

FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

組織を刺激するためのシステムであって、前記システムは、  
第 1 のエネルギー源と、  
第 2 のエネルギー源と、  
前記第 1 および第 2 のエネルギー源を同期させる同期化要素と  
を備え、組み合わせられた効果が前記組織を刺激する、システム。

## 【請求項 2】

前記第 1 のエネルギー源は、電場を生成する電源である、請求項 1 に記載のシステム。

## 【請求項 3】

前記第 2 のエネルギー源は、機械場を生成する源である、請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 4】

前記第 2 のエネルギー源は、超音波デバイスである、請求項 3 に記載のシステム。

## 【請求項 5】

前記電場は、パルス状である、請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 6】

前記電場は、時間変動する、請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 7】

前記電場は、複数回パルス化され、各パルスは、異なる時間の長さに対するものである  
ことが可能である、請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 8】

前記電場は、時間変動しない、請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 9】

前記機械場は、パルス状である、請求項 3 に記載のシステム。

## 【請求項 10】

前記機械場は、時間変動する、請求項 3 に記載のシステム。

## 【請求項 11】

前記機械場は、複数回パルス化され、各パルスは、異なる時間の長さに対するものであ  
ることが可能である、請求項 3 に記載のシステム。

## 【請求項 12】

前記電場は、集束されている、請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 13】

前記機械場は、集束されている、請求項 3 に記載のシステム。

## 【請求項 14】

前記電場および前記機械場の両方が集束されている、請求項 3 に記載のシステム。

## 【請求項 15】

前記第 1 および第 2 のエネルギー源は、背外側前頭前皮質、大脳基底核の任意の区画、  
側坐核、腹内側核 ( g a s t r i c n u c l e i )、脳幹、視床、下丘、上丘、中脳水  
道周囲灰白質、一次運動皮質、補足運動皮質、後頭葉、ブロードマン野 1 - 4 8、一次感  
覚皮質、一次視覚皮質、一次聴覚皮質、扁桃体、海馬、蝸牛、脳神経、小脳、前頭葉、後  
頭葉、側頭葉、頭頂葉、皮質下構造、および脊髄から成る群から選択される脳または神経  
系内の構造または複数の構造に適用される、請求項 1 に記載のシステム。

## 【請求項 16】

前記組織は、神経組織である、請求項 1 に記載のシステム。

## 【請求項 17】

前記刺激の効果は、刺激の継続時間を超えて神経機能を変化させる、請求項 16 に記載  
のシステム。

## 【請求項 18】

前記同期化要素は、前記第 1 および第 2 のエネルギーを：エネルギーの規模、エネルギ  
ーの位置、エネルギーの動的挙動（すなわち、時間の関数としての挙動）、エネルギーの

10

20

30

40

50

静的挙動、周波数領域におけるエネルギーの挙動、エネルギーの位相、エネルギー場の配向 / 方向（すなわち、ベクトルの挙動）、エネルギー印加の継続時間（単一もしくは複数セッションにおける）、および / またはエネルギーの組成に関連して同期させる、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 19】

前記同期化要素は、細胞機能に基づいてエネルギーの相対的タイミングを同期させる、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 20】

組織を刺激する方法であって、前記方法は、  
組織の領域に第 1 の種類のエネルギーを提供することと、  
前記組織の領域に第 2 の種類のエネルギーを提供することと、  
前記第 1 および第 2 のエネルギー種類を同期させることと  
を含み、組み合わせられた効果が前記組織を刺激する、方法。

10

【請求項 21】

前記第 1 の種類のエネルギーは、機械場である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記機械場は、超音波デバイスによって生成される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記機械場は、パルス状である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

前記機械場は、時間変動する、請求項 21 に記載の方法。

20

【請求項 25】

前記機械場は、複数回パルス化され、各パルスは、異なる時間の長さに対するものであることが可能である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 26】

前記第 2 の種類のエネルギーは、電場である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 27】

前記電場は、パルス状である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記電場は、時間変動する、請求項 26 に記載の方法。

30

【請求項 29】

前記電場は、複数回パルス化され、各パルスは、異なる時間の長さに対するものであることが可能である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 30】

前記電場は、時間変動しない、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 31】

前記第 1 および第 2 の種類のエネルギーは、背外側前頭前皮質、大脳基底核の任意の区画、側坐核、腹内側核 (gastric nuclei)、脳幹、視床、下丘、上丘、中脳水道周囲灰白質、一次運動皮質、補足運動皮質、後頭葉、ブロードマン野 1 - 48、一次感覚皮質、一次視覚皮質、一次聴覚皮質、扁桃核、海馬、蝸牛、脳神経、小脳、前頭葉、後頭葉、側頭葉、頭頂葉、皮質下構造、および脊髄から成る群から選択される脳または神経系内の構造または複数の構造に印加される、請求項 20 に記載の方法。

40

【請求項 32】

前記組織は、神経組織である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 33】

前記刺激の効果は、刺激の継続時間を超えて神経機能を変化させる、請求項 32 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

( 関連出願 )

本願は、米国仮特許出願第 6 1 / 5 3 1 , 3 3 8 号 ( 2 0 1 1 年 9 月 6 日出願 ) を基礎とする優先権および利益を主張する。該出願の内容は、その全体が参照により援用される。

【 0 0 0 2 】

( 発明の分野 )

