

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6937767号  
(P6937767)

(45) 発行日 令和3年9月22日 (2021.9.22)

(24) 登録日 令和3年9月2日 (2021.9.2)

(51) Int. Cl. F I  
A 6 1 N 1/36 (2006.01) A 6 1 N 1/36

請求項の数 13 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2018-545345 (P2018-545345)	(73) 特許権者	510238926
(86) (22) 出願日	平成29年3月14日 (2017.3.14)		フォースチュングスヌートラム ユーリッ
(65) 公表番号	特表2019-508138 (P2019-508138A)		ヒ ゲーエムペーハー
(43) 公表日	平成31年3月28日 (2019.3.28)		ドイツ国 5 2 4 2 5 ユーリッヒ ウイ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/055915		ルヘルム－ジョン－シュトラ－セ
(87) 国際公開番号	W02017/157890	(74) 代理人	100094569
(87) 国際公開日	平成29年9月21日 (2017.9.21)		弁理士 田中 伸一郎
審査請求日	令和2年3月13日 (2020.3.13)	(74) 代理人	100103610
(31) 優先権主張番号	102016104913.1		弁理士 ▲吉▼田 和彦
(32) 優先日	平成28年3月16日 (2016.3.16)	(74) 代理人	100109070
(33) 優先権主張国・地域又は機関	ドイツ (DE)		弁理士 須田 洋之
		(74) 代理人	100095898
			弁理士 松下 満
		(74) 代理人	100098475
			弁理士 倉澤 伊知郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 効果的な侵襲性振幅変調神経刺激のための装置と方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ニューロンを刺激するための装置 (1) であって、

刺激部 (11) を備え、前記刺激部 (11) は、患者の脳及び脊髄の少なくとも一方におけるニューロンを刺激するために刺激信号 (22) を患者の組織に投与する少なくとも1つの刺激素子 (12) を有し、且つ、患者の体内に埋め込まれるように構成され、

更に、刺激されたニューロンのニューロン活動を反映する測定信号 (23) を受信するように構成された測定部 (13) と、

前記刺激部 (11) と前記測定部 (13) に接続された制御部 (10) と、を備え、

前記制御部 (10) は、

変調用信号を前記測定信号 (23) から生成するように構成され、

複数の個別パルス (40) を含むパルス列 (35) の振幅を前記変調用信号で変調させるように構成され、

前記ニューロンを刺激するために、前記少なくとも1つの刺激素子 (12) が前記振幅変調済みのパルス列を前記刺激信号 (22) として投与するように、前記刺激部 (11) を制御するように構成され、

前記複数の個別パルス (40) は各々、第1のパルス部分 (41) と、前記第1のパルス部分 (41) に後続する第2のパルス部分 (42) を有し、

前記第1のパルス部分 (41) 及び前記第2のパルス部分 (42) の一方が組織に電荷を導入し、前記第1のパルス部分 (41) 及び前記第2のパルス部分 (42) の他方が組

10

20

織から電荷を取り除き、

前記複数の個別パルス(40)の第1のパルス部分(41)と第2のパルス部分(42)の間にそれぞれ、ポーズ(43)が設けられ、

前記刺激信号(22)は、患者に投与されたときに刺激されたニューロンの病的に同期的な振動性の活動を非同期化するように構成され、

前記測定信号(23)は、刺激されたニューロンの病的に同期的な振動性のニューロン活動を反映し、

前記制御部(10)は、前記刺激されたニューロンの同期化が最小になり又は所定の閾値よりも低下するまで、前記第1のパルス部分(41)と前記第2のパルス部分(42)の間のポーズを変更するように構成される、装置。

10

【請求項2】

前記パルス列(35)内の個別パルス(40)は、連続的に及び/又は周期的に繰り返される、請求項1に記載の装置(1)。

【請求項3】

前記パルス列(35)内の複数の個別パルス(40)は、少なくとも100Hzの周波数で周期的に繰り返される、請求項1又は2に記載の装置(1)。

【請求項4】

前記第1のパルス部分(41)と前記第2のパルス部分(42)の間のポーズ(43)は、少なくとも1ミリ秒である、請求項1～3のいずれか一項に記載の装置(1)。

【請求項5】

前記制御部(10)は、前記測定信号(23)を増幅及びバンドパスフィルタ処理の少なくとも一方によって前処理して、前記変調用信号を前処理された測定信号から生成するように構成される、請求項1～4のいずれか一項に記載の装置(1)。

20

【請求項6】

前記制御部(10)は、前記変調用信号を生成するために、前記測定信号(23)を時間遅延によって線形的に処理するように更に構成される、請求項1～5のいずれか一項に記載の装置(1)。

【請求項7】

前記制御部(10)は、前記変調用信号を生成するために、前記測定信号(23)を時間遅延によって非線形的に処理するように更に構成される、請求項1～6のいずれか一項に記載の装置(1)。

30

【請求項8】

前記制御部(10)は、特に刺激されたニューロンの同期化が局所的な最小値に到達するまで又は所定の閾値未満に低下するまで、前記測定信号(23)の時間遅延を変更して前記変調用信号を生成するように構成される、請求項1～7のいずれか一項に記載の装置(1)。

【請求項9】

前記制御部(10)は、前記時間遅延の変更後、特に刺激されたニューロンの同期化が別の局所的な最小値に到達するまで又は別の所定の閾値未満に低下するまで、前記刺激信号(22)の強度を増大させるように構成される、請求項8に記載の装置(1)。

40

【請求項10】

前記パルス列(35)は、電気パルス列及び光学パルス列の一方である、請求項1～9のいずれか一項に記載の装置(1)。

【請求項11】

前記第1のパルス部分(41)及び前記第2のパルス部分(42)は、一方のパルス部分が組織に導入する電荷量と他方のパルス部分が組織から取り除く電荷量が同じになるように定められる、請求項1～10のいずれか一項に記載の装置(1)。

【請求項12】

前記複数の個別パルス(40)の第1のパルス部分(41)と第2のパルス部分(42)の間のポーズ(43)は、前記パルス列(35)内の個別パルス(40)の第2のパル

50

ス部分（４２）とその直後の個別パルス（４０）の第１のパルス部分（４１）の間のポーズよりも小さい、請求項１～１１のいずれか一項に記載の装置（１）。

【請求項１３】

刺激部（１１）と測定部（１３）を備えたニューロンを刺激するための装置（１）を含むデータ処理システムにおいて、プロセッサに所定の処理を実行させるためのソフトウェアであって、

前記刺激部（１１）は、患者の脳及び脊髄の少なくとも一方におけるニューロンを刺激するために刺激信号（２２）を患者の組織に投与する少なくとも１つの刺激素子（１２）を有し、且つ、患者の体内に埋め込まれるように構成され、

測定部は、刺激されたニューロンのニューロン活動を反映する測定信号（２３）を受信するように構成され、

前記所定の処理は、

変調用信号を前記測定信号（２３）から生成する処理と、

複数の個別パルス（４０）を含むパルス列（３５）の振幅を前記変調用信号で変調させる処理と、

前記ニューロンを刺激するために、前記少なくとも１つの刺激素子（１２）に、前記振幅変調済みのパルス列を前記刺激信号（２２）として投与させる処理を含み、

前記複数の個別パルス（４０）は各々、第１のパルス部分（４１）と、前記第１のパルス部分（４１）に後続する第２のパルス部分（４２）を有し、

前記第１のパルス部分（４１）及び前記第２のパルス部分（４２）の一方が組織に電荷を導入し、前記第１のパルス部分（４１）及び前記第２のパルス部分（４２）の他方が組織から電荷を取り除き、

前記複数の個別パルス（４０）の第１のパルス部分（４１）と第２のパルス部分（４２）の間にそれぞれ、ポーズ（４３）が設けられ、

前記刺激信号（２２）は、患者に投与されたときに刺激されたニューロンの病的に同期的な振動性の活動を非同期化するように構成され、

前記測定信号（２３）は、刺激されたニューロンの病的に同期的な振動性のニューロン活動を反映し、

前記所定の処理は、更に、前記刺激されたニューロンの同期化が最小になり又は所定の閾値よりも低下するまで、前記第１のパルス部分（４１）と前記第２のパルス部分（４２）の間のポーズ（４３）を変更する処理を含む、ソフトウェア。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、効果的な侵襲性振幅変調神経刺激のための装置と方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

