

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6559395号
(P6559395)

(45) 発行日 令和1年8月14日(2019.8.14)

(24) 登録日 令和1年7月26日(2019.7.26)

(51) Int.Cl.

A 6 1 N 1/05 (2006.01)

F 1

A 6 1 N 1/05

請求項の数 13 (全 52 頁)

(21) 出願番号 特願2013-544760 (P2013-544760)
 (86) (22) 出願日 平成23年12月14日 (2011.12.14)
 (65) 公表番号 特表2014-501139 (P2014-501139A)
 (43) 公表日 平成26年1月20日 (2014.1.20)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2011/065003
 (87) 國際公開番号 WO2012/082961
 (87) 國際公開日 平成24年6月21日 (2012.6.21)
 審査請求日 平成26年12月3日 (2014.12.3)
 審判番号 不服2017-7604 (P2017-7604/J1)
 審判請求日 平成29年5月26日 (2017.5.26)
 (31) 優先権主張番号 61/445,454
 (32) 優先日 平成23年2月22日 (2011.2.22)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73) 特許権者 505088684
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ カリフォルニア
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 94607-5200 オークランド フランクリン ストリート 1111
 (73) 特許権者 512088604
 ニューロシグマ, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 90244, ロサンジェルス, ウィルシャイア
 ブールバード 10960, スイート 1230

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】医学的障害の治療のための、頭蓋外に埋め込み可能なシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医学的障害の治療のための三叉神経刺激のためのシステムであって、
 パルス発生器と、
 前記パルス発生器と電気通信している埋め込み可能な電極集合体を備え、
 前記集合体は、患者の前頭部の第1の領域での皮下設置のために構成された第1の電極を備え、

前記第1の電極が、眼窩上神経と接触するよう構成された第1の接点を備え、
 さらに前記第1の電極が、隣接する滑車上神経と接触するよう構成された第2の接点を備え、

前記第1の電極が、前記眼窩上神経及び隣接する滑車上神経を刺激し、心臓関連障害、疲労、耳鳴、肥満症、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム、閉塞型睡眠時無呼吸、関節炎、悪液質、食欲不振症、炎症、喘息、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、敗血症、肝炎、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、胃食道逆流症、下痢、便秘、嚥下障害、胃不全麻痺、機能性腸管症候群、術後腸閉塞、消化不良、化学療法関連恶心、化学療法関連嘔吐、閉経期ののぼせにおける自律神経調節の障害、止血の調節の障害、不眠症、注意欠陥障害(ADD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、自閉症、自閉症スペクトラム障害(ASD)、物質使用障害、行動中毒、摂食障害、強迫性障害(OCD)、精神病性障害、及び認知症性障害からなる群から選択される医学的障害の治療のために、内側前頭前野、上前頭回、外側前頭皮質及び中側頭回の活動を増大させることにより、及び/又は、上頭頂葉皮

10

20

質及び側頭 - 後頭皮質を阻害することにより少なくとも 1 つの身体の系を調節する、システム。

【請求項 2】

前記医学的障害が、心疾患、心不整脈、心筋梗塞、心筋梗塞後の心臓性突然死、心不全、脳虚血、乳幼児突然死症候群 (SIDS) 、血流状態障害、心房細動、及びてんかんにおける突然死からなる群から選択される心臓関連障害である、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記身体の系が、三叉神経心臓反射であり、
前記眼窩上神経の刺激が、前記三叉神経心臓反射を調節して、前記心臓関連障害を治療する、

請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記身体の系が、迷走神経回路であり、
前記眼窩上神経の刺激が、前記迷走神経回路を調節して、前記心臓関連障害を治療する、
請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記医学的障害が、疲労であり、
前記身体の系が、青斑核又は網様体賦活系であり、
前記眼窩上神経の刺激が、前記青斑核を調節するか、又は前記網様体賦活系を調節して、
前記疲労を治療する、
請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記医学的障害が、肥満症、炎症、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、閉経期ののぼせにおける自律神経調節の障害、止血の調節の障害、及び不眠症からなる群から選択され、
前記身体の系が、迷走神経回路であり、
前記眼窩上神経の刺激が、前記迷走神経回路を調節して、前記医学的障害を治療する、
請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 7】

前記医学的障害が、認知症性障害であり、
前記身体の系が、迷走神経回路又は三叉神経心臓反射であり、
前記眼窩上神経の刺激が、前記迷走神経回路又は前記三叉神経心臓反射を調節して、前記医学的障害を治療する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記電極集合体が、前記患者の前記第 1 の領域と対向する前記前頭部の第 2 の領域での皮下設置のための第 2 の電極をさらに備え、
前記第 2 の電極が、別個の眼窩上神経と接触するよう構成された第 3 の接点を備え、
前記第 2 の電極が、別個の滑車上神経と接触するよう構成された第 4 の接点を備える、
請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記患者の脳への最小の電流浸透をもたらす、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 10】

当該システムへセルフチューニング適応フィードバック制御を提供するよう構成された閉ループデバイスをさらに備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記眼窩上神経の刺激が、急激な生物学的变化を検出するための脳領域における活動の測定に基づいて決定される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 12】

前記眼窩上神経が、第 1 セットの刺激パラメータで第 1 の期間、第 2 セットの刺激パラ

10

20

30

40

50

メータで第2の期間、第3セットの刺激パラメータで第3の期間刺激される、請求項1に記載のシステム。

【請求項13】

前記眼窩上神経が、前記第1、第2及び第3セットのパラメータで周期的に少なくとも2回刺激される、請求項12に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

[0001] 本願は、以下の出願：2010年12月14日に出願された「Extracranial Implantable Devices, Systems and Methods for Treatment of Neuropsychiatric Disorders」と題された米国特許出願第61/423,008号、2011年2月8日に出願された「Extracranial Implantable Devices, Systems and Methods for Treatment of Cardiac Related Disorders」と題された米国特許出願第61/440,802号、2011年2月22日に出願された「Extracranial Implantable Devices, Systems and Methods for Treatment of Fatigue and other Medical Disorders」と題された米国特許出願第61/445,454号及び2011年4月27日に出願された「Extracranial Implantable Devices, Systems and Methods for Treatment of Medical Disorders」と題された米国特許出願第61/479,779号の米国特許法第119条(e)に基づく優先権の利益を主張し、上記の出願の各々は、本明細書に十分に記載されるかのように参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

[0002] 本願は、以下の出願：2009年10月5日に出願された「Devices and Methods for Treatment of Psychiatric Disorders」と題された米国特許出願第61/248,827号、2009年12月23日に出願された「Extracranial Implantable Devices, Systems and Methods for Treatment of Neuropsychiatric Disorders」と題された米国特許出願第61/289,829号、2010年2月17日に出願された「Systems, Devices and Methods for Treatment of Neurological Disorders and Conditions」と題された米国特許出願第61/305,514号及び2010年6月14日に出願された「Extracranial Implantable Devices, Systems and Methods for Treatment of Neurological Disorders」と題された米国特許出願第61/354,641号の米国特許法第119条(e)に基づく優先権の利益を主張する、2010年10月5日に出願された「Extracranial Implantable Devices, Systems and Methods for Treatment of Neuropsychiatric Disorders」と題された米国特許出願第12/898,685号の一部継続であり、上記の出願の各々は、本明細書に十分に記載されるかのように参照により本明細書に組み込まれる。

【0003】

[0003] 本願は、以下の出願：2009年10月5日に出願された「Devices and Methods for Treatment of Psychiatric Disorders」と題された米国特許出願第61/248,827号、2009年12月23日に出願された「Extracranial Implantable Dev 50

ices, Systems and Methods for Treatment of Neuropsychiatric Disorders」と題された米国特許出願第61/289,829号、2010年2月17日に出願された「Systems, Devices and Methods for Treatment of Neurological Disorders and Conditions」と題された米国特許出願第61/305,514号及び2010年6月14日に出願された「Extra cranial Implantable Devices, Systems and Methods for Treatment of Neurological Disorders」と題された米国特許出願第61/354,641号の米国特許法第119条(e)に基づく優先権の利益を主張する、2010年10月5日に出願された「Extracranial Implantable Devices, Systems and Methods for Treatment of Neurological Disorder」と題された米国特許出願第12/898,696号の一部継続であり、上記の出願の各々は、本明細書に十分に記載されるかのように参照により本明細書に組み込まれる。10

【0004】

[0004] 本願は、本明細書に十分に記載されるかのように参照により本明細書に組み込まれる、代理人整理番号001659-5013-WOで識別される、本明細書と同日に出願された「Systems, Devices and Methods for the Treatment of Medical Disorders」と題された同時係属米国特許出願第__号と関連している。20

【0005】

[0005] 本開示内容は、一般に、埋め込み可能な神経刺激装置システム、デバイス及びそれを使用する方法に関し、より詳しくは、脳神経（単数又は複数）の表在要素、皮膚要素を刺激することによる、気分、認知及び行動障害を含めた精神神経障害、心疾患及び他の心臓関連障害並びに疲労などの医学的障害の治療のための、少なくとも1つの埋め込み可能な電極を含む埋め込み可能な神経刺激装置システム、デバイス及び方法に関する。

【背景技術】

【0006】

[0001] 精神神経障害、心臓関連障害及び疲労を含めた多数の医学的障害は、伝統的に、薬物療法及び/又は精神療法を用いて治療される。しかし、これら及びその他の状態を有する患者のうち相当なパーセンテージが、複数回治療を試みても回復せず、伝統的な治療方法による相当な長期の副作用がある場合もある。30

【0007】

[0002] 例えば、疲労のための介入は、医薬、特に、覚醒刺激医薬を使用することが多い。このような医薬として、メチルフェニデート、アマンタジン、ペモリン及びモダフィニルが挙げられる（Peuckmannら、Cochrane Database Syst Rev 2010、11:CD006788に総説されている）。これらの医薬は、かすみ目、鬱病又は不安神経症、肝不全、精神病、自殺念慮、手/脚/足の腫脹、息切れ、動悸、血圧の上昇、食欲不振症及び中毒などの副作用の可能性を保持する。40

【0008】

[0003] 一部の医学的障害には、脳刺激が、主な治療選択肢であり、電気痙攣療法（ECT、又は「電気ショック」療法）が、20世紀の最初以来、主要な脳刺激アプローチであった。ECTには、記憶及びその他の認知副作用の危険、多大な費用及び麻酔の危険がある。また、2つの埋め込み可能なアプローチも記載されている：電極が脳内に直接埋め込まれている深部脳刺激（DBS）及び刺激電極が頸部の迷走神経に埋め込まれている迷走神経刺激（VNS）。米国食品医薬品局（FDA）は、本態性振戦、パーキンソン病、失調症及び強迫性障害の治療のための深部脳刺激のためのシステムを承認しているが、DBSは、現在、その他の精神神経状態のための実験的な介入である。DBSの危険として、深部脳構造の感染、出血及び損傷が挙げられる。VNSを用いる臨床研究の報告では、VNS治療を50

受けている患者の多くが、緩解を達成せず、埋め込まれたVNSデバイスからの良好な転帰の信頼できる前兆がない。

【0009】

[0004] この背景に対して、本開示内容が提供される。本明細書に列挙される任意の参考文献及びその任意の説明又は考察を含めた本明細書のこの背景技術の節に含まれる情報は、単に技術的参考目的で含まれ、本発明の範囲が縛られる対象とみなされるべきではない。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

[0006] 本開示内容の対象の一態様は、最小の侵襲性で、埋め込み可能な、使いやすいデバイス及びシステムを用いて医学的障害を治療するために、三叉神経の眼の（眼窩上）、眼窩下及びオトガイ枝を刺激するよう構成された、医学的障害を治療する方法並びにシステム及びデバイスを提供することによって前記の必要性に対処する。

【0011】

[0007] 本開示内容の別の態様では、三叉神経刺激のために構成された、埋め込み可能な電極集合体が提供される。

【0012】

[0008] 本開示内容のさらに別の態様では、開示された埋め込み可能な電極集合体を使用して医学的障害を治療する方法が提供される。

10

【0013】

[0009] 一態様では、医学的障害の治療のための三叉神経刺激のためのシステムが提供される。システムは、パルス発生器及びパルス発生器と電気通信している埋め込み可能な電極集合体を含む。一態様では、第1の電極は、眼部神経、眼窩上神経、眼窩下神経、オトガイ神経、滑車上神経、滑車下神経、頸骨側頭神経、頸骨顔面神経、頸骨眼窩神経、鼻の神経及び耳介側頭神経からなる群から選択される三叉神経の少なくとも1つの枝と近接して、隣接して、又は接触して埋め込まれ、それによって、三叉神経を刺激して、心臓関連障害、疲労、耳鳴、肥満症、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム、閉塞型睡眠時無呼吸、関節炎、悪液質／食欲不振症、炎症、喘息、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、敗血症、肝炎、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、胃食道逆流症、下痢及び便秘、嚥下障害及び嚥下のその他の障害、胃不全麻痺、機能性腸管症候群、術後腸閉塞、消化不良、乗り物酔い、化学療法関連恶心及び嘔吐、閉経期ののぼせにおける自律神経調節、止血の調節、睡眠／不眠症並びに注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥多動性障害（ADHD）、自閉症及び自閉症スペクトラム障害（ASD）、物質使用障害及び関連する行動中毒、摂食障害及び強迫性障害（OCD）、精神病性障害、認知症性障害又はそれらの組合せからなる群から選択される精神神経障害からなる群から選択される医学的障害の治療のために少なくとも1つの身体の系を調節するよう、患者の顔面の第1の領域での皮下又は経皮設置のために構成された少なくとも1つの接点を含む。

20

【0014】

[0010] 一態様では、医学的障害は、心疾患、心不整脈、心筋梗塞、心筋梗塞後の心臓性突然死、心不全、脳虚血、乳幼児突然死症候群（SIDS）、血流状態障害、てんかんにおける心房細動又は突然死からなる群から選択される心臓関連障害である。三叉神経の少なくとも1つの枝は、眼部神経又は眼窩下神経であり、ここで、身体の系は、三叉神経心臓反射であり、眼部神経又は眼窩下神経の刺激は、三叉神経心臓反射を調節又は活性化して、心臓関連障害を治療又は予防する。一態様、請求項2に記載のシステムでは、身体の系は、迷走神経回路であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、迷走神経回路を調節して、心臓関連障害を治療する。一態様では、医学的障害は、疲労であり、ここで、身体の系は、青斑核又は網様体賦活系であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、青斑核を調節するか、又は網様体賦活系を調節して、疲労を治療する。一態様では、医学的障害は、肥満症並びに体重及び摂食と関連するその他の障害、炎症、呼吸の調節の障害、胃腸

30

40

50

機能の障害、閉経期ののぼせにおける自律神経調節、止血の調節及び睡眠／不眠症からなる群から選択され、ここで、身体の系は、迷走神経回路であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、迷走神経回路を調節して、前記医学的障害を治療する。一態様では、医学的障害は、認知症性障害であり、ここで、身体の系は、迷走神経回路又は三叉神経心臓反射であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激は、迷走神経回路又は三叉神経心臓反射を調節して、前記医学的障害を治療する。

【0015】

[0011] 一態様では、集合体は、患者の顔面の第2の領域での皮膚設置のために構成された少なくとも1つの接点を含む第2の電極をさらに含み、ここで、第2の電極は、三叉神経の少なくとも1つの枝の皮膚分布を覆う患者の顔面の部分と接触するよう構成され、三叉神経の少なくとも1つの枝は、眼部神経、眼窩下神経、眼窩上神経、オトガイ神経、滑車上神経、滑車下神経、頬骨側頭神経、頬骨顔面神経、頬骨眼窩神経、鼻の神経及び耳介側頭神経からなる群から選択される。一実施形態では、第1の電極及び第2の電極は、三叉神経の同一枝の皮膚分布を覆う患者の顔面の部分と接触するよう構成される。別の実施形態では、第1の電極及び第2の電極は、三叉神経の異なる枝の皮膚分布を覆う患者の顔面の部分と接触するよう構成される。刺激は、片側性に提供される場合も、両側性に提供される場合もある。

10

【0016】

[0012] 一態様では、システムは、患者の脳への最小の電流浸透のために構成される。システムは、システムへセルフチューニング適応フィードバック制御を提供するよう構成された閉ループデバイスをさらに含み得る。一実施形態では、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激は、急激な生物学的変化を検出するための脳領域における活動の測定に基づいて決定される。一実施形態では、三叉神経の少なくとも1つの枝は、第1セットの刺激パラメータで第1の期間、第2セットの刺激パラメータで第2の期間、第3セットの刺激パラメータで第3の期間刺激される。一実施形態では、三叉神経の少なくとも1つの枝は、第1、第2及び第3セットのパラメータで周期的に少なくとも2回刺激される。一実施形態では、パルス発生器は、およそ1から300ヘルツの間の周波数で、およそ50から500マイクロ秒の間のパルス持続時間で、大脳皮質でおよそ10mA/cm²を超えない出力電流密度及びおよそ10マイクロクーロン/cm²を超えない出力電荷密度で電気信号を加えるよう構成される。

20

【0017】

[0013] 一態様では、医学的障害の治療のための三叉神経刺激のための埋め込み可能な電極集合体が提供される。第1の電極は、眼部神経、眼窩上神経、眼窩下神経、オトガイ神経、滑車上神経、滑車下神経、頬骨側頭神経、頬骨顔面神経、頬骨眼窩神経、鼻の神経及び耳介側頭神経からなる群から選択される三叉神経の少なくとも1つの枝と近接して、隣接して、又は接触して埋め込まれ、それによって、三叉神経を刺激して、心臓関連障害、疲労、耳鳴、肥満症、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム、閉塞型睡眠時無呼吸、関節炎、悪液質／食欲不振症、炎症、喘息、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、敗血症、肝炎、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、胃食道逆流症、下痢及び便秘、嚥下障害及び嚥下の他の障害、胃不全麻痺、機能性腸管症候群、術後腸閉塞、消化不良、乗り物酔い、化学療法関連恶心及び嘔吐、閉経期ののぼせにおける自律神経調節、止血の調節、睡眠／不眠症並びに注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥多動性障害（ADHD）、自閉症及び自閉症スペクトラム障害（ASD）、物質使用障害及び関連する行動中毒、摂食障害及び強迫性障害（OCD）、精神病性障害、認知症性障害又はそれらの組合せからなる群から選択される精神神経障害からなる群から選択される医学的障害の治療のために少なくとも1つの身体の系を調節するよう、患者の顔面の第1の領域での皮下又は経皮設置のために構成された少なくとも1つの接点を含む。一実施形態では、集合体は、患者の顔面の第2の領域での皮膚設置のために構成された少なくとも1つの接点を含む第2の電極をさらに含んでもよく、ここで、第2の電極は、三叉神経の少なくとも1つの枝の皮膚分布を覆う患者の顔面の部分と接触するよう構成され、三叉神経の少なくとも1つの枝は、眼部神経、

30

40

50

眼窩上神経、眼窩下神経、オトガイ神経、滑車上神経、滑車下神経、頬骨側頭神経、頬骨顔面神経、頬骨眼窩神経、鼻の神経及び耳介側頭神経からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、第1の電極及び第2の電極は、三叉神経の同一枝の皮膚分布を覆う患者の顔面の部分と接触するよう構成される。いくつかの実施形態では、第1の電極及び第2の電極は、三叉神経の異なる枝の皮膚分布を覆う患者の顔面の部分と接触するよう構成される。一実施形態では、医学的障害は、心疾患、心不整脈、心筋梗塞、心筋梗塞後の心臓性突然死、心不全、脳虚血、乳幼児突然死症候群(SIDS)、血流状態障害、てんかんにおける心房細動又は突然死からなる群から選択される心臓関連障害である。一実施形態では、身体の系は、迷走神経回路であり、ここで、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、迷走神経回路を調節して、心臓関連障害を治療する。一実施形態では、医学的障害は、疲労であり、ここで、身体の系は、青斑核又は網様体賦活系であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、青斑核を調節するか、又は網様体賦活系を調節して、疲労を治療する。一実施形態では、医学的障害は、肥満症並びに体重及び摂食と関連するその他の障害、炎症、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、閉経期のぼせにおける自律神経調節、止血の調節及び睡眠/不眠症からなる群から選択され、ここで、身体の系は、迷走神経回路であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、迷走神経回路を調節して、前記医学的障害を治療する。一実施形態では、医学的障害は、認知症性障害であり、ここで、身体の系は、迷走神経回路又は三叉神経心臓反射であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、迷走神経回路又は三叉神経心臓反射を調節して、前記医学的障害を治療する。一実施形態では、集合体は、患者の脳への最小の電流浸透をもたらす。

10

20

【0018】

[0014] 一態様では、三叉神経刺激によって医学的障害を治療する方法が提供される。方法は、医学的障害の治療のために三叉神経を刺激するために、埋め込み可能な電極集合体を、三叉神経の少なくとも1つの枝と近接して、隣接して、又は接触して埋め込むことを含み、電極集合体は、眼部神経、眼窩上神経、眼窩下神経、オトガイ神経、滑車上神経、滑車下神経、頬骨側頭神経、頬骨顔面神経、頬骨眼窩神経、鼻の神経及び耳介側頭神経からなる群から選択される三叉神経の少なくとも1つの枝と近接した、隣接した、又は接触した、患者の顔面の第1の領域での皮下又は経皮設置のための少なくとも1つの接点を含む第1の電極を含み、電極集合体に電気信号を加えて、三叉神経の少なくとも1つの枝を刺激して、心臓関連障害、疲労、耳鳴、肥満症、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム、閉塞型睡眠時無呼吸、関節炎、悪液質/食欲不振症、炎症、喘息、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、敗血症、肝炎、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、胃食道逆流症、下痢及び便秘、嚥下障害及び嚥下のその他の障害、胃不全麻痺、機能性腸管症候群、術後腸閉塞、消化不良、乗り物酔い、化学療法関連恶心及び嘔吐、閉経期のぼせにおける自律神経調節、止血の調節、睡眠/不眠症並びに注意欠陥障害(ADD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、自閉症及び自閉症スペクトラム障害(ASD)、物質使用障害及び関連する行動中毒、摂食障害及び強迫性障害(OCD)、精神病性障害、認知症性障害又はそれらの組合せからなる群から選択される精神神経障害からなる群から選択される医学的障害の治療のために患者の身体の系を調節することを含む。

30

【0019】

[0015] 一実施形態では、方法は、患者の顔面の第2の領域での皮膚設置のために構成された少なくとも1つの接点を含む第2の電極をさらに含んでもよく、ここで、第2の電極は、三叉神経の少なくとも1つの枝の皮膚分布を覆う患者の顔面の部分と接触するよう構成され、三叉神経の少なくとも1つの枝は、眼部神経、眼窩上神経、眼窩下神経、オトガイ神経、滑車上神経、滑車下神経、頬骨側頭神経、頬骨顔面神経、頬骨眼窩神経、鼻の神経及び耳介側頭神経からなる群から選択される。一実施形態では、電気信号を加える工程は、およそ20から300ヘルツの間の周波数で、0.05~5ミリアンペア(mA)の電流で、500マイクロ秒以下のパルス持続時間で電気信号を加えることを含む。一実施形態では、電気信号を加える工程は、およそ20から300ヘルツの間の周波数で、およそ50から500マイクロ秒の間のパルス持続時間で、大脳皮質でおよそ10mA/cm²

