

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7296315号

(P7296315)

(45)発行日 令和5年6月22日(2023.6.22)

(24)登録日 令和5年6月14日(2023.6.14)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 N 1/36 (2006.01)

A 6 1 N 1/36

A 6 1 N 1/04 (2006.01)

A 6 1 N 1/04

請求項の数 15 (全47頁)

|                   |                             |          |                              |
|-------------------|-----------------------------|----------|------------------------------|
| (21)出願番号          | 特願2019-525983(P2019-525983) | (73)特許権者 | 506115514                    |
| (86)(22)出願日       | 平成29年11月14日(2017.11.14)     |          | ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシテ         |
| (65)公表番号          | 特表2020-501638(P2020-501638  |          | ィ オブ カリフォルニア                 |
|                   | A)                          |          | The Regents of the U         |
| (43)公表日           | 令和2年1月23日(2020.1.23)        |          | niversity of Califo          |
| (86)国際出願番号        | PCT/US2017/061507           |          | rnia                         |
| (87)国際公開番号        | WO2018/093765               |          | アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9          |
| (87)国際公開日         | 平成30年5月24日(2018.5.24)       |          | 4 6 0 7 - 5 2 0 0, オークランド, フ |
| 審査請求日             | 令和2年11月13日(2020.11.13)      |          | ランクリン ストリート 1 1 1 1, 1 2     |
| (31)優先権主張番号       | 62/422,432                  |          | 番 フロア                        |
| (32)優先日           | 平成28年11月15日(2016.11.15)     | (74)代理人  | 100105957                    |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                      |          | 弁理士 恩田 誠                     |
|                   |                             | (74)代理人  | 100068755                    |
|                   |                             |          | 弁理士 恩田 博宣                    |
|                   |                             | (74)代理人  | 100142907                    |

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 末梢神経機能を改善するための方法および装置

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

閉ループ電気刺激によって、指の独立化を伴う手作業タスクのパフォーマンスを向上させるための装置であって、

ユーザの腕、手または腕および手に装着されるように構成された刺激部であって、前記刺激部は、1つまたは複数の電極と、電源と、コントローラと、を有し、前記刺激部は、装着時に前記1つまたは複数の電極から前記ユーザの橈骨神経、尺骨神経および正中神経のうちの1つまたは複数の電気刺激を送達するように構成されている、前記刺激部と、

プログラムを記憶している非一時的なコンピュータ可読記憶媒体と、を備え、

前記プログラムは、プロセッサに、

指の独立化を伴う手作業訓練タスクを提示すること、

提示された前記手作業訓練タスクに対する前記ユーザの少なくとも2つの指の独立した動きに関連するパフォーマンス測定基準を測定することであって、前記パフォーマンス測定基準は、前記少なくとも2つの指の全体的な動きおよび前記少なくとも2つの指の連動した動きの尺度のうちの少なくとも一方である、前記パフォーマンス測定基準を測定すること、

前記パフォーマンス測定基準に基づいて前記手作業タスクのパフォーマンスを向上させるように付与された刺激の閉ループ制御によって前記電気刺激の複数のパラメータを調節すること、

調節された前記電気刺激の複数のパラメータを前記刺激部に送信すること、を行わせる

、装置。

【請求項 2】

前記刺激部は、  
リストバンド、パッチ、またはスマートグローブを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記刺激部は、  
1 つまたは複数の触覚フィードバックを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記刺激部は、  
1 つまたは複数のモーションセンサを含む、請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 5】

被験体の身体の一部の位置を判定するように構成された 1 つまたは複数の位置センサをさらに備える請求項 1 に記載の装置。

【請求項 6】

前記刺激部は、  
前記コントローラおよび無線通信回路を取り囲むハウジングと、  
前記ハウジングおよび前記 1 つまたは複数の電極を被験体の身体に対して固定するように構成されたシェルと、を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

前記刺激部は、  
光出力、振動触覚出力、または可聴出力のうちの 1 つまたは複数を含む、請求項 1 に記載の装置。

20

【請求項 8】

前記コントローラは、前記刺激部が前記電極から電気刺激を送達している刺激期間中に二次出力を提供するように構成され、  
前記二次出力は、触覚出力、視覚出力、振動出力のうちの少なくとも 1 つまたは複数を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

前記プログラムは、プロセッサに、ゲームを含む手作業訓練タスクを提示させる、請求項 1 に記載の装置。

30

【請求項 10】

前記プログラムは、プロセッサに、前記ゲーム中のゲームコントローラのボタン押下率に基づいて、前記パフォーマンス測定基準を測定させる、請求項 9 に記載の装置。

【請求項 11】

前記プログラムを記憶している前記非一時的なコンピュータ可読記憶媒体は、スマートフォンまたはタブレットのプロセッサで動作するように構成されている、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 12】

前記プログラムは、前記プロセッサに、  
前記手作業訓練タスクを繰り返し提示すること、  
前記パフォーマンス測定基準を測定すること、  
前記電気刺激の複数のパラメータを調節すること、  
調節された前記電気刺激の複数のパラメータを送信すること、を行わせる、請求項 1 に記載の装置。

40

【請求項 13】

前記プログラムは、前記プロセッサに、  
バイオマーカーを測定すること、  
測定されたバイオマーカーに基づいて、前記電気刺激の複数のパラメータを調節すること、を行わせる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 14】

50

前記プログラムは、前記プロセッサに、  
脳波（E E G）を測定すること、  
測定された脳波に基づいて、前記電気刺激の複数のパラメータを調節すること、を行わせる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 5】

前記プログラムは、前記プロセッサに、  
前記パフォーマンス測定基準に基づいて前記電気刺激の複数のパラメータのうちの 1 つ以上を調節すること、を行わせ、

前記電気刺激の複数のパラメータのうちの 1 つ以上は、強度、電流振幅、周波数、継続期間、デューティサイクル、時間 / 日、パルス継続期間、バースト周波数、バースト継続期間、または全治療期間を含む、請求項 1 に記載の装置。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

末梢神経機能を改善するための末梢神経の電気刺激のための方法および（デバイス、アルゴリズムおよびシステムを含む）装置が本明細書に記載および例示されている。これらの方法および装置は、脳内の皮質制御を修正するように構成することができ、それによって、末梢神経機能を向上させることができる。

【背景技術】

【0 0 0 2】

末梢神経刺激（Peripheral nerve stimulation：P N S）は、慢性的な神経疾患または症状を治療する可能性がある。体性感覚電気刺激（Somatosensory electrical stimulation：S E S）は、感覚神経の調整を伴う P N S の一形態である。S E S は、運動機能を調整することを助けることに効果を発揮している。しかしながら、S E S は、臨床有効性における変動が多いため、臨床診療に採用されていない。

20

【0 0 0 3】

脳卒中は、非常に一般的な神経学的障害の代表例である。脳卒中後の運動障害は、主に、手または脚の機能障害ならびに指の巧緻性および動き / 運動性の喪失によるものである。米国における脳卒中の年間発生数は、およそ 7 0 0 , 0 0 0 件であり、脳卒中生存者の半数が長期の運動障害を経験している。現在のリハビリテーション手法は、患者が機能を回復するのを助けているが、相当数の患者が、脳卒中後、慢性的な上肢および下肢または上肢もしくは下肢の機能不全ならびに障害を経験し続けている。手および指の機能障害は、このような障害の特に重要な原因である。人間の手の機能は、日常生活の活動を完成させるために必要であり、また、職業能力および社会への融合のためにも必要である。

30

【0 0 0 4】

当該技術分野では、手および指の巧緻性を回復させ、脳卒中後の障害を軽減するための新しいアプローチに対するニーズが存在している。

【発明の概要】

【0 0 0 5】

概して、運動機能および運動能力などの末梢神経機能を改善するための末梢神経系の感覚電気刺激のための方法および（デバイス、アルゴリズムおよびシステムを含む）装置が本明細書に記載されている。これらの方法は、典型的には、刺激性のない方法で 1 つまたは複数の神経を刺激することを含み、電気刺激を受けている被験体には、ほとんど感知不能であるか、または感知不能であり得る。この刺激は、ユーザによって調節することができ、および / または刺激された末梢神経を使用するときの被験体のパフォーマンスの尺度もしくは指標および / または脳波（electroencephalogram：E E G）データを含むバイオマーカーなどの指標に基づくフィードバックによって、連続的または反復的に調節することができる。これらの方法および装置のいずれにおいても、訓練タスクを含めることができ（例えば、ゲーム、ビデオゲーム、手作業巧緻性ゲームなど）、訓練タスクは、刺激期間の間または刺激期間（の、例えば、直後に、または 5 分、1 0 分、1 5 分、2 0 分、

40

50

25分、30分、35分、40分、45分、50分、55分、60分（例えば、30分）未満以内）後に行われてもよい。例えば、付与された刺激の閉ループ制御によって被験体の末梢神経機能を改善するための装置（例えば、デバイス、システムなど）が本明細書に記載されている。

#### 【0006】

例えば、装置は、バイオマーカーモニタおよびパフォーマンス指標入力部のうちの1つまたは複数を含む第1の入力部と、1つまたは複数の電極と、電源と、第1の入力部に機能的に連結されたコントローラと、を有する、刺激部であって、コントローラは、末梢神経に電気刺激を付与することと、バイオマーカー、または電気刺激が付与された末梢神経を活性化するタスク由来のパフォーマンス指標のうちの少なくとも一方を測定することと、を行うように構成されている、刺激部と、を備え、刺激部は、電気刺激を繰り返し付与し、測定されたバイオマーカーおよびパフォーマンス指標のうちの1つまたは複数に基づいて電気刺激を調節するように構成されている。

#### 【0007】

本明細書に記載されるように、バイオマーカーモニタは、概ね、被験体由来の生物学的マーカーを検出するように構成された任意のセンサまたはセンサの組み合わせを含み得る。例えば、バイオマーカーモニタは、生体電位、例えば、筋電図（electromyogram：EMG）、電気眼球図（electrooculogram：EOG）、脳波図（EEG）などを検出するための1つまたは複数の電極を含むことができる。例えば、これらの装置のいずれも、バイオマーカーモニタの一部として1つまたは複数の電気センサ（例えば、EMGセンサなど）を含むことができる。バイオマーカーモニタは、刺激部から分離していてもよく、または刺激部と連結されていてもよく、もしくは組み合わせられていてもよい。例えば、電気刺激を付与する同じ電極を使用して、被験体の（複数の）末梢神経における電気活動を含む被験体の電気活動を検出／感知することができる。バイオマーカーモニタは、脳波（EEG）センサまたは筋電（EMG）センサ（またはその両方）を含むことができる。コントローラ（およびバイオマーカーモニタの両方または一方）は、脳の運動皮質におけるEEG／パワースペクトル密度またはスパイクフィールドコヒーレンスの変化を測定するように構成され得る。コントローラ（およびバイオマーカーモニタの両方または一方）は、EEGのデルタ波部分またはシータ波部分の変化を測定するように構成されてもよい。

#### 【0008】

パフォーマンス指標入力部は、任意の適切なパフォーマンス指標入力部であり得、運動タスクにおける患者のパフォーマンスを検出および自己申告パフォーマンスデータを受信または運動タスクにおける患者のパフォーマンスを検出もしくは自己申告パフォーマンスデータを受信する任意の装置から入力を受け取るように構成されてもよい（あるいは、パフォーマンス指標入力部の一部として、当該装置を含んでもよい）。例えば、パフォーマンス指標は、パフォーマンス報告デバイスによる装置への入力のために処理されてもよい。パフォーマンス報告デバイスは、例えば、被験体からパフォーマンス指標データを受信するように構成されたコンソールであってもよい。コンソールは、指の独立化に基づくパフォーマンス測定基準を測定するか、またはゲーム型テストにおけるパフォーマンスを評価するように構成されている。

#### 【0009】

概して、パフォーマンスデータは、粗大または微細運動タスクにおける患者のパフォーマンスの測定値または推定値であり得る。例えば、パフォーマンスデータは、パフォーマンス報告デバイスに接続されているツール（例えば、キーボード、ジョイスティック、トラックボール、ボタンなど）を操作している患者のパフォーマンスの測定値または推定値を含み得る。パフォーマンス報告デバイスは、認知タスクおよび運動タスクまたは認知タスクもしくは運動タスクを含むタスクを実行する際に患者を試験および採点または試験もしくは採点またはモニタするように構成された1つまたは複数のプロセッサを含むことができる。パフォーマンス報告デバイスは、パフォーマンス指標入力部に連結されてもよく、または本明細書に記載の装置のうちのいずれかの一部であってもよい。パフォーマンス報告デバ

10

20

30

40

50

イスは、ディスプレイ（ビデオ）および入力部（ジョイスティック、キーボードなど）を含むことができ、パフォーマンス指標入力部に接続することができる出力部を含むことができる。例えば、パフォーマンス指標入力部は、ゲームコンソールから入力を受け取るように構成されている。

【0010】

概して、パフォーマンス指標は、客観的指標と主観的指標との両方を含み得る。例えば、パフォーマンス指標は、患者の自己申告パフォーマンス指標を含んでもよく、定性的（良い／悪い、より良い／より悪い）または定量的（例えば、ある尺度で評価された、0～10、1～100など）であってもよい。

【0011】

刺激部の例が本明細書に提供される。刺激部は、触覚フィードバック、モーションセンサ、被験体の身体の一部の位置を判定するように構成された位置センサなどのうちの1つまたは複数を含むことができる。刺激部は、被験体の腕および手首または被験体の腕もしくは手首に装着されるように構成されている（例えば、被験体の橈骨神経、尺骨神経および正中神経のうちの1つまたは複数に刺激を付与するように構成されている）装着型刺激部として構成されてもよい。刺激部は、コントローラおよび無線通信回路を取り囲むハウジングと、ハウジングを被験体の身体に対して固定するように構成されたシェルと、を含み得る。刺激部は、光出力、振動触覚出力または可聴出力のうちの1つまたは複数を含むことができる。

【0012】

以下により詳細に説明されるように、これらの装置のうちの任意の装置は、電気刺激の付与前または付与中にユーザに訓練を行うように構成された、刺激部と通信する訓練システムを含むことができる。

【0013】

任意の適切な電極（表面電極、埋め込み型電極など）を使用することができる。例えば、電極は、電気刺激を経皮的に付与するように構成されてもよい。電極は、埋め込み型電極を含んでもよい。

【0014】

刺激部は、1つまたは複数のコントローラを含んでもよい。例えば、コントローラは、強度、電流振幅、周波数、継続時間、デューティサイクル、時間／日、パルス幅、バースト周波数、バースト継続時間、または全治療期間のうちの1つまたは複数を経調節することによって電気刺激を調節するように構成することができる。

【0015】

概して、付与された刺激の閉ループ制御によって被験体を治療する方法が本明細書に記載されている。これらの方法は、治療的処置（例えば、脳卒中、歩行機能障害、脳損傷、泌尿器系障害などの処置）または非治療的使用のためののものであってもよい。例えば、被験体を治療する方法は、筋肉組織に経皮的電気刺激を付与することと、被験体由来のバイオマーカーおよびパフォーマンス指標またはバイオマーカーもしくはパフォーマンス指標を測定することと、バイオマーカーまたはパフォーマンス指標に基づいて経皮的電気刺激を調節することと、付与する工程と、測定する工程と、調節する工程と、を繰り返すことと、を含むことができる。

【0016】

例えば、本明細書に記載の方法および装置は、橈骨神経、尺骨神経および正中神経（ならびに／または他の末梢神経）を刺激し、脳内の皮質制御を修正するように構成することができる。これにより、運動選手、プロ選手、および強靱な選手の身体能力を向上させるか、あるいは、脳卒中、外傷性脳損傷および他の神経学的障害または非神経学的障害によって引き起こされた神経異常および神経障害から回復しつつある患者の運動機能（手、指および肢の動き）を改善することができる。1つまたは複数のパフォーマンス測定基準は、訓練タスク（もしくはゲーム）から、および／または別個の評価タスク（もしくはゲーム）または評価期間から取得することができる。パフォーマンス測定基準は、全体的な動き

10

20

30

40

50

(例えば、震え)および連動した動き(例えば、動きの速度、動きの正確度、指モーメントの独立制御など)または全体的な動き(例えば、震え)もしくは連動した動き(例えば、動きの速度、動きの正確度、指モーメントの独立制御など)の尺度を含むことができる。

【0017】

断続的または持続的な感覚電気刺激による(記憶力、ならびに運動協応、肢と視覚の協応、職業能力およびレクリエーション能力を含む機能的パフォーマンスを向上させるための)身体的訓練および精神的訓練のためのデバイスおよびアルゴリズムもまた記載されている。デバイスおよび方法により、医師およびユーザは、刺激パラメータを制御し、1つまたは複数のバイオマーカーに基づいて医師およびユーザの治療計画を個別化することができる。方法およびデバイスは、単独で使用されてもよく、あるいは患者特有のまたは個別の訓練を可能にする他のデバイスおよびシステムと組み合わせて使用されてもよい。学習手法およびフィードバック手法により、罹患患者および健康なユーザにおける被験体の神経機能および運動機能に応じて治療パラメータが個別化される。

10

【0018】

本明細書に記載の装置の実施形態のいずれも、本明細書に記載の他の装置のうちの任意の1つまたは複数の特徴を含むか、もしくは組み込むことができ(もしくは排除することができる)、および/または本明細書に記載の方法のいずれかを実行するように構成することができる。

【0019】

例えば、付与された刺激の閉ループ制御によって被験体の末梢神経機能を改善する方法が本明細書に記載され、方法は、電気刺激を末梢神経に付与することと、バイオマーカー、または電気刺激が付与された末梢神経を活性化するタスクからの機能的パフォーマンス指標のうちの少なくとも一方を測定することと、測定されたバイオマーカーおよびパフォーマンス指標のうちの1つまたは複数に基づいて電気刺激を調節することと、付与する工程と、測定する工程と、調節する工程と、を繰り返すことと、を含む。

20

【0020】

付与された刺激の閉ループ制御によって被験体の末梢神経機能を改善する方法は、10分より長い間、末梢神経に電気刺激を付与することであって、電気刺激は、末梢神経の活性化を伴う訓練タスクを行う感覚閾値下(sub-sensory)またはほぼ感覚閾値下である、ことと、被験体由来のバイオマーカーおよび訓練タスク由来のパフォーマンス指標のうちの少なくとも一方を測定することと、測定されたバイオマーカーおよびパフォーマンス指標のうちの少なくとも一方に基づいて電気刺激を調節することと、複数日にわたって1日に少なくとも1回、付与する工程と、実行する工程と、測定する工程と、調節する工程と、を繰り返すことと、を含んでもよい。

30

【0021】

電気刺激は、(例えば、皮膚を介して)経皮的に、または(皮膚表面上に)1つもしくは複数の埋め込まれた電極もしくは接着パッチ電極を介して付与することができる。付与することは、橈骨神経、尺骨神経および正中神経のうちの少なくとも1つに付与することを含むことができる。例えば、電気刺激を付与することは、正中神経および尺骨神経(または正中神経だけ、もしくは尺骨神経だけ)に付与することを含むことができる。