神経系又は精神科の疾患、例えばパーキンソン病、本態性の振戦、異緊張症又は強迫神経症、を有する患者については、脳の、例えば視床及び脳底神経節の、限局性部位における神経細胞集合体が、病的に、例えば、過度に同期的に、活発である。この場合、多数のニューロン（neuron：神経単位）が同期的に活動電位を形成する、即ち、当該ニューロンが過度に同期的に発火（fire）する。他方、健常者については、これらの脳セクタ（brain sector：脳部分）におけるニューロンは、定性的に別々に、例えば無相関の態様で、発火する。

【０００３】

パーキンソン病では、病的に同期的な活動によって、その他の脳セクタにおける、例えば、一次運動野のような大脳皮質の領域におけるニューロンの活動が変化する。この点に関して、例えば、視床及び脳底神経節の部位における病的に同期的な活動は、その律動を大脳皮質領域に課して、その結果、最終的に、これらの領域によって制御される筋肉が病的な活動、例えば律動的な震え（振戦）を呈する。

## 【 0 0 0 4 】

薬物療法では十分に治療できないパーキンソン病患者を治療するために、脳深部刺激療法 (deep brain stimulation) が用いられている。この場合、深部電極が、特定の脳セクタに、例えば、視床下核に埋め込まれる。症状を緩和するために、電気刺激が深部電極を介して実施される。パーキンソン病を治療するための標準的な高周波数の刺激療法によって、いわゆる高周波数永続刺激 (high-frequency permanent stimulation) が 1 0 0 H z よりも高い周波数で実施される。この種の治療では、持続的な治療効果が得られない (非特許文献 1 参照)。持続的な治療効果は、「コーディネーテッド・リセット (coordinate d reset : 協調リセット)」刺激 (C R 刺激) によって、そして更に、著しく少ない刺激 (例えば、刺激用電流) を用いて、得られることがある (非特許文献 2 と 3 参照)。

10

## 【 0 0 0 5 】

薬物療法では十分に治療できないその他の疾患、例えば、癲癇 (てんかん) については、深部電極に加えて、別の電極、例えば、エピコーティカル (epicortical) 電極又はエピデュール (epidural : 硬膜外) 電極も埋め込まれる。更に別の疾患、例えば、慢性疼痛症候群については、脳内の深部電極によってのみならず、例えば、エピデュール電極によっても、脊髄を刺激することが一般的である。C R 刺激とは対照的に、その他の殆どのタイプの刺激では持続的な治療効果が得られない。

## 【 0 0 0 6 】

治療効果は、例えば、埋め込まれた光導体 (light guide) を介する光を用いて脳組織又は脊髄を直接刺激することによっても実現できる。この点に関して、例えば C R 刺激のような様々な時空的刺激パターンも使用できる。

20

## 【 0 0 0 7 】

C R 刺激の効果は、特に、C R 刺激周波数と、個々の刺激の振幅方向における刺激強度、及び / 又は、個々の刺激の持続期間との刺激パラメータの不利な選択によって、著しく低減されるか、あるいは、妨げられることさえもある。誤って、あるいは、最適状態に及ばないように、選択されたパラメータは、刺激の成功を弱めるか、あるいは、完全に抑制することさえもある。従って、刺激パラメータを較正 (calibrate) することが重要である。刺激された組織のパラメータが時間の経過に従って変動しやすいので、較正を適切な時間間隔で実施することが必要である。このような変動は、予測できない態様で生じることがあるので、較正を比較的頻繁に「開ループ」モードで実施すべきであり、かつ / 又は、フィードバック信号を「閉ループ」モードで導出すべきであり、その際、このフィードバック信号は、例えば、許容可能なニューロンの同期化を超えているという意味で、再較正の必要性を示してもよい。

30

## 【 0 0 0 8 】

この理由により、C R 刺激よりも著しく少ない刺激パラメータで間に合わせる刺激方法、例えば、それぞれ、1 つ又は複数の刺激接触端子を介する線形遅延フィードバック刺激 (非特許文献 4 参照) 又は非線形遅延フィードバック刺激 (非特許文献 5 参照) が開発されている。従来の非線形遅延フィードバック刺激は従来の線形遅延フィードバック刺激よりも明らかに優れており、その理由は、前者においては、非同期化 (desynchronization) が時間遅延の広い範囲に亘って実現され得るが、後者においては、非同期化が時間遅延の狭い範囲内のみに実現され得て、これらの狭い範囲外では、この刺激方法は、同期化を招くか、あるいは、同期状態を安定化するからである。

40

## 【 0 0 0 9 】

従来の線形遅延フィードバック刺激と従来の非線形遅延フィードバック刺激は、共に、有効性が非常に限定的であり、その理由は、治療に効果的な刺激の強度において、半振幅毎の電荷導入が、組織の損傷を回避するための許容上限を一般的に著しく越えるからである (非特許文献 6、7 及び 8 参照)。これは、線形遅延フィードバック刺激が、刺激信号として、非同期化すべきニューロン個体群の測定済み信号、即ち、増幅処理、帯域通過濾波処理 (又は、関連する病的な周波数成分を抽出するためのアナログ前処理) 及び時間遅延処理 (一般的に、同期化された振動の平均期間の半分) 後にその非同期化すべきニュー

50

ロン個体群の十分近くに投与される振動性信号、を使用することに起因する。この結果として得られる低い刺激周波数に起因して、電荷導入は、比較的低い刺激強度において、既に許容上限を超えている。非線形遅延フィードバック刺激においては、線形遅延フィードバック刺激の場合と同じ主要な周波数を有する刺激信号が、遅延前処理済み信号と非遅延前処理済み信号とを非線形的にオフセット (offset) することによって、同じ態様で生成される。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】P. Temperli, J. Ghika, J.-G. Villemure, P. Burkhard, J. Bogousslavsky, and F. Vingerhoets: How do Parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology* 60, 78 (2003) 10

【非特許文献2】P. A. Tass, L. Qin, C. Hauptmann, S. Doveros, E. Bezard, T. Borud, W. G. Meissner: Coordinated reset neuromodulation has sustained after-effects in Parkinsonian monkeys. *Annals of Neurology* 72, 816-820 (2012)

【非特許文献3】I. Adamchic, C. Hauptmann, U. B. Barnikol, N. Pawelczyk, O. V. Popovych, T. Barnikol, A. Silchenko, J. Volkmann, G. Deuschl, W. Meissner, M. Maarouf, V. Sturm, H.-J. Freund, P. A. Tass: Coordinated Reset Has Lasting Aftereffects in Patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 29, 1679 (2014)

【非特許文献4】M. G. Rosenblum, A. S. Pikovsky: Controlling synchronization in an ensemble of globally coupled oscillators. *Physical Review Letters* 92, 114102 (2004) 20

【非特許文献5】O. V. Popovych, C. Hauptmann, P. A. Tass: Effective Desynchronization by Nonlinear Delayed Feedback. *Physical Review Letters* 94, 164102 (2005)

【非特許文献6】S. B. Brummer, M. Turner, M.: Electrical stimulation of the nervous system: the principle of safe charge injection with noble metal electrodes. *Bioelectrochem. Bioenerg.* 2, 13 (1975)

【非特許文献7】S. B. Brummer, L. S. Robblee, F. T. Hambrecht: Criteria for selecting electrodes for electrical stimulation: theoretical and practical considerations. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 405, 159 (1983) 30

【非特許文献8】D. Harnack, C. Winter, W. Meissner, T. Reum, A. Kupsch, R. Morgenstern: The effects of electrode material, charge density and stimulation duration on the safety of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats. *J. Neurosci. Methods* 138, 207 (2004)

