeet, joiden halkaisija oli 0,5 mm, 55 °C:n lämpötilassa ja säikeet leikattiin 8 mm:n pituisiksi sauvoiksi. GABA:n vapautumisen hidastamiseksi jokainen sauva päällystettiin kolmella puhtaalla polymeeripäällysteellä kastamalla toistuvasti 10-%:iseen EVAc-liuokseen, jolloin sauvojen lopulliseksi halkaisijaksi saatiin 0,7 mm. GABA-hiukkasten jakautuminen EVAc-polymeerissa analysoitiin pyyhkäisyelektronimikroskopian (AMRay-1000A) avulla. Pitkittynyt GABA:n vapautuminen neljän päivän aikana määritettiin in vitro (kuva 3).

Aiheutettiin 10 Sprague Dawley CD-rotalle vamma 6-hydroksidopamiinilla (6-OHDA:lla) antamalla suoraan ruiskeet (10 ug/5 ul) substantia nigran toiselle puolelle menetelmän mukaan, joka on kuvattu julkaisussa Winn et al., edellä. Vammojen onnistunut aiheuttaminen ruiskeen saaneilla rotilla

vahvistettiin testaamalla apomorfiinin aiheuttama (0,1 mg/kg) pyörimiskäytös viikon välein. [Ungerstedt, U., Acta Physiol. Scand. suppl. 367 : 69 - 93 (1971)]. Apomorfiini aiheuttaa Parkinsonin taudin kaltaisen liikevasteen, jossa käännytään poispäin 6-OHDA:n aiheuttaman vamman puolelta. Tällaisen pyörimiskäyttäytymisen laajuutta apomorfiiniruiskeen jälkeen käytetään ensin vamman laajuuden seuraamiseksi ja sitten GABA:n antamisen tuottaman lievityksen asteen seuraamiseksi. Kuuden viikon kuluttua Parkinsonin taudin kaltaisten oireiden aiheuttamisesta onnistuneesti vaurioitetut eläimet nukutettiin ja pantiin stereotaksiseen laitteeseen. Eläimille laitettiin pars reticulataan implantit, jotka olivat joko ECAc-sauvoja ilman GABA:a (kontrollit) tai GABA:a sisältäviä sauvoja. Implantaatioon käytetyt stereotaktiset koordinaatit olivat: pään lakipiste -5,5, lateraalinen +2, syvyys -8,5. Implantaation jälkeen testattiin eläinten pyörimiskäytös viikon välein. Ennen implantaatiota kaikki eläimet osoittivat samaa määrää pyörimistä apomorfiinin antamisen jälkeen. Implantaation jälkeen 10 päivän kuluttua GABA:a sisältävän implantin saaneet eläimet osoittivat suunnilleen 80 %:n vähenemistä pyörimisissä verrattuna alkuperäiseen pyörimiseen (kuva 2). Sitä vastoin eläimet, jotka saivat kontrolli-implantin (ilman GABA:a) osoittivat vain noin 40 %:n vähenemistä pyörimisliikkeissä 10 päivän kuluttua implantaatiosta. Tämä osoitti, että GABA-implantit paransivat merkitsevästi 6-OHDA:n aiheuttamien vammojen vaikutuksia käyttäytymiseen. Histologia osoitti, että sauvat oli sijoitettu juuri pars reticulatan yläpuolelle ja histologinen reaktio implantteihin oli minimaalinen.

Esimerkki 2

GABA:a vapauttavien polymeeri-implanttien käyttö kokeellisen parkinsonismin oireiden lievittämiseksi apinalla

Yksi macaca fasicicularis -apina osoitti kontralateraalista parkinsonismin kaltaista liikehäiriötä, mukaan luettuna hidasliikkeisyyttä, jäykkyyttä ja vapinaa MPTP:n

unilateraalisen oikeanpuoleiseen päänvaltimoon annetun ruiskeen jälkeen [Burns et al., PNAS 80 : 4546 (1983)]. Kohdetta kannettiin tuolissa ja se harjoitettiin poimimaan ruokapalkkioita monta syvennystä käsittäviltä lautasilta. Hidasliikkeisyys määritettiin mittaamalla aika, joka tarvittiin, jotta kumpikin yläraaja tyhjensi toisistaan riippumatta tarjottimet, jotka oli lastattu herkuilla. Eläin osoitti merkitsevästi huonontunutta kykyä poimia ruokaa tarjottimelta käyttäen vasenta raajaa, jolloin MPTP-ruiske oli annettu vasemmalle puolelle. Itsestään tapahtuvan parantumisen sulkemiseksi pois, aika MPTP-vaurioiden ja kapselin implantaation välillä oli 32 viikkoa (kuva 4).