40

【0022】

これらの方法のいずれも、装着型経皮刺激部を被験体の腕および手のうちの1つまたは複数の上に配置することを含むことができる。例えば、付与することは、装着型リストバンド、パッチ、またはスマートグローブから電気刺激を付与することを含むことができる。

【0023】

被験体由来のバイオマーカーおよびパフォーマンス指標のうちの少なくとも一方を測定することは、バイオマーカーおよびパフォーマンス指標の両方を測定することを含むことができる。例えば、バイオマーカーを測定することは、脳の運動皮質における脳波図(EEG)/パワースペクトル密度もしくはスパイクフィールドコヒーレンスの変化を測定すること、および/またはEEGのデルタ波部分もしくはシータ波部分の変化を測定するこ

50

とを含む、被験体由来の E E G を測定することを含むことができる。

【 0 0 2 4 】

これらの方法および装置のいずれにおいても、パフォーマンス指標を測定することは、指の独立化に基づくパフォーマンス測定基準を判定することを含むことができる。例えば、パフォーマンス指標を測定することは、ボタンを押す速度、個々のボタンを押す速度、ボタンを押す正確さなどの、ゲーム型テストにおけるパフォーマンスを評価することを含むことができる。

【 0 0 2 5 】

概して、本明細書に記載される方法のいずれも、刺激されている末梢神経の通常の生物学的「活性化」（例えば、使用）を伴う訓練タスクを実施することを含むことができる。例えば、指に分布している神経を刺激するとき、訓練および／または評価期間および／またはタスクは、指の使用を含むことができる。訓練タスクは、電気刺激の付与中または付与直後に実行することができる。

【 0 0 2 6 】

概して、付与された電気刺激は、治療の有効性を増大または最適化するように調節することができる。この調節は、典型的には、被験体の（複数の）末梢神経からの、および刺激されている末梢神経によって制御もしくは末梢神経が分布している身体部分からの、または被験体の（複数の）末梢神経からの、もしくは刺激されている末梢神経によって制御もしくは末梢神経が分布している身体部分からのフィードバックに基づいて閉ループである。調節は、（例えば、各刺激の間または各刺激の直後のフィードバックに基づいて）連続的であってもよく、または（１、２、３、４、５、６、７、９、１０、１１、１２、１５、２０回以上などの刺激セッション後のフィードバックに基づいて）断続的であってもよい。調節は、言及したように、バイオマーカー（例えば、E E G シグナル）またはパフォーマンス測定基準を含む、１つまたは複数の指標に基づいてもよい。強度、電流振幅、周波数、継続時間、デューティサイクル、時間／日、パルス幅、バースト周波数、バースト継続時間、または全治療期間のうちの１つまたは複数を含む、電気刺激パラメータの任意の適切な部分を調節することができる。例えば、電気刺激を調節することは、刺激の強度を増加させることを含んでもよい。

【 0 0 2 7 】

概して、刺激は、被験体によって刺激が感じられない（または、７０％未満の時間、６０％未満の時間、５０％未満の時間、４０％未満の時間など検出可能であることを含む辛うじて感じられる）ように感覚閾値下またはほぼ感覚閾値下であるものに限定されてもよい。したがって、これらの方法および装置のいずれも、被験体のフィードバックに基づいて、感覚閾値下またはほぼ感覚閾値下として刺激強度を維持するように構成することができる。例えば、本方法または装置は、被験体に対して刺激性であるか、または不快である場合、周辺のシミュレーションを付与する際、刺激の強度（例えば、振幅、周波数など）を減少させるためのユーザ入力部またはユーザ入力を受け取ることを含んでもよい。

【 0 0 2 8 】

これらの方法のいずれも、付与された刺激の閉ループ制御によって被験体の手の運動神経機能を改善する方法を対象とすることができる。例えば、方法は、被験体の橈骨神経、尺骨神経および正中神経のうちの１つまたは複数に経皮的電気刺激を付与することと、被験体由来の脳波（E E G）を測定することと、測定された E E G に基づいて経皮的電気刺激を調節することと、付与する工程と、測定する工程と、調節する工程と、を繰り返すことと、を含むことができる。

【 0 0 2 9 】

特に、これらの方法のいずれも、脳卒中または他の病気から回復しつつある患者における治療的使用に適合させることができる。例えば、付与された刺激の閉ループ制御によって脳卒中から回復しつつある被験体の手の運動神経機能を改善する方法は、被験体の橈骨神経、尺骨神経および正中神経のうちの１つまたは複数に経皮的電気刺激を付与することと、被験体由来の脳波（E E G）を測定することと、測定された E E G のデルタ波成分ま

10

20

30

40

50

たはシータ波成分に基づいて経皮的電気刺激を調節することと、付与する工程と、測定する工程と、調節する工程と、を繰り返すことと、を含むことができる。

【0030】

概して、これらの方法のいずれにおいても、工程（例えば、電気刺激を付与する工程、測定する工程、および調節する工程）を繰り返すことは、2回以上、例えば、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50回以上など、または継続的に繰り返すことができる。

【0031】

特に、指の独立化を伴う手作業タスクに対する被験体のパフォーマンスを改善する方法もまた本明細書に記載されている。例えば、これらの方法のいずれかは、被験体の橈骨神経、尺骨神経および正中神経のうちの1つまたは複数の経皮的電気刺激を付与することと、指の独立化を伴う手作業訓練タスクを実行し、指の独立化に基づくパフォーマンス測定基準を推定することと、パフォーマンス測定基準に基づいて経皮的電気刺激を調節することと、複数日にわたって、付与する工程と、測定する工程と、調節する工程と、を繰り返すことと、を含むことができる。そのような方法は、ビデオゲームのような手の協応を伴うゲームにおける訓練またはパフォーマンスの向上に（限定されるわけではないが）特に役立つことができる。

【0032】

本明細書に記載の方法のうちのいずれかを実行するためのシステム、デバイス、ソフトウェア、ハードウェア、ファームウェアなどを含むことができる装置もまた本明細書に記載されている。例えば、1つまたは複数の電極と、電源と、電極から電気刺激を送達するように構成されたコントローラと、無線通信回路と、を有する、刺激部であって、電気刺激は、一組の刺激パラメータを有する、刺激部と、バイオマーカーモニタと、プログラムを記憶している非一時的なコンピュータ可読記憶媒体であって、プログラムは、プロセッサに、バイオマーカーモニタからバイオマーカーを測定することと、測定されたバイオマーカーに基づいて刺激パラメータを調節することと、調節された刺激パラメータを刺激部に送信することと、を行わせる、非一時的なコンピュータ可読記憶媒体と、を備える、被験体の末梢神経機能を改善するための閉ループ装置が本明細書に記載されている。

【0033】

刺激部は、上肢または下肢または鼠径部のどこにでも装着することができ、装着型リストバンド、パッチ、スマートグローブ、スマートソール、またはレッグアングレットであってもよい。

【0034】

刺激装置を含むこれらの装置のいずれもが、振動触覚フィードバック、圧力/圧縮フィードバック、温度（冷/熱）フィードバックなどのような1つまたは複数の触覚フィードバックを含むことができる。刺激装置を含むこれらの装置のいずれもが、1つまたは複数のモーションセンサ、（例えば、被験体の身体の一部の位置を判定するように構成された）位置センサなどを含むが、これらに限定されない1つまたは複数のセンサを含むことができる。

【0035】

刺激部は、被験体の腕および手首または被験体の腕もしくは手首に装着され、被験体の橈骨神経、尺骨神経および正中神経のうちの1つまたは複数の刺激を付与するように構成されている装着型刺激部であってもよい。刺激部は、被験体の靴の内側に配置することができ、被験体の脚または足の神経のうちの1つまたは複数の刺激を付与することができるスマートソールであってもよい。刺激部はまた、被験体の脚の周りに配置することができ、被験体の脚の神経のうちの1つまたは複数の刺激を付与することができるアングレットであってもよい。刺激され得る下肢神経として、大腿神経、坐骨神経、下殿神経、上殿神経、陰部神経、伏在神経、深腓骨神経、浅腓骨神経、腓骨神経、脛骨神経、外側足底神経、内側足底神経、固有底側指神経、および足の背側指神経が挙げられる。

【0036】

これらの装置のいずれにおいても、刺激部は、コントローラおよび無線通信回路を取り囲むハウジングと、被験体の身体に対してハウジング（例えば、ハウジングの外側表面に配置することができる１つまたは複数の電極）を固定するように構成されたシェルと、を含んでもよい。

【００３７】

本明細書に記載の装置のいずれにおいても、電気刺激は、意図的に感覚閾値下であってもよいが、装置は、装置がオンであり、作動中であるという（触覚または感覚を含む）直接的な指標を提供する出力部を含んでもよい。例えば、電気刺激部は、光出力、振動触覚出力、または可聴出力のうちの１つまたは複数を含むことができる。装置は、電気刺激期間（電気刺激が発生する時間）の適用中に変動することができるこのような出力部を提供するように構成されてもよい（例えば、コントローラがプログラムされてもよい）。

10

【００３８】

上記のように、これらの装置のいずれも、バイオマーカーモニタを含むことができる。バイオマーカーモニタは、生体電位を検出するための１つまたは複数の電極、例えば、筋電図（ＥＭＧ）、電気眼球図（ＥＯＧ）、脳波図（ＥＥＧ）などを含むことができる。例えば、これらの装置のいずれも、バイオマーカーモニタの一部として１つまたは複数の電気センサ（例えば、ＥＭＧセンサなど）を含むことができる。バイオマーカーモニタは、刺激部から分離していてもよく、または刺激部と連結されていてもよく、もしくは組み合わせられていてもよい。例えば、電気刺激を付与する同じ電極を使用して、被験体の（複数の）末梢神経における電気活動を含む被験体の電気活動を検出／感知することができる。

20

【００３９】

本明細書に記載の装置のいずれも、訓練システムもまた含むことができる。訓練システムは、電気刺激の前、最中または後に、被験体に（１つまたは複数の訓練ゲームを含む）訓練計画を提供することができる。例えば、これらの装置のいずれも、電気刺激の付与前または付与中または付与後に、ユーザに訓練を提供するように構成された刺激部と通信する訓練システムを含むことができる。

【００４０】

概して、本明細書に記載の装置は、装置の全部または一部を制御する（アプリケーションソフトウェアすなわち「app」を含む）ソフトウェアまたはファームウェアなどの制御ロジックを含むことができ、付与された電気刺激パラメータを設定および／もしくは修正すること、ならびに／または訓練すること、ならびに／またはバイオマーカーを検出すること、ならびに／またはパフォーマンス測定基準を検出することを含む刺激部の活動を調整することができる。このソフトウェアまたはファームウェアは、本明細書では、プログラムを記憶している非一時的なコンピュータ可読記憶媒体と呼ばれる場合があり、装着型コンピュータを含むコンピュータ、またはタブレットなどのハンドヘルドデバイスのプロセッサ（たとえば、スマートフォンのプロセッサ、スマートウォッチのプロセッサなど）で動作するように構成され得る。

30

【００４１】

この制御ロジック（例えば、ソフトウェア）により、プロセッサに、バイオマーカーを繰り返し測定させ、刺激パラメータを調節させ、調節された刺激パラメータを送信させることができる。

40

【００４２】

例えば、被験体の末梢神経機能を改善するための閉ループ装置は、１つまたは複数の電極と、電源と、電極から電気刺激を送達するように構成されたコントローラと、無線通信回路と、を有する刺激部であって、電気刺激は、一組の刺激パラメータを有する、刺激部と、訓練装置と、脳波（ＥＥＧ）モニタを含むバイオマーカーモニタと、プログラムを記憶する非一時的なコンピュータ可読記憶媒体であって、プログラムは、プロセッサに、バイオマーカーモニタ由来のＥＥＧのデルタ波成分またはシータ波成分を測定することと、測定されたバイオマーカーに基づいて刺激パラメータを調節することと、調節された刺激パラメータを刺激部に送信することと、を行わせる、非一時的なコンピュータ可読記憶媒

50

体と、を備えることができる。

【 0 0 4 3 】

閉ループ電気刺激による指の独立化を伴う手作業タスクのパフォーマンスを向上させるための装置は、ユーザの腕、手または腕および手に装着するように構成された刺激部であって、刺激部は、1つまたは複数の電極と、電源と、コントローラとを有し、装着時に電極からユーザの橈骨神経、尺骨神経および正中神経のうちの1つまたは複数に電気刺激を送達するように構成されている、刺激部と、プログラムを記憶する非一時的なコンピュータ可読記憶媒体であって、プログラムは、プロセッサに、指の独立化を伴う手作業訓練タスクを提示することと、指の独立化に基づくパフォーマンス測定基準を推定することと、パフォーマンス測定基準に基づいて電気刺激を調節することと、調節された刺激パラメータを刺激部に送信することと、を行わせる、非一時的なコンピュータ可読記憶媒体と、を備えることができる。

10

【 0 0 4 4 】

概して、本明細書に記載の方法は、本明細書において、体性感覚電気刺激 (somatosensory electrical stimulation : S E S ) 方法と称することができ、これらの装置のいずれも、S E S システムを含むことができ、またはS E S システムと称することができる。

【 0 0 4 5 】

本発明の新規な特徴は、以下の特許請求の範囲に詳細に記載されている。本発明の特徴および利点は、本発明の原理が利用される例示的な実施形態を説明する以下の詳細な説明、および添付の図面を参照することによってより理解されるだろう。

20

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 6 】

【図 1】医学的または非医学的状态を治療するために使用することができる3つの構成要素 (構成要素のそれぞれが他の構成要素と無線接続されている、フィードバックモニタすなわち「バイオマーカー」モニタ、刺激装置、およびディスプレイ) を有する包括的体性感覚電気刺激 (S E S ) システムを示す図である。

【図 2 A】刺激の前、最中または後のユーザにおける E E G 活動を評価するための様々な実施形態を示す図であり、E E G モニタは、本明細書で使用され得るフィードバックモニタの一形態であり得る。

【図 2 B】刺激の前、最中または後のユーザにおける E E G 活動を評価するための様々な実施形態を示す図であり、E E G モニタは、本明細書で使用され得るフィードバックモニタの一形態であり得る。

30

【図 2 C】刺激の前、最中または後のユーザにおける E E G 活動を評価するための様々な実施形態を示す図であり、E E G モニタは、本明細書で使用され得るフィードバックモニタの一形態であり得る。

【図 2 D】刺激の前、最中または後のユーザにおける E E G 活動を評価するための様々な実施形態を示す図であり、E E G モニタは、本明細書で使用され得るフィードバックモニタの一形態であり得る。

【図 2 E】刺激の前、最中または後のユーザにおける E E G 活動を評価するための様々な実施形態を示す図であり、E E G モニタは、本明細書で使用され得るフィードバックモニタの一形態であり得る。

40

【図 2 F】刺激の前、最中または後のユーザにおける E E G 活動を評価するための様々な実施形態を示す図であり、E E G モニタは、本明細書で使用され得るフィードバックモニタの一形態であり得る。

【図 2 G】刺激の前、最中または後のユーザにおける E E G 活動を評価するための様々な実施形態を示す図であり、E E G モニタは、本明細書で使用され得るフィードバックモニタの一形態であり得る。

【図 2 H】刺激の前、最中または後のユーザにおける E E G 活動を評価するための様々な実施形態を示す図であり、E E G モニタは、本明細書で使用され得るフィードバックモニタの一形態であり得る。

50

【図 3】指の動作を評価するためにユーザの指に装着された装置の一変形例を示す図である。

【図 4】（例えば、1 つまたは複数のバイオマーカーによる）フィードバックも含む閉ループ S E S システムの一変形例の概略図である。

【図 5】タスク訓練中に使用することができるグローブの一実施形態を示す図である。

【図 6 A】手首の橈骨神経、尺骨神経および正中神経を刺激することができるリストバンドデバイスの例を示す図であり、手首の橈骨神経、尺骨神経および正中神経を刺激するリストバンドデバイスは、神経刺激電極、手/肢の動きに対するセンサ、電池および関連電子回路、ならびにディスプレイおよび/または脳由来の E E G バイオマーカー信号に接続するための無線センサを含む。

10

【図 6 B】手首の橈骨神経、尺骨神経および正中神経を刺激することができるリストバンドデバイスの例を示す図であり、図 6 A では、手首の橈骨神経、尺骨神経および正中神経を刺激するリストバンドデバイスは、神経刺激電極、手/肢の動きに対するセンサ、電池および関連電子回路、ならびにディスプレイおよび/または脳由来の E E G バイオマーカー信号に接続するための無線センサを含むが、図 6 B および図 6 C は、そのようなデバイスの他の変形例を示す。

【図 6 C】手首の橈骨神経、尺骨神経および正中神経を刺激することができるリストバンドデバイスの例を示す図であり、図 6 A では、手首の橈骨神経、尺骨神経および正中神経を刺激するリストバンドデバイスは、神経刺激電極、手/肢の動きに対するセンサ、電池および関連電子回路、ならびにディスプレイおよび/または脳由来の E E G バイオマーカー信号に接続するための無線センサを含むが、図 6 B および図 6 C は、そのようなデバイスの他の変形例を示す。

20

【図 6 D】図 6 A ~ 図 6 C に示すデバイスと同様のデバイスの概略回路図である。

【図 7 A】本明細書に記載のように刺激を付与するための電極を含む、手首に装着されるデバイスの代替実施形態を示す図である。

【図 7 B】本明細書に記載のように刺激を付与するための電極を含む、手首に装着されるデバイスの代替実施形態を示す図である。

【図 8 A】身体の表面に配置することができる電子パッチの形態の末梢神経刺激のためのデバイスの他の例を示す図である。

【図 8 B】身体の表面に配置することができる電子パッチの形態の末梢神経刺激のためのデバイスの他の例を示す図である。

30

【図 8 C】身体の表面に配置することができる電子パッチの形態の末梢神経刺激のためのデバイスの他の例を示す図である。

【図 9】ゲーミフィケーションによって微細運動（ピンチング、タッピング、独立化）能力を訓練するために使用することができるタッチスクリーンを示す図である。

【図 10】本明細書に記載の装置を用いて治療することができる様々な状態、標的 P N S 部位、ならびに訓練およびフィードバックを含む治療計画を列挙している図である。

【図 11】本明細書に記載の装置を用いて治療することができる様々な状態、標的 P N S 部位、ならびに訓練およびフィードバックを含む治療計画を列挙している図である。

【図 12】本明細書に記載の装置を用いて治療することができる様々な状態、標的 P N S 部位、ならびに訓練およびフィードバックを含む治療計画を列挙している図である。

40

【図 13】本明細書に記載の装置を用いて治療することができる様々な状態、標的 P N S 部位、ならびに訓練およびフィードバックを含む治療計画を列挙している図である。

【図 14】使用することができる訓練/フィードバックシステムおよび P N S 部位から恩恵を受けることができると考えられる潜在的なユーザグループを列挙している図である。

【図 15 A】本明細書に記載の装置および方法で 사용할 ことができる刺激パラメータの例を列挙している図である。

【図 15 B】末梢神経を様々な調整するために使用することができる知覚線維の種類および特性の例を示す図であり、概ね、刺激パラメータの調整は、知覚線維の刺激を最適化するように設定することができ、混合感覚運動神経は、様々な役割を持つ複数の神経線維を