【非特許文献9】O. V. Popovych, C. Hauptmann, P. A. Tass: Control of neuronal synchrony by nonlinear delayed feedback. *Biol. Cybern.* 95, 69-85 (2006)

【発明の概要】

【0011】

本発明は、ニューロンを刺激するための装置と方法を規定する目的に基づき、これらの装置と方法を用いて、従来技術に比べて著しく誤りが起こり難い且つ更に確固とした態様で、刺激を実施でき、所望の非同期化効果を複雑な較正なしで実現できる。 40

【0012】

本発明の根底を成す目的は、特許請求の範囲の独立請求項に記載された特徴によって達成される。本発明の有益な発展形態と実施形態が、特許請求の範囲の従属請求項に規定されている。

【0013】

以下、添付図面を参照して、例を用いて、本発明を更に詳しく説明する。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】一実施形態に従う、病的に同期的で振動性のニューロン活動を呈するニューロン 50

の非同期化用の装置の概略的な説明図である。

【図 2】第 1 のパルス部分と、該第 1 のパルス部分に後続する第 2 のパルス部分との間にポーズを有する個別のパルスを備えたパルス列の概略的な説明図である。

【図 3】振幅が種々の変調用信号で変調されたパルス列の概略的な説明図である。

【図 4】振幅が種々の変調用信号で変調されたパルス列の概略的な説明図である。

【図 5】別の実施形態に従う、電氣的刺激信号による、病的に同期的で振動性のニューロン活動を呈するニューロンの非同期化用の装置の概略的な説明図である。

【図 6】別の実施形態に従う、電氣的刺激信号による、病的に同期的で振動性のニューロン活動を呈するニューロンの非同期化用の装置の概略的な説明図である。

【図 7】多チャンネル電極の概略的な説明図である。

10

【図 8】マルチ・チャンネル電極の概略的な説明図である。

【図 9】目標領域の直接刺激用及び／又は測定信号の導出用の多チャンネル電極と、目標領域の間接刺激用の別の多チャンネル電極と、の概略的な説明図である。

【図 10】非線形遅延フィードバック振幅変調による連続的高周波数刺激と、連続するパルス部分相互間にポーズを有する及び有しない個別のパルスと、についての刺激結果を示す図である。

【図 11】非線形遅延フィードバック振幅変調による連続的高周波数刺激と、連続するパルス部分相互間にポーズを有する及び有しない個別のパルスと、についての刺激結果を示す図である。

【図 12】非線形遅延フィードバック振幅変調による連続的高周波数刺激と、連続するパルス部分相互間にポーズを有する及び有しない個別のパルスと、についての刺激結果を示す図である。

20

【図 13】非線形遅延フィードバック振幅変調による連続的高周波数刺激と、連続するパルス部分相互間にポーズを有する及び有しない個別のパルスと、についての刺激結果を示す図である。

【図 14】線形遅延フィードバック振幅変調による連続的高周波数刺激と、連続するパルス部分相互間にポーズを有する及び有しない個別のパルスと、についての刺激結果を示す図である。

【図 15】線形遅延フィードバック振幅変調による連続的高周波数刺激と、連続するパルス部分相互間にポーズを有する及び有しない個別のパルスと、についての刺激結果を示す図である。

30

【図 16】線形遅延フィードバック振幅変調による連続的高周波数刺激と、連続するパルス部分相互間にポーズを有する及び有しない個別のパルスと、についての刺激結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

図 1 は、病的に同期的で振動性のニューロン活動を呈するニューロンを刺激するための装置 1 を概略的に示している。装置 1 は、制御部 10 と、1 つ又は複数の刺激素子 12 を有する刺激部 11 と、測定部 13 と、を備えている。

【0016】

40

図 1 に例示された一実施形態では、刺激部 11 は、例えば、4 つの刺激素子 12 を含んでいる。しかしながら、刺激部 11 は、当然、異なる数の刺激素子 12 を有することもできる。電気刺激の場合、刺激素子 12 は、例えば、電気刺激をニューロン組織に与えるための 1 つ又は複数の電極の刺激接触表面であってもよい。刺激が光学的に実施される場合、光刺激によってニューロン組織を所望の箇所において刺激するために、例えば、光導体を刺激素子 12 として使用できる。

【0017】

制御部 10 は、刺激部 11 と測定部 13 とに接続されており、装置 1 の動作期間中、刺激部 11 の制御を行う。この目的のために、制御部 10 は制御信号 21 を生成して、これらは、刺激部 11 によって受信される。

50

## 【 0 0 1 8 】

刺激部 1 1 は、患者の体内に外科的に埋め込まれており、制御信号 2 1 に基づいて、1 つ又は複数の刺激信号又は刺激 2 2（特に、電氣的及び／又は光學的刺激信号 2 2）を生成し、これらは、患者の脳及び／又は脊髄における目標領域 3 0 内のニューロンを刺激するために、患者の当該組織に与えられる。刺激信号 2 2 は、特に、患者に投与された際に、病的に同期的で振動性の活動を呈するニューロンを非同期化するように設計されている。

## 【 0 0 1 9 】

測定部 1 3 は、患者について測定された 1 つ又は複数の測定信号 2 3 を受信して、これらを、適用可能な場合、電気信号 2 4 に変換して制御部 1 0 に送信する。刺激された目標領域 3 0 内における、又は、目標領域 3 0 に接続されているセクタ内におけるニューロン活動は、特に測定部 1 3 によって測定でき、その際、このセクタのニューロン活動は、目標セクタ 3 0 のニューロン活動と十分に厳密に相関している。非ニューロン活動、例えば、筋性活動、又は、自律神経系の活性化も、この活動又は活性化が目標領域 3 0 のニューロン活動と十分に厳密に相関しているならば、測定部 1 3 によって測定されることがある。更に、刺激信号 2 2 によって実現された刺激効果を測定部 1 3 によってモニタしてもよい。

## 【 0 0 2 0 】

測定部 1 3 には、特に、病的振動性ニューロン活動の振幅の記録を可能にする 1 つ又は複数のセンサが含まれている。

## 【 0 0 2 1 】

このセンサは、患者の体内に埋め込むことができる。例えば、エピコーティカル（epicortical）電極と、例えば局所場電位（local field potential）を測定するための脳深部電極と、サブデューラル（subdural：硬膜下）又はエピデューラル（epidural：硬膜外）脳電極と、皮下 E E G 電極と、サブデューラル又はエピデューラル脊髄電極と、が、侵襲性センサとして機能できる。局所場電位を測定するための深部電極は、刺激用電極と、構造的に組み合わせてもよく、あるいは、まさにその刺激用電極そのものであってもよい。電極の接触端子は、それらが適切なニューロン・フィードバック信号を導出できるように配置されてもよい。

## 【 0 0 2 2 】

その代わりに、非侵襲性のセンサ、例えば、長期的に又は断続的に使用される脳波検査（electroencephalography）（E E G）用又は筋電図検査（electromyography）（E M G）用電極、又は、脳磁気図検査（magnetoencephalography）（M E G）用センサを使用できる。ニューロン活動は、加速度計又はジャイロスコープを用いて、例えば振戦、失動症又は癲癇（てんかん）性発作のような特有の動きパターンを検出することによっても、あるいは、間接的に皮膚抵抗の測定を用いて自律神経系の活性化を測定することによっても、調べることができる。L F P、E E G 及び／又は M E G 信号の場合において、それらの基本的な電流は、当業者に周知の逆関数方法によって算定してもよく、後述のフィードバック変調用信号として使用してもよい。