Kontrollina lähtien 29 viikon kuluttua vamman aiheuttamisesta eläin sai suun kautta L-DOPA:a (100 - 150 mg/päivä)/karbidopaa (50 - 75 mg/päivä) (Sinemet @) kahdesti päivässä 10 päivän ajan. Eläin ei osoittanut paranemista poimimistehtävässä vasemman raajan osalta Sinemet-käsittelyn aikana (kuva 4).

Sitten 34 viikon kuluttua vamman aiheuttamisesta eläin sai yhden polymeerisen GABA:a vapauttavan implantin, joka oli valmistettu kuten esimerkissä 1 on kuvattu, halkaisija 500 μg, pituus 7,62 cm (3 tuumaa). Implantit annettiin poistettavan kanyylin kautta, joka oli asetettu stereotaksisesti subtalaamiseen tumakkeeseen.

Paraneminen vasemman raajan suorittamassa poimimistehtävässä havaittiin 14 päivän kuluttua ja se kesti kauemmin kuin 11 viikkoa (kuva 4). Noin 11 viikon kuluttua yhdenmukaisesti GABA:n loppumisen kanssa implantoidusta sauvasta, poimimistehtävän suoritus heikkeni jälleen kahden viikon kuluessa. Kokeen päätyttyä eläin lopetettiin ja implanttipaikka tutkittiin histologisesti. Implantin havaittiin sijaitsevan suoraan STN:n vieressä ja lateraalisesti. STN sinänsä ei ollut vahingoittunut osoittaen, että hoidollinen vaikutus johtui implantin vapauttamasta GABA:sta eikä STN:n vauriosta. Eläin lopetettiin käyttäen barbituurihapon yliannosta ja sen aivot preparoitiin histologiaa varten. Histolo-

gisten tutkimusten pitäisi paljastaa, että implantit on sijoitettu subtalaamiseen tumakkeeseen ja että implanttiin kohdistuu minimaalinen kudosvaste.

Esimerkki 3

GABA:n hoidollinen paikallinen käyttö kapseloituja soluja sisältävien implanttien kautta parkinsonismin oireiden lievittämiseksi

NIT-solujen osoitettiin vapauttavan enintään 600 pg/solu/tunti GABA:a, NIT- ja RIN-solulinjat ovat haiman beta-soluista johdettuja solulinjoja. Haiman betasolujen tiedetään sisältävän GABA:a. Näistä kahdesta solulinjasta testattiin GABA:n perusvapautuminen. Soluista tutkittiin GABA:n perusvapautuminen staattisten inkubointien aikana Hanks BSS-liuoksessa. Elatusaineeseen vapautunut GABA määritettiin käyttäen HPLC-kromatografiaa. Yhdessä kokeessa havaittiin, että GABA:n perusvapautuminen NIT-soluista oli suunnilleen 12 fg/solu/min. Samanlaisessa kokeessa RIN-solut vapauttivat 18 fg/solu/min.

GABA:n vapautuminen mitattiin staattisten inkubointikokeiden aikana kapseloiduista NIT-soluista PAN/PVC-kuiduista. Kolmeen kuituun annosteltiin käsin 10 000 - 20 000 NIT-solua. Kapseloituja soluja inkuboitiin sitten elatusaineessa kahden viikon ajan ennen perusvapautumistutkimuksia. Sitten 60 minuutin kuluessa perusvapautumisen havaittiin olevan noin 60 pg/kapseli/min.