50

含むことが既知であり、図 1 5 B の表は、線維の典型的な混合を示し、混合感覚運動神経はまた、様々な興奮性を有することが既知であり、本明細書に記載の方法および装置は、皮質調整を最大にするために刺激パラメータを変更することができ、本明細書に記載されるように、皮質調整は、安静時 E E G 応答、誘発 E E G 応答、および運動タスクパラメータを使用して評価することができる。

【図 1 5 C】刺激のユーザ知覚の感度の増加を示す図であり、本明細書に記載の装置および方法は、A（ベータ、ガンマ）線維を標的とする S E S を提供することができ、感覚神経を選択的に活性化するための 1 つのパラメータは、電流の振幅であってもよく、これは、図 1 5 C に示され、例示的なプロトコルは、「明確な感覚」から「感じ過ぎない感覚」まで（括弧で囲まれた領域）刺激パラメータを設定することができ、例えば、本明細書に記載のような装置は、ユーザからの主観的なフィードバックに基づいてこの刺激範囲を自動的に判定することができ、同時にまたは後続的に、強度、周波数、パルス幅などのパラメータならびにバーストモードパラメータは多様であってもよい。

10

【図 1 5 D】本明細書に記載の装置および方法のいずれかを使用した刺激のバーストモードの例を示す図であり、刺激強度は、比較的高い（例えば、1 0 0 0 H z）が、その後、周期的に中断され（例えば 2 ~ 3 H z）、この方法によって、A - 知覚線維を設定することが可能であり、本明細書に記載の方法および装置は、皮質パラメータに基づいて、パラメータ（例えば、0 . 1 ~ 5 0 H z の休止周波数、1 0 0 ~ 1 0 0 0 H z のバースト強度）をさらに設定することができ、他のパラメータは、知覚線維に異なる影響を与えることができるパルス幅を含むことができ、例えば、6 0 ~ 1 5 0 マイクロ秒パルスが感覚に対してより良い場合がある一方、1 5 0 ~ 2 0 0 マイクロ秒パルスが運動に対してより良い場合があり、本明細書に記載の装置および方法は、運動パラメータを最適に設定するために、2 5 ~ 5 0 0 マイクロ秒のパルスを調整することができる。

20

【図 1 6】刺激パラメータを調節するために評価および使用され得るいくつかの評価項目を列挙する図である。

【図 1 7】本明細書に記載のデバイスで治療した被験体における E E G の例示的な変化を示す図である（上が治療前、下が治療後）。

【図 1 8】脳卒中の治療を受けた患者におけるフィンガーカップリング指数（finger coupling index : F C I）の改善を示す図である。

【図 1 9】本明細書に記載のデバイスで治療した脳卒中患者における運動学的および臨床的評価項目の結果を示す図である。

30

【図 2 0 A - C】臨床研究における被験体全体の安静時 E E G パワーの変化を示す図である。

【図 2 1 A - C】ゲーム型訓練のセットアップ、グローブ、ビデオ訓練 / テストの例をそれぞれ示す図である。

【図 2 2 A】脳卒中患者の臨床研究における P N S の結果を示す図であり、具体的には、図は、S E S 後の M A S の変化を示す。

【図 2 2 B】脳卒中患者の臨床研究における P N S の結果を示す図であり、具体的には、図は、S E S 後の e A R A T の変化を示す。

【図 2 2 C】脳卒中患者の臨床研究における P N S の結果を示す図であり、具体的には、図は、S E S 後の F C R の変化を示す。

40

【図 2 2 D】脳卒中患者の臨床研究における P N S の結果を示す図であり、具体的には、図は、S E S + 触覚フィードバック後の F C R の変化を示す。

【図 2 3】ゲーム型訓練の一部として触覚を使用する指の動きの改善を示す図であり、S E S + 視覚フィードバック（上「視覚フィードバックのみ」）を有する指の動き（個別の軌道）対 S E S + 視覚フィードバック + 触覚フィードバック（下「触覚フィードバック + 視覚フィードバック」）を有する指の動きに対する組み合わせ治療の効果である。

【図 2 4】会陰を刺激するための P N S の使用を示す図である。

【図 2 5 A】P N S に対する応答を測定するためのデバイスおよびシステムを示す図である。

50

【図 2 5 B】P N S に対する応答を測定するためのデバイスおよびシステムを示す図である。

【図 2 6 A】P N S に対する応答を測定するためのデバイスおよびシステムを示す図である。

【図 2 6 B】P N S に対する応答を測定するためのデバイスおよびシステムを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0047】

個々の被験体に合わせてパラメータを調整するように S E S パラメータを設定することができる閉ループフィードバックシステムの様々な実施形態が本明細書に開示されている。システムの特定の実施形態は、S E S を最適化するために、身体パフォーマンス測定基準および E E G などの神経生理学的バイオマーカーの両方を使用することを目的とする。

【0048】

既存の神経ダイナミクスがどのように末梢刺激と相互作用するのか、そしてこの相互作用がどのように E E G 情報および運動の回復と関連するのかが非常に興味深い。データは、S E S 前後のレスポンスと非レスポンスとの間の顕著な違いを示唆している。機能的パフォーマンス（例えば、脳卒中患者の肢の動きおよび健康な被験体の応答時間または反応時間）の最大ゲインおよび運動皮質の変化または機能的パフォーマンスの最大ゲインもしくは運動皮質の変化が、単一の治療セッションまたは一連の治療で達成される場合、治療パラメータを動的に変化させ、刺激を自動的に終了させるように、E E G を使用して、S E S を送達する新規なデバイスおよびアルゴリズムの開発が興味深い。本発明は、そのような制限を克服する方法、デバイス、システム、治療法およびアルゴリズムを説明する。皮質シグナルを変調または修正する能力により、患者の治療用パラメータの個別化のためのロバストな道筋がもたらされる。

【0049】

以下にさらに詳細に記載されるように、8 人の患者が、S E S 用の T E N S ユニットおよびリアルタイムデータ処理用の外部コンピュータを使用して試験された。脳の対側半球における低周波数振動（low-frequency oscillations：L F O、例えば、0.4 ~ 4 H z、4 ~ 8 H z、8 ~ 12 H z）が S E S によって調整されることが発見された。重要なことに、S E S 後の運動反応の程度もまた、治療後に予測することができた。したがって、例えば、E E G シグナルを使用して、S E S の範囲およびタイミングを制御する閉ループデバイスを使用しながら、L F O を使用して、S E S 刺激のタイミングおよび付与量を設定することができる。

【0050】

標的神経および位置、システム、デバイスならびに実施形態を含む装置および方法の様々な態様が以下に説明される。

第 1 の実施形態は、図 1 に示すような少なくとも 3 つの構成要素を有する S E S デバイスおよびシステムまたは S E S デバイスもしくはシステムを備える。第 1 の構成要素は、ベースライン（プレ）、刺激中（ペリ）および刺激後（ポスト）のバイオマーカーレベルをモニタするためのバイオマーカーモニタ 101 からなる。（複数の）センサ 102 は、頭（頭蓋骨の外皮表面、または身体内部の他のバイオマーカーフィードバック感知位置）に取り付けられるか、または健康な被験体および罹患した被験体が装着することができるスマートキャップ 103 に組み込まれた 1 つもしくは複数の電極であってもよい。センサシグナルは、周波数および E E G 電流の振幅であってもよい。

【0051】

デバイスに関する他の実施形態および形態が想到され得る。バイオマーカーモニタ 101 は、測定中のバイオマーカー活性に応じて身体の様々な場所に配置されてもよいセンサを有する取り外し可能な粘着パッチであると考えられる。図 2 A ~ 図 2 H は、バイオマーカーモニタ 101 の代替実施形態を示す。バイオマーカーモニタ 101 は、B l u e t o o t h 無線通信デバイスと同様に、眼鏡フレームに組み込むことができ、具体的には、耳

10

20

30

40

50

たぶの周りに配置することができるフックを有する耳栓/イヤホンに、耳の後ろの皮膚に触れるアームの内側接触面に沿って組み込むことができる。場合によっては、眼鏡フレームに、使い捨て可能な導電性フィルムが搭載されていてもよい。バイオマーカーモニタ 101 はまた、耳を覆う皮膚に接触しているオーディオヘッドセットに組み込まれてもよい。フィルムは、(電気的接触を改善するために)フレーム表面の周りに巻き付けられてもよく、使用後に処分されてもよい。同様に、脳活動、神経活動および筋肉活動の他の評価基準もまた、バイオマーカーのフィードバックについてモニタされ得る。

#### 【0052】

第2の構成要素は、対象の末梢神経の近くに局所的に電気パルスを送達する1つまたは複数の電極 111 を含む刺激部(治療デバイス) 110 を含むことができる。1つまたは複数の電極 111 は、SES 神経刺激のために作動させることができ、電気パルスは、手動プッシュボタン機構、またはアプリケーションまたはソフトウェアプログラムを使用する遠隔デバイス(スマートフォンまたはタブレットコンピュータ)を使用して送達されることができる。刺激部 110 は、ハンドグローブ、リストバンド、アームバンド、アンクレット、レッグバンド、再充電可能で再使用可能な(または代替的には、使い捨て可能もしくは1回使用の)電気刺激部を挿入するためのインサートを有する使い捨てパッチなどのような多様な機能形態、デバイスまたは製品に一体化されてもよい。提案されたデバイス(ハンドグローブ、リストバンドまたはパッチ)は、装着中に快適であり、怪我または皮膚への損傷なしに適切な刺激を送達するために皮膚との良好な電気接触を維持しなければならない。デバイスは、SES 治療中に、手の動作、指の動きを刺激および検出または刺激もしくは検出し、運動/肢機能を測定して、巧緻性訓練および触覚フィードバックを提供するように、(複数の)追加のフィードバックセンサ 112 を組み込んでよい。

#### 【0053】

刺激部の構成要素はまた、(i Watch または同様のデバイスなどの)温度、心拍数および血圧のようなバイタルサインをモニタする既存のデバイス、または歩行動作をモニタする既存のデバイス(Fit Bit などのような歩数計)に組み込まれてもよい。刺激部は、刺激部が皮膚もしくは神経の近くまたはこれらの上に配置されている限り、表示部分、1つまたは複数のストラップおよび/またはラッチ(latches)を含む、時計またはフィットネスバンドのうちの任意の部分または全部分に取り付けられてもよく、または別様に接続されてもよい。刺激部は、既存のディスプレイ、通信およびユーザインターフェースを使用して所望の機能的パフォーマンスを達成するように、様々な治療アルゴリズムを付与するように統合およびプログラムすることができる。

#### 【0054】

フィードバックセンサ 112 は、様々な形状および形態をとることができる。フィードバックセンサ 112 は、スマートグローブに組み込まれてもよい。しかしながら、手の動きが制限されている脳卒中患者にとっては、グローブの着脱は困難な場合がある。この制限を克服するために、フィードバックセンサ 112 は、センサを組み込み、手および指の動作を検出する伸縮性/弾性リング(ポリマー製)に組み込まれてもよい。フィードバックセンサはまた、図3に示されるように、動作、応答時間および反応時間、速度などを検出するためのセンサを組み込んでいる弾性/伸縮性フィンガーキャップ 130 (ポリマー製)の形態であってもよいと考えられる。各指および四肢または各指もしくは四肢の個々の動きを測定するために、複数のリングおよびキャップを装着することができる。SES 刺激に対するフィードバック応答を検出するこれらのフィードバックセンサは、SES 刺激部または電子表示システムと通信および対話または通信もしくは対話するように、無線で統合されてもよい。

#### 【0055】

第3の構成要素は、フィードバックとして、モニタ、送達、または捕捉されているすべてのシグナルを視覚化するためのディスプレイシステム 120 (いくつかの変形形態では、訓練システムまたは訓練および/もしくは評価システム)を備えることができる。脳からのバイオマーカー EEG シグナルが、刺激中に SES 刺激パラメータと共に表示される

10

20

30

40

50

ことができる。刺激中または刺激後の神経、四肢および脳機能からのフィードバックが表示されてもよい。ディスプレイは、コンピュータスクリーン、タブレットスクリーン、またはタッチスクリーンコントロールを備えたスマートフォンであると考えられる。加えて、ディスプレイ上のタッチスクリーンはまた、運動機能、運動協応、肢の動き、記憶などを含み得る、健康な被験体および罹患した被験体の能力を向上させるように、被験体に巧緻性訓練を提供するために使用され得る。ディスプレイシステム 120 はまた、(強度、周波数、時間などの)刺激パラメータを制御するか、または治療のための事前に指定されたアルゴリズムを選択するためのインターフェースを備えることができる。治療アルゴリズムはまた、患者の病状、治療に対するバイオマーカーの反応および治療に対する機能的反応に基づいて適応的に開発することができる。SES 刺激は、訓練/学習フィードバックと共に、またはこれを用いて行われ得る。

10

#### 【0056】

いくつかの実施形態において、ディスプレイシステム 120 はまた、患者および健康な被験体を訓練して、患者および健康な被験体の運動機能または能力レベルを向上させるためのビデオゲームソフトウェアを含んでもよい。肢の動きが制限され、神経障害に罹患している患者の脚または手の様々な障害を治療するために、様々なゲームを想定することができる。ゲームは、肢の動きの程度に応じて、個々の患者に適応させることができる。同様に、強靱な選手、運動選手および他のプロ選手の能力および/または反応時間および/または応答時間を改善するように、様々な強度レベルの様々なゲームを処方することができる。

20

#### 【0057】

他の構成要素のうちの全てまたはいくつかに統合することができる他の構成要素は、付与量をモニタおよび設定し、訓練を最適化するように閉ループシステムを形成するためのコネクティビティ・ソフトウェアおよびフィードバック回路であってもよい。バイオマーカーデバイス、刺激部、およびディスプレイは、有線で接続されてもよく、または無線プロトコルを使用して通信することができる。さらに、ソフトウェアは、巧緻性訓練中の動作に関するリアルタイムのフィードバックを可能にする。フィードバックは、適応学習および個別化された SES パラメータの選択のために使用され、SES 刺激のための付与量(強度、タイミング、持続期間およびデューティサイクル)を設定するために使用することができる。データおよびシグナルもまた収集され、電子健康記録 (electronic health records : EHR) または電子医療記録 (electronic medical records : EMR) に送信されてもよい。

30

#### 【0058】

疼痛または他の状態を治療するためのバイオマーカー (EEG) デバイスおよび刺激部を有する閉ループシステムの他の実施形態が図 4 に示されている。被験体の安静時 EEG を測定し、SES を送達し、EEG 活動または運動機能、または運動反応などの変化についてモニタされたシグナルをフィードバックすることができる。目標範囲のレベルに達していないか、または所望の SES バイオマーカーシグナルが活性化されていない場合、所望の治療が送達されるまで、様々なセットの刺激パラメータ(強度、パルス幅、周波数、時間など)を選択することができる。あるいは、所望の効果が得られるまで、デバイスを様々な神経の場所に再位置づけし、処置を繰り返してもよい。

40

#### 【0059】

##### スマートグローブの実施形態

図 5 は、システムの他の例示的な実施形態を示す。このケースにおいて、装着型データグローブ 201 は、腕の 3 つの末梢神経、すなわち橈骨神経、正中神経、および尺骨神経の電気刺激を組み込んでいる。デバイスは、双極電極 202 および振動触覚フィードバックセンサ 203 を含んで、SES 刺激に対する (EEG または運動または動き) 応答および巧緻性訓練中のタスクエラーに関するリアルタイムのフィードバックを提供する。このモジュール式ユニットはまた、(曲げセンサ 204 を使用して) 指の動きをモニタする機能、3 つの神経すべてを一定範囲の周波数で電氣的に刺激し、パフォーマンスのリアルタ

50

イムのモニタに基づいて振動の合図を提供することができる機能を有する。このシステムは、患者毎にカスタマイズできる適応型ゲーム環境を組み合わせている。重要なことに、このシステムはまた、医師、理学療法士および他の専門家が各患者のリハビリテーション軌道を遠隔でモニタすることを可能にする機能を有する。

#### 【0060】

スマートソールまたはソックスの実施形態

スマートグローブの実施形態は、被験体の靴に挿入することができるスマートソール、または被験体が装着することができるスマートソックスに適応させて、脚の末梢神経を刺激することができる。スリーブまたはソックスは、スマートグローブと同様に、双極電極、振動触覚フィードバックセンサ、曲げセンサなどを含む。両方の実施形態は、適応型ゲーム環境と組み合わせられ、被験体毎にカスタマイズされて、被験体の肢のパフォーマンスを向上させることができる。健康な被験体または運動選手では、これにより、健康な被験体または運動選手の反応時間および走行速度を向上させることができる。四肢の機能が損なわれている脳卒中患者では、刺激により、肢の動きおよび機能の回復を助けることができる。スマートシューズのような他の実施形態もまた、センサ、刺激部、および電子機器を組み込んで、所望のSESを達成し、機能的パフォーマンスを改善することができる。

#### 【0061】

リストバンドの実施形態

図6A～図6Dおよび図7A～図7Bは、上述の様々な要素を組み込んだリストバンドとして構成された例示的な装置の他の潜在的な構成要素を示す。図6A～図6Dにおいて、リストバンド250は、腕の3つの末梢神経、すなわち橈骨神経、正中神経および尺骨神経を個別にまたは集合的に刺激するための1つまたは複数の電極255を組み込んでいる。デバイスはまた、双極電極、ならびに手または運動に関するリアルタイムのフィードバック、またはSES刺激に対する動き応答および巧緻性訓練中のタスクエラーを提供するための振動触覚フィードバックセンサを含んでもよい。デバイスは、所望のパフォーマンスを達成するように、一定範囲の周波数、強度およびパルス幅で様々なアルゴリズムを使用して、3つのすべての神経を別々にまたは集合的に電気的に刺激する機能を有する。同様の実施形態が、下肢および体の他の部分の神経を刺激するためになされてもよい。

#### 【0062】

リストバンド250は、刺激中、電極が常に良好に皮膚表面と接触することを可能にする伸縮可能な弾性ポリマーから製造されている。ポリマーは、良好な電気的接触を維持し、皮膚の感受性を最小にするために、導電性ゲルおよび生体適合性材料または導電性ゲルもしくは生体適合性材料を含浸させることができる。ポリマーは、電極、無線センサ、刺激部および電池を含む全ての電子回路を組み込んでいる。リストバンド250また、刺激のオン/オフ、電池のレベル、および刺激パラメータを示すための小型のコンソールまたは電子ディスプレイを有してもよい。リストバンド250はまた、システムの電源をオン/オフし、刺激の強度を選択し、SES刺激のためのアルゴリズムを選択するための小型タッチパッド/ボタンを組み込んでよい。リストバンドデバイスの代替実施形態は、図7A～図7Bにおいて見る事ができる。

#### 【0063】

デバイスおよびシステムは、患者または被験体毎にカスタマイズすることができる適応型ゲーム環境と組み合わせることができる。システムは、被験体が、被験体の刺激アルゴリズムを個々に選択し、治療時間を調節し、刺激パラメータおよび刺激の継続時間に関するデータを、数日および数ヶ月にわたって毎日、収集および保存することを可能にする機能を有することができる。データは、標準的な無線通信プロトコルおよび規格を使用して、コンピュータ、タブレットまたはスマートフォンにダウンロードすることができる。さらに、デバイスは、医師、理学療法士および他の専門家が各患者のリハビリテーション軌道または被験体の機能的パフォーマンスを遠隔でモニタすることができるようにEMR/EHRと接続する機能を有する。

