(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-551604
(P2022-551604A)
(43)公表日　令和4年12月12日(2022.12.12)

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
A61N 1/36 (2006.01)	A61N 1/36	4C053

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全56頁）

(21)出願番号　特願2022-520538(P2022-520538)
(86)(22)出願日　令和2年10月2日(2020.10.2)
(85)翻訳文提出日　令和4年5月25日(2022.5.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/054006
(87)国際公開番号　WO2021/067751
(87)国際公開日　令和3年4月8日(2021.4.8)
(31)優先権主張番号　62/910,241
(32)優先日　令和1年10月3日(2019.10.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/706,525
(32)優先日　令和2年8月22日(2020.8.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　519242713
ノクトリックス ヘルス インコーポレイテッド
ＮＯＣＴＲＩＸ ＨＥＡＬＴＨ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 ９４１０３ カリフォルニア州 サンフランシスコ ブラナン ストリート ７２４
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田 誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田 博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田 淳
(72)発明者　チャールズワース、ジョナサン デイビッド
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　むずむず脚症候群のための末梢神経刺激

(57)【要約】
高周波パルス状電気刺激療法信号を腓骨神経またはその分岐に印加することによる高周波刺激を使用して、むずむず脚症候群（ＲＬＳ）および周期性四肢運動障害（ＰＬＭＤ）の症状を有する患者を治療するためのシステムおよび方法であり、この場合、療法信号は、腓骨神経またはその分岐によって刺激された筋肉の運動閾値を上回る。神経刺激に対する表面ＥＭＧ（ｓＥＭＧ）応答を使用して、神経刺激に対する患者応答性を評価するか、または神経刺激有効性を評価して、例えば、様々な神経刺激パラメータ設定を比較し、そのような設定間で選択して、１つ以上の目標の間で対処またはバランスを取ることができる。このｓＥＭＧ応答は、安静時、または筋肉活性化中に筋肉を用いて取得され得る。

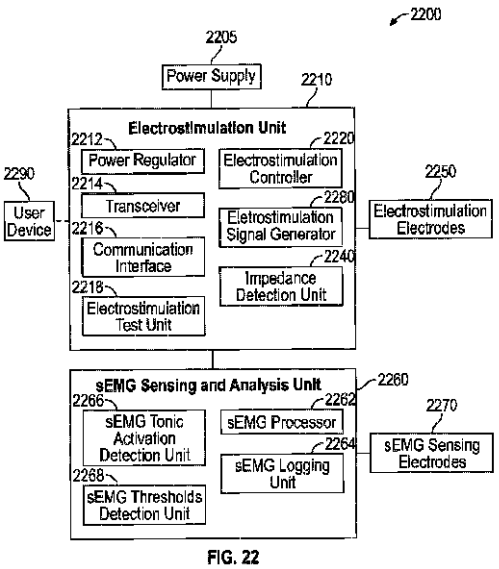


FIG. 22

【特許請求の範囲】
【請求項１】
印加された高周波電気刺激を使用して、むずむず脚症候群（ＲＬＳ）および周期性四肢運動障害（ＰＬＭＤ）のうちの少なくとも一方と関連する１つ以上の症状を有する患者を治療するためのシステムであって、前記システムが、
腓骨神経またはその分岐の近くの第１の外部標的身体位置に配置するために構成された少なくとも１つの電気刺激電極と、
第１の高周波パルス状電気刺激信号を前記腓骨神経またはその分岐に生成および印加するための前記少なくとも１つの電気刺激電極に結合された外部非植え込み型電気刺激ユニットであって、前記信号が、前記腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉内で、緊張性ｓＥＭＧ活動を生成するか、または相動性ｓＥＭＧ活動を変調する５００Ｈｚ～１５，０００Ｈｚの範囲の周波数を含む、外部非植え込み型電気刺激ユニットと、を備える、システム。
【請求項２】
前記第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータ設定が、観察された表面筋電図（ｓＥＭＧ）信号に少なくとも部分的に基づいて指定されている、請求項１に記載のシステム。
【請求項３】
第１の高周波パルス状電気刺激信号の前記少なくとも１つのパラメータ設定が、患者フィードバックに少なくとも部分的に基づいて、疼痛閾値または散漫閾値のうちの少なくとも一方よりも小さくなるように指定されている、請求項１または２に記載のシステム。
【請求項４】
前記第１の高周波パルス状電気刺激信号の前記少なくとも１つのパラメータ設定は、前記患者が覚醒中であるかもしくは睡眠中であるかのうちの一方であるか、またはそのように予想されるかどうかの時間帯または他の指示に基づいて、異なって指定されることが可能であるように構成されている、請求項１～３のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項５】
前記観察されたｓＥＭＧ信号が、前記第１の高周波パルス状電気刺激信号が送達された同じ患者の前記腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉からのものである、請求項１～４のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項６】
前記電気刺激ユニットは、前記第１の高周波パルス状電気刺激信号が前記同じ患者からの観察されたｓＥＭＧ信号内に緊張性ｓＥＭＧ活動を生成するかどうか、もしくは生成する程度を判定するように構成されたコントローラ回路を含むか、または前記コントローラ回路に結合されている、請求項１～５のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項７】
前記電気刺激ユニットが、前記第１の高周波パルス状電気刺激信号の前記少なくとも１つのパラメータの異なる設定にそれぞれ対応するｓＥＭＧ活動の指示を格納するように構成されているコントローラ回路を含むか、または前記コントローラ回路に結合されている、請求項１～６のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項８】
前記電気刺激ユニットが、異なる設定におけるｓＥＭＧ活動の比較に基づいて、前記第１の高周波パルス状電気刺激信号の前記少なくとも１つのパラメータ設定を選択するように構成されているコントローラ回路を含むか、または前記コントローラ回路に結合されている、請求項１～７のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項９】
前記電気刺激ユニットが、前記第１の高周波パルス状電気刺激信号を前記患者に提供することなく取得されたベースラインｓＥＭＧ活動の指示を記録するように構成されているコントローラ回路を含むか、または前記コントローラ回路に結合されている、請求項１～８のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項１０】
前記コントローラ回路が、前記第１の高周波パルス状電気刺激信号に応答して、前記ベースラインｓＥＭＧ活動からの、前記患者における観察されたｓＥＭＧ活動の変化に少なくとも部分的に基づいて、前記患者の神経刺激応答性を特徴付けるように構成されている、請求項９に記載のシステム。
【請求項１１】
前記コントローラ回路が、前記第１の高周波パルス状電気刺激信号の１つ以上のパラメータ設定を使用して判定された、緊張性運動活性化閾値、散漫閾値、または疼痛閾値のうちの少なくとも１つに少なくとも部分的に基づいて、前記神経刺激応答性を特徴付けるように構成されている、請求項９または１０に記載のシステム。
【請求項１２】
前記電気刺激ユニットが、前記腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉内に緊張性ｓＥＭＧ活動を生成する５００Ｈｚ～１５，０００Ｈｚの範囲の周波数を含む第１の高周波パルス状電気刺激信号を生成し、かつ前記第１の高周波パルス状電気刺激信号を前記腓骨神経またはその分岐に印加するための前記少なくとも１つの電気刺激電極に結合されている、請求項１～１１のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項１３】
前記第１の高周波パルス状電気刺激信号が前記少なくとも１つの電気刺激電極によって送達される、同じ患者の前記腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉に関連して配置されるように構成された少なくとも１つのｓＥＭＧ信号電極をさらに備える、請求項１～１２のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項１４】
前記少なくとも１つの電気刺激電極が、腓骨神経またはその分岐の近くの第１の外部標的身体位置に配置可能であり、
右腓骨神経またはその分岐の近くの、前記患者の右脚上の第１の外部標的身体位置に配置するために構成された少なくとも１つの第１の電気刺激電極と、
左腓骨神経またはその分岐の近くの、前記患者の左脚上の第２の外部標的身体位置に配置するために構成された少なくとも１つの第２の電気刺激電極と、を備え、
前記電気刺激ユニットが、前記右腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉内の緊張性表面筋電図（ｓＥＭＧ）活動を生成または変調するように、前記少なくとも１つの第１の電気刺激電極を使用して、前記右腓骨神経またはその分岐に送達するための前記第１の高周波パルス状電気刺激信号を生成させ、かつ前記左腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉内の緊張性表面筋電図（ｓＥＭＧ）活動を生成または変調するように、前記少なくとも１つの第２の電気刺激電極を使用して、前記左腓骨神経またはその分岐に送達するための第２の高周波パルス状電気刺激信号を生成させる、請求項１～１３のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項１５】
前記電気刺激ユニットが、標的エネルギーレベルに向かってエネルギーレベルを増加させるランプ方式で、前記第１の高周波パルス状電気刺激信号のパルスを繰り返し送達するように構成されている、請求項１～１４のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項１６】
複数の電極の配列を備えており、前記電気刺激ユニットが、前記複数の電極のうちの異なる電極を介して前記患者に送達された試験電気刺激信号に応答して、観察されたｓＥＭＧ活動に少なくとも部分的に基づいて、前記複数の電極から１つ以上の電極を選択することと、前記選択された１つ以上の電極を使用して、治療用の電気刺激信号を前記患者に印加することと、を行うように構成されているコントローラ回路を含むか、または前記コントローラ回路に結合されている、請求項１～１５のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項１７】
前記電気刺激ユニットが、前記腓骨神経によって刺激された前記少なくとも１つの筋肉の筋肉活性化とともに、観察されたｓＥＭＧ信号内の相動性ｓＥＭＧ活動の変調に少なく

とも部分的に基づいて、前記第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータ設定を指定するために構成されたコントローラ回路を含むか、または前記コントローラ回路に結合されている、請求項１～１１、および１３～１６のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項１８】

前記電気刺激ユニットが、同じ少なくとも１つの電気刺激電極を使用して、前記第１の高周波パルス状電気刺激信号を前記患者に送達すること、および前記患者から敏感なｓＥＭＧ信号を検出することの両方のための前記少なくとも１つの電気刺激電極に結合されている、請求項１～１７のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項１９】

印加された高周波電気刺激を使用して、むずむず脚症候群（ＲＬＳ）および周期性四肢運動障害（ＰＬＭＤ）のうちの少なくとも一方と関連する１つ以上の症状を有する患者を治療する方法であって、前記方法が、

腓骨神経またはその分岐の近くの第１の外部標的身体位置に、５００Ｈｚ～１５，０００Ｈｚの範囲の周波数を含む、複数のパラメータによって画定された第１の高周波パルス状電気刺激信号を送達することと、

前記送達された第１の高周波パルス状電気刺激信号を使用して、前記腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉の緊張性ｓＥＭＧ活動を生成するか、または相動性ｓＥＭＧ活動を変調することと、を含む、方法。

【請求項２０】

観察された表面筋電図（ｓＥＭＧ）信号に少なくとも部分的に基づいて、前記第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータ設定を確立または調整することを含む、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】

第１の高周波パルス状電気刺激信号の前記少なくとも１つのパラメータ設定が、患者フィードバックに少なくとも部分的に基づいて、疼痛閾値または散漫閾値のうちの少なくとも一方よりも小さくなるように指定されている、請求項１９または２０に記載の方法。

【請求項２２】

前記第１の高周波パルス状電気刺激信号の前記少なくとも１つのパラメータ設定は、前記患者が覚醒中であるかもしくは睡眠中であるかのうちの一方であるか、またはそのように予想されるかどうかの時間帯または他の指示に基づいて、異なって指定可能である、請求項１９～２１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２３】

観察されたｓＥＭＧ信号は、前記第１の高周波パルス状電気刺激信号が送達される同じ患者の前記腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉から取得される、請求項１９～２２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２４】

複数の異なる高周波パルス状電気刺激試験信号に応答して生成されたｓＥＭＧ活動の比較に基づいて、前記第１の高周波パルス状電気刺激信号の前記少なくとも１つのパラメータ設定を選択することを含む、請求項１９～２３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２５】

前記第１の高周波パルス状電気刺激信号に応答して、ベースラインｓＥＭＧ活動からの、前記患者における観察されたｓＥＭＧ活動の変化に少なくとも部分的に基づいて、前記患者の神経刺激応答性を特徴付けることを含む、請求項１９～２４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２６】

複数の異なる高周波パルス状電気刺激試験信号を使用して判定された、緊張性運動活性化閾値、散漫閾値、または疼痛閾値のうちの少なくとも１つに少なくとも部分的に基づいて、前記患者の前記神経刺激応答性を特徴付けることを含む、請求項１９～２５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２７】
前記患者の両方の脚を両側的に電気刺激することを含む、請求項１９～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
複数の電極の配列から、前記複数の電極のうちの異なる電極を介して前記患者に送達された試験電気刺激信号に応答して、観察されたｓＥＭＧ活動に少なくとも部分的に基づいて、１つ以上の電極を選択することと、前記選択された１つ以上の電極を使用して、治療用の電気刺激信号を前記患者に印加することと、を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
前記腓骨神経によって刺激された前記少なくとも１つの筋肉の筋肉活性化とともに、観察されたｓＥＭＧ信号内の相動性ｓＥＭＧ活動の変調に少なくとも部分的に基づいて、前記第１の高周波パルス状電気刺激信号の前記少なくとも１つのパラメータ設定を指定することを含む、請求項１９に記載の方法。
【請求項３０】
印加された高周波電気刺激を使用して、むずむず脚症候群（ＲＬＳ）および周期性四肢運動障害（ＰＬＭＤ）のうちの少なくとも一方と関連する１つ以上の症状を有する患者の神経刺激応答性を特徴付ける方法であって、前記方法が、
前記腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉内の緊張性ｓＥＭＧ活動を生成または変調するために、腓骨神経またはその分岐の近くの第１の外部標的身体位置に、５００Ｈｚ～１５，０００Ｈｚの範囲の周波数を含む、第１の高周波パルス状電気刺激信号を送達することと、
前記送達された第１の高周波パルス状電気刺激信号に応答して、（１）前記ベースラインｓＥＭＧ活動からの、前記患者における観察されたｓＥＭＧ活動の変化に少なくとも部分的に基づいて、前記患者の神経刺激応答性を特徴付けることと、を含む、方法。
【請求項３１】
前記第１の高周波パルス状電気刺激信号の１つ以上のパラメータ設定を使用して判定された、緊張性運動活性化閾値、散漫閾値、または疼痛閾値のうちの少なくとも１つに少なくとも部分的に基づいて、前記患者の前記神経刺激応答性を特徴付けることをさらに含む、請求項３０に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
優先権の主張
本出願は、（１）２０１９年１０月３日に出願された、ＰＥＲＳＯＮＡＬＩＺＥＤ ＳＣＲＥＥＮＩＮＧ ＯＲ ＴＵＮＩＮＧ ＦＯＲ ＮＥＵＲＯＳＴＩＭＵＬＡＴＩＯＮと題する、Ｃｈａｒｌｅｓｗｏｒｔｈらの米国仮出願第６２／９１０，２４１号、および（２）２０２０年８月２２日に出願された、ＳＹＳＴＥＭＳ ＡＮＤ ＭＥＴＨＯＤＳ ＦＯＲ ＰＥＲＩＰＨＥＲＡＬ ＮＥＲＶＥ ＳＴＩＭＵＬＡＴＩＯＮ ＦＯＲ ＴＲＥＡＴＭＥＮＴ ＯＦ ＲＥＳＴＬＥＳＳ ＬＥＧＳ ＳＹＮＤＲＯＭＥと題する、Ｃｈａｒｌｅｓｗｏｒｔｈらの米国仮出願第６２／７０６，５２５号の優先権の利益を主張し、それらの各々は、参照によりこれによって本明細書に組み込まれる。
【０００２】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１８年１月５日に出願されたＰＣＴ／ＵＳ２０１８／０１２６３１の継続出願であった、２０１９年７月９日に発行された米国特許第１０，３４２，９７７号の関連出願であり、２０１７年１月５日に出願された米国仮出願第６２／４４２，７９８号、および２０１９年８月３１日に出願された同第６２／５５２，６９０号の優先権の利益を主張する。本出願はまた、２０１９年１０月３日に出願された米国仮出願第６２／９１０，２４１号、および２０２０年４月２７日に出願された同第６３／０１６，０５２号の

関連出願でもある。上記の出願のすべては、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０００３】

本開示は、神経刺激に関し、より詳細には、むずむず脚症候群（Ｒｅｓｔｌｅｓｓ Ｌｅｇｓ Ｓｙｎｄｒｏｍｅ、ＲＬＳ）および周期性脚運動障害（Ｐｅｒｉｏｄｉｃ Ｌｅｇ Ｍｏｖｅｍｅｎｔ Ｄｉｓｏｒｄｅｒ、ＰＬＭＤ）を含むが、これらに限定されない神経障害を有する患者を識別、診断、および治療するためのシステムおよび方法に関する。本文書はまた、例えば、１つ以上の神経の過剰興奮性、または１つ以上の関連症状に対処するために、神経刺激のための個別化されたスクリーニングまたは調整にも関する。

【背景技術】

【０００４】

電気神経刺激は、慢性疼痛もしくは急性疼痛、てんかん、うつ病、膀胱障害、または炎症性障害などの１つ以上の病態を治療するために使用することができる。標的神経を活性化する際、特に刺激信号が経皮的に送達される場合（例えば、皮膚の内部または下にある神経標的までの皮膚に外部から印加される場合）、および所望の効果を達成するために特定の神経線維を採用する際に、電気神経刺激信号の有効性において、大きなばらつきがあり得る。したがって、安全性および信頼性のある神経の採用を確立することは、困難であり得、特定の障害の治療は、活性化される神経の種類（例えば、中枢神経系または末梢神経系を伴う）、機能（例えば、運動または感覚）、および特定の線維（例えば、Ａ－α、Ａ－β、Ａ－λ、Ｂ、またはＣ線維）に依存し得る。

【０００５】

ある特定の神経学的障害は、生活の質および／または脳におけるそのような神経活動の処理を乱し得る感覚または他の末梢神経線維の過剰活動が原因であり得る。むずむず脚症候群（ＲＬＳ）および周期性脚運動障害（ＰＬＭＤ）は、ヒト患者の睡眠に重大な影響を及ぼし得る２つのそのような神経学的病態である。ＲＬＳ（ウィリスエクボム病（Ｗｉｌｌｉｓ－Ｅｋｂｏｍ Ｄｉｓｅａｓｅ、ＷＥＤ）とも呼ばれることがある）患者は、その患者の下肢（脚）に不快なチクチクする感覚を経験する場合があり、上肢（腕）ではあまり頻繁に経験しない。ＲＬＳは、患部の四肢を動かすのに制御不能な衝動によって特徴付けられる。このような感覚は、多くの場合、四肢を自発的に動かすことによって一時的に軽減することができるが、そのようにすることは、ＲＬＳ患者が眠ることができることを妨げる可能性がある。ＰＬＭＤ患者は、睡眠期間中に下肢の衝動的な動きを経験する場合があり、その動きは、ＰＬＭＤ患者を目覚めさせる原因となり得る。

【０００６】

中程度から重度のＲＬＳは、衰弱性睡眠障害である可能性がある。多くのＲＬＳ患者は、主要なＲＬＳ薬物療法に対して治りにくくなっており、代替療法は未だにほとんどない。一次ＲＬＳと診断された患者（例えば、糖尿病、神経障害などのいくつかの他の一次共存症に対する二次共存性ではない）の場合、第１の治療ラインは、行動変化、睡眠変化、または運動のうちの１つ以上を含み得る。第２の治療のラインは、ドーパミン療法もしくは鉄濃度管理、またはその両方を含み得る。ドーパミン療法は、薬剤の耐性（促進性と呼ばれる）につながることが多く、その結果、ＲＬＳ患者は、投薬量を経時的に増やさなければならない。最も高い安全な投薬量の下であっても、ドーパミン療法の有効性は、著しく低下する。第３の治療ラインは、抗けいれん薬、適応外オピオイド、またはベンゾジアゼピンのうちの１つ以上を含み得る。ＲＬＳ患者の現在の治療の一部である場合が多い薬物療法は、重大な副作用を有し得、その副作用には、次第に悪化するＲＬＳ症状が含まれ得る。疼痛のための脊髄刺激（ＳＣＳ）療法を植え込んだ患者のＲＬＳ症状が改善したという症例が報告されている。しかしながら、植え込み型医療機器の使用は、患者の健康に重大なリスクを加えることが示され、実績がなく、かつ非常に費用がかかり、したがって、標準的な治療の一部ではない。したがって、薬物療法および医療移植の代替方法としての、リスクの低い医療機器治療において、患者および臨床医にとって重要な関心がある。

【発明の概要】

【０００７】
以下に、１つ以上の例の簡略化された概要を示して、そのような例の基本的な理解を提供する。この概要は、検討されたすべての例の広範囲にわたる全体像ではなく、すべての例のキー要素または不可欠な要素を識別することも、または任意もしくはすべての例の範囲を描写することも意図されていない。その目的は、以下に示されるより詳細な説明への前振りとして、簡略化された形式で１つ以上の例のいくつかの概念を提示することである。

【０００８】
一実施形態では、本技術は、印加された高周波電気刺激を使用して、むずむず脚症候群（ＲＬＳ）および周期性四肢運動障害（ＰＬＭＤ）のうちの少なくとも一方と関連する１つ以上の症状を有する患者を治療する方法を含むことができ、この方法は、少なくとも１つの第１の電気刺激電極を、腓骨神経またはその分岐に近接する患者の少なくとも第１の外部標的身体位置に結合することと、少なくとも１つの第１の電気刺激電極を使用して、第１の高周波パルス状電気刺激療法信号を、少なくとも第１の外部標的身体位置に送達することと、を含み、電気刺激療法信号のパルスは、少なくとも５００～１０，０００Ｈｚの周波数、および５～５０ｍＡの電流を含む複数のパラメータによって画定されており、その電気刺激療法信号は、腓骨神経または分岐によって刺激された少なくとも１つの筋肉の緊張性運動閾値を上回り、かつ疼痛閾値を下回る。

【０００９】
一実施形態では、本技術は、非侵襲性末梢神経刺激療法のための刺激パラメータを決定する方法を含むことができ、その非侵襲性末梢神経刺激療法は、少なくとも１つの第１の電気刺激電極を、腓骨神経またはその分岐に近接する患者の第１の外部標的身体位置に結合することと、少なくとも１つの第１のＥＭＧ感知電極を、腓骨神経またはその分岐によって刺激された筋肉に近接する患者の皮膚に結合することと、高周波パルス状電気刺激試験信号を腓骨神経またはその分岐に送達することであって、その電気刺激試験信号のパルスは、少なくとも５００～１０，０００Ｈｚの周波数、および０～５０ｍＡの電流を含む複数のパラメータによって画定されている、送達することと、電気刺激試験信号に応答して、腓骨神経またはその分岐によって刺激された筋肉のＥＭＧ活動を感知することと、感知されたＥＭＧ活動に基づいて、電気刺激試験信号が筋肉の緊張性運動閾値を上回り、かつ患者の疼痛閾値を下回るか否かを判定することと、高周波パルス状電気刺激試験信号を腓骨神経またはその分岐に送達するステップ、筋肉のＥＭＧ活動を感知するステップ、ならびに電気刺激試験信号が緊張性運動閾値を上回り、かつ疼痛閾値を下回るかどうかを判定するステップであって、電気刺激試験信号を送達することのそれぞれの繰り返しの電気刺激療法のパルスは、直前の電気刺激試験信号とは異なる周波数および異なる電流のうちの少なくとも１つを有する、判定するステップ、を繰り返すことと、高周波パルス状電気刺激療法信号として、緊張性運動閾値を上回り、かつ疼痛閾値を下回る電気刺激試験信号のうちの１つを選択することと、を含む。

【００１０】
一実施形態では、本技術は、非侵襲性末梢神経刺激療法のための１つ以上の患者閾値を判定する方法を含み得、この方法は、少なくとも１つの第１の電気刺激電極を、腓骨神経またはその分岐に近接する患者の第１の外部標的身体位置に結合させることと、少なくとも１つの第１のＥＭＧ感知電極を、腓骨神経またはその分岐によって刺激された筋肉に近接する患者の皮膚に結合させることと、高周波パルス状電気刺激試験信号を、腓骨神経またはその分岐に送達することであって、電気刺激試験信号のパルスは、少なくとも５００～１０，０００Ｈｚの周波数、および０～５０ｍＡの電流を含む複数のパラメータによって画定されている、送達することと、電気刺激試験信号に応答して、腓骨神経またはその分岐によって刺激された筋肉のＥＭＧ活動を感知することと、感知されたＥＭＧ活動に基づいて、電気刺激試験信号が筋肉の緊張性運動閾値を上回り、かつ患者の疼痛閾値を下回るかどうかを判定することと、患者フィードバックに基づいて、電気刺激試験信号が感覚閾値、散漫閾値、耐容性閾値、または疼痛閾値のうちの１つ以上を上回るか否かを判定す