Kädelliset harjoitettiin poimimistehtävään kuten esimerkissä 2 on kuvattu. Vaste Sinemetiin määritetään ennen implantaatiota 6 - 8 viikon kuluttua. Implantaatio toteutetaan täsmälleen kuten esimerkissä 2 on kuvattu, paitsi polymeeri-implantin sijasta käytetään sellulaarista kapselointilaitetta.

NIT-soluja kasvatetaan menetelmän mukaan, joka on kuvattu julkaisussa Hamaquichi, K. et al., Diabetes 40 : 842 (1991)]. Valmistetaan PAN/PVC-kapselointilaitteet (0,5 cm pituus x 600 μm sisähalkaisija), jotka sisältävät NIT-soluja ja suljetaan tiiviisti kummastakin päästä, kuten on kuvattu

US-patentissa 4 892 538 (Aebischer). Näistä täytetyistä kapseleista vapautunut GABA määritetään selvittämällä GABA oftaldehydi/2-merkaptoetanolin avulla ja havaitsemalla elektrokemiallisesti eluoinnin jälkeen HPLC:stä.

Kapseloitujen NIT-solujen implantaatio johtaa poimiskäyttäytymisen palautumiseen samoin kuin esimerkissä 2.

Esimerkki 4

Epileptogeenisten oireiden lievittäminen GEPr-hiirellä

GEPr-hiiret reagoivat ääni- ja valoärsykkeisiin taudinkohtausaktiivisuudella. Peruskäytöksen taso määritetään taudinkohtauksen alkamisen osalta vasteena valolle ja äänelle. Sitten hiiriin implantoidaan stereotikatiivisesti GABA:a vapauttavat polymeerisauvat, jotka on valmistettu kuten esimerkissä 1. Sauvat implantoidaan inferior colliculukseen. Sitten hiiristä testataan taudinkohtausaktiivisuuden lievittyminen vasteena ärsykkeille.

Patenttivaatimukset

1. Staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että se kykenee vapauttamaan vähintään yhtä yhdistettä, joka toimii kohdehermosolun neuraalisen aktiivisuuden inhiboimiseksi tarkoituksena vähentää epänormaalisti yliaktiivista ulostuloa ulostulohermosolusta hermoradalla, jolloin ulostulohermosolu sijaitsee postsynaptisesti kohdehermosoluun nähden.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että staattinen laite sisältää eläviä soluja, jotka erittävät vähintään yhtä yhdistettä.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 2 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että kohdehermosolu on suorassa synaptisessa yhteydessä ulostulohermosolun kanssa.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 2 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että kohdehermosolu on suorassa synaptisessa yhteydessä välihermosolun kanssa, jolloin välihermosolu välittää hermosignaalin ulostulohermosoluun.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että kohdehermosolu sijaitsee tyvitumakkeessa tai aivokuoressa.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että ulostulohermosolu sijaitsee tyvitumakkeessa tai aivokuoressa.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että kohdehermosolu erittää glutamaattia.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että kohdehermosolu sisältää vähintään yhden GABA-reseptorin.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu käytettäväksi Huntingtonin taudin hoidossa.

10. Patenttivaatimuksen 2 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että elävät solut käsittävät GABA:a

vapauttavat solut, joista erittyy vähintään yksi yhdiste.

11. Patenttivaatimuksen 2 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että elävät solut käsittävät NIT- tai RIN-solut, joista erittyy vähintään yksi yhdiste.

12. Patenttivaatimuksen 2 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että elävät solut käsittävät solut, jotka on muokattu geneettisesti vapauttamaan inhiboivaa neuropeptidiä.

13. Patenttivaatimuksen 2 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että elävät solut käsittävät solut, jotka sisältyvät vähintään yhteen kapseliin, jolla on puoliläpäisevä seinä.

14. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 13 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että vähintään yksi yhdiste käsittää GABA:n, GABA-agonistit, GABA-tehostajat, aktiopotentiaalin salpaajat, jännitteestä riippuvaiset kalsiumkanavan salpaajat, glutamaattiantagonistit, fenytoiinin, karbametsepiinin, tetrodotoksiinin, saksitoksiinin tai konotoksiinin.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että hermosolu vastaanottaa funktionaalisen presynaptisen syötön.