40

50

²を超えない出力電流密度及びおよそ10マイクロクーロン/ cm^2 を超えない電荷密度で電気信号を加えることを含む。一実施形態では、電気信号を加える工程は、およそ10mA/ cm^2 を超えない出力電流密度で電気信号を加えることを含む。一実施形態では、電気信号を加える工程は、およそ2.5から5mA/ cm^2 の間の出力電流密度で電気信号を加えることを含む。一実施形態では、電気信号を加える工程は、およそ7mA/ cm^2 を超えない出力電流密度で電気信号を加えることを含む。一実施形態では、電気信号を加える工程は、およそ5mA/ cm^2 を超えない出力電流密度で電気信号を加えることを含む。一実施形態では、電気信号を加える工程は、患者の脳への電流浸透を最小にするよう電気信号を加えることを含む。一実施形態では、医学的障害は、心疾患、心不整脈、心筋梗塞、心筋梗塞後の心臓性突然死、心不全、脳虚血、乳幼児突然死症候群(SIDS)、血流状態障害、てんかんにおける心房細動又は突然死からなる群から選択される心臓関連障害である。一実施形態では、身体の系は、迷走神経回路であり、ここで、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、迷走神経回路を調節して、心臓関連障害を治療する。一実施形態では、医学的障害は、疲労であり、ここで、身体の系は、青斑核又は網様体賦活系であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、青斑核を調節するか、又は網様体賦活系を調節して、疲労を治療する。一実施形態では、医学的障害は、肥満症並びに体重及び摂食と関連するその他の障害、炎症、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、閉経期ののぼせにおける自律神経調節、止血の調節及び睡眠/不眠症からなる群から選択され、ここで、身体の系は、迷走神経回路であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、迷走神経回路を調節して、前記医学的障害を治療する。一実施形態では、医学的障害は、認知症性障害であり、ここで、身体の系は、迷走神経回路又は三叉神経心臓反射であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、迷走神経回路又は三叉神経心臓反射を調節して、前記医学的障害を治療する。

【0020】

[0016] 一態様では、医学的障害の治療のための三叉神経刺激のためのキット。一実施形態では、キットは、本明細書において別の場所に開示されるような埋め込み可能な電極集合体及び医学的障害の治療のために電極集合体を患者に適用するための使用説明書を含み、ここで、医学的障害は、心臓関連障害、疲労、耳鳴、肥満症、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム、閉塞型睡眠時無呼吸、関節炎、悪液質/食欲不振症、炎症、喘息、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、敗血症、肝炎、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、胃食道逆流症、下痢及び便秘、嚥下障害及び嚥下のその他の障害、胃不全麻痺、機能性腸管症候群、術後腸閉塞、消化不良、乗り物酔い、化学療法関連恶心及び嘔吐、閉経期ののぼせにおける自律神経調節、止血の調節、睡眠/不眠症並びに注意欠陥障害(ADD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、自閉症及び自閉症スペクトラム障害(ASD)、物質使用障害及び関連する行動中毒、摂食障害及び強迫性障害(OCD)、精神病性障害、認知症性障害又はそれらの組合せからなる群から選択される精神神経障害からなる群から選択される。キットはまた、パルス発生器及び医学的障害の治療のために電極集合体に電気信号を加えるための使用説明書も含み得る。

【0021】

[0017] 一態様では、医学的障害の治療のために、三叉神経刺激によって迷走神経回路を開発、活性化又は刺激するための方法が提供される。方法は、埋め込み可能な電極集合体を患者に埋め込むことを含み得、電極集合体は、患者の顔面の第1の領域での皮下又は経皮設置のために構成された少なくとも1つの接点を含む第1の電極を含み、眼部神経、眼窩上神経又は眼窩下神経である三叉神経の少なくとも1つの枝と近接して、隣接して、又は接触して埋め込まれるよう構成され、電極集合体に電気信号を加えて、三叉神経の少なくとも1つの枝を刺激して、三叉神経による迷走神経刺激から恩恵を受け得る医学的障害の治療のために迷走神経回路を調節することを含み得る。三叉神経の少なくとも1つの枝は、眼部神経又は眼窩下神経である。一実施形態では、医学的障害は、心疾患、心不整脈、心筋梗塞、心筋梗塞後の心臓性突然死、心不全、脳虚血、乳幼児突然死症候群(SIDS)、血流状態障害、てんかんにおける心房細動又は突然死からなる群から選択される心臓関

連障害である。一実施形態では、医学的障害は、肥満症並びに体重及び摂食と関連するその他の障害、炎症、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、閉経期ののぼせにおける自律神経調節、止血の調節及び睡眠／不眠症からなる群から選択され、ここで、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、迷走神経回路を調節して、前記医学的障害を治療する。一実施形態では、医学的障害は、認知症性障害であり、ここで、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、迷走神経回路を調節して、前記医学的障害を治療する。

【0022】

[0018] 一態様では、医学的障害の治療のための多脳神経刺激のための埋め込み可能なデバイスが提供される。デバイスは、パルス発生器と、パルス発生器と電気通信している埋め込み可能な電極集合体とを含む。集合体は、患者の耳の第1の領域での皮下又は経皮設置のための、三叉神経の少なくとも1つの枝と近接して、隣接して、又は接触して埋め込まれるよう構成された少なくとも1つの電極を含み、ここで、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、身体の系を調節して、医学的障害を治療する。

【0023】

[0019] 一実施形態では、三叉神経の少なくとも1つの枝は、眼部神経、眼窓下神経、眼窓上神経、オトガイ神経、滑車上神経、滑車下神経、頬骨側頭神経、頬骨顔面神経、頬骨眼窓神経、鼻の神経及び耳介側頭神経からなる群から選択される。一実施形態では、デバイスは、患者の顔面の第2の領域での皮下又は経皮設置のために構成された少なくとも1つの接点を含む第2の電極をさらに含み、ここで、第2の電極は、三叉神経の少なくとも1つの枝に近接して、隣接して、又は接触して埋め込まれるよう構成され、ここで、三叉神経の少なくとも1つの枝は、眼部神経、眼窓下神経、眼窓上神経、オトガイ神経、滑車上神経、滑車下神経、頬骨側頭神経、頬骨顔面神経、頬骨眼窓神経、鼻の神経及び耳介側頭神経からなる群から選択される。一実施形態では、第1の電極及び第2の電極は、三叉神経の同一枝と近接した、隣接した、又は接触した移植のために構成される。一実施形態では、第1の電極及び第2の電極は、三叉神経の異なる枝と近接した、隣接した、又は接触した移植のために構成される。デバイスは、患者の脳への最小の電流浸透をもたらす。デバイスは、システムにセルフチューニング適応フィードバック制御を提供するよう構成された閉ループデバイスをさらに含み得る。三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激は、急激な生物学的变化を検出するための脳領域における活動の測定に基づいて決定される。一実施形態では、三叉神経の少なくとも1つの枝は、第1セットの刺激パラメータで第1の期間、第2セットの刺激パラメータで第2の期間、第3セットの刺激パラメータで第3の期間刺激される。一実施形態では、三叉神経の少なくとも1つの枝は、第1、第2及び第3セットのパラメータで周期的に少なくとも2回刺激される。一実施形態では、パルス発生器は、およそ1から300ヘルツの間の周波数で、およそ50から500マイクロ秒の間のパルス持続時間で、大脳皮質でおよそ 10 mA/cm^2 を超えない出力電流密度及びおよそ 10 マイクロクーロン/cm^2 を超えない出力電荷密度で電気信号を加えるよう構成される。一実施形態では、パルス発生器は、およそ 10 mA/cm^2 を超えない出力電流密度で電気信号を加えるよう構成される。一実施形態では、パルス発生器は、およそ2.5から5mA/cm²の間の出力電流密度で電気信号を加えるよう構成される。一実施形態では、パルス発生器は、およそ7mA/cm²を超えない出力電流密度で電気信号を加えるよう構成される。一実施形態では、パルス発生器は、およそ5mA/cm²を超えない出力電流密度で電気信号を加えるよう構成される。一実施形態では、医学的障害は、神経障害、心臓関連障害、疲労、耳鳴、肥満症、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンдро́м、閉塞型睡眠時無呼吸、関節炎、悪液質／食欲不振症、炎症、喘息、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、敗血症、肝炎、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、胃食道逆流症、下痢及び便秘、嚥下障害及び嚥下のその他の障害、胃不全麻痺、機能性腸管症候群、術後腸閉塞、消化不良、乗り物酔い、化学療法関連恶心及び嘔吐、閉経期ののぼせにおける自律神経調節、止血の調節、睡眠／不眠症並びに鬱病、注意欠陥障害(ADD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、自閉症及び自閉症スペクトラム障害(ASD)、物質使用障害及び関連する行動中毒、摂食障害及び强迫性障害(OCD)、精神病性障害、認知症性障害又は

10

20

30

40

50

それらの組合せからなる群から選択される精神神経障害からなる群から選択される。一実施形態では、医学的障害は、心疾患、心不整脈、心筋梗塞、心筋梗塞後の心臓性突然死、心不全、脳虚血、乳幼児突然死症候群（SIDS）、血流状態障害、てんかんにおける心房細動又は突然死からなる群から選択される心臓関連障害である。一実施形態では、三叉神経の少なくとも1つの枝は、眼部神経又は眼窩下神経であり、ここで、身体の系は、三叉神経心臓反射であり、眼部神経又は眼窩下神経の刺激は、三叉神経心臓反射を調節又は活性化して、心臓関連障害を治療又は予防する。一実施形態では、身体の系は、迷走神経回路であり、ここで、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激は、迷走神経回路を調節して、心臓関連障害を治療する。一実施形態では、医学的障害は、疲労であり、ここで、身体の系は、青斑核又は網様体賦活系であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、青斑核を調節するか、又は網様体賦活系を調節して、疲労を治療する。一実施形態では、医学的障害は、肥満症並びに体重及び摂食と関連するその他の障害、炎症、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、閉経期のぼせにおける自律神経調節、止血の調節及び睡眠／不眠症からなる群から選択され、ここで、身体の系は、迷走神経回路であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、迷走神経回路を調節して、前記医学的障害を治療する。一実施形態では、医学的障害は、認知症性障害であり、ここで、身体の系は、迷走神経回路又は三叉神経心臓反射であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、迷走神経回路又は三叉神経心臓反射を調節して、前記医学的障害を治療する。

【0024】

[0020] 一態様では、医学的障害の治療のための本明細書に開示されたような多脳（poly cranial）刺激のためのデバイスの使用が提供される。医学的障害は、心臓関連障害、疲労、耳鳴、肥満症、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム、閉塞型睡眠時無呼吸、関節炎、悪液質／食欲不振症、炎症、喘息、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、敗血症、肝炎、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、胃食道逆流症、下痢及び便秘、嚥下障害及び嚥下のその他の障害、胃不全麻痺、機能性腸管症候群、術後腸閉塞、消化不良、乗り物酔い、化学療法関連恶心及び嘔吐、閉経期のぼせにおける自律神経調節、止血の調節、睡眠／不眠症並びに注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥多動性障害（ADHD）、自閉症及び自閉症スペクトラム障害（ASD）、物質使用障害及び関連する行動中毒、摂食障害及び強迫性障害（OCD）、精神病性障害、認知症性障害又はそれらの組合せからなる群から選択される精神神経障害からなる群から選択される。一実施形態では、医学的障害は、心疾患、心不整脈、心筋梗塞、心筋梗塞後の心臓性突然死、心不全、脳虚血、乳幼児突然死症候群（SIDS）、血流状態障害、てんかんにおける心房細動又は突然死からなる群から選択される心臓関連障害である。一実施形態では、三叉神経の少なくとも1つの枝は、眼部神経又は眼窩下神経であり、ここで、身体の系は、三叉神経心臓反射であり、眼部神経又は眼窩下神経の刺激は、三叉神経心臓反射を調節又は活性化して、心臓関連障害を治療又は予防する。一実施形態では、身体の系は、迷走神経回路であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激は、迷走神経回路を調節して、心臓関連障害を治療する。一実施形態では、医学的障害は、疲労であり、ここで、身体の系は、青斑核又は網様体賦活系であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、青斑核を調節するか、又は網様体賦活系を調節して、疲労を治療する。一実施形態では、医学的障害は、肥満症並びに体重及び摂食と関連するその他の障害、炎症、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、閉経期のぼせにおける自律神経調節、止血の調節及び睡眠／不眠症からなる群から選択され、ここで、身体の系は、迷走神経回路であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激は、迷走神経回路を調節して、前記医学的障害を治療する。一実施形態では、医学的障害は、認知症性障害であり、ここで、身体の系は、迷走神経回路又は三叉神経心臓反射であり、三叉神経の少なくとも1つの枝の刺激が、迷走神経回路又は三叉神経心臓反射を調節して、前記医学的障害を治療する。

【0025】

[0021] 一態様では、医学的障害の治療のための本明細書において別の場所で開示されるようなシステムの使用が提供される。医学的障害は、心臓関連障害、疲労、耳鳴、肥満症

10

20

30

40

50

、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム、閉塞型睡眠時無呼吸、関節炎、悪液質 / 食欲不振症、炎症、喘息、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、敗血症、肝炎、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、胃食道逆流症、下痢及び便秘、嚥下障害及び嚥下のその他の障害、胃不全麻痺、機能性腸管症候群、術後腸閉塞、消化不良、乗り物酔い、化学療法関連恶心及び嘔吐、閉経期ののぼせにおける自律神経調節、止血の調節、睡眠 / 不眠症並びに注意欠陥障害 (ADD)、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、自閉症及び自閉症スペクトラム障害 (ASD)、物質使用障害及び関連する行動中毒、摂食障害及び強迫性障害 (OCD)、精神病性障害、認知症性障害又はそれらの組合せからなる群から選択される精神神経障害からなる群から選択される。一実施形態では、医学的障害は、心疾患、心不整脈、心筋梗塞、心筋梗塞後の心臓性突然死、心不全、脳虚血、乳幼児突然死症候群 (SIDS)、血流状態障害、てんかんにおける心房細動又は突然死からなる群から選択される心臓関連障害である。一実施形態では、三叉神経の少なくとも 1 つの枝は、眼部神経又は眼窩下神経であり、ここで、身体の系は、三叉神経心臓反射であり、眼部神経又は眼窩下神経の刺激は、三叉神経心臓反射を調節又は活性化して、心臓関連障害を治療又は予防する。一実施形態では、身体の系は、迷走神経回路であり、ここで、三叉神経の少なくとも 1 つの枝の刺激は、迷走神経回路を調節して、心臓関連障害を治療する。一実施形態では、医学的障害は、疲労であり、ここで、身体の系は、青斑核又は網様体賦活系であり、三叉神経の少なくとも 1 つの枝の刺激は、青斑核を調節するか、又は網様体賦活系を調節して、疲労を治療する。一実施形態では、医学的障害は、肥満症並びに体重及び摂食と関連するその他の障害、炎症、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、閉経期ののぼせにおける自律神経調節、止血の調節及び睡眠 / 不眠症からなる群から選択され、ここで、身体の系は、迷走神経回路であり、三叉神経の少なくとも 1 つの枝の刺激が、迷走神経回路を調節して、前記医学的障害を治療する。10

【0026】

[0022] 一態様では、医学的障害の治療のための本明細書において別の場所で開示されるような集合体の使用が提供される。医学的障害は、心臓関連障害、疲労、耳鳴、肥満症、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム、閉塞型睡眠時無呼吸、関節炎、悪液質 / 食欲不振症、炎症、喘息、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、敗血症、肝炎、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、胃食道逆流症、下痢及び便秘、嚥下障害及び嚥下のその他の障害、胃不全麻痺、機能性腸管症候群、術後腸閉塞、消化不良、乗り物酔い、化学療法関連恶心及び嘔吐、閉経期ののぼせにおける自律神経調節、止血の調節、睡眠 / 不眠症並びに注意欠陥障害 (ADD)、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、自閉症及び自閉症スペクトラム障害 (ASD)、物質使用障害及び関連する行動中毒、摂食障害及び強迫性障害 (OCD)、精神病性障害、認知症性障害又はそれらの組合せからなる群から選択される精神神経障害からなる群から選択される。一実施形態では、医学的障害は、心疾患、心不整脈、心筋梗塞、心筋梗塞後の心臓性突然死、心不全、脳虚血、乳幼児突然死症候群 (SIDS)、血流状態障害、てんかんにおける心房細動又は突然死からなる群から選択される心臓関連障害である。一実施形態では、三叉神経の少なくとも 1 つの枝は、眼部神経又は眼窩下神経であり、ここで、身体の系は、三叉神経心臓反射であり、眼部神経又は眼窩下神経の刺激は、三叉神経心臓反射を調節又は活性化して、心臓関連障害を治療又は予防する。一実施形態では、身体の系は、迷走神経回路であり、ここで、三叉神経の少なくとも 1 つの枝の刺激が、迷走神経回路を調節して、心臓関連障害を治療する。一実施形態では、医学的障害は、疲労であり、ここで、身体の系は、青斑核又は網様体賦活系であり、三叉神経の少なくとも 1 つの枝の刺激が、青斑核を調節するか、又は網様体賦活系を調節して、疲労を治療する。一実施形態では、医学的障害は、肥満症並びに体重及び摂食と関連するその他の障害、炎症、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、閉経期ののぼせにおける自律神経調節、止血の調節及び睡眠 / 不眠症からなる群から選択され、ここで、身体の系は、迷走神経回路であり、三叉神経の少なくとも 1 つの枝の刺激は、迷走神経回路を調節して、前記医学的障害を治療する。一実施形態では、医学的障害は、認知症性障害であり、ここで、身体の系は、迷走神経回路又は三叉神経心臓反射であり、三叉神経の少なくとも 1 つの枝の刺激20

50

30

40

50

は、迷走神経回路又は三叉神経心臓反射を調節して、前記医学的障害を治療する。

【0027】

[0023] この概要は、単純化された形態での概念の選択を導入するために提供され、これは、詳細な説明において、以下でさらに記載される。概要は、特許請求される対象の重要な特徴又は必須の特徴を同定しようとするものではなく、特許請求される対象の範囲を制限するために使用されようとするものでもない。本発明の特徴、詳細、有用性及び利点のより広範囲に及ぶ説明が、添付の図面において示され、添付の特許請求の範囲において定義される、本発明の種々の実施形態の以下に記載された説明において提供される。

【0028】

[0024] 本開示内容は、その機構及び操作方法の両方について、添付の図面に関連して以下の説明を参考することによって理解され得る。 10

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1A】[0025]三叉神経のいくつかの枝（神経）の位置及び三叉神経の浅枝の主要な孔の位置を示す図である。

【図1B】[0025]三叉神経のいくつかの枝（神経）の位置及び三叉神経の浅枝の主要な孔の位置を示す図である。

【図1C】[0026]弧束の核の主要な求心性及び遠心性投射の図である。

【図1D】[0027]三叉神経及び迷走神経間の連絡を示す図である。

【図2】[0028]本開示内容の態様を使用して治療を受けており、局所血流の増大した脳領域を示している一組の成人から得た平均陽電子放射型断層撮影（PET）スキャニングデータを示す図である。 20

【図3】[0029]本開示内容の態様を使用して治療を受けており、局所血流の減少した脳領域を示している一組の成人から得た平均PETスキャニングデータを示す図である。

【図4A】[0030]本開示内容の態様に従って提供された、皮下電極集合体を含む三叉神経刺激のためのシステムの一実施形態を装着している対象を示す図である。

【図4B】[0031]多接点電極が示されている図4Aの皮下電極集合体である。

【図5】[0032]図4Aのシステムとともに使用され得る、皮下電極集合体の別の実施形態を表す図である。

【図6】[0033]図4Aのシステムとともに使用され得る、複数の神経枝の刺激のために構成された皮下電極集合体の別の実施形態を表す図である。 30

【図7】[0034]本開示内容の態様に従うシステムの耳及び別の実施形態を示す図である。

【図8】[0035]本開示内容の態様と一致したNセットの刺激パラメータの逐次使用の一実施形態を表す図である。

【図9】[0036]本開示内容の態様に従う患者に特異的な刺激パラメータを決定するためのシステムの一実施形態を表す図である。

【図10A】[0037]本開示内容の態様を使用する精神障害の治療研究の治療前及び治療後の4回の評価試験の結果の平均を示す表である。

【図10B】[0038]図10Aに示されたデータの棒グラフである。

【図10C】[0039]図10Aに示されたデータの変化を経時に示すグラフである。 40

【図11】[0040]眼窩上神経の皮膚刺激に曝露された対象の電流、電荷、電流密度及び電荷密度パラメータの一実施形態を要約する図である。

【図12】[0041]本開示内容の一態様に従う眼窩上及び眼窓下神経の皮膚刺激に対する患者の応答を示す図である。

【図13】[0042]本開示内容の一態様に従う三叉神経の皮膚刺激に対する患者の応答を示す図である。

【図14A】[0043]適応の可能性を軽減するためのプロトコールの一実施形態を示す図である。

【図14B】[0043]適応の可能性を軽減するためのプロトコールの一実施形態を示す図である。 50

【発明を実施するための形態】

【0030】

[0044] 本開示内容は、三叉神経の表在要素の刺激による種々の医学的障害の治療のために使用される方法、デバイス及びシステムに関する。医学的障害として、それだけには限らないが、精神神経障害、神経障害、心臓関連障害、疲労、耳鳴、肥満症、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム、閉塞型睡眠時無呼吸、関節炎、悪液質／食欲不振症、炎症、喘息、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、敗血症、肝炎、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、胃食道逆流症、下痢及び便秘、嚥下障害及び嚥下のその他の障害、胃不全麻痺、機能性腸管症候群、術後腸閉塞、消化不良、乗り物酔い、化学療法関連恶心及び嘔吐、閉経期のぼせにおける自律神経調節、止血の調節及び睡眠／不眠症を挙げることができる。例えば、本開示内容の態様は、三叉神経の表在要素を刺激して、青斑核を調節するか、又は網様体賦活系を調節することによる疲労の治療のために使用され得る。本開示内容はまた、三叉神経の表在要素を刺激して、迷走神経の活動を調節することによる、種々の医学的障害の治療のために使用される方法、デバイス及びシステムに関する。より詳しくは、顔の頭蓋外に位置する三叉神経の浅枝、すなわち、眼窓上、滑車上、眼窓下、耳介側頭、頬骨側頭、頬骨眼窓、頬骨顔面、鼻の及びオトガイ神経（まとめて表在三叉神経とも呼ばれる）の刺激の最小にしか侵襲性ではないシステム、デバイス及び方法が、本明細書において開示されている。sTNS（皮下三叉神経刺激）及びpTNS（経皮三叉神経刺激）による、精神神経障害、神経障害、心疾患及びその他の心臓関連障害並びに疲労を含めた種々の医学的障害を治療するための方法も提供される。表在三叉神経などの三叉神経の枝の治療的刺激のために構成されたシステム及びデバイス並びにその適用方法も記載されている。10

【0031】

[0045] 本明細書においてより詳細に記載されるように、三叉神経の末梢の枝が、1～300Hzの周波数で、50～500μsecのパルス持続時間で、一般に1から25mAの間の出力電流、又は本明細書において別の場所に開示される他のパラメータで注意深く刺激され、本発明者らの研究は、本明細書に開示される医学的障害の制御に関する脳構造の選択的活性化又は阻害を示した。したがって、安全な周波数、パルス持続時間及び電流での三叉神経の枝の測定された刺激を使用して、これらの医学的障害を治療することができる。20

【0032】

[0046] さらに、三叉神経の独特的な解剖学的形態並びに脳幹の重要な領域（脳橋及び髓質を含む）及び迷走神経と関係している神経系の他の構造とのその直接的及び間接的な連絡のために、迷走神経を調節して、それだけには限らないが、肥満症並びに体重及び摂食と関連する他の障害、炎症、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、閉経期のぼせにおける自律神経調節、止血の調節及び睡眠／不眠症を含めた種々の医学的障害を治療するための方法としての三叉神経の皮下又は経皮刺激の使用が可能となり得る。三叉神経は、迷走神経の背側運動核に投射しているので、迷走神経刺激装置を埋め込むことなく、また頸部迷走神経又はその枝を直接刺激することなく、三叉神経刺激を、脳中の迷走神経回路の刺激を送達するための安全な、非侵襲性の方法として使用できる。本明細書に記載される方法、システム及びデバイスは、最小にしか侵襲性ではない。30

