

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-501067  
(P2007-501067A)

(43) 公表日 平成19年1月25日(2007.1.25)

(51) Int.C1.

A 61 N 1/372 (2006.01)

F 1

A 61 N 1/372

テーマコード(参考)

4 C 0 5 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願2006-522666 (P2006-522666)  
 (86) (22) 出願日 平成16年8月2日 (2004.8.2)  
 (85) 翻訳文提出日 平成18年3月28日 (2006.3.28)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2004/025010  
 (87) 國際公開番号 WO2005/011805  
 (87) 國際公開日 平成17年2月10日 (2005.2.10)  
 (31) 優先権主張番号 60/492,273  
 (32) 優先日 平成15年8月1日 (2003.8.1)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 503325974  
 ノーススター ニューロサイエンス イン  
 コーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 ワシントン州 9812  
 1 シアトル フォース アヴェニュー  
 2401 スイート 500  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 袞男  
 (74) 代理人 100067013  
 弁理士 大塚 文昭  
 (74) 代理人 100065189  
 弁理士 宍戸 嘉一  
 (74) 代理人 100088694  
 弁理士 弟子丸 健

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】患者に神経刺激を印加する装置およびその方法

## (57) 【要約】

【課題】神経刺激システムおよび神経刺激法を提供することを目的とする。

【解決手段】神経刺激システムおよび神経刺激法は、刺激ユニット、すなわち、第1組の接点と第2組の接点を設けた第1電極アセンブリを備えている。刺激ユニットは移植可能なパルス発生装置であればよく、この発生装置は第1信号極性で偏倚される第1端子と、第2信号極性で偏倚される第2端子とを有している。第1電極アセンブリは、刺激部位に設置されるような構成で、第1組の接点を保有する支持部材と、移植可能なパルス発生装置の第1端子に取り付けられるような構成で、第1極性で表面接点を偏倚する第1リードとを備えている。第2組の接点は表面電極アセンブリから離隔されている。第2組の接点は、移植可能なパルス発生装置の各部に固着された、または、同発生装置の各部を形成している1個以上の導電素子であってもよいし、或いは、別個の電極配列であってもよい。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

患者の皮質の表層の近位の皮質刺激部位に電気刺激を付与するシステムであって、該システムは、

第1極性で偏倚される第1端子と第2極性で偏倚される第2端子を設けたパルスシステムを有している刺激装置と、

患者の刺激部位に埋め込まれるような構成の支持部材、該支持部材に保有されている複数の表面接点、および、該表面接点に取付けられた第1リードを有している表面電極アセンブリと、を備え、第1リードはパルスシステムの第1端子に取付けられるような構成にされて、第1極性で表面接点を偏倚し、該システムは、

表面電極アセンブリから離隔され、かつ、パルスシステムの第2端子に接続されて第2極性で偏倚されるような構成の帰還接点を更に備えており、帰還接点は、動作時には、刺激部位から間隔を離されるような構成にされていることを特徴とする、システム。

**【請求項 2】**

前記表面電極アセンブリは1列の前記表面接点しか有していないことを特徴とする、請求項1に記載のシステム。

**【請求項 3】**

前記表面電極アセンブリは複数列の表面接点を有しており、前記第1リードは複数列のうち少なくとも1列中の複数の表面接点に電気接続されていることを特徴とする、請求項1に記載のシステム。

**【請求項 4】**

前記刺激装置はハウジングを有している埋込可能なパルス発生装置であり、該ハウジングには前記パルスシステムが内蔵されており、ハウジングには更に制御装置が内蔵されており、

前記帰還接点は前記埋込可能なパルス発生装置に取付けられていることを特徴とする、請求項1に記載のシステム。

**【請求項 5】**

前記刺激装置は、導電部を設けたハウジングと、前記パルスシステムと、制御装置とを有している埋込可能なパルス発生装置であり、パルスシステムと制御装置はハウジングによって保有されており、

前記帰還接点はハウジングの導電部の少なくとも一部であり、前記第2端子に電気接続されて前記第1極性に偏倚されることを特徴とする、請求項1に記載のシステム。

**【請求項 6】**

前記帰還接点は、同帰還接点と帰還接点に取付けられた第2リードとを保持している支持ベースを有している帰還接点アセンブリの一構成要素であり、支持ベースは表面電極アセンブリの前記支持部材から離隔されており、第2リードは前記埋込可能なパルス発生装置の前記第2端子に取付けられるような構成にされて、前記第2極性で帰還接点を偏倚することを特徴とした、請求項1に記載のシステム。

**【請求項 7】**

前記帰還接点アセンブリは、前記支持ベースに保持されている複数の帰還接点を有していることを特徴とする、請求項6に記載のシステム。

**【請求項 8】**

前記第1リードは前記パルスシステムの前記第1端子に取付けられており、

前記帰還接点は第2リードに取付けられており、第2リードは前記パルス発生装置の前記第2端子に取付けられており、

第1端子は陽極電位を供与し、第2端子は陰極電位を供与することを特徴とする、請求項1に記載のシステム。

**【請求項 9】**

前記第1リードは前記パルスシステムの前記第1端子に取付けられており、

前記帰還接点は第2リードに取付けられており、第2リードは前記パルス発生装置の前

10

20

30

40

50

記第2端子に取付けられており、

第1端子は陰極電位を供与し、第2端子は陽極電位を供与することを特徴とする、請求項1に記載のシステム。

【請求項10】

前記刺激装置は人体に埋め込まれるように構成された埋込可能なパルス発生装置であり、刺激装置は前記パルスシステムに動作可能に接続された制御装置を更に備えており、制御装置はプログラミング可能な媒体を有しており、

プログラミング可能な媒体は、前記パルスシステムにより刺激部位の前記表面接点を前記第1極性で同時に電気的に偏倚させる一方で、刺激部位から間隔を離された帰還部位の前記帰還接点を単極刺激期間にわたって前記第2極性で偏倚させるための指令を有していることを特徴とした、請求項1に記載のシステム。

【請求項11】

前記刺激装置は人体に埋め込まれるように構成された埋込可能なパルス発生装置であり、刺激装置は前記パルスシステムに動作可能に接続された制御装置を更に備えており、制御装置はプログラミング可能な媒体を有しており、

プログラミング可能な媒体は、パルスシステムにより刺激部位の前記表面接点を前記第1極性で同時に電気的に偏倚させる一方で、前記帰還接点を前記第2極性で単極刺激期間にわたって偏倚させて、皮質の深層を貫通する電界延在部位を刺激部位の表面接点に関して略垂直な方向に発生させるための指令を有していることを特徴とする、請求項1に記載のシステム。

【請求項12】

前記刺激装置は人体に埋め込まれるように構成された埋込可能なパルス発生装置であり、刺激装置は前記パルスシステムに動作可能に接続された制御装置を更に備えており、制御装置はプログラミング可能な媒体を有しており、

プログラミング可能な媒体は、パルスシステムにより刺激部位の前記表面接点を前記第1極性で同時に電気的に偏倚させる一方で、前記帰還接点を前記第2極性で単極刺激期間にわたって偏倚させて、皮質の深層を貫通する電界延在部位を皮質層構造に略直交に発生させるための指令を有していることを特徴とする、請求項1に記載のシステム。

【請求項13】

皮質刺激部位に電気刺激を付与するシステムであって、該システムは、

第1極性で偏倚されるような構成の第1端子と第2極性で偏倚されるような構成の第2端子を設けた埋込可能なパルス発生装置と、

刺激部位にある皮質の表層の少なくとも実質的に近位に埋め込まれるような構成の複数の表面接点を設けた皮質電極アセンブリとを備えており、表面接点は埋込可能なパルス発生装置の第1端子に電気接続されており、該システムは、

皮質電極アセンブリに取付けられていない帰還接点を更に備えており、帰還接点は表面接点に相対的に可動であり、刺激部位から間隔を離した帰還位置で患者に装着されるような構成にされていることを特徴とする、システム。

【請求項14】

前記皮質電極アセンブリは複数列の表面接点を含んでおり、表面接点は埋込可能なパルス発生装置の第1端子に電気接続されて、第1極性で偏倚されることを特徴とする、請求項13に記載のシステム。

【請求項15】

前記埋込可能なパルス発生装置はハウジング、ハウジング内に内蔵されたパルスシステム、および、ハウジング内に内蔵された制御装置を更に備えており、

前記帰還接点は埋込可能なパルス発生装置に取付けられていることを特徴とする、請求項13に記載のシステム。

【請求項16】

前記埋込可能なパルス発生装置は、導電部を設けたハウジング、ハウジングに保持されたパルスシステム、および、ハウジングに保持された制御装置を更に備えており、ハウジ

10

20

30

40

50

ングの導電部は第2端子に電気接続されており、

前記帰還接点はハウジングの導電部を有していることを特徴とする、請求項13に記載のシステム。

【請求項17】

前記帰還接点は、同帰還接点を設けた支持ベースを有している帰還接点アセンブリの一構成要素であり、支持ベースは皮質電極アセンブリから離隔されており、帰還接点は前記パルス発生装置の前記第2端子に接続されて、前記第2極性で偏倚されることを特徴とする、請求項13に記載のシステム。

【請求項18】

前記帰還接点アセンブリは、前記支持ベースに設けられた複数の帰還接点を有していることを特徴とする、請求項17に記載のシステム。

【請求項19】

前記埋込可能なパルス発生装置は、パルスシステムと、パルスシステムに動作可能に接続された制御装置を更に備えており、制御装置はプログラミング可能な媒体を有しております、

プログラミング可能な媒体は、パルスシステムにより刺激部位の前記表面接点を前記第1極性で同時に電気的に偏倚させる一方で、前記帰還接点を単極刺激期間にわたって前記第2極性で偏倚させて、皮質の深層を貫通して延在する電界を刺激部位の表面接点に関して略垂直な方向に発生させるための指令を有していることを特徴とする、請求項13に記載のシステム。

【請求項20】

前記埋込可能なパルス発生装置は、パルスシステムと、パルスシステムに動作可能に接続された制御装置を更に備えており、制御装置はプログラミング可能な媒体を有しております、

プログラミング可能な媒体は、パルスシステムにより刺激部位の前記表面接点を前記第1極性で同時に電気的に偏倚させる一方で、前記帰還接点を前記第2極性で単極刺激期間にわたって偏倚させて、皮質の深層を貫通して延在する電界を皮質層構造に略直交に発生させるための指令を有していることを特徴とする、請求項13に記載のシステム。

【請求項21】

皮質刺激部位に電気刺激を付与するシステムであって、該システムは

第1極性で偏倚されるような構成の第1端子と第2極性で偏倚されるような構成の第2端子を設けた埋込可能なパルス発生装置と、

支持部材、および、支持部材に設けられた複数の第1表面接点を有している皮質電極アセンブリとを備えており、第1表面接点は埋込可能なパルス発生装置の第1端子に電気接続されて、第1極性で偏倚され、該システムは、

支持ベース、および、支持ベースに設けられた帰還接点を有している帰還電極アセンブリを更に備えており、支持ベースは支持部材に取付けられて、支持ベースが刺激部位から間隔を離された帰還位置で患者に装着可能となるようにし、帰還接点は埋込可能なパルス発生装置の第2端子に電気接続されて、第2極性で偏倚されるようにしたことを特徴とする、システム。

【請求項22】

前記皮質電極アセンブリは前記支持部材に設けられた複数の第2表面接点を含んでおり、第2表面接点は埋込可能なパルス発生装置の第2端子に電気接続されて、第2極性で偏倚されることを特徴とする、請求項21に記載のシステム。

【請求項23】

前記埋込可能なパルス発生装置はパルスシステム、および、パルスシステムに動作可能に接続された制御装置を更に備えており、制御装置はプログラミング可能な媒体を有しております、

プログラミング可能な媒体は、パルスシステムにより刺激部位の前記表面接点を前記第1極性で同時に電気的に偏倚させる一方で、前記帰還接点を単極刺激期間にわたって前記第

10

20

30

40

50

2極性で偏倚させて、皮質の深層を貫通して延在する電界を刺激部位の表面接点に関して略垂直な方向に発生させるための指令を有していることを特徴とする、請求項21に記載のシステム。

【請求項24】

前記埋込可能なパルス発生装置は、パルスシステムと、パルスシステムに動作可能に接続された制御装置を更に備えており、制御装置はプログラミング可能な媒体を有しております。

プログラミング可能な媒体は、パルスシステムにより刺激部位の前記表面接点を前記第1極性で同時に電気的に偏倚させる一方で、前記帰還接点を前記第2極性で単極刺激期間にわたって偏倚させて、皮質の深層を貫通して延在する電界を皮質層構造に略直交な方向に発生させるための指令を有していることを特徴とする、請求項21に記載のシステム。

【請求項25】

患者の皮質の表層部位に電気刺激を付与するシステムであって、該システムは、第1極性で偏倚されるような構成の第1端子、第2極性で偏倚されるような構成の第2端子、および、第2端子に接続されて第2極性で偏倚される帰還端子を設けた埋込可能なパルス発生装置と、

支持部材、および、同支持部材に設けられた複数の表面接点を有している皮質電極アセンブリとを備えており、表面接点は埋込可能なパルス発生装置の第1端子に接続されて、第1極性で偏倚されることを特徴とする、システム。

【請求項26】

前記皮質電極アセンブリは複数の表面接点が設けられており、表面接点は前記埋込可能なパルス発生装置の前記第1端子に電気接続されて、前記第1極性で偏倚されることを特徴とする、請求項25に記載のシステム。

【請求項27】

前記埋込可能なパルス発生装置はハウジング、ハウジング内に内蔵されたパルスシステム、および、ハウジング内に内蔵された制御装置を更に備えており、

前記帰還接点は埋込可能なパルス発生装置に固着された電極を有していることを特徴とする、請求項25に記載のシステム。

【請求項28】

前記埋込可能なパルス発生装置は、導電部を設けたハウジング、ハウジングに保持されたパルスシステム、および、ハウジングに保持された制御装置を更に備えており、ハウジングの導電部は前記第2端子に電気接続されており、

前記帰還接点はハウジングの導電部を有していることを特徴とする、請求項25に記載のシステム。

【請求項29】

前記埋込可能なパルス発生装置は、パルスシステム、および、パルスシステムに動作可能に接続された制御装置を更に備えており、制御装置はプログラミング可能な媒体を有しております、

プログラミング可能な媒体は、パルスシステムにより刺激部位の前記表面接点を前記第1極性で同時に電気的に偏倚させる一方で、前記帰還接点を単極刺激期間にわたって前記第2極性で偏倚させて、皮質の深層を貫通して延在する電界を刺激部位の表面接点に関して略垂直な方向に発生させるための指令を有していることを特徴とする、請求項25に記載のシステム。

【請求項30】

前記埋込可能なパルス発生装置は、パルスシステム、および、パルスシステムに動作可能に接続された制御装置を更に備えており、制御装置はプログラミング可能な媒体を有しております、

プログラミング可能な媒体は、パルスシステムにより刺激部位の前記表面接点を前記第1極性で同時に電気的に偏倚させる一方で、前記帰還接点を前記第2極性で単極刺激期間にわたって偏倚させて、皮質の深層を貫通して延在する電界を皮質層構造に略直交な方向

10

20

30

40

50

に発生させるための指令を有していることを特徴とする、請求項 2 5 に記載のシステム。

【請求項 3 1】

患者の皮質に電気刺激を付与するシステムであって、該システムは

第 1 部分および第 2 部分を設けた埋込可能なハウジングと、

ハウジングの第 1 部に設けられ、ハウジングが埋め込まれると患者の頭蓋の少なくとも凡そ内面上またはその下に位置する患者の皮質刺激部位に設置されるようにした、少なくとも 1 個の第 1 電極配置と、

ハウジングの第 2 部分に設けられ、ハウジングが埋込されると患者の頭蓋の少なくとも凡そ外面上またはその上の位置と患者の頭皮の下に設置されるようにした、少なくとも 1 個の第 2 電極配置とを備えていることを特徴とする、システム。