ることと、高周波パルス状電気刺激試験信号を腓骨神経またはその分岐に送達するステップ、筋肉のＥＭＧ活動を感知するステップ、電気刺激試験信号が緊張性運動閾値を上回り、かつ疼痛閾値を下回るかどうかを判定するステップ、ならびに電気刺激試験信号が患者フィードバックに基づいて、感覚閾値、散漫閾値、耐容性閾値、および疼痛閾値のうちの１つ以上を上回るか否かを判定するステップを繰り返すことであって、電気刺激試験信号を送達するそれぞれの繰り返しのための電気刺激療法のパルスは、直前の電気刺激試験信号とは異なる周波数および異なる電流のうちの少なくとも一方を有する、繰り返すことと、緊張性運動閾値、ならびにセンサ閾値、散漫閾値、耐容性閾値、および疼痛閾値のうちの少なくとも１つを識別することと、その識別された閾値を記録すること、腓骨神経またはその分岐に印加するための高周波パルス状電気刺激試験信号のうちの少なくとも１つを選択すること、および以前に判定された閾値からその識別された閾値のうちの少なくとも１つにおける変化を識別すること、から選択された、さらなるアクションを実行することと、を含む。

【００１１】

追加の概要を要約および提供するために、本発明者らは、とりわけ、当該表面ＥＭＧを識別し、電気刺激された刺激神経に付いている筋肉から記録して、非侵襲性電気神経刺激的な刺激が生成しているかどうか（または「予測器フィードバック信号」、もしくはその刺激が生成することになるかどうかについての他の予測インジケータ）に関する情報を提供し得るなどの良好な「フィードバック信号」または他の指示を所望の効果に提供した。さらに、そのような表面ＥＭＧ活動は、被験者が任意の刺激があるという感触を報告した以前であっても、すなわち、その刺激が半感覚的である間であっても、観察および記録することができる。さらに、異なる患者を観察して、１つ以上の電気刺激パラメータ（例えば、周波数、パルス幅など）の異なる組み合わせに応答して、表面ＥＭＧ信号を提示することができ、その結果、そのパラメータの組み合わせは、特定の患者における観察された表面ＥＭＧ活性化応答を増大させまたは最大化することに役立つという意味で、確立または調整することができる。

【００１２】

この表面ＥＭＧ信号情報は、１つ以上の方法で収集および使用することができる。例えば、１つ以上の電気刺激パラメータ（例えば、周波数、パルス幅など）は、変化させることができ、その結果として得られた表面ＥＭＧ信号を観察および使用して、例えば、指定された目標に最もよく合致する１つ以上の電気刺激設定または１つ以上の電気刺激波形を選択することができ、例えば、当該特定の被験者に対して最も多くの表面ＥＭＧ活性化を生成しながら、最も少ない電気刺激電力消費（例えば、熱を低減し、バッテリー寿命を延ばすなど）がもたらされる。

【００１３】

別の例示的な例では、１つ以上の電気刺激パラメータ（例えば、周波数、パルス幅など）は、変化させることができ、その結果として得られた表面ＥＭＧ信号を観察および使用して、例えば、特定の日の時間帯に使用するための電気刺激波形を選択することができ、その時間帯は、夜間に対応する指定された期間中、例えば、被験者の示された散漫閾値を下回ったままで、夜間目標が電気刺激に対する表面ＥＭＧ活性化応答を最大化することができる間であり得る。別の例示的な例では、１つ以上の電気刺激パラメータ（例えば、周波数、パルス幅など）は、変化させることができ、その結果として得られた表面ＥＭＧ信号を観察および使用して、例えば、特定の昼間の時間帯に使用するための電気刺激波形を選択することができ、その時間帯は、例えば、その目標が被験者の疼痛または不快感閾値を下回ったままで（通常、患者の散漫閾値を上回る）、表面ＥＭＧ活性化応答を最大化することができる間であり得る。より具体的で、かつより一般的な例もまた、本文書で説明される。

【００１４】

上で説明されたように、電気神経刺激を使用して、慢性もしくは急性疼痛、膀胱障害、または炎症性障害などの１つ以上の病態を治療することができる。電気刺激の効果には、

特に、植え込み型電極を使用せず（皮膚を介して）経皮的に送達された場合、著しいばらつきがあり得る。これは、おそらく、経皮的な電気刺激の追加されたばらつきのせいであり、これは、例えば、患者の身体上のデバイスの位置決めもしくは配置、患者の皮膚などの生体電気インピーダンス、またはより高い電気刺激エネルギー強度などにおける電気刺激誘起錯感覚の、特定の患者の主観的な耐容性のうちの１つ以上に起因する可能性がある。一例として、経皮的な電気神経刺激（ＴＥＮＳ）の１つの評価としては、ＴＥＮＳに関する最近１０年間の研究では、疼痛を治療するために使用される場合に、ＴＥＮＳの有効性を示すことと、ＴＥＮＳの有効性を何ら示さないこととの間には、一貫性が欠如しており、かつばらつきがあることが見出された（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｐｍｃ／ａｒｔｉｃｌｅｓ／ＰＭＣ４１８６７４７／を参照）。

【００１５】

電気刺激の有効性におけるこの主観的なばらつきはまた、例えば、過活動膀胱（ＯＡＢ）を治療するための植え込み式仙骨神経刺激を受ける患者にも存在する場合がある。ＯＡＢなどの指示において、電気刺激治療有効性のばらつきは、患者が恒久的なＯＡＢ電気刺激の植え込みを受けることが適格であると思われる前に、例えば、最初の期間中に使用するために、例えば、仮のデバイスを使用して電気刺激の有効性を判断するために、患者に最初、仮の外部電気刺激デバイスを受けるように促すことによって対処することができる。同様の手順は、疼痛を治療するための植え込み式脊髄刺激（ＳＣＳ）デバイスを受けることが適格である患者に適用することができる。あるアプローチでは、電気刺激療法を行うための唯一の規格化された方法は、異なる患者間で使用される波形の同じ周波数およびパルス幅と同じ出力電流（Ｉ）または電圧（Ｖ）のいずれかを制御することによる方法である。しかしながら、このアプローチは、ある患者において治療の利点を示し得る電気刺激投与量レベルが別の患者において許容可能であるものから程遠い場合があるか、または、例えば、第３の患者において完全に無効であり得るという点で固有の困難さを示し得る。

【００１６】

機械論的には、電気刺激の目的は、１つ以上の神経線維を電気的に活性化して、例えば、所望の従属接続の神経応答を生成することができ、次いで、例えば、その結果として得られる治療効果を引き起こすことができることである。電気刺激療法の個別化に対する１つのアプローチとしては、その結果として得られる治療効果の存在または程度を評価するのに待機する必要がある可能性があり、これを行うには、数週間を必要とし得、かつ非常に主観的なものになり得る（例えば、慢性疼痛の場合）。電気刺激療法の個別化に対する別のアプローチとしては、神経応答を測定することがあり得、これは、数ミリ秒以内に行うことができ、その結果として得られる治療効果と比較して、より客観的に測定することができる。そのような測定された神経応答技術の迅速性を考えると、電気刺激の複数のモード（例えば、振幅、出力、周波数、パルス幅などを変化させる）は、一度の外来患者訪問内で試験することができ、それによって、電気刺激療法の迅速な個別化を可能にする。

【００１７】

個々人は、医療処置に対して対応を変えることができる。したがって、ケアの応答データ中心の個別化は、個々の患者の転帰を改善し、個々の、または全体的な治療費を削減する可能性を有する。薬学的療法と比較して、電気神経刺激療法は、このような電気刺激療法が必ずしも一体式ではないため、個別化からの恩恵を受けることについて特に大きな可能性を有する。逆に、神経刺激は、例えば、電気神経刺激のパラメータのうちの１つ以上をプログラム的に調整することによって、最適化または調整が可能である。そのような最適化へのいくつかのアプローチは、費用がかかり、かつ遅くなることがあり、例えば、患者がそのような治療効果を観察するのに十分長い期間にわたってその製品を使用した後に、最終的に意図された治療効果についての患者の主観的な応答に基づいて、高度に訓練された医療専門家による最適化を必要することがあり、例えば、数週間または数ヶ月の期間を必要とする場合がある。本発明者は、とりわけ、治療を迅速にまたはさらに自動的に調整または最適化することができる閉ループまたは同様のシステムが、時間および費用を節

約し、かつ個々の患者の治療転帰を改善することに関して非常に価値があることを認識した。さらに、このようなシステムを使用して、所与の療法から治療の利点を経験することになる「応答者」患者（と、それを経験しないことになる「非応答者」患者と）の間を迅速に予測および区別することができる。これは、さらには、臨床転帰を改善し、コストを削減し、臨床試験の成功率を向上させるのに役立ち得る。

【００１８】

より一体的な（非個別化された）療法の１つ以上のパラメータの確立、調整、または最適化を改善するのに役立ち得る１つのアプローチとしては、例えば、グループまたは集団もしくは亜集団内のすべての患者が刺激アプローチ１または刺激アプローチ２を受ける必要があるかどうかを判定することが含まれ得る。例えば、ＥＭＧ信号は、生体動物製剤を使用して観察することができ、例えば、ＤＣ電気刺激、続いてＡＣ電気刺激が、単独で送達されるＡＣ電気刺激よりも神経を良好にブロックすることができるかどうかを示すことができ、この情報を使用して、グループまたは集団もしくは亜集団内のすべての患者のための所望のアプローチを選択することができる。別のアプローチでは、１人以上のヒト被験者の、１つ以上の誘発された反射（例えば、屈筋応答、または場合によっては屈曲応答と呼ばれる）が、１人以上のヒト被験者の、測定された表面ＥＭＧ信号とともに使用されて、例えば、１つ以上の電気神経刺激パラメータに従って、特定のヒト被験者における、または電気刺激のヒト被験者のグループにおける相対的な有効性を識別するのに役立ち得る。例えば、そのようなアプローチを使用して、特定のヒト被験者、またはヒト被験者のグループのための電気神経刺激の様々な周波数を評価するのに役立つことができる。例示的なＲＬＳの使用ケースの文脈などにおける、屈曲応答を使用する例示的な例が、Ｒａｇｈｕｎａｔｈａｎによる米国特許第１０，３４２，９７７号に記載されており、これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれ、屈曲応答のその教示について含み、本文書に記載される表面ＥＭＧ信号技術との組み合わせで使用され得る。

【００１９】

これらのアプローチがより一体的な療法を改善するためのものとして期待され得るため、表面ＥＭＧ信号を使用しないアプローチは、患者内スクリーニング、または１つ以上の電気神経刺激パラメータの個別化にとって、いつも有用であるとは限らない場合がある。これは、例えば、（１）電気神経刺激信号からの干渉、（２）測定された屈曲応答の低振幅、（３）実際の神経標的からの屈曲応答の記録の距離（例えば、経皮的な応用における）、（４）屈曲応答の信号記録の複数のチャネルの必要性、（５）屈曲応答のランダムまたは相反する性質、ならびに（６）自動化の欠如、および、したがって、屈曲応答を解釈する広範な技能者訓練のための要件、などの１つ以上の要因に起因し得る。したがって、表面ＥＭＧデータを屈曲応答評価の代替または補足として使用する本技術は、例えば、患者スクリーニングのため、患者療法を確立もしくは調整するため、療法の有効性を評価するため、または本文書の他の部分でさらに説明されるような１つ以上の他の目的のために有用であり得る。

【図面の簡単な説明】

【００２０】

様々な記載例をよりよく理解するために、以下の図と併せて、以降にその説明を参照する必要があり、各図において、同様の参照数字は、各図全体にわたって対応する同様の部分を指す。

【図１】被験者の右脚に結合された、腓骨神経への電気刺激信号の印加によって、ＲＬＳまたはＰＬＭＤの１つ以上の症状を治療するためのシステムを示す。

【図２】被験者の左脚に結合された、腓骨神経への電気刺激信号の印加によって、ＲＬＳまたはＰＬＭＤの１つ以上の症状を治療するためのシステムを示す。

【図３】電気刺激信号を腓骨神経に送達するための電極パッチ、および電気刺激信号に対する誘発された応答を感知するための表面ＥＭＧ感知電極を示す。

【図４】患者に神経刺激療法を提供するための１つ以上の閾値および刺激パラメータを識別するための較正プロセスを示す。

【図５Ａ】複数の患者に対する電気刺激療法治療についての、ＮＰＮＳ療法対シャムの比較結果を示す。
【図５Ｂ】複数の患者に対する電気刺激療法治療についての、ＮＰＮＳ療法対シャムの比較結果を示す。
【図５Ｃ】複数の患者に対する電気刺激療法治療についての、ＮＰＮＳ療法対シャムの比較結果を示す。
【図６Ａ】ＲＬＳ症状を有する複数の患者についての、下肢不動化検査（Ｓｕｇｇｅｓｔｅｄ　Ｉｍｍｏｂｉｌｉｚａｔｉｏｎ　Ｔｅｓｔ、ＳＩＴ）中に印加されたＮＰＮＳ療法対シャム刺激の比較結果を示す。
【図６Ｂ】ＲＬＳ症状を有する複数の患者についての、下肢不動化検査（Ｓｕｇｇｅｓｔｅｄ　Ｉｍｍｏｂｉｌｉｚａｔｉｏｎ　Ｔｅｓｔ、ＳＩＴ）中に印加されたＮＰＮＳ療法対シャム刺激の比較結果を示す。
【図７】複数のＲＬＳ患者についての設定値強度（電流）対緊張性運動閾値のグラフである。
【図８Ａ】ＮＰＮＳ療法の有効性対緊張性運動閾値のグラフである。
【図８Ｂ】ＮＰＮＳ療法の有効性対散漫閾値のグラフである。
【図９】様々な電極配置位置についての、電気刺激試験信号に対する誘発されたｓＥＭＧ応答の説明図である。
【図１０Ａ】ＲＬＳの概念モデル、および脚の動きの役割の説明図である。
【図１０Ｂ】ＲＬＳの概念モデル、および脚の動きを回避するのに役立つ、腓骨神経の電気刺激の役割の説明図である。
【図１１】図１～９に示されたものとは異なる検査からの、５人の異なるヒト被験参加者の異なる電気神経刺激周波数に対するＥＭＧ振幅の、実験的に得られたグラフである。
【図１２】様々な電気刺激パラメータに応答して表面ＥＭＧ振幅の実験的に得られたグラフであり、ここでは、図１１に示された結果に対して考察された、すなわち、図１～９に示されたものとは異なる検査からの、同じ５人の調査参加者にわたって、５人の異なるヒト被検参加者の異なる電気神経刺激周波数を提供する。
【図１３】各参加者の表面ＥＭＧ運動活性化に到達するための電気神経刺激出力を例示する実験データを示す。
【図１４】様々な刺激パラメータ設定を試験し、表面ＥＭＧ応答をモニタリングするための技術の例を示す。
【図１５】いくつかの異なるパラメータ設定を有する、実行可能な電気神経刺激波形を示す。
【図１６】ＥＭＧモニタリング電極および電気神経刺激電極を含むことができる脚装着スリーブデバイスの例を示す。
【図１７】電気神経刺激電極グリッドの例示的な例を示す。
【図１８】開示された技術または方法のいくつかを実装または実行するのを助けるために使用することができるオンボード電子回路のアーキテクチャの例を示す。
【図１９】ＮＰＮＳ　ＯＮについての、筋肉活性化中のｓＥＭＧデータを、ＮＰＮＳ　ＯＦＦに対して比較している実験データを表す。
【図２０】ＮＰＮＳ　ＯＮについての、筋肉活性化中のｓＥＭＧデータを、ＮＰＮＳ　ＯＦＦに対して比較している実験データを表す。
【図２１】ＮＰＮＳ　ＯＮについての、筋肉活性化中のｓＥＭＧデータを、ＮＰＮＳ　ＯＦＦに対して比較している実験データを表す。
【図２２】本明細書に記載の技術のうちの１つ以上を実行するために使用することができるような、本システムの部分の例を示す。
【発明を実施するための形態】
【００２１】
本明細書で使用される場合、「感覚閾値」は、パルス状電気刺激信号がその電気刺激信号を受信する患者に知覚可能である最低刺激レベル（例えば、パルス電流、パルス幅、パ

ルス波形などのパルス状電気信号を画定する電気刺激パラメータの特定の組み合わせで表されるような）を指す。

【００２２】

「緊張性筋肉活性化」という用語は、持続的であり、かつ経時的に一貫しており、かつ周期的な脚の動き（例えば、１分間に１回を超える割合で生じる間代性または筋単収縮性運動）を誘発しない、等尺性筋肉収縮または同様の筋肉活性化を指す。活性化された筋肉の上方の患者の皮膚から感知される表面筋電図（ｓＥＭＧ）によって測定される場合、緊張活性化によって誘起されるｓＥＭＧ活動は、振幅に有意な短期間の変化がない状態で、ベースラインを超えて振幅が一貫して上昇することによって特徴付けられる。筋肉緊張の増加は、患者または観察者にとって目立ってもよい（または目立たなくてもよい）が、目立った急速な動きまたは筋単収縮性反射は存在しない。

【００２３】

「相動性筋肉活性化」という用語は、患者または観察者にとって目立ち、かつ少なくとも１分に１回生じる周期的な脚の動きを誘発する活性化を指す。相動性筋肉活性化に関連する動きは、単れん縮、蹴り、または筋単収縮性反射として現れ得、関連するｓＥＭＧ信号は、振幅の大きな、突然の、短時間（例えば、１秒未満）の変化によって特徴付けられる。

【００２４】

「緊張性運動閾値」という用語は、（例えば、電流、パルス幅、パルス波形などの、パルス状電気刺激信号を画定する電気刺激パラメータの特定の組み合わせによって表されるように）パルス状電気刺激信号が（筋肉の活性化なし、相動性筋肉の活性化、または緊張性筋肉と相動性筋肉の活性化との組み合わせとは対照的に）特異的に緊張性筋肉の活性化を引き起こす最低刺激レベルを指し、その結果、パルス状電気刺激信号を画定するパラメータのうちの１つを減らすと、電気刺激信号によって刺激される筋肉の緊張性筋肉の活性化が生じないことになる。相動性筋肉活性化がない状態で緊張性筋肉活性化を生成する刺激レベルがない場合、緊張性運動閾値は、定義されない。

【００２５】

「散漫閾値」という用語は、快適であり、非散漫であり、かつ特定の活動と適合する最高電気刺激レベル（電気刺激パラメータの特定の組み合わせによって表されるような）を指す。例えば、睡眠散漫閾値は、快適であり、非散漫であり、かつ睡眠と適合する最高刺激レベルを指し、その結果、睡眠散漫閾値を定義するパラメータのうちの１つを増やすと、睡眠と適合しない刺激レベルをもたらすことになる。睡眠散漫閾値は、１）患者の主観的な意見（例えば、覚醒して電気刺激試験信号を受信している間）、２）無信号と比較して電気刺激信号を受信している間の患者の睡眠への悪影響、例えば、Ａ）睡眠開始待ち時間の増加（すなわち、患者が睡眠に入るのに必要な時間）、Ｂ）睡眠運動、ＥＥＧ信号、心拍数信号などの１つ以上の身体パラメータによって決定される睡眠断片化の増加、Ｃ）睡眠効率の低下、Ｄ）総睡眠時間の減少、またはＥ）睡眠開始後の覚醒状態もしくは覚醒発生の増加、のうちの１つ以上によって確立され得る。他の散漫閾値（例えば、作業散漫閾値）はまた、患者が特定の活動を念頭に置いているか、または活動を実行している間に、患者を試験することによって識別することもできる。

【００２６】

「耐容性閾値」という用語は、患者の主観的意見において、患者が１分の期間に耐容することができる最高刺激レベル（電気刺激パラメータの特定の組み合わせによって表される）を指す。耐容性閾値とは、患者が散漫または不快感として経験するが、短い期間の間耐容され、かつ痛みを伴わない、刺激のレベルを指す。

【００２７】

「疼痛閾値」という用語は、患者が疼痛として経験する最小刺激レベル（電気刺激パラメータの特定の組み合わせによって表されるような）を指す。

「電気刺激試験信号」（ＥＴＳ）という用語は、ＥＴＳに対する患者応答を判定する目的で、標的神経構造（例えば、腓骨、肩甲骨、または大腿神経もしくはその分岐）に近接

する身体位置に適用される複数のパラメータ（例えば、パルス電流、パルス幅、パルス波形など）によって画定されるパルス状電気刺激信号を指す。非限定的な例として、その応答は、ＥＴＳに対する標的神経構造によって刺激された筋肉の表面ＥＭＧ（ｓＥＭＧ）応答、その応答の、患者の主観的な患者知覚（例えば、ＥＴＳは、知覚不能であり、知覚可能であるが快適ではなく、知覚可能であるが散漫ではなく、知覚可能であるが許容可能である）を含み得る。

【００２８】

本発明者らは、ＲＬＳまたはＰＬＭＤなどの１つ以上の神経障害の治療レジメンの一部として電気刺激信号によって刺激される神経によって刺激された筋肉から決定される表面ＥＭＧ（ｓＥＭＧ）が、電気刺激信号が所望の効果を生み出しているかどうか（または生み出す可能性が高いかどうか）を判定するためのフィードバック信号として使用され得ることを識別した。多くの神経電気刺激療法は、さもなければ、その療法が有効であるかどうかについての判定が下されるまでに数週間または数ヶ月を要するであろう。１つ以上の身体パラメータ（例えば、心拍数、呼吸数など）からのフィードバックは、有効性の潜在的な指標として提案されている。多くの場合、そのような身体パラメータは、有効性との相関が貧弱である。対照的に、本発明者らは、ＲＬＳまたはＰＬＭＤの症状を治療するために高周波パルス状電気刺激療法信号を使用する本文脈において、標的腓骨神経構造によって刺激された筋肉の持続的な緊張性活性化のための緊張性運動閾値と、治療効果との間に、比較的良好な相関関係があることを認識した。

【００２９】

一態様では、ｓＥＭＧを使用して、有効な電気刺激療法を提供し、ＲＬＳ症状を治療することに関連する１つ以上の閾値を識別することができる。一実施形態では、１つ以上の電気刺激試験信号に対するｓＥＭＧ応答が決定され得（例えば、ｓＥＭＧ感知電極を使用して）、緊張性運動閾値を識別するために使用され得る。別の実施形態では、図４に関連して考察されるように、複数の電気刺激試験信号が、試験プロトコル試験に従って送達され得、患者は、（例えば、口頭で、または入力デバイスを使用して）主観的な応答を、変化する電気刺激試験信号に提供して、散漫閾値、耐容性閾値、および疼痛閾値のうちの１つ以上を決定することができる。

【００３０】

それらの１つ以上の閾値は、種々のタスクを実行するために、様々な実施形態で使用することができる。一実施形態では、それらの閾値のうちの１つ以上を使用して、患者をスクリーニングする（例えば、ＲＬＳ／ＰＬＭＤを治療するためのＮＰＮＳ療法に対する潜在的な応答者および／または非応答者を識別する）ことができる。別の実施形態では、その１つ以上のｓＥＭＧ閾値を使用して、１つ以上のＲＬＳ症状を緩和するのに有効である可能性が高い刺激パラメータを識別することができる。さらなる実施形態では、その１つ以上のｓＥＭＧ閾値を使用して、１つ以上のＲＬＳ症状を緩和するのに有効なままの状態で、神経調節または耐容性を回避するのに役立つような療法パラメータを変更することができる。追加の実施形態では、その１つ以上のｓＥＭＧ閾値を使用して、例えば、治療の有効性の増大または最大化を達成すること、治療の有効性を維持しながら電力消費を最小化または削減すること、電気刺激デバイスの内部または近くの温度を最小化または下げることなどの、１つ以上の追加の目標を達成するように、１つ以上の電気刺激パラメータを制御することができる。