16. Patenttivaatimuksen 2 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että solut ovat NIT-soluja, RIN-soluja, saarekkeesta johdettuja soluja ja munajohtimesta johdettuja soluja.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen staattinen laite, t u n n e t t u siitä, että vähintään yksi yhdiste on omega-konotoksiini.

18. Staattisen laitteen käyttö, jolloin mainittu laite kykenee vapauttamaan vähintään yhtä yhdistettä, joka toimii neuraalisen aktiivisuuden inhiboimiseksi kohdehermosolussa, lääkkeen valmistuksessa yliaktiivisen ulostulohermosolun hoitamiseksi, joka sijaitsee post-synaptisesti kohdehermosoluun nähden, jonka viereen lääke annetaan.

19. Staattisen laitteen käyttö, jolloin mainittu lai-

te kykenee vapauttamaan vähintään yhtä yhdistettä, joka toimii neuraalisen aktiivisuuden inhiboimiseksi kohdehermosolussa, lääkkeen valmistuksessa parkinsonismin liikehäiriöiden hoitamiseksi.

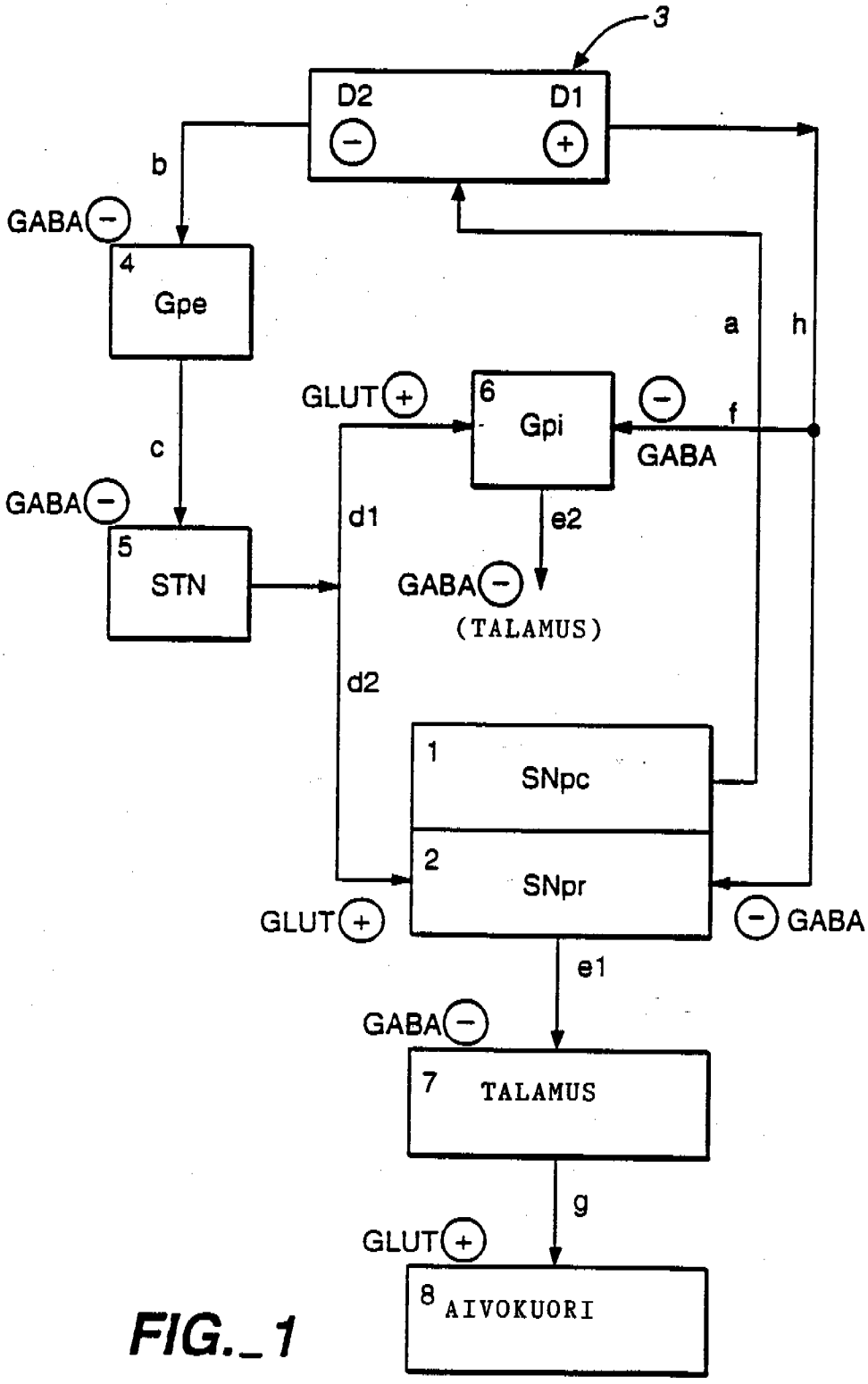
3
D2
D1
b
GABA
4
Gpe
a
h
GLUT
6
Gpi
f
GABA
c
GABA
d1
e2
5
STN
GABA
(TALAMUS)
d2
1
SNpc
2
SNpr
GLUT
GABA
e1
GABA
7
TALAMUS
g
GLUT
8
AIVOKUORI