10

【請求項 3 2】

前記パルス発生装置は第 1 端子と第 2 端子が設けられて、第 1 端子と第 2 端子のうち少なくとも一方が他方と異なる極性に偏倚されるような構成にされており、前記少なくとも 1 個の第 1 電極配置は第 1 端子に接続され、前記少なくとも 1 個の第 2 電極配置は第 2 端子に接続されていることを特徴とする、請求項 3 1 に記載のシステム。

【請求項 3 3】

前記パルス発生装置は電流伝搬端子と電流帰還端子が設けられており、前記少なくとも 1 個の第 1 電極配置は電流伝搬端子に接続され、前記少なくとも 1 個の第 2 電極配置は電流帰還端子に接続されていることを特徴とする、請求項 3 1 に記載のシステム。

20

【請求項 3 4】

前記パルス発生装置は第 1 端子と第 2 端子が設けられて、第 1 端子と第 2 端子のうち少なくとも一方が他方と異なる極性に偏倚されるような構成にされており、前記少なくとも 1 個の第 1 電極配置は 2 個の第 1 端子に接続され、システムは第 1 端子および第 2 端子に動作可能に接続された切替装置を更に備えており、切替装置は、2 個両方の第 1 電極接点が第 1 端子に電気接続されていると同時に、前記少なくとも 1 個の第 2 電極配置が第 2 端子に接続された第 1 の構造を有しており、切替装置は、一方の第 1 電極端子が第 1 端子に電気接続されていると同時に、第 1 電極接点の一方が第 1 端子に電気接続され、その他方が第 2 端子に電気接続されていることを特徴とする、請求項 3 1 に記載のシステム。

【請求項 3 5】

患者の脳に電気刺激を付与するシステムであって、該システムは、

30

埋込可能なハウジングと、

埋込可能なハウジングによって保持されたパルス発生装置とを備えており、パルス発生装置は第 1 端子および第 2 端子が設けられており、パルス発生装置は第 1 端子と第 2 端子のうち少なくとも一方に複数の刺激期間が存在する刺激信号を伝搬するような構成であり、刺激期間のうち少なくとも 1 期間は持続時間が約 30 秒またはそれより短く、該システムは、

ハウジングによって保持され、第 1 端子と第 2 端子のうち少なくとも一方に動作可能に接続されている、少なくとも 1 つの第 1 電極と、

ハウジングによって保持され、第 1 端子と第 2 端子のうち少なくとも一方に動作可能に接続されている、少なくとも 1 つの第 2 電極とを備えていることを特徴とする、システム。

40

【請求項 3 6】

前記複数の刺激期間は単極刺激期間と双極刺激期間からなることを特徴とする、請求項 3 5 に記載のシステム。

【請求項 3 7】

前記複数の刺激期間は第 1 極性での第 1 刺激期間と第 1 極性とは異なる第 2 極性での第 2 刺激期間からなることを特徴とする、請求項 3 5 に記載のシステム。

【請求項 3 8】

前記複数の刺激期間は陽極単極刺激期間と陰極単極刺激期間からなることを特徴とする、請求項 3 5 に記載のシステム。

50

**【請求項 3 9】**

前記複数の刺激期間は互いに異なる複数の単極刺激期間からなることを特徴とする、請求項 3 5 に記載のシステム。

**【請求項 4 0】**

前記パルス発生装置は、前記複数の刺激期間を投じるのに、暫定的に隣り合う 2 つの刺激期間の合間に複数の中断期間を伴うように構成され、また、中断期間のうち少なくとも 1 期間、刺激期間のうち少なくとも 1 期間、または、中断期間と刺激期間の両方のうち少なくとも 1 期間は、その持続時間が 30 秒またはそれより短くなるように構成されていることを特徴とする、請求項 3 5 に記載のシステム。

**【請求項 4 1】**

前記パルス発生装置は、刺激信号を伝搬するのに、刺激期間のうち少なくとも 1 期間はその持続時間が約 10 秒またはそれより短くなるように構成されていることを特徴とする、請求項 3 5 に記載のシステム。

**【請求項 4 2】**

前記パルス発生装置は、刺激信号を伝搬するのに、刺激期間のうち少なくとも 1 期間はその持続時間が約 1 秒またはそれより短くなるように構成されていることを特徴とする、請求項 3 5 に記載のシステム。

**【請求項 4 3】**

前記パルス発生装置は、刺激信号を伝搬するのに、刺激期間のうち少なくとも 1 期間はその持続時間が 1 秒よりも短くなるように構成されていることを特徴とする、請求項 3 5 に記載のシステム。

**【請求項 4 4】**

前記ハウジングは第 1 部分および第 2 部分を有しており、前記少なくとも 1 つの第 1 電極はハウジングの第 1 部分によって保持されており、ハウジングが埋め込まれると、患者の頭蓋の内面に少なくとも近接した位置の、または、その下に位置する患者の皮質刺激部位に設置されるようにし、更に、前記少なくとも 1 つの第 2 電極はハウジングの第 2 部分によって保持されており、ハウジングが埋め込まれると、患者の頭蓋の外面に少なくとも近接した位置またはその上の位置で、かつ、患者の頭皮の下に設置されるようにしたことを特徴とする、請求項 3 5 に記載のシステム。

**【請求項 4 5】**

患者の脳に電気刺激を付与するシステムであって、該システムは、  
埋込可能なハウジングと、

埋込可能なハウジングにより保持されたパルス発生装置とを備えており、パルス発生装置は第 1 端子および第 2 端子が設けられないとともに、第 1 端子と第 2 端子のうち少なくとも一方に刺激信号を供与するような構成であり、該システムは、

第 1 端子に接続されて、ハウジングが埋め込まれると患者の脳の第 1 神経領域の近位に設置される第 1 電極配置と、

第 2 端子に接続されて、ハウジングが埋め込まれると患者の脳の第 2 神経領域の近位に設置される第 2 電極配置とを更に備えていることを特徴とする、システム。

**【請求項 4 6】**

前記パルス発生装置に接続されて、前記第 1 電極配置および前記第 2 電極配置から遠隔に設置される帰還電極配置を更に備えていることを特徴とする、請求項 4 5 に記載のシステム。

**【請求項 4 7】**

前記第 1 電極アセンブリは前記第 1 端子に接続されて、第 1 神経機能を実行する第 1 神経領域の近位に設置され、また、前記第 2 電極アセンブリは前記第 2 端子に接続されて、第 1 神経機能とは異なる第 2 神経機能を実行する第 2 神経領域の近位に設置されることを特徴とする、請求項 4 5 に記載のシステム。

**【請求項 4 8】**

前記第 1 電極アセンブリは前記第 1 端子に接続されて、患者の第 1 肢における第 1 神経

10

20

30

40

50

機能を実行する第1神経領域の近位に設置され、また、第2電極アセンブリは前記第2端子に接続されて、患者の第2肢における第2神経機能を実行する第2神経領域の近位に設置されることを特徴とする、請求項45に記載のシステム。

【請求項49】

前記第2電極配置は前記第2端子に接続されて、前記ハウジングが埋め込まれると、前記第1電極配置から遠隔に設置されることを特徴とする、請求項45に記載のシステム。

【請求項50】

患者の脳に電気刺激を付与するシステムであって、該システムは、  
埋込可能なハウジングと、

埋込可能なハウジングによって保持されたパルス発生装置とを備えており、パルス発生装置は第1端子および第2端子が設けられているとともに、第1端子と第2端子のうち少なくとも一方に刺激信号を供与するような構成であり、刺激信号は複数群のパルスからなり、1群中のパルスは第1周波数で供与され、複数のパルス群は第1周波数より短い第2周波数で供与され、該システムは、

第1端子に接続されて、ハウジングが埋め込まれると、患者の脳の神経領域の近位に設置される第1電極配置と、

第2端子に接続される第2電極配置とを更に備えていることを特徴とする、システム。

【請求項51】

前記パルス発生装置は、閾値下レベルに相応する電位でパルスを供与するような構成であることを特徴とする、請求項50に記載のシステム。

【請求項52】

前記パルス発生装置は、閾値下レベルに相応する電位で第1パルスを供与し、閾値上レベルに相応する電位で第2パルスを供与するような構成であることを特徴とする、請求項50に記載のシステム。

【請求項53】

患者の脳に電気刺激を付与するシステムであって、  
埋込可能なハウジングと、

埋込可能なハウジングによって保持されたパルス発生装置とを備えており、パルス発生装置は第1端子および第2端子が設けられているとともに、第1端子および第2端子に刺激信号を供与するような構成になっており、刺激信号は、第1極性で第1端子に電位を印加し、第1極性と反対の第2極性で第2端子に電位を印加する第1部分を含んでおり、刺激信号は、第2極性で第1端子に電位を印加し、第1極性で第2端子に電位を印加する第2部分を更に含んでおり、該システムは、

第1端子に接続されて、ハウジングが埋め込まれると、患者の脳の神経領域の近位に設置される第1電極配置と、

第2端子に接続される第2電極配置とを更に備えていることを特徴とする、システム。

【請求項54】

前記パルス発生装置は、閾値下レベルに相応する電位でパルスを供与するような構成であることを特徴とする、請求項53に記載のシステム。

【請求項55】

前記パルス発生装置は、閾値下レベルに相応する電位で第1パルスを供与し、閾値上レベルに相応する電位で第2パルスを供与するような構成であることを特徴とする、請求項53に記載のシステム。

【請求項56】

患者の皮質の皮質刺激部位に電気刺激を付与する方法であって、

1種類の第1極性で単極刺激期間にわたって皮質刺激部位の複数の表面接点を電気的に偏倚する工程と、

第1極性と反対の第2極性で単極刺激期間にわたって帰還部位を電気的に偏倚する工程とを含んでおり、帰還部位は皮質刺激部位から離れた位置にあって、患者の皮質の5層から6層を貫通して刺激部位の表面接点に対して斜角をなす方向のベクトルに沿って存在す

10

20

30

40

50

ることを特徴とする、方法。

【請求項 5 7】

刺激部位を電気的に偏倚する前記工程は、刺激部位の前記表面接点に陽極電位を印加し、

帰還部位を電気的に偏倚する前記工程は、帰還部位の帰還接点に陰極電位を印加して、刺激部位の皮質の5層から6層を貫通して刺激部位の表面接点に関して少なくとも実質的に垂直である方向に延びる電界を確立するようにしたことを特徴とする、請求項56に記載の方法。

【請求項 5 8】

患者の皮質上の皮質刺激部位に電気刺激を付与する方法であって、

皮質刺激部位に設置された表面電極アセンブリの表面接点に単極刺激期間にわたって、1種類の第1極性を有する電気バイアスを加える工程と、

帰還接点に単極刺激期間にわたって、第1極性とは反対の第2極性を有する電気バイアスを加えて、表面接点と帰還接点の間に電界を確立する工程とを含んでおり、帰還接点は表面接点アセンブリから離れた位置に置かれ、電界が皮質の5層から6層を貫通して、表面刺激部位の位置にある患者の皮質の一部に対して少なくとも実質的に垂直な方向に延びるようにしたことを特徴とする、方法。

【請求項 5 9】

表層部位を電気的に偏倚する前記工程は、前記刺激部位の複数の表面接点に陽極電位を印加する工程を含んでおり、

帰還部位を電気的に偏倚する前記工程は、前記帰還部位の帰還接点に陰極電位を印加して、刺激部位の皮質の深層部を貫通して、刺激部位における患者の皮質の一部に対して少なくとも実質的に垂直な方向に延びる電界を確立するようにしたことを特徴とする、請求項58に記載の方法。

【請求項 6 0】

患者の皮質上の皮質刺激部位に電気刺激を付与する方法であって、

人体に複数の表面接点を設置して、表面接点が刺激部位における皮質の表層領域の少なくとも実質的に近位にあるようにする工程と、

表面接点から離隔した位置に帰還接点を設置する工程と、

表面接点に単極電気刺激信号を付与する工程とを含んでいることを特徴とする、方法。

【請求項 6 1】

表面接点に単極電気刺激信号を付与する前記工程は、陽極電位で前記表面接点を電気的に偏倚する工程を含んでいることを特徴とする、請求項60に記載の方法。

【請求項 6 2】

表面接点に単極電気刺激信号を付与する前記工程は、陰極電位で前記表面接点を電気的に偏倚する工程を含んでいることを特徴とする、請求項60に記載の方法。

【請求項 6 3】

複数の表面接点を設置する前記工程は、神経可塑性が発生して、または、発生すると予期されて、損なわれた神経機能の回復を図れる領域を刺激部位と同定する工程と、少なくとも概ね該領域の範囲内に複数の接点を設置する工程とを含んでいることを特徴とする、請求項60に記載の方法。

【請求項 6 4】

患者に行動治療を実施する工程を更に含んでいることを特徴とする、請求項60に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記行動治療は、物理療法、日々の生活の活動、罹患した肉体部位を故意に使用すること、会話治療、視力治療、読書課題、および、記憶課題からなるグループのうちの少なくとも1つを含んでいることを特徴とする、請求項64に記載の方法。

【請求項 6 6】

患者に行動治療を実施すると同時に、表面接点に単極電気刺激信号を付与する工程を更

10

20

30

40

50

に含んでいる、請求項 6 0 に記載の方法。

**【請求項 6 7】**

前記行動治療は、物理療法、日々の生活の活動、罹患した肉体部位を故意に使用すること、会話治療、視力治療、聴覚治療、読書課題、および、記憶課題からなるグループのうちの少なくとも 1 つを含んでいることを特徴とする、請求項 6 6 に記載の方法。

**【請求項 6 8】**

患者は脳に対する損傷によって神経機能の損傷を生じており、表面接点に単極電気刺激信号を付与する前記工程は、陽極電位で表面接点を電気的に偏倚する工程を含んでいることを特徴とする、請求項 6 0 に記載の方法。

**【請求項 6 9】**

患者の皮質上の皮質刺激部位に電気刺激を付与する方法であって、

表面電極アセンブリを設置して、表面電極アセンブリの表面接点が刺激部位における皮質の表層領域の少なくとも実質的に近位に置かれるようにする工程と、

表面電極から離隔した位置で、しかも、脳の深脳領域内ではない位置に帰還接点を設置する工程と、

表面接点と帰還接点の間で、皮質の深層部を貫通して表面接点に対して斜角をなす方向に延びる電界を確立する工程とを含んでいることを特徴とする、方法。

**【請求項 7 0】**

電界を確立する前記工程は、陽極電位で表面接点を電気的に偏倚する工程を含んでいることを特徴とする、請求項 6 9 に記載の方法。

**【請求項 7 1】**

電界を確立する前記工程は、陰極電位で表面接点を電気的に偏倚する工程を含んでいることを特徴とする、請求項 6 9 に記載の方法。

**【請求項 7 2】**

表面電極アセンブリを設置する前記工程は、神経可塑性が発生して、または、発生すると予期されて、損なわれた神経機能の回復を図れる領域を刺激部位と同定する工程と、少なくとも概ね該領域の範囲内に表面電極アセンブリを設置する工程とを含んでいることを特徴とする、請求項 6 9 に記載の方法。

**【請求項 7 3】**

患者に行動治療を実施する工程を更に含んでいることを特徴とする、請求項 6 9 に記載の方法。

**【請求項 7 4】**

前記行動治療は、物理療法、日々の生活の活動、罹患した肉体部位を故意に使用すること、会話治療、視力治療、読書課題、および、記憶課題からなるグループのうちの少なくとも 1 つを含んでいることを特徴とする、請求項 7 3 に記載の方法。

**【請求項 7 5】**

患者は脳に対する損傷によって神経機能の損傷を生じており、電界を確立する前記工程は、陽極電位で前記表面接点に単極電気刺激信号を付与する工程を含んでいることを特徴とする、請求項 6 9 に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0 0 0 1】**

本願は、2003年8月1日出願の係属中の米国予備出願第60/492,273号の優先権を主張するものであり、その全体は引例として挙げることで本件の一部をなすものとする。