【００３１】

いくつかの事例では、患者が、電気刺激信号が標的神経構造に印加されていると感知することができる前（すなわち、電気刺激信号を感じていない間）であっても、ｓＥＭＧ活動は、観察および記録することができる。さらに、異なる患者を観察して、特定の患者における観察されたｓＥＭＧ活性化応答を最大化ないし変調するのに役立ち得る１つ以上の電気刺激パラメータ（例えば、周波数、パルス幅など）の異なる組み合わせに応答して、区別できる表面ＥＭＧ（ｓＥＭＧ）信号を表すことができる。特定の電気刺激信号に対する患者応答が有意に変化する可能性があるため、特定の電気刺激信号閾値（例えば、感覚

閾値、緊張性運動閾値、散漫閾値、疼痛閾値）が、異なる患者についての広く異なるパラメータ設定で生じる可能性がある。

【００３２】

筋肉の応答を１つ以上の電気刺激試験信号（ＥＴＳ）に取り込む表面ＥＭＧ（ｓＥＭＧ）信号は、種々の方法で取得することができる。一実施形態では、表面電極は、刺激される神経によって刺激された筋肉に近接する（例えば、覆い被さる皮膚の外面にあり、かつ粘着される）患者の皮膚の外部に結合され得る。患者の脚上に腓骨神経またはその分岐の刺激を伴う実施形態では、少なくとも１つの感知電極が、例えば、前脛骨筋、長指伸筋、第三腓骨筋、長母指伸筋、長腓骨筋、および短腓骨筋から選択される１つ以上の筋肉に（例えば、粘着性ヒドロゲル電極を使用して）取り付けることができる。

【００３３】

データは、電気刺激信号印加中に、少なくとも１つの感知電極を使用して（例えば、電極対を使用して）電気刺激試験信号によって刺激される筋肉のｓＥＭＧ活動を感知することによって取り込むことができる。一実施形態では、複数の試験電気刺激信号が、検査１（図４）に関連して以降に考察されるような指定された方法で、固定パルス幅およびパルス波形を使用し、かつ様々なパルス電流を変化させる、試験プロトコルに従って送達することができる。表面ＥＭＧデータは、１つ以上の指定されたプロトコルに従って感知および処理され得、患者は、質問され得、または変化する信号に応答して種々の方法で入力を提供することができる。したがって、一態様では、本システムおよび方法は、患者が電気刺激信号を受けるための前述の閾値のうちの１つ以上を決定することを含むことができる。

【００３４】

一態様では、本システムおよび方法は、腓骨神経またはその分岐に印加された高周波パルス状電気刺激信号を用いて、ＲＬＳまたはＰＬＭＤと関連する症状を有する患者を治療するために使用することができる。高周波電気刺激信号は、５００～１５，０００Ｈｚ、より好ましくは１～１０ｋＨｚ、より好ましくは２～６ｋＨｚの周波数を含むことができ、その電気刺激信号は、腓骨神経またはその分岐によって刺激される少なくとも１つの筋肉の緊張性運動閾値を上回り、かつ疼痛閾値を下回る。一実施形態では、電気刺激信号は、散漫閾値を下回る。本システムおよび方法は、患者の脚上の第１の神経標的に印加される第１の高周波パルス状電気刺激信号、および患者の腕上の第２の神経標的に印加される第２の高周波パルス状電気刺激信号などを用いて、過活動末梢神経と関連する症状を有する患者を治療するために使用することができる。一実施形態では、本方法を使用して、ＲＬＳまたはＰＬＭＤと関連する症状を有する患者を治療し、第１の神経標的は、腓骨神経またはその分岐、腓腹神経またはその分岐、および大腿骨神経またはその分岐のうちの１つから選択され、第２の神経標的は、尺骨神経またはその分岐、および橈骨神経またはその分岐のうちの１つから選択される。高周波電気刺激療法信号は、５００～１５，０００Ｈｚ、より好ましくは１～１０ｋＨｚ、より好ましくは２～６ｋＨｚの周波数を含むことができ、第１の高周波電気刺激療法信号は、腓骨神経またはその分岐、腓腹神経またはその分岐、および大腿骨神経またはその分岐のうちの１つによって刺激される少なくとも１つの筋肉の緊張性運動閾値を上回り、かつ第２の高周波電気刺激療法信号は、尺骨神経またはその分岐、および橈骨神経またはその分岐のうちの１つの緊張性運動閾値を上回る。一実施形態では、電気刺激信号は、散漫閾値を下回る。

【００３５】

検査１－緊張性閾値を上回るＨＦ刺激を用いたＲＬＳ治療

実験

ＲＬＳを治療するための有意な未対処の必要性に対処するため、非侵襲性末梢神経刺激（ＮＰＮＳ）システムを使用して、ＲＬＳ症状に主観的に関連する標的身体位置として、下肢の神経線維を刺激することの実現可能性を評価するための検査が行われた。この検査は、米国内の３つの臨床試験現場で行われた、無作為化、参加者盲検、交差試験による実現可能性の検査であった。選択基準は、一次ＲＬＳ、中程度から重度のＲＬＳ症状（国際

むずむず脚症候群（ＩＲＬＳ）重症度評価尺度に基づいて少なくとも１５のスコアを有するものとして定義される）、年齢１８歳以上、下肢および／または足における一次症状、ならびに夕方または夜間での一次症状の診断であった。それには、薬物ナイーブ性であった（すなわち、ＲＬＳ症状を治療するための薬物を服用したことがなかった）患者、ＲＬＳ薬物をかつて服用した患者、および薬物に対して抵抗性を示す患者が含まれた。活発な植え込み型医療機器、てんかん、デバイス部位の配置に患部がある皮膚状態、重度の末梢神経障害、ＲＬＳ薬物治療の不安定な投与量、薬物によるＲＬＳ症状の悪化、またはＲＬＳに関連のない制御不能な睡眠時無呼吸／不眠症を有する患者は、除外された。

【００３６】

患者は、最初、国際むずむず脚症候群（ＩＲＬＳ）重症度評価尺度に基づいて、患者のＲＬＳの重症度について評価された。少なくとも１５のスコアを有する患者を識別した後、３９人の患者が、交差試験において、１：１の２つのグループに無作為化された。一方のグループは、２週間のＮＰＮＳ療法を受け、続いて２週間のシャム刺激の交差試験に進み、これに対して、他方のグループは、２週間のシャム刺激を受け、次いで交差されて、２週間のＮＰＮＳ療法を受けた。３５人の患者は、治療処置１および２の両方を完了した。

【００３７】

全患者の年齢の中央値は、５５．７歳であり、男性４６％および女性５４％であった。登録時の全患者の平均ＩＲＬＳスコアは、２４．０であり、ＲＬＳ発症の平均年齢は、３４．４歳であり、症状の平均期間は、２０．９年であった。患者は、男性４６％および女性５４％であった。登録した３９人の患者のうち、１４人（３６％）が、ＲＬＳ薬物に未経験であり、４人（１０％）が、ＲＬＳ薬物を打ち切り、２１人（５４％）が、ＲＬＳ薬物を服用していたが、ＩＲＬＳスコアが１５以上であることによって示されているように、薬物抵抗性を示した。

【００３８】

図１～３を参照すると、システム１００は、電気パルスを腓骨神経に送達するための粘着性ヒドロゲル電極を備えた着用可能な外部パッチ１２０（１．３×２．１インチ）に結合された、治療用電気パルスを生成するための着用可能な非植え込み型刺激器具ユニット１１０を提供した。ヒドロゲル電極対（図１～３では見えない）は、着用可能な外部パッチ１２０（図１および２）上に設けられた。図１は、被験者の左脚に結合されたシステム１００を示し、一方、図２は、被験者の右脚に結合されたシステム１００を示す。

【００３９】

別個のシステム（刺激器具ユニット１１０およびパッチ１２０）が、それぞれの脚上に外部に配置されて、左および右の浅腓骨神経の両側経皮的な刺激を提供した。各パッチ１２０は、各膝の下方の表面、腓骨の先頭上、総腓骨神経のすぐそばに（すなわち、近位側に）位置決めされた。パッチ１２０は、短い方の寸法を遠位－近位軸上にした状態で、中央横方向軸上に平行に位置決めされた。各パッチの外側の上部コーナーは、腓骨の骨の先頭の一部を覆うように位置決めされ、ゲル電極のうちの一方（図示せず）は、左または右の浅腓骨神経の主要部上にあり、他方の電極（図示せず）は、浅腓骨神経が前脛骨筋を刺激する領域上にある。

【００４０】

検査中の患者は、１４日間にわたる就寝時刻またはその直前に３０分間、両脚にＮＰＮＳ電気刺激療法信号を自己実施するように指示された。就寝時刻の刺激に加えて、患者は、必要に応じて（例えば、ＲＬＳ症状で目が覚めたときに）、早朝に、または就寝時刻後の夜間にＮＰＮＳを複数回自己実施することが許可された。このシステムは、４０００Ｈｚの周波数、および１２５μｓｅｃのパルス、および１５～４０ｍＡの電流での、電荷平衡型制御電流の矩形パルスを使用して、高周波電気刺激療法信号を提供した。この電流は、その患者の散漫閾値（上記の４０００Ｈｚ波形が快適で、かつ睡眠と適合する最大電流）に設定された。様々な散漫閾値には、著しいばらつきがあるため、散漫閾値は、電気刺激試験信号が患者に印加される自動電気刺激試験信号（ＥＴＳ）プロセスによって、それ

ぞれの患者について決定され、散漫閾値を含む様々な閾値が、図４に関連して以下に考察されるように決定された。電気刺激療法信号（試験信号とは区別される）は、３０分間の治療期間の間、継続的に送達された。したがって、負荷サイクル（刺激オン時間を、刺激オン時間およびオフ時間の合計で除算される）は、３０分間の電気刺激療法期間の場合、１００％であった。

【００４１】

出願人らは、ＥＭＧ活動、特に、電気刺激療法によって刺激された少なくとも１つの筋肉の緊張性活性化を示すｓＥＭＧ活動が、ＲＬＳ症状を低減する際の有効性と関連することを認識した。図３は、電気刺激試験信号（ＥＴＳ）または電気刺激療法信号を腓骨神経またはその分岐に送達するための、図２に示すような、患者の右脚に結合された着用可能な外部パッチ１２０を示す。図３はまた、ＥＴＳまたは電気刺激療法信号に対するｓＥＭＧ応答を感知するためのｓＥＭＧ電極３１０、３２０も示す。

【００４２】

図４は、検査で使用された各患者の散漫および他の閾値を判定するための較正プロセスを示す。０ｍＡ（４１０）の開始電流から、電流値は、患者が１分間許容できることが示された最大電流レベル（４３０）まで、１ｍＡ／２秒の割合で増加し（直線４２０）、その後、電流値は、患者が非散漫であり、かつ睡眠と適合することを示した最大レベル（４５０）まで、１ｍＡ／１０秒の割合で段階的に減少し（領域４４０）、それは、散漫閾値と呼ばれた。その電流値は、少なくとも３０秒間、散漫閾値（４５０）に維持され、次いで１０秒以内に０ｍＡまで減少した。

【００４３】

活性治療モードでの各３０分間の電気刺激療法の活動期間中に、電気刺激信号は、３０秒以内にほぼ較正散漫閾値電流まで増加し、２９．５分間較正散漫閾値パラメータに留まり、最後の１０秒間にわたって０ｍＡまで減少し、自動的に停止した。シャム刺激を受けている患者は、電気刺激信号が増加した最初の３０秒の期間を受け取ったが、次いで、１０秒にわたって０ｍＡまで減少し、３０分のシャム治療期間の残りの部分は、０ｍＡに留まった。

【００４４】

散漫閾値は、複数のパラメータの組み合わせに依存し、他のパラメータ（例えば、パルス幅）が変化する場合、対応する電流設定もまた変化するであろうことが、この開示の利益を有する当業者によって理解されるであろう。したがって、いくつかの実施形態では（図示せず）、閾値設定プロセスは、異なる２つのパラメータ（例えば、電流およびパルス幅）、３つのパラメータ（例えば、電流、パルス幅、および周波数）、または４つ以上のパラメータを含み得る。そのような閾値設定プロセスは、電流設定のみが増減／変化する、図４に例示されたプロセスよりも複雑で時間がかかるが、それにもかかわらず、本開示の観点から見て、過度の実験を行うことなく有効になるであろう。刺激器具ユニット１１０に無線で結合された手持ち式コンピューティングデバイス（例えば、携帯電話、タブレットコンピュータ等）上で使用可能なプログラミングアプリ（図示せず）が開発され、散漫閾値を確立するための試験信号プロセスを自動的に実施するために使用された。

【００４５】

有効性

この検査は、このＮＰＮＳレジメンを用いて治療された患者の応答を、同一のシャムデバイスの応答と比較した。特に、ＮＰＮＳは、検査参加時のベースラインＩＲＬＳに対して、デバイス使用の２週目の間にＩＲＬＳ評価尺度によって測定されたときの、ＲＬＳの重症度において、６．６４ポイントの減少をもたらした。この減少は、ＩＲＬＳ評価尺度における３．０ポイントの最小臨床有意減少を上回り、また、図５Ａに示すように、シャム刺激と関連する３．１５ポイントの減少よりも有意に大きかった。

【００４６】

さらに、ＮＰＮＳは、患者評価型ＣＧＩ－改善（ＣＧＩ－Ｉ）尺度に基づいた臨床的に有意な奏効を有する検査参加者のパーセンテージである奏効率の統計学的に有意な増加を

もたらした。図５Ｂに示されているように、参加者のうちの６６％が、ＮＰＮＳに応答したのに対し、シャムの場合は、１７％であった。

【００４７】

最終的に、ＮＰＮＳは、ＲＬＳ症状重症度の患者報告数値評価尺度（ＮＲＳ）の評価によって測定されているように、ＲＬＳ重症度を急性的に減少させた。患者は、ＮＲＳ評価尺度を使用して、刺激デバイスの使用前、使用中、および使用後のＲＬＳ症状を毎晩３０分間評価し、そのＮＲＳ評価尺度は、各１４日間の治療期間の後に概要形式で、またオンラインアンケートを介して毎日の形式で実施された。隔週および毎日のＮＲＳ評価の両方について、ＮＰＮＳは、平均ＲＬＳ重症度の「間」および「後」刺激の統計的に有意な減少をもたらし、したがって、ＮＰＮＳが刺激の直後にＲＬＳ症状を急性的に減少させることを示した（図５Ｃ）。

【００４８】

ＳＩＴデータ

刺激に対する患者応答のタイミングをさらに調べるために、我々は、ＲＬＳ症状を悪化させて測定するように設計された６０分間プロトコルである推奨固定化試験（ＳＩＴ）を採用した。Ｇａｒｃｉａ－Ｂｏｒｒｅｇｕｅｒｏらによって記載されたＳＩＴプロトコルと整合性があるように、参加者は、固定位置に着座するように指示されたが、ＲＬＳ症状を緩和するのに必要な範囲まで脚を動かすことが許可された。３つのＳＩＴ手順が、別々の外来ラボで各患者によって完了され、１つは、治療のない検査参加時（ベースライン）で、１つは、２週間のＮＰＮＳ治療直後の６０分間の同時ＮＰＮＳ刺激、１つは、２週間のシャム治療プロトコル直後の６０分間の同時シャム治療であった。

【００４９】

ＮＰＮＳは、ＳＩＴ中のＲＬＳ重症度の主観的な評価を減少させた。図６Ａに例示されているように、ＮＰＮＳ（データライン６１０）は、ベースライン（データライン６２０）に対してＲＬＳの不快のＮＲＳ評価を減少させ、シャム（データライン６３０）に対してＮＲＳスコアを減少させる方向に向かって、強いが有意ではない傾向を示した。ＮＰＮＳの効果が時間の経過とともに弱くなるという徴候はなかった。これに反して、ＮＲＳの減少は、６０分間の手順全体にわたって持続するように思われた。ＮＰＮＳはまた、ＳＩＴ中の脚の動きも減少させた。３軸加速度計は、外くるぶしの各足首に位置決めされ、ＳＩＴ手順中の脚の全体的な動きを測定するために使用された。データは、２５Ｈｚで収集され、かつ１Ｈｚで広域通過フィルタで処理されて、重力およびセンサドリフトを除去した。加速度の大きさは、x^2、y^2、およびz^2の合計の平方根として計算され、ＳＩＴ試験中に１０分間のセグメント毎に計算されたが、６０分間の期間の最後の５分間のデータは廃棄された。データは、各時点での２つの脚について平均化された。図６Ｂに例示されているように、ＮＰＮＳ（データライン６４０）は、ベースライン（データライン６５０）に対して、およびシャム（データライン６６０）に対して、脚の全体的な加速度を減少させた。

【００５０】

薬剤耐性患者および薬剤未経験患者

薬剤耐性参加者および薬剤未経験参加者は、ＮＰＮＳに対して同様の応答を示した。薬剤耐性患者群は、シャムについての３．４５ポイントに比較して、ＮＰＮＳについての７．３０ポイントのＩＲＬＳにおける統計学的に有意な減少を示し、シャムと比較してＮＰＮＳのより高い有意な奏効率を有した。薬物未経験群は、ＩＲＬＳ上の全検査集団に対して、大きさに関して同様のＮＰＮＳ応答を示し（７．０８対６．６４）、全検査集団（６６％）に対してＣＧＩ－Ｉ上の同様な奏効率（６４％）を示した。シャムとの比較に取り組んだが、サンプルサイズが少なかった（ｎ＝１２）ため、統計学的な有意性に達しなかった。

【００５１】

ＥＭＧデータ

ＲＬＳ症状のＮＰＮＳに基づく緩和の生理学的メカニズムを調べるために、下肢の前脛

骨筋（ＴＡ）におけるｓＥＭＧ活動の測定が、刺激強度の較正中に、一部の患者に対して実行された。前脛骨筋は、検査１におけるＮＰＮＳの推定神経標的である腓骨神経によって刺激された大きな浅い筋肉である。緊張性筋肉活性化を誘発するが相動性筋肉活性化を誘発しないための最小刺激強度（緊張性運動閾値、図４、$I_{運動}$）は、在宅刺激のための強度設定（「設定値」）と比較され、最大快適非散漫強度（散漫閾値、図４、$I_{散漫}$）に設定された。平均すると、緊張性運動閾値は、設定値（１８．２ｍＡ対２５．４ｍＡ）を下回る７．２ｍＡであった。さらに、緊張性運動閾値は、参加者の８７％で設定値を下回り（図７）、これは、設定値でのＮＰＮＳがほとんどの患者に対して運動活性化をもたらしたことを意味する。とりわけ、刺激誘発されたＥＭＧ活動は、緊張性であり、相動性ではなかった。

【００５２】

出願人らは、緊張性運動閾値が有効性と相関することを認識した。特に、電気刺激信号が前脛骨筋の腓骨神経誘発緊張性活動に印加された刺激の強度が小さいほど、患者が療法に応答し、かつＲＬＳまたはＰＬＭＤ症状の緩和を達成する尤度が大きくなる。換言すると、緊張性運動閾値が小さいほど（例えば、固定されたパルス幅および波形を有する一連の電気刺激試験信号の場合、前脛骨筋の緊張性ｓＥＭＧ活動を誘発するのに必要な電流設定が小さいほど）、ＮＰＮＳが患者のＲＬＳ症状を緩和することになる尤度が大きくなる。理論に拘束されているわけではないが、これは、末梢神経が、上記のアプローチを介して送達されるＮＰＮＳに対してより敏感になっているためであり得、例えば、神経線維の特質に起因する可能性があり、電極と神経線維との間の組織層の特質に起因する可能性があり、かつ／または神経に対する電極の位置決めに起因する可能性がある。したがって、図７データのデータは、運動活性化がＮＰＮＳ緩和の生理学的なメカニズムに寄与した可能性があることを示唆している。

【００５３】

全体的な結果

検査１の結果は、ＮＰＮＳが夜間ベースで使用される場合にＲＬＳ症状を軽減および緩和する可能性があることを示唆している。ＩＲＬＳは、ＲＬＳ重症度に関する十分確立された尺度であり、観察された６．６４ポイントの減少は、最小の臨床試験に有意な３．０ポイントの差よりもかなり大きかった。ＮＰＮＳの定期的な使用は、ＲＬＳ症状緩和を維持するために重要であると思われた。シャム群または療法群のいずれかが他の群へ繰り越す効果に関する証拠はなかった。シャム中の応答は、シャムが活性治療に先行したか、または後に続いたかどうかにかかわらず、同等であり、したがって、ＮＰＮＳは、治癒としてよりも処置として、可能性が高いと思われる。

【００５４】

安全性の結果は、ＮＰＮＳが２週間の検査持続期間にわたって良好な耐容性があったことを示している。

薬物未経験患者および薬物耐性ＲＬＳ患者の両方が、ＩＲＬＳおよびＣＧＩ－Ｉによって測定されたように、ＲＬＳ重症度の互角の減少を経験した。薬物未経験患者は、いくつかのＦＤＡ承認薬物の中で選択する機会を有しているが、これらの薬物が十分特徴付けられ、かつ潜在的に衰弱させる副作用のために、その選択をためらう可能性がある。薬物耐性ＲＬＳ患者のための最も一般的な選択肢は、オピオイドであり、それは、多くの患者および臨床医が、誤用、依存性、および中毒に関連する、広く公表された長期的な転帰に起因して、使用をためらう選択肢である。したがって、ＮＰＮＳは、現行の標準ケアによって十分には管理されていない多くの患者に対する実行可能な代替方法を提供することができる。

【００５５】

検査１は、症状の緩和が速やかでない場合があり、ＮＰＮＳ刺激の３０分にわたって徐々に発症する可能性があることを示唆している。各ＮＲＳ評価尺度（毎日、概要、ＳＩＴ）の結果は、ＲＬＳ症状の減少が、刺激の最初の３０分よりも刺激の３０分後に大きくなることを示している。刺激が３０分間続く毎日および概要のＮＲＳ結果について、これは

、刺激が終了した後に、緩和が増加することによって説明することができる。しかしながら、ＳＩＴ手順では、刺激が６０分間続くと、３０分後にも、依然として緩和が増加する傾向がある。合わせると、これらのデータは、発症するのに時間がかかるだけでなく、その後も持続する緩和の漸進的な生理学的メカニズムを示している。

【００５６】

適切な電極配置は、有効性にとって重要な貢献者であり得る。刺激電極は、総腓骨神経の上に位置決めされており、その総腓骨神経は、感覚および運動の刺激を下肢および足に提供し、身体の各領域が、主観的なＲＬＳ症状と最も一般的に関連付けられる。理論に拘束されているわけではないが、活動の潜在的なメカニズムは、ゲート制御理論を含み得、ここで、腓骨神経の感覚神経線維の活性化が、脊髄レベルでの病理学的な神経信号を抑制している。しかしながら、さらに、ＲＬＳの病理学的な基礎は、脊髄または末梢神経系ではなく、主に脳の中に置かれ得る。したがって、ＮＰＮＳはまた、上行感覚系伝導路を介して信号を伝達することによっても動作して、視床、体性感覚皮質、辺縁系、または他の脳領域における病理学的な神経信号を抑制することができる。

【００５７】

刺激パラメータはまた、耐容性および有効性にも寄与することができる。検査１の刺激パラメータは、感覚異常を紛らわすことなく、快適な自己実施を許容しながら、最大刺激強度を伝達するように設計および較正された。対照的に、脊髄刺激またはＴＥＮＳデバイスなどの代替的な神経刺激アプローチは、睡眠開始を妨げ、したがって、就寝時刻の使用を不可能にする可能性が高い散漫感覚異常を誘発する。