#### 【0064】

リストバンドの実施形態はまた、坐骨神経、大腿神経、伏在神経、脛骨神経、閉鎖神経または腓骨神経などの脚の様々な末梢神経を刺激するように、脚の表面の様々な場所に配置することができるレッグバンドまたはアンクレットに適応させることができる。リストバンドは、被験体の動作を感知し、刺激に対するフィードバックをモニタし、治療パラメータを設定するためのスマートマットと共に、適応型ゲームアプリケーションと統合されてもよい。

#### 【0065】

##### 電子パッチの実施形態

図8A～図8Cは、任意の末梢神経または神経に隣接して、身体の表面に配置することができ、SESを使用して末梢神経または神経を刺激することができる電子パッチの形態の例示的なデバイスおよびシステムの他の実施形態を示す。パッチは、生体適合性および生体導電性ゲルまたは生体適合性もしくは生体導電性ゲルならびに他の材料を使用して身体に接着剤で付着されて、電気信号を送り、神経活動をモニタし、運動機能および対象の他のヒトの機能パラメータを評価する。電子パッチは、様々な末梢神経を個別にまたは集合的に刺激するための1つまたは複数の電極を含む。パッチは、コンピュータ、タブレットまたはスマートフォンデバイスと無線通信して、SESを制御し、フィードバックを取得し、データを収集し、適応フィードバックを記憶および開発して、治療効果のための付与量を設定する。

#### 【0066】

図8Aに示すように、SESデバイスは、刺激用パッチ電極と、電気パルスを生成するための電子機器と、バイオマーカー応答を測定するためのフィードバックセンサと、動き能力および機能的パフォーマンスをモニタするための他のフィードバックセンサと、電池と、無線通信モジュールと、を備える、再使用可能な統合型システムとして製造することができる。ここでは、電極および刺激用電子機器がシステムとして統合され、パッチを、身体の様々な部分で皮膚に接着して、神経および筋肉を刺激することができる。例えば、デバイスを、顔面の三叉神経の近くに配置することができる。刺激を開始して、デバイス内のフィードバックセンサまたは外部電子キャップを使用して、EEGバイオマーカー応答をモニタし、所望の運動応答または機能的応答を得るように設定することができる。感覚閾値下の電気刺激が、所与の期間送達され、データが収集され、SESデバイスがオフにされ、取り外され、再使用されることが可能である。システムはまた、電源、無線インターフェース、および上記のような他の一般的な機能を組み込んでいる。

#### 【0067】

第2の構成が図8に示され、SESのための電極を含むパッチは、電子刺激部およびコンソールから分離している。このシステムの利点は、接触および刺激の目的にのみ使用されるパッチ電極の使い捨て可能な特性である。使い捨てパッチは、接触を維持することによって導電を可能にし/改善し、刺激を与え、フィードバックを測定する電極または導電性材料/表面を含む。他の実施形態と同様に、パッチは、SESのための刺激部および関連する電子機器（電池、センサおよび無線通信コンソール）を挿入するためのスロットを含む。刺激部はまた、定期的に再充電することができ、使い捨てではない。再使用可能な刺激部は、有線または無線接続を使用して、刺激、感知、通信および制御を行うための電子部品および電子回路を含む。これは、目立ちにくく、薄型である小型で簡易なパッチデバイスを設計するという利点を提供する。

#### 【0068】

同じ刺激部を使用して、身体の様々な部分における神経を刺激するように、様々な形態および機能のパッチを使用することができる。使い捨てパッチは、身体との電氣的接触を維持する柔らかい弾性の導電性コーティングと組み合わせられた、身体の輪郭の形状をとる堅いプラスチック材料の組み合わせから製造することができる。スロットを有するパッチの硬質ポリマーのプリフォームを、（ウェブ変換（web converting）を使用して）射出成形または射出形成することができ、皮膚、電極および刺激部間の電氣的接触を可能にするように、薄い接着性導電性フィルムを、硬質ポリマーのプリフォームに取り付けてもよ

10

20

30

40

50

い。あるいは、ユーザは、刺激部または電極の下に導電性ゲルを塗布してもよい。パッチは、複数のポリマーのプリフォームまたはスロットを有することができ、これによって、単一のパッチによって複数の刺激部または電極を支持することが可能になる。例えば、単一の電子パッチシステムは、脳卒中の管理のために尺骨神経および正中神経の近くに配置された複数の電極を適所に保持する2つ以上のスロットを有してもよい。

【0069】

具体的には、そのようなデバイスは、片頭痛を治療するために顔面の三叉神経に、疼痛を和らげるために背中に、または勃起不全もしくは失禁を治療するために会陰に配置することができる。電子パッチシステムはまた、身体の一箇所で神経を刺激するための1つまたは複数のパッチ電極と、肢の動き（運動機能または機能的パフォーマンスパラメータ）に関するリアルタイムのフィードバックを身体のような部分のSES刺激に提供する振動触覚フィードバックセンサと、を備えることができる。使い捨てパッチはまた、脳卒中患者を治療するために手首に配置することができ、疼痛または他の疾患および状態を治療するために背中に配置することができる。

【0070】

訓練／触覚の実施形態

四肢および指の動きを検出するためのセンサを備えたデバイスの他の形状因子として、様々な指に配置することができるリングが挙げられる。リングは、リストバンドのPNS刺激部およびスマートフォンまたはタブレットと連携して動作する（または物理的にまたは無線で接続することができる）センサを含有する。患者がスマートフォンまたはタブレット上のゲームに基づいて指を動かしている間に、SESまたはPNSがリストバンド電極を介して刺激される。指輪センサは、動作を検出し、刺激を測定し、セッション毎のデータを記録する。刺激パラメータおよび得られた動きに関するフィードバックに基づいて、数週間から数ヶ月続く物理的治療およびリハビリテーションの間に、単一のセッションまたは複数のセッションで所望の結果または肢の動きを得るように刺激を設定することができる。同様のシステムを使用して、様々なビデオゲームを使用して訓練することを伴うか、または伴わずに、SESによってビデオゲーマーの応答時間を改善することができる。9-hole peg testのような様々なテストを使用して、応答時間を測定することができる。

【0071】

前述のように、図3は、SES前後またはビデオゲームでの訓練中の動作を検出する小さなフィンガーキャップの使用を伴う、指および肢の動作または指もしくは肢の動作をモニタするための実施形態または形状因子を示す。これらのフィンガーキャップは、脳卒中および他の神経異常に罹患している患者によって容易に着脱されることができる。患者がスマートフォンまたはタブレット上のゲームに基づいて指を動かしている間に、リストバンド電極を介してSESまたはPNSが刺激される。センサを含むフィンガーキャップは、指の動作を検出し、刺激を測定し、セッション毎のデータを記録する。別の実施形態では、フィンガーキャップはまた、脚の指に適用させることができ、足首プレスレット刺激部と協調して機能することができる。リング、アンクレット、およびキャップはまた、刺激または感知のための電子部品および回路を含んでもよく、有線または無線接続を使用してスマートフォンまたはタブレットと通信し、スマートフォンまたはタブレットによって制御されてもよい。

【0072】

EEGフィードバックの実施形態

システムのためのEEGデバイスおよび電極は、ユーザが使用しやすいように設計されており、図2に既に示されているように様々な実施形態で利用可能である。これらのEEGフィードバックおよび刺激システムまたはEEGフィードバックもしくは刺激システムは、可能な限り多くの処理をソフトウェア／電話に転送することによって、嵩（bulk）を最小にするように、Bluetooth Low Energy（BLE）または電話による類似の無線通信技術と統合することができ、これはまた、インタープリテーション（int

10

20

30

40

50

erpretation)を改善することができる。刺激用の電極システムは、皮膚に対する負傷または損傷を引き起こす可能性がある導電性ゲル(標準的なE E Gペースト)を使用する。そのような損傷を最小限に抑えるために、システムは、(例えば、再使用可能な糸くずローラに使用される材料もしくは3 M製の携帯電話のダッシュボード吸着マウントに使用されている材料、またはほこりを洗い流すことができる「粘着ハンド」のおもちゃとおそらく同様の)残留物が最小限である高凝集接着ゲルを含んでもよい。

#### 【0073】

訓練/フィードバックゲームのハードウェアの実施形態

訓練の主要な構成要素は、運動タスクに関連しているが、追加の構成要素(光、音声、画像、スクリーン上の指標、振動)は、前述のようなグローブにおける触覚フィードバックと同様に、認知の負担を減らすための追加的な合図をもたらすことができる。バイオフィードバックシステムはまた、慢性疼痛のモニタおよび管理に使用することができる。訓練/ゲームプレイ中のパフォーマンスを向上させるためのフィードバックシステムは、携帯電話/タブレット上での視覚、振動、および音声を含む。図9に示されるように、タッチスクリーンを使用して、微細運動(ピンチング、タッピング、独立化)能力を訓練することができる。図9において、ユーザは、ゲームによって指示されたように指をタッピングし、各指は、タブレットまたは電話のスクリーンを個別にタッピングする。加えて、特に、粗大動作/大きい筋肉のための、追加のセンサの必要性を排除することができる場合、タブレットおよび電話を有する既存のモーションセンサを使用することができる。例えば、本態性振戦において、到達している間に電話を握ることを使用して、スマートフォンのジャイロスコープを使用して振戦を測定することができる。同様に、既存の振動/音声センサおよび画像/光を使用して、グローブからの触覚フィードバックと同様に、訓練セッション中に追加のフィードバックを提供することができる。ハードウェアを使用して、他のデバイス/センサ/電極からの入力および出力を調整することができる。ソフトウェアおよびインターネット接続を、アルゴリズムの実装、クラウドリレーなどに使用することができる。

#### 【0074】

いくつかの実施形態において、訓練およびフィードバックのハードウェアは、電極デバイスに統合されてもよい。位置/モーションセンサは、例えば、リストバンドに組み込まれてもよい。振動/音声/光フィードバックは、デバイスおよびシステムまたはデバイスもしくはシステムに組み込まれてもよい。大きい筋肉の訓練に関して、脚のスリーブは、サイクリング速度/走行速度を測定し、速度が目標レベルを下回ったときに振動フィードバックを与えることができる。本態性振戦の患者では、リストデバイスは、振戦を測定し、フィードバックを与えるために振動またはピープ音を鳴らすことができる。いくつかの実施形態では、視覚および/または音声および/または触覚を使用するVRヘッドセットが存在してもよい。振動、動き、および温度をモニタするGoogle Glassまたは触覚グローブをうまく使用することができる。電極自体を介したフィードバック刺激または超感覚的フィードバックをヘッドホン/音声と同様に使用することができる。あるいは、マイクロソフト社(Microsoft)のKinect(微妙な動作または歩行分析)またはニンテンドーWiを使用するモーションキャプチャもまた使用することができる。

#### 【0075】

フィードバックセンサは、電話もしくは電子医療記録との通信、またはクラウドベースのデータ収集、保存、および管理システムとの通信のためのBluetooth Low Energyまたは同様の無線技術を使用して、ハードウェアに統合することができる。

#### 【0076】

訓練ゲームはまた、疼痛/認知症候群(RSD、三叉神経痛、悪心、めまいなど)を治療するためにも使用することができる。電話またはタブレットは、バイオフィードバック訓練システムを提供することができる。動的に疼痛を評価する一方で、ソフトウェアが徐々に被験体の気を散らすようにし、その後、症状に再び集中すると、被験体は、疼痛を超

10

20

30

40

50

越的に制御する能力を「ゲーム化」することができると考えられる。これは、実際に、被験体自身における、かつ被験体自身の慢性疼痛のために有用な手法であると考えられる。アプリは、治療に対する応答を測定するための指示（視覚および聴覚）を提供することができる。「約 20 フィート離れた壁のスポットを 60 秒間見て、今度はどのように評価しますか？」は、インタビューまたは評価を本質的に再現している。

【0077】

様々な状態の治療／パフォーマンス向上

上記のデバイス、システム、およびアルゴリズムを使用した訓練およびフィードバックと組み合わせた P N S によって様々な疾患および状態を治療することができる。様々な疾患および状態としては、脳卒中、疼痛、神経痛、片頭痛、歩行障害、パーキンソン病（Parkinson's disease: PD）などが挙げられる。P N S は、疾患の経過を変えることは期待されていないが、PD 患者は、理学療法が症状（運動性、姿勢、歩行、こわばり）を緩和することを見出すことができる。しかしながら、理学療法が中止されると、効果は失われる。本発明は、在宅で長期治療を可能にすると考えられる。P N S は、大小の筋肉、特に、大きい筋肉の神経に効果をもたらすことができる。P N S はまた、血管以外の原因によるインポテンスを治療することができる。様々な状態、標的 P N S 部位、ならびに訓練およびフィードバックを含む治療計画は、図 10 ~ 図 13 に詳述されている。P N S を使用して、健康な被験体のパフォーマンスを高めることもできる。プロの運動選手、ダンサー、ミュージシャン、内科医、ゲーマー、転記者、および速記者は、P N S およびフィードバックアルゴリズムによる反復的な動作により、専門能力もしくは職業能力を向上させるか、または運動機能の低下を防ぐことができる。さらに、P N S を使用して、記憶力および睡眠を改善することもできる。治療から効果を得ることができる被験体、標的 P N S 部位、および訓練／フィードバックシステムを図 14 に詳述する。

【0078】

様々な神経が、病状を治療するため、または能力を向上させるために標的とされ得る。様々な神経としては、橈骨神経（すべての枝）、正中神経、尺骨神経、皮神経（単独の指、手全体、前腕）、前腕の外側皮神経、鎖骨上神経、腋窩神経、後枝皮神経、および内側上腕皮神経などの上肢神経が挙げられる。下肢神経としては、一般的な腓骨神経およびその枝、坐骨神経、浅枝、伏在神経、腓腹神経、外側大腿皮神経、外側踵骨、内側踵骨、浅腓骨、外側大腿皮神経、脛骨神経の枝、L 1 ~ L 4、S 1 ~ 3 の皮枝が挙げられる。仙骨神経は、S 1 ~ S 3 デルマトームおよび陰部神経を供給する神経を含む。顔面神経は、三叉神経および枝、後頭神経、浅頸神経叢、顔面神経の枝、脳神経 I ~ XII および頸部神経の枝を含む。神経の任意の組み合わせを使用して、本明細書に列挙された状態のうちの任意を治療することができる。例えば、一実施形態は、正中神経、尺骨神経および／または橈骨神経を同時に刺激することができる。他の実施形態は、腓腹神経および深腓骨神経を刺激することができる。これらの例は限定的であることを意味しない。

【0079】

発話、言語、嚥下障害、上肢および下肢の障害、もしくは脳性麻痺を伴う脳卒中、外傷性脳損傷または他の後天性脳損傷の場合、デバイスは、指の運動、手の開閉、指のタッピング、またはゲームもしくは電話とのやり取りによって評価された有効性により、上肢の神経（尺骨神経、正中神経、橈骨神経、腋窩神経、腕の皮神経、前腕の外側皮神経、または上腕皮神経）を含む、感覚神経および運動神経 C 3 ~ T 2 を刺激してもよい。デバイスは、歩長、歩幅、歩行速度もしくは歩行姿勢、速度のモーションキャプチャ、または速度を測定するためのカメラの使用をモニタすることができる足首におけるブレスレットを使用して評価された有効性により、下肢（例えば、S 1 ~ S 5、L 1 ~ 5、大腿神経、閉鎖神経、伏在神経、足皮神経または足底表面神経、脛骨神経および腓骨神経などの坐骨神経）の枝を刺激してもよい。デバイスは、主観的評価、発話の記録または飲み込み試験を用いる発話および嚥下障害の評価により、口部運動神経（脳神経 3 ~ 12、咽頭神経、口内皮神経）を刺激してもよい。

【0080】

10

20

30

40

50

歩行パラメータの加齢による低下、感覚性ニューロパシー、小脳欠損症およびニューロパシー由来の歩行運動失調、パーキンソン病および小血管虚血性疾患を含む歩行障害については、小臀筋用のガードルの刺激、または下肢用の脚/大腿部のスリーブの使用が用いられてもよい。有効性の評価は、携帯電話をガードルのポケットに入れ（正中線が水平になる可能性が高い）、モーションセンサと統合された電話の分析を使用して、歩行を分析し、フィードバックを提供することと、ガードル/スリーブに接着もしくは統合されているモーションセンサを下肢に沿う重要な位置に配置するか、またはモーションキャプチャを使用すること（例えば、マイクロソフト社（Microsoft）のKinectを使用すること）と、を伴い得る。

【0081】

10

パーキンソン病については、様々な大小の筋肉を刺激することができる。有効性の評価は、歩行を見るためのモーションキャプチャもしくはモーションセンサの使用、患者がタブレット上で自身の指をなぞるときの指の動作の円滑性および応答性の追跡、または画面上の迷路を走っているキャラクタを追跡するなどのゲームを伴い得る。迷路の速度および複雑性は、患者の能力およびPNSに対する応答に合わせて調整および設定することができると考えられる。

【0082】

本態性振戦については、触覚グローブ、または携帯電話内のモーションセンサを使用して、振戦、および患者への感覚的フィードバックとして電話の音/振動を検出する携帯電話を介する有効性の評価により、手首の神経を刺激することができる。

20

【0083】

固有受容感覚の老人性喪失または不均衡に反応する能力の低下については、大小の筋肉に分布する神経を刺激することができ、バランス訓練およびバランスの回復を提供して、転倒の可能性を減少させる。ポケット内のセンサ付きマットまたは携帯電話を使用して、通常の歩行中または立っている間もしくは目を閉じて立っている間に歩行パラメータ（例えば、よろめき）を測定することができる。

【0084】

原発性側索硬化症、ALS、多発性硬化症、脊髄損傷のような上位運動ニューロン変性疾患については、脳卒中について前述したような神経の刺激を送達することができる。評価は、上肢および下肢の痙縮または動きの速度の測定を含むと考えられる。加速度計を使用して、機能の変化を検出することができる。

30

【0085】

ポリオ後症候群およびALSなどの他の下位運動ニューロン疾患については、倦怠感もしくは疼痛の自己報告を含む評価、または力および筋肉の強さを測定するための力変換器の使用により、下肢および上肢の電極を使用して、脳卒中について前述したように特定の影響を受けた四肢または他の神経標的を標的としてもよい。

【0086】

チック、舞蹈病、片側バリムス、運動失調、および硬直などの神経系運動障害については、微細運動および大きい筋肉群の刺激が送達されるか、またはデバイスが、上肢の神経（尺骨神経、正中神経、橈骨神経、腋窩神経、腕の皮神経、前腕の外側皮神経、もしくは上腕皮神経を含む感覚神経および運動神経C3～T2）、または下肢の神経（例えば、S1～S5、L1～5、大腿神経、閉鎖神経、伏在神経、足皮神経または足底表面神経、脛骨神経および腓骨神経などの坐骨神経の枝）を刺激してもよい。有効性の評価は、主観的評価または加速度計もしくは他のセンサを用いた客観的評価を含んでもよい。