**【0 0 0 2】**

本願は、「患者の神経機能に持続する変化を実施する方法およびその装置 (Methods and Apparatus for Effectuating a Lasting Change in a Neural-Function of a Patient )」という名称の米国特許出願連続番号09/802,808号に関するものであり、これは2000年7月31日出願の米国予備出願第60/217,981号の優先権を主張するものであるが、これら両出願は引例として挙げることで本件の一部をなすものとする。これら以外の出願も本願の

10

20

30

40

50

他の部分で引例として挙げることで本願の一部となっている。

【0003】

本件開示内容は、患者の皮質の表層部位のような、患者体内の標的神経集合体に刺激を印加するシステムおよびその方法に関するものである。

【背景技術】

【0004】

脳の特定領域の神経活動によって、広範な心理プロセスおよび肉体プロセスが制御され、或いは、影響を受ける。脳の或る領域の神経機能（すなわち、知覚皮質または運動皮質）は肉体機能または認識機能に従って編制されており、人間ほぼ全員について、脳の多様な領域が識別機能を有しているように見える。大半の人にとって、例えば、後頭葉は視力に関連し、左内部前頭葉は言語に関連し、大脳皮質は自覺的意識、記憶、知力に関与しているように思われる。

10

【0005】

脳の損傷、疾病、および／または、障害によって多数の問題や異常を生じることがある。かかる異常を効果的に治療することは非常に困難な場合がある。例えば、脳卒中は脳を損傷するよくある症状である。脳卒中は一般に、脳の特殊領域の血管系における塞栓（例えば、血管の閉塞）、出血（例えば、血管の破裂）、または、血栓（例えば、血液凝固）によって生じる。このような事象の結果として大抵は、神経機能（例えば、顔面筋肉、四肢、会話などに関連する神経の諸機能）の喪失または減損を生じる。卒中患者は、通例、多様な形態の肉体療法を利用して、四肢またはそれ以外の肉体影響部の機能喪失を回復させるように治療を受ける。卒中患者は、アンフェタミン治療などの付随治療を加えた物理療法を利用して治療されることもある。しかし、大半の患者にとって、そのような治療は効果が極めて少なく、介入処置を施さなかった場合に自然発生する回復以上に肉体影響部の機能向上のために行えることは皆無である。

20

【0006】

神経医学的諸問題または神経学的異常は脳の電気的活動および／または化学的活動に関係していることが多い。神経活動は、神経細胞に発生するとともにシナプスによる対接続された多数の神経細胞に沿って伝播される電気的衝撃すなわち「活動電位」に支配されている。神経細胞が休止状態にある時、その神経細胞は負の極性を持っており、休止膜電位は - 70mVから - 60mVの間であるのが典型的である。シナプス対合として周知の化学的接続により、所与の神経細胞はどれも、他の神経細胞から励起入力信号および抑制入力信号を受け取る、すなわち、刺激を受ける。神経細胞は自らが受け取った励起入力信号と抑制入力信号を統合し、統合レベルが閾電位を超過した場合には一連の行動電位を生成すなわち発信する。神経の発信閾値は、例えば、 - 55mVぐらいであろう。

30

【0007】

当然の結果として、脳の神経活動は波形発生装置のような外部電源から供給された電気エネルギーによって影響を受ける、ということにもなる。脳の皮質またはそれ以外の領域に電流を付与することにより、多様な神経機能を促進し、または、途絶させることができる。その結果、研究者らは、電気刺激信号や磁気刺激信号を利用して脳の諸機能を制御したり影響を加えることで、脳の物理的な損傷、疾病、障害を治療しようと試みてきた。

40

【0008】

このような取組みの1つとして、頭皮の外側に電極を設置して頭皮と頭蓋を通して脳に電流を搬送する処置を含む、経脳電気刺激がある。別な治療の取組みである経脳磁気刺激は、皮質の一領域にわたって頭皮の外側に隣接して高出力の磁界を生成する処置を含む。また別な治療の取組みは、埋め込まれた電極を利用した、神経組織の直接刺激法に関与している。

【0009】

このような取組みに使用される神経刺激信号としては、標的神経集合体の内側の励起させる側の神経細胞に向けられる一連の電気パルスまたは磁気パルスがある。刺激信号は、パルス振幅、パルス周波数、デューティーサイクル、刺激信号持続時間、および／または

50

、それ以外のパラメータなどの刺激信号パラメータに従って規定され、或いは、そのようなパラメータで説明することができる。神経細胞の一集合体に印加される電気刺激信号または磁気刺激信号は、その集合体の内部の神経細胞をそれぞれの閾電位へと復極させることができる。刺激信号のパラメータ次第で、この復極により、神経細胞は活動電位を生成すなわち発信することができるようになる。刺激を印加する対象である、機能的に重要な割合の神経集合体に活動電位を導出または誘導する神経刺激は、閾値上の刺激と呼ばれるが、機能的に重要な割合の神経集合体に活動電位を導出し得ない神経刺激は閾値下の刺激と定義される。一般に、神経集合体の閾値上の刺激は神経集合体に付随する1種類以上の機能を誘発または活性化するが、閾値下の刺激はそれ自体がそのような機能を誘発または活性化することはない。閾値上の神経刺激は多様な種類の測定可能または監視可能な反応を患者に誘発することができる。具体例を挙げると、患者の運動皮質に印加された閾値上の刺激は、肉体の関連部位に筋繊維収縮を誘発することができる。

10

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0010】

神経組織の電気刺激または磁気刺激は、意図した種類の治療神経活動、回復神経活動、または、復旧神経活動を発生させることを目的としているかもしれないが、そのような刺激は副次的な神経活動を生じる結果となることもある。特に、或る一定強度、一定時間、一定レベル、または、一定振幅を超過して伝搬された神経刺激は、発作活動および／またはそれ以外の種類の副次的活動を生じる可能性がある。或る種の副次的神経活動が望ましいものではなく、かつ／または、神経刺激の状況では不都合な場合もあることは、分かるであろう。

20

#### 【0011】

患者の皮質の表層部位を刺激することに付隨して生じる、もう1つの別な関心は、刺激装置を作動させている間、印加される出力を一定に保つ、または、最小限に抑えることである。多種多様なシステムが埋込型のパルス発生装置（IPG：Implanted Pulse Generator）と電極アセンブリから構成されている。電極アセンブリには、一般に、共通の支持部材によって保持された複数の接点が設けられており、それら接点が互いに位置的に近接して、或いは、概ね極めて近位に固定されるようになっている。動作については、IPGが電極アセンブリに電気波形を伝搬し、第1組の接点が電流伝搬路を設け、第2組の接点が電流帰路を設けるようにしている。従って、波形伝搬の間のどのような所与の時点でも、少なくとも1個の接点が正バイアスを示し、少なくとも1個の接点が負バイアスを示し、刺激部位の領域内の皮質の表層に双極場を生じる結果となる。双極場は、各表層部の電流密度と比較して、皮質のより深層部で電流密度が低くなっている。また、双極場は皮質のより深層部で患者の頭蓋骨に略平行に延びている。刺激部位で双極場を生じるシステムは、意図した治療効果または所望の治療効果を達成するのに比較的高い電流レベルを必要とすることがある。この結果、電流消費量が増えることがあり、副次的神経活動を誘発する危険も増大する可能性が高い。

30

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0012】

本件開示は、神経刺激手順の効力を向上させることができ、かつ／または、その効率を増大させることができる神経刺激システムとその方法を記載したものである。神経刺激は、標的神経構造体、標的神経突起、および／または、考慮中の1個以上の神経学的機能を制御し、それら機能に影響を与え、或いは、作用したことに関与する1個以上の標的神経突起に対して、または、それらを介して1組の刺激信号が印加または伝搬されることを含む。神経刺激は、神経学的損傷、神経学的疾病、神経組織変性的な諸症状、神経精神病学的障害、認知障害や学習障害、および／または、上記以外の諸症状を原因として起こる神経学的機能不全に罹っている患者について、少なくとも或る程度の症候緩和、および／または、そのような患者の機能的能力の或る程度の回復または発達を容易にし、かつ／または、実現することを目的とする場合がある。このような神経学的機能不全はパーキンソン

40

50

病、突発性震顫、ハンティントン病、卒中、外傷性脳損傷、脳性麻痺、多発性硬化症、中枢痛症候群、記憶障害、痴呆症、アルツハイマー病、情緒障害、鬱病、双極性障害、不安神経症、強迫神経症、外傷後ストレス障害、摂食障害、精神分裂病、トゥーレット症候群、注意欠損障害、嗜癖、自閉症、癲癇、睡眠障害、聴力異常（例えば、耳鳴または幻聴）、言語障害（例えば、どもり）、および／または、上記以外の1種以上の障害、状態、または、症状に一致していると推測してもよい。

#### 【0013】

例えば、運動機能を制御し、運動機能に影響を与え、運動機能を安定させ、回復させ、向上させ、或いは、運動機能を獲得することに関連して、標的神経集合体は、患者の運動皮質の1箇所以上の部分を備えている。標的神経集合体に向けて、または、それを介して刺激信号が印加または伝搬される発信元の神経位置、または、発信元の神経領域を「刺激部位」と定義することができる。従って、運動皮質に対応する標的神経集合体については、具体的な刺激部位は患者の硬膜上の位置または領域を含んでいる場合もある。10

#### 【0014】

また別な具体例として、聴力機能を制御し、聴力機能に影響を与え、聴力機能を安定させ、回復させ、或いは、向上させることに関して、標的神経集合体は、患者の聴覚皮質の1箇所以上の部分を備えている。刺激部位としては硬膜外皮質領域または硬膜下皮質領域があり、この領域は、例えば、シルヴィウス裂溝に隣接している、または、その近位に在る硬膜外部のこのような標的神経集合体に刺激信号を印加し、伝搬し、かつ／または、転送するのを容易にすることができる。本発明の特定の実施形態に従って上記のような刺激部位に単極性刺激信号を印加することで、意図した様で標的神経集合体に作用する可能性を増大させることができる。20

#### 【0015】

刺激部位は多様な技術によって識別することができるが、例えば、（1）1個以上の解剖学的標認点を識別すること、（2）1箇所以上の脳の位置に術前刺激（例えば、経脳磁気刺激を使って）を施し、かつ／または、術中刺激を施し、所与のタイプの患者反応（例えば、動きや感覚）を誘発または喚起する特定の神経領域を識別またはマッピングすること、（3）脳の損傷部によって先に実施されていた所与のタイプの神経活動を実行するために脳が神経細胞を補充しそうな部位を推定すること、（4）電気生理学的信号測定手順および／または同信号の解析手順（例えば、EEG信号、EMG信号、MEG信号、可干渉性信号、部分可干渉性信号、および／または、それ以外の各種信号の獲得および／または解析）、および／または、（5）神経画像化処置手順がある。一般に、考慮中の刺激部位の個数および／または位置は、患者の神経学的症状および／または患者の機能的欠損の性質、数、および／または、程度で決められる。30

#### 【0016】

上記のようなシステムおよび方法の幾つかの実施形態は、電力消費を低減し、かつ／または、副次的效果を軽減する低電流レベルを利用して、刺激の効力や効率を向上させることができるようにした単極性刺激信号、双極性刺激信号、または、等極性刺激信号を印加または伝搬する。本発明の多様な実施形態は、閾値下レベルまたは閾値下強度で神経刺激を印加または伝搬することができ、すなわちこのレベルは、神経刺激のみの結果として標的神経集合体に対応する神経刺激を誘発することのできる十分な数値の、または、統計上相当な数値の活動電位の発生を回避しながら、同時に、標的神経集合体に関与する膜電位を上昇させるレベルである、または、概ねそのようなレベルである。40

#### 【0017】

本発明による刺激システムと刺激法を採用することで、多様な神経学的諸症状を治療し、かつ／または、特定のタイプの神経学的または機能的な患者の転帰を促進することができる。特定の症状の性質次第で、本発明の幾つかの実施形態によって印加または伝搬される神経刺激は神経信号発信の可能性に影響を与え、かつ／または、神経細胞間の相互接続すなわちシナプス対合の再編制に作用し、再編制を促進し、かつ／または、再編制を実現することで、（a）少なくとも或る程度の機能回復および／または機能増進をもたらすよ50

うにし、かつ／または、(b) 1個以上の補償機構を発展させ、少なくとも部分的に機能欠損または機能不全を克服できるように図っている。神経相互接続の上述のような再編制は、長期的増強(LTP: Long-Term Potentiation)として広く周知のメカニズムに対応するプロセスによるシナプス接続の強度変化によって、少なくとも部分的に達成することはできる。本発明の或る実施形態に従って印加または伝搬される神経刺激は、長期的減退(LTD: Long-Term Depression)として広く周知のメカニズムに対応するプロセスにより特定の神経集合体に代替となる影響または付加的な影響を与えることができる。1群以上の標的神経集合体に対して印加または伝搬される神経刺激は、単独であれ、或いは、1種以上の行動的活動および／またはそれ以外のタイプの付随的治療または相乗治療(例えば、薬物または化学物質治療、神経栄養因子治療または成長因子治療、および／または、細胞移植治療など)に関連または付随してあれ、神経可塑性や、神経細胞間のシナプス相互接合の再編制などにより、治療効力を促進し、実現し、向上させることができる。

10

20

30

40

## 【0018】

A. 電気刺激を印加するためのシステム

図1は、本発明の実施形態による神経刺激部位または神経刺激領域に電気刺激を印加するためのシステムの側面図である。多様な実施形態で、刺激部位は患者Pの皮質の表面上に、必ず当接して、または、表層の近位に在ればよい。刺激システムは、刺激装置120と患者インターフェイスを備えており、後者は1組の電極、電極配列、および／または、電極アセンブリ160(いずれも、今後、「電極アセンブリ」と称する)を有している。一実施形態では、一組の電極アセンブリ160は第1電極アセンブリ160aと第2電極アセンブリ160bを有している。多様な代替の実施形態は付加的な電極アセンブリを有しており、これらアセンブリは1組の刺激部位またはその近位に設置または埋め込まれ、或いは、1個以上の刺激部位の遠隔に設置または埋め込むことができる。電極アセンブリは異なる複数の刺激領域を刺激するようにしてもよく、例えば、肉体の異なる複数の末端を含む、異なる神経機能を実施する複数領域および／または肉体の異なる位置で神経機能を実施する複数領域を指す。

## 【0019】

実施形態の細部の如何次第で、システムは、1種類以上の患者の反応、活動、および／または、行動を監視するような構成にされた検知装置180(概略的に図示されている)を備えているようにしてもよい。検知装置180は更に、刺激装置120と連絡するような構成になっていてもよい。検知装置180は、例えば、電極182、および／または、それ以外の装置で、患者の神経活動(EEG信号など)、神経筋活動(EMG信号など)、行動活動(患者の動きなど)、および／または、それ以外のタイプの患者活動を検知するように構成された装置を備えているようにしてもよい。

## 【0020】

刺激装置120は刺激信号を生成して出力し、1組の電極アセンブリ160は患者Pに刺激信号を印加または伝搬するのを容易にする。刺激装置120は、後段でより詳細に説明するが、効力を向上させ、副次的神経活動を誘発する可能性を低減し、かつ／または、出力を節約するといった態様で、神経刺激手順を実施し、管理し、かつ／または、促進することができる。

## 【0021】

刺激装置120は、患者Pに埋め込まれるパルス発生装置を備えていてもよい。図1に例示された実施形態では、刺激装置120は、胸部、鎖骨下、または、腹部の位置に埋め込まれるIPGである。他の実施形態では、刺激装置120は、患者の頭皮に埋め込まれるIPG、または、患者の頭蓋の真下に埋め込まれるIPGであってもよい。例えば、刺激装置120は患者の頭蓋骨の位置またはその付近の位置で患者の襟ぐり線の上方に埋め込むことができる。患者の頭蓋骨に埋め込むのに好適な具体的な刺激装置120が米国特許出願第09/802,808号(先に引例に挙げることで本件に組入れたもの)に明示されているが、同様に本件でも図8Aから図9Bを参照しながら明示される。