FIG._1

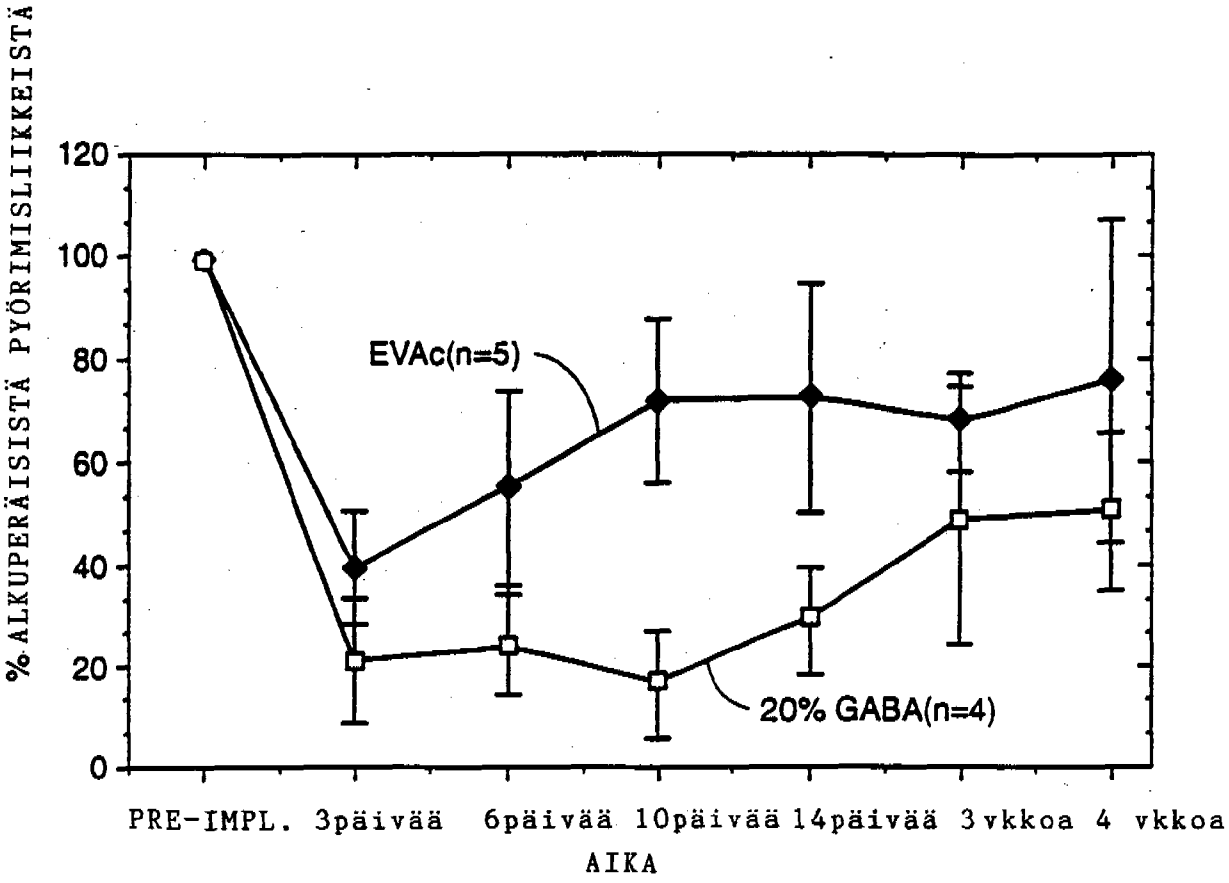
% ALKUPERÄISISTÄ PYÖRIMISLIIKKEISTÄ
120
100
80
60
40
20
0
EVAc(n=5)
20% GABA(n=4)
PRE-IMPL.
3päivää
6päivää
10päivää
14päivää
3vkkoa
4 vkkoa
AIKA