【００５８】

出願人らは、シャム刺激と比較して、ある特定の患者の低下するＩＲＬＳスコアにおける、ＮＰＮＳの有効性の関係も調べた。図８Ａは、ｓＥＭＧ測定値によって決定されるような、各患者の緊張性運動閾値の関数としての、一部の患者の刺激有効性のグラフである。図８Ａの各ポイントは、患者を表し、Ｘ軸の値は、図４に図示してあり、かつ前述した短い（ほぼ５分間）較正／閾値決定プロセス中に取得された患者の緊張性運動閾値$I_{運動}$（すなわち、前脛骨筋の持続した緊張性活動を誘発するための）を示す電流（ｍＡ）値に対応する。各ポイントのＹ軸の値は、２週間のシャム刺激と比較して、２週間の療法の終了時における、患者のＩＲＬＳスコアの減少を示す。より低いＹ軸の値を有する患者は、療法が、より高いＹ軸の値を有する患者よりもシャム刺激を上回る大きな改善を提供したことを示している（すなわち、より低いＹ軸の値が、より高い治療有効性を示している）。ライン８１０は、データポイントに対する最小自乗法フィッティングであり、前脛骨筋の誘発された緊張性活性化のための患者の緊張性運動閾値が低いほど、有効性が高くなることを示している。上述したように、また理論に拘束されているわけではないが、これは、末梢神経が、神経線維の特質に起因し、電極と神経線維との間の組織層の特質に起因し、かつ／または神経に対する電極の位置決めに起因して、上記のアプローチを介して送達されるＮＰＮＳに対してより敏感になっているためであり得る。したがって、図８Ａは、一実施形態において患者の緊張性運動閾値が識別される短い（約５分間）較正プロセスを使用して、ＮＰＮＳに対する治療の利益のより高い尤度を有する患者を識別することができることを示している。別の実施形態では、図８Ａは、治療応答の可能性を提供するための最小刺激強度（例えば、固定されたパルス幅およびパルス波形のための最小電流値）、すなわち、緊張性運動閾値電流、$I_{運動}$を示している。

【００５９】

図８Ｂは、図４の４５０によって示された期間中に測定されているように、患者の散漫閾値（ＥＭＧ$_{distration}$）における、ｓＥＭＧ活性化の関数としての刺激有効性のグラフである。図８Ａと同様に、図中の各ポイントは、患者を表し、Ｙ軸の値は、２週間のシャム刺激に対する、２週間の療法終了時のＩＲＬＳスコアの減少を再度示している。図８Ｂ中のＸ軸は、図４の簡単な較正プロセスの散漫閾値で起きている前脛骨筋のｓＥＭＧ活性化の大きさを表す。ライン８２０は、データポイントに対する最小自乗法フィッティングであり、所与の患者のｓＥＭＧ活性化が大きいほど（すなわち、散漫閾値（すな

わち、治療の設定）での刺激のための前脛骨筋の緊張性活性化が強いほど）、患者がより大きな有効性を経験することができる可能性が高い（すなわち、シャム刺激に対する療法のＩＲＬＳ減少がより大きくなる）ことを示している。図８Ｂは、散漫閾値での活動を表している（最も高い刺激設定が、睡眠中の患者を治療するために使用可能である可能性が高い）ため、電気刺激療法信号によって誘起され得る緊張性活動が大きいほど、有効性の可能性が大きくなることを示唆している。

【００６０】

図９は、着用可能なパッチ（例えば、パッチ１２０、図１）が正しく位置決めされたときに、電気刺激試験信号に対するｓＥＭＧ応答がどのように使用されて識別することができるかを示す。４つの異なる写真によって示されているように、それぞれは、標的神経に対して異なるパッチ（したがって、およびヒドロゲル電極）の位置を伴い、神経に印加されたときの試験信号は、電極が標的神経（図９の浅い腓骨神経）を刺激しているときに、電極が標的神経（９２０、９３０、および９４０）の遠位または近位でない他の位置と比較して、有意により高いｓＥＭＧ応答（９１０）を誘発するであろう。一般に、標的神経からの電極の配置が遠いほど、刺激された筋肉について誘発されるｓＥＭＧ応答は低くなるが、誘発される応答は、電極が標的神経の近位にあるときに実質的に増加することを除く。したがって、実施形態は、電極パッチ上の電極に印加された電気刺激試験信号に対する誘発された応答を使用して、ＲＬＳまたはＰＬＭＤ症状の治療のための着用可能な電極パッチの適切な配置を確実にする方法を含む。

【００６１】

本システムを使用する患者は、ＲＬＳおよびＰＬＭＤに関連する場合がときどきある感覚過敏症の観点から見て、非常に軽微な不快感を感じる場合がある。したがって、多くの患者は、不快と感じるシステムを使用しないであろう。システム電子機器およびソフトウェア／ファームウェア、ならびに着用可能なパッチを含む刺激器具ユニットを、可能な限り小さく、軽く、かつかさばらないように製造することが望ましい。サイズを減らす必要性があるため、いくつかの設計では、小スペースに制限され、かつ高周波電気パルスを供給するように動作する電源装置および回路基板は、刺激ユニット内の加熱問題の可能性を生み出す可能性がある。その温度が患者の体温を超えて著しく上昇した場合、その不快感により患者はその使用を中止する可能性がある。小型の電源装置および回路基板が必要な場合があるため、患者が高い電力使用を必要とする場合（例えば、高い緊張性運動閾値または散漫閾値を有する患者の場合の、より高い周波数または比較的高い電流パルス）、いくつかの実施形態は、システムの１つ以上のパラメータがモニタリングされるシステムおよび方法を含み得、１つ以上の刺激パラメータは、治療の有効性（例えば、電力使用）に加えて、または治療の有効性と組み合わせて、１つ以上の目標を最適化するように変更され得る。

【００６２】

一実施形態では、本システムは、１つ以上のシステムおよび／または有効性パラメータをモニタリングすることができ、それらは、１つ以上の電気刺激パラメータを調整するか、または療法を開始、停止、もしくは再開して、１つ以上の目標を達成するためのフィードバックとして使用され得る。非限定的な例として、本システムは、電力使用量または利用可能な残りの電力、システム内の最高温度（例えば、パルス発生器またはプロセッサ内）、患者の身体組織のインピーダンス（これは、ヒドロゲル電極が劣化している可能性があり、インピーダンスを増加させる皮膚細胞の蓄積を経験しているか、または着用可能なパッチを取り替える必要性を示唆している他の問題）をモニタリングすることができる。非限定的な例として、本システムは、治療の有効性と相関する１つ以上のシステムまたは身体パラメータをモニタリングまたは計算することができ、それらは、例えば、患者の動き（例えば、睡眠中または療法中／療法後に、短期または長期の時間スケールで三次元加速度計から計算される）、筋肉活性化のレベルを示すｓＥＭＧ活動（有効性または神経適応力の増減を示す可能性がある、筋肉活性化の経時的な変化を含む）、または緊張性運動閾値をどれだけ上回りもしくは下回って電気刺激療法の刺激が前脛骨筋または別の筋肉で

起きているか、刺激が、感覚閾値、緊張性運動閾値、散漫閾値、耐容性閾値、もしくは疼痛閾値などの標的閾値を上回っているかもしくは下回っているかを示す、患者からの信号などの患者フィードバック（例えば、手動または無線入力によって）である。

【００６３】

前述のシステムパラメータ、および／または有効性パラメータのうちの１つ以上は、１つ以上の動作可能なパラメータを変更して１つ以上の目標を達成するように、１つ以上のシステムプロセッサおよび／またはアルゴリズムへの入力として使用することができ、その目標とは、例えば、神経の適応力もしくは耐性を回避すること、計画されたもしくは処理中の療法プロトコルのための適切な出力を確実にすること、高インピーダンスを補償すること、温度を下げること、および患者の不快感を回避することであるが、これらに限定されない。一実施形態では、電気刺激療法信号の１つ以上のパラメータを、無作為にもしくは見かけ上無作為に、またはプログラムされる時間間隔で調整し、散漫閾値でまたはその近くで安定して残る異なる電気信号を提供して、例えば、神経の適応力を回避することができる。一実施形態では、適応力は、電気刺激療法パラメータのうちの１つ以上を回帰的もしくは定期的に変更すること、例えば、緊張性運動閾値、もしくはそれをわずかに上回る（かつ散漫閾値を下回る）信号と、散漫閾値もしくはその近くでの信号との間を交番させることによって、回避することができる。なおもさらなる実施形態では、電気刺激パラメータは、短い持続時間（例えば、散漫閾値を上回るが、耐容性閾値を下回る５または１０秒）の間、刺激を提供することによって、回帰的または定期的に変更することができる。一実施形態では、図４の較正プロセスは、最適な電気刺激療法パラメータを再確立するのに役立つように、回帰的もしくは定期的に（例えば、毎月）、またはある特定の事象（例えば、有効性の減少）が生じたときに、繰り返すことができる。

【００６４】

一実施形態では、１つ以上の電気刺激療法パラメータは、予測された電力使用量に基づいて、重度のＲＬＳ症状を有する患者について夜間全体にわたって刺激するのに適切な出力を確保するのに役立つように、（例えば、プログラムされた電流またはパルス幅を一時的または回帰的または定期的に減少させ、次いで復元させることによって）変更することができる。一実施形態では、システム内の高温の指示を利用して、パルス電流、パルス幅、もしくはパルス周波数を減少させるか、または所定の期間刺激を無効にするか、またはより長い緩やかな時間を提供することができる。

【００６５】

一実施形態では、患者入力（例えば、パーソナルコンピューティングデバイス上の患者のアプリからの）を利用して、１つ以上の電気刺激療法を変更し（例えば、刺激強度を増加または減少させ）、回帰的または定期的なプロンプトに応答し（例えば、ＲＬＳ症状スコアを提供し）、またはシステムの操作または使用、および療法の有効性についての患者コメントを記録することができる。そのような実施態様は、複雑であり、かつ時間がかかるが、当業者は、本開示および前述した関連出願の利益を用いて、前述の機能および／または構造を実現することが可能であり得る。

【００６６】

一実施形態では、本システムおよび方法は、患者の脚の第１の神経標的に印加される第１の高周波パルス状電気刺激療法信号、および患者の腕の第２の神経標的に印加される第２の高周波パルス状電気刺激療法信号を使用して、ＲＬＳまたはＰＬＭＤに関連する症状を有する患者を治療することを含み得、ここで、第１および第２の高周波電気刺激療法信号は、それぞれ、第１および第２の神経標的によって刺激された筋肉の緊張性運動閾値を上回る。

【００６７】

過剰興奮神経の障害：

上記の説明を要約および拡張すると、他追えば、患者の生命の質を著しく乱す可能性があり、例えば、１つ以上の疼痛感覚または不快感覚をもたらす可能性がある、１つ以上の神経の過剰興奮性を引き起こす可能性がある特定の条件が存在する。例としては、むずむ

ず脚症候群（ＲＬＳ）、夜間筋けいれん、膀胱の過剰興奮性（過活動性膀胱またはＯＡＢ）、筋けいれん、ジストニア、緊張性頭痛、かゆみ、坐骨神経痛、顎関節障害（ＴＭＪ）、慢性疼痛、パーキンソン病、またはハンチントン病が挙げられ得る。安定して再現可能な代表的な例を使用して患者に送達される電気刺激療法を個別化する（例えば、表面ＥＭＧ信号を使用することを含むことができる）本アプローチは、治療の有効性を改善するのに役立ち得、追加的または代替的に、患者に送達された電荷の量を低減しまたは最小限に抑え、それによって、電力効率を向上させ、したがって、バッテリー寿命を延ばし、熱放散を削減するなどを可能にするのに役立ち得る。

【００６８】

むずむず脚症候群（ＲＬＳ）

むずむず脚症候群（ＲＬＳ）は、ウィリスエクボム病（ＷＥＤ）とも呼ばれ、しばしば気持ちの悪いまたは不快な衝動に急き立てられて脚を動かすことによって特徴付けられる、一般的な睡眠関連の運動障害であり、この障害は、特に夕方の活動停止期間中に起こり得、一時的に緩和される。現在のＲＬＳの治療法は、主として、特定の場合において、ドーパミン補充（レボドパ）、ドーパミン剤（ロピニロール、プラミプレキソール）、およびガバペンチンのような抗けいれん剤に及ぶ薬物療法含む。他の治療アプローチとしては、機械的振動パッドを使用することが挙げられ得るが、これは、プラセボとして有効でない場合がある。

【００６９】

末梢神経系および／または脊髄における過活動性神経活動は、ＲＬＳの病態生理学上の一因と考えられている。自発的な脚の動きにより、例えば、ゲート制御理論メカニズムを通じて説明できる可能性がある、ＲＬＳ症状の減少が自然にもたらされ、そのメカニズムは、脳に到達する前に、脚の動きによって引き起こされる自己受容信号が、病理学的に過活動性神経信号を抑制する。しかしながら、自発的な脚の動きは、睡眠とは相容れない。振動するマットレスパッドまたはＴＥＮＳもしくはＮＥＭＳデバイスなどのシステムは、自発的な脚の動きと同様の信号を生成することができるが、それはまた、睡眠とは相容れない可能性がある同様の散漫も生成し得る。

【００７０】

２０１９年７月１９日に出願された、Ｒｅｓｔｌｅｓｓ Ｌｅｇ Ｓｙｎｄｒｏｍｅ ｏｒ Ｏｖｅｒａｃｔｉｖｅ Ｎｅｒｖｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔと題する、Ｓｈｒｉｒａｍ Ｒａｇｈｕｎａｔｈａｎの米国特許第１０，３４２，９７７号は、参照により本明細書に組み込まれ、ＲＬＳ症状を治療して、散漫の副作用のないなどの、治療的利益を提供するための技術について記載している。例えば、米国特許第１０，３４２，９７７号は、異なる神経線維の種類に潜在的に差異的に影響を及ぼし得る１つ以上の高周波電気刺激波形を採用することができるアプローチについて記載しており、したがって、患者の自然に眠りにつく能力を乱すことなく、患者が電気神経刺激のより高い、かつ治療上のより効果的なレベルを許容することができる。例えば、腓骨神経の１つ以上の神経線維を活性化することにより、感覚神経線維および自己受容神経線維の刺激がＲＬＳ患者の末梢および／または脊椎の過剰興奮性のゲート制御抑制をもたらし、したがって、患者の脚を動かす衝動感覚の減少をもたらすことが可能になる。理論によって拘束されているわけではないが、図１０Ａおよび１０Ｂは、自発的な脚の動きがゲート制御抑制および／または散漫メカニズムなどによって、ＲＬＳ症状をどのように緩和することができるかの方法（図１０Ａを参照）と、治療が総腓骨神経の高周波電気刺激を介して（図１０Ｂ）脚の動きなどのＲＬＳ症状を抑制するのにどのように役立つことができ、それによって、より良好な睡眠の開始および睡眠の質を可能にする方法との間のこの違いの例を概念的に示す。

【００７１】

本発明者らは、とりわけ、安静時の非自発的な運動線維活性化においてより大きく生成する電気神経刺激波形（例えば、表面筋電図またはｓＥＭＧ活動によって記録されているような）が、患者が快適に眠りにつくことができるように「散漫閾値」を下回る１つ以上の治療波形を使用して誘発されたときに、より大きな治療有効性と関連することを観察し

た。散漫閾値は、特定の波形を用いて被験者の耐性または快適さについて、その被験者に質問することによって決定することができる。さらに、本発明者らは、この運動応答を誘発するために使用される電気神経刺激周波数およびパルス幅が患者毎に変化し得ることを観察した。

【００７２】

以下の図１１は、５人の異なるヒト被検参加者について、異なる電気神経刺激周波数（２０００Ｈｚ、４０００Ｈｚ、６０００Ｈｚ）の場合のＥＭＧ振幅の実験的に得られたグラフであり、図１～９に示された試験とは異なる検査からのものである。図１１は、５人の調査参加者にわたって周波数（２０００Ｈｚ、４０００Ｈｚ、６０００Ｈｚ）で変化させた電気神経刺激波形によって散漫閾値を下回って生成された運動活性化の最大レベルの例を示す。参加者１～４は、運動活性化を示したが、これに対して、参加者５は示さなかった。したがって、参加者５は、睡眠中療法の適切な候補者ではない可能性があり、患者スクリーニング中に（例えば、「非応答者」として）除外することができ、例えば、電気刺激パラメータのばらつきの例示的な例として、異なる周波数における電気刺激に応答して表面ＥＭＧ信号に基づくことができる。参加者１、２、３、および４は、すべて、特定の周波数について、実質的により高い運動活性化を示したが、この「最適な」周波数は、参加者間で異なっていた。最適な周波数は、参加者１および４の場合、６０００Ｈｚであり、参加者３の場合、４０００Ｈｚであり、参加者２の場合、２０００Ｈｚであった。

【００７３】

ほとんどのＲＬＳ患者が、夜間に眠ろうとしている間に、最も強いＲＬＳ症状を経験するが、これに対して、多くのＲＬＳ患者は、昼間中、特に夕方中に症状を経験する。さらに、過活動性神経活動と関連する多くの他の状態は、日中に、より目立ち、または最も目立っている。したがって、発明者らはまた、表面ＥＭＧ信号活動を使用して、より高い、昼間に関連した患者閾値、すなわち、患者の「不快感閾値」における電気神経刺激波形の相対的な有効性を臨床的に評価した。すべての参加者について、眠りにつくことができる患者の「散漫閾値」は、日々の生活の１つ以上の通常の活動を実行するときなど、覚醒している間に、電気神経刺激療法に敢えて許容しようとしている同じ患者の「不快感閾値」よりも低かった。発明者らは、患者の不快感閾値での電気神経刺激の異なる周波数に応答して、ＥＭＧ信号の同様の差異化を観察しており、この差異化は、表面ＥＭＧ信号を、電気神経刺激応答の有効性または効率などの指示として使用するこのアプローチがまた、昼間の電気神経刺激の滴定を選択または調整するなどの場合にも有用である可能性があることを示している。

【００７４】

図１２は、電気刺激パラメータを変化させることに応答して、実験的に得られた表面ＥＭＧ振幅のグラフであり、ここで、そのパラメータは、５人の異なるヒト被検参加者について異なる電気神経刺激周波数（２０００Ｈｚ、４０００Ｈｚ、６０００Ｈｚ）を提供している。以下の図１２は、選択されたパラメータで変化する電気刺激波形を印加することによって患者の不快感閾値を下回って生成された運動活性化の、表面ＥＭＧで決定された最大レベルを示し、ここで、そのパラメータは、図１１に示された結果について調査されたのと同じ５人の調査参加者にわたる周波数（２０００Ｈｚ、４０００Ｈｚ、６０００Ｈｚ）である。参加者１～５は、すべて、運動活性化を示した。したがって、様々な神経刺激結果に対するこれらのＥＭＧ信号応答に基づいて、患者のスクリーニングにより、昼間の電気刺激療法に適切な候補者であると思われるすべての参加者を得ることになる。異なる電気神経刺激周波数間の表面ＥＭＧ信号ベースの差異化運動活性化に基づいて、参加者１は、６０００Ｈｚの電気刺激周波数に割り当てられることになり、参加者２は、２０００Ｈｚに割り当てられることになり、参加者３は、４０００Ｈｚに割り当てられることになり、参加者４は、例えば、相対的な出力制約に応じて選択され得る、３つの電気刺激周波数のうちのいずれかに割り当てられ得、参加者５は、相対的な出力制約などに応じて、２０００または６０００Ｈｚに割り当てられ得る。

【００７５】

図１２の実験結果によって示されているように、参加者１～４は、すべて、患者の散漫閾値を下回る、運動活性化を決定する表面ＥＭＧ信号を示したが、参加者１および３のみが、対応する患者の散漫閾値を下回る複数の電気刺激周波数において運動活性化を示した。したがって、相対的電力消費は、どの電気刺激周波数が参加者１および３に送達するべきかを決定することなどに関して、考慮または目標として使用することができる。あるいは、散漫閾値におけるｓＥＭＧ活性化の振幅は、図８Ｂの説明で考察したように、考慮または目標として使用することができる。

【００７６】

図１３は、各参加者の表面ＥＭＧ運動活性化に到達するための電気神経刺激出力を例示する実験データを示す。参加者１について、電気刺激出力における差は、異なる電気刺激周波数にわたって、実質的に異ならない。参加者３について、４０００Ｈｚの電気刺激周波数で必要とされる電気刺激出力に対して、２０００Ｈｚの電気刺激周波数で必要とされるさらに低い電気刺激出力は、２０００Ｈｚを、電気神経刺激周波数として自動的に選択するか、ないし電気神経刺激周波数として選択するための基礎として使用することができる。

【００７７】

個人化方法の例

例示的な例では、ｓＥＭＧのための１つ以上の記録電極は、例えば、電気的に刺激された特定の神経によって刺激された筋肉の筋腹または最も厚い部分に近い、所望の位置に配置することができる。米国特許第１０，３４２，９７７号に記載されているようなＲＬＳを治療する場合では、２つのｓＥＭＧ記録電極が、刺激される脚上の前脛骨筋（ＴＡ）の筋肉の筋腹上に配置され得、１つのｓＥＭＧ基準電極が、膝頭の上に配置され得、２つの電気神経刺激電極が、腓骨の先頭を覆いながら、膝頭の下方に、脚の横側面上の総腓骨神経の長さに沿って配置され得る。

【００７８】

表面筋電活動（ｓＥＭＧ）は、電気神経刺激の周波数を下回る周波数でサンプリングすることができる（例えば、電気神経刺激が２０００Ｈｚ、４０００Ｈｚ、および６０００Ｈｚの電気刺激周波数にある上述した実験の場合には、５１２Ｈｚでサンプリングされる）などの、ＴＡ筋肉の筋腹から記録することができる。結果として記録されたｓＥＭＧ波形は、信号処理され得、例えば、その波形は、増幅され得、１Ｈｚ～５１２Ｈｚなどで帯域通過フィルタ処理され得、整流され得、ローリング平均化、フィルタ処理、または１秒と５秒との間の時間窓の他の平滑化を使用するなどの平滑化が行われ得、包括的であり得、およびモニタリングされ得る。

【００７９】

例えば、「睡眠中」の使用量に対する最大の電気神経刺激有効性を確保するのに役立つ例示的な例では、各電気神経刺激設定（例えば、パルス幅、相互パルス間隔などを含み得る１つ以上のパラメータを有する）についての、電気神経刺激波形の振幅は、例えば、その振幅が、電気神経刺激があまりに散漫であるため患者を眠らせることができないとその被験者が報告する患者の「散漫閾値」に到達するなどまで、徐々に増大し得る。

【００８０】

各電気神経刺激設定（例えば、パルス幅、相互パルス間隔などを含み得る１つ以上のパラメータを有する）についての、昼間の電気神経刺激に対する最大の有効性を確保するのに役立つような別の例示的な例では、電気神経刺激波形の振幅は、例えば、その振幅が、被験者が電気神経刺激に楽に耐えることができないと報告する患者の「不快感閾値」に到達するなどまで、徐々に増大し得る。

【００８１】

電気神経刺激の出力、電圧、または電流を減少させるのに役立つような別の例示的な例では、各刺激設定（例えば、パルス幅、相互パルス間隔などを含み得る１つ以上のパラメータを有する）についての、電気神経刺激波形の振幅は、例えば、整流されたＥＭＧ信号が、（電気神経刺激を印加する前に）ベースラインにおいてＥＭＧ信号を安定して上回る

ことが観察されるまで、指定された期間（１５秒など）に指定された率（２倍など）だけ、徐々に増大し得る。

【００８２】

これらの上記の例示的な例のうちの１つ以上において、電気神経刺激パラメータ（複数可）設定は、システムによって記録することができ、そのようなセットの集合リスト内の次のセットの電気神経刺激パラメータを使用して、このプロセスを繰り返すことができ、例えば、電気神経刺激パラメータ（複数可）設定の様々な順列または組み合わせを探索することができる。

【００８３】

この電気神経刺激パラメータの探索プロセスに対応する期間の間、患者は、自発的な筋肉活性化を避けるように安静に維持することを指示され得る。ＥＭＧシステムは、ｓＥＭＧ信号を介して自発的な筋肉活性化の１つ以上の高いレベルを検出するためのアルゴリズムまたは他の手段を提供し、そのようないずれの例においても、患者または臨床医もしくは技師に知らせて、刺激パラメータ探索手順を再始動するように構成することができる。このアルゴリズムはまた、１Ｈｚ～５１２Ｈｚで増幅および帯域通過フィルタ処理されたが整流も平滑化もされなかった、生のＥＭＧ信号を「摂取」または格納することもできる。