【0033】

[0047] 本明細書に開示されるシステム、デバイス及び方法は、それだけには限らないが、精神神経障害、神経障害、心臓関連障害、疲労、肥満症、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム、閉塞型睡眠時無呼吸、関節炎、悪液質／食欲不振症、炎症、喘息、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、敗血症、肝炎、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、胃食道逆流症、下痢及び便秘、嚥下障害及び嚥下のその他の障害、胃不全麻痺、機能性腸管症候群、術後腸閉塞、消化不良、乗り物酔い、化学療法関連恶心及び嘔吐、閉経期のぼせにおける自律神経調節、止血の調節、睡眠／不眠症を含めた種々の医学的障害を治療するための、あまり侵襲性ではない形態の神経刺激を提供する。より詳しくは、皮下又は40

経皮（まとめて、埋め込み可能な）電極集合体及び三叉神経刺激のために構成された同じものを含むシステムが、本明細書において開示される。本明細書においてより詳細に記載されるように、電極は、脳内又は頸動脈又は頸静脈のような重要な構造近辺には配置されない。電極はまた、神経に直接的又は物理的には付着又は固定されず（例えば、縫合によつて）、それは、頭蓋内侵襲を必要とし、髄液漏出、感染、神経損傷及び／又は重度の疼痛を引き起こし得る。代わりに、皮下又は骨膜又は頭蓋骨膜（頭蓋の外表面を覆う膜）上の結合組織及び表皮の下（皮膚の最外層）に付着させることによって、三叉神経（又はその関連する枝（単数又は複数））に近接、隣接、接触しているか、又は遠位である、患者の顔面又は頭蓋の領域に又はその付近に、経皮又は皮下電極（又は電極集合体）が配置される（埋め込まれる）。神経は、所定の範囲内であり、患者の病歴、治療される障害又は刺激に対する個体の感受性などの因子によってさらに精密にされ得る操作パラメータで刺激される。本明細書に記載されるような電極集合体配置は、頭蓋内侵襲（すなわち、頭蓋下への移植）を必要とせず、そのため、髄液漏出及び感染のリスクを低減する。いくつかの実施形態では、電極集合体は、三叉神経の小さな枝を刺激するよう配置されるか、そうでなければ、構成され得る。すなわち、集合体は、脳及び神経の主枝からさらに離れて配置される。驚くべきことに、脳及び神経の主枝からさらに離れている集合体の配置は、神経の主枝への直接付着と同程度に有効であると考えられ、患者に安全性の増大を提供し得る。

10

【0034】

[0048] 一部の脳刺激法、例えば、葉全体レベルでのECT（電気痙攣療法）及び広い局所レベル（すなわち、背側前頭前野）でのrTMS（反復経頭蓋磁気刺激）は、皮質の大量の電流を生じさせ、脳をバルク導電体として治療することを目的としている。さらに、深部脳刺激は、一般に、極めて多数の細胞の放電につながる小さいが局所的な容量の刺激に基づいて予測される。本開示内容のシステム、デバイス及び方法は、あるとしても、最小の電流を脳に送り、代わりに、関連する神経解剖学的構造の活動を調節するよう、信号が脳中に送られる。いずれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、電気パルスが、三叉神経の皮膚の枝において信号を発生させ、電場は、一般に、皮膚組織に限定され、脳中には、あったとしても最小の漏出しかない。脳内で三叉神経経路を通って伝わるこれらの電気パルスは、神経細胞のシグナル伝達事象の変化のカスケードを始動させ、これは、添付の図面で同定されるニューロンの特定のネットワークの極めて限られた、正確な動員を含み、本明細書において特許請求される疾患を調節できる長期間持続する効果を達成する。神経解剖学的経路によって、三叉神経及び迷走神経及びさらなるネットワークの活動の標的化された調節が可能となる。したがって、本明細書において開示されるシステム、デバイス及び方法は、対象とする標的に信号を伝えるために脳の既存の基礎構造を利用する。この開示内容との関連で、最小の電流浸透とは、（1）大脳皮質でおよそ $0\text{ }\mu\text{C/cm}^2$ の電荷密度又は（2）大脳皮質で以下の閾値未満の、算出された、測定された、又はモデル化された電荷密度：錐体神経細胞及び軸索の活性化を引き起こさない可能性が高く、脳損傷を引き起こさない可能性が高い電流、電荷密度又は相あたりの電荷で、を意味する。いくつかの実施形態では、個々の患者の中枢神経系が、臨床上の利益が生じることを依然として可能にするより低いレベルの刺激に対して十分に感受性である場合には、より低い電荷密度が使用される場合もある。

20

30

40

【0035】

[0049] 以下の説明は、任意の当業者が本開示内容の対象を作製及び使用することを可能にするために提供される。しかし、開示された対象の一般原則は、（1）三叉神経刺激によって医学的障害を治療する方法、（2）三叉神経刺激のために構成されたシステム及び埋め込み可能な電極集合体並びに（3）このようなシステム及び電極集合体を使用して医学的障害を治療する方法を説明するために具体的に本明細書に定義されているので、種々の修飾は、当業者にとって容易に明らかであるままである。

【0036】

[0050] 開示内容の状況を提供するために、三叉神経及び迷走神経へのその連絡の簡単な

50

説明をここで提供する。図1A及び1Bを参照すると、三叉神経は最大の脳神経であり、脳幹及びその他の脳構造との広範囲に及ぶ連絡を有する。5番目（12のうち）の脳神経であり、脳神経V（CN V）と表されることも多い。三叉神経には、顔面にわたり、3つの主要な感覚枝があり、そのすべてが両側性であり、極めて接近しやすい。眼窩上神経又は眼部神経は、頻繁に、V₁部分（division）と呼ばれる。眼窩下枝又は上顎神経は、V₂部分（division）と呼ばれることが多い。下顎神経のオトガイ枝は、V₃部分（division）と呼ばれる。眼窩上神経は、前頭部、上眼瞼、鼻の前側部分及び眼の皮膚の疼痛、温度及び軽い触覚についての感覚情報を供給する。眼窩下枝は、下眼瞼、頬及び上唇の疼痛、温度及び軽い触覚感覚についての感覚情報を供給する。オトガイ枝は、顔面の下半分（例えば、顎及び舌）及び唇の皮膚の同様の感覚モダリティーを供給する。

10

【0037】

[0051] これらの枝は、図1A及び1Bで示されるように3つの孔を通って頭蓋を出る。眼窩上神経又は眼部神経は、鼻正中線からおよそ2.1～2.6cm（成人で）の孔1で出、眉の下に位置する眼窩隆起のすぐ上に位置する。眼窩下枝又は上顎神経は、鼻正中線からおよそ2.4～3.0cm（成人で）の孔2で出、オトガイ神経は、鼻正中線からおよそ2.0～2.3cm（成人で）の孔3で出る。頬骨顔面、頬骨眼窩、頬骨側頭及び耳介側頭を含めたその他の感覚枝は、その他の孔から生じる。

【0038】

[0052] 3つの主要な枝からの線維が一緒になって、三叉神経節（ガッサー神経節とも呼ばれる）を形成する。線維は、それから、脳橋からシナプスのレベルで、脳橋の主要な知覚核、Vの中脳核及びVの脊髄核及び路とともに脳幹中に上行する。疼痛線維は、Vの脊髄核及び路中に下行し、次いで、視床の後内側腹側核（VPM）へ上行し、次いで、大脳皮質に投射している。軽い触覚知覚線維は、大きな有髓度の高い線維であり、これは、視床の後外側腹側（VPL）核へ上行し、同様に、大脳皮質に投射している。求心性知覚線維は、三叉神経核から視床及び大脳皮質まで投射している。

20

【0039】

[0053] 三叉神経核は、核弧束又は弧束の核（NTS）、青斑核、大脳皮質及び迷走神経への相反性投射を有する。NTSは、迷走神経及び三叉神経から求心性線維を受け取る。図1Cから理解できるように、NTSは、複数の供給源からの入力を統合し、青斑核を含めた脳幹及び前脳中の構造に投射している。Ruffoli, R.らからの修飾された再現である図1Cは、弧束の核の主要な求心性及び遠心性投射の図である（Ruffoli, R.ら、The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation、J. Chem. Neuroanat. (2011)、doi:10.1016/j.jchemneu.2010.12.002）。NTSは、延髄につながり、血圧及び呼吸中枢を制御する。NTSは、迷走神経の背側運動核及び疑核副交感神経の傍神経節の神経細胞に投射しており、心臓活動に影響を及ぼす。疑核とのNTS連絡は、嚥下及び心拍数に関与している横紋筋の神経支配をもたらす。NTSはまた、内臓感覚を媒介する、脊髄の中脳水道周囲灰白質及び内臓性核に投射している。遠心性経路は、BNNTSに達し、それからそれらは扁桃体に中継される。NTSからの入力は、傍小脳脚核複合体及びVPMを介して大脳皮質に達する。（全般的に、Ruffoliら2011参照のこと）。さらに、脳中のその他の核、例えば、耳鳴に影響を及ぼす背側蝸牛神経核との連絡も有する。（SoleymaniらSurgical approaches to tinnitus treatment: A review and novel approaches、Surg Neurol Int 2011、2: 154.）

30

【0040】

[0054] 青斑核は、背側脳橋中の対をなす核構造であり、第四脳室底の真下に位置する。青斑核は、多数の脳幹、皮質下及び皮質構造への広範囲に及ぶ軸索投射を有し、網様体賦活系の重要な部分である。青斑核は、脳幹ノルアドレナリン作動性経路のコア部分であり、神経伝達物質ノルエピネフリンを産生する。ノルエピネフリンは、注意、覚醒、血圧及び心拍数調節、不安神経症及び気分において重要な役割を果たす。

40

【0041】

[0055] 図1Cに継続して関連して、図1Dを見てみると、三叉神経は、迷走神経につな

50

がっている。3つの三叉神経部分 (divisions) (V₁、V₂、V₃) からの求心性知覚線維は、そのガッサー神経節、シナプスに投射しており、次いで、三叉神経の主要な知覚核に投射している。次いで、知覚核からの軸索が、網様体の介在 (Intramedullary) 線維を介して、背側髓質中の迷走神経 (第10脳神経、脳神経X又はCN Xとも表される) の背側運動核に投射している。次いで、右及び左迷走神経核各々からの遠心性線維が、主要な迷走神経幹を形成する。したがって、根底にある解剖学的形態及び三叉神経核から迷走神経核への投射のために、三叉神経の末梢枝の刺激を利用して、迷走神経を活性化できる。これが、末梢三叉神経刺激からの迷走神経刺激をもたらす。迷走神経の三叉神経活性化は、最小にしか侵襲性ではない様式で実施できるので、三叉神経の末梢枝の活性化を介して迷走神経を活性化することは、直接的な迷走神経刺激を上回る利点を有し、これは、迷走神経と結合している外科的に埋め込み可能な電極及びパルス発生器を使用して現在実施されている。この三叉神経刺激を介した迷走神経の関与は、迷走神経又は副交感神経活動の増大から恩恵を受け得る本明細書に開示される医学的障害の治療に対して直接的な臨床応用性がある。いずれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、迷走神経を活性化するための三叉神経の刺激のための本明細書に開示されたシステム及び方法はまた、神経障害、精神障害、心臓疾患又はその他の医学的障害と関連性があり得、これでは、三叉神経及びその枝の刺激を介して迷走神経刺激が活性化又は提供される。したがって、三叉神経刺激は、迷走神経回路を開始、活性化又はその刺激を提供するための可能性ある方法である。

【0042】

[0056] 一態様では、本開示内容は、精神神経及び神経障害、心臓関連障害、疲労、耳鳴及びその他の医学的障害を含めた医学的障害を治療するための三叉神経刺激の適用を記載する。安全な周波数、パルス持続時間及び振幅で、顔面、耳又は頭皮の三叉神経の末梢枝及び皮膚枝の刺激を適用し、刺激することができる。このような治療及び予防は、望ましくない副作用又はその作用における特異性の欠如を有することが多い現在使用されている薬理学的アプローチを上回って有利である。

【0043】

[0057] 別の態様では、開示内容は、迷走神経を刺激して、精神神経及び神経障害、心臓関連障害、疲労、耳鳴、肥満症並びに体重及び摂食と関連するその他の障害、炎症、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、閉経期のぼせにおける自律神経調節、止血の調節並びに睡眠/不眠症及び睡眠の搅乱を含めた医学的障害を治療するための方法としての三叉神経刺激の適用を説明する。三叉神経は、迷走神経の背側運動核に投射しているので、迷走神経刺激装置を埋め込むことなく、頸部迷走神経又はその枝を直接刺激することなく、迷走神経回路の刺激を送達するための安全な、最小にしか侵襲性ではない方法として三叉神経刺激を使用できる。

【0044】

精神及び精神神経障害

[0058] 三叉神経の独特的な解剖学的形態、脳幹の重要な領域、感覚処理、注意、情動、認知及び自律神経機能と関係している視床、扁桃体、島、前帯状及びその他の皮質及び皮質下領域との直接的及び間接的な連絡のために、刺激が望ましいものであり得る種々の精神神経状態の外部刺激の使用が可能となり得る。

【0045】

[0059] 本開示内容は、三叉神経の表在要素の刺激 (「TNS」) による、気分 (鬱病など)、不安神経症 (外傷後ストレス障害など) 及び精神病性障害 (例えば、統合失調症) 及び認知及び行動障害並びに注意欠陥障害 (ADD)、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、自閉症及び自閉症スペクトラム障害 (ASD)、物質使用障害及び関連する行動中毒、摂食障害、精神病性障害及び強迫性障害 (OCD) (まとめて、精神神経障害) を含めた気分、不安神経症、外傷後ストレス障害、精神神経障害の治療のために使用される方法、デバイス及びシステムに関する。より詳しくは、顔の頭蓋外に位置する三叉神経の浅枝、すなわち、眼窩上、滑車上、眼窩下、耳介側頭、頬骨側頭、頬骨眼窩、頬骨顔面、滑車下、鼻の及びオトガイ神経 (まとめて、表在三叉神経とも呼ばれる) の刺激の皮下又は経皮方法が本明細

10

20

30

40

50

書に開示される。sTNS(皮下三叉神経刺激)及びpTNS(経皮三叉神経刺激)による、それだけには限らないが、注意欠陥障害(ADD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、自閉症及び自閉症スペクトラム障害(ASD)、物質使用障害及び関連する行動中毒、摂食障害、及び強迫性障害(OCD)を含めた、気分及びその他の精神神経障害の治療のための方法も提供される。表在三叉神経などの三叉神経又はその枝の治療的刺激のために構成されたシステム及びデバイス及びその適用方法も記載される。

【0046】

[0060] いざれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、特定の実施形態では、三叉神経及び青斑核、視床、扁桃体、前帯状及び上記のようなその他の中枢神経系構造間の連絡は、気分(鬱病など)、不安神経症(外傷後ストレス障害など)、精神病(統合失調症など)及びその他の認知及び行動障害を含めた精神神経障害における三叉神経の可能性ある役割と関連性があり得る。したがって、三叉神経の皮下及び/又は経皮刺激は、これらの精神神経障害の治療において効果的であり得る。

【0047】

[0061] 図2及び3のPETスキャンデータは、精神神経障害、すなわち、鬱病及び不安障害、例えば、PTSDの治療のためのヒトにおけるTNSの使用を支持する。以下でより詳細に論じられるように、PETスキャンは、活動が増大した(図3)及び活動が低下した(図3)脳のセクションを示す。例えば、活動の増大は、ACCを含めた内側前頭前野において見られる(パネル(a)及び(b)において有色(より暗い)ピクセルによって示される、図2参照のこと)。背側前頭前野の活動の増大も、図2、パネルc中に、像の下部右側中の大きな有色(より暗い)領域として示されている。活動の増大はまた、図2中、パネルb中に、像の下部左側の小さい領域として示されるように、眼窩前頭皮質においても見られる。三叉神経刺激によって影響を受けるとわかっている、これら及びその他の脳構造の活動の調節は、鬱病及び不安障害、例えば、PTSD及び本明細書において別の場所で開示されるその他の医学的障害の症状の改善に役立つ。

【0048】

[0062] 本開示内容の態様に従って治療された2人の成人から得られたPETスキャンデータ(図2及び3参照のこと)によって示されるように、本開示内容の態様に従って、その他の医学的障害も治療され得る。図2は、パネル(a)及び(b)において有色(より暗い)ピクセルによって示されている、ACCを含めた内側前頭前野における活動の増大を示す。上前頭回における活動の増大は、パネル(c)及び(d)において、脳の上部(上の)面で見られるが、外側前頭皮質における活動の増大は、パネル(c)において、像の下部右側部分において最も明確に見られる、図3は、パネル(a)において、像の上部左側の有色の(より暗い)領域として、パネル(b)において、上部右側の有色の(より暗い)領域として、パネル(c)において、有色の(より暗い)ピクセルの上部の2つの領域として、パネル(d)において、脳の頂部近くの有色の(より暗い)領域として、見られる、上頭頂葉皮質における活動の低下を示す。皮質における活動の低下は、TNSの抗てんかん薬効果と一致する。側頭-後頭皮質は、パネル(c)において、最大の有色の(より暗い)領域として、パネル(d)において、3つの有色領域の中央として見られる。三叉神経刺激によって影響を受けるとわかっているこれら及びその他の脳構造における活動の調節は、注意欠陥障害(ADD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、自閉症及び自閉症スペクトラム障害(ASD)、物質使用障害及び関連する行動中毒、摂食障害、精神病性障害及び強迫性障害(OCD)の症状の改善に役立つ。

【0049】

注意欠陥障害(ADD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、自閉症及び自閉症スペクトラム障害(ASD)

[0063] いざれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、神経画像処理研究によって、若年期に生じることが多い、病態生理学におけるいくつかの脳領域における機能障害及びこれらの障害の治療反応が暗示された。American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical

10

20

30

40

50

Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association、第4版、2000年)によって定義されるように、注意欠陥／多動性障害(ADHD)は、不注意、多動及び衝動性における症状を特徴とするが、ADD(現在公式にはADHD／不注意タイプ)の診断は、多動及び衝動性特徴を欠く。ADD及びADHDでは、これまでの研究によって、前帯状皮質(ACC)及び頭頂葉皮質を含めた複数の領域において異常が見出されている(例えば、Makrisら、2010、J Atten Disord 13(4):407-13; Dickstein SGら 2006 J Child Psychol Psychiatry.47(10):1051-62)。American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association、第4版、2000年)によって定義されるように、自閉症(自閉症性障害とも呼ばれる)は、相互の社会的相互作用スキル、コミュニケーションスキルなどの領域の発達における広汎性の欠陥又は常同行動、関心及び活動の存在を特徴とする。ASDは、ほとんどの特徴が存在するが、言語発達の遅延がないアスペルガー症候群などの関連する診断を含む。自閉症及びASDに関係している領域として、ACC、前頭皮質、側頭皮質及び頭頂葉皮質が含まれる。(例えば、Hall GB、Szechtman H、Nahmias C. 2003. Am J Psychiatry.160(8):1439-41; McAlonan GMら 2005. Brain. 128(Pt 2):268-76; Cherkasova MV、Hechtman L. 2009. Can J Psychiatry. 54(10):651-64; Konrad Kら 2006. Biol Psychiatry. 59(7):643-51。)

【0050】

[0064] 三叉神経刺激を用いる局所活性化を、2人の成人において陽電子放射型断層撮影(PET)スキャニングを使用して調べた。図2は、TNSに対する急激な曝露後に現れる血流増大の領域を示す:曝露及び非曝露という出来事間で統計的に有意な相違がある領域が示されている。TNSを用いる局所活性化において有意な増大を示した領域には、内側前頭前野(ACCを含む)、上前頭回、外側前頭皮質及び中側頭回が含まれる。図3は、同一条件下で血流減少がある領域を示す;有意な局所阻害が、上頭頂葉皮質側頭-後頭皮質において見出された。三叉神経刺激によって影響を受けるとわかっているこれら及び他の脳構造における活動の調節は、ADD、ADHD、自閉症及びASDの認知及び行動症状の改善に役立ち得る。

【0051】

物質使用障害及び関連する行動中毒

[0065] 物質乱用及び依存(例えば、アルコール、コカイン、マリファナ、タバコなどの)の障害は、American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association、第4版、2000年)によって定義されるように、拳動の不適応パターンの障害として定義され、物質に対する抵抗性、使用中断時の離脱、物質の使用を低減又は制御できること及び物質の使用のために重要な社会的、職業的又は娛樂的活動を断念することなどの判定基準を含む。行動中毒(例えば、インターネット中毒、セックス中毒、病的ギャンブル)は、化学物質に集中している拳動の不適応パターンのものと同様の臨床的特徴を共有するが、物質の消費よりも問題拳動に関与する。いずれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、神経画像処理研究によって、病態生理学におけるいくつかの脳領域、特に、前帯状皮質(ACC)、前頭皮質及び頭頂葉皮質における機能障害及びこれらの障害の治療反応が暗示された(Goldstein RZ及びVolkow ND. 2011. Neuropsychopharmacology. 36(1):366-7; Vollstadt-Klein Sら、2010. Alcohol Clin Exp Res. 34(5):771-6; 2010年11月16日にオンラインで公開されたFineberg NAら、2010. Neuropsychopharmacology. 35(3):591-604; Dannon PNら 2011. Brain Imaging Behav. 5(1):45-51)。上記のように、PETスキャンデータは、TNSの曝露に伴う局所脳活動の急激な変化を示し、これらの領域には、物質使用障害及び行動中毒に関係している領域が含まれる。三叉神経刺激によって影響を受けるとわかっている、これら及び他の脳構造における活動の調節は、物質使用及び行動中毒障害の認知及び行動症状の改善に役立ち得る。

10

20

30

40

50

【0052】

摂食障害

[0066] 摂食障害は、American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association、第4版、2000年)によって定義されるように、神経性食欲不振症、神経性過食症及び摂食と関連しているその他の障害(例えば、過食症)などの病気を含み；すべてにおいて、主に、認識される身体イメージ、食物の消費及び／又はエネルギーの消費(例えば、過度の運動)と関連している、摂食行動の障害が問題の中心であり；これらの行動は、異常な体重及び栄養不良又は代謝異常の命に関わる可能性のある状態につながり得る。いざれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、神経画像処理研究によって、これらの障害において、ACC及び前頭前野を含めたいくつかの脳領域並びに迷走神経による脳への異常な求心性入力が暗示された (Joos Aら、2010 Psychiatry Res. 182 (2) : 146-51; Miyakeら、2010. Psychiatry Res. 181 (3) : 183-92; Faris PLら、2006 J Affect Disord. 92 (1) :79-90.)。上記のように、PETスキャンデータは、TNSの曝露に伴う局所脳活動の急激な変化を示し、これらの領域には、摂食障害に関係している領域が含まれる。三叉神経刺激によって影響を受けるとわかっている、これら及びその他の脳構造における活動の調節は、摂食障害の症状の改善に役立ち得る。

10

【0053】

強迫性障害

20

[0067] 強迫性障害(OCD)は、American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association、第4版、2000年)によって定義されるように、強迫的な、黙想的な考え(例えば、汚れ又は微生物での汚染の恐れ)及び強迫観念にとらわれた行動(例えば、儀式化された手洗い)の存在を特徴とする。いざれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、神経画像処理研究によって、これらの障害において、ACC、尾状核、線条体、前頭前野及び頭頂葉皮質を含めたいくつかの脳領域が暗示された(例えば、Huyser Cら、2010. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 49 (12) :1238-48; Matsumoto Rら、2010. Psychiatry Clin Neurosci. 64 (5) :541-7)。上記のように、PETスキャンデータは、TNSの曝露に伴う局所脳活動の急激な変化を示し、これらの領域には、OCDに関係している領域の一部が含まれる。三叉神経刺激によって影響を受けるとわかっている、これら及びその他の脳構造における活動の調節は、OCDの症状の改善に役立ち得る。