FIG._2

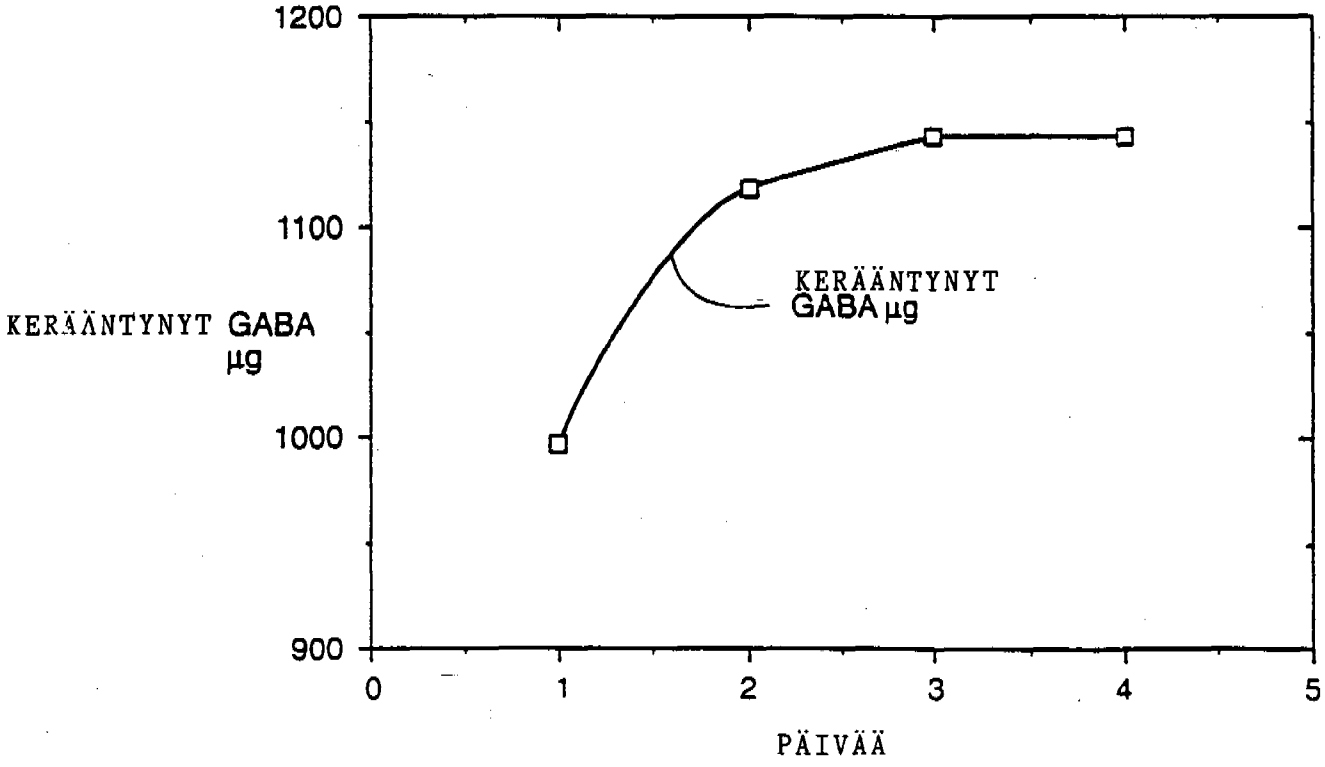
KERÄÄNTYNYT GABA µg
1200
1100
1000
900
KERÄÄNTYNYT GABA µg
0
1
2
3
4
5
PÄIVÄÄ