## 【 0 0 2 3 】

制御部 1 0 は、信号 2 4 を処理する、即ち、例えば、信号 2 4 は、増幅及び／又は濾波されることがある。また、制御部 1 0 は、信号 2 4 から、従って測定信号 2 3 から、変調用信号を生成して、これによって、複数の個別のパルスを含むパルス列の振幅が変調される。制御部 1 0 は、少なくとも 1 つの刺激素子 1 2 が刺激信号 2 2 として振幅変調済みパルス列を当該組織に投与し、これによって、目標領域 3 0 内のニューロンを刺激するように刺激部 1 1 を制御する。パルス列の個別のパルスは、各々、第 1 のパルス部分とこの第 1 のパルス部分に後続する第 2 のパルス部分とによって構成されている。第 1 のパルス部分と第 2 のパルス部分の一方が、当該組織に電荷を導入して、他方のパルス部分が電荷を当該組織から取り除く。個別のパルスの各々について、第 1 のパルス部分と第 2 のパルス部分との間にはポーズも観察される。

## 【 0 0 2 4 】

制御部 1 0 は、非侵襲性装置とすることができ、即ち、装置 1 の動作期間中、患者の体外に在り、患者の体内に外科的に埋め込まれていない。

## 【 0 0 2 5 】

装置 1 の個々の構成部分、特に、制御部 1 0、刺激部 1 1 及び / 又は測定部 1 3 は、構造的に互いに分離されていてもよい。従って、装置 1 は、システムと解釈してもよい。制御部 1 0 は、自己の任務を遂行するために、プロセッサ、例えばマイクロコントローラを含んでいてもよい。ここに記載される刺激方法は、制御部 1 0 に関連付けられたメモリに、ソフトウェア・コードとして、記憶されていてもよい。

## 【 0 0 2 6 】

装置 1 は、特に神経系又は精神科の疾患の治療に使用してもよく、例えば、パーキンソン病、本態性振戦、多発性硬化症に起因する振戦、その他の病的な振戦、異緊張症、癲癇（てんかん）、うつ病、運動障害、小脳性疾患、強迫神経症、認知症、アルツハイマー病、トゥレット症候群、自閉症、卒中後の機能的障害、痙縮、耳鳴り、睡眠障害、統合失調症、過敏性腸症候群、嗜癇障害、境界性人格障害、注意欠陥症候群、注意欠陥活動過多症候群、病的賭博、神経症、過食症、拒食症、摂食障害、燃え尽き症候群、線維筋痛症、偏頭痛、群発性頭痛、一般的な頭痛、神経痛、運動失調、チック障害又は高血圧、及び、病的に増大されたニューロン同期化に特徴付けられるその他の疾患の治療に使用してもよい。

## 【 0 0 2 7 】

上述の疾患は、特定の回路内において接続されているニューロン集合体の生体電気通信の障害によって起こり得る。この点に関して、ニューロン個体群は、連続的に、病的なニューロン活動と、場合によっては、それに関連付けられた病的な接続性（ネットワーク構造）と、を呈する。この点に関して、多数のニューロンが同期的に活動電位を形成する、即ち、当該ニューロンが過度に同期的に発火（fire）する。それに加えて、病的なニューロン個体群は、振動性ニューロン活動を呈する、即ち、当該ニューロンは律動的に発火する。神経系又は精神科の疾患の場合、冒されたニューロン集合体の病的な律動的活動の平均周波数は、およそ 1 ~ 3 0 H z の範囲内に在るが、この範囲外にも在り得る。他方、健常者については、ニューロンは、定性的に別々に、例えば無相関の態様で、発火する。

## 【 0 0 2 8 】

図 2 には、パルス列 3 5 の一区分が一例として示されており、このパルス列 3 5 から、目標領域 3 0 内のニューロンの刺激用の刺激信号又は刺激 2 2 が生成され得る。図 2 は、振幅変調の実施前のパルス列 3 5 を示している。

## 【 0 0 2 9 】

パルス列 3 5 は、特に周期的に繰り返す複数の個別のパルス 4 0 から構成されており、そのうちの 2 つの個別のパルス 4 0 が、図 2 に一例として示されている。図 2 において、個別のパルス 4 0 の振幅、即ち、信号強度が、m s の単位の時間に対して、例えば正規化された単位で表されている。

## 【 0 0 3 0 】

個別のパルス 4 0 の各々は、第 1 のパルス部分 4 1、この第 1 のパルス部分 4 1 の後に続く第 2 のパルス部分 4 2、及び、これらの第 1 のパルス部分 4 1 と第 2 のパルス部分 4 2 との間に位置するポーズ 4 3、から構成されている。第 1 のパルス部分 4 1 は持続期間  $t_1$  を有しており、第 2 のパルス部分 4 2 は持続期間  $t_2$  を有しており、ポーズは持続期間  $t_{pause}$  を有している。

## 【 0 0 3 1 】

第 1 と第 2 のパルス部分 4 1、4 2 は、これら 2 つのパルス部分 4 1、4 2 の一方が当該組織に電荷を導入して、他方のパルス部分が電荷を当該組織から取り除くように構成されている。図 2 に例示された一実施形態においては、第 1 のパルス部分 4 1 が当該組織に電荷を導入して、第 2 のパルス部分 4 2 が電荷を当該組織から取り除く。その代わりに、第 1 のパルス部分 4 1 が電荷を当該組織から取り除いて、第 2 のパルス部分 4 2 が当該組

10

20

30

40

50



織に電荷を供給するように規定してもよい。

【 0 0 3 2 】

第 1 のパルス部分 4 1 の振幅の大きさは、第 2 のパルス部分 4 2 の振幅の大きさよりも大きい。他方、第 2 のパルス部分 4 2 の持続期間  $t_2$  は、第 1 のパルス部分 4 1 の持続期間  $t_1$  よりも長い。これらの 2 つのパルス部分 4 1、4 2 は、理想的には、これらによって運ばれる電荷が、両方のパルス部分 4 1、4 2 において同じ大きさであり、即ち、図 2 の図面において陰影が付けられており、パルス部分 4 1 又は 4 2 を時間について積分して得られる面積 4 4 と 4 5 が同じサイズであるように寸法付けられている。その結果として、持続期間  $t_1$  の実際の刺激フェーズ (stimulation phase: 刺激相) の期間中に個別のパルス 4 0 によって当該組織に導入される電荷量と全く同じ電荷量が、持続期間  $t_2$  の電荷相殺の刺激フェーズの期間中に当該組織から取り除かれる。このようなパルスは、チャージ・バランスド・パルス (charge-balanced pulse: 電荷平衡形パルス) と呼称される。

10

【 0 0 3 3 】

第 1 のパルス部分 4 1 の持続期間  $t_1$  は、特に、 $1 \mu s \sim 450 \mu s$  の範囲内にある。これが電気刺激に関する限り、個別のパルス 4 0 は、電流制御形か、あるいは、電圧制御形のパルスであってもよい。電流制御形パルスの場合、第 1 のパルス部分 4 1 の振幅は最高  $25 \text{ mA}$  であってもよく、電圧制御形パルスの場合、第 1 のパルス部分 4 1 の振幅は、最高  $16 \text{ V}$  であってもよい。

20

【 0 0 3 4 】

第 1 のパルス部分 4 1 と第 2 のパルス部分 4 2 との間に位置するポーズ 4 3 の期間中、個別のパルス 4 0 の振幅はゼロに等しい、即ち、ポーズ 4 3 の期間中、電荷は、当該組織に導入されもしないし当該組織から取り除かれもしない。

【 0 0 3 5 】

パルス列 3 5 の個別のパルス 4 0 は、特に、全く同じであり、周波数  $f_{stim}$  で周期的に投与される。個別のパルス 4 0 がパルス列 3 5 内において繰り返し投与される周波数  $f_{stim}$  は、特に、少なくとも  $100 \text{ Hz}$  に達し、即ち、周波数  $f_{stim}$  は、例えば  $100 \sim 200 \text{ Hz}$  の範囲内にある。しかしながら、周波数  $f_{stim}$  は、更に高い値を取ることもある。図 2 には、周期  $T_{stim} = 1 / f_{stim}$  が例示されている。少なくとも  $100 \text{ Hz}$  の周波数  $f_{stim}$  でのパルス列 3 5 の連続的投与を連続高周波数刺激と呼ぶ。