40

【0087】

むずむず脚症候群、周期的な肢の動きまたは睡眠時の周期的な肢の動きについては、刺激は、下肢の筋肉および感覚/運動神経（例えば、S1～S5、L1～5、大腿神経、閉鎖神経、伏在神経、坐骨神経の枝）を含んでもよい。評価は、主観的評価または加速度計、ジャイロスコープまたはEMG電極を用いた客観的評価を含んでもよい。

【0088】

50

筋痙攣については、デバイスは、下肢の筋肉および感覚／運動神経（例えば、S 1 ～ S 5、L 1 ～ 5、大腿神経、閉鎖神経、伏在神経、坐骨神経の枝）または上肢の神経を刺激してもよい。評価は、主観的であってもよい。

【 0 0 8 9 】

三叉神経痛については、接着性顔面電極は、主に患者の報告に基づく主観的な評価により、脳神経 5 および脳神経 7 または脳神経 5 もしくは脳神経 7、ならびに関連する感覚神経を標的としてもよい。1 つまたは複数の脳神経 1 ～ 1 2 に分布する接着性顔面電極は、ベル麻痺、顔面痙攣または眼瞼痙攣の治療に使用することができる。

【 0 0 9 0 】

片頭痛または慢性めまいについては、接着性顔面電極は、自己申告に基づく評価（例えば、頭痛期間、片頭痛の頻度および重症度）により、脳神経 5 および脳神経 7 または脳神経 5 もしくは脳神経 7、ならびに関連する感覚神経、後頭神経、または耳介神経を標的としてもよい。

【 0 0 9 1 】

反射性交感神経性ジストロフィーについては、デバイスは、手首の周りに装着されるスリーブまたはバンドに電極を含んでもよい。フィードバックは、血流を測定するための L E D および（パルスオキシセンサのような）センサの使用、またはバイオフィードバックアプリの使用を伴うことが考えられる。

【 0 0 9 2 】

嚥下障害の治療については、デバイスは、自己申告または蛍光透視法もしくは嚥下試験などの客観的試験による有効性の評価により、三叉神経、咽頭表面神経、上部食道神経または迷走神経を刺激してもよい。

【 0 0 9 3 】

斜頸については、デバイスは、自己申告、加速度計、または E M G 記録による評価により、胸鎖乳突筋神経、脳神経 5、7 および関連する感覚神経、後頭神経および / または耳介神経を刺激してもよい。

【 0 0 9 4 】

インポテンスについては、会陰（陰部神経）が刺激されてもよい。感覚閾値下の刺激が好ましい場合がある。評価は、血流を測定するためのセンサまたはストレッチセンサを伴うと考えられる。

【 0 0 9 5 】

早漏については、刺激は、S 1 ～ 5 に関連する皮神経ならびに会陰神経、陰部神経およびその枝を伴い得る。

尿失禁、痙性膀胱または過活動膀胱については、刺激は、S 1 ～ 5 に関連する皮神経ならびに会陰神経、陰部神経およびその枝を伴い得る。評価は、痙攣の軽減、膀胱の緊張の改善、または排尿の頻度に関連する自己申告の症状を伴うと考えられる。

【 0 0 9 6 】

骨盤底機能不全については、会陰接着性電極を使用して、感覚閾値下の刺激を含む刺激を提供してもよい。

不眠症および他の睡眠障害については、脳神経 5 および脳神経 7 または脳神経 5 もしくは脳神経 7 ならびに関連する感覚神経を標的とする接着性顔面電極、後頭神経、耳介神経、および脳卒中について以前に同定された上下肢の標的的刺激を使用してもよい。刺激は、ユーザの睡眠サイクルに合わせて調整されてもよい。評価は、自己申告または E M G、E O G もしくは E E G を伴い得る。

【 0 0 9 7 】

坐骨神経痛、腰椎神経根症および末梢神経障害を含む腰痛については、デバイスは、下肢の神経（例えば、S 1 ～ S 5、L 1 ～ 5、大腿神経、閉鎖神経、伏在神経、足皮神経または足底表面神経、脛骨神経および腓骨神経のような坐骨神経の枝）を刺激してもよい。

【 0 0 9 8 】

閉塞性睡眠時無呼吸については、デバイスは、A H I、O D I およびいびきの評価によ

10

20

30

40

50

り、舌下神経を刺激して、有効性を判定してもよい。

運動選手、ダンサー、ミュージシャン、医師、外科医、ビデオゲームプレーヤー、およびタイピストはすべて、本明細書に記載のデバイスから効果を得ることができる。電極を、腕、脚、手首などのスリーブ (sleeves) に配置して、使いやすく快適な送達システムにおいて必要な刺激を与えることができる。

【 0 0 9 9 】

方法およびアルゴリズム

P N S 電極刺激は、E E G からのフィードバックおよび訓練 / フィードバック「ゲーム」に基づいて調整される。これは、類似の E E G プロファイルおよび応答を有する人々が過去にどのように実行したかに基づいてさらに調整および最適化され得る。例えば、後期患者の治療アルゴリズムは、早期に治療された患者からのフィードバックデータによって調節または通知される。あるいは、同じ患者に対する治療アルゴリズムは、P N S に対する患者の応答に基づいてカスタマイズされてもよく、および / または治療もしくはパフォーマンスをさらに向上させるように、後続のセッションにおいて調節もしくは設定されてもよい。長時間の刺激 (例えば、日中または夜間に間欠的に付与される感覚閾値下またはほぼ感覚閾値下の刺激) では、E E G を装着したままで刺激がアルゴリズムで最適化されるが、E E G を装着せずに継続することができる。例えば、患者は、刺激パラダイムを更新 / 最適化するために 1 時間、E E G を装着することができ、その後、E E G キャップを除去して継続する。集中型 P N S 治療アルゴリズムは、E E G キャップを着用して処方することができ、低集中型 P N S 治療は、E E G キャップを除去して送達することができる。

【 0 1 0 0 】

訓練 / フィードバック「ゲーム」は、リアルタイムで、かつ後続のセッションにわたって、の両方で、パフォーマンスに基づいて調整される。アルゴリズムは、携帯電話 / タブレットのアプリ、スタンドアローンのコンピュータにおいて、またはクラウド処理と組み合わせ存在することができる。クラウド処理について、電話 / タブレットからのデータは、クラウドにアップロードされ、クラウドで分析され、次のサイクルで更新されたアルゴリズムが電話 / タブレットに送信される。アルゴリズムは、他の患者から収集されたデータ、および現在の患者の P N S 治療パラメータ、E E G または他の訓練フィードバックパラメータの展開に基づいて絶えず改善または学習する。

【 0 1 0 1 】

具体的な治療アルゴリズムは、1) S E S 単独治療について、a) S E S 単独 - E E G 診断またはフィードバックなし、b) E E G モニタリングおよび刺激のための閉ループフィードバックを伴う S E S、c) 片肢および二肢治療と、2) 併用治療について、a) S E S + E E G 閉ループフィードバック + 巧緻性訓練、b) S E S + E E G 閉ループフィードバック + 巧緻性訓練 + 触覚フィードバック、c) S E S + 巧緻性訓練、d) S E S + 自発的行動 (すなわち、日常的なタスクではない活動中) のモニタリングと、を含む。

【 0 1 0 2 】

図 1 0 ~ 図 1 4 に列挙された状態について、ある範囲の刺激パラメータが使用される。パラダイムの主な目標は、個人毎にパラメータを設定するためのフィードバックシステムの使用である。したがって、カスタマイズされた範囲に到達するために、テストされるべきパラメータスイープの範囲を概説する。多様な機械学習および統計的手法を使用して、パラメータをカスタマイズする。例えば、多変量回帰モデルなどの使用線形法を使用して、フィードバックパラメータと刺激のセットとの間の関係を定量化する。ニューラルネットワークのような非線形法もまた使用される。

【 0 1 0 3 】

特定の刺激パラメータに関しては、0 . 0 0 1 から 1 0 0 0 H z の範囲の刺激周波数が使用される。これは、すべてのサブ周波数 (たとえば、1 0、1 0 . 1、. . . 1 0 . 9、1 1) を含む。刺激は、ブロック設計を使用して、パラメータを適応させることができる (例えば、5 H z で始まり 2 0 H z で終わる周波数「掃引」の刺激、別の例は、2 つの別々の固定バーストが用いられるバーストモードである)。波形形状は、電荷バランスが

10

20

30

40

50

取れていても取れていなくてもよい（二相方形波パルスを含む）。刺激の波形はまた、任意の波形形状（例えば、鋸歯状、正弦波、ホワイトノイズ、傾斜、多重状態パルス、三角波）を含むように多様であると考えられる。波形継続時間は、1～500マイクロ秒の間で多様であってもよく、特定の範囲は、選択された周波数によって限定される。刺激のデューティサイクルは、0～100%まで多様であってもよい。強度もまた、制御されることとなり、0～100mA未満の範囲であってもよい。継続時間1分から継続的（常にオン）までの範囲の様々な刺激継続時間を使用することができる。追加の刺激パラメータが図15Aに示されている。適応アルゴリズムは、個人毎の特定の刺激継続時間を判定する。複数の神経刺激（例えば、正中神経、尺骨神経および橈骨神経）については、全ての神経が同時に刺激されてもよく、またはパターン化された一連の流れ（例えば、順次または可変の時間的ラグを伴う任意の組み合わせ）を使用して刺激されてもよい。

10

#### 【0104】

多様なパラメータは、個々のニーズおよびパフォーマンスに合わせてカスタマイズできる効果的な刺激または治療アルゴリズムの開発に影響を与えている。対象となるパラメータには、刺激の周波数、デューティサイクル（オン/オフシグナル時間の長さ）、波形形状（例えば、二相性、単相性、正弦波、鋸歯状）、単一セッションにおける刺激の継続時間、1日、1週間または1ヶ月あたりのそのような刺激セッションの数、刺激されている神経、神経に対する電極位置および刺激に対する患者固有の応答に適応するためのアルゴリズムの機能を含む。適応アルゴリズムは、フィードバックまたは結果をモニタし、応答を漸増/漸減設定または調整して、所望の処置またはパフォーマンスを達成する機能を有する。

20

#### 【0105】

刺激の結果の評価は、以下のパラメータに左右され得る：（反応時間などの）行動測定基準、神経生理学的バイオマーカー、および各個人からの応答の主観的評価。上肢については、行動測定基準は、運動学的（例えば、動き特性）および動的（例えば、力）パラメータの変化に依拠することとなる。測定基準はまた、客観的および主観的パラメータ、または両方の組み合わせを含み得る。測定基準は、動きの速度、視覚的または他の合図に応じた動きの正確度、運動タスクのパフォーマンスの正確度、およびタスクに直接関連しない自発的な動きを含む。遠位肢および近位肢の両方を伴うパラメータを評価することができる。これは、例えば、腕自体の動きに対する握力測定に対する指の動きおよび独立化の評価を含むと考えられる。これはまた、刺激デバイス自体、または電話機用のアタッチメントのいずれか一方に埋め込まれている電子握力計を使用した力の測定を含むと考えられる。これらの動きの調整を使用して、パフォーマンスを測定することもできる。下肢について、同様の測定基準が使用される。測定基準は、歩長、歩幅、姿勢のベース、動きの速度、および歩幅のばらつきなどの歩行パラメータを含むことができる。さらに、外部刺激に対する反応時間は、SESによって改善され得る。下肢機能の測定として、足タッピング速度を評価することができる。口部運動機能については、発声および嚥下力を評価することができる。疼痛状態については、ユーザによる疼痛の自己評価を使用することができる。勃起不全については、勃起を開始または維持する能力を、自己申告などによって評価することができる。

30

40

#### 【0106】

様々な測定を使用して、動きパラメータをモニタすることができる。たとえば、電話アプリでは、個人が視覚的に誘導される指の巧緻性のタスクを実行して、速度および正確度を測定することができる。電話内の加速度計およびジャイロスコープは、治療期間中の肢の動きの速度、正確度および軌道をモニタすることができる。このケースにおいて、被験体は、電話を保持しながら動くと考えられる。肢の動きをモニタするために刺激デバイスに埋め込まれている加速度計、磁力計およびジャイロスコープもまた使用することができる。電話自体のビデオを使用することができ、その後、アプリは自動的に画像を分割し、動きパラメータを判定する。下肢については、直接的なアプリに基づく測定（例えば、足による電話のスクリーンのタッピング）、加速度計/磁力計/ジャイロスコープの使用、

50

および刺激デバイス自体に組み込まれたセンサの使用の同様の組み合わせを想起することができる。いくつかの実施形態では、ユーザの声または他の音声を使用して、治療の進行をモニタすることができる。追加的な評価項目を図 16 に列挙する。

#### 【0107】

刺激の前 / 最中 / 後の EEG 記録を使用して、PNS に対する応答を評価する。図 2 において、ヘッドキャップの形態で設計された 10 ~ 20 個の電極システムによって例示されるように、EEG は、電極の配置を必要とする。次いで、参照電極が、典型的には、耳または乳様突起の近くに配置される。活性記録電極が、頭皮に配置され、これらは、導電性ゲルを使用するか、または乾式電極として配置されることとなる。各皮質電極は耳を基準に言及される。有意なアーチファクトの場合には、皮質 EEG 電極は、差動モードで分析されることとなり（すなわち、各電極は、耳を基準にし、その後、互いを基準にする）、これにより、最適同相信号除去が可能となる。時間 - 周波数スペクトル分析を使用して、各周波数帯（すなわち、0 ~ 55 Hz）におけるパワーを判定することができる。

10

#### 【0108】

このシステムを使用して、臨床実験を行った。病変部位と同側の安静時の低周波電力の相対的な減少は、図 17 に示すように、基準休止期間と比較した場合、PNS 直後の帯（0 ~ 4 Hz）および帯（4 ~ 7 Hz）において主に観察された。第 2 に、病変部位と同側の運動パワーおよびパワー（8 ~ 12 Hz）の減少は、SES による分別の変化と有意に相関していた。共に、結果は、SES に応答する行動の変化に関連する低周波、病変部位と同側の皮質振動の重要性を強調している。低周波振動電力の損失はまた、基になる皮質ネットワークがアイドリング状態から運動機能関連補強（motor-function related recruitment）へと移行する皮質可塑性を表していると考えられる。

20

#### 【0109】

##### 実施例 1：SES による脳卒中患者の治療

後天性脳損傷および遠位上肢運動障害の病歴を有する 8 人の参加者が、経皮的電気神経刺激を用いた SES の単一の 2 時間セッションを受けた。治療介入前後の評価は、安静時の EEG モニタリングとともに、アクションリサーチアームテスト（Action Research Arm Test：ARAT）、指の分別、挟持力、および改訂アシュワーススケール（modified Ashworth scale：MAS）で構成された。

#### 【0110】

主要な評価項目は、フィンガーカップリング指数（FCI）によって測定されるように、標準 ARAT および指の独立化の運動学的測定からなった。ARAT を有効化して、画定されたドメインにおける遠位の手の機能（すなわち、近位、把持、掌握、および挟持タスク）を測定した。30 Hz ビデオ撮像システムを使用して、運動学的動作分析のためにデジタルビデオ記録を入手し、カスタマイズした Matlab スクリプトを使用して分析して、必要なタスクの開始位置および終了位置を記録した。参加者に、完全に伸びた指の位置で、またはできるだけ近くで開始するように伝えることにより、FCI 測定値を取得し、次に、この位置を、中指だけ曲げたまま維持し、カスタマイズした Matlab スクリプトを使用して分析した。次に、アクティブ型の人差し指によりトラバースされた角度で除した、パッシブ型の中指によりトラバースされた角度として FCI を算出した（図 18）。3 回の試験を平均して、平均 FCI を求めた。二次評価項目は、手首および指の屈曲および伸展に影響する痙縮を評価するように、指の挟持力（標準握力計）および MAS を含んだ。治療介入直前および直後に結果の評価を測定した。Fp1、Fp2、C3、C4、P3、P4、O1、O2（乳様突起基準による、500 Hz での 10 ~ 20 個のシステムの EEG 位置）にまたがる 8 個の電極を使用して、刺激の前後 10 分間、目を開けたままの安静時の EEG データを入手した（ニューロエレクトロニクス社（Neuroelectronics Corp）の Enobio）。

30

40

#### 【0111】

運動および臨床評価項目の結果を、図 19 に示す。ARAT 合計スコア、全体的な ARAT 完了時間、ARAT の挟持タスクサブセット完了時間、FCI、および MAS を含む

50

平均スコアは、PNSの後、有意に改善した。ARATスコアの平均変化は、1セッションのSES後、1.56ポイント変化した（すなわち、3.7%の改善）（ $p < 0.05$ ）。ARATドメインのサブセットをさらに分析し、改善したある特定のドメイン、または、遠位上肢機能において一般化された効果が観察することができたか否かが判定された。速度に関して、有意な改善が見られた（全てのタスクを終了するための全体時間が1.6秒減少（13.8%の変化、 $p < 0.05$ ）、および挟持タスク時間が6.6秒減少（29%の変化、 $p < 0.05$ ）。近位タスク時間、把持タスク時間、および掌握タスク時間の変化は有意ではなかった。指の分別は、有意に改善し、FCIは0.68から0.53に低下した（22%の変化）。二次評価項目では、ベースラインの痙縮を有する参加者の中で、MASが2.25ポイント有意に低下する（60%の変化）（ $p < 0.05$ ）一方、平均挟持力が1ポンド増加した（9%の変化）。後者は、統計的有意性に到達しなかったが、改善の傾向が顕著であった（ $p = 0.14$ ）。

10

#### 【0112】

図20は、グループレベルの変化率の1/変動係数（平均/標準偏差）を示すヘッドプロットを有する周波数帯および周波数帯内における、治療介入前後の、8人の被験体全体の平均安静時EEGパワーの変化率の分布を示す。星印は、グループレベルの安静時EEGパワーがゼロから有意に変化したことを表す。図20Aは、治療介入前後の、回帰平均FCI変化から平均パワー変化までの多変量ロバストリッジモデルの係数の大きさを示し、星印は、絶対的な大きさが、データのランダム順列により作成された絶対的な大きさの95%より大きい係数を示している。

20

#### 【0113】

SESは、特に、低周波数における、主に、平均病変部位同側安静時頭頂運動神経EEGパワーの有意な低下を引き起こした（0.9~3.9Hz帯、および4.8~7.9Hz帯、 $p < 0.05$ 、ボンフェローニ（Bonferroni）補正済み、図20A~図20B）。対照的に、周波数帯および周波数（8.8~11.7Hz）については、有意な変化は見られなかった。加えて、病変部位同側運動皮質にまたがる、組み合わせられたパワーおよびパワーの変化は、多変量リッジモデルにおいて他の全ての予測変数を制御した場合、分別の変化と有意に相関し（ $p < 0.05$ ）（図20C）、交差検証により演算された12.13のリッジパラメータ値を有した。なお、リッジ回帰は、応答変数と相関しない予測変数の係数を縮小させながら、相関する予測変数間の係数値を共有することに留意されたい。研究は、指の独立化へのSES、およびSESに対する個別応答性の重要な電気生理学的バイオマーカーであり得る識別された皮質振動の正の効果を示した。これらのバイオマーカーは、手の遠位側の欠陥を有する個人に対してSESパラメータをカスタマイズするための標的である。