FIG._3

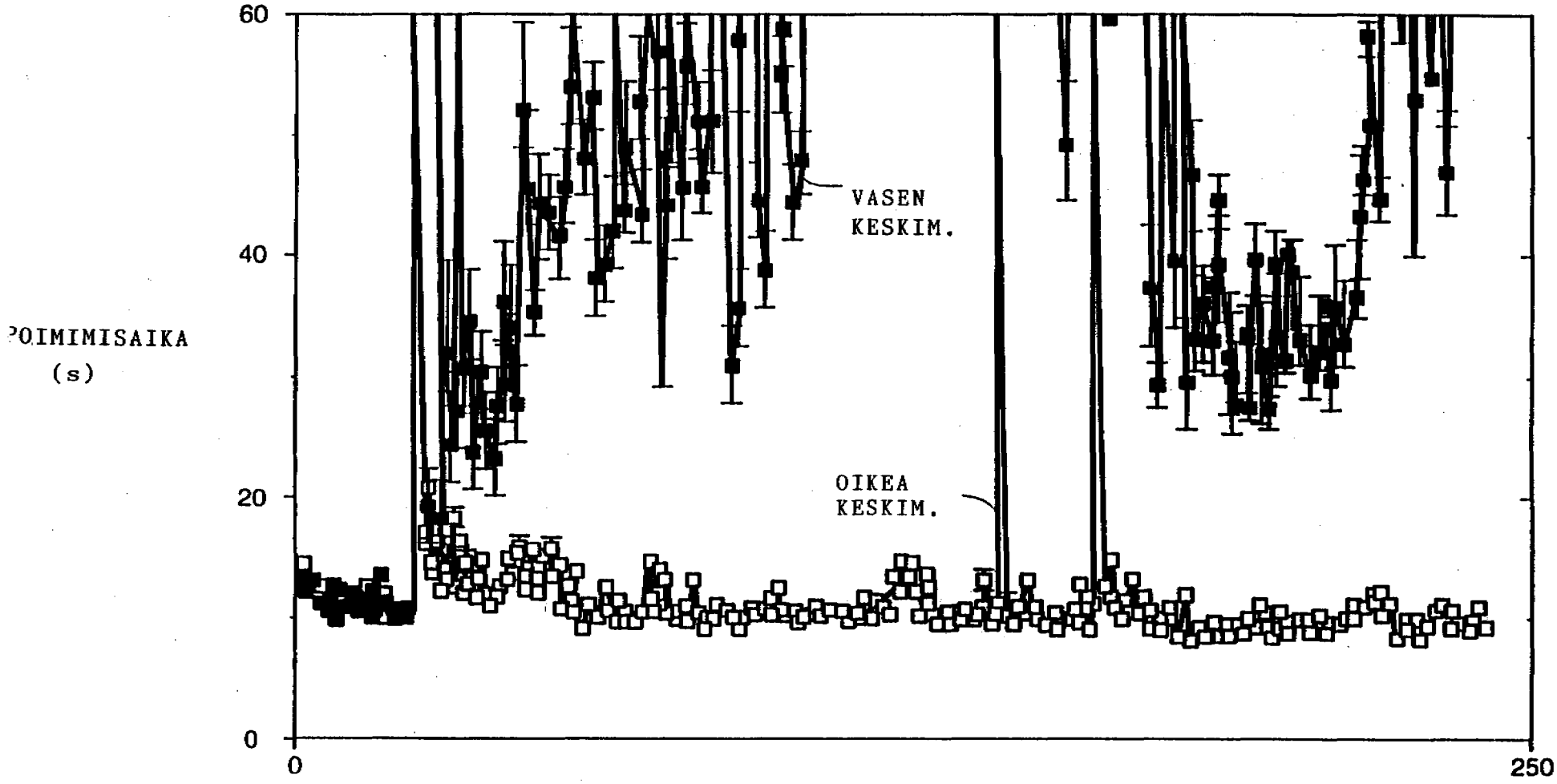

FIG._4