30

【0054】

[0068] 驚くべきことに、本発明者らのデータは、TNSが、心拍数及び心臓機能、迷走神経の制御下の生理学的尺度に影響を及ぼすことを示す。(Popら、Epilepsy & Behavior 2011及び図13)。したがって、三叉神経刺激は、迷走神経系の副交感神経経路を含めた自律神経系の最小にしか侵襲性ではない調節及びそれへのアクセスを提供する。いざれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、TNSの臨床効果の一部は、迷走神経系の三叉神経調節によって媒介される可能性があり、TNSのその他の臨床効果は、迷走神経回路の調節とは無関係であり、さらに別のものは、直接的な三叉神経効果及び迷走神経系によって媒介される間接的な効果の組合せを反映し得る。例えば、TNSの抗てんかん効果に関しては、本発明者らのヒトPETデータは、発作開始、伝播及び阻害と関連している皮質領域における活動の低下を示し、これは既知の迷走神経入力とは無関係である(図2及び3)。また、TNSは、効果の迅速な発生によって明らかのように、迷走神経シナプスとは無関係の直接的な機序によって新皮質神経細胞の発火を阻害するということを示す、前臨床動物モデルから得たデータもある(Fanselowら、Abstract 2.220、Annual Meeting of the American Epilepsy Society、San Antonio、TX 2010)。驚くべきことに、TNSに対する臨床反応は、迷走神経とは無関係に三叉神経効果から直接的に、又は迷走神経及びその回路によって媒介されて、また迷走神経及びその回路と組み合わせて、生じ

40

50

得る。さらに、三叉神経は、迷走神経の背側運動核に投射しているので、迷走神経刺激装置を埋め込むことなく、また頸部迷走神経又はその枝を直接刺激することなく、三叉神経刺激を、迷走神経回路へ刺激を送達するための安全な、非侵襲性の方法として使用できる。三叉神経による迷走神経回路の刺激は、発作活動を低下させる。本明細書において別の場所に記載されるように、本発明者らのデータは、三叉神経の急性刺激による心拍数の4%の低下を実証する（例えば、三叉神経刺激による迷走神経の調節は、三叉神経 - 心臓反射を活性化する）。さらに、三叉神経は、迷走神経の背側運動核に投射しているので、迷走神経刺激装置を埋め込むことなく、また頸部迷走神経又はその枝を直接刺激することなく、迷走神経刺激を送達するための安全な、最小にしか侵襲性ではない方法として三叉神経刺激を使用できる。

10

【0055】

統合失調症を含めた精神病性障害

[0069] いざれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、統合失調症などの精神病性の病気の原因（単数又は複数）は、依然として十分に理解されていないが、神経画像処理研究から得られた知見は、幻覚、妄想、現実検討の障害及び整理されてない思考過程などの症状の発生における特定の脳領域を暗示する。側頭 - 頭頂葉皮質、両側性前頭前野領域及び前帯状皮質などの領域が、精神病と関連付けられている（例えば、Fusar-Poli Pら、*Neuroanatomy of vulnerability to psychosis: a voxel-based meta-analysis*. Neurosci Biobehav Rev. 2011. 35 (5) : 1175-85）。本発明者らのPETスキャン研究から得られたデータ（上記）は、TNSの曝露に伴う局所脳活動の急激な変化を示し、これらの領域には、統合失調症及びその他の精神病性障害に関係している領域が含まれる。三叉神経刺激によって影響を受けるとわかっている、これら及びその他の脳構造における活動の調節は、統合失調症及びその他の精神病性障害の症状の改善に役立ち得、本明細書に開示されるシステム、デバイス及び方法に従って治療され得る。

20

【0056】

アルツハイマー病を含めた認知症性障害

[0070] 認知症性障害は、認知障害、特に、記憶及び行動に関する問題を特徴とし、アルツハイマー病、血管性（Vacular）認知症及び前頭側頭型認知症などの特定の病気を含む。これらの障害では、複数の皮質及び皮質下構造が、攪乱されている場合がある。これらの構造の多くにおける活動は、青斑核からの入力によって調節され得る（例えば、Samuels ER、Szabadi E. *Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part II: physiological and pharmacological manipulations and pathological alterations of locus coeruleus activity in humans*. Curr Neuropharmacol. 2008 Sep; 6 (3) :254-85）。いざれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、三叉神経系の回路網は、青斑核に信号を送ることができ、その結果、青斑核のTNSによって駆動される調節がこれらの障害に影響を与える。さらに、迷走神経の刺激が、アルツハイマー病の症状を治療するために使用されている（例えば、Merrill CAら、*Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: Additional follow-up results of a pilot study through 1 year*. J Clin Psychiatry. 2006. 67 (8) : 1171-8）。これら及びその他の脳構造における活動の調節を使用して、本明細書に開示されるシステム、デバイス及び方法に従って、本明細書に開示されるような医学的障害を治療できる。

30

【0057】

心疾患及びその他の心臓関連障害

[0071] 三叉神経 - 心臓反射（trigeminal-cardiac）又は三叉神経 - 心臓反射（trigemino-cardiac）（TCR）は、脳血流を増大し、脳が低酸素に曝されるか、又は血流が減少した場合に神経保護を提供するよう機能する中枢神経系反射である。この反射の誇張された形が、三叉神経の枝の牽引又は操作の結果として、神経外科的、眼又は洞手技の際に起こる場合がある。これらの条件下では、心拍数、心臓ブロックの相当な低下又は完全心停止が報告されている（全般的に、Schallerら、*J Neurosurgical Anesthesiology*、2009; 21 :

40

50

187-95 参照のこと)。

【0058】

[0072] 従来、 T C R は、命を脅かす又は重度の不整脈の状況で心拍数を低下させるための臨床上の利益のために使用されてきた。例えば、医師は、上室性頻脈の際に眼球圧迫の適用によって心拍数を遅くするために T C R を利用してきた。この原始的な、制御不良な技術は、心拍数の過度の低下などの有害事象を伴うことがあり、不整脈のための改善された薬物療法の出現で、この技術はもはやあまり使用されない。

【0059】

[0073] T C R の結果として、反射性徐脈、低血圧症及び場合により心停止が、眼科的及び神経外科的手技の際に引き起こされた合併症として長年の間に報告されている。これらの有害事象は、 T C R の刺激から制御されない、非特異的な方法で生じる。特定の周波数、パルス持続時間及び電流出力を使用して三叉神経の末梢枝を刺激することによって、 T C R を、制御された方法で活性化(又は利用)し、脳及び心臓の保護並びにこれらの臓器の活動の調節を含めた治療結果を提供することができる。

【0060】

[0074] 三叉神経の独特的な解剖学的形態並びに脳幹の重要な領域(脳橋及び髓質を含む)及び迷走神経及び/又は T C R と関係している神経系のその他の構造とのその直接的及び間接的な連絡のために、 T C R を活性化して、それだけには限らないが、心不整脈、不整脈及び心筋梗塞後の心臓性突然死、心不全、 S I D S 、脳虚血、血流状態障害、心房細動を予防及び/又は治療すること並びにてんかんにおける突然死のリスクを低下することを含めた心臓関連障害を予防及び/又は治療するための方法として、 T N S の皮下及び/又は経皮刺激を使用することが可能となる。さらに、三叉神経は、迷走神経の背側運動核に投射しているので、迷走神経刺激装置を埋め込むことなく、また頸部迷走神経又はその枝を直接刺激することなく、迷走神経の刺激を送達するための安全な、最小にしか侵襲性ではない方法として三叉神経刺激を使用できる。

【0061】

[0075] 図 1 D に戻り、図 1 C を参照すると、 T C R は、三叉神経の部分(division)、網様体の介在線維及び迷走神経の運動核を含めた迷走神経核間の連絡の結果である。迷走神経からの投射は、心臓を神経支配する。この経路の刺激及び反射弓は、心拍数の選択的低下を引き起こし得る。3つの三叉神経の部分(divisions)(V₁、V₂、V₃)からの求心性知覚線維は、そのガッサー神経節、シナプスに投射しており、次いで、三叉神経の主要な知覚核に投射している。次いで、知覚核からの軸策が、網様体の介在(Internuclear)線維を介して、背側髓質中の迷走神経(脳神経 X)の背側運動核に投射している。次いで、右及び左迷走神経核各々からの遠心性線維が、主要な迷走神経幹を形成する。次いで、迷走神経の頸部部分からの枝が、左側及び右側心臓神経(上方及び下方枝の両方)を形成する。これらの枝が、心臓を神経支配し、左側迷走神経は、主に房室結節(AV結節)に投射しており、右側迷走神経は、洞房結節(SA結節)に投射している。迷走神経は、これらの枝によって、ストレス及び虚血に応じて、心拍数を低下させ、伝導を修飾し、心筋を安定化するよう作用する。 T C R 反射は、保護的である。早い心不整脈(頻脈性不整脈)から心臓を保護することによって、また低酸素の状況で脳血流を増大させることによって、虚血の存在下で心拍数を低下させる。いずれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、三叉神経の、特に、眼部、眼窩上、滑車上又は眼窩下枝による刺激は、安全に実施して、 T C R を調節し、心臓疾患及び関連する心臓障害を予防及び/又は治療できる。皮膚的三叉神経刺激による、さまざまなパラメータを使用する、この反射弓の適切な、制御された活性化を使用して、心拍数を低下させること、心拍数可変性を低下させること及び頻脈性不整脈を予防又は治療すること及び心臓性突然死を予防することによって心臓を保護できる。適切に適用された場合には、三叉神経刺激によるこの反射弓の利用はまた、酸素を保存すること並びに虚血及び発作の副作用を低減することによって脳も保護できる。 T C R の測定された活性化によって恩恵を受ける状態として、心不全、 S I D S 、上室性及び心室性頻脈、急性心筋梗塞、血流状態障害、てんかんにおける心臓性突然死及び

10

20

30

40

50

突然死の心房細動予防並びに神経保護が挙げられる。

【0062】

[0076] 結果として、TCRの根底にある解剖学的形態及び三叉神経核から迷走神経核への投射のために、三叉神経の末梢枝の刺激を利用して、迷走神経を活性化できる。これは、末梢三叉神経刺激からの迷走神経刺激をもたらす。迷走神経の三叉神経活性化は、最小にしか侵襲性ではなく実施できるので、三叉神経の末梢枝の活性化によって迷走神経を活性化することは、外科的に埋め込み可能な電極及び迷走神経と結合しているパルス発生器を使用して現在実施されている直接迷走神経刺激を上回る驚くべき利点を有する。三叉神経刺激による迷走神経のこの関与は、迷走神経又は副交感神経活動の増大から恩恵を受け得る心臓関連障害（及び本明細書において開示されるようなその他の障害）の予防及び/又は治療及び/又は予防に直接臨床適用される。いずれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、TCRを活性化するための三叉神経の刺激のための本明細書において開示されたシステムはまた、迷走神経刺激が、三叉神経及びその枝の刺激によって活性化又は保護されるその他の神経学的、精神医学的、心臓又はその他の障害にも関連性があり得る。TCRは、三叉神経の刺激による迷走神経活性化を反映し、三叉神経刺激は、迷走神経刺激を開始、活性化及び提供するための可能性ある方法である。

10

【0063】

[0077] 顔面、耳又は頭皮の三叉神経の末梢枝及び皮膚枝並びに迷走神経の刺激を適用して、安全な周波数、パルス持続時間及び振幅で刺激することができる。例えば、救急車、救急処置室、集中治療室又はその他の状況において、TCR（又は眼部神経刺激の状況における同類の眼球-心臓反射）を活性化するために、外部デバイスを適用してもよい。制御された刺激は、TCRを活性化して、急性心筋梗塞及び心不全において心拍数及び心拍数可変性を安全に低下させ、心不整脈を予防及び/又は治療し、損傷及び虚血から心臓及び脳を保護し、心疾患、SIDS及びてんかんからの突然死のリスクを低下させ、心調律を安定化させるのに役立ち、心臓性突然死を予防し、血流状態障害及び心房細動を治療できる。このような治療を使用して、心疾患における死亡率を低下させることができる。このような治療及び予防は、望ましくない副作用又はその作用における特異性の欠如を有することが多い現在使用される薬理学的アプローチを上回って有利である。脳幹における三叉神経経路連絡によって迷走神経回路を末梢性に、両側性に刺激する能力は、迷走神経の片側刺激では得られない、強力な作用の可能性を提供する。

20

【0064】

[0078] 一態様では、本開示内容は、三叉神経心臓反射（TCR）を活性化して、心不整脈を予防及び治療し、不整脈及び心筋梗塞後の心臓性突然死を予防し、心不全を治療し、脳虚血を治療し、血流状態障害及び心房細動を治療し、てんかん及びSIDSにおける突然死のリスクを低下させる方法としての三叉神経刺激の適用を記載する。さらに、三叉神経は、迷走神経の背側運動核に投射しているので、迷走神経刺激装置を埋め込むことなく、また頸部迷走神経又はその枝を直接刺激することなく、迷走神経回路の刺激を送達するための安全な、最小にしか侵襲性ではない方法として三叉神経刺激を使用できる。

30

【0065】

心不全

40

[0079] 心不全は、心室性機能の低下に応じた心拍数の増大を特徴とする。心拍数の増大は、損傷を受けた、機能障害のある心筋でのエネルギー需要の増大をもたらす。さらに、圧受容器反射の抑制によって測定されるような、心臓の異常な副交感神経制御があり、これは、不整脈につながることがあり、死亡率の増大と関連している（De Ferrariら 2010 Schwartzら、Heart Rhythm 2009; 6: S76-S81）。迷走神経の頸部部分と結合している埋め込み可能な電極を使用する迷走神経刺激は、動物及びヒトにおいて、心拍数を低下させ、左心室性機能を改善する（Schwartzら 2009; Annegersら、Epilepsia 2000; 41 :549-53）。慢性心不全のラットモデルでは、心拍数及び予後に対するその効果を調べるために迷走神経刺激が評価された（Annegersら、2000）。このモデルを使用して、心拍数の10~15%の低下が、心不全からの生存の相当な改善と関連していた（Annegersら、2000）

50

。迷走神経刺激を受けたラットは、未処理ラット間の 50 % の死亡率に対して、わずか 14 % の死亡率を有していた、死亡率の 73 % の相対低下 (Annegersら、2000)。心不全のための迷走神経刺激のパイロットヒト研究は、見込みがあり、迷走神経刺激の多施設治験から得られた予備データは、迷走神経刺激によって、心拍数が、1 分あたり 5 ~ 10 ビート低下した場合に、心臓機能の改善 (左心室収縮容積及び駆出率によって測定されるよう) を示す (De Ferrariら 2010、Schwartzら、2009)。

【 0 0 6 6 】

心筋梗塞及び心臓性突然死

[0080] 圧反射感受性によって測定される迷走神経活動は、心筋梗塞後に大幅に低下し、損なわれる (Schwartzら、2009)。結果として、重度の命を脅かす不整脈に対する保護が低減し、突然死のリスクが増大する。心筋梗塞の直後、交感神経活動の急激な上昇があり、心拍数の増大及び心筋に対するストレスの増大をもたらす (Schwartzら、2009)。対立しない交感神経活動は、梗塞の悪化及び致死的不整脈の傾向をもたらし得る。心臓虚血及び突然死のイヌモデルでは、埋め込まれた迷走神経刺激が、致死的不整脈 (例えば、心室細動) のリスクを大幅に低減した (Schwartzら、2009)。心筋虚血の誘導後に迷走神経刺激で治療されたイヌは、わずか 12 % でしか心室細動を起こさなかったのに対し、迷走神経刺激を受けなかったイヌでは、92 % であった。

10

【 0 0 6 7 】

[0081] 急性心筋梗塞の状況では、三叉神経刺激は、迷走神経活動を増大し、心拍数を低減し、心臓に対する交感神経活動の望ましくない効果を相殺する新規方法を表す。パラメティック、救急処置室及び集中治療室スタッフは、外部電極を使用して三叉神経刺激を適用して、三叉神経 - 心臓反射の制御された関与によって心拍数を低下させ、過度の交感神経活動から心臓を保護できる。これは、心筋梗塞後の予後を改善し、心臓性突然死及び致死的不整脈のリスクを低減し得る (Schwartzら、2009)。

20

【 0 0 6 8 】

てんかんにおける突然死

[0082] てんかんにおける突然の予期しない死亡 (SUDEP) は、てんかんを有する人々における主要な死亡原因であり、てんかんと関連する死亡率の 20 ~ 30 % を占める。てんかんにおける突然の予期しない死亡は、一般に、「死後の検査が死亡の原因を示さない、てんかんを有する個体における、発作のエビデンスを伴うか、伴わない、突然の、予期しない、証明された、又は証明されていない、非外傷性、溺死でない死亡」として定義される (Li Mら、Circulation 2004; 109: 120-124)。SUDEP の機序は、完全には理解されていないが、2つの原因が提案されている：窒息 / 低酸素及び致死的不整脈が、心臓の混乱した迷走神経媒介性自律神経制御と関連していた。迷走神経刺激が、刺激の 2 年後の SUDEP のリスクを低下させ得るというエビデンスがある、さらなる調査を必要とする知見 (Li Mら、2004)。しかし、迷走神経刺激の現在の市販の形態は、頸部において迷走神経の頸部幹を刺激するために外科的移植を必要とするので、三叉神経刺激は、副交感神経自律神経機能を改善し、心拍数可変性を低減し、脳及び心臓を保護するための新規の、あまり侵襲性ではない方法に相当する。したがって、三叉神経刺激を利用して、心臓の迷走神経媒介性自律神経制御の程度を改善でき、てんかんにおける突然死の予防に役立ち得る。さらに、TCR は、脳の保護的反射であり、これは、低酸素の際に脳を保護し、てんかんの突然死のリスクがある患者では、それを利用することで、低酸素がよく起こり得る場合には、発作の間及びその後に、脳及び心臓機能を保護できる。

30

【 0 0 6 9 】

心房細動

[0083] 一部の関連する心臓関連状態は、認識されず、未治療のままであると、心房細動、虚血性脳卒中の認識されたリスク因子である心調律攪乱の発症などの重篤な損傷につながり得る発症事象を特徴とする。この系の一実施形態では、心房細動を発生するリスクにある個体が、TNS 系を自己適用し、活性化して、TCR を関与させるよう指示され得る。別の実施形態では、閉ループデバイスに関して、以下により詳細に記載されるように、

40

50

検出要素は、患者の状態の変化を検出し（例えば、心電図モニターは、潜在的に危険な心調律の発生を検出する）、三叉神経刺激を自動的に開始できる。

【0070】

血流状態障害

[0084] T C R の神経保護効果のために、三叉神経刺激の使用は、脳への血流の障害が、これらの状態の進行を引き起こす、及び／又は悪化させ得る状態も含み得る（まとめて、「血流状態の障害」）。例えば、認知症の多数の形態（例えば、アルツハイマー病、血管性認知症、前頭側頭認知症）は、脳への血流の障害と関連しており、脳への血液の送達を増強し得る介入は、臨床上有用であり得る。同様に、多発性硬化症、ピック病、睡眠時無呼吸によって生じた一過性低酸素症又は脳の感染症（例えば、ライム病、HIV/AIDS）などの脳のその他の状態も、血流の障害によって悪化し得、T C R の神経保護作用によって改善され得、したがって、T N S から利益を受け得る過程を有し得る。

10

【0071】

その他の医学的状態及び障害

[0085] 特定の脳神経、三叉神経の刺激は、大鬱病性障害を有するか、又はてんかんを有する患者において疲労の症状を低減するとわかっている。迷走神経の活動を調節するための三叉神経の刺激は、その他の医学的障害も治療するとわかった。疲労及びその他の医学的障害のための、この非薬理学的治療は、覚醒剤又はこれらの状態を治療するために従来使用されるその他の医薬によって提起される副作用（その他の医薬との相互作用及び中毒のリスクを含めた）を低減又は最小化しながら、医学的状態からの障害に対処することによって、疲労又はその他の医学的障害を有する個体によって経験される身体障害を低減できる。

20

【0072】

[0086] 三叉神経の独特的解剖学的形態並びに脳幹の重要な領域（脳橋及び髓質を含む）及び迷走神経と関係している神経系のその他の構造とのその直接的及び間接的な連絡のために、迷走神経又は迷走神経回路を調節して、驚くべきことに、それだけには限らないが、てんかん、発作関連障害、急性脳損傷、慢性脳損傷、慢性日常性頭痛、片頭痛、片頭痛及び頭痛と関連する障害及び運動障害などの神経障害並びに鬱病、気分障害、認知障害、行動障害及び不安障害及び本明細書において別の場所で開示されるようなその他のものなどの精神神経障害、肥満症並びに体重及び摂食と関連するその他の障害、炎症、呼吸の調節の障害、胃腸機能の障害、閉経期ののぼせにおける自律神経調節、止血の調節及び睡眠／不眠症を含めた種々の医学的障害を治療するための方法として、T N S の皮膚的刺激を使用することが可能となり得る。三叉神経は、迷走神経の背側運動核に投射しているので、迷走神経刺激装置を埋め込むことなく、また頸部迷走神経又はその枝を直接刺激することなく、迷走神経回路の刺激を送達するための安全な、最小にしか侵襲性ではない方法として三叉神経刺激を使用できる。

30

【0073】

[0087]

疲労

[0088] 別の態様では、本開示内容は、三叉神経の表在要素を刺激（「TNS」）して、青斑核を調節又は網様体賦活系を調節することによる、疲労の治療のために使用される方法、デバイス及びシステムに関する。

40

【0074】

[0089] いざれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、T N S が疲労に対抗し得る作用機序として、それだけには限らないが、（a）神経伝達物質ノルエピネフリンの産生及び調節に関与している青斑核、脳中枢の活動に対する影響、（b）意識、覚醒、覚醒状態及び注意のレベルの調節に関与している網様体賦活系（RAS）、脳システムの活動に対する影響並びに（c）脳及び複数の内臓及び以下に詳述されるような身体の系（例えば、免疫）間のシグナル伝達を可能にする迷走神経の活動に対する影響が挙げられる。

【0075】

50

耳鳴

[0090] 耳鳴は、「耳鳴り (ringing in the ears)」と呼ばれることがある、人が対応する外部音の不在下で、音を聞く経験をしている状態である。耳鳴は、よく起こることであり、55歳を超える集団の20%に影響を及ぼす。聴覚系への損傷と関連していることが多く、異常に大きな音に対する曝露、耳感染、耳中の異物、体液の排出を妨げる（又は誘導する）鼻アレルギー、一部の医薬の副作用として、加齢の一部として、又は先天性難聴の一部としてを含め、多くの状況で起こり得る。いずれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、三叉神経の刺激は、耳鳴の症状を治療できる可能性がある。

【0076】

[0091] 蝸牛神経核は、聴覚に関与している主要な脳幹構造である。対を成す蝸牛神経核は、右側及び左側髓質の背側及び外側部分に位置する。蝸牛神経核は、2つの主要な領域、背側蝸牛神経核 (DCN) 及び腹側蝸牛神経核 (VCN) に分けられる。蝸牛神経核は、耳、具体的には、蝸牛からその入力を受け取る蝸牛神経から聴覚性（聴覚）入力を受け取る。蝸牛神経核からの線維は、外側毛帯、下丘、内側 (medical) 膝状体を含めた中枢性聴覚性経路に、最後に、一次聴覚野に投射している。

10

【0077】

[0092] 蝸牛神経核は、蝸牛（聴覚）神経及び顔面からの体性感覚情報を提供する三叉神経を含めたその他の経路両方からの入力を受け取る。外耳道の前側部分上に位置する三叉神経の線維があり、これら及びその他の三叉神経の枝からの入力は、聞き手が音の供給源を特定するのを補助するために役立ち得る。三叉神経入力は、2つの蝸牛神経核の反応を調節するよう働き、聴覚性入力（音）に対する蝸牛神経核の反応を阻害又は増大し得る (Shoreら、「Dorsal cochlear nucleus responses to somatosensory stimulation are enhanced after noise-induced hearing loss」Eur J Neurosci 2008; 27:155-168)。