## 【0022】

50

刺激装置 120 は制御装置 130 およびパルスシステム 140 から構成されていてよい。刺激装置 120 は、電源、電池、蓄電装置、および／または、出力変換回路（図示せず）から構成されていてよい。制御装置 130 はプロセッサ、メモリ、および、プログラミング可能なコンピュータ媒体から構成することができる。制御装置 130 はコンピュータまたはマイクロコントローラとして埋め込むことができ、プログラミング可能な媒体は、本発明の 1 つ以上的方法に従って刺激処置手順を実施し、管理し、かつ／または、促進するメモリおよび／またはハードウェアに格納されたソフトウェア、各種指令、および／または、プログラム設定情報を保存することができる。

#### 【0023】

パルスシステム 140 は刺激信号を生成して出力する。図 2 は、刺激信号を記述し、定義し、或いは、特徴づけることのできる複数のパラメータを例示したグラフである。刺激開始時間  $t_0$  は、刺激信号が標的神経集合体に印加される初期点を限定することができる。一実施形態では、刺激信号は 1 組の二相パルスまたは一連の二相パルスから成る対称的または非対称的な二相波形であり、また、該刺激信号は第 1 パルス相についてはパルス幅  $t_1$  を含むパラメータによって限定され、特徴づけられ、説明され、第 2 のパルス相についてはパルス幅  $t_2$  によって、また、1 個の二相パルスについてはパルス幅  $t_3$  によって限定され、特徴づけられ、説明される。パラメータには、パルス反復周波数に対応する刺激反復率  $1/t_4$ 、 $t_3$  を  $t_4$  で除算した値に等しい刺激パルスデューサイクル、パルス列中の多数のパルスを規定する刺激バースト時間  $t_5$ 、および／または、刺激バースト周波数を規定するパルス列反復率  $1/t_6$  がある。これら以外のパラメータとしては、第 1 パルス相のピーク電流強度  $I_1$  や第 2 パルス相のピーク電流強度  $I_2$  がある。パルス強度またはパルス振幅は、一方のパルス相の間、または、両方のパルス相の間に減衰することがあること、また、パルスが電荷の平衡がとれた波形である場合もあることを当業者なら理解するだろう。代替の実施形態では、パルスが 1 相でも多相でも、いずれであってもよいことも当業者には分かることがある。

#### 【0024】

或る実施形態では、パルスシステム 140 は バーストパターンに従って刺激信号を生成し、かつ／または、出力することができる。一般に、バースト刺激は複数のパルスバースト、および／または、休止期間が間に入って分割された複数のパルスパケットから成り、単位秒あたりのパルスパケットの数は脳が示す 波周波数に一致するか、概ね一致するようになっている。一般に、波周波数は約 3 Hz から 10 Hz の範囲にわたることがあり、特に、或る実施形態では 4 Hz から 8 Hz の範囲となることもある。

#### 【0025】

特定の実施形態では、パルスシステム 140 は 1 種以上の態様で刺激信号を変化させ、かつ／または、変調させることができるが、具体的には、特定の刺激信号パラメータに基づく、または、該パラメータに対応する 1 種類以上の演算および／または関数に従う態様となる。変化する刺激信号の具体的な態様が 2004 年 7 月 15 日出願の、「神経刺激の効力および／または効率を向上させ、影響を与えるシステムおよびその方法 (System and Method for Enhancing or Affecting Neural Stimulation Efficiency and/or Efficacy)」という名称の米国出願第 60/588,406 号に詳細に記載されており、その開示内容はその全体が引例に挙げることで本件の一部に組込まれているものとする。

#### 【0026】

パルスシステム 140 は、第 1 端子 142a と第 2 端子 142b に対して、両端子を横断して、または、両端子の間に刺激信号を印加または出力することができる。刺激信号が経時変化する波形を有していることがあるせいで、刺激信号の相対極性、よって、第 1 端子 142a と第 2 端子 142b の相対極性は時間とともに変化または変動することができる。互いに位相の極性が異なっている 1 個以上の刺激信号を出力することに関して、陽極を端子 142a または 142b と規定することができるが、ここに初期パルスの範囲内の正極性の位相が先に印加される。例えば、どのパルスについても正極性の位相の後に負極性の位相が続くような、一連の二相パルスから成る刺激信号については、正と負がそれぞれ

10

20

30

40

50

にゼロ電位レベルかオフセットされた電位のいずれかに限定される場合、陽極は特定の端子 142a または 142b と指定することができるが、このいずれかの端子が刺激開始時間  $t_0$  の後で正極性の位相を最初に受けることになる。陰極も端子 142a か 142b のいずれかと規定することができるが、これは陽極端子 142a または 142b により伝搬された刺激信号を電気的導通になるようとする。従って、陰極の極性は陽極の極性と反対になるか、または、ニュートラルになることができる。実施形態の細部の如何次第で、初期パルスの内の最初の負極性すなわち低い方の電位相が先に付与される端子 142a または 142b を陰極と定めることができる。「陽極」および「陰極」という語は前述の定義とは反対の態様または異なる態様で定義することができて、しかも、そのような前述と反対の定義または異なる定義は数学的観点または回路解析上の見地からは同一であるか、本質的に同一であるか、または、矛盾しないことを当業者なら認識するだろう。

10

20

30

## 【0027】

実施形態の細部の如何次第で、(a) 第 1 端子 142a は陽極として構成され、第 2 端子 142b は陰極として構成することができ、(b) 第 1 端子 142a は陰極として構成され、第 2 端子 142b が陽極として構成することができ、または、(c) 第 1 端子 142a と第 2 端子 142b は陽極および陰極として選択的またはプログラミング可能に構成することができ、所定の時間依存態様、または、非周期的もしくは擬似ランダムな時間依存態様の構成であってもよい。このような陰極・陽極の選択性は単位秒未満、単位秒、単位時間、および / または、それ以外の時間領域で発生することができ、かつ / または、信号選択回路（マルチプレクサまたはスイッチ配列など）および / または刺激装置 120 内の冗長出力回路によって促進することができる。特定の実施形態では、刺激装置 120 によって供与される刺激時間が 30 秒以下、10 秒以下、2 秒から 5 秒、約 1 秒、および / または、1 秒未満の持続時間であればよい。刺激時間には、陰極陽極交番期間、単極交番期間、双極交番期間、および / または、単極と双極が交番する期間がある。刺激信号の電位は閾値下レベルと閾値上レベルの間で交互に入れ替えることもできる。

20

30

## 【0028】

第 1 電極アセンブリ 160a は、患者の脳皮質の上、その内側、または、その付近の法的神経集合体に当接して、または、本質的に当接して、或いは、その近くに位置する刺激部位に設置または埋め込まれる。第 1 電極アセンブリ 160a は、支持部材 162a と、支持部材 162a に保持される 1 個以上の接点 164a とを備えている。支持部材 162a は、患者皮質の表層上の刺激部位、または、表層の少なくとも近位の刺激部位に埋め込まれるような構成にすることができる。例えば、支持部材 162a は頭蓋骨 S の下に埋め込まれる可撓性または剛性の基板であって、接点 164a が刺激部位の硬膜に当接して、または、硬膜に隣接して置かれるように図っている。別な実施形態では、支持部材 162a は、頭蓋骨 S を貫通して埋め込まれる頭蓋ネジまたはハウジングの一部であって、米国特許出願第 10/418,796 号に記載されているものと同じまたは類似した態様にすることができるが、この出願は引例に挙げることで本件の一部を成すものとする。

30

## 【0029】

第 1 電極アセンブリ 160a は 1 個以上の接点 164a が所望の形状に配置または設置される。例えば、第 1 電極アセンブリ 160a は 1 個の接点 164a、または、複数個の接点 164a が配列、格子、または、それ以外のパターンとして配置される。図 1 に例示されている実施形態では、第 1 電極アセンブリ 160a はまた、接点 164a のうちの幾つかまたは全てをパルスシステムの第 1 端子 142a に電気接続する第 1 リードまたは第 1 リンク 170a を備えている。よって、第 1 電極アセンブリ 160a は、パルスシステム 140 の第 1 端子 142a の陽極構成または陰極構成に従って、陽極または陰極として構成することもできる。或る特定の時点で第 1 端子 142a に接続されていない接点 164a は電気的に揺らぐことがある。第 1 リンク 170a は有線リンクでもよいし、無線リンクでもよい。第 1 電極アセンブリ 160a は、米国特許出願第 09/802,808 号（先に引例に挙げることにより本件に組込まれている）および同様に引例によって本件の一部となっている米国特許出願第 10/418,976 号に記載されている装置のいずれかのような皮質神経刺

40

50

激装置を備えていてもよい。

【0030】

第2電極アセンブリ160bは第1電極アセンブリ160aに類似したものでもよいし、或いは、異なる種類の電極アセンブリであってもよい。第2電極アセンブリ160bは第1電極アセンブリ160aから遠隔に設置することができる。第2電極アセンブリ160bは回路完結部位に内蔵されるように外郭を定めることができる。図1に例示された実施形態では、第2電極アセンブリ160bは、支持基盤162bと1個以上の接点164bを含む別個の電極配列を備えている。特定の実施形態の詳細によれば、支持基盤162bは、(a)第1電極アセンブリ160aが配置されている刺激部位から間隔を置いた皮質の表層に当接する、または、それに近い位置または部位、(b)深い脳の位置、(c)頸部の上方または下方の肉体の別な領域に設置されるような構成にすることができる。第2電極アセンブリ160bは、1個以上の接点164b(すなわち、電気的に揺らいでいない各接点164b)をパルスシステム140の第2端子142bに接続する第2リンク170bを備えていてもよい。従って、第2電極アセンブリ160bは、パルスシステムの第2端子142bの陽極構成または陰極構成に従って、陽極または陰極として設定することができる。

【0031】

図示した実施形態では、第2電極アセンブリ160b、より特定すると、第2電極アセンブリの接点164bは第1電極アセンブリ160aとは別個であるか、またそうでなければ、離隔されている。従って、第2電極アセンブリの接点164bは第1電極アセンブリ160aに接触してはおらず、第2電極アセンブリの接点164bは、患者に埋め込まれる前は、第1電極アセンブリ164aの接点164aに関して移動可能であってもよい。これに応じて、第2電極アセンブリ160bは、1群以上の神経集合体に対応する神経可塑性またはそれ以外のタイプの神経再編制などの、所与の神経学的結果または神経機能的成果を促進および/または実現するように電気刺激が印加されるべき、患者の皮質に当接した刺激部位または皮質の近位の刺激部位から間隔を置いた位置で患者に装着または埋め込まれるような構成にすることができる。

【0032】

図1に例示された実施形態では、パルスシステムの第1端子142aに接続されている第1電極アセンブリ160aの各接点164a(すなわち、非浮動接点164aの各々)は第1の信号極性によって偏倚される。従って、パルスシステム140はどのような所との時点であれ、かかる接点164aの各々に同じ極性の信号を印加する。これに応じて、第2電極アセンブリ160bの意図的に偏倚された、または、非浮動接点164aは各々が第1の信号極性により偏倚され、この場合、第2の信号極性は第1の信号極性と反対であるか、または、相補的であり、もしくは、ニュートラルであって、第1電極アセンブリ160aと第2電極アセンブリ160bとの間に電流が流れ易くなるように図っている。

【0033】

刺激部位の内側に、本質的に直接的に刺激部位を横断して、または、刺激部位の近位に陽極と陰極の両方ともが設置され、配置され、据え付けられる神経刺激法は、双極性刺激(バイポーラ)と定義することができる。これに比べて、陽極と陰極の一方が刺激部位の内側に、または、刺激部位の近位に設置され、配置され、または、据え付けられると同時に、それぞれの対応する陰極または陽極が刺激部位から遠隔に設置され、配置され、または、据え付けられることで電気的に導通させるようにした神経刺激法は、単極性刺激(ユニポーラ、モノポーラ)または等極性刺激と定義することができる。従って、互いに異なる複数の神経機能領域または機能的に互いに区別される複数の解剖学的領域に陽極および陰極が設置され、配置され、または、据え付けられている偏倚構成を特徴とする神経刺激法は、単極性(ユニポーラ)刺激と定義することができる。単極性刺激法では、パルスシステム140が、刺激部位上またはそこに近接して設置された非浮動接点162aおよび162bの各々に同じ極性の信号を印加する。刺激部位または標的神経集合体の上または

10

20

30

40

50

その近位に陽極が設置されている場合、単極性刺激は陽極単極性刺激と定義することができ、刺激部位または標的神經集合体の上またはその近位に陰極が設置されている場合、陰極単極性刺激と定義される。

#### 【0034】

幾つかの実施形態では、第2電極アセンブリ160bを第1電極アセンブリ160aから離して、または、その遠隔に設置することで、(a)第1電極アセンブリの接点164a、(b)第1電極アセンブリ160aの下の皮質の表層、および/または、(c)刺激部位またはその近位の患者の頭蓋に関して略垂直または斜角をなす方向に、皮質の深層部および/またはそれ以外の神經領域を貫通する電界を確立するように図っている。例えば、電界は皮質の深層および/またはそれ以外の、刺激部位の下位の神經層で第1電極アセンブリ160aに対して実施的に垂直である。10

#### 【0035】

図3Aおよび図3Bは、本発明の実施形態により神經刺激部位に電気刺激を印加するためのシステムの異なる実施例を例示している。この実施形態では、第1電極アセンブリ160aは、標的神經細胞または標的神經集合体N(図3B)を覆っている皮質C(図3B)の表層の少なくとも近位に在る刺激部位で患者に埋め込むことができる。第2電極アセンブリ160bは、標的神經細胞Nに関して所望の方向に延びる電界配向または電界分布を確立する目的で、患者の頸部より上位の位置などで刺激部位から間隔をおいた患者の肉体位置に設置することができる。第2電極アセンブリ160bは追加として、または、代替的に、他の神經構造体に相關的に設置され、付隨的神經活動を最小限に抑える、または、軽減することができる。第2電極アセンブリ160bは、図3Aに例示されているように、患者の脳から間隔を設けて離して置くようにしてもよいし、第2電極アセンブリ160bは、図3Bに例示されているように、患者の脳のまた異なる位置に設置するようにしてもよい。20

#### 【0036】

刺激装置120は第1極性の出力を第1電極アセンブリ160aの非浮動接点164aに供与するとともに、第2極性の出力を第2電極アセンブリ160bの非浮動接点164bに供与することができる。これに応じて、第1電極アセンブリの接点164aは、患者の皮質C上またはその近位の刺激部位に単極性(ユニポーラ、モノポーラ)または等極性の偏倚を与える。第1極性は陽極由来でも陰極由来でもよく、また、第2極性はそれぞれに陰極由来か陽極由来ならばよい(すなわち、第1極性に反対か、または、ニュートラルである)。第1電極アセンブリの接点164aに印加される単極性信号は電界を確立するが、この電界は、皮質の深層および/またはそれ以外の、(a)第1電極アセンブリ160a、(b)刺激部位上またはその近位の皮質Cの表面、および/または、(c)刺激部位に隣接している患者の頭蓋(図3A)の配向に関して略直交または少なくとも斜角をなすように延びる、ベクトルVに沿った神經領域を貫通する電界である。30

#### 【0037】

本発明による或るシステムおよび/または方法は、別個の電極アセンブリに依存するよりはむしろ、単極刺激を供与するのに好適な設計の単極アセンブリを利用し、或いは、そのような単極アセンブリに頼るようにしてもよい。図3Cは、患者に単極性刺激を印加または伝搬することができる結合電極アセンブリ260の概略図である。或る実施形態では、結合電極アセンブリ260は、局在部263a、遠隔部263b、および、分離部263cからなる支持部材262を備えている。局在部263aは第1組の接点264aを保有し、遠隔部263bは第2組の接点264bを保有している。支持部材262は1個以上の可撓性の、または、概ね可撓性の生体適合性素材(例えば、可塑材および/またはシリコーン)から形成されていればよく、第1組の接点264aと第2組の接点264bは1個以上の生体適合性の導電素材(例えば、チタンおよび/またはプラチナ)から形成されていればよい。パルスシステムの第1端子142aおよび第2端子142bと適切に接続することにより、第1組の接点264aは陽極または陰極として構成することができ、一方で、第2組の接点264bはそれぞれに陰極または陽極として構成されて単極刺激を容4050