30

【 0 0 3 6 】

パルス列 3 5 内における 2 つの互いに直接連続する個別のパルス 4 0 相互間の期間  $t_{pulse-to-pulse}$  中、即ち、1 つの個別のパルス 4 0 の第 2 のパルス部分 4 2 の終了と直接後続するもう 1 つの個別のパルス 4 0 の第 1 のパルス部分 4 1 の開始との間の期間中、刺激は実施されない、即ち、期間  $t_{pulse-to-pulse}$  中、パルス列 3 5 の振幅はゼロである。2 つの互いに直接連続する個別のパルス 4 0 相互間の期間  $t_{pulse-to-pulse}$  は、1 つの個別のパルス 4 0 の第 1 と第 2 のパルス部分 4 1、4 2 相互間のポーズ 4 3 の持続期間  $t_{pause}$  よりも長いように規定してもよい。尚、期間  $t_{pulse-to-pulse}$  は、次式のように算定される。

40

【 数 1 】

$$t_{\text{Pulse-to-Pulse}} = T_{\text{stim}} - t_1 - t_2 - t_{\text{Pause}}$$

【 0 0 3 7 】

以下に更に説明するように、個別のパルス 4 0 のパルス部分 4 1、4 2 相互間のポーズ 4 3 は、刺激の成功に大いに貢献する。一実施形態に従えば、ポーズ 4 3 の持続期間  $t_{pause}$  は、少なくとも  $1 \text{ ms}$  である。別の一実施形態に従えば、ポーズ 4 3 の持続期間

50

$t_{pause}$  は、 $1\text{ms} \sim 6\text{ms}$  の範囲内にある。更に、ポーズ 43 の持続期間  $t_{pause}$  は、個別のパルス 40 がパルス列 35 内で繰り返し投与される周波数  $f_{stim}$  に適合化されるように規定してもよい。周波数  $f_{stim}$  が大きくなるほど、周期長  $T_{stim}$  は益々短くなる。 $t_{pause} < t_{pulse-to-pulse}$  が当てはまる二次的な条件の下では、周波数  $f_{stim}$  が大きくなるほど、ポーズ 43 の最大限の実現可能な持続期間は益々短くなる。

#### 【0038】

更に、制御部 10 は、刺激されるニューロンの同期化が最小になるまで、あるいは、所定の閾値未満に降下するまで、ポーズ 43 の持続期間  $t_{pause}$  を変更してもよい。

#### 【0039】

個別のパルス 40 が周期的に生じるパルス列 35 は、連続的に、即ち、比較的長い期間の間、投与されることが望ましい。例えば、パルス列 35 は、30 分、1 時間、又は、2 時間よりも長い間、投与される。パルス列 35 の投与の期間中は、上述の  $t_{pause}$  と  $t_{pulse-to-pulse}$  の長さを有する中休み以外に、更なる中休みが観察されないことが望ましい。

#### 【0040】

図 2 に例示された個別のパルス 40 の、特に第 1 と第 2 のパルス部分 41、42 の矩形の形状は、理想的な形状を表している。個別のパルス 40 を生成する電子機器の品質次第では、理想的な矩形の形状から外れる。

#### 【0041】

図 2 に例示された第 1 と第 2 のパルス部分 41、42 を有する個別のパルス 40 は、周期的刺激シーケンス内で投与される第 1 と第 2 の刺激部分 41、42 を有する個別の刺激 40 と呼ぶこともある。

#### 【0042】

また、第 1 と第 2 のパルス部分の代わりに、第 1 と第 2 のフェーズ (phase: 相) と呼ぶこともある。

#### 【0043】

パルス列 35 の振幅は、上述の如く、制御部 10 が測定信号 23 から生成する変調用信号で変調される。測定信号 23 は、刺激されたニューロンの病的に同期的なニューロン活動を反映しているので、結果的に、フィードバック振幅変調が、即ち、フィードバック信号を変調用信号とした振幅変調が、実施される。以下、 $S(t)$  と呼ぶ、このフィードバック変調用信号は、測定部 13 によって受信された測定信号 23 に対して更に線形的又は非線形的に時間遅延させられて処理されている。

#### 【0044】

フィードバック変調用信号  $S(t)$  を生成するために、測定信号 23 は、まず、前処理され、例えば、増幅され、及び / 又は、帯域通過濾波され、その際、生理的に関係のある周波数範囲が帯域通過フィルタを通過できる。時点  $t$  において受信される前処理済み測定信号 23 を、以下、 $x(t)$  と呼ぶ。更に、 $I$  が刺激強度のパラメータであり、 $\tau$  が、測定信号 23 又は前処理済み測定信号  $x(t)$  に対するフィードバック変調用信号  $S(t)$  の時間遅延を表す。従って、次式が線形遅延フィードバック変調用信号  $S(t)$  に適用される。

#### 【数 2】

$$S(t) = I(x(t-\tau) - x(t))$$

#### 【0045】

刺激信号 22 を得るために、図 2 に示されたパルス列 35 の振幅は、変調用信号  $S(t)$  で変調される。従って、パルス列 35 の信号として  $H(t)$  を用いると、 $S(t) \times H(t)$  が刺激信号 22 として得られる。刺激素子 12 は、刺激信号 22 を当該ニューロン組織に

10

20

30

40

50

投与して、目標領域 30 において病的に同期的なニューロン活動を呈するニューロンを刺激する。

【0046】

線形遅延フィードバック刺激についての振幅変調用信号の構成は、非特許文献 9 と 10 に記載されている。

【0047】

更に、非線形遅延フィードバック変調用信号  $S(t)$  は、次の等式に従って前処理済み測定信号  $x(t)$  から生成されてもよい。

【数 3】

$$S(t) = IZ^2(t)Z^*(t - \tau)$$

10

ここで、次式が信号  $Z(t)$  に適用される。

【数 4】

$$Z(t) = x(t) + iy(t)$$

20

$Z^*(t)$  は、 $Z(t)$  の複素共役を示している。信号  $Z(t)$  の虚数部を表している信号  $y(t)$  は、ヒルベルト変換によって信号  $x(t)$  から得てもよい。その代わりに、信号  $y(t)$  は、時間遅延によって信号  $x(t)$  から生成してもよい。例えば、信号  $x(t)$  は、刺激されるニューロンの病的に同期的で振動性のニューロン活動の平均周期  $T$  の 4 分の 1 だけずらしてもよい、即ち、 $y(t) = x(t - T/4)$ 。刺激されるニューロンの病的に同期的で振動性のニューロン活動の平均周期  $T$  は、測定信号 23 から抽出してもよい。

【0048】

刺激信号 22 は、パルス列 35 の信号  $H(t)$  を非線形遅延フィードバック変調用信号  $S(t)$  で乗算することによって、生成してもよい。更に、複素数の変調用信号  $S(t)$  の代わりに、この信号の実数部だけを信号  $H(t)$  で乗算することによって、刺激信号 22 を得てもよい。次式が、非線形遅延フィードバック変調用信号  $S(t)$  の実数部に適用される。

30

【数 5】

$$\text{Re}[S(t)] = I_x(t - \tau)(x^2(t) - y^2(t)) + 2 I_x(t)y(t)y(t - \tau)$$

【0049】

非線形遅延フィードバック刺激についての振幅変調用信号の構成は、非特許文献 5 と 9 に記載されている。

【0050】

40

図 3 と 4 は、振幅が種々のフィードバック変調用信号  $S(t)$  で変調された相異なる電気パルス列を概略的に示している。図 3 と 4 は、それぞれ使用される個別のパルス 40 の独立した拡大図をそれぞれ含んでいる。尚、図 3 と 4 において、個別のパルス 40 の第 1 のパルス部分 41 と第 2 のパルス部分 42 との間のポーズ 43 は、説明図を簡略化するために、示されていない。

【0051】

図 3 に示されたパルス列 35 において、第 1 のパルス部分 41 は、それぞれ、陽極の正のフェーズ (phase: 相) であり、第 2 のパルス部分 42 は、陰極の負のフェーズである。図 4 において、2 つのパルス部分 41、42 の極性は、図 3 のパルス列 35 と比較すると、入れ替わっており、従って、第 1 のパルス部分 41 は陰極のフェーズを表しており、