20

【0078】

[0093] 蝸牛神経が損傷を受けると、蝸牛神経核（特に、DCN）は、三叉神経入力に対する感受性の増強及び蝸牛神経核の阻害の増大を示す (Shoreら 2008)。この感受性の増強は、耳鳴の病理発生において役割を果たしている可能性がある (Shoreら 2008)。

【0079】

[0094] いずれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、三叉神経の刺激は、蝸牛神経核への三叉神経入力を調節することによって耳鳴の低減をもたらし得る。蝸牛は、三叉神経の入力に対して高められた感受性を示すので、三叉神経の刺激を実施して、損傷後の蝸牛神経核の三叉神経の増強された阻害を低減又は調節できるか、あるいは、蝸牛神経損傷後の蝸牛神経核の三叉神経の活性化を増大又は調節できる。

30

【0080】

[0095] いくつかの実施形態では、三叉神経刺激は、前側耳道上に位置する耳介枝の刺激によって、又は耳介側頭、頬骨側頭、オトガイ、眼窩下又は眼窩上枝を含めた皮膚枝を、これらの枝の皮膚（又は経皮）刺激を介して刺激することによって送達され得る。いくつかの実施形態では、周波数は、0.1~40mAの振幅で、1~5000Hzの範囲であり得る。いくつかの実施形態では、周波数は、0.1~40mAの振幅で、1~10000Hzの範囲であり得る。TNSは、患者が、リアルタイムで聴覚学者に、患者の耳鳴りを最良に軽減する刺激パラメータ（周波数、パルス幅、負荷サイクルなど）に関する情報を提供することを可能にし得るフィードバック制御ループを用いて背側蝸牛神経核（又はその他の関連構造）を鎮めるために使用できる。さらに、セルフチューニング制御アルゴリズムは、耳鳴り周波数スペクトルの適応効果及び変化を軽減するよう刺激パラメータを調節できる。

40

【0081】

肥満症並びに体重及び摂食と関連するその他の障害並びに関連する状態

[0096] いずれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、TNSを使用して、迷走神経活動を調節して、肥満症を治療できる。迷走神経活動を調節することによって同様に治療され得る肥満症と関連している状態として、糖尿病（肥満症において悪化する）、メタ

50

ボリックシンドローム（肥満症において悪化する）、脂質異常症（肥満症において悪化する）、閉塞型睡眠時無呼吸（肥満症において、気道を閉塞し得る過度の軟組織によって引き起こされる）、関節炎（関節に対する体重負荷と関係している変形性関節症及び過剰の体重が、関節破壊を加速するリウマチ関節炎の両方）及び悪液質／食欲不振症（癌から生じるか、又は精神障害から生じる）が挙げられる。以下の学術論文は、迷走神経活動を調節することによる肥満症に対する効果を示す研究を含み得る。例えば、Val-Laillet Dら、Slower eating rate is independent to gastric emptying in obese minipigs、Physiol Behav.、2010 Nov 2; 101(4): 462-8、Epub 2010 Aug 5. ; Tome Dら、Protein, amino acids, vagus nerve signaling, and the brain、Am J Clin Nutr.、2009 Sep; 90(3): 838S-843S、Epub 2009 Jul 29. ; Krai JGら、Vagal nerve function in obesity: therapeutic implications、World J Surg.、2009 Oct; 33(10): 1995-2006. ; Green MAら、An association between eating disorder behaviors and autonomic dysfunction in a nonclinical population. A pilot study、Appetite.、2009 Aug; 53(1): 139-42、Epub 2009 May 13. ; Song CKら、Anterograd e transneuronal viral tract tracing reveals central sensory circuits from white adipose tissue、Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.、2009 Mar; 296(3): R501-11、Epub 2008 Dec 24. ; Acampa Mら、Sympathetic overactivity and plasma leptin levels in Rett syndrome、Neurosci Lett.、2008 Feb 13; 432(1): 69-72、Epub 2007 Dec 23. ; Kapica Mら、Obestatin stimulates the secretion of pancreatic juice enzymes through a vagal pathway in anaesthetized rats - preliminary results、J Physiol Pharmacol.、2007 Aug; 58 Suppl 3: 123-30；迷走神経活動を調節することによる悪液質／食欲不振症に対する効果を示す研究を含み得る以下の学術論文：Suneja Mら、Hormonal regulation of energy-protein homeostasis in hemodialysis patients: an anorexigenic profile that may predispose to adverse cardiovascular outcomes、Am J Physiol Endocrinol Metab.、2011 Jan; 300(1): E55-64、Epub 2010 Oct 19; Laviano Aら、Neural control of the anorexia-cachexia syndrome、Am J Physiol Endocrinol Metab.、2008 Nov; 295(5): E1000-8、Epub 2008 Aug 19; Plata-Salaman CR、Central nervous system mechanisms contributing to the cachexia-anorexia syndrome、Nutrition.、2000 Oct; 16(10): 1009-12を参照のこと。

【0082】

炎症過程

[0097] いずれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、TNSを使用して、迷走神

50

経活動を調節し、身体において炎症過程を治療できる。迷走神経活動を調節することによって同様に治療され得るこれらの炎症過程と関連している状態として、喘息、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、敗血症及び肝炎が挙げられる。以下の学術論文は、迷走神経活動を調節することによる、炎症過程及び炎症が役割を果たすその他の状態に対する効果を示す研究を含み得る：炎症過程：Minutoli Lら、Melanocortin 4 receptor stimulation decreases pancreatitis severity in rats by activation of the cholinergic antiinflammatory pathway、Crit Care Med、2011 May；39(5)：1089-96.；Lehrer Pら、Voluntarily produced increases in heart rate variability modulate autonomic effects of endotoxin induced systemic inflammation: an exploratory study、Appl Psychophysiol Biofeedback、2010 Dec；35(4)：303-15；Ottani Aら、Melanocortins counteract inflammatory and apoptotic responses to prolonged myocardial ischemia/reperfusion through a vagus nerve-mediated mechanism、Eur J Pharmacol、2010 Jul 10；637(1-3)：124-30、Epub 2010 Apr 10；Thayer JF、Vagal tone and the inflammatory reflex、Cleve Clin J Med、2009 Apr；76 Suppl 2:S23-6；Haensel Aら、The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases、Psychoneuroendocrinology、2008 Nov；33(10)：1305-12、Epub 2008 Sep 25；Thayer JF及びSternberg EM、Neural aspects of immunomodulation: focus on the vague nerve、Behav Immun、2010 Nov；24(8)：1223-8、Epub 2010 Jul 30；Balbo S Lら、Fat storage is partially dependent on vagal activity and insulin secretion of hypothalamic obese rat、Endocrine、2007 Apr；31(2)：142-8；Pavlov VAら、Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway、Brain Behav Immun、2009 Jan；23(1)：41-5、Epub 2008 Jun 27；Kox Mら、Increased vagal tone accounts for the observed immune paralysis in patients with traumatic brain injury、Neurology、2008 Feb 5；70(6)：480-5；Marsland ALら、Stimulated production of proinflammatory cytokines covaries inversely with heart rate variability、Psychosom Med、2007 Nov；69(8)：709-16、Epub 2007 Oct 17；asthma：Li HF及びYu J.、Airway chemosensitive receptors in vagus nerve perform neuro-immune interaction for lung-brain communication、Adv Exp Med Biol、2009；648：421-6.；炎症性腸疾患：50

Meregnani Jら、Anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in a rat model of inflammatory bowel disease、*Auton Neurosci*、2011 Feb 24; 160(1-2): 82-9、Epub 2010 Nov 11; Van Der Zanden EPら、The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation、*Neurogastroenterol Motil*、2009 Jan; 21(1): 6-17. ; アトピー性皮膚炎 Boettger MKら、Increased vagal modulation in atopic dermatitis.、*J Dermatol Sci*、2009 Jan; 53(1): 55-9、Epub 2008 Sep 13. ; 敗血症: Huston JMら、Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces serum high mobility group box 1 levels and improves survival in murine sepsis、*Crit Care Med*、2007 Dec; 35(12): 2762-8. ; 肝炎: Hiramoto Tら、The hepatic vagus nerve attenuates Fas-induced apoptosis in the mouse liver via alpha7 nicotinic acetylcholine receptor、*Gastroenterology*、2008 Jun; 134(7): 2122-31、Epub 2008 Mar 8.)

10

20

【0083】

呼吸の調節の障害

[0098] いずれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、TNSを使用して、迷走神経活動を調節し、呼吸の調節の障害を治療できる。以下のリンクは、迷走神経活動を調節することによる、呼吸の調節の障害に対する効果を示す研究を含み得る学術論文を提供する: Tadjalli Aら、Identification of a novel form of noradrenergic-dependent respiratory motor plasticity triggered by vagal feedback、*J Neurosci*、2010 Dec 15; 30(50): 16886-95)。

30

【0084】

胃腸機能の障害

[0099] いずれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、TNSを使用して、迷走神経活動を調節し、胃腸機能の障害を治療できる。これらの障害は、胃食道逆流症、下痢及び便秘、胃腸痛症候群(「機能性腸管症候群」)、術後腸閉塞、消化不良、乗り物酔い及び化学療法関連恶心及び嘔吐を含み得る。以下の学術論文は、迷走神経活動を調節することによる、胃腸機能の障害に対する効果を示す研究を含み得る: 胃食道逆流症: Niedringhaus Mら、「Dorsal motor nucleus of the vagus: a site for evoking simultaneous changes in crural diaphragm activity, lower esophageal sphincter pressure, and fundus tone」、*Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*、(2008) 294(1): R121-31; 下痢及び便秘; 嘔下障害及び嚥下のその他の障害(例えば、卒中又は外傷性脳損傷(TBI)後): Bansal Vら、「Stimulating the central nervous system to prevent intestinal dysfunction after traumatic brain injury」、*J. Trauma*、(2010) 68(5): 1059-64; 胃不全麻痺: Hasler WL. 「Methods of gastric electrical stimulation and pacing: a review of their benefits and me

40

50

chanisms of action in gastroparesis and obesity」、*Neurogastroenterol Motil.* (2009) 21(3) : 229 - 43 ; 胃腸痛症候群(「機能性腸管症候群」) ; 術後腸閉塞 : Lubbers Tら、「Controlling postoperative ileus by vagal activation」*World J Gastroenterol* (2010) 16(14) : 1683 - 87 ; The FOら、「Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates postoperative ileus in mice」*Gastroenterology* (2007) 133(4) : 1219 - 28 ; 消化不良 : Hjelland IEら、「Breathing exercises with vagal biofeedback may benefit patients with functional dyspepsia」*Scand J Gastroenterol* (2007) 42(9) : 1054 - 62 ; 乗り物酔い : Percie du Sert Nら、「Telemetry in a motion-sickness model implicates the abdominal vagus in motion-induced gastric dysrhythmia」、*Exp Physiol.* (2010) 95(7) : 768 - 73 ; 化学療法関連恶心及び嘔吐 : Urayama Yら、「Electrical and chemical stimulation of the nucleus raphe magnus inhibits induction of retching by afferent vagal fibers」、*Auton Neurosci.* (2010) 152(1-2) : 35 - 40 ; Ray APら、「Receptor-selective agonists induce emesis and Fos expression in the brain and enteric nervous system of the least shrew (*Cryptotis parva*)」、*Pharmacol Biochem Behav.* (2009) 94(1) : 211 - 18 ; Wang JJら、「Electro-acupuncture of Tsusanli and Shangchuhsu regulates gastric activity possibly through mediation of the vagus-solitary complex」、*Hepatogastroenterology* (2007) 54(78) : 1862 - 67。

【0085】

閉経期ののぼせの自律神経不安定

[00100] いずれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、TNSを使用して、迷走神経活動を調節し、閉経期ののぼせにおける自律神経不安定を治療できる。以下の学術論文は、迷走神経活動を調節することによる、閉経期ののぼせの自律神経不安定に対する効果を示す研究を含み得る : Thurston RCら、「Hot flashes and cardiac vagal control: a link to cardiovascular risk?」*Menopause* (2010) 17(3) : 456 - 61。

【0086】

止血(血液凝固)の調節

[00101] いずれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、TNSを使用して、迷走神経活動を調節し、止血(血液凝固)を調節できる。以下の学術論文は、迷走神経活動を調節することによる、止血に対する効果を示す研究を含み得る : Czura CJら、「Vagus nerve stimulation regulates hemostasis in swine」*Shock* (2010) 33(6) : 608 - 13 ; Kraemer Mら、「The influence of vasovagal response on the coagulation system」、*Clin A* 50

ution Res. (2010) 20(2):105-11.

【0087】

不眠症及び睡眠の搅乱

[00102] 睡眠搅乱は、睡眠時無呼吸、甲状腺機能亢進症、鬱病及び原発性不眠症を含めたさまざまな条件で起こり得る。三叉神経の刺激は、覚醒/睡眠周期及び覚醒と関連している脳システムに対するその影響によって睡眠搅乱を治療できる可能性がある。いずれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、三叉神経から弧束の核(NTS)への投射は、信号をNTSに、次いで、例えば、傍小脳脚核を介して、睡眠及び覚醒状態の調節に関与しているその他の脳領域に、視床下部、扁桃体、島、外側前頭前野及び関連するその他の領域に伝える(A. Jean. Arch Int Physiol Biochim Biophys. 1991 99: A3-52; T.R. Henry Neurology 2002 59 (6 Suppl 4):S3-14; R. Ruffoliら、J Chem Neuroanat、印刷中)。青斑核(LC)、神経伝達物質ノルエピネフリンの脳の主要な供給源へ、網様体賦活系(RAS)へのその他の投射も、睡眠/覚醒調節において役割を果たし得る。10

【0088】

[00103] 不眠症に対するTNSの有益な効果の確認実験データとして、TNSの臨床試験に参加した、大鬱病の10人の成人の簡易抑鬱症状尺度(Quick Inventory of Depressive Symptomatology)(www.ids-qids.org)の不眠症項目のスコアを調べた。この十分に確立された評価尺度で、第1の3つの質問は、(a)入眠障害(すなわち、寝つきの遅れ)、(b)夜行性不眠症(夜の間の覚醒)及び(c)早朝不眠症(意図するよりも早い覚醒及び睡眠に戻れないこと)を評価する。これら3つの項目に対する応答を要約すると、ゼロ(症状なし)から6(3種類の不眠症症状すべてにわたる最大の搅乱)の範囲の、これらの対象における不眠症の重症度の指標が得られる。この8週間の試験の過程にわたって、この不眠症重症度の尺度は、2.5(1.8標準偏差)~1.2(1.0標準偏差)の平均低下した、統計的有意性を達成した50%を上回る低下(両側の対応のあるt検定p<0.05)。20

【0089】

神経障害

[00104] 神経解剖学的経路によって、てんかん及びその他の神経学的状態及び障害(例えば、青斑核、前帯状、島皮質)に関与している領域における活動の標的化された調節が可能となる。したがって、本明細書に開示されたシステム、デバイス及び方法は、対象とする標的に信号を伝えるために脳の既存の基礎構造を利用する。例としての状態及び障害として、昏睡及び植物状態、頭痛及び片頭痛、それだけには限らないが、振戦、単収縮及び攀縮、ジストニアなどの筋肉の緊張の不随意性増大並びにジスキネジア及び舞蹈病、遅発性及びその他のジスキネジアなどの複雑な運動を含めた運動障害が挙げられる。30

【0090】

[00105] 本開示内容の態様に従う皮膚電極を使用する、方法、システム及びデバイスの特定の実施形態の考察のために、三叉神経の浅枝の皮下又は経皮刺激のために使用できるシステム及びデバイスの種々の実施形態並びにそれらを使用する方法を示す、図4~7を参照する。

【0091】

[00106] 本開示内容の一態様によれば、三叉神経刺激(「TNS」)を使用して医学的障害を治療する方法が提供される。いくつかの実施形態では、三叉神経の表在枝を刺激することによって医学的障害を治療する方法は、顔面中の三叉神経の3つの対をなす孔又は表在枝うち少なくとも1つに対して隣接して、近接して、又は遠位に電極を埋め込むこと(図1A及び1B)、神経刺激装置を使用して特定の操作パラメータで固定時間電極を刺激することとを含む。電極集合体を標的神経枝に近接して、隣接して、接触して、又は遠位に配置するために、電極集合体が、骨膜又は頭蓋骨膜の上かつ表皮の下に位置する皮下組織又は結合組織に付着又はそうでなければ固定されるので、電極集合体配置は、頭蓋内侵襲(すなわち、頭蓋骨の下への移植)を必要としない。いくつかの実施形態では、電極集合体は、三叉神経の小さな枝を刺激するよう構成され得る。驚くべきことに、脳及び神経4050

の主枝からさらに離れた集合体の配置が、神経の主枝への直接付着又はその他の接触と同程度に有効であると考えられ、患者に安全性の増大を提供し得る。本明細書に記載された方法の操作／工程は、示された順序で、別の適した順序で実施されてもよく、及び／又は1以上の操作が同時に実施されてもよいことを理解すべきである。さらに、いくつかの実施形態では、方法は、本明細書において別の場所に示され／記載されたものよりも多いか、又は少ない操作／工程を含む場合もある。

【0092】

[00107] 一実施形態では、三叉神経の片側刺激又は両側刺激が、右及び／又は左側に单一又は別個の電極を配置することによって達成され得るので、埋め込まれた電極は、眼窩又は眼部神経の孔に隣接して配置される（図1A、孔1）。一実施形態では、電極集合体は、片側刺激のために構成される。一実施形態では、電極集合体は、両側刺激のために構成される。いくつかの実施形態では、異なる脳構造の機能は、左右で同一ではない場合があるので、両側刺激は、片側刺激と同様又はより良好な有効性を提供し得る。両側刺激で生じる相互作用もあり得る。図4Aは、前頭部の軟部組織中に2つの別個の電極20が埋め込まれており、1つが眼部神経の孔に対応する各眉の上にある患者10の例を示す。代替実施形態では、埋め込まれた／埋め込み可能な電極（単数又は複数）は、眼窓下孔（眼窓下神経）（図1A、孔2）又はオトガイ孔（オトガイ神経）（図1B、孔3）に隣接して、又は近接して置かれてもよい。その他の実施形態では、電極は、滑車上神経、滑車下神経、頬骨側頭、頬骨顔面、頬骨眼窓、鼻の、及び／又は耳介側頭神経及び／又はそれらのそれぞれの孔に隣接して、近接して、又は接触して配置してもよい。さらにその他の実施形態では、刺激は、三叉神経の1つの表在孔付近に片側性に適用され得る。三叉神経の片側性刺激又は両側性刺激は、刺激を三叉神経の1つの表在孔付近に片側性に適用するために、单一又は別個の電極を、顔面の右及び／又は左側に配置することによって達成できる。その他の実施形態では、疲労及びその他の医学的障害を治療する方法は、顔面中の複数の表在孔上に電極を埋め込むことと、異なる三叉神経を同時に、又は非同期的に刺激することとを含む。その他の実施形態では、神経と付着することなく、刺激が三叉神経の枝の皮膚領域において起こり得る。

【0093】

[00108] 一実施形態では、電極は、三叉神経の意図される枝（単数又は複数）に近接して配置されるよう、経皮的に、すなわち、皮膚の表面を通って浸透し得、パルス発生器は身体の外部に残存する。この実施形態（経皮TNS又はpTNS）では、システムのいくつかの要素が、皮膚の組織中に埋め込まれるが、その他の要素は埋め込まれない。

【0094】

[00109] 一実施形態では、図4A～7から理解できるように、TNSによる医学的障害の治療のためのシステム200は、電極集合体20、電気ケーブル又はワイヤ40及び神経刺激装置又はパルス発生器30を含む。

【0095】

[00110] パルス発生器は、任意の種類の適当な刺激、信号発生デバイスであってよい。いくつかの実施形態では、パルス発生器30は、誘導、無線周波数（RF）又はその他の電磁結合によって、身体の外側からデータ及び／又は電力を受け取るために電子回路を含み得る。いくつかの実施形態では、電子回路は、RFデータ及び／又は電力を受け取り、送信するための誘導コイルと、刺激パラメータをデコードし、記憶し、刺激パルスを発生するための集積回路（IC）チップと、電子回路機能を完成するために必要なさらなる別個の電子部品、例えば、コンデンサ（単数又は複数）、レジスタ（単数又は複数）、トランジスタ（単数又は複数）、コイル（単数又は複数）などを含む。

【0096】

[00111] その他の実施形態では、神経刺激装置30は、データ、刺激及び制御パラメータのセット（単数又は複数）を記憶するためのプログラム可能なメモリーを含み得る。中でも、メモリーは、刺激及び制御パラメータが、各個体にとって、安全で有効であり、最小の不快感しか伴わない設定に調整されることを可能にし得る。特定のパラメータは、種

10

20

30

40

50

々の医学的障害に治療上の利点を提供し得る。例えば、一部の患者は、断続的な刺激に対して好都合に応答し得、その他は、その症状を治療するために連続刺激を必要とし得る。

【0097】

[00112] いくつかの実施形態では、神経刺激装置30は、電源及び／又は電力貯蔵デバイスを含み得る。システムに電力を提供するための可能性のある選択肢として、それだけには限らないが、例えば、RFリンクによって神経刺激装置30と連結された外部電源、エネルギーを発生又は保存する任意の適した手段を利用する内蔵型電源（例えば、一次バッテリー、リチウムイオンバッテリーなどの再補充可能又は再充電可能バッテリー、電解コンデンサ、超コンデンサ、動力発電機など）並びに内蔵型電源が、再補充可能又は再充電可能である場合には、電源（例えば、RFリンク、光リンク、熱リンク、誘導リンク又は他のエネルギー結合リンク）を再補充又は再充電する手段が挙げられる。

10

【0098】

[00113] いくつかの実施形態では、神経刺激装置30は、独立に動作する。他の実施形態では、神経刺激装置30は、他の埋め込まれたデバイス（単数又は複数）又は患者の身体の外部の他の埋め込まれたデバイス（単数又は複数）と協調して動作する。例えば、神経刺激装置は、他の埋め込まれた神経刺激装置、他の埋め込まれたデバイス及び／又は患者の身体の外部のデバイス、例えば、RFリンク、超音波リンク、熱リンク、光リンクなどと連絡し得る。具体的に言えば、神経刺激装置は、コマンド及び／又はデータを神経刺激装置に送信でき、神経刺激装置からコマンド及び／又はデータを受け取ることができる場合もある外部リモートコントロール（例えば、患者及び／又は医師プログラマー）と連絡し得る。

20

【0099】

[00114] 一実施形態では、電気ケーブル又はワイヤ40は、パルス発生器30と電極集合体20間の物理的及び電気的リンクを提供するよう構成される。他の実施形態では、パルス発生器30及び電極集合体20は、ワイヤレスで連絡している（すなわち、ワイヤ40は使用されない）。システム200及び／又は電極集合体20はキットの一部であり得る。いくつかの実施形態では、キットはまた、本明細書において開示される方法に従って、種々の医学的障害を治療するための使用説明書を含み得る。いくつかの実施形態では、キットはまた、刺激パラメータ及びシステム立体配置の適切な調整を達成するために、刺激の臨床効果をモニタリングするための使用説明書も含み得る。使用説明書は、任意の読み取り可能な形式で、又はウェブサイトのリンクとして提供され得る。

30

【0100】

[00115] いくつかの実施形態では、システムは、調節デバイスを含み得る。調節デバイスは、神経刺激装置30と結合されるよう構成され、いくつかの実施形態では、およそ1～2.5mA未満の出力電流とバランスのとれた最大電荷を管理し、脳への電流浸透を最小化し、患者の耐容性を増大するよう構成される。調節デバイスは、電極の表面積、配置及び配向、電極が、頭蓋の付近又は隣接して刺激しているか、又は頭蓋から離れて刺激しているかどうか（ここで、電流範囲はより高いもの又はより低いものであり得る）に応じて、0.25～5.0mA、0～10mA、0～15mAの範囲に内部でプログラムされ得る。