【００８４】

電気神経刺激パラメータ探索の第１の潜在的な目標は、患者の散漫（または不快感）閾値を下回ったまま、休止状態のｓＥＭＧ信号の最大増加（例えば、刺激前のベースライン値からの）を生み出す電気神経刺激波形設定を見出すことであり得る。次いで、この特定の選択された電気神経刺激波形は、電気神経刺激療法デバイスにプログラムされ得、当該特定の患者のために送達される最も有効な電気神経刺激波形を表すものと思われる。

【００８５】

電気神経刺激パラメータ探索の第２の潜在的な（追加的または代替的な）目標は、患者の散漫（または不快）閾値を下回ったまま、安静時のｓＥＭＧ信号における臨床的に関連する増加（例えば、ベースラインからの）を生み出す最も多くの出力（または電流もしくは電圧）、すなわち、効率的な刺激波形設定を見出すことであり得る。次いで、この選択された電気神経刺激波形は、治療デバイス中にプログラムされ得、当該特定の患者のために送達される最も多くの出力、すなわち、効率的な治療の電気神経刺激波形を提供するのに役立ち得る。電力効率はまた、デバイスによる熱発生をより少なくすることもでき、さらには、患者にとってより楽なデバイスを使用することに役立つこともできる。

【００８６】

この電気神経刺激パラメータ探索の第３の潜在的な（追加的または代替的な）目標は、患者スクリーニングのためであり得、例えば、散漫（または不快感）閾値を下回ったまま、安静時のｓＥＭＧ信号における臨床的に関連する増加を示さない１人以上の「非応答者」患者を識別するのに役立ち、治験の適格性から、または電気神経刺激デバイスなどの指定から、それらの非応答者を除外するためである。

【００８７】

図１４に示された試験例において、電気神経刺激波形パラメータのうちの１つ以上は、例えば、図１５の例示的な例で以下に示されているように、パルス幅（ＰＷ）および相互パルス間隔（周波数ｆを導出するために使用される）のうちの１つ以上のバリエーションの可能な順列または組み合わせの表を使用して、選択または変更させることができる。

【００８８】

図１５において、電気神経刺激波形Ａ～Ｃは、例示された例の同じ刺激周波数（ｆ）で刺激パルス幅（ＰＷ）をすべて異ならしめた電荷平衡型電気神経刺激設定を表す３つの異なる電気神経刺激波形の順列を示すが、これは、すべてが必要であるわけではない。これらの異なる電気神経刺激波形設定を掃引する際、本試験方法は、例えば、注入された電荷を最小限に抑え、ｓＥＭＧ活性化を最大化し、またはこれらのもののうちの一方もしくは両方を実行し、同時に患者にとって楽であるかもしくは散漫でないうちの一方もしくは両

方である、特定の指定された単一または複合的な目標のための最適な波形を識別することをねらいとすることができる。

【００８９】

図１４では、１４０２において、様々な電気神経刺激パラメータの試験が開始され得る。１４０４において、記録電極（Ｅ１）が、前脛骨筋上などの患者の解剖学的構造の表面上の所望の位置に配置され得る。刺激電極（Ｅ２）が、患者の総腓骨神経の上かつそれに沿ってなど、患者の解剖学的構造の表面上の所望の位置に配置され得る。

【００９０】

１４０６において、神経刺激設定（例えば、神経刺激パラメータの組み合わせ）が、例えば、神経刺激パラメータの異なる順列または組み合わせで様々な神経刺激設定を含み得るなどのメモリ回路に格納された表などから選択され得る。

【００９１】

１４０８において、選択された神経刺激設定における刺激が、例えば、神経刺激振幅を、指定された振幅レベルまで徐々に増加させることによって開始し得る。

１４１０において、神経刺激に対する表面ＥＭＧ信号応答は、記録電極（Ｅ１）からモニタリングされ得る。

【００９２】

１４１２において、患者は、（例えば、患者インターフェースデバイスを介して）モニタリングまたは問い合わせされて、患者が神経刺激からもたらされる不快感を感じるかどうかを判定し得る。もしそうならば、プロセスの流れは、１４１６に進み得、それ以外の場合には、プロセスの流れは、１４１４に進み得る。

【００９３】

１４１４において、表面ＥＭＧ信号は、信号処理およびモニタリングされ、ならびに閾値と比較されて、例えば、表面ＥＭＧ信号から導出された指示値が閾値を超えるかどうかを判定し得る。もしそうならば、プロセスの流れは、１４１６に進み得、それ以外の場合には、プロセスの流れは、１４０８に進んで、刺激振幅を徐々に増加させ続け得る。

【００９４】

１４１６において、不快感が示されている刺激設定は、メモリ回路内に記録および格納され得る。表面ＥＭＧ信号の指示値が閾値を超えた刺激設定はまた、プロセスの流れのこのステップでも記録され得る。次いで、プロセスの流れは、例えば、異なるセットの神経刺激パラメータを含む別の神経刺激設定を選択するために、１４０６に戻り得る。このようにして、表に格納された様々な神経刺激設定は、一連の方法で試験され得る。表を介した線形進行が使用されてもよく、それ以外の場合には、試験される論理的な次の神経刺激設定を決定する二等分探索または他のルールベースもしくは他の技術が採用されてもよい。

【００９５】

１つ以上の他の指示に対する技術の適用性

上記の例は、例えば、むずむず脚症候群（ＲＬＳ）の１つ以上の症状を治療するための、１つ以上の電気刺激波形を最適化することに焦点を当てているが、同様のアプローチを使用して、例えば、異なる神経筋肉の組み合わせを標的にすることによって、１つ以上の他の指示に対して１つ以上の電気刺激療法を最適化することができる。いくつかの例を以下の表１に含める。

【００９６】

【表１】

表１：例示的な標的神経および筋肉を伴う他の指示の例

障害の例	電気刺激神経の標的例	EMT応答を得るための筋肉の標的例
RLS	座骨神経、および/または座骨神経の1つ以上の分岐（例えば、腓骨、腓腹、または脛骨）	大腿、脚、または足の筋肉（例えば、前脛骨筋、腓腹筋、ヒラメ筋、大腿二頭筋、または大腿四頭筋のうちの1つ以上）
緊張性頭痛	三叉神経	側頭筋
局所性ジストニア（PDに対して一次的または二次的）	神経刺激の影響を受ける筋肉	影響を受ける筋肉
顎関節障害（TMD/TMJ）	三叉神経	咀嚼筋（例えば、咬筋、翼突筋、または三叉筋のうちの1つ以上）
睡眠中の歯ぎしり	三叉神経	咀嚼筋（例えば、咬筋、翼突筋、または三叉筋のうちの1つ以上）
振戦	神経刺激の影響を受ける筋肉	影響を受ける筋肉
筋痙縮	神経刺激の影響を受ける筋肉	影響を受ける筋肉
筋けいれん	神経刺激の影響を受ける筋肉	影響を受ける筋肉
ハンチントン症候群	神経刺激の影響を受ける筋肉	影響を受ける筋肉
過活動膀胱	神経刺激排尿筋	排尿筋
坐骨神経痛	座骨神経、および/または座骨神経の1つ以上の分岐（例えば、腓骨、腓腹、または脛骨）	大腿、脚、または足の筋肉（例えば、前脛骨筋、腓腹筋、ヒラメ筋、大腿二頭筋、または大腿四頭筋のうちの1つ以上）

１つ以上の副作用を低減するなどのための、１つ以上の他の神経刺激アプローチへの技術の適用

上記の表１は、過活動性筋肉に関連する様々な状態を治療するための電気神経刺激に焦点を当てているが、記載された試験方法が有用であり得る追加の電気神経刺激技術がある。

【００９７】

そのような文脈では、本試験方法を使用して、１つ以上の筋肉を活性化する意図されていない副作用を有し得る、１つ以上の神経刺激技術を選択または最適化することができる。例えば、てんかんを治療するための迷走神経刺激は、これらの筋肉が迷走神経の分岐に

よって刺激されるため、咽頭筋の活性化をもたらし得る。

【００９８】

例えば、筋肉活性化が治療効果と相関する一例では、本技術を使用して、（例えば、患者の不快感または患者の散漫閾値を下回ったままで）筋肉のより多くの活性化をもたらし、したがって、より高い治療の有効性をもたらす、１つ以上の刺激パラメータ設定を特定することができる。

【００９９】

別の例では、例えば、筋肉の活性化が有害な副作用である場合、本技術を使用して、そのような有害な副作用を最小限に抑えるかまたは削減する１つ以上の治療上の刺激パラメータ設定を特定することができる。

【０１００】

波形個別化のための自動化されたデバイスおよびシステム

ＲＬＳを治療するためのような電気刺激療法を最適化するための本技術の例の適用では、図１６の例に示されているように、脚装着スリーブデバイスは、装着時に前脛骨筋（ＴＡ）の筋肉の上に配置されるように位置決めすることができる内蔵型ＥＭＧモニタリング電極、および総腓骨神経の長さに沿って一部を覆う複数の電気神経刺激電極を有する電極グリッドを含むことができる。このスリーブはまた、例えば、信号処理またはユーザインターフェース機能を提供するためにスリーブと併せて使用され得る、例えば、外部コンピューティングまたはディスプレイデバイスと無線で通信するように構成することができるバッテリー駆動式電子回路を含むこともできる。

【０１０１】

図１７は、例えば、９つの電極の電気神経刺激電極グリッドの例示的な例を示しており、例えば、患者の総腓骨神経の上方および近傍の位置などの患者の皮膚上の外側に配置することができる。

【０１０２】

所望の電気神経刺激波形が特定されると、電気神経刺激電極グリッドを使用して、選択された電極（複数可）を変更し、例えば、選択された電気神経刺激波形を使用して電気刺激への最大ｓＥＭＧ信号を生成する最も有効な刺激電極の対の自動選択を可能にすることができる。同様に、オンボード電子回路を追加的または代替的に使用して、例えば、最低の電気インピーダンスを示す皮膚接触の位置を検出することによって、最適な電気神経刺激電極の対を決定するのに役立つことができる。

【０１０３】

図１８は、開示された技術または方法を実装または実行するのを助けるために使用することができるオンボード電子回路のアーキテクチャの例を示す。図１８において、システム１８００は、例えば、患者の腓骨神経の浅い外側の位置に、例えば、高周波電気神経刺激を経皮的に送達するための刺激電極グリッド１８１０を含むか、またはそれに結合することができる。刺激送達は、マイクロコントローラ、ＦＰＧＡ、または他の適切な回路などの刺激コントローラ回路１８１４によって制御することができる。刺激コントローラ回路１８１４はまた、１つ以上の制御信号を刺激電極セレクタ／多重化装置回路１８１２に提供することもでき、それらは、例えば、電気神経刺激を患者に送達するために、刺激電極グリッド１８１０から刺激電極の特定の組み合わせを選択することができる。記録電極１８０２は、敏感な表面ＥＭＧ信号を受信することができ、その信号は、分離および帯域通過または他のフィルタ回路１８０４を経由して、次いで増幅器１８０６までルーティングすることができる。表面ＥＭＧ信号応答は、プロセッサ回路１８０８によってデジタル化、さらには信号処理され得、無線通信ユニット１８１６を介して、ローカルまたはリモートのユーザデバイスと通信することができる。バッテリー１８１８および電力管理回路１８２０もまた、提供され得る。

【０１０４】

例示的な例では、前脛骨筋の表面ＥＭＧ信号は、例えば、２つ以上の記録電極を介して検出することができる。獲得した表面ＥＭＧ信号は、オンボードプロセッサ回路によって

デジタル化および信号処理、または分析される前に、まず、（例えば、分離およびフィルタリング回路によって）フィルタリングされ得、（例えば、増幅器によって）増幅され得る。このプロセッサはまた、電気刺激コントローラ回路を制御することもでき、例えば、プロセッサによって選択された１つ以上の電気神経刺激療法設定を提供するようにプログラムされた一定の電流または他の出力を生成するように構成することができる。次いで、多重化装置を使用して、例えば、利用可能な電極のグリッドから、プログラムされた電極対を選択することができる。このプロセッサはまた、送信機または送受信機回路を含むこともでき、例えば、パラメータ最適化の結果、または電気神経刺激と関連する情報をさらに処理または表示するために、無線で（例えば、Ｂｌｕｅｔｏｏｔｈ（登録商標）またはＷｉＦｉを介して）、ないし外部ディスプレイまたは処理ユニット（例えば、コンピュータまたはスマートフォンなど）と通信するように構成され得る。

【０１０５】

患者または介護者のスマートフォン上にアプリを提供して、例えば、段階的な順序を通じてユーザを案内することに役立ち、どの電気神経刺激波形および電極位置が当該特定の患者にとって最も有効であるかを特定または判定することに役立ち得る。

【０１０６】

筋肉活性化とともに神経刺激へのｓＥＭＧ応答を使用する例

一例では、上記のＮＰＮＳのｓＥＭＧベースの個別化には、類型化された筋肉活性化を伴う制御されたプロトコル中のＮＰＮＳの送達中にｓＥＭＧを測定することが含まれ得る。この類型化された筋肉活性化は、自発的または非自発的であり得る。この制御されたプロトコルは、ＮＰＮＳの神経または神経筋標的（またはその拮抗筋）と関連する１つ以上の筋肉を含み得る。このアプローチは、筋肉活性化と関連する類型的なｓＥＭＧ応答を測定することを含み得る。本システムを使用して、このｓＥＭＧ応答がベースライン（ＮＰＮＳなし）に対してＮＰＮＳを介して変調される程度を測定することができ、この場合、そのようなｓＥＭＧ応答の変調は、ｓＥＭＧ信号振幅の増加か、ｓＥＭＧ信号振幅の減少か、またはｓＥＭＧ応答信号アーチファクトの持続時間の変化のいずれかであり得る。いくつかの例示的な実施例が、以下に説明される。

【０１０７】

実施例１：自発的相動性屈曲

このアプローチでは、患者または被検者は、制御された動きを繰り返し実行するように指示され得る。例えば、被験者は、（ＮＰＮＳを送達せずに）ベースラインにおいて、かつばらつきを減らすために試験されるＮＰＮＳの各パラメータ設定の評価中において、この指定された動きを複数回実行するように指示され得る。ｓＥＭＧ応答は、指定された動きと関連する筋肉（またはそれに対する拮抗筋）上で測定され得る。各動きの症例間の労力および時間間隔を含む、指定された動きのパラメータは、疲労が最小になるように選択することができ、その結果、動きによって誘発したｓＥＭＧ活動がＮＰＮＳの送達の不在下で経時的に相対的に一定のままに留まる。ＮＰＮＳは、ブロックされた実験設計で印加され得、ＮＰＮＳ－ＯＮブロック中のｓＥＭＧ活動は、ＮＰＮＳ－ＯＦＦブロック中のｓＥＭＧ活動と比較され得る。

【０１０８】

より具体的には、被験者は、被験者の膝に向かって被験者の足を背屈するように指示され得る。ＮＰＮＳは、被験者の腓骨神経に印加され得、ｓＥＭＧは、被験者の前脛骨筋にわたって測定され得る。例えば、被験者は、一貫したタイミングおよび力で、例えば、繰り返しの間に１秒未満の休止を伴う６回の繰り返しセット、および各セット間に約１０秒の休止を伴う、膝に向かって足の指を屈曲（背屈）するように指示され得る。これは、背屈の時間中に前脛骨筋内にｓＥＭＧ信号を誘発し、そのｓＥＭＧ信号の振幅は、ベースラインで安定している（ＮＰＮＳ－ＯＦＦの間）。前脛骨筋内のこのｓＥＭＧ信号は、平滑化され得（例えば、低域通過フィルタを使用して）、整流され得、各背屈に対する最大ｓＥＭＧ振幅は、単一ポイントとして記録され得る。

【０１０９】

図１９～２１は、そのようなアプローチを使用して得られた実験データを表す。このＥＭＧピーク振幅は、ＮＰＮＳ　ＯＦＦに対するＮＰＮＳ　ＯＮを伴う背屈の交互配置されたブロックについて比較された。図１９～２１に示されたデータに例示されているように、この例では、ＮＰＮＳが、前脛骨筋のｓＥＭＧ振幅を減少させた。

【０１１０】

図１９は、ＮＰＮＳがオンまたはオフのいずれかにあったときの、期間中の時間に対するｓＥＭＧ振幅の実験データのグラフである。図１９は、足の背屈を繰り返している間の、前脛骨筋のそのようなｓＥＭＧ活動を示している。図１９に示すように、整流され、平滑化されたｓＥＭＧは、線で描かれ、各背屈のピークｓＥＭＧ活動は、丸印で示されている。

【０１１１】

図２０は、図１９で示された同じ実験データのピークｓＥＭＧ振幅対ＮＰＮＳ状態のグラフであり、図１９からの各背屈についてのピークｓＥＭＧ活動を示している。図２０において、背屈中のピークｓＥＭＧ振幅が、ＮＰＮＳ期間中に減少していることがわかる。

【０１１２】

図２１は、足の背屈中における様々な刺激条件およびパラメータ（例えば、刺激なし、高周波および低強度刺激、高周波および高強度刺激、刺激なし、低周波刺激、刺激なし）に対するピークｓＥＭＧ振幅の実験データのグラフである。したがって、図２１は、高周波数（４０００Ｈｚ）および低周波（５００Ｈｚ未満）を含む刺激パラメータの調整中の足の背屈に対するピークｓＥＭＧ活動を示している。図２１において、背屈および高周波ＮＰＮＳ中のｓＥＭＧ振幅、は、高周波ＮＰＮＳ強度に依存するものの、この挙動が低周波の場合または刺激なしの場合には生じていないという意味で、変調（減少）されていることがわかる。背屈（または他の制御された筋肉活性化）および高周波ＮＰＮＳ中のそのようなｓＥＭＧ振幅変調（減少）の量は、例えば、異なるＮＰＮＳパラメータ設定を評価および比較するための、特定の患者の神経刺激応答性、または神経刺激有効性の指標として使用することができると考えられる。

【０１１３】

実施例２：非自発的相動性反射

このアプローチでは、患者または被験者は、それらの筋肉を弛緩するように指示され得る。筋肉反射は、相動性電気刺激を、筋紡錘と関連する感覚線維に印加すること（例えば、ホフマンの反射）によって、または伸長反射を誘発するような筋紡錘に相動性力を加えること（例えば、膝蓋反射）によって、繰り返し誘発され得る。表面ＥＭＧ（ｓＥＭＧ）信号は、反射と関連する筋肉（またはそれに対する拮抗筋）上で測定することができる。各反射症例間の振幅および時間間隔を含む反射誘発のパラメータは、疲労が最小になるように選択することができ、したがって、反射による誘発したｓＥＭＧ活動は、ＮＰＮＳの送達の不在下で経時的に相対的に一定のままである。ＮＰＮＳは、ブロックされた実験設計などで印加され得、ＮＰＮＳ－ＯＮブロック中のｓＥＭＧ活動は、ＮＰＮＳ－ＯＦＦブロック中のｓＥＭＧ活動と比較することができる。

【０１１４】

実施例３：自発的等尺性屈曲

このアプローチでは、患者または被験者は、等尺性屈曲を介して筋肉を緊張性活性化するように指示され得る。例えば、これは、固定した物体に対して押し付けることによって、または固定した物体に取り付けられたロープを引っ張ることによって、筋肉を緊張性活性化することを含み得る。表面ＥＭＧ（ｓＥＭＧ）は、等尺性屈曲と関連する筋肉（またはそれに対する拮抗筋）上で測定することができる。プロトコルの労力および持続時間は、疲労が最小になるように選択することができ、したがって、ｓＥＭＧ活動は、ＮＰＮＳの不在下で経時的に相対的に一定のままである。ＮＰＮＳは、ブロックされた実験設計で印加され得、ＮＰＮＳ－ＯＮブロック中のｓＥＭＧ活動は、ＮＰＮＳ－ＯＦＦブロック中のｓＥＭＧ活動と比較され得る。

【０１１５】

様々な実施例１～３では、システムは、以下の生理学的な信号のうちの１つ以上などの、筋肉活性化に関連する信号を測定するための応答信号測定ユニットおよびコントローラ回路を有する電気刺激ユニットを含むことができる。

【０１１６】

ａ．ｓＥＭＧまたは侵襲性ＥＭＧによって想定され得るような、筋肉のＥＭＧ活動；

ｂ．握力計または他の手段によって測定され得るような力；または

ｃ．ＩＭＵ、加速度計、ジャイロスコープ、もしくはビデオなどのうちの１つ以上によって測定され得るような動き。

【０１１７】

安静時の治療用ＮＰＮＳが緊張性ｓＥＭＧ活動での増加と関連するのに対して、これらの制御されたプロトコルの間に、治療用ＮＰＮＳは、プロトコルにより誘発されたｓＥＭＧ活動の減少、増加、または変調をもたらし得る。これらの実施例では、この生理学的な信号でのＮＰＮＳベースの差異を使用して、様々なＮＰＮＳパラメータの組み合わせに対する治療の応答の強度（個別化／最適化）、および／またはＮＰＮＳに対する様々な患者の応答（患者選択）を予測することができる。

【０１１８】

図２２は、本明細書に記載の技術のうちの１つ以上を実行するために使用され得るような、システム２２００の部分の例を示す。システム２２００は、電気刺激ユニット２２１０を含み得る。この電気刺激ユニット２２１０は、電気刺激電極２２５０を含むか、またはそれに結合され得、例えば、本明細書に記載されているように、高周波ＮＰＮＳを送達する被験者の外部位置に配置または取り付けられ得る。電気刺激ユニット２２１０は、例えば、ＮＰＮＳが送達され得る電気エネルギーを提供するための電源装置２２０５を含むか、またはそれに結合することができ、ＮＰＮＳを生成するために使用される様々な回路への結合、または１つ以上のアルゴリズムを実行するため、もしくは信号処理を実行するためのコントローラ回路への結合を含み得る。電気刺激ユニット２２１０は、電源レギュレータ回路２２１２を含むか、またはそれに結合され得、その電源レギュレータ回路は、電源装置２２０５からエネルギーを受け取り、電気刺激制御ユニット２２１０内に含まれるかまたはそれに結合される他の回路に送達するための電力を調整するように構成され得る。電気刺激ジェネレータ２２３０は、電気刺激電極２２５０を介して被験者に送達するために、本明細書に記載されているような高周波ＮＰＮＳ電気刺激パルスを生成するように構成され得る。電気刺激コントローラ２２２０回路は、電気刺激ジェネレータ２２３０によって生成されたＮＰＮＳ電気刺激のタイミング、電気刺激パラメータ（例えば、振幅、周波数、パルス幅、負荷サイクル、電極選択等）を制御することができる。電気刺激ユニット２２１０は、電気刺激電極２２５０のうちの１つ以上における負荷インピーダンスまたは電極－皮膚インターフェースインピーダンスを検出するように構成され得るようなインピーダンス検出回路２２４０を含み得、そのようなインピーダンス情報は、例えば、電気刺激パラメータの選択もしくは調整、または制御アルゴリズムパラメータの選択もしくは調整のために、電気刺激コントローラに提供され得、それらのパラメータの選択または調整は、例えば、自動的にまたは閉ループ方式でそのような検出されたインピーダンスに部分的に基づき得る。電気刺激ユニット２２１０は、電気刺激試験ユニット２２１８を含むことができ、その電気刺激試験ユニットは、例えば、ＮＰＮＳに対する患者応答性の試験を制御するために、または様々な電気刺激パラメータ設定におけるＮＰＮＳ有効性を比較するために、例えば、電気刺激パラメータの組み合わせの特定の設定を選択するために、例えば、応答性または有効性の決定に基づいて、例えば、本明細書に記載されているように、構成された回路を含むことができる。電気刺激ユニット２２１０は、例えば、ローカルまたはリモートのユーザインターフェースデバイス２２９０を用いて有線または無線通信を可能にし、例えば、患者または他の被験者が使用して特定のＮＰＮＳ症例またはエピソードについてのフィードバックを提供し、例えば、疼痛閾値もしくは不快感閾値、散漫閾値、または他の患者フィードバックもしくは患者入力情報を決定するための、通信インターフェース２２１６回路または送受信機２２１４回路のうちの一方または両方を含