50

第 2 のパルス部分 4 2 は陽極のフェーズを表している。

【 0 0 5 2 】

図 3 と 4 から分かるように、フィードバック変調用信号  $S(t)$  による振幅変調後に、個別のパルス 4 0 は、実際の刺激フェーズの期間中に個別のパルス 4 0 によって当該組織に導入される電荷量と正確に同じ電荷量が電荷相殺の刺激フェーズの期間中に当該組織から取り除かれるように、寸法付けられている。

【 0 0 5 3 】

本発明の考案過程において、次の驚くべき観察が為された、即ち、それは、もし線形又は非線形遅延フィードバック刺激信号  $S(t)$  が、個別のパルスが第 1 のパルス部分と第 2 のパルス部分との間にポーズを持たない周期的パルス列の振幅変調に、使用されると、十分な強度の非同期化が実現されないということである。他方において、もしポーズ 4 3 が、図 2 において一例として示されたパルス列 3 5 におけるように個別のパルス 4 0 の第 1 のパルス部分 4 1 と第 2 のパルス部分 4 2 との間に、挿入されて、且つ、パルス列 3 5 の振幅が線形又は非線形遅延フィードバック刺激信号  $S(t)$  で変調されると、十分に顕著な非同期化が実現される。非同期化の明確な改善が、1 ms のポーズ 4 3 の持続期間  $t_{pause}$  によって、既に得られている。ポーズ 4 3 の持続期間  $t_{pause}$  についての更に望ましい値は、例えば 5 ms である。

【 0 0 5 4 】

同様に驚くべきことは、線形遅延フィードバック振幅変調とパルス部分相互間にポーズを有する個別のパルスとによる連続的高周波数刺激と、非線形遅延フィードバック振幅変調とパルス部分相互間にポーズを有する個別のパルスとによる連続的高周波数刺激と、が、時間遅延に対する非同期化効果の依存性に関して、互角であるということである。これは、非線形の実施態様の方が、従来の遅延フィードバック刺激の場合の如く著しくより優れているとは、最早言えないことを意味している。従って、技術的により簡単に実現できる実施態様、即ち、線形遅延フィードバック振幅変調とパルス部分相互間にポーズを有する個別のパルスとによる連続的高周波数刺激、を使用してもよい。非線形の実施態様では、特に非遅延信号成分が、遅延複素共役信号成分に加えて、同様に使用される。これと比較して、線形の実施態様における如く、信号成分を単に時系列的に遅延させることの方がより簡単である。

【 0 0 5 5 】

一実施形態に従えば、制御部 1 0 は、測定信号 2 3 又は前処理済み測定信号  $x(t)$  に対するフィードバック変調用信号  $S(t)$  の時間遅延 を変更する。時間遅延 の変更は、特に、刺激されるニューロンの同期化が最小になるまで、あるいは、所定の閾値未満に降下するまで、継続してもよい。

【 0 0 5 6 】

最適な時間遅延 は、例えば、冒されたニューロン個体群の病的な律動的な活動の平均周期の 0.5 ~ 2.5 倍の範囲内又は 1.5 ~ 2.5 倍の範囲内であってもよい。特に、時間遅延 は 5 ms ~ 2 s の範囲内であってもよい。時間遅延 についての最適な値は、例えば、当該ニューロン個体群内の、あるいは、当該ニューロン個体群と相互に影響し合う別のニューロン個体群内の内部時間遅延に起因して、上述の範囲から大きく外れることもある。以下更に説明する図 1 1 と 1 4 は、時間遅延 に対する刺激成功の依存性を示している。同期化の局所的な最小値の領域に属する時間遅延は、一般的に平均周期の倍数後に繰り返す。これは、最適な時間遅延  $opt$  のほかに、時間遅延  $opt + T_{mean}$  又は  $opt + 2 T_{mean}$  が顕著な非同期化に適することを意味しており、ここで、 $T_{mean}$  は、冒されたニューロン個体群の病的な律動的な活動の平均周期を示している。従って、次の校正手順を実行してもよい。即ち、平均周期  $T_{mean}$  が特定されるか、あるいは、当業者に周知の値が開始点として採用される。後者は、病的な振動性の活動が特徴的な周波数帯域内で見つかるので、実施可能である。その場合、開始点は、時間遅延  $= \cdot T_{mean}$  であり、ここで、 $0 < < 0.5$  であり、例えば、 $= 0.4$  である。次に、パラメータ は、顕著な非同期化が得られるまで、即ち、刺激されるニューロンの同期化

が局所的な最小値に到達するか又は所定の閾値未満に降下するまで、ゆっくりと増大される。それから更に増大されると、非同期化が低減されることになる。が、最適な非同期化を可能にする値に到達すると直ぐに、更に一層効率的な非同期化を実現できるように、当該強度が、即ち、特に刺激の振幅が、その についての所定の固定値において、ゆっくりと増大されてもよい。例えば、この強度の増大は、刺激されるニューロンの同期化が別の局所的な最小値に到達するか又は別の所定の閾値未満に降下するまで、継続されてもよい。これらの制御過程は、自動化されてもよい。しかしながら、この一連の手順が安全に且つ許容できる程度に進むように、強度の増大に伴う想定される副作用の発生に関しての患者及び/又は医師のフィードバックが考慮されるべきである。平均周期  $T_{mean}$  が時間の経過と共に変動することがあるので、最適な非同期化を可能にするために、 は定期的 10

#### 【0057】

図5は、本発明の一実施形態に従う、病的に同期的で振動性のニューロン活動を呈するニューロンの侵襲性電気刺激のための装置50を概略的に示している。装置50は2つの脳深部電極51、52を備えており、これらは患者の脳に埋め込まれており、ケーブル53を介してコネクタ54に接続されている。他方、コネクタ54は、ケーブル55を介して制御部56に接続されている。制御部56は、測定済みフィードバック信号に基づいて刺激信号を生成する。2つの脳電極51、52についての刺激信号は、個別に生成されてもよい。しかしながら、当該刺激は、2つの脳電極51、52の一方を介して実施されて、他方の脳電極を介して測定されてもよい。装置50は、上述の装置1の機能を備えてい 20

#### 【0058】

図6は、本発明の別の一実施形態に従う、病的に同期的で振動性のニューロン活動を呈するニューロンの侵襲性電気刺激のための装置60を概略的に示している。装置50と同様に、装置60は、2つの埋め込まれた脳深部電極61、62を備えている。また、装置60は、制御部63も備えており、これは、ボア・ホール(bore hole)内に内植されており、脳電極62に直接接続されている。脳電極61は、ケーブル64を介して制御部63に接続されている。2つの脳電極61、62についての刺激信号は、個別に生成されてもよい。しかしながら、当該刺激は、2つの脳電極61、62の一方を介して実施されて、他方の脳電極を介して測定されてもよい。装置60は、装置1と同じ機能を備えていて 30

#### 【0059】

図7は多チャンネル電極70を概略的に示しており、これは、刺激部11として機能し、アレイ状に配置された、刺激素子12を構成する複数の導電性接触端子、即ち、刺激接触面71を備えている。接触端子71は、所望の電気刺激信号22が各々の接触端子71を介して投与されるように個別に制御されてもよい。例えば、刺激信号22は、解剖学的及び/又は生理学的な境界条件に従って重み付けられた態様で、多数の接触端子71を介して、空間的に(spatially: 立体的に)投与されてもよい。接触端子71は、更に、ニューロン活動を測定するためにも使用されてもよい。測定用又は刺激用の接触端子71は、それぞれ、図7において暗い円で例示されている。一例として、測定又は刺激は、接触 40

#### 【0060】

図8はマルチ・チャンネル電極80を概略的に示しており、これは、刺激部11として機能し、刺激素子12を構成する複数の環状の導電性接触端子、即ち、刺激接触面81を備えている。例えば、測定又は刺激は、ここでは、暗く印された接触端子81を介して実施されるのに対して、白く印された接触端子81を介しては、測定も刺激も実施されない。