40

【0101】

[00116] いくつかの実施形態では、システムは、閉ループ設計を利用でき、閉ループデバイス又は感知デバイスを含み得る。このようなシステムでは、閉ループデバイスは、刺激電極又はさらなるセットの電極、留置カテーテル又は皮膚性もしくは埋め込み可能な生理学的モニターを含み得る。デバイスは、心拍数、パルスオキシメトリ、脳血流、収縮期、拡張期血圧又は平均動脈圧、経頭蓋ドプラ、心臓パラメータ（駆出率、肺圧、心房圧又は心室圧）、心拍数可変性（時間、周波数又は非線形もしくは心拍数可変性の他の尺度を使用して）、潜在的に危険な状態を知らせることができる分子の存在（例えば、血流中のトロピニン、救急車、救急処置室及び／又は集中治療室において治療され得るような心臓筋肉組織の損傷を示し得るバイオマーカー）又は所望の臨床効果（例えば、炎症性サ

50

イトカインのレベル)の達成又はそれだけには限らないが、ファジー制御器、L Q G制御器及び人工神経回路網(ANN)を含めた神経刺激装置のセルフチューニング適応フィードバック制御を提供するその他の生理学的パラメータを検出するよう構成され得る。適応学習制御器は、刺激設定に対する特定の患者又は同様の患者のこれまでの応答から学ぶことができ、これは、治療されている状態を軽減するのに役立った。いくつかの実施形態では、この定性的及び/又は定量的フィードバックは、自動的に又は別の方法で刺激パラメータを閉ループ様式で調整し、刺激の臨床効果を最適化するようシステムによって使用され得る。

【0102】

[00117] 一実施形態では、図4A～4Bに示されるように、電極集合体20はまた、両側性眼窩上電極とも呼ばれる。電極集合体20は、電気ケーブル40によって、埋め込まれた/埋め込み可能な神経刺激装置と接続可能である。あるいは、電極は、外部神経刺激装置とワイヤレスで接続可能であり得、患者に埋め込まれたコイルと外部の神経刺激装置中のコイル間の誘導結合によって皮膚を越えてエネルギーを移動させる。さらなる代替法として、電極集合体20は、経皮的に配置され得るが、神経刺激装置は外部に位置づけられ、電気ケーブル40は、埋め込まれた電極を外部神経刺激装置と接続する。

10

【0103】

[00118] 一実施形態では、図4Bに示されるように、電極集合体20は、本明細書に記載された眼部神経及びその他の神経の両側性同時刺激及び非同期性刺激のために構成された電極20a、20bを含み得る。電極集合体20の電極20a、20bは、患者の右前頭部などの患者の顔面の第1の領域中の移植のために構成された接点112a、112bの第1の対及び患者の左前頭部などの患者の顔面の第2の領域中の移植のために構成された接点112c、112dの第2の対を含む。他の実施形態では、患者の顔面の第1及び第2の領域は、顔面の同一側、例えば、右側又は左側である場合もあるが、異なる位置、例えば、右前頭部又は右上側顔面領域、右頬領域又は中心顔面領域又は右下側顔面領域又は口/顎領域であり得る。電極集合体20はまた、個々の電極接点を分離するよう構成された絶縁領域116又は複数の絶縁領域116を含み得る。接点の第1の対は、第1の上部接点112a及び第1の下部接点112bを含み、接点の第2の対は、第2の上部接点112c及び第2の下部接点112dを含む。電極集合体20は、刺激パルスを神経に両側性に送達する4つの電極を含む。図4Bでは、電極集合体20が、電気的接点の対(112a/b、112c/d)のみとともに示されているが、他の実施形態では、集合体20a及び20bの各々上に、より多い又はより少ない数の接点があり得る。

20

【0104】

[00119] 図5は、システム200において使用され得る電極集合体20の別の実施形態を示す。図5は、本開示内容に従って提供される、電極集合体20が埋め込まれている患者10の一例を示す。一実施形態では、図5に示されるように、電極集合体は、鼻正中線のおよそ2.1～2.6cm外側の眼窩隆起上に位置する眼窩上孔に隣接して配置される2つの埋め込まれた電極20a、20bを含み得る。図5に示されるように、電極20a、20bの上端13a、13bは、神経刺激装置(図4A参照のこと)からの電気的刺激を伝達するために、電極20がリード(図4A参照のこと)と接続する場所を示す。神経刺激装置自体は、胸部など、皮膚下の種々の位置に配置されてもよく、それらと接続するためにリードが患者の皮膚下に配置される。

30

【0105】

[00120] 図4A～5に示される実施形態など、いくつかの実施形態では、以下の例示的設定:およそ1～150Hzの間の周波数、およそ1～25mAの間の電流、およそ50～250マイクロ秒のパルス持続時間、最大50%の負荷サイクルで、1日あたり少なくとも1時間、電気的神経刺激装置を使用して神経刺激が提供され得る。疲労の治療のためのいくつかの実施形態では、以下の例示的設定:周波数120Hz、電流最大25mA、250マイクロ秒のパルス持続時間(パルス幅)、30秒オン/30秒オフの負荷サイクルで、1日あたり少なくとも8時間、電気的神経刺激装置を使用して神経刺激が提供され

40

50

得る。いくつかの実施形態では、電流振幅は、電極（単数又は複数）の大きさ、インピーダンス、抵抗又は立体配置に応じて、7 mA未満又は6 mA未満である。いくつかの実施形態では、電流振幅は、約2.5 mAから約5 mAの間である。さらに別の実施形態では、出力電流は、電極の大きさ、抵抗又はインピーダンスに応じて、正確な電流、例えば、5 mAに、7 mAの固定電流の最大までに制限され得る。別の実施形態では、出力電流は、10 mA又は7 mA又は5 mAを超えない範囲に制限される。患者の快適さ及び低消費電力のために、これらの範囲の下端の刺激パラメータが使用され得るが、これは、刺激パラメータの範囲にわたって異なり得る臨床効果の違いとバランスがとられ得る。その他の実施形態では、異なる値の操作パラメータが使用され得る。代替実施形態では、単一の外部電極が使用され得る。患者の快適さ及び低消費電力のために、これらの範囲の下端の刺激パラメータが好ましいものであり得る。その他の実施形態では、異なる値の操作パラメータが使用され得るが、値は、刺激パラメータの範囲にわたって異なり得る臨床効果の違いとバランスがとられる。代替実施形態では、1つ又は複数の接点を有する単一の埋め込まれた電極が使用され得る。

【0106】

[00121] 図6は、システム200において使用され得る電極集合体20のさらに別の実施形態を表す。いくつかの実施形態では、図6に示されるように、電極集合体20は、複数の接点112及び複数の絶縁領域116を有する多接点電極20cを含み得る。図6の電極集合体は、眼窩上神経及び眼窩下神経の両方を片側性に刺激するよう構成されている。その他の実施形態では、電極集合体は、複数の接点及び複数の絶縁領域を含み得る複数の多接点電極を含み得る。種々の実施形態では、電極集合体の配列又はレイアウトは、単一接点又は一連の又は複数の伝導接点及び絶縁空間を有する直線電極、又は同様に、表面（単数又は複数）上に1つ又は複数の伝導領域（単数又は複数）及び絶縁領域（単数又は複数）の可能性を有する、平らな、「リボン」又は「ストリップ」電極であり得る。当業者ならば、その他の関連配列も本開示内容の範囲内にあると考慮されるということは認識されよう。

【0107】

[00122] 図6から理解できるように、一実施形態では、電極集合体は、片側性に埋め込まれ得る。電極集合体はまた、2種以上の神経を刺激するよう構成され得る。例えば、図6に示されるように、電極集合体は、顔面中の複数の表在孔に、その付近に、又はその上に配置されるよう構成され、異なる三叉神経（例えば、眼窩上神経及び眼窩下神経）を同時に又は非同期的に刺激する。

【0108】

[00123] 当業者ならば、電極集合体20の上記の実施形態の種々の適応及び修飾が、本開示内容の範囲及び趣旨内にあることを理解するであろう。例えば、本デバイスの一実施形態は、眼部神経、眼窩上神経及び眼窩下神経の片側性刺激のために構成された片側性電極集合体を含む（図6参照）。その他の実施形態では、埋め込み可能な電極集合体は、眼窩下神経又はオトガイ神経の刺激（個々に、又はその他の神経と組み合わせた）のために構成され得る。その他の実施形態では、電極集合体は、片側性に、又は両側性に、のいずれかの、三叉神経の複数の枝の同時又は非同期刺激のために構成され得る。その他の実施形態では、外部、経皮的電極及び埋め込まれた皮下及び/又は経皮的電極の両方が、三叉神経の1種又は複数の枝を同時に又は非同期的に刺激するために使用される。使用され得る外部、経皮的電極集合体の一例は、参照により本明細書に組み込まれた、本明細書と同日に出願され、「Systems, Devices and Methods for the Treatment of Medical Disorders」と題された、同時係属米国特許出願[代理人整理番号001659-5013-WO]に記載されている。

【0109】

[00124] 読み手が容易なように、残りの考察は、図4Bに対して行う。しかし、開示内容はまた、複数の接点を有する単一の多接点電極、単一接点電極を含む実施形態及び複数

10

20

30

40

50

の接点を有する複数の多接点電極を含む実施形態及び片側性又は両側性刺激のために構成された実施形態及び本開示内容の趣旨及び範囲内のその他の実施形態に適用されることは理解されよう。

【0110】

[00125] 図4Bから理解できるように、電極集合体20は、同時に、又は非同期的にのいずれかで左右両方の眼部神経を刺激するよう構成される。鼻正中線の反対側での接点対112a、112bを有する第1の埋め込まれた電極及び第2の接点対112c、112dを有する第2の電極の配置は、刺激電流が順行性に、又は求心性眼部もしくは眼窩上神経の方向に動くことを確実にする。さらに、刺激に対する応答は、限局化されており、したがって、正中線の一方の側ともう一方の側が異なり得るので、電極集合体20のこの立体配置によって、電極接点112a/112b及び112c/112dが、独立に及び／又は片側性に刺激されるのを可能にする。いくつかの実施形態では、パルス発生器の位置に応じて、眼窩上、眼窩下及び／又はオトガイ枝が、所望の標的である場合には、電極及び／又はそのコネクタ（例えば、ワイヤ40）は、150mmより長い。その他の枝には、パルス発生器（神経刺激装置）の配置に応じて、より短い電極／コネクタの長さが望ましいものであり得る。 10

【0111】

[00126] 単一の極性の電気パルスが生じる刺激について、上部電極接点112a、112c及び下部電極接点112b、112dは、固定された極性を有する。交流の極性の電気パルスが生じる刺激について、上部接点112a、112c及び下部接点112b、112dは、交流極性を有する。 20

【0112】

[00127] 接点112a、112b、112c、112dの各々は、過剰の電荷蓄積による最小の頭皮組織損傷しか伴わずに、いくつかの実施形態では、頭蓋骨の内表面を越える電流浸透の最小の可能性しか伴わずに、電気的パルスを送達するよう構成される。一実施形態では、第1の埋め込まれた電極接点対112a、112bと第2の電極接点対112c、112d間の距離は、眼部神経を刺激するが、脳表面へのあらゆる電流送達を最小にするよう構成される。電極の大きさ及び電極配置の電極間距離は、個人の解剖学的形態の寸法に応じて、小児及び成人、男性及び女性について変わり得る。 30

【0113】

[00128] 電極集合体20、特に、接点112a、112b、112c、112dは、周囲組織及びデバイスに損傷を与える腐食又は電解を避けるために、貴金属又は耐熱金属又はチタン、窒化チタン、白金、イリジウム、タンタル、ニオブ、レニウム、パラジウム、金、ニクロム、ステンレス鋼又はこれらの任意のものの合金などの化合物製であり得る。埋め込み可能な電極のためのその他の化合物は、当業者には明らかであろう。 40

【0114】

[00129] 種々の実施形態では、接点112a及び112bの間の距離及び接点112c及び112dの間の距離は、0.1cm、0.5cm、1cm、2cm、3cm、4cm、5cm、6cm、7cm、8cm、9cm又は10cmのうち1種又は複数より大きい、等しい、及び／又は未満の範囲であり得る。当業者ならば、上記の距離のうち1種又は複数を、距離の範囲の境界として使用してもよいということは認識されよう。 40

【0115】

[00130] 当業者ならば、電極集合体20の上記の実施形態の種々の適応及び修飾が、本開示内容の範囲及び趣旨内にあることは理解されよう。例えば、本デバイスの一実施形態は、眼部神経（例えば、眼窩上神経）の片側性刺激のために構成された片側性電極集合体を含む。その他の実施形態では、埋め込み可能な電極集合体は、眼窩下神経又はオトガイ神経の刺激のために構成され得る。その他の実施形態では、電極集合体は、三叉神経の複数の枝の同時刺激のために構成され得る。

【0116】

[00131] いくつかの実施形態では、三叉神経の1種又は複数の枝を同時に又は非同期的

に刺激するために、外部、経皮的電極及び埋め込まれた電極の両方とも使用される。

【0117】

[00132] いくつかの実施形態では、心電図データなどの生理学的パラメータ又は酸素飽和、二酸化炭素、血圧、基礎代謝速度もしくはその他の尺度などの他の関連生理学的データをモニタリングするために、感知電極が電極アレイ中に含まれ、刺激パラメータを、治療上の利益及び安全性を最適にするよう適応的に調整できるフィードバックシステムを可能にする。いくつかの実施形態では、感知電極は、刺激電極の1つであり、負荷サイクルのオフ部分の間に感知するよう使用される。いくつかの実施形態では、感知電極は、さらなる電極であり、感知のみに専念する。

【0118】

[00133] 図4A～4Bから最良に理解できるように、電極集合体20は、患者20の前頭部の軟部組織中に埋め込まれる。次いで、電極20が、患者の皮膚の下に配置される埋め込まれた電気ケーブル40によって埋め込まれた神経刺激装置30と接続される。例示された実施形態では、神経刺激装置30による刺激は、電気ケーブル40を介する。代替実施形態では、電気的刺激は、誘導結合を使用して、エネルギーを埋め込まれた電極集合体20に送達する、外部、非埋め込み型神経刺激装置を用いてワイヤレスで実施され得る。刺激は、上記の値の操作パラメータで実施される。操作パラメータの値は、患者が、前頭部及び頭皮にわたる軽度のチクチク感などの刺激感覚を経験し、患者の相当な不快感又は疼痛は引き起こさず、脳への最小の電流浸透しか伴わないよう、有利に選択される。これらの値は、対象とする治療に従って変わり得る。その他の代替法では、経皮TNS実施形態、電極集合体20は、患者の皮膚中に配置されるが、非埋め込み型神経刺激装置は、外部に配置され、2つは電気ケーブル40によって接続される。

10

【0119】

[00134] 本開示内容の別の態様では、刺激が、複数の脳神経の線維に適用される（「多脳神経刺激」）実施形態が開示されている。このような実施形態において、図7を参照すると、耳、特に、耳介（外耳）317及び外耳道315、316の部分を神経支配する三叉神経の態様に、刺激を適用できる。さらに、身体のこの領域では、2種以上の神経が、単一の解剖学的構造の隣接する及び/又は重複する領域を供給し得る。これらの皮膚領域からの感覚信号は、耳介側頭神経、三叉神経の枝を含めた神経によって、また他の神経（例えば、顔面神経からの後側耳介神経又は迷走神経の耳介枝）によって脳の中心に伝えられ得る。三叉神経及びその他の神経の刺激をこの方法で達成するために、電極は、耳介及び/又は外耳道の皮膚下に配置され得る。このような実施形態は、患者によって装着され、患者の使用及び/又はコンプライアンスを高め得る場合にはあまり注目すべきものではない。

20

【0120】

[00135] 一実施形態では、図7に示されるように、埋め込み可能な多脳神経刺激システム300は、外耳道315内の、外耳道316の穴で又は外耳317の別の表面で/付近で皮膚表面下に埋め込まれるよう構成された、電極（単数又は複数）又は電極集合体100を含み得る。いくつかの実施形態では、電極（単数又は複数）又は電極集合体100は、本明細書において別の場所に開示される集合体であり得る。

30

【0121】

[00136] システム300はまた、パルス発生器305を含み得る。いくつかの実施形態では、パルス発生器305は、耳の、又は耳の付近の領域の皮膚下に埋め込まれ得る。電極（単数又は複数）又は電極集合体100及びパルス発生器305は、ワイヤ又は同様の接続部によって接続され得るか、又はワイヤレスで連絡され得る。このような連絡は、無線周波数、超音波又は当業者に明らかであり得るようなその他の方法を使用し得る。

40

【0122】

[00137] 一実施形態では、発生器は、耳の付近の皮膚下に埋め込まれ、電極集合体（例えば、微小電極）は、耳上又は耳中に配置される。このような方法では、ワイヤは、関節又は大きな動きを示す任意の位置を横切らない；関節を横切る動きは、皮膚を通って（内

50

側から外側へ) 移動又は浸透するリードに関する問題を起こしやすくする。耳の周囲の動きは一般に、極めて小さい。

【0123】

[00138] 刺激は、本明細書に記載されるような操作パラメータで実施される。いくつかの実施形態では、操作パラメータの値は、患者が、前頭部、頭皮又は歯にわたる軽度のチクチク感などの刺激感覚を経験し、患者の相当な不快感又は疼痛は引き起こさないよう選択され得る。これらの値は、対象とする治療に従って変わり得る。

【0124】

[00139] 本開示内容の一態様によれば、上記のような電極集合体20を使用する疲労又はその他の医学的障害を治療する方法が提供される。一実施形態では、疲労又はその他の医学的障害を治療する方法は、電極集合体20を患者の前頭部に埋め込むこと、電極集合体20を神経刺激装置30と接続することと、操作パラメータの規定値で電極集合体20を刺激することとを含む。一実施形態では、本明細書に開示されるような両側性眼窓上電極20は、約1から約150Hzの間の刺激周波数、50マイクロ秒(μsec)から250μsecの間のパルス持続時間で、およそ1から25mAの間の出力電流で、1日あたり少なくとも30分間から1時間刺激される。疲労の治療のためのいくつかの実施形態では、神経刺激は、以下の例示的設定：周波数120Hz、電流最大25mA、250マイクロ秒のパルス持続時間(パルス幅)、30秒オン/30秒オフの負荷サイクル、1日あたり最大8時間、電気的神経刺激装置を使用して提供され得る。いくつかの場合には、刺激は、1日あたり30分未満提供される場合も、1日あたり最大24時間提供される場合もある。

10

【0125】

[00140] 安全刺激の許容される標準は、慢性刺激のために組み込まれ得る。パラメータは、脳の表面に刺激を送達しないか、無視できる刺激を送達するよう、選択又は算出され得る。慢性刺激のための現在許容される安全パラメータは、脳の表面で<20μC/cm² / 相の相あたりの電荷未満である(Exp Neurol 1983; 79:397-41)。一般に、脳の表面の任意の領域について、すべての電極接点に起因する相あたりの累積電荷は、この閾値を越えてはならない。これらのガイドラインは、変化しやすく、脳の表面に電流を送達しないか、無視できる電流を送達するが、依然として、本明細書に開示された神経を刺激するには十分であるパラメータが選択されなければならないことは認識される。

20

【0126】

[00141] 本開示内容の一態様によれば、TNSによって医学的障害を治療する方法は、個々の患者各々の刺激のための操作パラメータの最適な値を選択することを含む。一実施形態では、操作パラメータの値は、患者が前頭部、頭皮又は顔面にわたって、軽度のチクチク感などの刺激感覚を経験し、不快感又は疼痛がないように選択される。いくつかの実施形態では、歯に疼痛感覚を供給する神経の動員を避けるよう、低い電流(例えば、0.05~5mA)及び注意深い電極配置が選択され得る。いくつかの実施形態では、特に、眼窓上位置における、頭蓋及び脳への電流の浸透を避けるよう、低い電流(例えば、0.05~5mA)が選択される場合もある。いくつかの実施形態では、出力電流密度は、電極(単数又は複数)の大きさ、インピーダンス、抵抗又は立体配置に応じて、7mA未満又は6mA未満である。いくつかの実施形態では、出力電流密度は、約2.5mAから約5mAの間である。さらに別の実施形態では、出力電流は、電極の大きさ、抵抗又はインピーダンスに応じて、正確な電流、例えば、5mAに、7mAの固定電流の最大までに制限され得る。別の実施形態では、出力電流は、10mA又は7mA又は5mAを超えない範囲に制限される。一般に、刺激は、大脳皮質で電荷密度をもたらさないか、無視できる電荷密度をもたらす。いくつかの場合には、刺激は、1日あたり30分未満提供され得る。

30

【0127】

[00142] いくつかの実施形態では、電極は、対で配列され、2つの対(4つの接点)、3つの対(6つの接点)又は4つの対(8つの接点)として配置され、電流が順行性に(

40

50

近位三叉神経節に向けて) 移動する。電極は、 50 mm^2 及び $<450\text{ mm}^2$ である。いくつかの実施形態では、電極は、およそ 50 mm^2 から 450 mm^2 の間である。システム / 電極集合体によって提供される電流振幅は、 $<2.5\text{ mA}$ 、 $<5.0\text{ mA}$ 、 $<7.5\text{ mA}$ 又は 10 mA を超えない。このような低い電流は、患者によって感じられる疼痛を低減又は最小化し得る。いくつかの実施形態では、出力電流に対する特定の制限は、医師のプログラミングの関数であり得るか、自動的に調整されるか、接点の種類、数、デバイスの表面積又はインピーダンス / 抵抗に対してプログラムされる。

【0128】

[00143] 一実施形態では、操作パラメータを選択する方法は、パルス持続時間、電極電流、負荷サイクル及び刺激周波数などの変数を評価することを含む。パラメータは、総電荷、電荷密度及び相あたりの電荷が、十分に、頭皮又は顔面組織、神経及び脳の許容される安全性限界内にあることを確実にするよう選択される。さらに、いくつかの実施形態では、電気的刺激パラメータ、電極設計及び電極間距離の選択は、電気的刺激域が、三叉神経の表在要素(およそ、 $3\sim4\text{ mm}$)を含むが、頭蓋の骨組織の下の電流浸透を防ぐ又は最小化するよう行われる。

【0129】

[00144] 種々の実施形態では、埋め込まれたパルス発生器(神経刺激装置)によって送達される刺激パラメータは、デバイスが外科的に埋め込まれた時点で検出され得る(プログラムされ得る)。その他の実施形態では、これらのパラメータは、外部デバイスによって、修飾、制御、そうでなければ、プログラムされ得る。この外部プログラミング要素は、埋め込まれた成分とワイヤレスで連絡する。これは、例えば、無線周波数信号によって、誘導結合によって、又は当業者に明らかなその他の手段によって起こり得る。

【0130】

[00145] 種々の実施形態では、刺激は、特定のパルス幅又はパルス幅の範囲で送達される。刺激は、 $10\text{ }\mu\text{s}$ 、 $20\text{ }\mu\text{s}$ 、 $30\text{ }\mu\text{s}$ 、 $40\text{ }\mu\text{s}$ 、 $50\text{ }\mu\text{s}$ 、 $60\text{ }\mu\text{s}$ 、 $70\text{ }\mu\text{s}$ 、 $80\text{ }\mu\text{s}$ 、 $90\text{ }\mu\text{s}$ 、 $100\text{ }\mu\text{s}$ 、 $120\text{ }\mu\text{s}$ 、 $125\text{ }\mu\text{s}$ 、 $150\text{ }\mu\text{s}$ 、 $175\text{ }\mu\text{s}$ 、 $200\text{ }\mu\text{s}$ 、 $225\text{ }\mu\text{s}$ 、 $250\text{ }\mu\text{s}$ 、 $300\text{ }\mu\text{s}$ 、最大 $500\text{ }\mu\text{s}$ のうち 1 種又は複数を超える、及び / 又はそれ未満の範囲でパルス幅を送達するよう設定され得る。当業者ならば、上記の時間のうち 1 種又は複数を、パルス幅の範囲の境界として使用できるということは認識されよう。