易に行うことができる。

【0038】

局在部 263a が刺激部位上またはその近位に載置されると同時に、遠隔部 263b が刺激部位より遠位またはそこから遠隔にある回路完成部位に載置されるように、結合電極アセンブリ 260 は患者に埋め込まれる。分離部 263c は長さ L を有しているが、この長さ L は、典型的な患者では、遠隔部 263a に生成された、または、その近辺に生成された電界が刺激部位より下位の患者の頭蓋、皮質表層、および / または、標的神経組織（後述するように、皮質深層または皮質深部領域を含むこともある）に実質的に垂直であることを確保するのに十分な長さであればよい。一実施形態では、L の値は、刺激部位と刺激部位よりも深い位置にある、または、遠い位置にある標的神経集合体または神経領域との間の距離よりも凡そ長い。硬膜下刺激については、L の具体的な値は約 2.5 mm から 3.0 mm よりも凡そずっと大きい値となることがある、硬膜外刺激については、L の値は約 4.0 mm から 6.0 mm よりも凡そ大きい値となることがある。  
10

【0039】

標的神経構造体および / または標的神経集合体の位置、深さ、および / または、空間的境界部は、考慮の対象である神経学的症状または神経学的障害の性質で決まることがある。電界が標的神経構造体および / または標的神経集合体の内部へ、または、そこを貫通した先へ到達し、透過し、かつ / または、移動する程度は、神経刺激効率および / または効力に影響を与えることがある。単極性刺激によって生成される電界は、後段に更に記載されるように、双極性刺激によって生成される電界よりも低い電流レベルでより深い神経領域に到達し、或いは、そこを透過することができる。  
20

【0040】

図 4 は、本発明の実施形態によるシステムを利用した双極性刺激により生成される具体的な電界分布を例示した概略図である。図 4 では、第 1 接点 164a は標的神経集合体に対応する刺激部位に設置されているが、第 2 接点 164b（図示せず）は第 1 接点 164a の遠位またはそこから遠隔の、異なる神経機能的領域または解剖学的領域に設置されている。第 1 接点 164a は、例えば、陽極として偏倚され、第 2 接点 164b は陰極として偏倚され、電流の流れ（すなわち、荷電粒子またはイオンの正味の移動）を容易にする電位勾配または電位差を確立することができる。単極電界分布は複数の場の線 300 として表すことができるが、これら場の線は、（1）刺激部位またはその近位の皮質の表層、および / または、（2）第 1 電極アセンブリの接点 164a に少なくとも実質的に直交する方向に、例えば、皮質 C の標的深層と、恐らくは、それ以外の神経領域を貫通して延びている。  
30

【0041】

図 5 は双極刺激により生成された具体的な電界分布を例示した概略図であり、この電界分布は、後段で更に説明するように、本発明の特定の実施形態により選択的に生成することができる。図 5 では、第 1 接点 410a と第 2 接点 410b は、標的神経集合体の 1 部または複数部分に双極刺激を伝搬するように構成されている。第 1 接点 410a および第 2 接点 410b は互いの近位で、標的神経集合体の空間的延在域に対応する刺激部位の内側または刺激部位上に配置される。双極性の配置では、刺激部位および / またはその付近に設置された接点 410a、410b は互いに異なる極性に偏倚される。図 5 では、第 1 接点 410a は陽極として偏倚され、第 2 接点 410b は陰極として偏倚される。双極性電解分布は、（1）刺激部位またはその近位の表層、および / または、（2）第 1 接点 410a および第 2 接点 410b を保持するような構成の支持部材（図示せず）に略平衡である電界成分を有する複数の場の線 400 として表すことができる。  
40

【0042】

一般に、双極刺激を供与するよう配置された陽極と陰極の間の電位勾配または電位差は、双極刺激を供与するような配置の陽極と陰極の間の電位勾配よりも長い距離すなわち大きい範囲にわたって存在する。従って、双極刺激に付随する陽極から陰極に至る電流経路は、双極刺激に付随する電流よりも長いのが通例である。よって、刺激部位の真下および  
50

/または刺激部位の間近な辺りの神経領域、神経構造体、および/または、神経突起よりも深部に在る、或いは、より遠方にある神経領域、神経構造体、および/または、神経突起の刺激が重要となることがある場合は、単極刺激は双極刺激よりも治療効果の度合いが高くなることがある。更に、単極刺激はかかるより深部の、または、より遠方の神経領域に双極刺激よりも低い出力レベルでより多くの電流を伝搬することができ、この結果、刺激効率を高め、かつ/または、付随する神経活動を誘発する恐れを減じることができる。移動障害や中枢痛症候群などの慢性的な諸症状、近慢性的な諸症状、および/または、長期にわたる諸症状を治療する場合は、刺激効率が高いことが重要となる場合がある。

#### 【0043】

前述の事柄に加えて、または、それらに付随して、特定のタイプの神経細胞、神経突起、神経構造体、および/または、神経機能領域に関連する電界極性、電界配向、および/または、電界分布は、神経刺激効率および/または神経刺激効力に影響し、または、作用することがある。皮質Cは6層からなる組として編制することができるが、この場合、層1は皮質表層に相当する境界部を維持している。連続する皮質層が皮質表層に対してより深い位置に存在する、または、在中する。従って、層6は最深部皮質層と一致する。所与の皮質層のいずれであれ、その厚みすなわち延在範囲と、そこに存在する神経細胞、神経突起、および/または、神経構造体の種類、数、および/または、寸法は、考慮中の皮質神経機能領域で決まる。

#### 【0044】

神経細胞は、それぞれの樹状突起に沿ってそれぞれの細胞質体まで入力信号を搬送する。皮質Cにおける神経細胞は錐体細胞302と介在神経細胞304を含んでいる。運動皮質では、最大級の錐体細胞320は、細胞体すなわち細胞質体が深部皮質層5に在中している。錐体細胞302の樹状突起は細胞質体から離れる方向に突出して重畳皮質層または表層皮質層に入ってから皮質層に向かうが、その態様は、皮質Cの層構造に略直交すなわち垂直である。介在神経細胞304はその細胞質体が皮質層2、3、4に広く存在し、また、介在神経細胞の樹状突起はそれぞれの細胞質体から離れる方向に突出して同じ層内に留まり、または、隣接層に入るが、その態様は、皮質Cの層構造に関して概ね横向き、または、平行となる。

#### 【0045】

治療目的の神経刺激用の最適電界配向、近最適電界配向、または、望ましい電界配向は、標的神経集合体Nの内部またはそこに付随する1種以上の神経細胞、神経構造体、および/または、神経突起の配向に基づいている、或いは、かかる配向によって決めることができる。例えば、錐体細胞の樹状突起が突出している主要な向きまたは全体的な方向に概ね平行に配向された、すなわち、皮質層構造に略直交または垂直である（換言すると、皮質Cまたは頭蓋の表層に略直交または垂直である）方向に配向された電界は、介在神経細胞304よりも錐体細胞302により深く作用する、または、より重要な影響を及ぼすのが好ましいことがある。同じような態様で、介在神経細胞の樹状突起が突出する典型的な向きまたは全体的な方向に略平行に配向された、すなわち、皮質層構造に略平行または横向きに配向された電界は、錐体細胞302よりも介在神経細胞304により深く作用する、または、より重要な影響を及ぼすのが好ましいことがある。

#### 【0046】

前述の事柄に鑑みて、本発明の特定の実施形態によるシステムおよび/または方法は、所望の神経学的結果および/または機能的結果を促進または実現するにあたり、上記のような結果を得るのに寄与するのに関与する各種の神経細胞、神経構造体、および/または、神経突起に基づいて促進可能性または実現可能性を高めることができる1種以上の極性を有する刺激信号を印加または伝搬することができる。例えば、本発明の特殊な実施形態は、或る種の中枢痛症候群に罹っている患者に1回以上の頻度で単極刺激を印加することができる。別な具体例として、本発明の多様な実施形態が単極刺激を印加することができるが、その場合、恐らく、卒中、外傷性脳損傷、脳性麻痺、および/または、それ以外の障害（例えば、耳鳴）を付随する機能的欠損を患っている患者に対する行動治療に関連し

10

20

30

40

50

て行われることになる。状況によっては、単極刺激は、標的神経集合体に付随する神経脱阻害および／または神経可塑性変化を双極刺激よりも一層効果的に促進および実現することができるため、上記のような患者が喪失した機能的能力を回復し、かつ／または、新たな能力を発達させることができる度合いを高めることができる。

#### 【0047】

単極刺激は、双極刺激と比較した場合、特定種類の神経学的機能不全に罹っている患者の機能的能力の回復または発達の向上を促進または実現することができる。例えば、日常生活の活動(ADL)のような行動治療と関連または付随する陰極単極刺激は、卒中、外傷性脳損傷、および／または、神経学的損傷に罹っている患者の機能発達および／または機能回復の度合いを双極刺激よりも一層高度に促進または実現することができるが、その場合、単極刺激単独であるか、それとも、上記のような行動治療に付隨または関連して実施するのかは問わない。更に、そのような機能回復の向上は、双極刺激に要するよりも低電流または低い平均出力レベルを使って起こし得るので、電力を節約し、かつ／または、付隨的な神経活動を誘発する可能性を低減することができる。

#### 【0048】

本発明による或るシステムおよび／または方法は、双極刺激期間中の単極刺激期間と双極刺激期間に単極刺激を伝搬することができる。具体的には、神経可塑性を促進または実現することに関して、錐体細胞302と介在神経細胞304の両方が神経再編制で重要な役割を演じることができる。従って、或るシステムおよび／または方法は単極刺激を伝搬して単極刺激期間中に錐体細胞302に一層選択的に作用し、または、影響を与えることができるとともに、双極刺激を伝搬して双極刺激期間中に介在神経細部304に一層選択的に作用し、または、影響を与えることができる。1期間以上の単極刺激期間および／または双極刺激期間の持続時間は同じでもよいし、異なっていてもよいが、連続的態様または概ね連続的態様で起こる場合があり、その場合、1種類以上の介在遅延、中断、または、休止を伴うこともあれば、伴わないこともある。所与の単極刺激期間、双極刺激期間、および／または、単極刺激期間と双極刺激期間の間の中斷期間のいずれもが、1秒未満、単位秒、単位時間、および／または、それ以外の種類の時間領域に一致していればよい。実施形態の細部の如何次第で、単極刺激期間と双極刺激期間の交互発現、および／または、単極刺激期間から双極刺激期間までの合間の期間との交互発現が所定の態様、非周期的態様、または、擬似ランダムな態様で暫定的に起こるようにしてよい。神経刺激は、行動治療および／または薬物治療などの1種以上の付隨治療または相乗治療と関連または付隨して、1期間以上の単極刺激期間および／または双極刺激期間の間に伝搬されるようにしてよい。単極刺激期間に対応する付隨治療は、双極刺激期間に対応する付隨治療と同じであってもよいし、異なっていてもよい。

#### 【0049】

運動制御に関する皮質領域では、脊髄、脳幹、脳底神経節、および／または、それ以外の領域の中へ突出している錐体細胞軸索は運動を促進または制御する際に関与する皮質出力としての働きがある。上述のように錐体細胞の樹状突起や軸索が突出している態様に鑑みて、所与のタイプの単極神経刺激法は、双極刺激とは異なる（例えば、より低い）電流レベルまたは電流強度で患者の反応または運動を誘発し、或いは、発生させることができる。従って、単極刺激は双極刺激よりも低い電流レベルで意図した効果または所望の効果を供与または誘発させることができるために、電力を節約し、かつ／または、副次的活動を誘発する可能性を低減することができる。同様に、単極刺激は、双極刺激に必要とされるよりも低い振幅試験刺激信号を利用して、治療電流レベルの判定を容易にことができる。或る実施形態では、所与のタイプの単極刺激に対応する治療電流レベルを実地測量することで、マッピング機能および／または試験データに従って異なるタイプの単極刺激および／または双極刺激に対応する治療電流レベルとの関連で写像することができる。

#### 【0050】

前述の事柄に加えて、ある種の神経細胞は、電荷または荷電粒子（すなわち、イオン）の動きが軸索小丘に向かうのか、それとも軸索小丘から離れる方向に向かうのかに基づい

10

20

30

40

50

て、異なるタイプの信号伝達特性を示すことがあり、初期の軸索領域は樹状突起入力が統合される細胞質体の近位に存在する。例えば、錐体細胞 302においては、軸索小丘に向かって拡散する細胞内イオンは樹状突起のツリーに向かって拡散する細胞内イオンよりもインピーダンスが低くなるため、細胞内インピーダンス差が生じる（エー・エー・ボウルトン（A.A. Boulton）、ジー・ビー・ベイカー（G.B. Baker）、シー・エイチ・ヴァンダーウルフ（C.H. Vanderwolf）ら編集のニューロメソッズ15号、「神経生理学的技術：神経系への適用（Neurophysiological Techniques: Applications to Neural Systems）」を参照のこと）。その結果、陽極単極刺激は、陰極単極刺激とは異なったふうに、神経集合体、神経構造体、および／または、神経突起に影響を与え、または、作用することがある。

10

#### 【0051】

刺激信号極性の各種特性が作用したり影響を与える度合いまたは態様は、特定の神経構造体が互いに電位差、および／または、復極化または分極化を生じるような程度、または、そのような態様であり、これが神経刺激効果および／または神経刺激効率に影響する。例えば、陰極と陽極の間に電位勾配が存在しているせいで、軸索小丘に相關する、或いは、軸索復極状態または軸索過分極状態に相關する樹状突起は、陰極単極刺激と陽極単極刺激とで神経刺激効力の差を生じることがある。

#### 【0052】

陰極単極刺激の最中は、刺激部位に印加される正の第1パルス相が局所化された領域において、刺激部位、刺激部位の真下、刺激部位のすぐ周囲、および／または、刺激部位の近辺で負のイオンの細胞外濃度の上昇を生じることがある。このような局所化された領域とは、例えば、皮質の上層または表層の内側の、小さい、比較的小さい、または、概ね小さい神経組織および／または神経構造体質量部のことをいう。負のイオンの細胞外濃度が上昇した結果、局所化された領域内の樹状突起は正イオンの細胞内濃度の上昇を被るため、上述のような樹状突起の電気状態が、樹状突起に対応する軸索小丘などよりも一層復極化が進んだ状態に移行することがある。

20

#### 【0053】

これによく似た態様で、陽極単極刺激の最中に、刺激部位に印加される負の第1パルス相は局所化された領域において、刺激部位、刺激部位の真下、刺激部位のすぐ周囲、および／または、刺激部位の近辺で正イオンの細胞外濃度の上昇を生じることがある。その結果、局所化された領域内の樹状突起は負イオンの細胞内濃度の上昇を被るため、上述のような樹状突起の電気状態が、樹状突起に対応する軸索小丘よりも一層過分極化が進んだ状態に移行することがある。

30

#### 【0054】

より復極化された状態および／またはより過分極化された状態に向かう樹状突起の電位シフトは樹状突起の信号処理メカニズム、信号発生メカニズム、および／または、信号伝達メカニズムに影響を与えることがある。このような電位シフトは、シナプス後樹状突起がシナプス前入力に反応または応答し、かつ／または、シナプス前入力を処理する度合いや態様に作用するといったこと等によって、神経刺激効率に影響を与えることがある。