30

#### 【0114】

上で概略した結果に基づくと、デバイスの一実施形態は、EEGシグナルのモニタに基づいて、（例えば、振幅、周波数、デューティサイクル、バーストモード継続時間であるが、これらに限定されない）SESパラメータを「自己設定」することを目的とすると考えられる。より具体的には、そのままのEEGシグナル/基準EEGシグナルをバンドパスフィルタに通し、複数の周波数帯にすると考えられる（例えば、0~4、4~7、8~12、13~20、21~40、40~200、任意の組み合わせおよび刻み幅を選択可能である）。波および波に基づく特定の実施形態に関して、デバイスは、（例えば、時間周波数分析対RMS対ヒルベルト変換などを使用して）これらの帯域におけるパワーを算出すると考えられる。デバイスは、刺激前に基礎値を確立し、次に、連続して振幅をモニタすると考えられる。大きな刺激アーチファクトが存在する場合、デバイスは、評価のために刺激を停止することができると考えられる。経時的にパワーの低下が検出されない場合、刺激は停止するか、または変化すると考えられる。次に、デバイスは、後続の試験に関して、パラメータの別のセットを選択することができると考えられる。

40

#### 【0115】

上記の「安静時」EEG測定に加えて、誘発電位分析を使用して、付与量を設定するこ

50

とができる。このケースにおいて、EEGシグナル、または（すなわち、頭皮／首／顔／肩／腕、または別の部位からの）誘発神経生理学シグナルを、刺激パルス毎に測定すると考えられる。デバイスは、記録したシグナルの移動平均に基づいて、平均応答を生成すると考えられる。システムはまた、この平均誘発応答に基づいて、パラメータを設定すると考えられる。

#### 【0116】

実施例2：併用療法：SES + FDT / 触覚による脳卒中患者の治療

実施例1における上記の研究を基に、手のリハビリテーションのための療法の組み合わせの相乗効果を、同じ被験体において試験した。影響を受けた手における、モーションセンサデータグローブ、リアルタイムの振動触覚／触覚フィードバックおよび末梢神経のSESを組み合わせ、運動機能および手／指の動きの変化を測定した。この研究は、手のリハビリテーションへの集学的アプローチが、脳卒中後に慢性的な運動障害のある被験体の手および指の機能を改善できるか否かを評価した。2つの重要な目標は、最先端技術を使用して、リハビリテーション中にリアルタイムのフィードバックを提供すること、およびモダリティ毎に改善を予測した患者の特徴を完全に明確にすることであった。

#### 【0117】

以下を試験した。(1)手首の尺骨／橈骨／正中神経の運動閾値／感覚閾値上電気刺激(sub-motor/supra-sensory electrical stimulation)、(2)指の動きをモニタすることができる「センサ付きデータグローブ」を使用した、手および指の機能のゲーム型リハビリテーション、または指の巧緻性訓練(FDT)、ならびに(3)ゲーム型リハビリテーション中にエラーシグナルを提供するための、振動触覚性触覚的(触覚フィードバック)合図の組み込み。図21において、以下で示すように、ゲームは、中央のキャラクタを動かす指の動きに依拠した。被験体は、グローブを使って、リアルタイムで指の運動をモニタする指のリハビリテーションゲームを行った。一次評価項目は、詳細な運動パラメータ(FCI、指の動作の可動域)、および手の機能の全体測定(A RAT、および9-hole peg test、NHPT)であった。痙縮の二次評価項目は、挟持力およびMASであった。

#### 【0118】

橈骨神経、尺骨神経および正中神経の2時間の末梢神経刺激(2時間、1 Hz 列、500ミリ秒にわたって10 Hzでの単一パルス、50%デューティサイクル、1ミリ秒のパルス幅)の全体効果の結果を図22A、図22Bに示す。具体的には、痙縮またはMASの有意な減少およびA RAT合計スコアの有意な改善が見られた。

#### 【0119】

対照的に、指の運動に対してはより複雑な影響が存在した。図22Cに示すように、SES刺激後の、フィンガーカップリング指数に(すなわち、母集団レベルで)有意な変化はなかった。フィンガーカップリング指数は、2本の指を独立して動かす能力の尺度であるフィンガーカップリング比(FCR)としてプロットされている(すなわち、1の値は独立化およびカップリング完了の欠如を示し、0の値は完全な独立化を示す)。グラフは、訓練後、FCR、または個人の分別能力に有意な改善が見られなかったことを示している。「前」から「TO後」まで同様のスコアが観察された。

#### 【0120】

図22Dは、FCRを使用して測定した、指の運動について上述した、適応性ゲーム(またはリハビリテーション)プログラムを使用する指の巧緻性訓練(finger dexterity training: FDT)の効果を示す。ゲームでは、手および指の動作をモニタすることができるセンサ付きデータグローブを使用して、被験体の指の運動または「ナックル」指における中指と人差し指の関節角度を追跡した。被験体は、経時的に独立化を増大させて、ゲームに成功することが要求された。訓練前後にFCRを測定した。各セッションは典型的には1時間続き、その間に、被験体のパフォーマンスをモニタし、パフォーマンスのレベルに基づいて難易度を調整した。SES + 触覚フィードバックまたは指の巧緻性訓練の併用治療後、分別する能力に有意な改善があった(すなわち、「前」から「TO後」までのフ

10

20

30

40

50

インガーカップリングスコアが減少した)ことを結果は示している。

【0121】

訓練中に、エラーの振動触覚性触覚フィードバックを追加する効果もまたテストした。3人の被験体において、図23の1人の被験体に対して示されるように、触覚フィードバックを追加することにより、有意な改善があった。エラーの大幅な減少によって示されるように、独立化は、追加の触覚フィードバックによりゲームプレイ中に改善された。下の軌道は、訓練中にも依然として維持されるべきであった指の動きを示している。赤色の軌道で示すように、触覚により、指を静止したままにする能力は大きくなった。

【0122】

PNSを用いる神経調節は、手の機能の全体測定において広範に効果的であった(すなわち、痙攣を減少させ、力を増加させた)一方、指の運動にはさほど効果的ではなかったことを結果は示している。指をベースにした訓練では、反対のパターンが明らかであった。触覚をベースにしたアプローチでは、視覚ベースの通常の訓練における指の運動を改善するように思われた。これらの結果は、重要な証明を提供し、PNS/SESを用いる神経調節の複合利益の原理、および触覚フィードバックを用いるデータグローブの使用の正当性を立証している。それぞれの効果は、重複しないことが可能であり、単独生成物における組み合わせが理想的であると考えられることを示している。重要なことに、モダリティを組み合わせ、肢の動きを制限する脳卒中および他の神経学的障害後、手および指の機能を改善する最適な方略のモデルの可能性/原理/論理的根拠が実証された。

【0123】

実施例3：SESを使用したインポテンスの治療

技術の一実施形態は、SES刺激を使用するインポテンスの治療に関する。このケースにおいて、患者または医療サービス提供者は、電極を会陰に付与する。図24に示すように、神経毎の1個のパッチまたは構成部品に一体化されるか、あるいは、会陰全体の1個のパッチまたは構成部品に一体化されたかのいずれか一方である、陰部神経毎に正極および負極が存在することができる。ユーザは、電極またはパッチを付与する前に、毛をトリミングする必要がある場合がある。電極がワイヤを有する場合、電極を、制御モジュールに差し込まなければならない。他の実施形態では、電極は、制御モジュールと無線通信する。次に、ユーザは、ヘッドバンド形状のEEGを着用してもよく、その後、電話でアプリを開く。アプリは、最後の刺激セッションおよび最後の訓練セッションからの以前にアップロードされたデータを有する。サーバは、刺激アルゴリズムを改訂し、そのアルゴリズムをアプリに戻している。次に、ユーザは、刺激セッションを開始する。次に、電話は、Bluetooth Low Energyを使用して、EEGモニタ、および電極制御モジュールと通信する。EEGデータがEEGモニタから受信される間、刺激シグナルは制御モジュールに送られる。EEGデータを使用して、アルゴリズムに従い、リアルタイムで刺激を調整する。EEGデータを分析することにより、EEGセンサが適切に位置づけられていない場合、電話は、患者に、EEGセンサを調節するように促す。その後、ユーザは、電極を取り外し、電極のプラグを抜き、捨てるか、または再使用してもよい。その後、マイクロUSB充電器を使用して、制御モジュールを充電し、マイクロUSB充電器を使用してEEGモニタを再充電する。バックグラウンドでは、電話は、最新の刺激データをクラウドサーバにアップロードする。

【0124】

訓練：患者は、陰茎にモニタデバイス(環状リングまたは接着パッチ)を適用する(図25)。患者は、自身の電話でアプリを起動し、個人的選択で官能的な刺激法を開始する。モニタデバイスは、血流または勃起のいずれかをモニタし、図26A、図26Bに示すように、データを電話に送り返す。電話は、フィードバック(すなわち、生態学的フィードバック機能)を提供する。患者は、モニタデバイスを取り外し、処分するか、または洗浄する。電話は、分析のためにクラウドサーバにデータを送り返し、次の刺激セッションのためにアルゴリズムを更新する。ユーザは、デバイスまたはトランスミッタのプラグを差し込み、マイクロUSB経由で充電する。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 2 5 】

実施例 4：ゲーム（または他の手のパフォーマンス改善）

通常のゲームコンソールに基づくか、あるいは電話 / タブレットに基づくかにかかわらず、視覚運動協応、手先の巧緻性、および指の独立化は、ビデオゲームをプレイするために重要である。PNS は、健全な被験体における肢の動きの運動表象を変化させることが知られている。重要なことに、PNS が知覚能力および手先の巧緻性に役立つことができるという示唆を行う文献が存在する。デバイスの一実施形態は、視覚運動協応、手先の巧緻性、ならびに指の独立化、反射神経、正確な動き、（タッピングなどの）速度、指の動きの円滑性、および手と目の協応を改善するように設計されたゲームスキルを向上させるように設計されている。

10

## 【 0 1 2 6 】

特定の一実施形態は、以下の要素を含む：（１）橈骨神経、尺骨神経、および正中神経を可変的に調整可能である手首装着型デバイス、（２）携帯電話および特定のゲームコンソールまたは携帯電話もしくは特定のゲームコンソールへの無線接続性、（３）視覚運動協応、手先の巧緻性、および指の独立化を定量的にモニタするためのデバイスおよび方法またはデバイスもしくは方法、（４）刺激のパラメータ（例えば、神経、周波数、振幅、波形、デューティサイクル）を適応させ、パフォーマンスの向上をカスタマイズするためのアルゴリズム。一実施形態では、手首装着型デバイスは、運動の改善を直接モニタするために、指センサ（例えば、指先に取り付けられたキャップもしくは部分的グローブ、または指に装着されたセンサリング）と連結することが可能であると考えられる。別の実施形態では、携帯電話のアプリケーションは、ある範囲の測定基準（例えば、反応時間、逐次学習、独立化）を使用して、パフォーマンスを測定するように設計されることが考えられる。次に、アプリケーションは、パフォーマンス測定基準を定量化し、その後、閉ループでパフォーマンスを適応させる。動き、運動機能、および応答時間を定量化するために、手および指の動きをモニタするモバイルカメラシステムを使用することができる。

20

## 【 0 1 2 7 】

刺激：患者は、刺激デバイスを手首に適用し、ヘッドバンド EEG を着用する。患者は、次に、最後の刺激セッションおよび最後の訓練セッションからのデータを以前にアップロードした電話でアプリを開く。サーバは、刺激アルゴリズムを改訂し、そのアルゴリズムをアプリに戻している。次に、患者は、モニタされた刺激セッションを開始する。電話は、Bluetooth Low Energy を使用して、EEG モニタ、および電極制御モジュールと通信する。EEG データが EEG モニタから受信される間、刺激シグナルは制御モジュールに送られる。EEG データを使用して、アルゴリズムに従い、リアルタイムで刺激を調整する。EEG データを分析することにより、EEG センサが適切に位置づけられていない場合、電話は、患者に、EEG センサを調節するように促す。刺激セッションの終了時に、ユーザは、EEG モニタを取り外し、USB 充電器に差し込む。患者は、手首ユニットをオンにしたまま、感覚閾値下のまたは最小限の感覚刺激を継続する。電話は、刺激の制御を続けるか、または最適化されたプログラムを刺激デバイスに伝えるかのいずれかである。ユーザは、刺激をモニタされずに生活する（労働、睡眠、テレビの視聴）。電話は、ユーザに、刺激が完了したことを伝える。ユーザは、デバイスを取り外し、プラグを差し込んで充電する。同様の脚部ブレスレット（アンクレット）刺激デバイス、または靴もしくは取り外し可能な靴のソール / インサート内の刺激部を下肢に配置し、EEG フィードバックモニタと連結させて、最適な刺激を提供し、所望の機能パフォーマンスを達成することができると考えられる。

30

40

## 【 0 1 2 8 】

訓練：患者は、電話またはタブレットでアプリを開く。患者は、様々な微細運動能力を試験および訓練する一連のゲームをする。アプリは、ゲームの様々な態様の難易度を動的に調節して、ユーザを自身の能力の限界に維持させる。訓練される能力としては、タッピング速度、指の独立化、視覚の刺激、音の刺激、または振動の刺激への応答時間、動きの精度、動きの円滑性、および手と目の協応が挙げられる。ユーザを補助するか、または混

50

乱させるように、さらなる聴覚的合図、振動的合図、または視覚的合図が提供される（例えば、迷路ゲームでは、標的が方向を変える直前に背景をフラッシュすることができる）。分析のために、電話は、データをクラウドサーバに送り返し、アルゴリズムをアップデートする。

#### 【0129】

いくつかの変形例では、装置の一部は、ビデオゲームコントローラまたはコンソールを備えてもよい。例えば、ビデオゲームコンソール（または、コンソールに接続する付属デバイス）は、制御ロジック（例えば、装置の全てまたは一部を制御するプログラムを含有する非一時的なコンピュータ可読記憶媒体を含むソフトウェア、ファームウェアなど）を実行するように構成されてもよい。

10

#### 【0130】

ゲーム装置は、閉ループ電気刺激により、指の独立化を伴う手作業タスクのパフォーマンスを向上させるように構成されてよい。刺激部は、ユーザの腕、手、または腕および手に（例えば、ブレスレット、ブレイサー、腕輪、腕時計、グローブなどとして）装着されるように適応されてもよく、1つまたは複数の電極、電源、コントローラなどを含んでもよく、刺激部は、装着時に、電極から、ユーザの橈骨神経、尺骨神経、および正中神経のうちの1つまたは複数の電極に電氣的刺激を送達するように構成されている。刺激部は、ユーザの脚に（例えば、アンクレット、ソール/インサート、またはスマートソックスなどとして）装着されるように適応されてもよく、電気刺激を脛骨神経/脚の神経に送達して、パフォーマンスを改善する1つまたは複数の電極を含んでもよい。このケースにおいて、パフォーマンスは、フットコントローラを使用するビデオゲーム（Grand Turismoなどのカーレースドライブ）、または自動車レース場でのカーレースドライブをする間に脚と目の協応を向上させることができる。

20

#### 【0131】

上述のように、装置は、プログラムを記憶する非一時的なコンピュータ可読記憶媒体を含んでもよく、プログラムは、ゲームシステムなどのプロセッサに、指の独立化を伴う手作業訓練タスク（例えば、ビデオゲーム）を提示させる。ゲームコンソールは、コントローラを含んでもよい。プログラムは、被験体の（親指、または脚を含む）指から、ゲームコントローラへの、被験体の入力（例えば、ボタンの押下など）を分析することができ、また、コンソールからの入力を正確に受けることができ、この情報を使用して、指の独立化に基づいたパフォーマンス測定基準を推定することができる。この情報に基づいて、ソフトウェアは、電気刺激を調節することができ、調節した刺激パラメータを、刺激部に送信することができる。

30

#### 【0132】

例えば、ビデオゲームコンソール自体が、装置のマスターコントローラであることができる（例えば、プログラム/制御ロジックを実行することができる）。パフォーマンス測定基準に基づいて、装置は、SESの開始を設定し、SESパラメータを設定することができる。このシナリオでは、リストバンドの刺激ユニットは、ビデオゲームコンソール自体により、またはコンソールに接続した装置により、（すなわち、セッションの間に）充電されることができ、これらに無線接続されることができる。SESは、コンソール自体の電源をオンにすることができ、またはコンソールに組み込まれたソフトウェア制御により電源をオンにすることができる。SESパラメータの設定は、ビデオゲームコントローラユニットにより測定したパフォーマンス測定基準により実施することができる。例えば、X-Box（商標）型のコントローラでは、ボタンを押す速度および複数の指の協応が連続的にモニタされ、これらを使用して、SESパラメータが設定されると考えられる。同様にまたは追加的に、ビデオゲーム自体のパフォーマンスを使用して、SESパラメータを設定することができると考えられる。修正可能であると考えられるパラメータとしては、電流の振幅（例えば、感覚誘発閾値を下回る割合）、刺激の周波数（例えば、6~20 Hz）、ならびに刺激される神経の数および種類（例えば、正中対正中+尺骨対正中+尺骨+橈骨）が挙げられるが、これらに限定されない。

40

50

## 【0133】

装置は、ビデオゲームコンソールシステムとは別に購入されてもよく、またはシステムに含まれ（かつ梱包され）ていてもよい。例えば、装置は、（Xbox（商標）またはPlayStation（商標）などのゲームコンソールでプレイされる）ビデオゲーム、および（例えば、リストバンドとして構成された）刺激部を備えてもよい。訓練、および／または（例えば、プレーヤーが進行中の刺激にどう反応するかを評価するための）装置のパフォーマンスを評価するゲームを、ゲームシステムを用いた操作のために作成および構成または作成もしくは構成することができると考えられる。上述のように、装置は、指のタッピング、反応時間、複数の指の協応、および上述したような他のパラメータを評価することができる。

10

## 【0134】

ゲーム／コンソールは、刺激プロトコルの追跡を維持することができる（例えば、10～1000、20～500、30～200、500超、1000超などの複数の異なる刺激プロトコルが存在してもよい）。様々な刺激プロトコルは、特定のユーザ、または一般的には複数のユーザと関連することができ、一般的な、もしくは特定のゲーム／訓練におけるパフォーマンスの改善と関連することができ。例えば、被験体（ユーザ）は、このゲームで最大の改善をもたらした1つまたは複数の刺激プロトコルを選択することができ、あるいは、装置は、プロトコルを変更することにより、自動的に最適化して、どれが改善をもたらすかを判定することができる。