【0131】

[00146] いくつかの実施形態では、刺激振幅は、電圧又は電流が制御された刺激として送達される。その他の実施形態では、容量放電として送達され得る。種々の実施形態において、電流振幅は、電極の表面積、電極間距離、刺激される枝(単数又は複数)及び上記のモデリングデータに応じて、約 $300\text{ }\mu\text{A}$ の下限及び約 25 mA の上限内の任意の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、使用される電流は、 $1\text{ mA} \sim 25\text{ mA}$ の範囲となる。その他の実施形態では、使用される電流は、 $5 \sim 25\text{ mA}$ の範囲となる。種々の実施形態では、振幅は、 $50\text{ }\mu\text{A}$ 、 $75\text{ }\mu\text{A}$ 、 $100\text{ }\mu\text{A}$ 、 $125\text{ }\mu\text{A}$ 、 $150\text{ }\mu\text{A}$ 、 $175\text{ }\mu\text{A}$ 、 $200\text{ }\mu\text{A}$ 、 $225\text{ }\mu\text{A}$ 、 $250\text{ }\mu\text{A}$ 、 $275\text{ }\mu\text{A}$ 、 $300\text{ }\mu\text{A}$ 、 $325\text{ }\mu\text{A}$ 、 $350\text{ }\mu\text{A}$ 、 $375\text{ }\mu\text{A}$ 、 $400\text{ }\mu\text{A}$ 、 $425\text{ }\mu\text{A}$ 、 $450\text{ }\mu\text{A}$ 、 $475\text{ }\mu\text{A}$ 、 $500\text{ }\mu\text{A}$ 、 $525\text{ }\mu\text{A}$ 、 $550\text{ }\mu\text{A}$ 、 $575\text{ }\mu\text{A}$ 、 $600\text{ }\mu\text{A}$ 、 $625\text{ }\mu\text{A}$ 、 $650\text{ }\mu\text{A}$ 、 $675\text{ }\mu\text{A}$ 、 $700\text{ }\mu\text{A}$ 、 $725\text{ }\mu\text{A}$ 、 $850\text{ }\mu\text{A}$ 、 $875\text{ }\mu\text{A}$ 、 $900\text{ }\mu\text{A}$ 、 $925\text{ }\mu\text{A}$ 、 $950\text{ }\mu\text{A}$ 、 $975\text{ }\mu\text{A}$ 、 1 mA 、 2 mA 、 3 mA 、 4 mA 、 5 mA 、 6 mA 、 7 mA 、 8 mA 、 9 mA 、 10 mA 、 20 mA 及び 25 mA のうち 1 種又は複数を超える、及び / 又はそれ未満の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、電流振幅は、電極(単数又は複数)の大きさ、インピーダンス、抵抗又は立体配置に応じて、 7 mA 未満又は 6 mA 未満である。いくつかの実施形態では、電流振幅は、約 2.5 mA から約 5 mA の間である。さらに別の実施形態では、出力電流は、電極の大きさ、抵抗又はインピーダンスに応じて、正確な電流、例えば、 5 mA に、 7 mA の固定電流の最大までに制限され得る。別の実施形態では、出力電流は、 10 mA 、 7 mA 又は 5 mA を超えない範囲に制限される。当

10

20

30

40

50

業者ならば、上記の振幅のうち 1 種又は複数を、振幅の範囲の境界として使用できること、及び電圧に基づく出力を使用するデバイスは、一定範囲の電極インピーダンスでは、同様の電流をもたらす電圧出力を送達できることは認識されよう。電流は、一定に送達される場合も、断続的に送達される場合もある。

【 0 1 3 2 】

[00147] いくつかの実施形態では、所与の電流振幅での治療は、患者の安全性のために、大脳皮質への電流の任意の広がりを最小化又は排除し、脳表面での電荷密度及び相あたりの電荷の許容限界（例えば、一般に、 $< 20 \mu C / cm^2$ / 相、Exp Neurol 1983; 79: 397-411）が順守されることを確実にするよう送達される。いずれか特定の理論に拘束されようとは思わないが、本明細書に記載されるような多接点電極を使用すると、神経内に 10 より多くの線維が神経刺激プロセスに関与し得るので、低い電荷密度でさえ、使用され得るということが考えられる。

【 0 1 3 3 】

[00148] 種々の実施形態では、刺激は、1 種又は複数の周波数で、又は一定範囲の周波数内で送達され得る。いくつかの実施形態では、使用される周波数は、1 Hz ~ 150 Hz の範囲である。刺激は、50 Hz、45 Hz、40 Hz、35 Hz、30 Hz、25 Hz、20 Hz、15 Hz、10 Hz、5 Hz 又は 1 Hz のうち 1 種又は複数未満の、及び / 又はそれを超える周波数で送達されるよう設定され得る。種々の実施形態では、刺激は、20 Hz、30 Hz、40 Hz、50 Hz、60 Hz、70 Hz、80 Hz、90 Hz、100 Hz、120 Hz、125 Hz、150 Hz、最大 300 Hz のうち 1 種又は複数を超える、及び / 又はそれ未満の周波数で送達されるよう設定され得る。いくつかの実施形態では、治療（耳鳴など）に高い周波数が望ましいか、必要とされる場合には、周波数の上界は、10,000 Hz (10 kHz) であり得る。当業者ならば、上記の周波数のうち 1 種又は複数を、周波数の範囲の境界として使用できるということは認識されよう。

【 0 1 3 4 】

[00149] 種々の実施形態では、刺激は、特定の負荷サイクル又は負荷サイクルの範囲で送達される。刺激は、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 % 又は 100 % のうち 1 種又は複数を超える、及び / 又はそれ未満の範囲の負荷サイクルで送達されるよう設定され得る。いくつかの実施形態では、神経の保存を確実にするために、10 % ~ 50 % の負荷サイクルが好ましいものであり得る。いくつかの実施形態では、特定の状況では、最大 100 % の負荷サイクルが有用であり得る。当業者ならば、上記のパーセンテージのうち 1 種又は複数を、負荷サイクルの範囲の境界として使用できるということは認識されよう。

【 0 1 3 5 】

[00150] 所望の特徴（例えば、パルス幅及び形状、繰り返し周波数、振幅）の電気信号の直接適用に加えて、当業者には明らかであろうが、標的組織中（すなわち、三叉神経中）にこのような信号が存在することは、干渉刺激の使用によって達成され得る。干渉刺激では、2 種（又はそれ以上）の信号が、身体の組織に適用され、これらの信号は、組織内で、それらが組み合わさる（「ヘテロダイイン効果を生み出す」又は「干渉する」）と、それらが所望の信号（干渉信号）を生じるような方法で、互いに異なるように設計される。神経組織内に所望の信号を作製するためのこのアプローチは、皮膚及び隣接組織のインピーダンスは、周波数に応じて変わるので、いくつかの臨床状況では有利であり得、このアプローチによって、臨床上有効なレベルの神経刺激を達成するための組織の低エネルギー量の適用が可能となり得る。

【 0 1 3 6 】

[00151] 図 14 A ~ 14 B を参照して、以下により詳細に論じられるように、神経が一定の信号で刺激されると、時には、それらがその刺激の存在に適応することがあり、刺激に対するそれらの反応が経時的に減少することがある。この適応の問題を避けるために、

10

20

30

40

50

一部の状況では、刺激の周波数を、周波数の範囲内でスイープすること（例えば、120 Hz のみで刺激するよりも、特定の範囲又はプログラム可能な、予め決定された、又はランダムな量にわたる周波数で、例えば、以下のプロトコール：20 Hz で 10 ~ 60 分、30 Hz で 10 ~ 60 分、60 Hz で 10 ~ 60 分、120 Hz で 10 ~ 60 分、240 Hz で 10 ~ 60 分）又は時々、ある別個の刺激の周波数から別のものへと次々に移動すること、又は刺激パルス幅を連続して（範囲内をスイープして）もしくは離散的に（別個のパルス幅のセットから選択された）変えることなどの手段によって、刺激の具体的な詳細を範囲内で変更することが望ましいものであることがある。当業者には明らかであろうが、変更することは、三角形又は台形の勾配又は正弦波もしくは類似の調節パターンなど、さまざまなパターンをとり得る。また、負荷サイクル、すなわち、オン - オフ時間を変更すること、例えば、負荷サイクルを、1 ~ 24 時間かけて 10 % から 50 % に、1 ~ 24 時間かけて 50 % から 10 % に、50 % > から 100 % に、又はその他の間隔及び期間に定めて、神経又はその関連する標的脳幹、脳構造及び関連する脳領域の適応を防ぐか、又は応答すること。

【0137】

[00152] いくつかの実施形態では、外部デバイスを使用して、本明細書に開示される埋め込まれた電極集合体による刺激のために個々の患者において標的化される三叉神経の枝（単数又は複数）の位置を同定できる。所望の三叉神経の枝（単数又は複数）をマッピング及び標的化するために、また有効性及び安全性にとって最適である個々の刺激パラメータを同定するために外部デバイスを使用してもよい。一実施形態では、デバイスは、複数の外部（経皮）TNS 電極を含み得る。開業医は、標的枝の位置を概算し、標的位置の上の患者の皮膚に電極を貼る。刺激が適用され得、標的枝（単数又は複数）の実際の位置又は好ましい（最適な）刺激位置が決定され得る。刺激パラメータもまた、確立され得る。外部デバイスによって位置及び／又は刺激パラメータが確立されると、そのデータを使用して、個々の患者の埋め込まれた電極の位置を案内するのを補助し、その患者のカスタマイズされた刺激パラメータを確立できる。

【0138】

[00153] さらに、三叉神経の刺激のための外部電極の使用は、個人間のばらつきに基づく刺激の最適な具体的な位置及びパラメータに加えて、この最小にしか侵襲的でないシステムから治療上の利益を導き出す可能性が高い個人を同定できる。種々の神経診断法、画像処理法又は皮膚神経マッピング法は、個人の解剖学的形態の相違を描き、有効性及び／又は安全性を求めて刺激を最適化することができる。さらに、この最小にしか侵襲性でないシステムの使用によって、埋め込み可能なシステムから利益を導き出す可能性が高い個体のスクリーニング及び同定が可能となり得る。これは、2つのアプローチを、ステージ I（三叉神経の外部TNS）及びステージ II（表在三叉神経の埋め込まれたTNS）として関連付け、その結果、ステージ I はステージ II をスクリーニングできるとして概念化され得る。症状の重症度の低下又は心拍数の低下などによる、有用な治療効果のエビデンスについて患者をモニタリングすることによって、1つのステージでの治療の結果を使用して、より高いステージから、より侵襲性の治療を用いる治療の効果の可能性を判断してもよい。

【0139】

[00154] 患者における疲労又はその他の医学的障害を治療するための深部脳刺激の使用を評価する方法が、本明細書に開示される。方法は、三叉神経の刺激のために患者に経皮的システムを適用することと、有用な治療反応の少なくとも 1 つのエビデンス又は TNS 治療の耐容性のエビデンスについて患者をモニタリングすること、それによって外部測定基準を作製することと、本明細書に開示される皮下又は埋め込み可能な電極集合体又はシステムを提供することと、疲労又はその他の医学的障害の治療のために本明細書に開示されたような皮下電極集合体又はシステムを患者に埋め込むことと、少なくとも 1 つの有用な治療反応又は埋め込まれたデバイスの耐容性について患者をモニタリングすることと、それによって頭蓋外測定基準を作製することと、外部測定基準及び頭蓋外測定基準を分析

10

20

30

40

50

して、患者が深部脳刺激から恩恵を受けるかどうかを調べることとを含み得る。

【0140】

個人用の変動する刺激パラメータ

[00155] いくつかの実施形態では、電極が、皮下に埋め込まれるか経皮的に配置され、三叉神経の枝（例えば、前頭部における）に近接して配置され、 $250\text{ }\mu\text{sec}$ のパルス幅、 120 Hz の繰り返し率、 30 s オン次いで 30 s オフの負荷サイクル及び最大 25 mA の電流などの刺激パラメータを使用して、穏やかな電気信号を使用して、通常、8時間神経を刺激する（睡眠中）。電気信号は、青斑核及び前帯状などの脳構造のセットの選択的活性化又は阻害につながるとわかっている。

【0141】

10

[00156] データは、 $1\sim10\text{ Hz}$ の範囲の周波数、2秒オン及び90秒オフの周期並びに100から500マイクロ秒の間のパルス幅などの他のパラメータでの刺激が、同様に臨床効果を有し得ることを示す。一実施形態では、システムは、あるセットのパラメータ（例えば、 120 Hz 、 $250\text{ }\mu\text{sec}$ ）で、第1の一定期間（例えば、数分）と、それに続いて、異なるセットのパラメータ（例えば、 60 Hz 、 $200\text{ }\mu\text{sec}$ ）で、第2の一定期間、次いで、その他のさらなるパラメータセット（例えば、 2 Hz 、 $250\text{ }\mu\text{sec}$ ）で第3の一定期間刺激を送達し、その後、第1のセットに周期的に戻り得る。

【0142】

[00157] 図8は、Nセットのパラメータの逐次使用を示し、パラメータセット1 500、パラメータセット2 501、最後まで続いて、N番目のセット502パラメータセットN。一実施形態では、第1のパラメータセット500（パラメータセット1）が、パラメータセットにおいて指定された期間、刺激発生器によって使用される。刺激が生じると、第2のパラメータセット501（パラメータセット2）が使用され、異なるパラメータセットのこの逐次利用は、最後の（N番目の）パラメータセット502（パラメータセットN）が使用されるまで続き、その後、配列が再度始まり得る。N種の異なるパラメータセットを通るこの周期は、治療投与の間反復的に起こり得る。

20

【0143】

[00158] いくつかの実施形態では、複数の刺激パラメータを使用して、臨床的治療効果を改善できる。このようなシステムでは、いくつかのセットのパラメータが利用され、システムが、パラメータのセットの間で刺激を自動的に変え得る。この複数のセットは、同一の不变の刺激パターンに対する反復曝露に対する患者の神経系の任意の適応を避けるよう意図される。いくつかの実施形態では、刺激パターンは、脳への電流浸透を防ぐか、最小化するよう選択される。

30

【0144】

[00159] いくつかの実施形態では、生物学的特徴（例えば、脳領域における活動）の測定が、意図される臨床効果をもたらす（又は偽（プラセボ）対照条件として使用するためにその効果がない）と予測される、パラメータ（繰り返し周波数、パルス幅又は負荷サイクルなど）の個人用セットを選択するために使用され得る、急激な生物学的变化を検出するため使用されるシステム及び方法。

【0145】

40

[00160] 三叉神経刺激において使用される刺激パラメータを個別化するための画像処理又はその他の生物学的尺度の使用は、臨床治療効果を改善し得る。いくつかの実施形態では、同一の臨床状態（例えば、てんかん又は鬱病）を有する個体群の先の研究に基づいて選択された1セット又は複数セットのパラメータで刺激を送達する代わりに、治療医師は、PET神経画像処理スキャン（上記の図2及び3に関連した記載を参照のこと）、EEGに由来する脳における電流密度値、fMRIスキャン、心臓活動又は血圧の尺度又はその他のこのような尺度などを用いて、刺激に対する個々の患者の生物学的応答をモニタリングし、後の臨床転帰と関連しており、それを予測できる生物学的尺度の急激な変化をもたらす個別化されたパラメータを選択できる。さらに、所望の臨床効果をもたらしそうもない（すなわち、偽（プラセボ）対照条件として使用するための）1セットのパラメータ

50

を有するために、臨床調査研究において使用するためのパラメータを選択できる。さらに、刺激電極から脳組織への直接的な電流の浸透があるかどうかを調べるために、このアプローチを使用できる。

【0146】

[00161] 図9は、患者に特異的な刺激パラメータを調べるためのシステム610を表す。一実施形態では、システム610は、生物学的感知デバイス601と、測定又は計測デバイス602と、刺激発生器604とを含む。生物学的感知デバイスは、磁気共鳴画像処理(MRI)スキャナー、陽電子放射型断層撮影(PET)スキャナーもしくは同様のデバイスなどの神経画像処理デバイス；又は脳波計(EEG)、心電計(ECG又はEKG)、血圧センサー(sensory)、パルスオキシメーター又はその他の類似のデバイスなどの生理学的デバイスであり得る。感知デバイスから得たデータが、画像処理ワークステーション、EEGシグナルの定量的分析を実施するためのコンピュータ、心電図データのグラフ表示又は同様のシステムなどの測定又は計測デバイス602に提供される。測定から得られた情報が、処方医師603又はその他の臨床医によって解釈され、所望の臨床効果につながり得る個別化設定を達成するために発生器604の刺激パラメータの調整を行うために使用される。当業者には明らかであろうが、調整の態様は、ヒト603の代わりに自動化デバイスによって行われる場合もある。

10

【0147】

[00162] 使用では、患者600が、直接的又は間接的に測定又は計測デバイス602に連結された生物学的感知デバイス601に近接して置かれる。計測デバイス602から得られた出力が、処方医師又はその他の臨床医603によって観察され、刺激発生器604によって患者600の三叉神経に供給される、本明細書において別の場所で開示されるような刺激パラメータに対して調整が行われ得る。

20

【実施例】

【0148】

[00163] 以下の実施例は、その範囲に対して何ら制限を課すことなく、本開示内容の対象をより明確に示すために、またそれだけには限らないが、精神神経障害、心臓関連障害及び疲労又はその他の医学的障害を含めた医学的障害の治療のための三叉神経刺激の臨床上の利益を示すために示される。第1の実施例では、大鬱病性障害の患者を、外部皮膚電極を用いるTNSによって治療した。第2の実施例では、患者を、両側性眼窩上刺激のために皮膚電極を使用して治療した。第3の実施例では、患者を、両側性眼窩上及び/又は眼窩下刺激のために皮膚電極を使用して治療し、群平均データが示されている。第4の実施例では、患者を、両側性眼窩上刺激のために皮膚電極を使用して治療した。第5の実施例では、適応の可能性を軽減するためのサンプルプロトコールが示されている。

30

【0149】

(実施例1)

[00164] 図10A～10Cは、鬱病の治療のための外部三叉神経刺激のパイロット研究から得られた結果を示す。組み入れ及び除外基準を満たした大鬱病の対象を、UCLAで実施したオープンラベル(非盲検)研究で8週間追跡した。

40

【0150】

[00165] 組み入れ基準は：大鬱病性障害(MDD)の急性、再発性エピソードについてDSM-IV基準を満たし、中程度の重症度の大鬱病エピソード(MDE)にある年齢18～65歳である。その他の組み入れ基準は：現在のMDEは、持続期間4ヶ月でなくてはならない、現在のMDEの間、少なくとも6週間にわたって少なくとも1種の抗鬱薬に対して反応なし、少なくとも1種の抗鬱薬の併用使用である。すべてが顕著な残存症状を有しており、25.4(3.9標準偏差)、19～29の範囲の、研究エントリー時の平均ハミルトン鬱病評価尺度(Hamilton Depression Rating Scale)(HDRS-28)スコアを有する。対象は、1日あたり少なくとも8時間(主に、睡眠中)、刺激電極を三叉神経の眼窩上枝上に置き、電流は、心地よいレベルを維持するよう調整した。5人の対象が試験を完了した。主な結果は、8週間でのHDRSの変化であった。

50

【0151】

[00166] 除外基準：現在妊娠中；非定型又は精神病性鬱病又は双極性鬱病について、D S M - I V 基準を満たす；統合失調症の病歴、統合失調感情障害又はその他の非気分障害精神病；せん妄、認知症、健忘障害又はその他の認知障害の現在二次 D S M - I V 診断（又は徵候）；臨床上有意な現在の自殺意図；有意な心臓病、内科的又は進行性の神経学的又は内科的病気；顔面痛又は三叉神経痛；V N S 又はペースメーカーなどのその他の埋め込み可能な電気的デバイス；T E N S 又はV N S ユニットを現在使用していること又は非遵守歴である。

【0152】

[00167] すべての対象に、非盲検T N S 増強（補助的）治療を、毎日少なくとも 8 時間施した。評価は、研究取り込みで、及び急性治療相中 2 、 4 、 6 及び 8 週で行った。治療を継続することを希望した対象には、月ごとのモニタリング訪問を伴う任意選択の 6 カ月の長期間の延長相に参加することを認めた。 10

【0153】

[00168] 対象は、例えば、1 2 0 ヘルツの周波数、2 0 m A 未満の電流、2 5 0 μ s e c のパルス持続時間及び 3 0 秒オン及び 3 0 秒オフの負荷サイクルで、1 日あたり最短 8 時間で操作された、T E N S P r o d u c t s , I n c . (www.tensproducts.com) から市販されている E M S モデル 7 5 0 0 などの電気的刺激装置を使用して刺激を受けた。

【0154】

[00169] 治療を開始する前及びその後のフォローアップ評価の来訪時に、各対象の症状重症度を、ハミルトン鬱病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale) (H D R S 、 1 7 及び 2 8 項目型の両方を使用してスコア化した)、ベック鬱病調査表 (Beck Depression Inventory) (B D I) 及び簡易抑鬱症状尺度 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology) (Q I D S) を使用して定量化し、これらの尺度各々での群平均値が、図 6 A で示される表にされている。3 つすべてが、鬱病の重症度を測定するよう設計された評価手段である。H D R S は、よく確立された評価尺度手段であり、鬱病の重症度を測定するために個々の対象を問診及び観察した後に臨床医によって記入され、本研究では、2 8 項目（質問）すべてでの評価を行い、すべての項目を使用する標準法 (H D R S_{2 8}) 及び 1 7 項目の標準サブセット (H D R S_{1 7}) に従って尺度をスコア化した。B D I は、鬱病の重症度を測定するために使用される 2 1 間の多項選択式の自己報告調査である。Q I D S - C_{1 6} は、鬱病の重症度を測定するために使用される 1 6 間の臨床医によって評価される調査である。これらの尺度は各々、患者の症状の重症度の評価において異なる強度及び制限を提供し（例えば、B D I は、鬱病の認知症状を強調するのに対し、H D R S は、自律神経系の症状に著しく重きを置く）、すべてが、大鬱病における臨床試験においてよく使用され、複数の尺度の使用によって、大鬱病のためのこの治療のこの最初の研究において、三叉神経刺激の効果の、いずれか単一の尺度よりも包括的な評価が可能となった。 20 30

【0155】

[00170] 図 1 0 A に示されるように、また図 1 0 B 及び 1 0 C において図表で示されるように、H D R S_{2 8} における低下が有意であった、エントリーでの 2 5 . 4 (3 . 9 標準偏差) から 8 週での 1 3 . 6 (6 . 3 標準偏差) (両側 t 検定 $p < 0 . 0 1$ 、コーエン d 2 . 4)。B D I に対する応答も同様に低下した、2 6 . 8 (8 . 1) から 1 0 . 6 (4 . 9) ($p < 0 . 0 1$ 、 d 2 . 3)。1 6 項目の臨床医によって評価される Q I D S についての低下も有意であり、1 0 . 8 (3 . 4) から 5 . 5 (4 . 4) ($p < 0 . 0 5$ 、 d 1 . 3) へ低下した。したがって、8 週間の急性 T N S 治療において、症状重症度における有意な低下が達成された。さらに、症状の変化が、憂鬱な気分、不安神経症、睡眠及びエネルギーなどのすべての症状領域にわたって起こった。これらの知見は、医薬が症状の緩解をもたらすことができなかった場合に、薬物療法の補助としても使用され得る T N S 治療の使用を支持する。 40