むことができる。

【０１１９】

電気刺激ユニット２２１０は、例えば、マイクロプロセス、マイクロコントローラ、または電気刺激ユニット２２１０内に含まれるか、もしくはそれに結合され得るコントローラ回路上に実装され得るｓＥＭＧ感知および分析ユニット２２６０回路を含み得るか、もしくはそれに結合され得る。ｓＥＭＧ感知および分析ユニット２２６０は、ｓＥＭＧ感知電極２２７０に結合することができ、例えば、本明細書の他所で説明されているように、例えば、ＮＰＮＳの標的神経によって刺激された筋肉（またはそれに対する拮抗筋）に取り付けられ得る。ｓＥＭＧ感知および分析ユニット２２６０は、例えば、バッファ増幅器、積分もしくは他のｓＥＭＧ信号フィルタ回路、またはアナログもしくはデジタル信号処理回路、アナログデジタル変換回路、ピーク振幅検出回路、比較回路、あるいは本明細書に記載のｓＥＭＧ緊張性活性化検出技術を実行するための他の適切な回路を含み得るｓＥＭＧ緊張性活性化検出ユニット２２６６を含むことができる。ｓＥＭＧ閾値検出ユニット２２６８は、例えば、本明細書に記載されているように、緊張性筋肉活性化閾値、疼痛閾値、不快感閾値、散漫閾値などを決定するように構成された回路を含むことができる。ｓＥＭＧプロセッサ１６２は、例えば、本明細書に記載されているように、例えば、ｓＥＭＧ信号振幅、ピーク値、持続時間、患者閾値などを決定するための符号化された命令を実行するためのコントローラ回路または信号処理回路を含むことができる。ｓＥＭＧ記録ユニット２２６４は、例えば、異なるパラメータ設定または異なる電極選択の下で提供されるＮＰＮＳ症例などの様々なＮＰＮＳ症例に対するｓＥＭＧ応答を格納するため、例えば、最適なもしくは他の所望のＮＰＮＳパラメータ設定もしくは電極選択を決定するため、または異なるパラメータ設定もしくは電極選択間を切り替えるため、例えば、有効性を改善し、電力を節約し、または１つ以上の他の目標を達成するための、メモリ回路および他の回路を含むことができる。

【０１２０】

本開示の様々な態様の要点およびさらなる説明

以下の番号付けされた態様のリストは、例えば、本開示に基づく、システム、方法、方法を実行するためのデバイス可読媒体、または製造物品のうちの１つ以上を提供するために個別にまたは組み合わせて使用され得る本開示の様々な態様を強調することを意図しているが、これらには限定されず、または要件を課すものでもない。

【０１２１】

態様１は、例えば、印加された高周波電気刺激を使用して、むずむず脚症候群（ＲＬＳ）または周期性四肢運動障害（ＰＬＭＤ）のうちの少なくとも一方と関連する１つ以上の症状を有する患者を治療するためのシステムを含むか、もしくは使用することができる（または１つ以上の他の態様と組み合わせることができる）システム、デバイス、器具、方法、デバイス可読媒体、製造物品などを含むことができる。この態様は、少なくとも１つの電気刺激電極を含むか、または使用することができ、例えば、腓骨神経またはその分岐の近くの第１の外部標的身体位置に配置するために構成され得る。この態様はまた、例えば、第１の高周波パルス状電気刺激信号を腓骨神経またはその分岐に生成および印加するための少なくとも１つの電気刺激電極に結合され得るような外部非植え込み型電気刺激ユニットを含むか、または使用することができ、例えば、腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉内で、緊張性ｓＥＭＧ活動を生成するか、または相動性ｓＥＭＧ活動を変調する５００Ｈｚ～１５，０００Ｈｚの範囲の周波数を含み得る。

【０１２２】

態様２は、態様１の主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、観察された表面筋電図（ｓＥＭＧ）信号に少なくとも部分的に基づいて、指定された第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータ設定、を含むか、または使用することができる。

【０１２３】

態様３は、態様１または２の主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて

、患者フィードバックに少なくとも部分的に基づいて、疼痛閾値または散漫閾値のうちの少なくとも一方よりも小さくなるように指定されることができる第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータ設定、を含むか、または使用することができる。例えば、これは、患者による主観的な決定に基づくことができ、その主観的な決定は、本明細書に記載されているようなユーザインターフェースデバイスを介して、患者によってシステムに提供され得る。

【０１２４】

態様４は、態様１～３のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、患者が覚醒中であるかもしくは睡眠中であるかのうちの一方であるか、またはそのように予想されるかどうかの時間帯もしくは他の指示に基づいて、異なって指定されることが可能になるように構成されることができる、第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータ設定、を含むか、または使用することができる。例えば、これは、時計もしくは睡眠検出器、またはシステムによって使用されて夜間／睡眠中に提供されるＮＰＮＳレベルよりも、昼間／覚醒中（例えば、散漫を許容するが不快感を許容しない）の方がより高いＮＰＮＳレベルを提供することができる他の様式を含むことができる。

【０１２５】

態様５は、態様１～４のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、第１の高周波パルス状電気刺激信号が送達された同じ患者の腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉からのものである、観察されたｓＥＭＧ信号、を含むか、または使用することができる。例えば、これは、ＮＰＮＳに関する、患者の特定のカスタマイズまたは個別化が、例えば、１つ以上の目標、例えば、有効性、節電等を満たすか、またはそれとの間のバランスを取り得ることを可能にすることができる。あるいは、ＮＰＮＳの集団ベースまたは類似の亜集団ベースのカスタマイズまたは個別化が、本開示の技術を使用して実装することができる。

【０１２６】

態様６は、態様１～５のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、例えば、第１の高周波パルス状電気刺激信号（例えば、ｓＥＭＧ信号振幅）が、同じ患者からの観察されたｓＥＭＧ信号の緊張性ｓＥＭＧ活動を生成するかどうか、もしくはその程度を判定するように構成され得るコントローラ回路を含むか、またはそれに結合されている電気刺激ユニット、を含むか、あるいは使用することができる。例えば、この情報を使用して、ＮＰＮＳに対する患者の応答性、ＮＰＮＳの有効性を判定するか、または様々なパラメータ設定を比較して、例えば、１つ以上の目標に基づいて、ＮＰＮＳの適切なパラメータ設定を選択することができる。例えば、ｓＥＭＧ信号のピーク振幅は、例えば、本明細書の他所に記載されているように、安静時の筋肉を使用するか、または制御された筋肉活性化を使用するかのいずれかで使用することができる。

【０１２７】

態様７は、態様１～６のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、例えば、第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータの異なる設定にそれぞれ対応する、ｓＥＭＧ活動の１つ以上の指示を格納するように構成され得るコントローラ回路を含むか、もしくはそれに結合される電気刺激ユニット、を含むか、または使用することができる。例えば、この情報を使用して、様々なＮＰＮＳ設定の有効性を比較することができ、その情報は、それ自体によって、または他の情報とともに使用されて、１つ以上の目標（例えば、有効性、電力消費等）を満たすか、またはそれとの間のバランスを取ることができる。

【０１２８】

態様８は、態様１～７のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、例えば、異なる設定における対応するｓＥＭＧ活動の比較に基づくことができる、第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータ設定を選択するように構成され得るコントローラ回路を含むか、もしくはそれに結合されている電気刺激ユニ

ット、を含むか、または使用することができる。

【０１２９】

態様９は、態様１～８のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、またはその主題と組み合わせて、第１の高周波パルス状電気刺激信号を患者に提供することなく取得されたベースラインｓＥＭＧ活動の指示を記録するように構成され得るコントローラ回路を含むか、もしくはそれに結合される電気刺激ユニット、を含むか、または使用することができる。

【０１３０】

態様１０は、態様１～９のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、例えば、第１の高周波パルス状電気刺激信号に応答して、ベースラインｓＥＭＧ活動からの、患者における観察されたｓＥＭＧ活動の変化に少なくとも部分的に基づくことができる、患者の神経刺激応答性を特徴付けるように構成されているコントローラ回路、を含むか、または使用することができる。

【０１３１】

態様１１は、態様１～１０のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、第１の高周波パルス状電気刺激信号の１つ以上のパラメータ設定を使用して判定された、緊張性運動活性化閾値、散漫閾値、または疼痛閾値のうちの少なくとも１つに少なくとも部分的に基づいて、神経刺激応答性を特徴付けるように構成されているコントローラ回路、を含むか、または使用することができる。例えば、緊張性運動活性化閾値は、ｓＥＭＧ信号を使用して判定することができ、散漫閾値および疼痛閾値は、例えば、患者に提供することができるユーザインターフェースデバイスを介して、主観的な患者フィードバックを使用して判定することができる。

【０１３２】

態様１２は、態様１～１１のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、またはその主題と組み合わせて、例えば、第１の高周波パルス状電気刺激信号もしくはそのパラメータの選択もしくは判定のうちの１つ以上を使用するために、例えば、患者フィードバック、もしくはユーザからの他の入力を受信するための通信インターフェースを含むか、もしくはそれに結合され得るコントローラ回路を含むか、またはそれに結合されている電気刺激ユニット、を含むか、あるいは使用することができる。

【０１３３】

態様１３は、態様１～１２のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、例えば、第１の高周波パルス状電気刺激信号が少なくとも１つの電気刺激電極によって送達される、同じ患者の腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉に関連して配置されるか、もしくは配置可能であるように構成され得る少なくとも１つのｓＥＭＧ信号電極、を含むか、または使用することができる。

【０１３４】

態様１４は、態様１～１３のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、腓骨神経またはその分岐の近くの第１の外部標的身体位置に配置可能である少なくとも１つの電気刺激電極を含むか、または使用することができ、その電気刺激電極は、右腓骨神経またはその分岐の近くの患者の右脚上の第１の外部標的身体位置に配置するために構成された少なくとも１つの第１の電気刺激電極と、左腓骨神経またはその分岐の近くの患者の左脚上の第２の外部標的身体位置に配置するために構成された少なくとも１つの第２の電気刺激電極と、を含む。この電気刺激ユニットは、少なくとも１つの第１の電気刺激電極を使用して、右腓骨神経またはその分岐に送達するための第１の高周波パルス状電気刺激信号を生成して、右腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉における緊張性表面筋電図（ｓＥＭＧ）活動を生成または変調し、かつ少なくとも１つの第２の電気刺激電極を使用して、左腓骨神経またはその分岐に送達するための第２の高周波パルス状電気刺激信号を生成して、左腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉内の緊張性表面筋電図（ｓＥＭＧ）活動を生成または変調するように構成することができる。例えば、これを使用して、両側刺激、両側ｓＥＭＧモニタリング、またはその両方を

提供することができる。
【０１３５】
態様１５は、態様１～１４のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、例えば、標的エネルギーレベルに向かって、例えば、エネルギーレベルを増加させるランプ方式で、第１の高周波パルス状電気刺激信号のパルスを繰り返し送達するように構成されている電気刺激ユニット、を含むか、または使用することができる。
【０１３６】
態様１６は、態様１～１５のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、複数の電極の配列を含むか、または使用することができ、電気刺激ユニットは、例えば、これらの複数の電極のうちの異なる電極を介して、患者に送達された試験電気刺激信号に応答して、例えば、観察されたｓＥＭＧ活動に少なくとも部分的に基づいて、複数の電極から１つ以上の電極を選択し、かつ、選択された１つ以上の電極を使用して、例えば、治療用の電気刺激信号を患者に印加するように構成され得るコントローラ回路を含むか、またはそれに結合することができる。
【０１３７】
態様１７は、態様１～１６のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、例えば、腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉の筋肉活性化とともに、例えば、観察されたｓＥＭＧ信号内の相動性ｓＥＭＧ活動の変調に少なくとも部分的に基づいて、例えば、第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータ設定を指定するために構成されたコントローラ回路を含むか、もしくはそれに結合されている電気刺激ユニット、を含むか、または使用することができる。例えば、これは、本明細書に記載の背屈または他の技術などの制御された筋肉活性化を含むことができる。
【０１３８】
態様１８は、態様１～１７のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、例えば、第１の高周波パルス状電気刺激信号を患者に送達すること、および同じ少なくとも１つの電気刺激電極を使用して患者からの敏感なｓＥＭＧ信号を検出することの両方のための、少なくとも１つの電気刺激電極に結合されている電気刺激ユニット、を含むか、または使用することができる。あるいは、ＮＰＮＳまたは他の電気刺激のために使用される電極とは異なる電極が、ｓＥＭＧ感知のために使用することができる。
【０１３９】
態様１９は、態様１～１８のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、印加された高周波電気刺激を使用して、むずむず脚症候群（ＲＬＳ）および周期性四肢運動障害（ＰＬＭＤ）のうちの少なくとも一方と関連する１つ以上の症状を有する患者を治療する方法、を含むか、または使用することができる。この方法は、腓骨神経またはその分岐の近くの第１の外部標的身体位置に、５００Ｈｚ～１５，０００Ｈｚの範囲の周波数を含む、複数のパラメータによって画定された第１の高周波パルス状電気刺激信号を送達することを含むことができる。この方法はまた、腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉において、緊張性ｓＥＭＧ活動を生成するか、または相動性ｓＥＭＧ活動を変調することを含むこともできる。この方法は、観察された表面筋電図（ｓＥＭＧ）信号に少なくとも部分的に基づいて、第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータ設定を確立または調整することをさらに任意選択的に含むことができる。
【０１４０】
態様２０は、態様１～１９のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、例えば、疼痛閾値または散漫閾値のうちの少なくとも一方よりも下回る患者フィードバックに少なくとも部分的に基づいて指定されることができる第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータ設定、を含むか、または使用することができる。
【０１４１】
態様２１は、態様１～２０のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組

み合わせて、例えば、患者が覚醒中であるかもしくは睡眠中であるかのうちの一方であるか、またはそのように予測されるかどうかに関する時間帯または他の指示に基づいて、異なって指定可能である第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータ設定、を含むか、または使用することができる。

【０１４２】

態様２２は、態様１～２１のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、第１の高周波パルス状電気刺激信号が送達される同じ患者の腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉からの観察されたｓＥＭＧ信号、を含むか、または使用することができる。

【０１４３】

態様２３は、態様１～２２のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、例えば、複数の異なる高周波パルス状電気刺激試験信号に応答して生成されたｓＥＭＧ活動の比較に基づいて（例えば、１つ以上の神経刺激パラメータのうちの異なる設定において）、第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータ設定を選択すること、を含むか、または使用することができる。

【０１４４】

態様２４は、態様１～２３のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、例えば、第１の高周波パルス状電気刺激信号に応答して、例えば、ベースラインｓＥＭＧ活動からの、患者における観察されたｓＥＭＧ活動の変化に少なくとも部分的に基づくことができる、患者の神経刺激応答性を特徴付けること、を含むか、または使用することができる。

【０１４５】

態様２５は、態様１～２４のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、例えば、複数の異なる高周波パルス状電気刺激試験信号（例えば、第１の高周波パルス状電気刺激信号の１つ以上のパラメータ設定での差に対応する）を使用して判定することができる、緊張性運動活性化閾値、散漫閾値、または疼痛閾値のうちの少なくとも１つに少なくとも部分的に基づくことができる、患者の神経刺激応答性を特徴付けること、を含むか、または使用することができる。

【０１４６】

態様２６は、態様１～２５のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、患者の両方の脚を両側的に電気刺激すること、を含むか、または使用することができる。

【０１４７】

態様２７は、態様１～２６のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、複数の電極の配列から、例えば、複数の電極のうちの異なる電極を介して患者に送達された試験電気刺激信号に応答して、観察されたｓＥＭＧ活動に少なくとも部分的に基づくことができる、１つ以上の電極を選択すること、および選択された１つ以上の電極を使用して治療用の電気刺激信号を患者に印加すること、を含むか、または使用することができる。

【０１４８】

態様２８は、態様１～２７のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、例えば、腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉の筋肉活性化とともに、観察されたｓＥＭＧ信号内の緊張性ｓＥＭＧ活動の変調に少なくとも部分的に基づくことができる、第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータ設定を指定すること、を含むか、または使用することができる。

【０１４９】

態様２９は、態様１～２８のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、印加された高周波電気刺激を使用して、むずむず脚症候群（ＲＬＳ）および周期性四肢運動障害（ＰＬＭＤ）のうちの少なくとも一方と関連する１つ以上の症状を有する患者を治療するためのシステム、を含むか、または使用することができる。このシス

テムは、腓骨神経またはその分岐の近くの第１の外部標的身体位置に配置するために構成された少なくとも１つの電気刺激電極と、５００Ｈｚ～１５，０００Ｈｚの範囲の周波数を含む第１の高周波パルス状電気刺激信号を生成し、かつ腓骨神経またはその分岐に印加するための少なくとも１つの電気刺激電極に結合された外部非植え込み型電気刺激ユニットと、を含むことができ、電気刺激ユニットは、（１）例えば、緊張性ｓＥＭＧ活動を生成するか、または腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉の相動性ｓＥＭＧ活動を変調するために、同じ患者の敏感な観察された表面筋電図（ｓＥＭＧ）信号に少なくとも部分的に基づいて、かつ（２）疼痛閾値または散漫閾値のうちの少なくとも一方を下回る患者フィードバックに少なくとも部分的に基づいて、第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータ設定を特定するように構成されたコントローラ回路を含むか、またはそれに結合されており、そのコントローラ回路は、異なる設定における対応するｓＥＭＧ活動の比較に基づいて、第１の高周波パルス状電気刺激信号の少なくとも１つのパラメータ設定を選択するように構成されており、少なくとも１つのｓＥＭＧ信号電極は、第１の高周波パルス状電気刺激信号が少なくとも１つの電気刺激電極によって送達される同じ患者の腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉に関連して配置可能である。

【０１５０】

態様３０は、態様１～２９のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、印加された高周波電気刺激を使用して、むずむず脚症候群（ＲＬＳ）および周期性四肢運動障害（ＰＬＭＤ）のうちの少なくとも一方と関連する１つ以上の症状を有する患者の神経刺激応答性を特徴付ける方法、を含むか、または使用することができる。この方法は、例えば、腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉内の緊張性ｓＥＭＧ活動を生成または変調するために、腓骨神経またはその分岐の近くの第１の外部標的身体位置に、５００Ｈｚ～１５，０００Ｈｚの周波数の範囲を含む第１の高周波パルス状電気刺激信号を送達することを含むことができる。この方法はまた、送達された第１の高周波パルス状電気刺激信号に応答して、（１）ベースラインｓＥＭＧ活動からの患者における観察されたｓＥＭＧ活動の変化、および（２）第１の高周波パルス状電気刺激信号の１つ以上のパラメータ設定を使用して判定された、緊張性運動活性化閾値、散漫閾値、または疼痛閾値のうちの少なくとも１つに少なくとも部分的に基づいて、患者の神経刺激応答性を特徴付けることを含むこともできる。

【０１５１】

態様３１は、態様１～３０のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、むずむず脚症候群（ＲＬＳ）または周期性四肢運動障害（ＰＬＭＤ）のうちの少なくとも一方と関連する１つ以上の症状を有する患者を治療するための、印加された高周波刺激を使用する方法、を含むか、または使用することができる。この方法は、患者の、腓骨神経もしくはその分岐、腓腹神経もしくはその分岐、または大腿骨神経もしくはその分岐から選択される少なくとも１つの神経と関連する患者の身体上の第１の外部位置に少なくとも１つの電気刺激電極を配置することを含むことができる。この方法はまた、ＲＬＳまたはＰＬＭＤと関連する１つ以上の症状を軽減または緩和するために、電気刺激信号を第１の外部配置に送達することを含むことができ、その電気刺激信号は、５００Ｈｚ～１５，０００Ｈｚを一切包含するパルス周波数を含む複数のパラメータによって特徴付けられるパルス状電気信号を含み、その電気刺激信号は、（１）少なくとも１つの神経によって刺激された筋肉の緊張性ｓＥＭＧ活性化、または（２）背屈などの、自発的筋肉活性化中の、患者の筋肉興奮性の抑制、のうちの少なくとも一方または両方を生成することができる。

【０１５２】

態様３２は、態様１～３１のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、印加された高周波電気刺激を使用して、むずむず脚症候群（ＲＬＳ）および周期性四肢運動障害（ＰＬＭＤ）のうちの少なくとも一方と関連する１つ以上の症状を有する患者を治療する方法、を含むか、または使用することができる。この方法は、少なく

とも１つの第１の電気刺激電極を、腓骨神経またはその分岐に近接する、患者の少なくとも第１の外部標的身体位置に結合すること、および少なくとも１つの第１の電気刺激電極を使用して、第１の高周波パルス状電気刺激療法信号を、少なくとも第１の外部標的身体位置に送達することを含むことができる。電気刺激療法信号のパルスは、少なくとも５００～１５，０００Ｈｚの周波数、および５～１００ｍＡの電流を含む複数のパラメータによって画定することができ、電気刺激療法信号は、腓骨神経またはその分岐によって刺激された少なくとも１つの筋肉の緊張性運動閾値を上回り、かつ疼痛閾値を下回る。

【０１５３】

態様３３は、態様１～３２のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、耐容性閾値および散漫閾値のうちの少なくとも一方を下回る電気刺激療法信号、を含むか、または使用することができる。

【０１５４】

態様３４は、態様１～３３のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、患者が睡眠期間中に睡眠を邪魔されない最大刺激の閾値である散漫閾値、を含むか、または使用することができる。

【０１５５】

態様３５は、態様１～３４のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、腓骨神経またはその分岐によって刺激された少なくとも１つの筋肉における相動性筋肉活動を生成しないように構成されたパルス、を含むか、または使用することができる。

【０１５６】

態様３６は、態様１～３５のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、第１の高周波パルス状電気刺激療法信号を送達することが、電荷平衡型ＡＣ制御電流パルスを少なくとも第１の外部標的身体位置に印加すること、および、例えば、測定された負荷インピーダンスまたはそのコンポーネントに基づくことができる、電流を制御または調整すること、を含むか、または使用することができる。

【０１５７】

態様３７は、態様１～３６のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、腓骨神経またはその分岐によって刺激された当該少なくとも１つの筋肉に近接する患者の皮膚上に少なくとも１つのＥＭＧ感知電極を配置することと、少なくとも１つの第１の電気刺激電極に電気刺激試験信号を送達することであって、その電気刺激療法のパルスは、少なくとも５００～１０，０００Ｈｚの周波数、および０～５０ｍＡの電流を含む複数のパラメータによって画定される、送達することと、電気刺激試験信号によって誘発された腓腹神経および腓骨神経のうちの少なくとも一方によって刺激された少なくとも１つの筋肉のＥＭＧ活動を感知することと、電気刺激試験信号が緊張性運動閾値を上回り、かつ疼痛閾値を下回るか否かを判定することと、電気刺激試験信号を送達するステップ、ＥＭＧ活動を感知するステップ、および電気刺激試験信号が緊張性運動閾値を上回り、かつ疼痛閾値を下回るか否かを判定するステップを繰り返すことであって、電気刺激試験信号を送達する各繰り返しについての電気刺激療法のパルスは、直前の電気刺激試験信号とは異なる周波数および異なる電流のうちの少なくとも一方を有する、繰り返すことと、第１の高周波パルス状電気刺激療法信号として、電気刺激試験信号のうちの１つを選択することと、を含むか、または使用することができる。

【０１５８】

態様３８は、態様１～３７のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、電気刺激試験信号を送達することは、第１の電流値を有する電気刺激試験信号を送達すること、を含むか、または使用することができ、電気刺激試験信号を送達することに関する各繰り返しステップは、直前の電気刺激試験信号の電流よりも高い電流を有する電気刺激信号を印加することを含むことができる。

【０１５９】

態様３９は、態様１～３８のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組

み合わせて、電気刺激試験信号を送達する繰り返しステップが、試験信号の電流値が１ｍＡ／０．２５秒～１ｍＡ／１５秒の割合で増加した一連の電気刺激試験信号を印加すること、を含む、ことを含むか、または使用することができる。

【０１６０】

態様４０は、態様１～３９のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、腓骨神経またはその分岐によって刺激された少なくとも１つの筋肉が、前脛骨筋、長指伸筋、第三腓骨筋、長母指伸筋、長腓骨筋、および短腓骨筋のうちの少なくとも１つを含む、ことを含むか、または使用することができる。

【０１６１】

態様４１は、態様１～４０のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、身体の動き、心臓のパラメータ、呼吸に関するパラメータ、および神経学的パラメータから選択された少なくとも１つの身体パラメータをモニタリングすること、患者が睡眠状態または覚醒状態にあるかどうか、すなわち、患者が睡眠状態にあるかを判定すること、少なくとも１つの身体パラメータを処理すること、および身体パラメータが、患者が睡眠中にある場合の、覚醒または目前の覚醒の可能性のうちの一方を示す場合に、電気刺激療法信号を調整すること、を含むか、または使用することができる。