## 【0135】

例えば、被験体は、連続30日間装置を使用することができ、被験体および装置または被験体もしくは装置は、1つまたは複数の特定のプロトコル（例えば、刺激パラメータプロトコル23および68）が、パラメータxおよびyを最も改善することを（自動的に）判定することができる。装置は、特定のゲームにおいて適用された手作業能力に基づいて、どのプロトコルが各ゲームに最も役立つかについての推奨を作成することができる。例えば、大部分を別のプロトコルまたは別分類のプロトコル（例えば、プロトコル56）から恩恵を受けることができる他のタイプのゲーム（例えば、「シューティング」ゲーム）に対して、反復タッピングが必要なゲームは、プロトコル24を使用する典型的なまたは特定のユーザに恩恵をもたらすことができる。いくつかのプロトコルは、電気刺激を様々な神経（例えば、橈骨神経、尺骨神経、および正中神経）に別々に付与し得る。いくつかの変形例では、ユーザは、ボタンを使用して、刺激リストバンドを自身でプログラムして、正しい数字を得ることができる。

20

30

## 【0136】

## 実施例5：記憶／訓練／睡眠

睡眠中の神経処理の調整は、宣言的記憶および運動の記憶を向上させることが知られている。重要なことに、複雑な問題への洞察を提供すること（例えば、一見無関係なデータ点において隠れたルールを発見すること）も知られている。これらのプロセスはすべて、新しい運動能力の習得、知覚能力の向上、新しい事実および知識の習得、ならびに困難な問題に対する洞察の獲得など日常生活にとって非常に重要である。前述のデバイスを使用して、これらのプロセスを調整することができ、それ故に、睡眠依存処理の全ての要素を強化することができる。

40

## 【0137】

このことを容易にするデバイスの特定の実施形態としては、以下の要素が含まれる：（1）橈骨神経／尺骨神経／正中神経を刺激可能な手首装着型デバイス、（2）睡眠段階を検出するために使用されるデバイスの加速度計、（3）特定の睡眠段階（例えば、ノンレム1-IV、レム）の間だけ刺激するアルゴリズム。このシステムは、夜間に装着され、睡眠段階の間に特定のPNS刺激を提供すると考えられる。システムは、睡眠の全段階のいずれか（例えば、ノンレム睡眠の間、レム睡眠、または、紡錘波／低速振動などの特定の睡眠の特徴）でも可能である。別の実施形態では、EEGキャップまたは部分的なEEGシステムを使用して、睡眠段階および特定の睡眠の特徴（例えば、低速振動、紡錘波、

50

波睡眠、レム)を検出すると考えられる。

【0138】

別の実施形態では、同様のパターン化された刺激に対して、任意の領域に配置可能なモバイルアプリケーションを使用して制御可能な、1対または複数対の電極が存在する。例えば、三叉神経が、顔の運動領域、および発話/言語処理に重要で有り得る領域を調整することができることが知られている。本実施形態では、電極は、三叉神経と関連する感覚領域における顔に配置される。これらの接着性電極にあるセンサは、加速度計およびEMG電極または加速度計もしくはEMG電極を使用して、睡眠段階を検出することができる。

【0139】

様々な例示的な実施形態を上で記載したが、特許請求の範囲に記載されている本発明の範囲を逸脱することなく、多くの変更のうちの任意を、様々な実施形態に対して加えることができる。一例として、ありとあらゆるデバイスおよびシステムは、神経の近位に配置された取り外し可能な電極を有することができる。他の実施形態では、デバイスおよびシステムは、神経束の神経の上に、または神経の周り(皮膚の下)に埋め込み可能な電極を有することができる。これらの埋め込み型電極は、線形電極、カフ電極またはリング電極、コイルまたはマイクロニードルを含むが、これらに限定されない多くの形体であることができる。これらの電極は、末梢神経に電気パルスを送る外部発電機または埋め込み型デバイスに接続することができる。したがって、本明細書に記載の任意の構成要素、デバイスおよびシステムは、列挙したありとあらゆる刺激パラメータを使用して、列挙した神経のうちの任意の刺激により、本明細書に記載の任意の疾患または状態と組み合わせて使用

10

20

【0140】

記載された様々な方法ステップが実行される順序は、代替実施形態では変更されることが多い場合があり、他の代替実施形態では、1つまたは複数の方法ステップが完全にスキップされる場合がある。様々なデバイス、センサ、刺激アルゴリズム、およびシステムの実施形態の任意選択的な特徴は、いくつかの実施形態に含まれてもよく、他の実施形態には含まれなくてもよい。したがって、前述の説明は、主に例示を目的として提供されており、特許請求の範囲に記載されている本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【0141】

本明細書に含まれる実施例および例示は、限定ではなく、例示として、主題が実施される特定の形態を示す。言及したように、本開示の範囲から逸脱することなく、構造的および論理的な置換および変更を行うことができるように、他の実施形態をそこから利用および導出することができる。本発明の主題のそのような実施形態は、単に便宜上、かつ本出願の範囲を、2つ以上のものが存在する場合、実際に開示されている任意の単一の発明または発明の概念に自発的に限定することを意図することなく、個々にまたは集合的に、用語「発明」によって本明細書で言及され得る。したがって、本明細書では特定の形態を例示し説明したが、同じ目的を達成するために計算された任意の構成を、示された特定の形態の代わりに使用することができる。本開示は、様々な実施形態のありとあらゆる適応例または変形例を網羅することを意図している。上記の実施形態と、本明細書に具体的に記載されていない他の実施形態との組み合わせが、上記の説明を検討すれば当業者には明らかであろう。

30

40

【0142】

本明細書で説明される(ユーザインターフェースを含む)あらゆる方法は、ソフトウェア、ハードウェア、またはファームウェアとして実装されることができ、プロセッサにより実行された場合に、表示、ユーザとの通信、分析、(タイミング、周波数、強度などを含む)パラメータの修正、判定、アラートなどを含むがこれらに限定されないステップのうちの任意をプロセッサに制御させる、プロセッサ(例えば、コンピュータ、タブレット、スマートフォンなど)により実行されることができる1組の指令を記憶する非一時的なコンピュータ可読記憶媒体として記載されることができる。

50

## 【0143】

特徴または要素が、別の特徴または要素の「上に」とあると本明細書において言及されるとき、その特徴または要素は、別の特徴または要素の直上にあってもよく、あるいは、介在する特徴および要素または介在する特徴もしくは要素もまた存在してもよい。対照的に、特徴または要素が別の特徴または要素の「直接上に」とあると言及されるとき、介在する特徴または要素は存在しない。特徴または要素が、別の特徴または要素に「接続されている」「取り付けられている」、または「連結されている」と言及されるとき、その特徴または要素は、他の特徴または要素に直接接続されているか、取り付けられているか、または連結されていることができるか、あるいは、介在する特徴または要素が存在し得ることもまた理解されるであろう。対照的に、特徴または要素が別の特徴または要素に「直接接続されている」、「直接取り付けられている」、または「直接連結されている」と言及されるとき、介在する特徴または要素は存在しない。一実施形態に関して記載または図示されるものの、そのように記載または図示される特徴および要素は、他の実施形態にも適用可能である。別の特徴に「隣接して」配置される構造または特徴への言及は、その隣接する特徴に重複するか、またはその下にある部分を有し得ることが、当業者によってもまた理解されるであろう。

10

## 【0144】

本明細書で使用される専門用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的としており、本発明を限定することを意図していない。例えば、本明細書で使用されるとき、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が明らかにそうでないことを示さない限り、複数形も含むことを意図している。本明細書で使用されるとき、用語「備える (comprises)」および「備える (comprising)」または「備える (comprises)」もしくは「備える (comprising)」は、述べられた特徴、ステップ、動作、要素、および/または構成要素の存在を特定するが、その1つまたは複数の他の特徴、ステップ、動作、要素、構成要素、および/またはそれらのグループの存在または追加を排除するものではないことをさらに理解されたい。本明細書で使用されるとき、用語「および/または」は、関連する列挙された項目のうちの1つまたは複数のありとあらゆる組合せを含み、「/」と省略されることがある。

20

## 【0145】

「下 (under)」、「下 (below)」、「下 (lower)」、「上 (over)」、「上 (upper)」などの空間的な相対語は、説明を容易にして、図面に記載される1つの要素または特徴の(複数の)別の要素または(複数の)特徴に対する関係を説明するために本明細書で使用され得る。空間的な相対語は、図に示されている向きに加えて、使用または動作中のデバイスの異なる向きを包含することを意図していることが理解されよう。例えば、図中のデバイスが反転されている場合、他の要素または特徴の「下」または「真下」として説明されている要素は、他の要素または特徴の「上」に向けられるであろう。したがって、例示的な用語「下」は、上と下との両方の向きを包含することができる。デバイスは、他の方向を向いていてもよく(90度または他の配向に回転してもよく)、本明細書で使用される空間的に相対的な説明は、それに応じて解釈される。同様に、「上に」、「下に」、「垂直の」、「水平の」などの用語は、特に明記しない限り、説明の目的のためだけに本明細書で使用される。

30

40

## 【0146】

本明細書では「第1の」および「第2の」という用語を使用して、様々な特徴/要素(ステップを含む)を説明する場合があるが、文脈上別段の指示がない限り、これらの特徴/要素はこれらの用語によって限定されるべきではない。これらの用語は、1つの特徴/要素を他の特徴/要素から区別するために使用され得る。したがって、以下で論じる第1の特徴/要素は、第2の特徴/要素と呼ぶことができ、同様に、以下で論じる第2の特徴/要素は、本発明の教示から逸脱することなく第1の特徴/要素と呼ぶことができると考えられる。

## 【0147】

50

文脈上別段の記載がない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通して、単語「含む (comprise)」および「含む (comprises)」および「含む (comprising)」などの変形例は、様々な構成要素が方法および物品（例えば、組成物、ならびにデバイスおよび方法を含む装置）において共同で利用できることを意味する。例えば、用語「含む (comprising)」は、任意の述べられた要素またはステップの包含を意味するが、他の任意の要素またはステップの排除を意味しないことが理解されるだろう。

【0148】

概して、本明細書に記載される装置および方法のいずれもが包括的であると理解されるべきであるが、構成要素およびステップまたは構成要素もしくはステップの全部または部分集合は、代替的に排他的であってもよく、様々な構成要素、ステップ、部分構成要素、または部分ステップ「からなる (consisting of)」、または代替的に「から本質的になる (consisting essentially of)」として表現され得る。

【0149】

（実施例で使用される場合を含む）本明細書および特許請求の範囲で使用され、他に明示的に指定されない限り、たとえ用語が明示的に記載されない場合でも、すべての数字は、「約」または「およそ」という言葉で始めたものとして読むことができる。「約」または「およそ」という語句は、大きさおよび位置または大きさもしくは位置を説明するときに、説明された値および／または位置が値および／または位置の妥当な予想範囲内にあることを示すために使用され得る。例えば、数値は、述べた値（または値の範囲の） $\pm 0.1\%$ の値、述べた値（または値の範囲の） $\pm 1\%$ の値、述べた値（または値の範囲の） $\pm 2\%$ の値、述べた値（または値の範囲の） $\pm 5\%$ の値、述べた値（または値の範囲の） $\pm 10\%$ の値などを有し得る。本明細書に示される任意の数値はまた、文脈上別段の指示がない限り、「約」または「およそ」のその値を含むと理解されるべきである。例えば、値「10」が開示されている場合、「約10」もまた開示されている。本明細書中に列挙される任意の数値範囲は、その中に包含されるすべての部分範囲を含むことを意図している。値が開示される場合、当業者によって適切に理解されるように、「その値以下」、「その値以上」、および値の間の可能な範囲もまた開示されることもまた理解されたい。例えば、値「X」が開示されている場合、「X以下」および「X以上」（例えば、Xが数値である場合）も開示されている。本出願を通して、データは多数の異なるフォーマットで提供され、そしてこのデータは終点および開始点を表し、そしてデータ点の任意の組み合わせの範囲であることもまた理解される。例えば、特定のデータ点「10」、および特定のデータ点「15」が開示されている場合、開示には、「10超、15超」、「10以上、15以上」、「10未満、15未満」、「10以下、15以下」、「10、15」、ならびに「10～15」が考慮されるものと理解される。2つの特定のユニット間の各ユニットもまた開示されていることを理解されたい。例えば、10および15が開示されている場合、11、12、13、および14もまた開示される。

【0150】

様々な例示的な実施形態を上で記載したが、特許請求の範囲に記載されている本発明の範囲を逸脱することなく、多くの変更のうちの任意を、様々な実施形態に対して加えることができる。例えば、様々な記載された方法ステップが実行される順序は、代替実施形態では変更されることが多い場合があり、他の代替実施形態では、1つまたは複数の方法ステップが完全にスキップされる場合がある。様々なデバイスおよびシステムの実施形態の任意選択的な特徴は、いくつかの実施形態では含まれてもよく、他の実施形態では含まなくてよい。したがって、前述の説明は、主に例示を目的として提供されており、特許請求の範囲に記載されている本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【0151】

本明細書に含まれる実施例および例示は、限定ではなく、例示として、主題が実施される特定の実施形態を示す。言及したように、本開示の範囲から逸脱することなく、構造

10

20

30

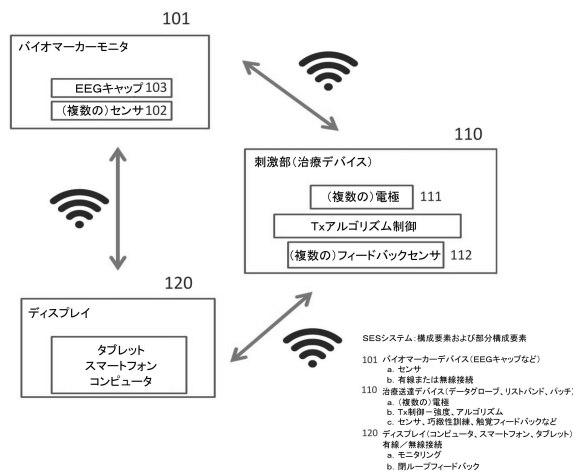
40

50

的および論理的な置換および変更を行うことができるように、他の実施形態をそこから利用および導出することができる。本発明の主題のそのような実施形態は、単に便宜上、かつ本出願の範囲を、2つ以上のものが存在する場合、実際に開示されている任意の単一の発明または発明の概念に自発的に限定することを意図することなく、個々にまたは集合的に、用語「発明」によって本明細書で言及され得る。したがって、本明細書では特定の実施形態を例示し説明したが、同じ目的を達成するために計算された任意の構成を、示された特定の実施形態の代わりに使用することができる。本開示は、様々な実施形態のありとあらゆる適応例または変形例を網羅することを意図している。上記の実施形態と、本明細書に具体的に記載されていない他の実施形態との組み合わせが、上記の説明を検討すれば当業者には明らかであろう。

【図面】

【図 1】



【図 2 A】

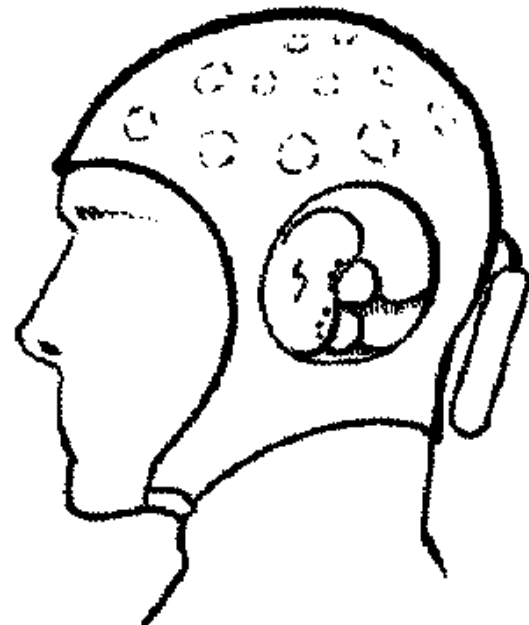
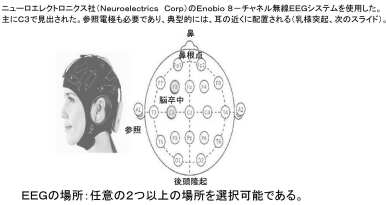