【0156】

（実施例 2 ）

[00171] 図11は、眼窩上神経の皮膚刺激に対する曝露の間に対象において記録された電流、電荷、電流密度及び電荷密度を要約している。図7は、眉の上の中心線から1インチに置かれた、EMS7500刺激装置、120Hz、150~250μsec、Tycoの優れた銀電極1.25を使用して、対象において記録された両側性眼窩上刺激の代表的なパラメータを示す。Flukeオシロスコープ、50mV/div、レジスタ=10.1を用いて記録されたデータ。概して、これらの知見は、パルス幅が増大するにつれ、最大許容電流が減少することを示す。

【0157】

[00172] 円形の1.25インチのTENSパッチ電極を用いる三叉神経の眼窩上分枝の皮膚の電気的刺激は、十分に安全性の制限内である電流密度及び電荷密度/相をもたらす。概して、先に研究されたTNS患者によって心地よく許容された最大電流は、およそ25mAであり、患者は、通常、十分に25mAを下回る振幅設定(6~10mA)で刺激される。

【0158】

[00173] 1.25インチのTENS電極は、1.59cmの半径を有する円形電極である。表面積は、 $A = r^2 = [] \times [1.59\text{cm}]^2 = 7.92\text{cm}^2$ として算出できる。これらの電極を使用すると、通常の刺激電流は、150~250μsecのパルス持続時間で6~10mAの範囲である。

【0159】

[00174] 電流密度：通常の対象では、6~10mAの刺激電流は、.76~1.3mA/cm²の範囲の電流密度をもたらす。McCreeryらは、経頭蓋電気的刺激のための刺激電極で25mA/cmという最大安全電流密度を確立している。表面積7.92cm²の電極を用いる、最大25mAのさらに高い電流を仮定すると、電流密度は、最大3.16mA/cm²に及び得る。.76mA/cm²~3.16mA/cm²で、TNSは、最大安全許容電流密度より8~33倍少ない電流密度を送達する。電荷密度(電荷密度/相)：Yuenらは、40μC/cm²の大脳皮質で送達される電荷密度/相の安全限界を同定し[Yuenら1981]、より最近、McCreeryら(McCreeryら1990)が、安全限界として10μC/cm²を同定した。250μsecで10mAを仮定すると、電荷密度/相は、刺激電極で[.010A] × [250μsec] / 7.92 = 0.32μC/cm²である。さらに高いレベルの刺激を仮定すると、250μsecで25mA、相あたりの最大電荷密度は、0.79μC/cm²である。これらのレベルで、電荷密度は、全般に、刺激電極で、大脳皮質で許容される最大より12~120倍少ない。皮質は、刺激電極から最小10~13mmであるので、皮膚、脂肪、骨、硬膜及びCSFの間にに入る層を考えると、実際の電荷密度は、大幅に低いものとなる。これは、バルク導電体として脳組織を直接通る電流の望ましくない通過を避けることにおいて重要である。

【0160】

[00175] 図11に示されるように、150~250μsecの間のパルス持続時間で、表面積7.92cm²の電極を用いる対象における刺激強度応答は、25mA/cm²である経頭蓋刺激のために現在推奨されている電流密度を十分に下回る頭皮での電流密度をもたらし、頭皮での電荷密度は、大脳皮質での安全電荷密度(0.15~0.18μC/cm²)よりも大幅に低い。

【0161】

(実施例3)

[00176] 図12は、てんかんの患者における、120Hz、10~30秒オン/30秒オフ、眼窩下又は眼窩上刺激でのTNSに対する反応を示す。三叉神経心臓反射の活性化と一致する、測定された軽度の心拍数の低下に留意されたい。これは、三叉神経刺激からの迷走神経刺激の効果を反映する。軽度の心拍数の低下は、収縮期又は拡張期血圧の大幅な変化を伴わずに起こる。心拍数の低下は、心筋梗塞、心不全、頻脈性不整脈の状況及び突然死のリスクと関連する状態において保護的である。

【0162】

10

20

30

40

50

(実施例4)

[00177] 図14は、三叉神経刺激での疲労スコアの変化を示す。データは、TNSを夜間受けた10人の成人から集めた。疲労のレベルは、簡易抑鬱症状尺度(Quick Inventory of Depressive Symptomatology)(ids-qids.org)での項目14(「エネルギーレベル」)及び15(「感情の鈍化」)の合計を使用して評価した。平均スコアは、治療前ベースライン(bsl)での2.2(標準偏差1.3)のレベルから、6週間の治療(w6)での0.8(標準偏差0.9)に低下した、統計的に有意な改善(両側の対応のあるt検定p=0.001)。

【0163】

(実施例5)

[00178] 図14A～14Bは、適応の可能性ある効果を軽減するためのサンプルプロトコールを示す。

10

【0164】

[00179] すべての方向への言及(例えば、近接した、遠位の、上部、下部、上方、下方、左、右、外側、前側、後、頂部、底部、上、下、天地方向の、水平方向の、時計回りの及び反時計回りの)は、読み手の本発明の理解を補助するための同定目的で単に使用されるのであって、特に、本発明の位置、配向又は使用についての制限を設けるものではない。結合への言及(例えば、付着された、結合された、接続された及びつながれた)は、広く解釈されるべきであり、特に断りのない限り、要素の収集物間の中間メンバー及び要素間の相対的な動きも含み得る。そのようなものとして、結合への言及は、必ずしも、2種の要素が直接的に接続されており、互いに固定された関係にあるということを暗示するものではない。例示的図面は、単に例示目的のものであり、添付の図面において反映される、寸法、位置、順序及び相対的な大きさは変わり得る。

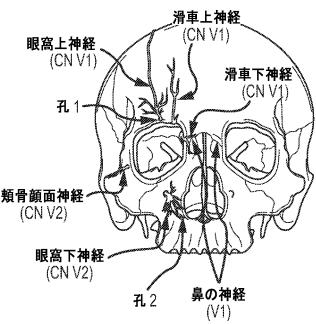
20

【0165】

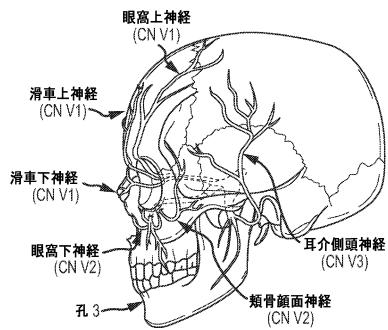
[00180] 上記の明細書及び実施例は、本発明の例示的実施形態の構造及び使用の完全な説明を提供する。本発明の種々の実施形態が、特定の程度の特殊性をもって、又は1種もしくは複数の個々の実施形態を参照して上記で記載されているが、当業者ならば、本発明の趣旨又は範囲から逸脱することなく、開示された実施形態に多数の変更を行うことができる。したがって、その他の実施形態が考慮される。例えば、標的神経の刺激は、磁気又は超音波など、多数の形態でのエネルギーの皮膚適用によって達成され得る。上記の記載中に含有され、添付の図面中に示されるすべての物質は、特定の実施形態の単に例示であって、制限ではないと解釈されなければならないということが意図される。細部又は構造における変更を、以下の特許請求の範囲において定義される本発明の基本要素から逸脱することなく行うことができる。

30

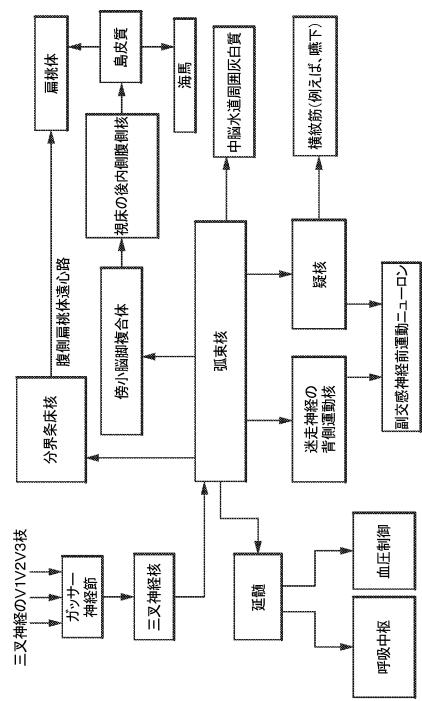
【図1A】



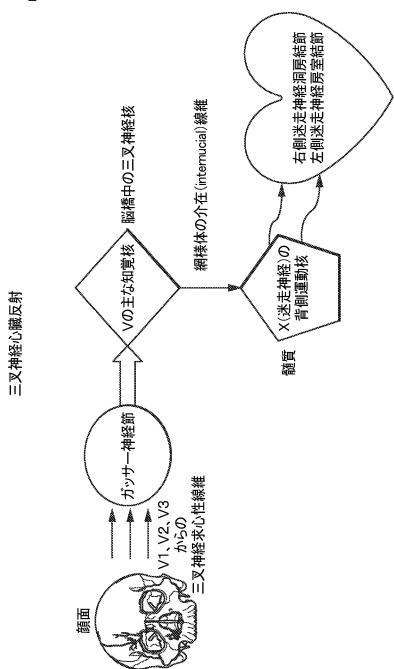
【図1B】



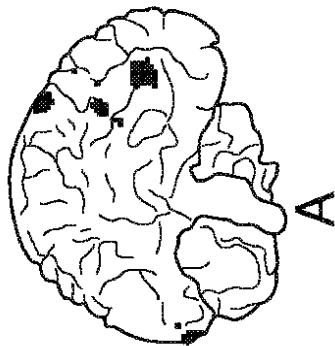
【図1C】



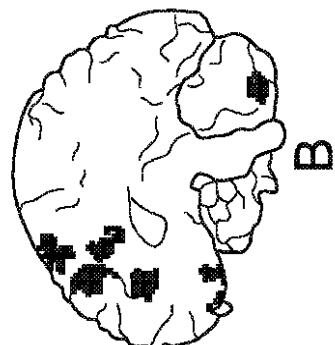
【図1D】



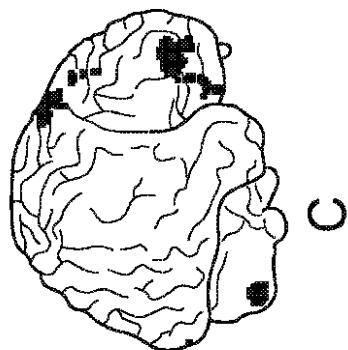
【図2A】



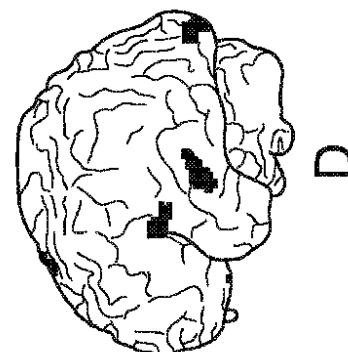
【図2B】



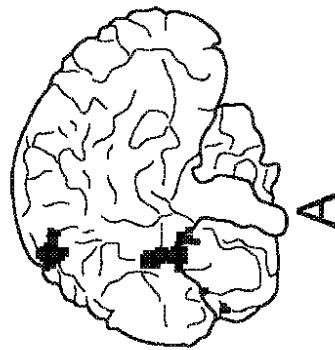
【図2C】



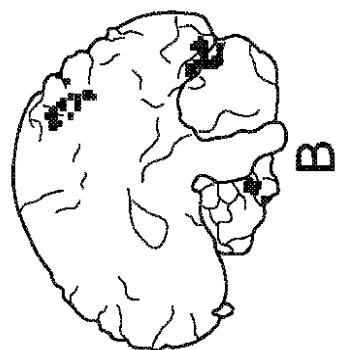
【図2D】



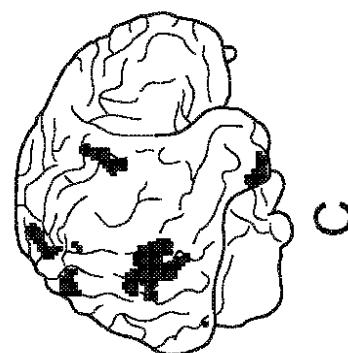
【図3A】



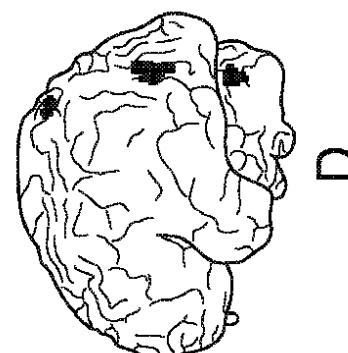
【図3B】



【図3C】



【図3D】



【図4A】

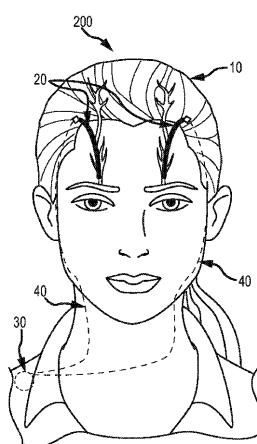


FIG.4A

【図4B】

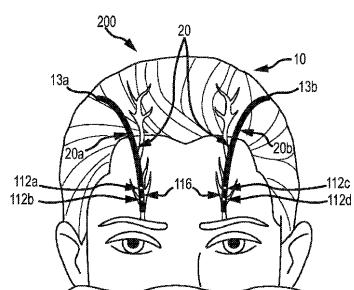
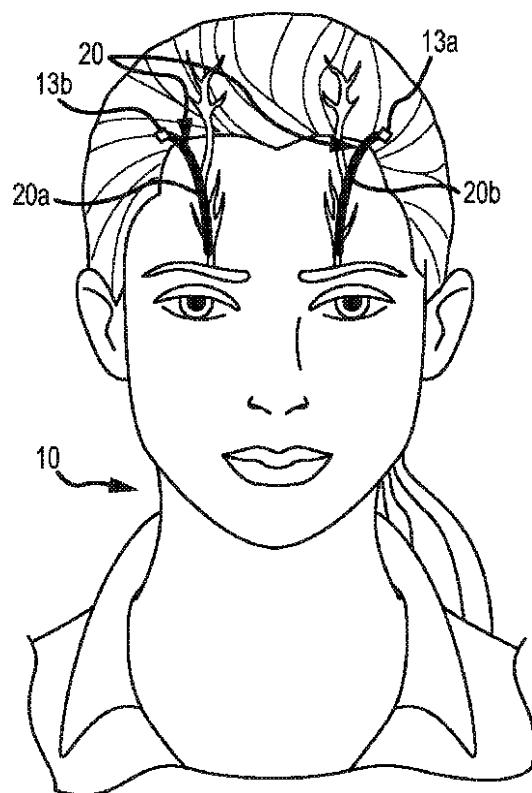


FIG.4B

【図5】



【図6】

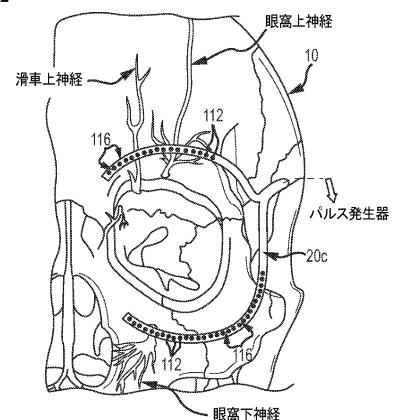


FIG.5

【図7】

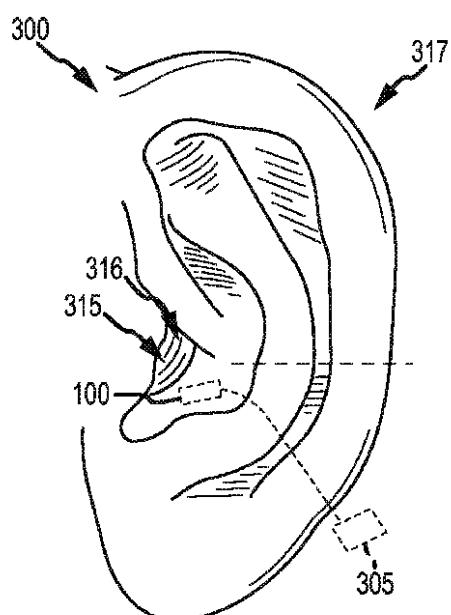
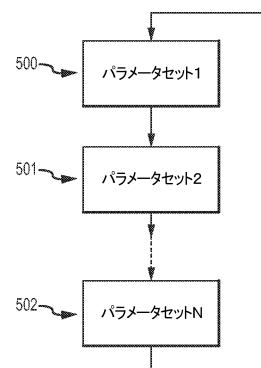


FIG.7

【図8】



【図9】

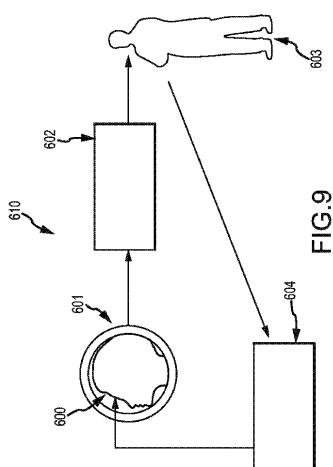
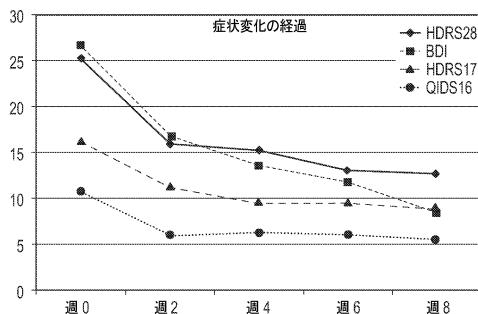


FIG.9

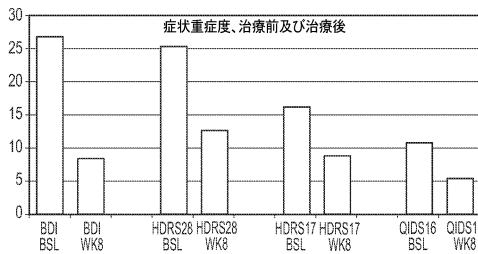
【図 10 A】

	BDI	HDRS28	HDRS17	QIDS16
ベースライン	26.8 (8.1)	25.4 (3.9)	16.2 (3.3)	10.8 (2.8)
最終	8.4 (4.9)	12.6 (6.4)	8.8 (4.4)	5.4 (3.8)
両側P値	0.0004	0.006	0.005	0.01
変化%	70.2%	51.1%	45.6%	58.1%
コーワ [®] d 効果量	2.7	2.4	1.9	1.3

【図 10 B】



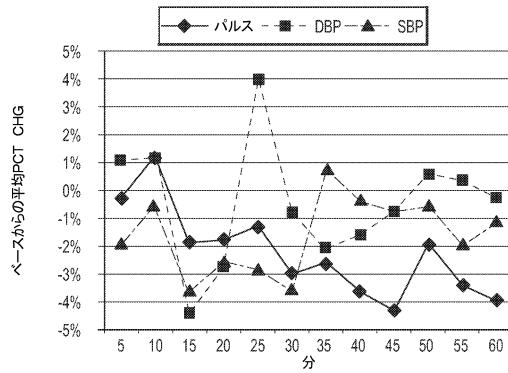
【図 10 C】



【図 11】

パルス持続期間 (μsec)	150μs	200μs	250μs
記録されたmA (最大許容設定)	7.92	5.94	5.72
電極半径(cm) (1.25直径、円形電極)	1.59cm	1.59cm	1.59cm
表面積cm ²	7.92cm ²	7.92cm ²	7.92cm ²
電流密度mA/cm ²	1	.75	.72
刺激電極での 最大安全電流密度 mA/cm ²	25	25	25
刺激電極での電荷密度 (A/パルス)/cm ² = μC/cm ²	.15	.15	0.18
脳での 最大安全電荷密度 (μC/cm ²)	10	10	10

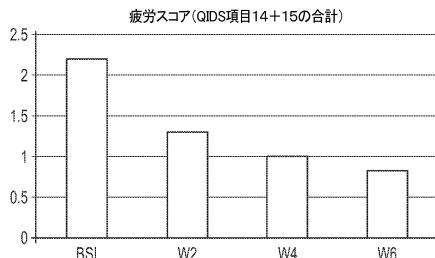
【図 12】



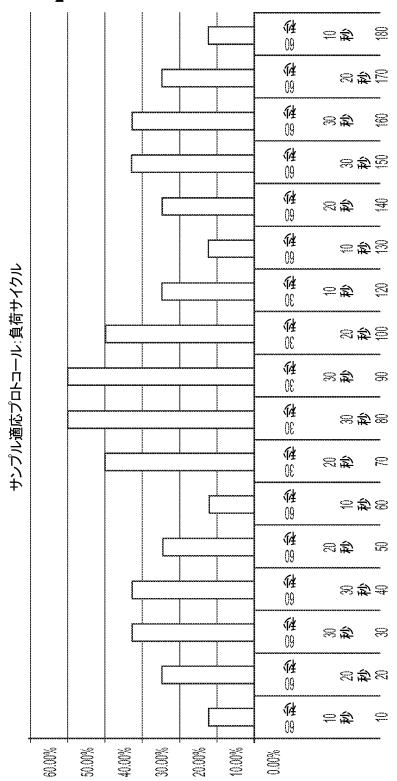
【図 14 A】

分	オン時間	オフ時間	負荷サイクル
10	10 秒	60 秒	12.50%
20	20 秒	60 秒	25%
30	30 秒	60 秒	33%
40	30 秒	60 秒	33%
50	20 秒	60 秒	25%
60	10 秒	60 秒	12.50%
70	20 秒	30 秒	40%
80	30 秒	30 秒	50%
90	30 秒	30 秒	50%
100	20 秒	30 秒	40%
120	10 秒	30 秒	25%
130	10 秒	60 秒	12.50%
140	20 秒	60 秒	25%
150	30 秒	60 秒	33%
160	30 秒	60 秒	33%
170	20 秒	60 秒	25%
180	10 秒	60 秒	12.50%

【図 13】



【図14B】



フロントページの続き

(31) 優先権主張番号 61/479,779
 (32) 優先日 平成23年4月27日(2011.4.27)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 61/423,008
 (32) 優先日 平成22年12月14日(2010.12.14)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 61/440,802
 (32) 優先日 平成23年2月8日(2011.2.8)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73) 特許権者 512215200
 ユナイテッド ステイツ ガバメント デパートメント オブ ベテランズ アフェアーズ
 アメリカ合衆国, ワシントン, ディーシー 20420, オフィス オブ ザ ジェネラル カウンシル
 (74) 代理人 100079108
 弁理士 稲葉 良幸
 (74) 代理人 100109346
 弁理士 大貫 敏史
 (74) 代理人 100117189
 弁理士 江口 昭彦
 (74) 代理人 100134120
 弁理士 内藤 和彦
 (72) 発明者 クック, イアン, エー.
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 90095-1406, ロサンゼルス, キンロス アベニュー
 - 11000, スイート 200, ユニバーシティ オブ カリフォルニア, ロサンゼルス校内
 (72) 発明者 ディジョージオ, クリストファー, エム.
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 90095-1406, ロサンゼルス, キンロス アベニュー
 - 11000, スイート 200, ユニバーシティ オブ カリフォルニア, ロサンゼルス校内
 (72) 発明者 エクシアン, レオン
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 90024, ロサンゼルス, ウィルシャイア ブールバード
 10960, スイート 1230, ニューロシグマ, インコーポレイテッド内
 (72) 発明者 ミラー, パトリック
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 90095-1406, ロサンゼルス, キンロス アベニュー
 - 11000, スイート 200, ユニバーシティ オブ カリフォルニア, ロサンゼルス校内
 (72) 発明者 ドサール, アントニオ
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 90095-1406, ロサンゼルス, キンロス アベニュー
 - 11000, スイート 200, ユニバーシティ オブ カリフォルニア, ロサンゼルス校内

合議体

審判長 林 茂樹
 審判官 内藤 真徳
 審判官 瀬戸 康平

(56) 参考文献 米国特許出願公開第2007/0173908(US, A1)
 特開2008-246040(JP, A)

米国特許出願公開第2007/0150027(US, A1)
特表2008-506464(JP, A)
米国特許出願公開第2009/0210028(US, A1)
米国特許出願公開第2011/0093033(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61N 1/05