【０１６２】

態様４２は、態様１～４１のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、少なくとも１つの第１の電気刺激電極を少なくとも第１の外部標的身体位置に結合することが、少なくとも１つの第１の電気刺激電極を、左腓骨神経またはその分岐に近接する患者の左脚上の第１の外部標的身体位置に結合すること、および少なくとも１つの第２の電気刺激電極を、右腓骨神経またはその分岐に近接する患者の右脚上の第２の外部標的身体位置に結合すること、を含むか、または使用することができ、第１の高周波パルス状電気刺激療法信号を送達することは、少なくとも１つの第１の電気刺激電極を使用して、５００～１５，０００Ｈｚの周波数、および５～１００ｍＡの電流を有する第１の電気刺激療法信号を、左腓骨神経またはその分岐に送達することを含み、第１の電気刺激療法信号は、左腓骨神経またはその分岐によって刺激された少なくとも１つの筋肉の緊張性活性化を誘発し、かつ疼痛閾値を下回り、その方法は、少なくとも１つの第２の電気刺激電極を使用して、５００～１５，０００Ｈｚの周波数、および５～１００ｍＡの電流を有する第２の高周波パルス状電気刺激療法信号を、右腓骨神経またはその分岐に送達することをさらに含み、第２の電気刺激療法信号は、右腓骨神経またはその分岐によって刺激された少なくとも１つの筋肉の緊張性活性化を誘発し、かつ疼痛閾値を下回る。

【０１６３】

態様４３は、態様１～４２のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、少なくとも１つの第１の電気刺激電極を、少なくとも第１の外部標的身体位置に結合することは、少なくとも１つの第１の電気刺激電極を、腓骨神経またはその分岐に近接する患者の脚上の第１の外部標的身体位置に結合すること、を含むか、または使用することができ、第１の高周波パルス状電気刺激療法信号を送達することは、少なくとも１つの第１の電気刺激電極を使用して、５００～１５，０００Ｈｚの周波数、および５～１００ｍＡの電流を有する第１の電気刺激療法信号を、腓骨神経またはその分岐に送達することを含み、その第１の電気刺激療法信号は、腓骨神経またはその分岐によって刺激された少なくとも１つの筋肉の緊張性活性化を誘発し、かつ疼痛閾値を下回り、この方法は、少なくとも１つの第２の電気刺激電極を、尺骨神経またはその分岐、および橈骨神経またはその分岐のうちの一方に近接する患者の腕の少なくとも第２の外部標的身体位置に結合すること、および少なくとも１つの第２の電気刺激電極を使用して、５００～１５，０００Ｈｚの周波数、および５～１００ｍＡの電流を有する第２の高周波パルス状電気刺激療法信号を、尺骨神経またはその分岐、および橈骨神経またはその分岐のうちの一方に送達すること、を含み、第２の電気刺激療法信号は、尺骨神経またはその分岐、および橈骨神経またはその分岐のうちの一方によって刺激された少なくとも１つの筋肉の緊張性活性化を誘発し、かつ疼痛閾値を下回る。

【０１６４】
態様４４は、態様１～４３のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、第１の外部標的位置が腓骨神経またはその分岐に対して浅い皮膚表面であること、を含むか、または使用することができる。
【０１６５】
態様４５は、態様１～４４のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、睡眠期間が患者の就寝時刻と起床時刻との間の時間であること、を含むか、または使用することができる。
【０１６６】
態様４６は、態様１～４５のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、少なくとも１つの第１の刺激電極は、その近位縁端部が浅腓骨神経上の腓骨の先頭と重なるように位置決めされていること、を含むか、または使用することができる。
【０１６７】
態様４７は、態様１～４６のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、少なくとも第２の電極が、第１の電極から約半インチの離隔距離を有する少なくとも１つの第１の電極の中央に位置決めされ、少なくとも第２の電極が前脛骨筋の遠位領域に重なること、を含むか、または使用することができる。
【０１６８】
態様４８は、態様１～４７のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、非侵襲性末梢神経刺激療法のための刺激パラメータを決定する方法、を含むか、または使用することができ、この方法は、少なくとも１つの第１の電気刺激電極を、腓骨神経またはその分岐に近接する患者の第１の外部標的身体位置に結合することと、少なくとも１つの第１のＥＭＧ感知電極を、腓骨神経またはその分岐によって刺激された筋肉に近接する患者の皮膚に結合することと、高周波パルス状電気刺激試験信号を、腓骨神経またはその分岐に送達することであって、電気刺激試験信号のパルスは、少なくとも５００～１５，０００Ｈｚの周波数、および０～１００ｍＡの電流を含む複数のパラメータによって画定される、送達することと、電気刺激試験信号に応答して、腓骨神経またはその分岐によって刺激された筋肉のＥＭＧ活動を感知することと、感知されたＥＭＧ活動に基づいて、電気刺激試験信号が筋肉の緊張性運動閾値を上回り、かつ患者の疼痛閾値を下回るか否かを判定することと、高周波パルス状電気刺激試験信号を、腓骨神経またはその分岐に送達するステップ、筋肉のＥＭＧ活動を感知するステップ、および電気刺激試験信号が緊張性運動閾値を上回り、かつ疼痛閾値を下回るか否かを判定するステップを繰り返すことであって、電気刺激試験信号を送達する各繰り返しの電気刺激療法パルスが、直前の電気刺激試験信号とは異なる周波数および異なる電流のうちの少なくとも一方を有する、繰り返すことと、高周波パルス状電気刺激療法信号として、緊張性運動閾値を上回り、かつ疼痛閾値を下回る電気刺激試験信号のうちの１つを選択することと、を含む。
【０１６９】
態様４９は、態様１～４８のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、高周波パルス状電気刺激試験信号を送達するステップ毎に、電気刺激試験信号が散漫閾値またはその近くにあるか否かを判定すること、高周波パルス状電気刺激療法信号として、緊張性運動閾値を上回り、散漫閾値を下回り、かつ疼痛閾値を下回る高周波パルス状電気刺激試験信号のうちの１つを選択すること、および第１の期間の間、高周波パルス状電気刺激療法信号として、選択された高周波パルス状電気刺激試験信号を第１の外部標的身体位置に印加すること、を含むか、または使用することができる。
【０１７０】
態様５０は、態様１～４９のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、非侵襲性末梢神経刺激療法のための１つ以上の患者閾値を判定する方法、を含むか、または使用することができ、この方法は、少なくとも１つの第１の電気刺激電極を、腓骨神経またはその分岐に近接する患者の第１の外部標的身体位置に結合することと

、少なくとも１つの第１のＥＭＧ感知電極を、腓骨神経またはその分岐によって刺激された筋肉に近接する患者の皮膚に結合することと、高周波パルス状電気刺激試験信号を、腓骨神経またはその分岐に送達することであって、電気刺激試験信号のパルスは、少なくとも５００～１５，０００Ｈｚの周波数、および０～１００ｍＡの電流を含む複数のパラメータによって画定される、送達することと、電気刺激試験信号に応答して腓骨神経またはその分岐によって刺激された筋肉のＥＭＧ活動を感知することと、電気刺激試験信号が、感知されたＥＭＧ活動に基づいて、筋肉の緊張性運動閾値を上回り、かつ患者の疼痛閾値を下回るか否かうぃ判定することと、電気刺激試験信号が、患者フィードバックに基づいて、感覚閾値、散漫閾値、耐容性閾値、または疼痛閾値のうちの１つ以上を上回るか否かを判定することと、高周波パルス状電気刺激試験信号を、腓骨神経またはその分岐に送達するステップ、筋肉のＥＭＧ活動を感知するステップ、電気刺激試験信号が緊張性運動閾値を上回り、かつ疼痛閾値を下回るか否かを判定するステップ、および電気刺激試験信号が、患者フィードバックに基づいて、感覚閾値、散漫閾値、耐容性閾値、および疼痛閾値のうちの１つ以上を上回るか否かを判定するステップを繰り返すことであって、電気刺激試験信号を送達する各繰り返しについての電気刺激療法のパルスは、直前の電気刺激試験信号とは異なる周波数および異なる電流のうちの少なくとも１つを有する、繰り返すことと、緊張性運動閾値、ならびにセンサ閾値、散漫閾値、耐容性閾値、および疼痛閾値のうちの少なくとも１つを識別することと、さらなる動作であって、特定された閾値を記録すること、腓骨神経またはその分岐への印加のための高周波パルス状電気刺激試験信号のうちの１つを選択すること、および以前に決定した閾値から、識別された閾値のうちの１つにおける変化を特定すること、から選択される、さらなる動作、を実行することと、を含む。

【０１７１】

態様５１は、態様１～５０のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、高周波パルス状電気刺激試験信号を送達することが、第１の電流値を有する電気刺激試験信号を送達することを含み、電気刺激試験信号を送達する各繰り返しステップは、直前の電気刺激試験信号の電流よりも高い電流を有する電気刺激信号を印加することを含む、ことを含むか、または使用することができる。

【０１７２】

態様５２は、態様１～５１のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、電気刺激試験信号を送達する繰り返しステップが、試験信号の電流値が１ｍＡ／０．２５秒～１ｍＡ／１５秒の割合で増加した一連の電気刺激試験信号を印加することを含む、ことを含むか、または使用することができる。

【０１７３】

態様５３は、態様１～５２のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、印加された高周波電気刺激を使用して、むずむず脚症候群（ＲＬＳ）および周期性四肢運動障害（ＰＬＭＤ）のうちの少なくとも一方と関連する１つ以上の症状を有する患者を治療するためのシステム、を含むか、または使用することができる。このシステムは、腓骨神経またはその分岐の近くの第１の外部標的身体位置に配置された少なくとも１つの電気刺激電極と、少なくとも１つの電気刺激電極に結合された外部電気刺激ユニットであって、腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉における緊張性表面筋電図（ｓＥＭＧ）活動を生成するための少なくとも１つの電気刺激電極を使用して、５００および１５，０００Ｈｚからの周波数、ならびに少なくとも５ｍＡの電流を有する第１の高周波パルス状電気刺激療法信号を生成し、第１の高周波電気刺激療法信号を腓骨神経またはその分岐に印加する電気刺激信号ジェネレータを備える、外部電気刺激ユニットと、を含むことができる。

【０１７４】

態様５４は、態様１～５３のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、第１の高周波パルス状電気刺激療法信号が、少なくとも５秒、少なくとも１０秒、少なくとも１５秒、および少なくとも３０秒から選択された指定された期間につい

て、少なくとも５０％、少なくとも１００％、および少なくとも２００％から選択された指定された大きさによって、第１の高周波パルス状電気刺激療法の不在下で、少なくとも１つの筋肉におけるベースラインｓＥＭＧ活動を上回る第１の高周波パルス状電気刺激療法信号の印加中に、腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉における緊張性ｓＥＭＧ活動を生成すること、を含むか、または使用することができる。

【０１７５】

態様５５は、態様１～５４のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、第１の高周波パルス状電気刺激療法信号が、少なくとも５００Ｈｚ～１０，０００Ｈｚの周波数を含む複数のパラメータによって画定されること、を含むか、または使用することができる。

【０１７６】

態様５６は、態様１～５５のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、第１の高周波パルス状電気刺激療法信号が、５～５０ｍＡからの電流の大きさを含む、ことを含むか、または使用することができる。

【０１７７】

態様５７は、態様１～５６のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、腓骨神経またはその分岐によって刺激された少なくとも１つの筋肉が、前脛骨筋、長指伸筋、第三腓骨筋、長母指伸筋、長腓骨筋、および短腓骨筋のうちの少なくとも１つを含む、ことを含むか、または使用することができる。

【０１７８】

態様５８は、態様１～５７のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、外部電気刺激ユニットが、腓骨神経またはその分岐によって刺激された少なくとも１つの筋肉の近くの第２の外部標的身体位置に結合された少なくとも１つの表面ＥＭＧ（ｓＥＭＧ）電極であって、その少なくとも１つの表面ＥＭＧ記録電極が、その少なくとも１つの筋肉におけるｓＥＭＧ活動を感知し、少なくとも１つの筋肉における感知されたｓＥＭＧ活動を生成する、表面ＥＭＧ（ｓＥＭＧ）電極と、少なくとも１つのｓＥＭＧ電極からｓＥＭＧ信号を受信し、第１の高周波パルス状電気刺激信号が、腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉における緊張性ｓＥＭＧ活動を生成するかどうかを判定するために、少なくとも１つの筋肉への第１の高周波電気刺激信号の印加が終了する５００ミリ秒の間またはそれ以内に受信したｓＥＭＧ信号を分析するｓＥＭＧプロセッサと、をさらに含むこと、を含むか、または使用することができる。

【０１７９】

態様５９は、態様１～５８のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、外部電気刺激信号ユニットに、５００および１５，０００Ｈｚの周波数、ならびに少なくとも５ｍＡの電流を有する複数の電気刺激試験信号を生成させ、かつ少なくとも１つの電気刺激電極を使用して、複数の電気刺激試験信号の各々を腓骨神経またはその分岐に順次印加させる電気刺激試験ユニットと、ｓＥＭＧプロセッサに、複数の電気刺激試験信号の各々を腓骨神経またはその分岐に印加する間に、少なくとも１つのｓＥＭＧ電極からＥＭＧ信号を受信させるｓＥＭＧ緊張性活性化検出ユニットであって、複数の電気刺激試験信号の各々を腓骨神経またはその分岐に印加する間に重心されたｓＥＭＧ信号を分析し、各電気刺激試験信号が腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉における緊張性ｓＥＭＧ活動を生成するかどうかを判定し、各電気刺激試験信号によって生成された、そのような任意の緊張性ｓＥＭＧ活動の大きさを決定するための、ｓＥＭＧ緊張性活性化検出ユニットと、複数の電気刺激試験信号内の各電気刺激試験信号が少なくとも１つの筋肉における緊張性ｓＥＭＧ活動を生成したかどうかを格納するための、かつそのような任意の緊張性ｓＥＭＧ活動の大きさを格納するための記録ユニットのうちの少なくとも１つと、複数の電気刺激試験信号内の各電気刺激試験信号が少なくとも１つの筋肉における緊張性ｓＥＭＧ活動を生成したかどうかをユーザに送信するための送受信機ユニットと、を含むか、または使用することができる。

【０１８０】

態様６０は、態様１～５９のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、第１の電気刺激試験信号後の各電気刺激試験信号が直前の電気刺激試験信号の電流よりも高い電流を含むこと、を含むか、または使用することができる。

【０１８１】

態様６１は、態様１～６０のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、複数の電気刺激試験信号のうちの１つを第１の高周波パルス状電気刺激療法信号として選択するユーザからの入力を受信するための通信インターフェース、を含むか、または使用することができる。

【０１８２】

態様６２は、態様１～６０のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、複数の電気刺激試験信号の各々は、患者の脚が、動かさないこと、自発的な背屈を実行すること、または非自発的な反射を実行することのうちの１つから選択された状態にある間、腓骨神経またはその分岐に印加されること、を含み、または使用することができる。

【０１８３】

態様６３は、態様１～６２のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、腓骨神経またはその分岐の近くの第１の外部標的身体位置に配置された少なくとも１つの電気刺激電極が、右腓骨神経またはその分岐の近くの患者の右脚の第１の外部標的身体位置に配置された少なくとも１つの第１の電気刺激電極、および左腓骨神経またはその分岐の近くの患者の左脚の第２の外部標的身体位置に配置された少なくとも１つの第２の電気刺激電極を含み、電気刺激信号ジェネレータは、５００および１５，０００Ｈｚからの周波数、ならびに少なくとも５ｍＡの電流を有する第１の高周波パルス状電気刺激療法信号を生成し、かつ少なくとも１つの第１の電気刺激電極を使用して、第１の高周波電気刺激療法信号を右腓骨神経またはその分岐に印加して、右腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉における緊張性表面筋電図（ｓＥＭＧ）活動を生成し、ならびに５００および１５，０００Ｈｚからの周波数、ならびに少なくとも５ｍＡの電流を有する第２の高周波パルス状電気刺激療法信号を生成し、かつ少なくとも１つの第２の電気刺激電極を使用して、第２の高周波電気刺激療法信号を左腓骨神経またはその分岐に印加して、左腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉における緊張性表面筋電図（ｓＥＭＧ）活動を生成すること、を含むか、または使用することができる。

【０１８４】

態様６４は、態様１～６３のいずれかの主題を含むか、もしくは使用するか、または組み合わせて、印加された高周波電気刺激を使用して、むずむず脚症候群（ＲＬＳ）および周期性四肢運動障害（ＰＬＭＤ）のうちの少なくとも一方と関連する１つ以上の症状を有する患者を治療するためのシステム、を含むか、または使用することができる。このシステムは、腓骨神経またはその分岐の近くの第１の外部標的身体位置に配置された少なくとも１つの電気刺激電極と、腓骨神経またはその分岐によって刺激された少なくとも１つの筋肉の近くの第２の外部標的身体位置に結合された少なくとも１つの表面ＥＭＧ（ｓＥＭＧ）電極であって、その少なくとも１つの表面ＥＭＧ記録電極は、少なくとも１つの筋肉におけるｓＥＭＧ活動を感知し、少なくとも１つの筋肉における感知されたｓＥＭＧ活動を示すｓＥＭＧ信号を示す、少なくとも１つの表面ＥＭＧ（ｓＥＭＧ）電極と、５００および１５，０００Ｈｚからの周波数、ならびに少なくとも５ｍＡの電流を有する第１の高周波パルス状電気刺激療法信号を生成し、かつ少なくとも１つの電気刺激電極を使用して、第１の高周波電気刺激療法信号を腓骨神経またはその分岐に印加して、腓骨神経によって刺激された少なくとも１つの筋肉における緊張性表面筋電図（ｓＥＭＧ）活動を生成する電気刺激信号ジェネレータを含む、少なくとも１つの電気刺激電極に結合された外部電気刺激ユニットと、外部電気刺激信号ユニットに、５００および１５，０００Ｈｚの周波数、および少なくとも５ｍＡの電流を有する複数の電気刺激試験信号を生成させ、かつ少なくとも１つの電気刺激電極を使用して、複数の電気刺激試験信号の各々を腓骨神経またはその分岐に順次印加させる電気刺激試験ユニットと、睡眠期間中の睡眠中での、患者の

疼痛、耐容性、および散漫のうちの少なくとも１つに関する複数の電気刺激試験信号の各々の患者の感覚を示す入力を受診するためのユーザデバイスと、複数の電気刺激試験信号、すなわち、１）少なくとも１つのｓＥＭＧ電極からのｓＥＭＧ信号、および２）ユーザデバイスからの患者の感覚を示す入力、の各々について受信し、ｓＥＭＧ信号、および患者の感覚を示す入力を分析し、そのｓＥＭＧ信号、および患者の感覚を示す入力に基づいて、緊張性運動閾値、疼痛閾値、耐容性閾値、および散漫閾値のうちの１つ以上を判定するｓＥＭＧ閾値検出ユニットと、複数の電気刺激試験信号内の各電気刺激試験信号が少なくとも１つの筋肉における緊張性ｓＥＭＧ活動を生成するかどうかを格納するための、かつそのような任意の緊張性ｓＥＭＧ活動の大きさを格納するための少なくとも１つの記録ユニットと、緊張性運動閾値、疼痛閾値、耐容性閾値、および散漫閾値のうちの少なくとも１つをユーザデバイスのユーザに送信するための送受信機ユニットと、を含むことができる。

【０１８５】

他の実施形態

本技術はまた、てんかん（咽頭筋）用迷走神経刺激器具、および慢性疼痛用脊椎神経刺激器具を含む、筋肉を刺激する神経を刺激する他の神経刺激技術を最適化または個別化するために使用することができる。

【０１８６】

添付図面に関連して上述した詳細な説明は、様々な構成の説明として意図されており、本明細書に記載の概念が実践され得る構成のみを表すことを意図されていない。詳細な説明は、様々な概念の徹底的な理解を提供する目的のための具体的な詳細を含む。しかしながら、これらの概念は、これらの具体的な詳細なしに実践することができることは、当業者には明らかであろう。いくつかの事例では、そのような概念を曖昧にすることを回避するために、よく知られた構造および構成要素は、ブロック図形式で示されている。

【０１８７】

過興奮性神経または過活動性神経を有する患者を識別、評価、および治療するためのシステムおよび方法の、システムおよび方法例が、後続の詳細な説明に記載され、様々な電子デバイスおよび方法を参照して提示されており、それらは、様々なブロック、構成要素、回路、ステップ、プロセス、アルゴリズム等（集合的に「要素」と呼ばれる）によって例示されている。これらの要素は、電子的なハードウェア、コンピュータソフトウェア、ファームウェア、もしくは実行可能コンピュータコードの他の形式、またはそれらの任意の組み合わせを使用して実装することができる。そのような要素がハードウェアまたはソフトウェアとして実装されるかどうかは、システム全体に課される特定の用途および設計の制約に依存する。

【０１８８】

例として、様々な電子システムの要素、もしくは要素の任意の部分、または要素の任意の組み合わせが、１つ以上のプロセッサを使用して実装することができる。プロセッサの例としては、マイクロプロセッサ、マイクロコントローラ、画像処理デバイス（ＧＰＵ）、中央処理装置（ＣＰＵ）、アプリケーションプロセッサ、デジタル信号プロセッサ（ＤＳＰ）、縮小命令セットコンピューティング（ＲＩＳＣ）プロセッサ、チップオンシステム（ＳｏＣ）、ベースバンドプロセッサ、フィールドプログラマブルゲートアレイ（ＦＰＧＡ）、プログラマブルロジックデバイス（ＰＬＤ）、状態機械、ゲートロジック、ディスクリートハードウェア回路、およびこの開示全体にわたって説明された様々な機能性を実行するように構成される他の好適なハードウェアが挙げられる。処理システム内の１つ以上のプロセッサが、ソフトウェアを実行することができる。ソフトウェアは、ソフトウェア、ファームウェア、ミドルウェア、マイクロコード、ハードウェア記述言語などと称されるものにかかわらず、命令、命令セット、コード、コードセグメント、プログラムコード、プログラム、サブプログラム、ソフトウェアコンポーネント、アプリケーション、ソフトウェアアプリケーション、ソフトウェアパッケージ、ルーティン、サブルーティン、オブジェクト、実行ファイル、実行スレッド、プロシージャ、関数等を意味するように

広く解釈されるものとする。

【０１８９】

したがって、１つ以上の例において、過興奮性神経または過活動性神経を有する患者を治療するための特定の方法およびシステムのために説明された機能は、ハードウェア、ソフトウェア、またはその任意の組み合わせで実装され得る。ソフトウェアで実装される場合、それらの機能は、コンピュータ可読媒体上に格納されるか、または１つ以上の命令もしくはコードに符号化され得る。コンピュータ可読媒体は、上部に格納されるコンピュータ実行可能命令またはデータ構造を運ぶまたは有するための一時的または非一時的コンピュータ記憶媒体を含み得る。一時的および非一時的記憶媒体の両方は、処理システムの一部としてコンピュータによってアクセスすることができる任意の利用可能な媒体であり得る。例として、そのようなコンピュータ可読媒体には、ランダムアクセスメモリ（ＲＡＭ）、読み取り専用メモリ（ＲＯＭ）、電気的消去可能プログラマブルＲＯＭ（ＥＥＰＲＯＭ）、光ディスク記憶装置、磁気ディスク記憶装置、他の磁気記憶デバイス、前述の種類のコンピュータ可読媒体の組み合わせ、またはコンピュータによってアクセス可能な命令またはデータ構造の形式でコンピュータ実行可能コードを格納するために使用することができる任意の他の媒体が含まれ得るが、これらに限定されない。さらに、情報が、ネットワークまたは別の通信接続（有線、無線、またはそれらの組み合わせのいずれか）を介してコンピュータに転送または提供される場合、コンピュータまたは処理システムは、特定の媒体に応じて一時的または非一時な的コンピュータ可読媒体として、接続を適切に決定する。したがって、そのような任意の接続は、コンピュータ可読媒体と、適切に呼ばれる。上記の組み合わせはまた、コンピュータ可読媒体の範囲内に含まれるべきである。非一時的コンピュータ可読媒体には、信号それ自体、および無線インターフェースは除外される。