#### 【0061】

図9は多チャンネル電極90、91を概略的に示しており、これらは、それぞれ、アレイ状に配置された複数の導電性接触端子92を備えている。相互に影響し合う2つのニュー 50

ーロン個体群 93、94 が、多チャンネル電極 90、91 によって、目標領域 30 内で刺激される。多チャンネル電極 90 は、ニューロン個体群 93、94 を直接刺激するために、目標領域 30 に直接設置されている。ニューロン個体群 93、94 の細胞体、軸索及び樹枝状突起が、これによって直接刺激されてもよい。この例において、ニューロン個体群 93、94 は、これらのニューロン個体群 93、94 に対応付けられた暗く塗りつぶされた接触端子 92 を介して刺激される。この場合、ニューロン個体群 93、94 の各々に対して、1 グループの接触端子 92 が対応付けられている。刺激されるニューロン個体群 93、94 のニューロン活動を反映する測定信号が、多チャンネル電極 90 を介して導出されてもよい。

#### 【0062】

多チャンネル電極 91 は、目標領域 30 に直接設置されておらず、もっと正確に述べると、ニューロン個体群 93、94 に通じている、及び / 又は、これらから生じている求心性線維 95 が刺激される。図 9 に示された代表的な一実施形態においては、グループ 96、97 が、それぞれ、多数の接触端子 92 から形成されており、ニューロン個体群 93、94 が求心性線維 95 を介してこれらのグループ 96、97 によって間接的に刺激される。グループ 96、97 の接触端子 92 は、図 9 において暗く塗りつぶされて示されている。

#### 【0063】

直接刺激と間接刺激との組み合わせの場合、上述の連続的高周波数刺激によって、且つ、非線形遅延フィードバック振幅変調と同じく線形遅延フィードバック振幅変調によって、例えば、ニューロン個体群 93、94 の一方がもっぱら直接刺激されて、他方がもっぱら間接的に刺激されてもよい。原則として、同一のニューロン個体群に対する同時の及び / 又は経時的に交互の直接刺激と間接刺激との組み合わせも実施されてもよい。

#### 【0064】

直接電気刺激及び / 又は間接電気刺激においては、当業者に周知の双極性刺激のタイプが、対をなす接触端子 92 相互間で投与されてもよく、また、当業者に周知の単極性刺激のタイプが、接触端子 92 と共通接地との間で投与されてもよい。フィードバック信号の測定は、単極性導出及び / 又は双極性導出によって、当業者に周知の態様で、実施される。

#### 【0065】

ニューロン組織の光学的刺激用の埋め込み可能な刺激部 11 が知られている。例えばレーザー、レーザー・ダイオード又は LED のような光源が光ビームを生成して、これが、光注入によって、多数の光導波管から成るファイバ・バンドルの入力に配分されてもよい。この場合、制御部 10 は、例えば、個別の光パルス又は一連の光パルスが、どの時点で、ファイバ・バンドルのどのファイバに注入されるかを規定する。ファイバ・バンドルの個別のファイバの分断点、即ち、ファイバの端部は、患者の脳及び / 又は脊髄内の目標領域 30 における様々な位置に設置してもよい。この場合、当該光は、目標領域 30 の相異なる位置を、制御部 10 によって提供される時系列で、刺激する。しかしながら、ニューロン組織に対する直接の光学的刺激に適したその他の埋め込み可能な刺激部 11 も使用してもよい。光学的刺激信号 22 の場合、パルス列の光度は、フィードバック変調用信号  $S(t)$  で振幅変調される。

#### 【0066】

図 10 ~ 16 には、ここに記載された本発明によって実現できる効果が、シミュレーション結果によって、例示されている。

#### 【0067】

図 10 において、本発明によって得られる非同期化効果が、ニューロン個体群の発火頻度 (fire rate) を基準にして示されている。発火頻度は、それぞれの時点で発火するニューロンの相対的な数を示している。図 10 の説明図では、ニューロンの発火頻度は時間に対して示されている。図 10 の上側の説明図には、刺激前の、病的に同期的に活動するニューロン個体群のニューロンの律動的な点火が示されている。図 10 の下側の 2 つの説

10

20

30

40

50

明図に示されているように、ニューロンの同期化は、非線形遅延フィードバック振幅変調による連続的高周波数刺激によって大幅に低減されている。この場合、第1のパルス部分と第2のパルス部分との間に5msのポーズ $t_{pause}$ を有する個別のパルスによる刺激は、第1と第2のパルス部分が互いに直接連続する、即ち、 $t_{pause} = 0$ である個別のパルスによる刺激よりも著しく優れている。

#### 【0068】

図11には、時間遅延に依存する、非線形遅延フィードバック振幅変調による連続的高周波数刺激についての、病的に同期的で振動性のニューロン活動を呈するニューロン個体群の同期化の程度が例示されている。フィードバック変調用信号 $S(t)$ が測定信号 $x(t)$ に対してどれだけの期間、遅延させられるかは、時間遅延によって決まる。このシミュレーションは、0、2又は5msのポーズ $t_{pause}$ と固定刺激強度 $I$ とを有する個別のパルスについて、実施された。図11内における水平方向の破線は、刺激前のニューロン個体群の同期化の程度を示している。図11から分かるであろうが、ポーズが個別のパルスのパルス部分相互間に観察される場合、時間遅延の特定の部分的範囲について、ニューロン個体群の著しくより効果的な非同期化が実現され得る。

10

#### 【0069】

個別のパルスのパルス部分相互間のポーズによって実現される非同期化効果は、刺激強度 $I$ が増大されると、更に強化される。図12には、この特性が示されており、刺激されるニューロン個体群の同期化の程度が、刺激強度 $I$ に対して、40msの固定時間遅延と0、1、2又は5msのポーズ $t_{pause}$ の値とについて、示されている。この例では、個別のパルス相互間にポーズのない、非線形遅延フィードバック振幅変調による連続的高周波数刺激は、ニューロン個体群をある程度だけしか非同期化しない。個別のパルス相互間にポーズのある同じ刺激は、著しくより良好な結果が得られる。

20

#### 【0070】

更に、刺激強度 $I$ が高くなれば、ニューロン個体群の非同期化が強化されることになる。

#### 【0071】

ここに記載された刺激の効率は図13に示されており、図13では、同期化の程度が、投与される刺激の大きさに対して示されている。投与される刺激の大きさは、図3と4に一例として示されているように、フィードバック変調用信号 $S(t)$ の振幅によって提供される。図13に例示された値は、150msの固定時間遅延と0、1、2又は5msのポーズ $t_{pause}$ とについての非線形遅延フィードバック振幅変調による連続的高周波数刺激のシミュレーションに基づいている。図13は、より長いポーズ $t_{pause}$ による刺激がより短いポーズ $t_{pause}$ による刺激と同じ非同期化効果を得るのに要する投与される刺激の大きさは、より小さくなることを示している。

30

#### 【0072】

図10～13に示されたシミュレーション結果が非線形遅延フィードバック振幅変調による連続的高周波数刺激に基づいていたのに対して、図14～16は線形遅延フィードバック振幅変調による連続的高周波数刺激のシミュレーション結果を示している。

#### 【0073】

40

図11と類似して、図14には、時間遅延に依存する、線形遅延フィードバック振幅変調による連続的高周波数刺激についての、病的に同期的で振動性のニューロン活動を呈するニューロン個体群の同期化の程度が例示されている。このシミュレーションは、0、1、2又は5msのポーズ $t_{pause}$ と固定刺激強度 $I$ とを有する個別のパルスについて実施された。図14内における水平方向の破線は、刺激前のニューロン個体群の同期化の程度を示している。図11に例示された結果と比較すると、時間遅延の特定の値について、その他のパラメータが同じという条件で、線形遅延フィードバック振幅変調のほうが非線形遅延フィードバック振幅変調よりも優れていることが分かる。