40

#### 【0055】

神経可塑性を促進および／または実現することを目的とした或る神経刺激状況においては、陰極単極刺激は、標的神経集合体内の樹状突起が神経機能的に関与するシナプス入力に反応および／またはシナプス入力を処理する可能性を増大させることがあるが、上記シナプス入力の反応や処理は、1種以上の機能的能力の発達および／または回復に寄与することのできる行動電位を生成する可能性を増大させる態様で行われる。神経機能的に関与するシナプス入力は、行動治療などの付随治療または相乗治療が原因で起こることがあり、または、そのような治療と一致する場合もある。上述の神経刺激状況としては、具体的には、神経学的損傷（例えば、卒中や外傷性脳損傷が原因で生じる）、神経組織変性障害（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病など）、神経精神病学的障害（例えば、鬱病、強迫神経症）、および／または、それ以外のタイプの神経学的機能不全に付随する諸

50

症候の修復を目的とした神経刺激がある。

【0056】

一般に、特定の神経刺激状況に関しては、陽極単極刺激は陰極単極刺激よりも、また、陰極単極刺激または陽極単極刺激よりも、それぞれに効率および／または効力が高いことがあり、或いは、単極刺激は双極刺激よりも効率および／または効力が高いことがあるが、このような状況の具体例として、外傷性脳損傷、脳性麻痺、運動障害、中枢痛症候群、耳鳴、神経性神学的障害、幻聴、および／または、それ以外の諸症状を対象とした神経刺激を挙げることができる。

【0057】

特定の神経刺激状況では、所与のタイプの神経機能的な結果を実現する可能性は、多元的な陽極刺激処置、陰極刺激処置、および／または、双極刺激処置によって向上させることができると、こののような多元的処置は、同時、交互、および／または、多様な態様で供与することができる。かかる刺激処置は、患者の神経学的機能不全、患者の諸症状、および／または、実施態様の詳細の性質の如何次第で、同じ刺激部位、概ね同じ刺激部位、または、異なる刺激部位、および／または、同じ刺激パラメータ、概ね同じ刺激パラメータ、または、異なる刺激パラメータ（パラメータの具体例として、パルス反復周波数、第1位相パルス幅、ピーク電流および／またはビ電圧振幅または電圧規模、バースト特性、波形変化および／または変調関数、および／または、上記以外のパラメータ）に対応させることができる。更に、所与の刺激処置、および／または、刺激処置から次の刺激処置までの間隔は単位秒未満、単位秒、単位時間、および／または、これら以外の期間または時間領域に対応させることができる。或る実施形態では、第1の標的神経集合体を対象とした陰極単極刺激の1部分以上の前、その最中、および／または、その後に、第2の標的神経集合体を対象として陽極単極刺激処置を行うことができる。第1の標的神経集合体および第2の標的神経集合体は同じ脳半球に存在していてもよいし、異なる脳半球に存在していてもよい。

【0058】

図6は、本発明の実施形態による皮質の表層部位に電気刺激を印加するシステムの側面図である。この実施形態では、システムは刺激装置520、および、第1電極アセンブリ560aと第2電極アセンブリ560bを有する患者インターフェイスを備えている。刺激装置520は制御装置530とパルスシステム540を備えているが、これらは、図1を参照しながら既に説明した刺激装置120の制御装置130とパルスシステム140に類似している。刺激装置520は、患者に埋め込まれるか、または、別な方法で装着される構成のハウジング580を備えていてもよい。

【0059】

第1電極アセンブリ560aは、図1を参照しながら先に説明した第1電極アセンブリ160aに類似していてもよい。従って、第1電極アセンブリ560aは、患者の皮質と少なくとも1個の表面接点564aの近位に埋め込まれる構成の支持部材562aを備えている。支持接点564aは、リンク部材570によって刺激520の第1端子542aに接続することができる。

【0060】

第2電極アセンブリ560bは、刺激装置520に取付けられた別個のアイテムまたは別個の素子であってもよいし、或いは、第2電極アセンブリ560bは刺激装置520の一体構成要素であってもよい。第2電極アセンブリ560bは、例えば、刺激装置520のハウジング580の導電部であってもよい。他の実施形態では、刺激装置520のハウジング580全体が導電材料であって、これが第2電極アセンブリ560bの外郭を画定しているようにしてもよいし、或いは、ハウジング580の一部が適切な種類の誘電体素材または絶縁素材で被覆され、もしくは、そのような素材から製作されて、第2電極アセンブリ560bの導電表面領域を所望の形状または所望の面積に限定するようにしてもよい。また別な実施形態では、第2電極アセンブリ560bは、ハウジング580に取付けられた、上記とは別な1組の接点である。第2電極アセンブリ560bはパルスシステム

10

20

30

40

50

540 の第2端子 542b に接続されている。

#### 【0061】

図6に例示されているシステムの動作は、同一極性の表面接点 564aを電気的に偏倚させるとともに、反対極性またはニュートラル極性の第2電極アセンブリ 560bを電気的に偏倚させることにより実行される。例えば、表面接点 564aを陽極として偏倚させ、第2電極アセンブリ 560bを陰極として偏倚させることにより、当該システムは刺激部位に陽極単極刺激を伝搬するような構成にすることができる。これに代わるものとして、表面接点 564aは陰極として偏倚され、第2電極アセンブリ 560bが陽極として偏倚されるようにすることもできることが分かる。従って、図6に例示されたシステムは、患者の皮質の表層またはその近位の刺激部位に単極性刺激を供与する。

10

#### 【0062】

本発明の別な局面は、刺激部位またはその近位はもとより、遠隔の回路完結部位またはその近位にも所望の電界および/または電流密度を誘発するように神経刺激システムを構成することを含んでいる。一実施形態では、刺激部位（例えば、第2電極アセンブリ 160bまたは560bが保有する接点 164b、または、ハウジング 580の露出表面）から遠隔の位置、または、そこから大体遠隔にある位置で回路を完結させ、または、回路を電気的導通状態にする導電表面の集成表層領域は、1個以上の刺激部位（例えば、第1電極アセンブリ 160aまたは560aが保有する接点 164aまたは564a）に刺激信号を印加または伝搬する導電表面の集成表層領域の約200%ないし150%であり、特に、250%ないし450%である。回路完結部位に対応するもっと広い導電表層領域は、刺激部位と比べて、電流完結部位における電流密度が低く、これで、回路完結部位の領域における副次的な神経活動、筋肉活動、および/または、患者感覚を低減することが期待される。

20

#### 【0063】

図7は、本発明の別な実施形態による皮質の表層部位に電気刺激を印加するためのシステムを例示した側面図である。この実施形態では、システムは刺激装置 120、第2電極アセンブリ 160b、および、表面電極アセンブリ 660を備えている。表面電極アセンブリ 660は、皮質刺激部位に埋め込まれるような構成の支持部材 662、支持部材 662の一部によって保有される複数の第1表面接点、および、支持部材 662の別な区分によって保有される複数の第2表面接点から成る配列を備えているようにしてもよい。第1表面接点 664は第1リンク 170aに接続されて、第1表面接点 664を刺激装置 120の第1端子 142aに電気的に接続する。第2表面接点 665は第2リンク 170bに接続されて、第2表面接点 665を刺激装置 120の第2端子 142bに電気的に接続することができる。第1表面接点 664は陽極として偏倚され、第2表面接点 665は陰極として偏倚されるが、陽極と陰極を逆にすることもできる。代替の実施形態では、第2表面接点 665は、刺激装置 120の第3端子に接続された別個のリンクに接続することができる。これに応じて、第2表面接点 665は、第1表面接点 664か第2電極アセンブリの接点 164bのいずれとも無関係に偏倚されてもよい。

30

#### 【0064】

図7に例示されたシステムの実施形態は単極と双極を組合せた刺激を供与することができる。例えば、第1表面接点 664は第1極性で偏倚されるが、第2表面接点 665または帰還接点 164bは第2極性で偏倚される。また別な実施形態では、第2表面接点 665は刺激装置 120に設けた別な端子に接続されて、第2表面接点 665が帰還接点 164bとは別個に偏倚されるようにすることができる。この特定の実施形態が作動する様として、単極刺激期間中は、第1表面接点 664と第2電極アセンブリ接点 164bは偏倚されるが、第2表面接点 665は偏倚されず、双極刺激期間中は、第1表面接点 664は第1極性で偏倚されるが、第2表面接点 665は第2極性で偏倚される。刺激装置 120は、単極刺激と双極刺激の組合せ動作を供与するのに望ましいシーケンスに従って、単極刺激と双極刺激を交互に行うことができる。

40

#### 【0065】

図8Aは、本発明の別な実施形態に従って皮質の表層部位またはその近位に電極刺激を

50

印加するためのシステムの等角図であり、図 8 B はその断面図である。一実施形態では、システムは、制御装置 830 とパルスシステム 840 を保持することのできる支持部材 800 に加えて、第 1 電極アセンブリ 860 a と第 2 電極アセンブリ 860 b を備えている。支持部材 800 は、頭蓋 890 に埋め込むように構成されたハウジング 802 と、留め具、粘着剤、および／または、係留部材によって頭蓋 890 に接続するよう構成された取付け部材 804 を備えている。

#### 【 0 0 6 6 】

第 1 電極アセンブリ 860 a は、第 1 組の電気接点 864 a を保有しているバイアス部材を備えている。バイアス素子 862 は可撓性に富み、快適で、かつ／または、圧縮可能な生体適合性素材を利用して形成されればよい。一実施形態では、第 1 電極アセンブリ 860 a はパルスシステム 840 の第 1 端子 842 a に接続されている。第 2 電極アセンブリ 860 b は、ハウジング 802 および／または取付け部材 804 の 1 個以上の露出導電部、および／または、ハウジング 802 および／または取付け部材 804 によって保有された第 2 組の電気接点 864 b を備えている。第 2 電極アセンブリ 860 b はパルスシステム 840 の第 2 端子 842 b に接続されている。実施形態の細部の如何次第では、パルスシステムの第 1 端子 842 a と第 2 端子 842 b は、恐らく、選択可能な態様または事前プログラミング可能な態様で、陽極および陰極として構成するようにしてもよい。更に、パルスシステムの第 1 端子 842 a と第 2 端子 842 b の間の陽極と陰極の関係の設定および確立は、所定の非周期的な経時変化する態様、すなわち、所定の擬似ランダム的な経時変化する態様で発現するようにしてもよい。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 6 7 】

支持部材 800 は刺激部位の上方に位置する開頭部内に埋め込まれるか、同部を通して埋め込まれて、バイアス素子 862 および／または第 1 組の接点 864 a の 1 部分以上が、本質的に、刺激部位またはその近位に載置されるようにすることができるようすればよい。埋め込んだ後で、取付け部材 804 が患者の頭皮 892 によって覆われればよい。第 1 電極アセンブリ 860 a は、第 1 極性に従って偏倚され、刺激部位に付随している標的神経集合体、神経突起、および／または、神経構造体に単極刺激を印加または伝搬することができる。第 2 電極アセンブリ 860 b は第 2 極性に従って偏倚され、第 1 電極アセンブリ 860 a によって伝搬された刺激信号を電気的に導通させることができる。このような構成では、第 1 電極アセンブリ 842 a と第 2 電極アセンブリ 842 b の間の電流経路は、患者の皮質の 1 箇所以上、皮質より下位の 1 箇所以上の神経領域、血管系、および／または、患者の頭皮の複数箇所を含んでいることもある。頭蓋骨 890 と、ハウジング 802 の端縁および／または取付け部材 804 との間の界面を含む電流経路に沿って、第 1 電極アセンブリ 860 a から第 2 電極アセンブリ 860 b までの電流の流れを排除するために、本質的に排除するために、または、最小限に抑えるために、ハウジング 802 および／または取付け部材 804 の 1 部分以上が絶縁素材から構成されている、または、絶縁素材を含んでおり、この絶縁素材が頭蓋骨 890 と、ハウジング 802 および／または取付け部材 804 との間に非導電封鎖部すなわち非導電障壁を形成するようにしてもよい。

#### 【 0 0 6 8 】

図 8 C は、本発明の別な実施形態による、皮質の表層部位またはその近位に電気刺激を印加するシステムの断面図である。図 8 A および図 8 B と相關的に、同じ参照番号は同じ構成要素を示している。図 8 C に例示されている実施形態では、第 1 電極アセンブリ 860 a は第 1 組の接点 865 がパルスシステムの第 1 端子 842 a に接続されている。更に、パルスシステム 840 は、(1) 第 2 組の接点 866 をパルスシステム 830 の第 1 端子 842 a または第 2 端子 842 b に接続し、かつ／または、(2) 第 2 電極アセンブリ 860 b をパルスシステムの第 2 端子 842 b に接続する、(第 2 組の接点 866 を第 1 端子 842 a と第 2 端子 842 b に同時接続することを防止した態様での) 選択的な接続が可能である信号選択モジュール 880 を備えている。従って、図 8 C に例示されている実施形態は、第 1 組の接点 865 と、恐らくは第 2 組の接点 866 を第 1 極性で偏倚し、か

つ、第2電極アセンブリ842bを第2極性で偏倚することにより、単極刺激を印加するような構成にしてもよいし、或いは、第1組の接点865を第1極性で偏倚するとともに第2組の接点866を第2極性で偏倚することにより、単極刺激を印加するような構成にしてもよい。

#### 【0069】

図9Aは、本発明の別な実施形態による、皮質上またはその近位の表層部位に電気刺激を印加するためのシステムの概略図である。図8A、図8B、図8Cに関して、同じ参照番号は同じ構成要素を指している。一実施形態では、システムは、制御装置830、パルスシステム840、および、局所電極アセンブリ860を設けた支持部材800を有している。このシステムは、少なくとも1個の遠隔電極アセンブリ960を更に備えていてもよい。支持部材800は、上述のようなハウジング802と取付け部材804を有していてもよい。

#### 【0070】

局所電極アセンブリ860は、第1組の接点864を保有しているバイアス素子862を備えている。一実施形態では、局所電極アセンブリ860はパルスシステムの第1端子842aに接続されている。遠隔電極アセンブリ960は、第2組の接点964を保有している支持部材962を備えており、また、米国特許出願第10/877,830号に記載されている1種類以上の電極に類似している構造を有していてもよいが、この出願は引例に挙げることで本件の一部に組み込まれている。上記に代わる例として、遠隔電極アセンブリ960は、米国特許出願第10/418,796号（引例に挙げることにより本件で既に援用された）に記載されているような頭蓋ネジ型電極またはペグ型電極、或いは、深層型電極、深脳型電極、または、上記以外のタイプの電極を備えていればよい。或る実施形態では、遠隔電極アセンブリ960は、上述の態様に類似する態様で局所電極アセンブリ860に付随する活性表面または集成導電表面よりも大きい活性導電表面または集成導電表面を設けるようにもよい。遠隔電極アセンブリ960は、リンク970によりパルスシステムの第2端子842bに接続されてもよい。実施形態の細部の如何次第では、パルスシステムの第1端子842aと第2端子842bは、恐らくは、選択的で、事前プログラミング可能で、確定的、かつ／または、擬似ランダムな態様で、陽極および陰極として構成されてもよい。

#### 【0071】

支持部材800は、上述の態様に類似する態様で、刺激部位より上方の開頭部内に埋め込まれ、或いは、開頭部を通して埋め込まれる。遠隔電極アセンブリ960は支持部材800から遠い位置、または、遠隔の位置に埋込または設置することができる。遠隔電極アセンブリ960は、例えば、患者の頸部の上方または下方に位置する、或いは、患者の頭蓋骨の内側の、局所電極アセンブリ860より遠い位置、または、遠隔の位置にある皮質部位、下位皮質部位、または、深脳部位に設置される。局所電極アセンブリ860は、第1信号極性に従って偏倚され、遠隔電極アセンブリ960は第2信号極性に従って偏倚されて、単極刺激を供与することができる。