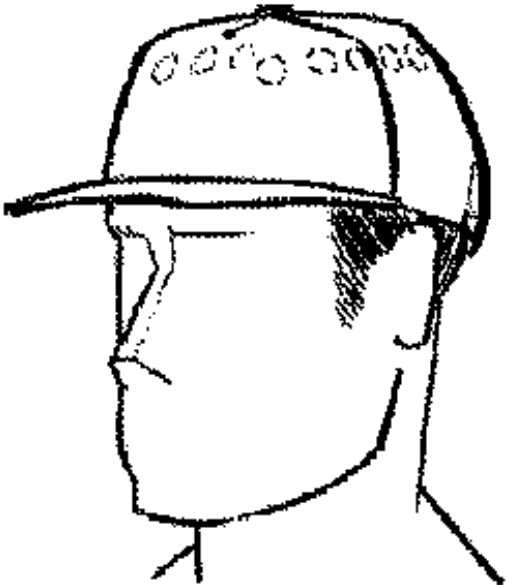
FIG. 2A

【図 2 B】



【図 2 C】

FIG. 2C

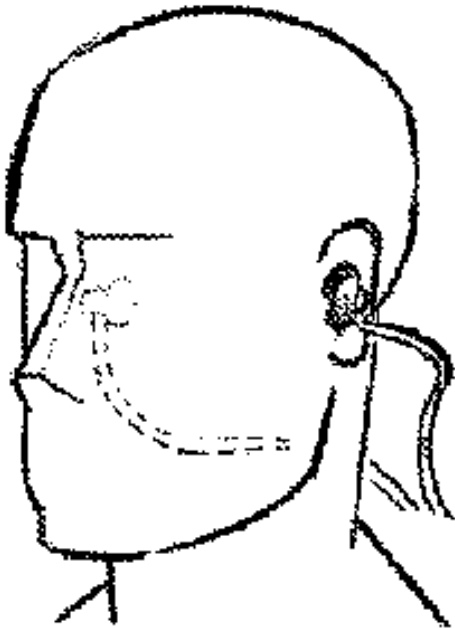


10

20

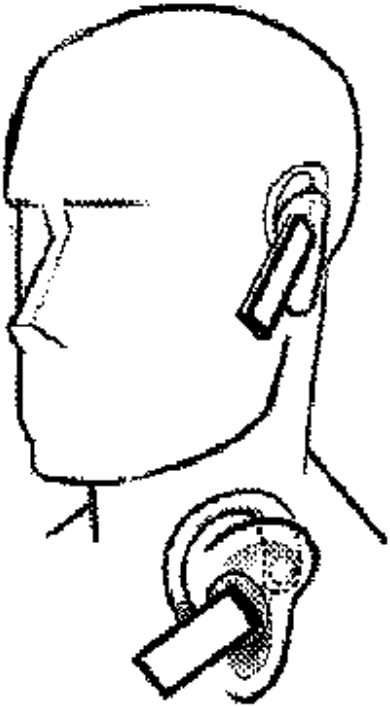
【図 2 D】

FIG. 2D



【図 2 E】

FIG. 2E



30

40

50

【図 2 F】

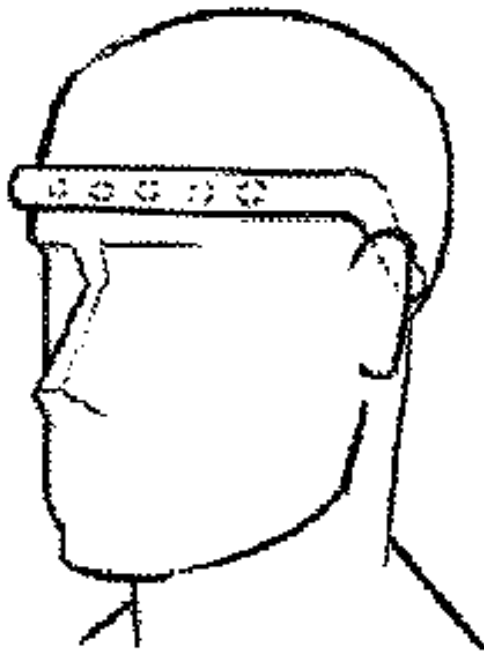


FIG. 2F

【図 2 G】

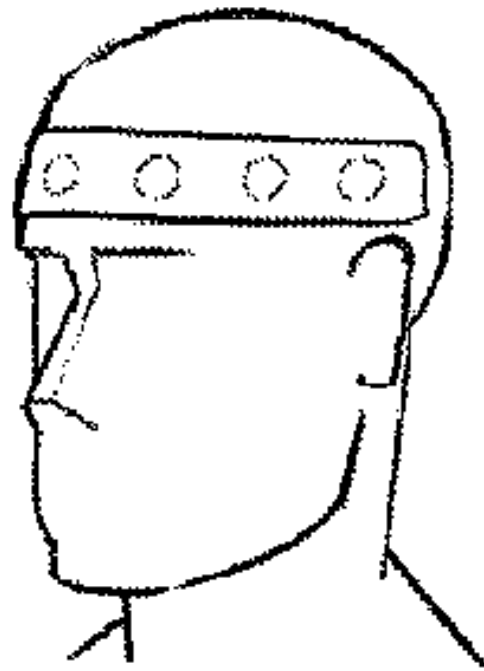


FIG. 2G

【図 2 H】



FIG. 2H

【図 3】

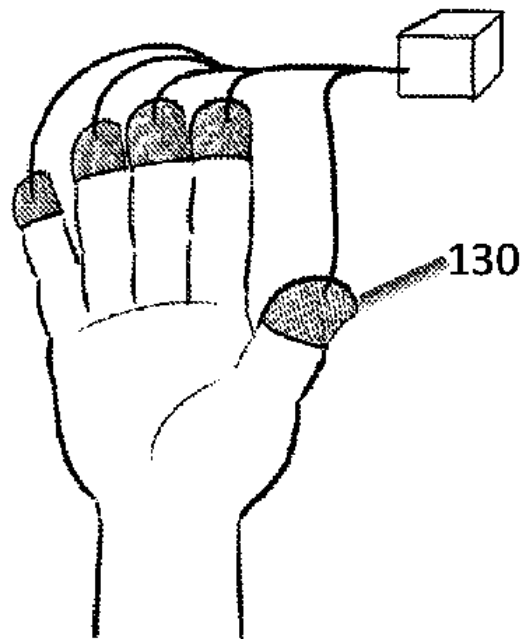


FIG. 3

10

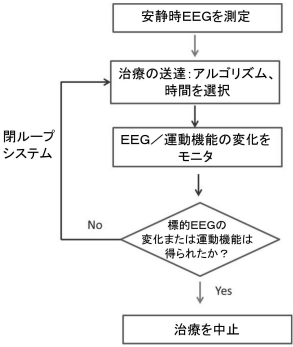
20

30

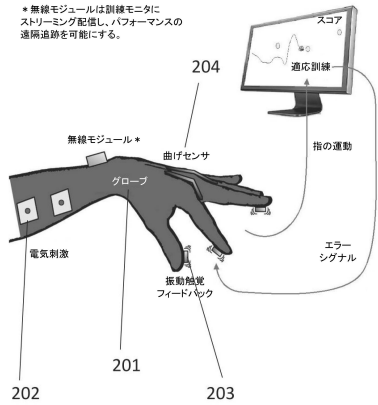
40

50

【図 4】

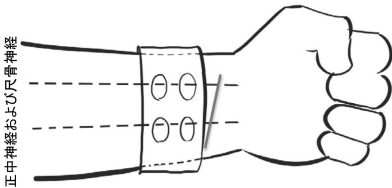


【図 5】

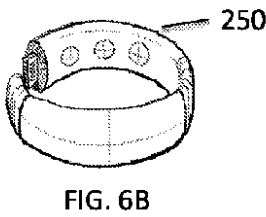


10

【図 6 A】

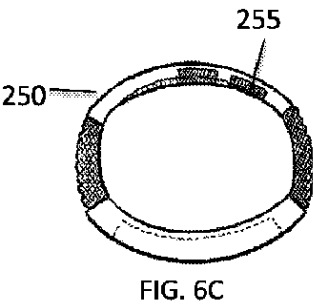


【図 6 B】

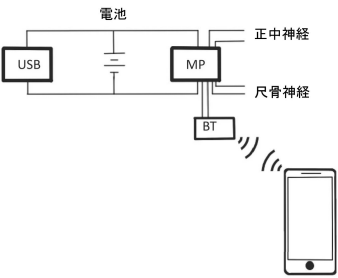


20

【図 6 C】



【図 6 D】



30

40

50

【 図 7 A 】

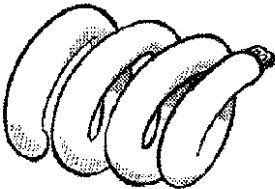


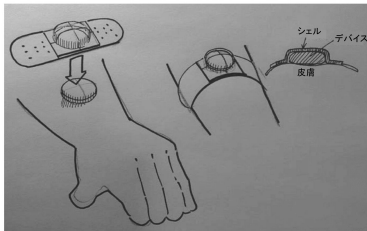
FIG. 7A

【 図 7 B 】

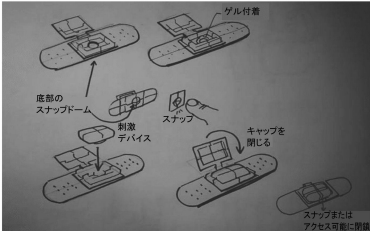


FIG. 7B

【 図 8 A 】



【 図 8 B 】



10

20

30

40

50

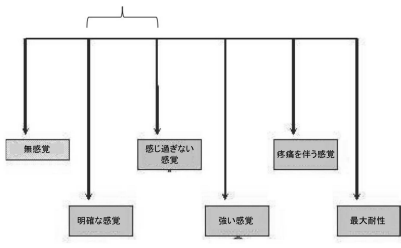




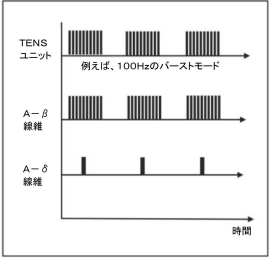
【図 15 B】

| 神経の分類 | 副分類 | 直径 (μm) | 伝導速度 (m/s) | 場所      | 機能            | 局所麻酔薬ブロックに対する感受性 (1~4) |   |
|-------|-----|---------|------------|---------|---------------|------------------------|---|
| A     | α   | 有り      | 6-22       | 30-120  | 筋肉に対する遠心性     | 運動                     | 2 |
|       | β   | 有り      | 6-22       | 30-120  | 皮膚および関節からの求心性 | 触覚、温度受容感覚              | 2 |
|       | γ   | 有り      | 3-6        | 15-55   | 筋紡錘に対する遠心性    | 筋緊張                    | 4 |
|       | δ   | 有り      | 1-4        | 5-25    | 求心性感覚神経       | 疼痛、低温、接触               | 3 |
| B     | 有り  | <3      | 3-15       | 節前交感神経  | 様々な自律機能       | 2                      |   |
| C     | sC  | 無し      | 0.3-1.3    | 0.7-1.3 | 節後交感神経        | 様々な自律機能                | 2 |
|       | dC  | 無し      | 0.4-1.2    | 0.3-2.0 | 求心性感覚神経       | 疼痛、暖かい温度、接触            | 1 |

【図 15 C】



【図 15 D】



【図 16】

評価項目  
体ノ構造機能  
以下を用いて測定された痙攣(痙攣または硬直した筋肉を特徴とする  
筋肉制御障害およびこれらの筋肉の制御不能状態)  
EMGの使用  
手首および指の速度  
手首および指のタッピング頻度  
臨床ツール  
力  
UEの力  
LEの力  
歩行速度  
10m歩行速度テスト  
10分歩行、6分歩行  
Timed Up&Goテスト  
Jebsen-Taylor手機能テスト

【図 17】

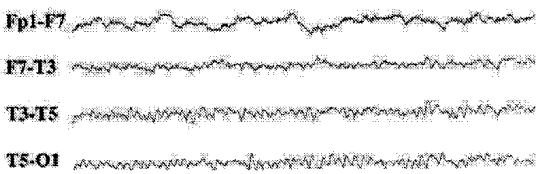
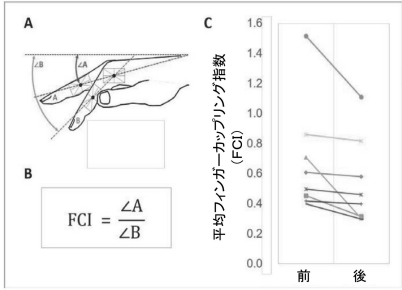


FIG. 17

【図 18】



10

20

30

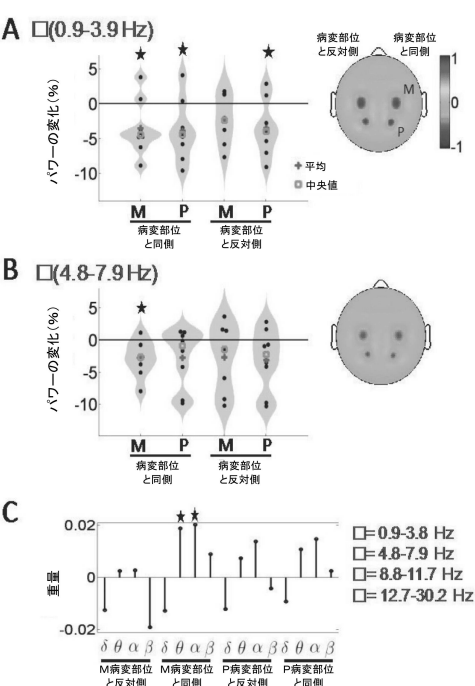
40

50

【図 19】

| 表2:運動評価項目および機能評価項目の結果(平均) |       |       |       |        |       |
|---------------------------|-------|-------|-------|--------|-------|
|                           | 前     | 後     | 絶対変化  | 変化の割合  | P値    |
| ARAT                      |       |       |       |        |       |
| 合計スコア(最大57ポイント)           | 41.67 | 43.22 | 1.56  | 3.73   | 0.028 |
| 全体時間(秒)                   | 11.75 | 10.16 | -1.58 | -13.48 | 0.080 |
| 近位タスク時間(秒)                | 1.22  | 1.19  | -0.03 | -2.75  | 0.849 |
| 把持タスク時間(秒)                | 5.74  | 6.16  | 0.41  | 7.21   | 0.409 |
| 掌握タスク時間(秒)                | 7.63  | 10.34 | 2.71  | 35.51  | 0.128 |
| 扶持タスク時間(秒)                | 22.68 | 16.06 | -6.61 | -29.16 | 0.026 |
| 扶持力(ポンド)                  | 11.3  | 12.31 | 1.00  | 8.93   | 0.143 |
| MAS(最大16ポイント)             | 3.75  | 1.5   | -2.25 | -60    | 0.037 |
| フィンガーカップリング指数             | 0.68  | 0.53  | -0.15 | -21.63 | 0.040 |
| 動作の可動域(程度)                | 70.05 | 76.89 | 6.84  | 9.76   | 0.008 |

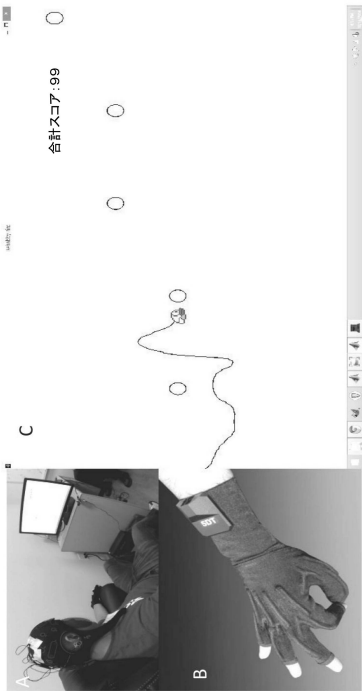
【図 20 A - C】



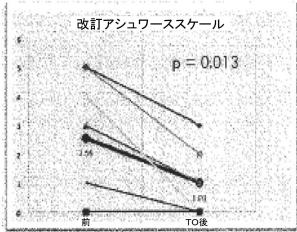
10

20

【図 21 A - C】



【図 22 A】

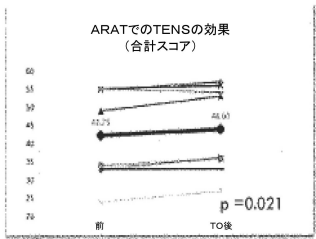


30

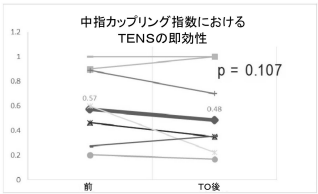
40

50

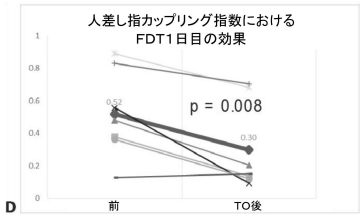
【図 2 2 B】



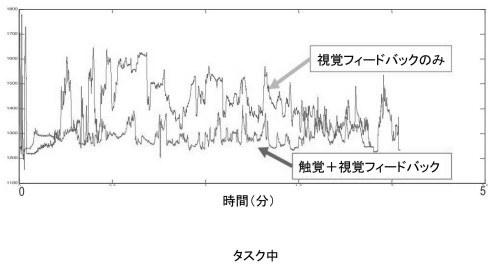
【図 2 2 C】



【図 2 2 D】



【図 2 3】



10

20

30

40

50

【図 2 4】

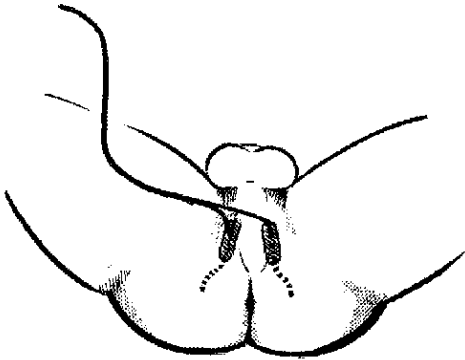


FIG. 24

【図 2 5 A】

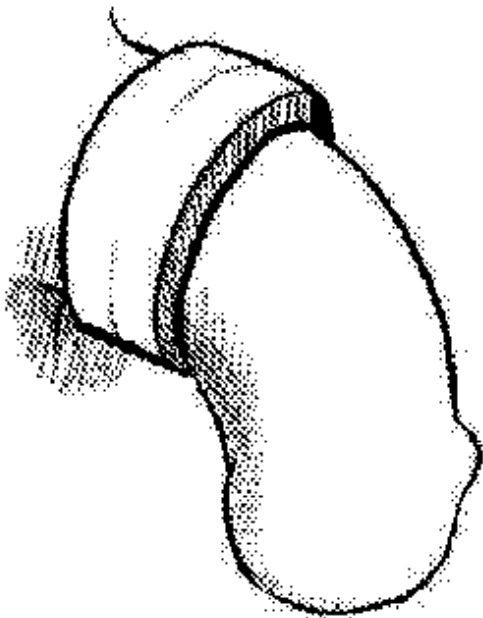


FIG. 25A

【図 2 5 B】

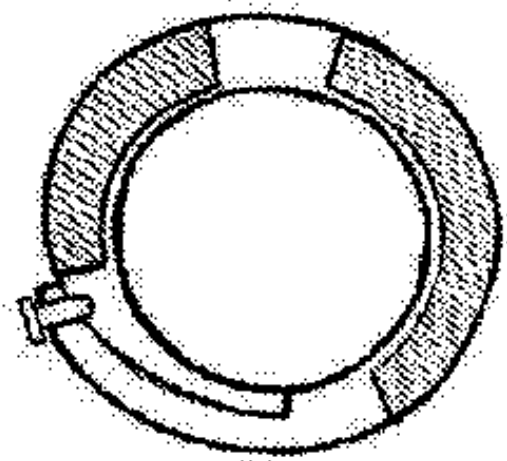


FIG. 25B

【図 2 6 A】



10

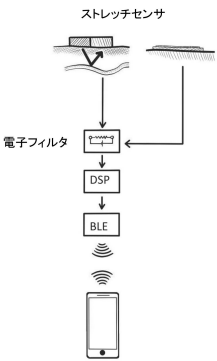
20

30

40

50

【図 26 B】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

- 弁理士 本田 淳
- (72)発明者 ガングリー、カルネーシュ  
アメリカ合衆国 9 4 1 1 6 カリフォルニア州 サンフランシスコ ナインス アベニュー 1 9 2 2
- (72)発明者 ツー、アデルン  
アメリカ合衆国 9 4 1 1 2 カリフォルニア州 サンフランシスコ ジュールス アベニュー 1 6 3
- (72)発明者 ナトラジ、ニキルシュ  
アメリカ合衆国 9 4 1 1 0 カリフォルニア州 サンフランシスコ セブンティーンズ ストリート  
3 2 3 5
- (72)発明者 ハウルズ - バナーズ、ガブリエル フィリップ  
アメリカ合衆国 9 4 6 1 8 カリフォルニア州 オークランド アカシア アベニュー 6 1 5 9
- (72)発明者 ドーシ、ラジブ  
アメリカ合衆国 9 4 0 2 4 カリフォルニア州 ロス アルトス アーバー アベニュー 1 3 0 6
- (72)発明者 ヴァンカテスワラ - ラオ、コンダバヴルア ティ .  
アメリカ合衆国 9 5 1 3 5 カリフォルニア州 サンノゼ グランド オーク ウェイ 6 3 2 6
- 審査官 北村 龍平
- (56)参考文献 韓国公開特許第 1 0 - 2 0 1 5 - 0 0 4 9 1 4 5 ( K R , A )  
特表 2 0 0 9 - 5 2 9 3 5 2 ( J P , A )  
特表 2 0 1 6 - 5 1 1 6 5 1 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 1 5 / 1 8 7 7 1 2 ( W O , A 1 )  
米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 0 9 7 5 6 4 ( U S , A 1 )  
特表 2 0 0 9 - 5 1 2 5 1 6 ( J P , A )  
米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 0 6 6 1 0 4 ( U S , A 1 )  
特表 2 0 1 1 - 5 1 6 9 1 5 ( J P , A )  
特開 2 0 0 3 - 0 0 5 6 2 3 ( J P , A )  
特開平 0 7 - 0 3 6 3 6 3 ( J P , A )
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
- A 6 1 N 1 / 0 0 - 1 / 4 4  
G 0 9 B 1 / 0 0 - 9 / 5 6  
1 7 / 0 0 - 1 9 / 2 6  
A 6 3 B 1 / 0 0 - 2 6 / 0 0