#### 【0074】

図15には、ニューロンの発火頻度が時間に対して示されており、この発火頻度は、線

50

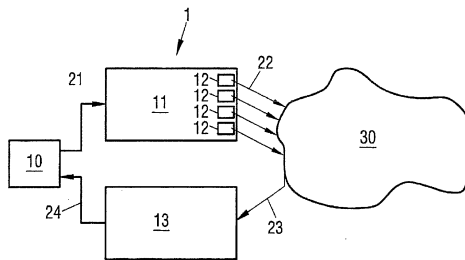
形遅延フィードバック振幅変調と、パルス部分相互間にポーズ  $t_{\text{pause}}$  のない又はポーズ  $t_{\text{pause}}$  のある個別のパルスと、による連続的高周波数刺激によって得られる。この場合、正に非線形遅延フィードバック振幅変調の場合と同様に、第1と第2のパルス部分相互間に5msのポーズ  $t_{\text{pause}}$  を有する個別のパルスによる刺激は、第1と第2のパルス部分が互いに直接連続する個別のパルスによる刺激よりも著しく優れている。

【0075】

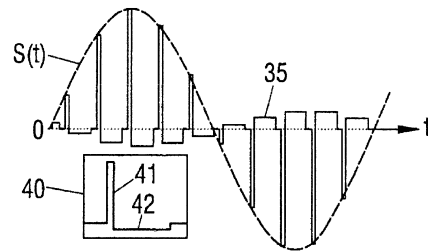
図16の説明図には、同期化の程度が、70msの固定時間遅延と0、1、2又は5msのポーズ  $t_{\text{pause}}$  についての線形遅延フィードバック振幅変調による連続的高周波数刺激によって得られる投与される刺激の大きさに対して、示されている。ここでも、より長いポーズ  $t_{\text{pause}}$  による刺激は、ポーズ  $t_{\text{pause}}$  はより短いが、投与される刺激の大きさがより高い刺激と同じ非同期化効果をもたらす。

10

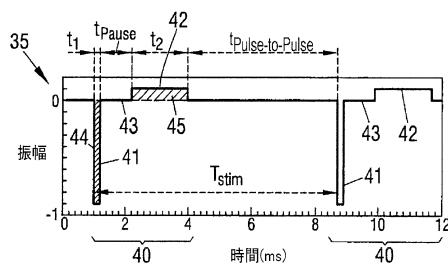
【図1】



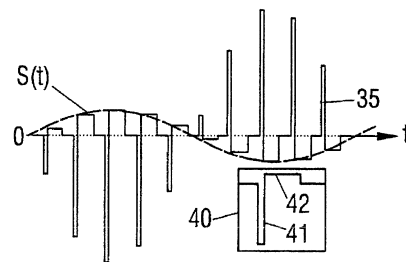
【図3】



【図2】

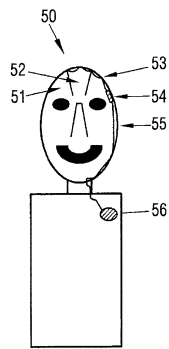


【図4】

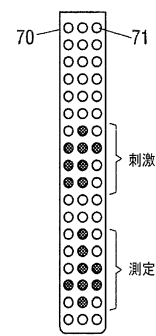




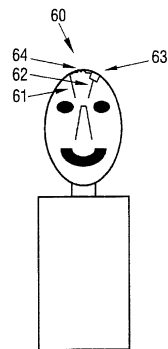
【図 5】



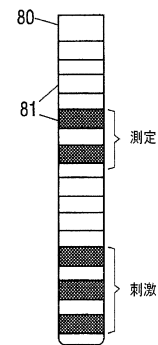
【図 7】



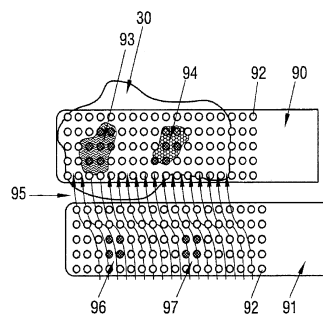
【図 6】



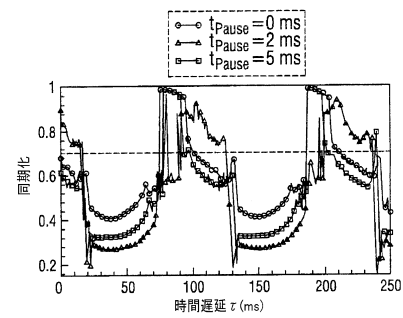
【図 8】



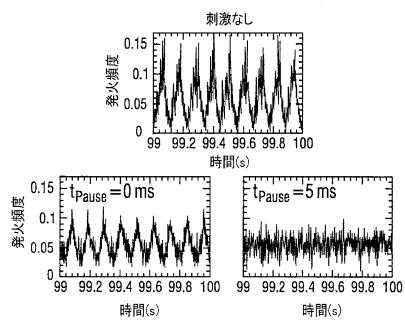
【図 9】



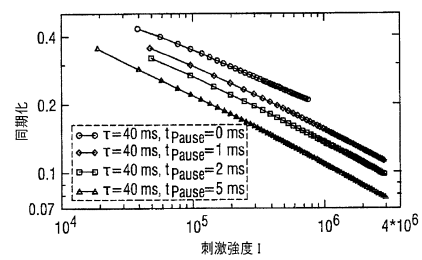
【図 11】



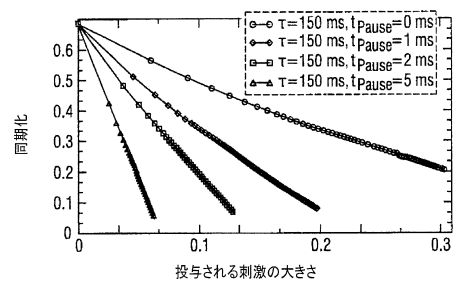
【図 10】



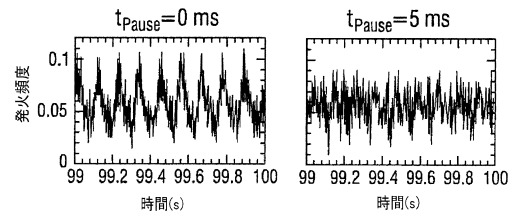
【図 12】



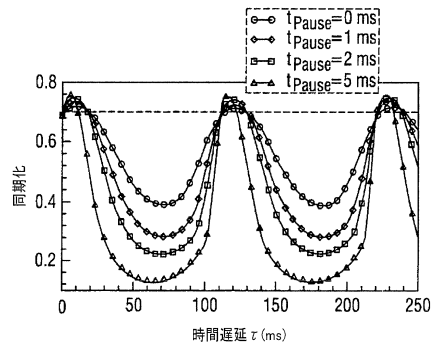
【図 13】



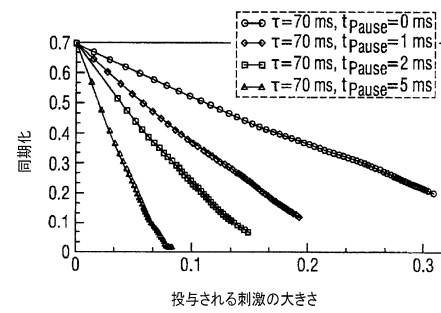
【図 15】



【図 14】



【図 16】



---

フロントページの続き

(74)代理人 100130937

弁理士 山本 泰史

(74)代理人 100123607

弁理士 渡邊 徹

(72)発明者 タス ペーター アレクサンダー

ドイツ国 テガーンゼー マックス - ヨーゼフ - シュトラーセ 2

(72)発明者 ポポビッチ オレクサンデル

ドイツ国 デューレン モンシャウアー シュトラーセ 3

審査官 宮下 浩次

(56)参考文献 特表2008-500074(JP,A)

特開2006-271907(JP,A)

特表2016-507334(JP,A)

米国特許出願公開第2010/0217355(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61N 1/36