#### 【0072】

図9Bは、本発明の別な実施形態による、皮質上またはその近位の表層部位に電気刺激を印加するシステムの概略図である。図9Aと相關的に、同じ参照番号は同じ構成要素を指している。図9Bに例示された実施形態では、第1の遠隔電極アセンブリ960aと第2の遠隔電極アセンブリ960bを備えており、これらは構造が同じであってもよいし、本質的に同じであってもよいし、或いは、異なっていてもよい。所与の遠隔電極アセンブリ960a、960bはいずれもが、上述のタイプの電極を備えていてもよい。実施形態の細部の如何次第では、第1の遠隔電極アセンブリ960aおよび／または第2の遠隔電極アセンブリ960bは、上述の態様に類似している態様で、遠隔電極アセンブリ860に付随する活性表面領域または集成導電表面領域よりも広い活性表面領域または集成導電表面領域を設けてもよい。第1遠隔電極アセンブリ960aと第2遠隔電極アセンブリ960bは、それぞれが、第1リンク970aと第2リンク970bによりパルスシステム

10

20

30

40

50

の第2端子842bに接続される。

【0073】

図9Bに例示されている実施形態は、第1の遠隔電極アセンブリ960aおよび/または第2遠隔電極アセンブリ960bをパルスシステムの第2端子842bに選択可能または事前プログラミング可能に容易に接続できるようにする信号選択モジュール980を更に備えていてもよい。実施形態の細部および/または患者の神経学的症状の性質の如何次第で、第1の遠隔電極アセンブリ960aと第2の遠隔電極アセンブリ960bのうち一方のみを、いずれか所与の時点にパルスシステムの第2端子842bに接続することができ、或いは、第1遠隔電極アセンブリ960aと第2遠隔電極アセンブリ960bが同時に第2端子842bに接続されてもよい。

10

【0074】

多様な実施形態で、支持部材800は上述の態様に類似する態様で刺激部位に埋め込まれる。第1遠隔電極アセンブリ960aと第2遠隔電極アセンブリ960bは、それぞれに、刺激部位から遠い、遠隔の、或いは、離隔した第1の解剖学的部位および第2の解剖学的部位に設置または埋め込まれてもよい。局所電極アセンブリ860は第1の信号極性に従って偏倚されるとともに、遠隔電極アセンブリ960aと960bの一方または両方がいずれか所与の時点で第2の信号極性に従って偏倚されて、単極刺激を供与することができる。

【0075】

互いに異なる解剖学的部位に設置された多数の遠隔電極アセンブリ960a、960bを使用することで多数の電流経路を設けることができるが、この経路を通して、神経刺激は、恐らくは、交互の態様または時間依存の態様で、特定の標的皮質および/または下位皮質神経集合体、神経構造体、および/または、神経突起に作用し、或いは、影響を与えることができる。例えば、第1の電流経路に沿って、または、同経路に関して伝搬または印加される単極刺激の目的を脳の第1半球の神経活動に作用することに置くと同時に、第2の電流経路に関して印加される単極刺激の目的を脳の第2半球における神経活動に作用することに置くようにしてもよい。脳の半球の各々における神経活動は、恐らくは、神経可塑的なメカニズムにより、機能的能力の発達、回復、および/または、維持に影響を与えることがある。或る実施形態では、刺激信号の周波数、振幅、および/または、極性などの1種以上の刺激パラメータは、いずれの所与の時点であれ、活性状態の電流経路または目下考察している電流経路に従って異なる、すなわち、変動する。

20

【0076】

上述の1つの実施形態または多数の実施形態は、信号選択モジュール880、980などの、他の実施形態に関連づけて説明された構成要素または機能を含むように、または、排除するように、修正されてもかまわない。これに加えて、または、これに代わるものとして、特定の実施形態は多数の局所電極アセンブリが多数の刺激部位に設置されるが、これは、それらの刺激部位から遠くに設置された1個以上の遠隔電極アセンブリに関連付けて行われて、単極刺激を適えるように電気的導通を設けることができる。

30

【0077】

B. 電気刺激を印加する方法

40

図10および図11は、本発明に従って、刺激部位に神経刺激を供与する多様な方法を示したフローチャートである。図10は、より詳しくは、開始処置手順1002、少なくとも1種の単極刺激処置手順1004、および、決定手順1008を含む方法1000を例示している。単極刺激処置手順1004は、刺激部位に配置された第1組の接点に同じ第1の信号極性を有する電気信号を印加すると同時に、刺激部位から間隔を置いた位置の、または、刺激部位から遠隔に位置する第2組の接点に第2の信号極性を印加することにより、電界を確立する工程を含んでいる。単極刺激処置手順1004は、恐らくは、患者の機能回復および/または機能発達の可能性または進度を増大または向上させる態様で、陽極単極刺激および/または陰極単極刺激を患者に印加する工程を含んでいる。更に、単極刺激処置手順1004は、閾値下レベルの刺激信号を印加または伝搬し、かつ/また

50

は、統計的に相当な、かつ／または、機能的に相当な数の、1群以上の標的神経集合体の行動電位を発生することに関する閾値レベルの刺激信号を印加または伝搬する工程を含んでいる。単極刺激処置手順1004はまた、1単位以上の期間にわたり、バースト刺激信号を印加する工程を含んでいることもある。

#### 【0078】

単極刺激処置手順1004は、図1から図9Bに関して先に明示されたシステムのいすれを利用して実施されてもかまわない。第2組の接点は皮質の深層部および／またはそれ以外の神経領域を通過するベクトルに沿って刺激部位から離れた位置に置くことができるが、その方向は、刺激部位の第1組の接点に関して斜角をなしている方向、および、全体に略垂直の方向である。例えば、単極刺激処置手順1004は、1組の活性表面接点164aに陰極信号および／または陽極信号を印加し、脳卒中またはそれ以外の脳損傷によって損なわれてしまった会話機能、運動機能、および／または、それ以外の諸機能を修復し、或いは、少なくとも部分的に修復する工程を含んでいる。10

#### 【0079】

方法1000の任意の実施形態または代替の実施形態は、刺激部位に在る第1組の接点は第1信号極性に偏倚され、刺激部位の第2組の接点が第2の信号極性に偏倚される、少なくとも1つの単極刺激処置手順1006を含んでいる。双極刺激処置手順1006は、上述の態様と同じ態様、または、類似している態様で実施することができ、かつ、閾値下レベルおよび／または閾値上レベルで刺激信号を伝搬する工程を含んでいてもよい。双極刺激処置1006はまた、1単位以上の期間にわたり、バースト信号を印加する工程を含んでいてもよい。20

#### 【0080】

決定手順1008は、刺激が十分な期間または適切な期間続いたか否か、かつ／または、十分な効果または適切な効果があったか否かを決める。特定の実施形態では、決定手順1008は、1種類以上の標準化された測定、試験、または、課題により、患者の向上および／または機能的能力を監視または測定する工程を含んでいてもよい。このような標準化された測定は、具体的には、感覚運動欠陥のフューゲル・マイヤー査定、米国ナショナル・インスティチュート・オブ・ヘルス(NIH)卒中測定尺度、卒中衝撃測定尺度(SISS)、ADL測定尺度、生活の質(QoL)測定尺度、握力または指先連打速度などの肉体的測定、神経性神学的検査用バッテリー、歩行検査、運動検査、および／または、器用さ検査、行動検査、言語検査、理解検査、および／または、上記以外の、患者の機能的能力の各種測定を含む、または、そのような尺度や検査を基礎とすることができる。或る実施形態では、上記の代わりに、または、上記に加えて、決定手順1008は電気生理学的信号の獲得および／または電気生理学的信号の解析処置、および／または、神経画像化処置(例えば、MRI、fMRI、または、PETなど)を含んでいてもよい。決定手順1008は方法1000の方向付けを実行して、治療の特別な特徴および／または患者の神経機能状態の性質と程度次第で、単極刺激処置手順1004および／または双極刺激処置手順1006のいずれかを適用させる。特定の単極刺激処置手順1004および／または特定の双極刺激処置手順1006に対応する1箇所以上の刺激部位および／または一種以上の刺激パラメータ(パルス反復の周波数、第1位相パルス幅、ピーク電流および／または電圧振幅、バースト特性、波形変化および／または変調関数、および／または、上記以外のパラメータ等)は、患者の神経学的機能不全、患者の症状、および／または、実施形態の細部の性質の如何次第で、同じであってもよいし、概ね同じであってもよいし、或いは、異なっていてもよい。方法1000は、決定手順1008の結果に基づいて実施される終結処置手順1010を更に含んでいることもある。30

#### 【0081】

図11は、本発明のまた別な実施形態による方法を例示している。一実施形態では、方法1100は開始手順1102、単極刺激処置手順1104、および、恐らくは、第1の付随的治療または相乗治療の処置手順1106を含んでいる。単極刺激処置手順1104は、恐らくは、患者の機能回復および／または機能発達の可能性および／または進度を増40

10

20

30

40

50

大または向上させるような態様で、陽極単極刺激信号および／または陰極単極刺激信号を患者に印加または伝搬する工程を含んでいてもよい。更に、単極刺激処置手順1104は、1単位以上の期間にわたる、閾値下刺激および／または閾値上刺激、および／または、バースト刺激の工程を含んでいるようにしてもよい。

#### 【0082】

単極刺激処置手順1104および第1の付隨治療処置手順1106は、患者の神経学的機能不全、患者の症状、および／または、実施形態の細部の性質および／または程度次第で、同時に、または、連続して実施することができる。第1の付隨治療処置手順1106は、物理療法、日々の生活の活動、肉体患部のわざと使うこと、会話治療、視力治療、聴力課題または聴力治療（聴力識別課題）、読書課題、記憶課題、視覚化課題、イメージ構成化課題、思考課題、および／または、上記以外のタイプの課題または治療を含むこともある行動治療処置手順を含んでいてもよい。閾値下の単極刺激処置手順1104は第1の行動治療処置手順1106と同時に実施されて、1種類以上の機能的能力の発達および／または回復の役に立つことがえきる行動電位を生成する可能性を向上させたり、最大限に引き上げることができる。

#### 【0083】

方法1100は、単極刺激処置手順1104および／または第1の付隨治療処置手順1106が十分または適切な期間であったか否か、かつ／または、十分かつ適切な効果を有していたか否かを決めることのできる第1の決定処置手順を更に含んでいる。第1の決定処置手順1108は、1種類以上の標準化された測定、試験、または、課題、電気生理学的信号の獲得処置手順および／または電気生理学的信号の解析処置手順、および／または、神経画像化処置手順を利用した、患者の状況、経過、および／または、機能的能力の測定または査定の工程を含んでいてもよい。これ以上の単極刺激治療および／または付隨治療が望まれる場合は、方法1100は単極刺激処置手順1104および／または第1の付隨治療処置手順1106を継続し、再開し、または、新たに開始することができる。

#### 【0084】

或る実施形態では、方法1100は双極刺激処置手順1110、および／または、付隨治療処置手順または相乗治療処置手順1112を更に含んでいてもよい。双極刺激処置手順1110は、閾値下レベルおよび／または閾値上レベルの刺激信号の印加と伝搬の工程を含んでいてもよい。双極刺激処置手順1110は、単極刺激処置手順1104と比較して、その対象を同じ、本質的に同じ、または、互いに異なる標的神経構造体、標的神経突起、および／または、標的神経集合体とすることができる。従って、双極刺激処置手順1110は、単極刺激処置手順1104と比較して、同じ脳半球と異なる脳半球のいずれであれ、または、その両方であれ、同じまたは異なる刺激部位に刺激信号を伝搬または印加することができる。例えば、単極刺激処置手順1104および双極刺激処置手順1110は患者の運動皮質の同じ部分または本質的に同じ部分に刺激信号を伝搬することができ、或いは、単極刺激処置手順1104で患者の運動皮質の各部に刺激信号を印加する一方で、双極刺激処置手順1110で患者の運動前皮質またはそれ以外の脳領域の各部に刺激信号を印加するようにしてもよい。

#### 【0085】

第2の付隨治療処置手順1112は、例えば、第1の付隨治療処置手順1106に付隨する治療と同じ、本質的に同じ、または、異なる薬物治療および／または行動治療を含むこともある。第2の付隨治療処置手順1112では、例えば、1種類以上の運きおよび／または課題を実施することについて考えるといったような視覚化処置を含む一方で、第1の付隨治療処置手順1106では、そのような運きおよび／または課題を現実に実施しようと試みることを含むようにしてもよい。

#### 【0086】

患者の神経学的機能不全、患者の症状、および／または、実施形態の細部の性質および／または進度の如何次第では、双極刺激処置手順1110および第2の付隨処置手順1112は、単極刺激処置手順1104と第1の付隨治療処置手順1106について先に説明

10

20

30

40

50

した態様に類似している態様で、同時に、または、連続的に実施することができる。更に、双極刺激処置手順 1110 および / または第 2 の付随治療処置手順 1112 は、概ね連続する態様か、または、中断する態様のいずれであれ、単極刺激処置手順 1104 および / または第 1 の付随治療処置手順 1106 より先または後に行うこともできる。

#### 【0087】

方法 1100 は、双極刺激処置手順 1110 および / または第 1 の付随治療処置手順 1112 が十分または適切な期間であったか否か、および / または、十分または適切な効果を有していたか否かを決めることができる第 2 の決定処置手順 1114 を更に含んでいてもよい。第 2 の決定処置手順 1114 は、1 種類以上の標準化された測定、試験、または、課題、電気生理学的信号の獲得処置手順および / または電気生理学的信号の解析処置手順、および / または、神経画像化処置手順を利用した、患者の状態、経過、および / または、機能能力を含んでいてもよい。また別な双極刺激治療および / または付随治療が望まれる場合は、方法 1100 は単極刺激処置手順 1110 および / または第 2 の付隨治療処置手順 1112 を継続し、再開し、または、新たに始めるようにしてもよい。最後に、方法 1100 は、第 1 の決定処置手順 1108 および / または第 2 の決定処置手順 1116 の結果に基づいて実施することのできる終結処置手順 1116 を含んでいてもよい。

#### 【0088】

実施形態の細部の如何次第では、方法 1100 は多数の陽極単極刺激処置手順 1104 、陰極単極刺激処置手順 1104 、および / または、双極刺激処置手順 1110 を含んでいてもよいが、この場合、処置手順の回数、処置手順の期間、或る処置手順からその次の処置手順までの時間間隔、および / または、処置手順の対象となる特定の刺激部位は同じでもよいし、本質的に同じでもよいし、または、互いに異なっていてもよい。更に、特定の単極刺激処置手順 1104 および / または双極刺激処置手順 1110 に対応する 1 種類以上の刺激信号パラメータ（例えば、パルス反復周波数、第 1 の位相パルス幅、ピーク電流および / または電圧振幅、バースト特性、波形変化および / または変調関数、および / または、上記以外のパラメータ等）は、患者の神経学的機能不全、患者の症状、および / または、実施形態の細部の如何次第で、同じであってもよいし、概ね同じであってもよいし、または、互いに異なっていてもよい。

#### 【0089】

実施形態によつては、本件に記載されている 1 つ以上の処置手順が米国特許出願第 10/606,202 号に記載されている態様に類似する態様で、期間限定の治療プログラムの各部分を形成するようにしてもよいが、該出願は引例に挙げることで本件の一部に組み込まれるものとする。本発明の多様な実施形態によれば、期間限定の治療プログラムは限定された期間にわたり患者に単極刺激と、恐らくは、双極刺激を印加または伝搬して、神経学的機能不全および / または神経学の基づく欠陥または障害などの神経学的症状からの完全な、本質的に完全な、相当な、または、部分的な復帰、修復、機能的治癒、または、回復を促進または実現することができる。患者の神経学的症状および / または機能的欠損の程度と性質の如何次第で、期間限定の治療プログラムは、例えば、数週間、数ヶ月と継続することもあれば、可能性として 1 年以上続くこともある。

#### 【0090】

前述のことから、本発明の特別な実施形態は例示を目的として本件に記載されていることが分かるだろうし、本発明の精神および範囲から逸脱せずに、多様な修正を行うことができることも分かるだろう。例えば、特定の実施形態に関連して説明された本発明の局面は、他の実施形態に組入れられてもよいし、他の実施形態では排除されてもよい。従つて、本発明は添付の特許請求の範囲による限定を別として、なんら限定を行うものではない。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0091】