【図面】

【図１】

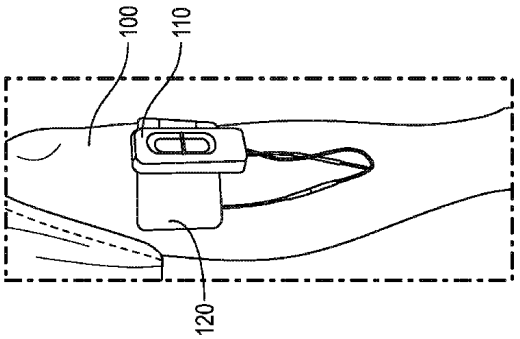


FIG. 1

【図２】

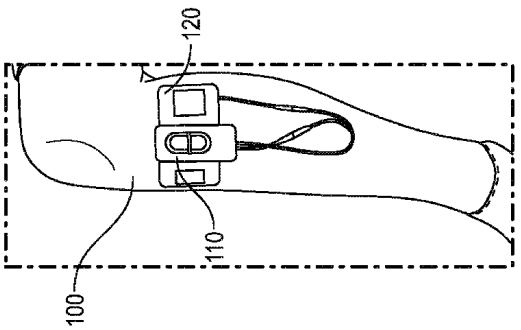


FIG. 2

【図３】

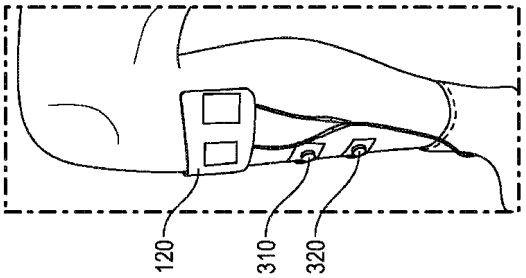
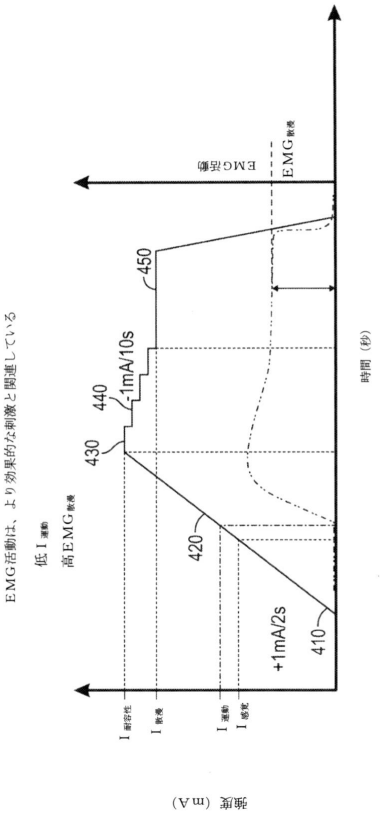
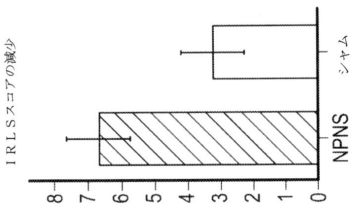


FIG. 3

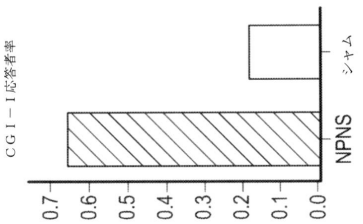
【図４】



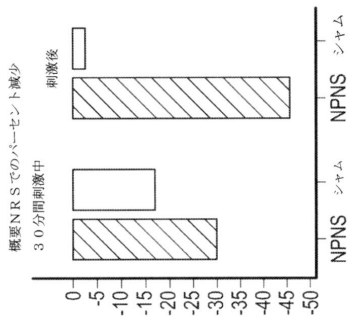
【図５Ａ】



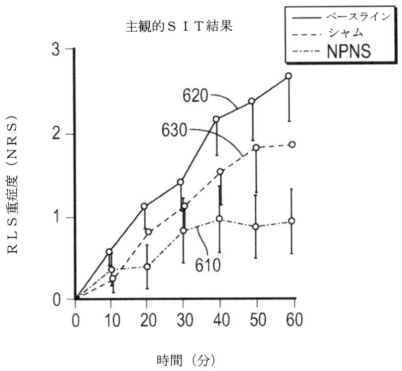
【図５Ｂ】



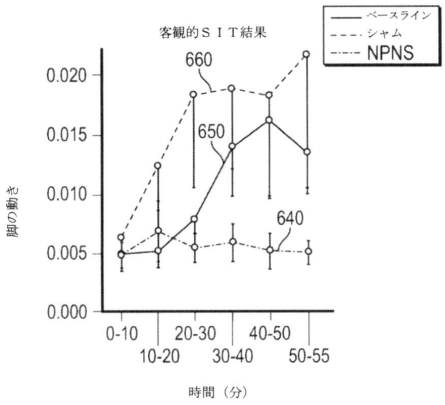
【図５Ｃ】



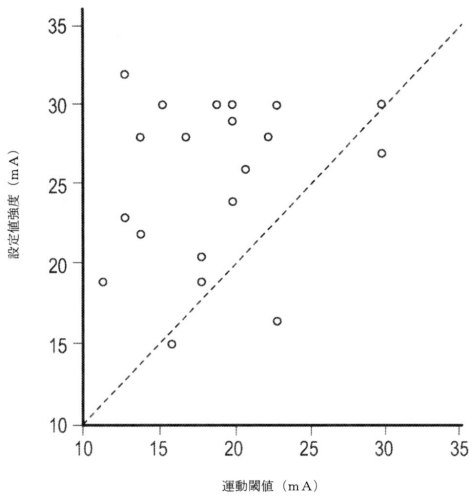
【図６Ａ】



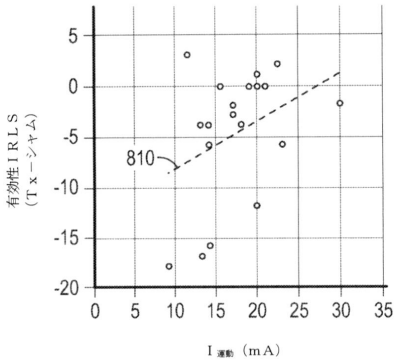
【図６Ｂ】



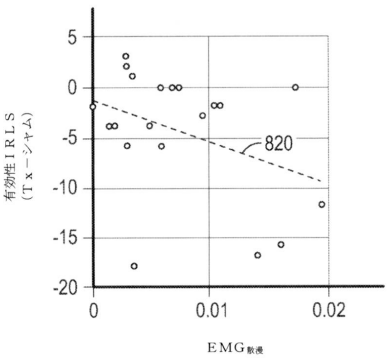
【図７】



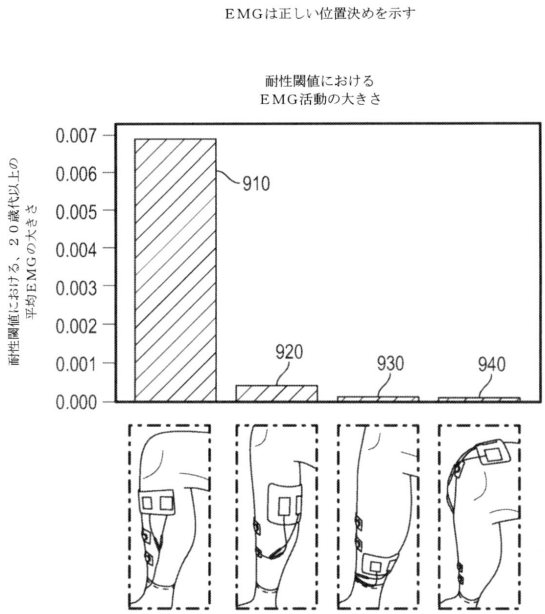
【図８Ａ】



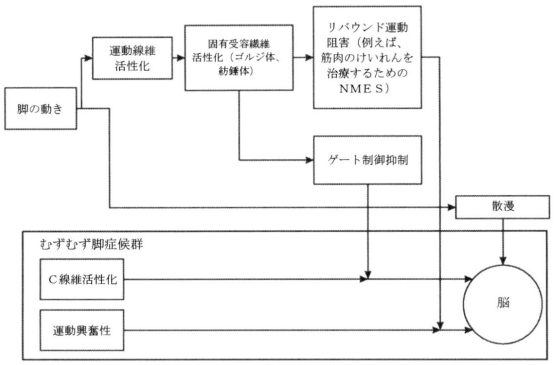
【図８Ｂ】



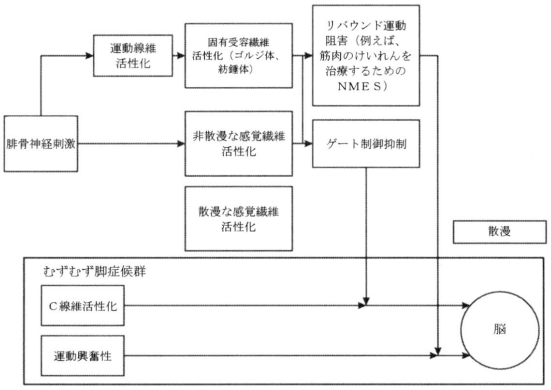
【図９】



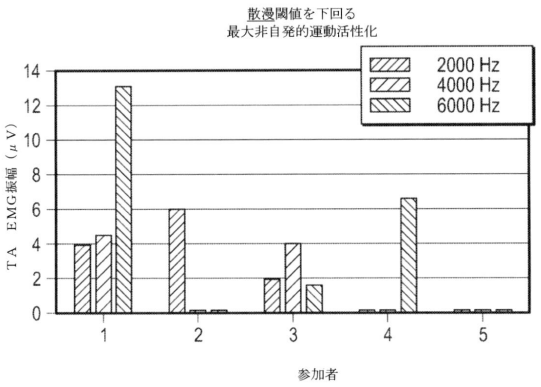
【図１０Ａ】



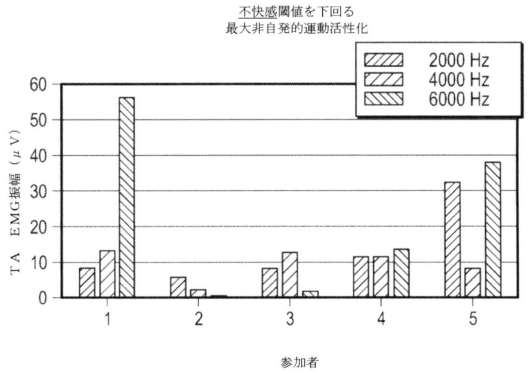
【図１０Ｂ】



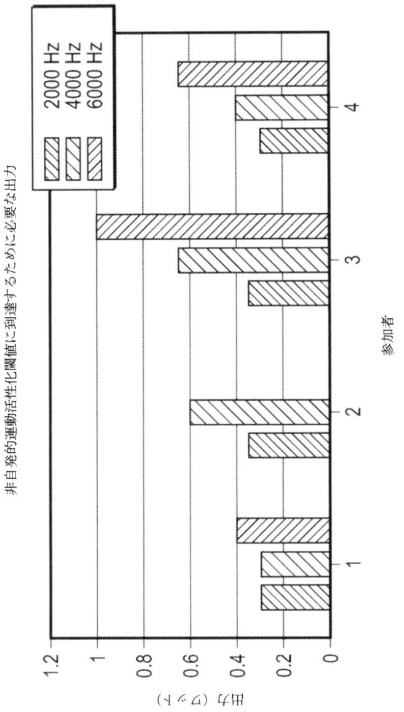
【図１１】



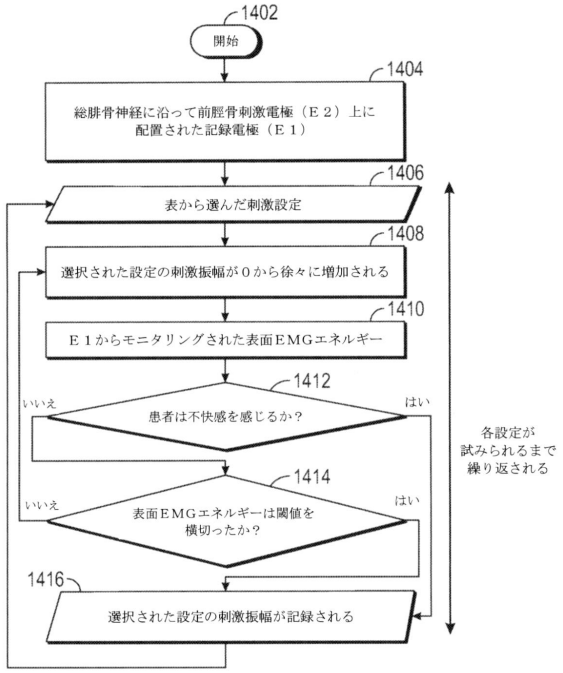
【図１２】



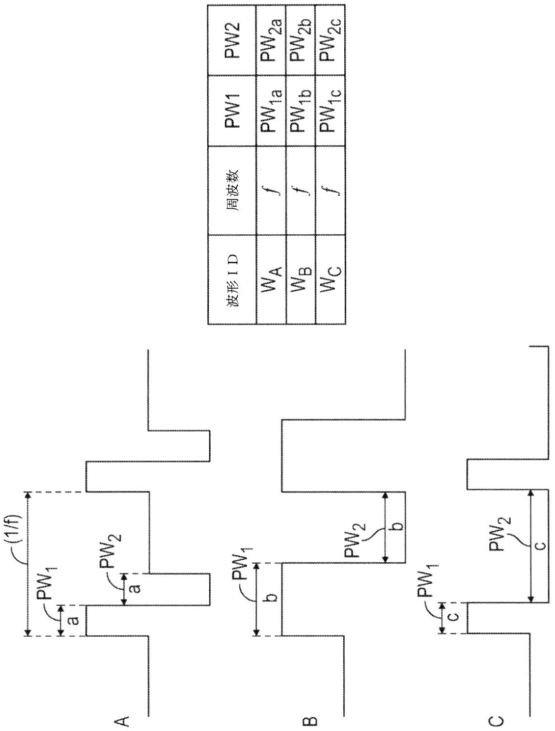
【図１３】



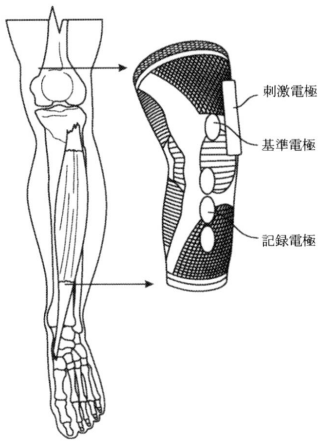
【図１４】



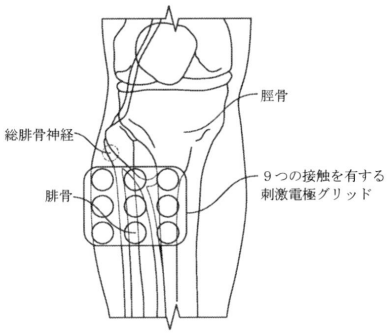
【図１５】



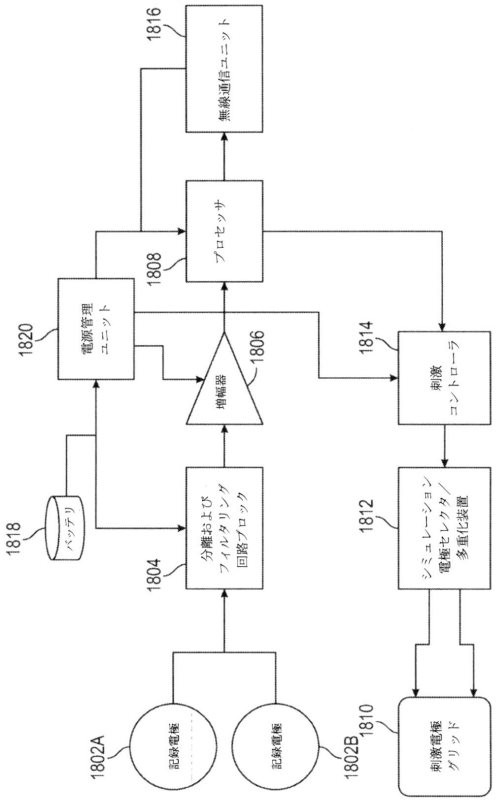
【図１６】



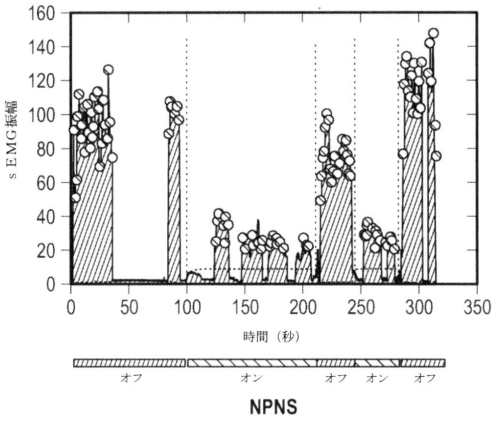
【図１７】



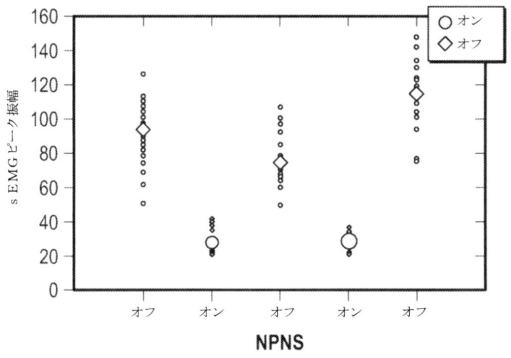
【図１８】



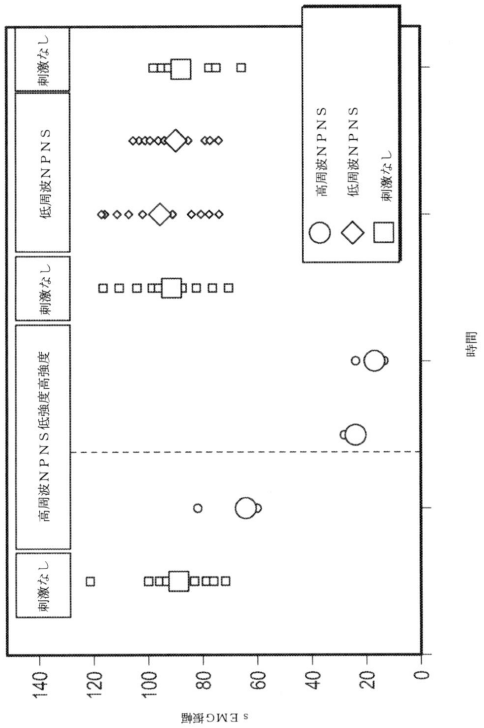
【図１９】



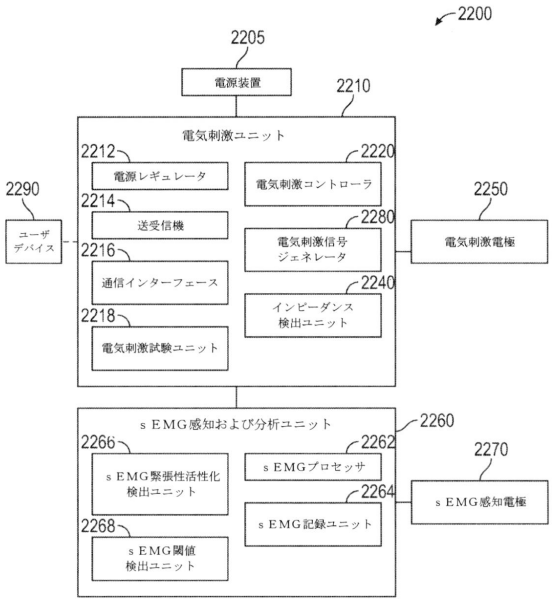
【図２０】


160
140
120
100
80
60
40
20
0
sEMGピーク振幅
オン
オフ
オフ
オン
オフ
オン
オフ
NPNS

【図２１】


刺激なし
低周波NPNS
刺激なし
高周波NPNS低強度高強度
刺激なし
高周波NPNS
低周波NPNS
刺激なし
140
120
100
80
60
40
20
0
sEMG振幅
時間

【図２２】


2200
2205
電源装置
2210
電気刺激ユニット
2212
電源レギュレータ
2220
電気刺激コントローラ
2290
ユーザデバイス
2214
送受信機
2280
電気刺激信号ジェネレータ
2250
電気刺激電極
2216
通信インターフェース
2240
インピーダンス検出ユニット
2218
電気刺激試験ユニット
sEMG感知および分析ユニット
2260
2266
sEMG緊張性活性化検出ユニット
2262
sEMGプロセッサ
2270
2264
sEMG記録ユニット
sEMG感知電極
2268
sEMG閾値検出ユニット

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/054006

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61N1/36
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61N A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2019/083784 A1 (RAGHUNATHAN SHRIRAM [US]) 21 March 2019 (2019-03-21) paragraphs [0051] - [0220]; figures 1A-24	1-18
A	US 2017/266443 A1 (RAJGURU AMIT [US] ET AL) 21 September 2017 (2017-09-21) the whole document	1-18
A	WO 2017/023864 A1 (CALA HEALTH INC [US]) 9 February 2017 (2017-02-09) the whole document	1-18
A	US 2004/093093 A1 (ANDREWS BRIAN J [CA]) 13 May 2004 (2004-05-13) the whole document	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 December 2020	21/12/2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Smit, Jos

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/054006

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 19-31
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/054006

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2019083784 A1	21-03-2019	CN 110603073 A	20-12-2019
		EP 3565631 A1	13-11-2019
		JP 2020505099 A	20-02-2020
		US 2019083784 A1	21-03-2019
		US 2020108251 A1	09-04-2020
		WO 2018129351 A1	12-07-2018
US 2017266443 A1	21-09-2017	US 2017266443 A1	21-09-2017
		US 2020139120 A1	07-05-2020
WO 2017023864 A1	09-02-2017	CN 108135537 A	08-06-2018
		EP 3328277 A1	06-06-2018
		US 2020093400 A1	26-03-2020
		WO 2017023864 A1	09-02-2017
US 2004093093 A1	13-05-2004	CA 2171067 A1	06-09-1997
		US 2002055779 A1	09-05-2002
		US 2004093093 A1	13-05-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

International Application No. PCT/ US2020/ 054006

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 19-31

Claims 19-29 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy. In particular, claims 19-29 relate to a method of treating a patient having one or more symptoms associated with at least one of Restless Legs Syndrome (RLS) and Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) using applied high-frequency electrostimulation, comprising the steps of (i) delivering, to a first external target body location near a peroneal nerve or a branch thereof, a first high-frequency pulsed electrostimulation signal defined by a plurality of parameters, including a frequency in a range of 500 Hz to 15,000 Hz; and (ii) producing tonic sEMG activity or modulating phasic sEMG activity in at least one muscle innervated by the peroneal nerve using the delivered first high-frequency pulsed electrostimulation signal. Claims 30-31 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy. In particular, claims 30-31 relate to a method of characterizing a neurostimulation responsiveness of a patient having one or more symptoms associated with at least one of Restless Legs Syndrome (RLS) and Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) using applied high-frequency electrostimulation, comprising the steps of (i) delivering, to a first external target body location near a peroneal nerve or a branch thereof, a first high-frequency pulsed electrostimulation signal, including a frequency in a range of 500 Hz to 15,000 Hz, for producing or modulating tonic sEMG activity in at least one muscle innervated by the peroneal nerve; and (ii) characterizing a neurostimulation responsiveness of the patient based at least in part on (1) a change in observed sEMG activity in the patient from baseline sEMG activity, in response to the delivered first high-frequency pulsed electrostimulation signal.

フロントページの続き

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 ９４１１７ カリフォルニア州 サンフランシスコ スタニアン ストリート １２６６ ナンバー８

(72)発明者 ラグナタン、シュリラム

アメリカ合衆国 ９４５５２ カリフォルニア州 カストロ バレー バーンヒル レーン ２２０４１

Ｆターム（参考） 4C053 JJ02 JJ03 JJ04 JJ06 JJ21