【図 1】本発明の実施形態による、患者の皮質の表層上またはその近位の刺激部位に電気刺激を印加するシステムの側面図である。

10

20

30

40

50

【図2】刺激信号を説明し、定義し、或いは、特徴づけることのできる幾つかのパラメータを例示したグラフである。

【図3A】図1による皮質刺激部位に電気刺激を印加するシステムの異なる実施例を例示した正面図である。

【図3B】図3Aの実施例をより詳細に例示した、患者の脳の断面図である。

【図3C】患者に双極性の刺激を印加または伝搬するために使用することのできる組合せ電極アセンブリの概略図である。

【図4】本発明の実施形態による皮質刺激部位に電気刺激を印加するシステムを利用して、双極性の電気刺激により生じた具体的な電界分布を例示した概略図である。

【図5】皮質刺激部位における双極性の電気刺激により生じた具体的な電界分布を例示した概略図である。 10

【図6】本発明の別な実施形態による皮質表層部位に電気刺激を印加するシステムの側面図である。

【図7】本発明の別な実施形態による皮質刺激部位に電気刺激を印加するシステムの側面図である。

【図8A】本発明の別な実施形態による皮質上の部位または皮質の近位の部位に電気刺激を印加するシステムの等尺図である。

【図8B】本発明の別な実施形態による皮質上の部位または皮質の近位の部位に電気刺激を印加するシステムの断面図である。

【図8C】本発明の別な実施形態による皮質上の部位または皮質の近位の部位に電気刺激を印加するシステムの断面図である。 20

【図9A】本発明の別な実施形態による皮質上の部位または皮質の近位の部位に電気刺激を印加するシステムの概略図である。

【図9B】本発明の別な実施形態による皮質上の部位または皮質の近位の部位に電気刺激を印加するシステムの概略図である。

【図10】本発明の各実施形態による刺激部位に電気刺激を印加する方法を例示したフローチャートである。

【図11】本発明の各実施形態による刺激部位に電気刺激を印加する方法を例示したフローチャートである。

【図1】

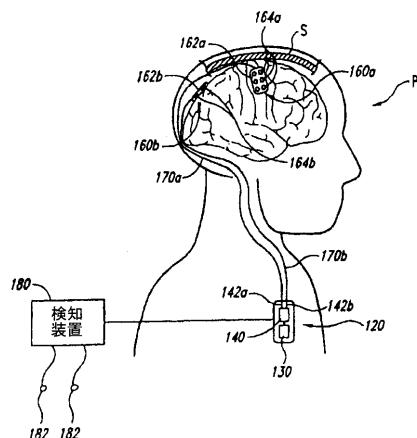


Fig. 1

【図2】

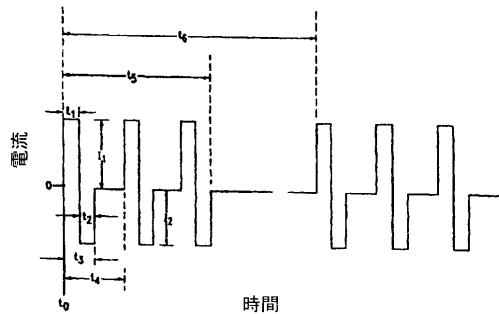


Fig. 2

【図3A】

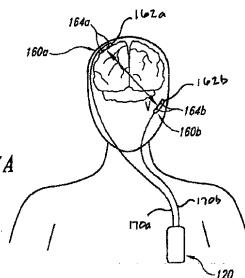


Fig. 3A

【図3B】

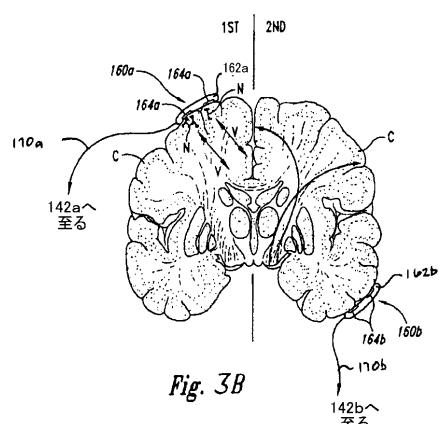


Fig. 3B

【図3C】

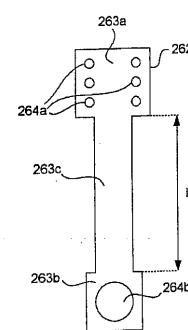


FIG. 3C

【図4】

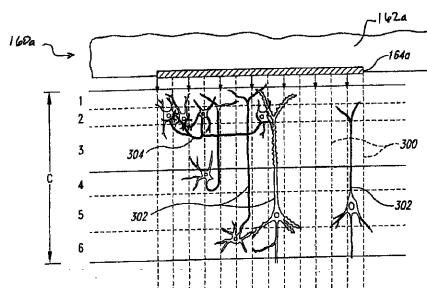


Fig. 4

【図5】

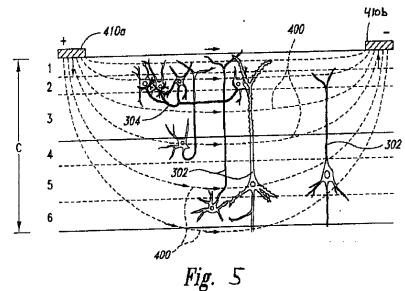


Fig. 5

【図6】

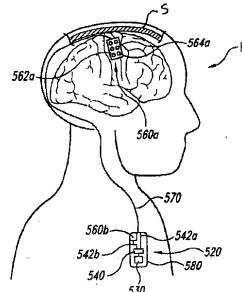


Fig. 6

【図7】

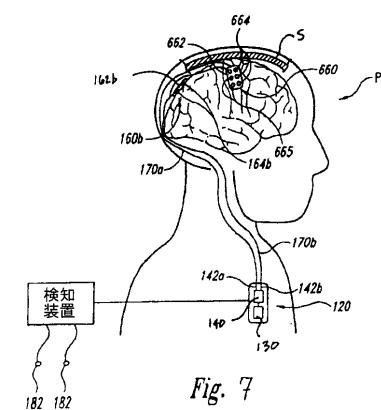


Fig. 7

【図8A】

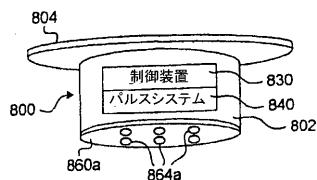


FIG. 8A

【図8B】

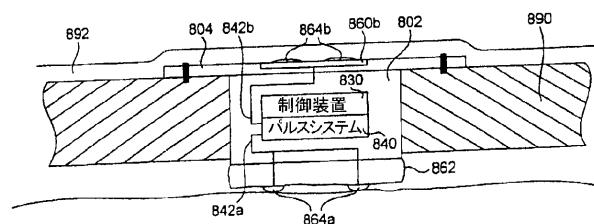


FIG. 8B

【図8C】

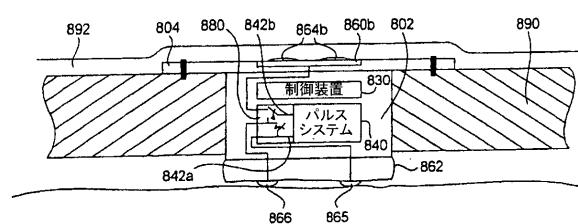


FIG. 8C

【図9A】

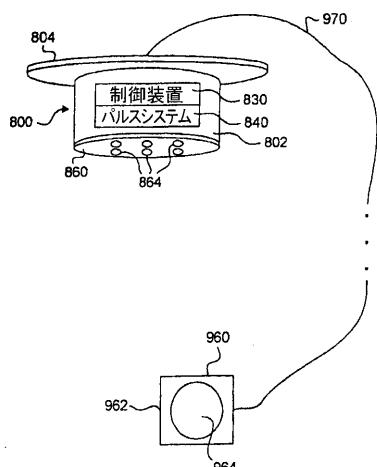


FIG. 9A

【図 9B】

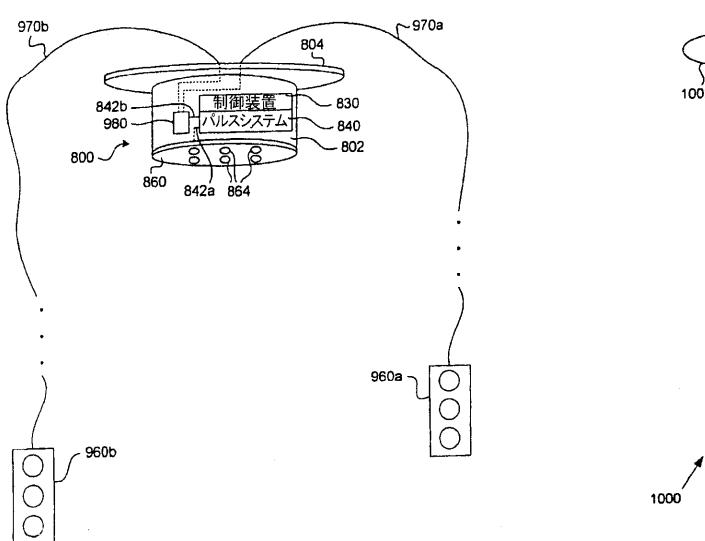


FIG. 9B

【図 10】

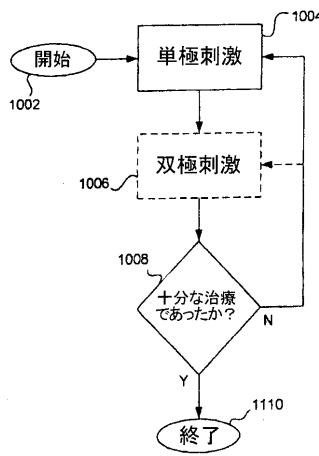


FIG. 10

【図 11】

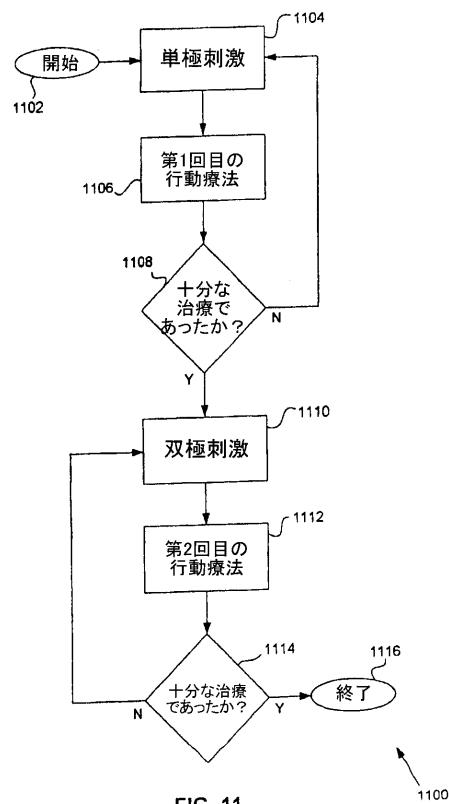
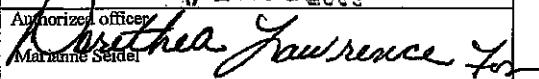


FIG. 11

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/25010																														
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61N 1/18 US CL : 607/045 <u>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</u>																																
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 607/045, 2, 40-59																																
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)																																
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding-right: 10px;">Category *</th> <th style="padding-right: 10px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="padding-right: 10px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X,E</td> <td>US 2004/0158298 A1 (GLINER) 12 August 2004(12.08.2004), see entire document.</td> <td>25,26</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 5,674,251 A (COMBS et al.) 07 October 1997(07.10.1997), see entire document.</td> <td>1-4, 6-10, 13, 14, 17, 18, 21, 25, 26</td> </tr> <tr> <td>--</td> <td></td> <td>5, 15, 16, 27, 28</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2002/0091419 A1 (FIRLIK et al.) 11 July 2002(11.07.2002), see entire document.</td> <td>25-27, 45, 49</td> </tr> <tr> <td>--</td> <td></td> <td>35, 41-43, 50-55</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2003/0125772 A1 (OLSON et al.) 03 July 2003(03.07.2003), see entire document.</td> <td>5, 15, 16, 27, 28</td> </tr> <tr> <td>--</td> <td></td> <td>35, 41-43, 50-55</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2002/0077670 A1 (ARCHER et al.) 20 June 2002(20.06.2002), see entire document.</td> <td>11, 12, 19, 20, 22- 24, 29, 30-34, 36-40, 44, 46-48, 56-75</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 3,650,276 A (BURGHELE et al.) 21 March 1972(21.03.1972).</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X,E	US 2004/0158298 A1 (GLINER) 12 August 2004(12.08.2004), see entire document.	25,26	X	US 5,674,251 A (COMBS et al.) 07 October 1997(07.10.1997), see entire document.	1-4, 6-10, 13, 14, 17, 18, 21, 25, 26	--		5, 15, 16, 27, 28	Y	US 2002/0091419 A1 (FIRLIK et al.) 11 July 2002(11.07.2002), see entire document.	25-27, 45, 49	--		35, 41-43, 50-55	X	US 2003/0125772 A1 (OLSON et al.) 03 July 2003(03.07.2003), see entire document.	5, 15, 16, 27, 28	--		35, 41-43, 50-55	Y	US 2002/0077670 A1 (ARCHER et al.) 20 June 2002(20.06.2002), see entire document.	11, 12, 19, 20, 22- 24, 29, 30-34, 36-40, 44, 46-48, 56-75	A	US 3,650,276 A (BURGHELE et al.) 21 March 1972(21.03.1972).	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																														
X,E	US 2004/0158298 A1 (GLINER) 12 August 2004(12.08.2004), see entire document.	25,26																														
X	US 5,674,251 A (COMBS et al.) 07 October 1997(07.10.1997), see entire document.	1-4, 6-10, 13, 14, 17, 18, 21, 25, 26																														
--		5, 15, 16, 27, 28																														
Y	US 2002/0091419 A1 (FIRLIK et al.) 11 July 2002(11.07.2002), see entire document.	25-27, 45, 49																														
--		35, 41-43, 50-55																														
X	US 2003/0125772 A1 (OLSON et al.) 03 July 2003(03.07.2003), see entire document.	5, 15, 16, 27, 28																														
--		35, 41-43, 50-55																														
Y	US 2002/0077670 A1 (ARCHER et al.) 20 June 2002(20.06.2002), see entire document.	11, 12, 19, 20, 22- 24, 29, 30-34, 36-40, 44, 46-48, 56-75																														
A	US 3,650,276 A (BURGHELE et al.) 21 March 1972(21.03.1972).																															
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 "B" earlier application or patent 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																																
Date of the actual completion of the international search  14 June 2005 (14.06.2005)	Date of mailing of the international search report  14 AUG 2005																															
Name and mailing address of the ISA/US  Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer  Telephone No. (571) 272-1600																															

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/25010
C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4,140,133 A. (KASTRUBIN et al) 20 February 1979(20.02.1979).	11, 12, 19-20, 22-24, 29-34, 36-40, 44, 46- 48, 56-75 27 and 28
Y	US 2005/0004620 A1 (SINGHAL et al.) 06 January 2005(06.01.2005), see entire document.	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,M,A,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100103609

弁理士 井野 砂里

(72)発明者 ファウラー ブラッド

アメリカ合衆国 ワシントン州 98072 ウッディンヴィル ワンハンドレットアンドセヴイ  
ンティナインス ストリート ノースイースト 19408

(72)発明者 グリナー ブラッドフォード エヴァン

アメリカ合衆国 ワシントン州 98075 サマミッシュ トゥーハンドレットアンドサーティ  
ース ウェイ サウスイースト 4368

F ターム(参考) 4C053 JJ02 JJ03 JJ04 JJ06 JJ13 JJ14 JJ15 JJ27