本発明は、概して、生体組織における細胞機能を刺激するためのシステムおよび方法に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

10

ヒトおよび他の動物における組織の刺激は、多くの臨床用途、ならびに臨床的および一般的な生物学的研究に用いられている。具体的には、神経組織の刺激は、パーキンソン病、うつ病、および難治性疼痛を含む種々の疾患の治療に用いられてきた。刺激は、侵襲的に、例えば、外科手術を行って頭蓋骨の一部を除去し、脳組織内の特定の場所に電極を移植することによって、または非侵襲的に、例えば、経頭蓋直流刺激および経頭蓋磁気刺激によって印加され得る。刺激はまた、組み合わせられた機械エネルギーの印加 ( 超音波トランスデューサを介して生成される等 ) と電気エネルギーの印加 ( 頭皮に配置された電極を介して生成される等 ) 等による組み合わせられたエネルギー法により実行することもでき、その場合、組み合わせられた電気機械エネルギーは、侵襲的にまたは非侵襲的に脳を刺激するために使用されることができる。

20

【 0 0 0 4 】

組み合わせられたエネルギーによる組織刺激に伴う問題は、効果的な組織刺激のために個々のエネルギーを効果的に同期させることができないことである。同期の不足により、特定の効果を得るように組織を刺激するためにエネルギーを効果的に組み合わせることが実現困難となるので、所望の細胞機能および / または組織反応を刺激するために、相対エネルギー特性の適切な制御が必要である。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 5 】

30

本発明は、概して、組み合わせられたエネルギー種類を使用して組織を刺激するためのシステムおよび方法に関する。本発明のシステムおよび方法は、組織に印加される複数のエネルギーを同期させるために同期化要素を使用する。このようにして、所望の細胞および / または組織に効果的に刺激を印加することができ、刺激の投与、刺激の安全性パラメータの特徴付け、および刺激の治療効果の最大化に役立つ。

【 0 0 0 6 】

特定の側面において、本発明は、第 1 のエネルギー源と、第 2 のエネルギー源と、第 1 および第 2 のエネルギー源が、エネルギーの規模、エネルギーの位置、エネルギーの動的挙動 ( すなわち、時間の関数としての挙動 ) 、エネルギーの静的挙動、周波数領域におけるエネルギーの挙動、エネルギーの位相、エネルギー場の配向 / 方向 ( すなわち、ベクトルの挙動 ) 、エネルギー印加の継続時間 ( 単一もしくは複数セッションにおける ) 、および / またはエネルギーの種類 / 組成において互いに調整されるように、第 1 および第 2 のエネルギー源を同期させる同期化要素とを含む、組織を刺激するためのシステムを提供する。特定の実施形態において、同期は、特定の反応のための特定の細胞型および / または組織型に合うよう調整される。エネルギーの同期は、細胞、組織、ネットワーク、器官、および生物の機能に影響を及ぼすように、またはこれらと同期するように適用することができる。

40

【 0 0 0 7 】

本発明の方法は、刺激の間、刺激の後、または刺激の前に実施することができる ( 同期計画が刺激によって行われる可能性がある場合等 ) 。

【 0 0 0 8 】

50

当該技術分野で既知の任意の種類のエネルギーが、本発明の方法とともに使用され得る。特定の実施形態において、第1の種類のエネルギーは、超音波デバイスによって生成されるような機械エネルギー場である。機械場は、パルス状であり得るか、時間変動し得るか、または各パルスが異なる時間の長さになるように複数回パルス化され得る。特定の実施形態において、超音波デバイスは、機械場が集束され得るように集束要素を含む。特定の実施形態において、第2の種類のエネルギーは、少なくとも1つの電極を組織内またはその付近に配置することによって生成されるような電気エネルギー場である。電場は、パルス状であり得るか、時間変動し得るか、各パルスが異なる時間の長さに対するものであるように複数回パルス化され得るか、または時間変動しないこともある。特定の実施形態において、電気エネルギーが集束され、集束は、電極の配置に基づいて達成され得る。さらに他の実施形態において、電場および機械場の両方を集束させる。さらに他の実施形態において、機械、化学、光、電磁、および/または熱エネルギーが組み合わせられ得る。

10

20

30

40

50

#### 【0009】

複数のエネルギー源が任意の組織に適用され得る。特定の実施形態において、第1および第2のエネルギー源が、背外側前頭前皮質、大脳基底核の任意の区画、側坐核、腹内側核 (g a s t r i c n u c l e i)、脳幹、視床、下丘、上丘、中脳水道周囲灰白質、一次運動皮質、補足運動皮質、後頭葉、ブロードマン野1~48、一次感覚皮質、一次視覚皮質、一次聴覚皮質、扁桃核、海馬、蝸牛、脳神経、小脳、前頭葉、後頭葉、側頭葉、頭頂葉、皮質下構造、および脊髄等の、脳または神経系内の構造または複数の構造に適用される。特定の実施形態において、組織は神経組織であり、刺激の効果 (a f f e c t) は、刺激の継続時間を超えて神経機能を変化させる。

#### 【0010】

本発明の別の側面は、組織の領域に第1の種類のエネルギーを提供することと、組織の領域に第2の種類のエネルギーを提供することと、第1および第2の種類のエネルギーが組織の領域内で効果的に組み合わせられ、その組み合わせられた効果が組織を刺激するように、エネルギーを同期させることとを含む、組織を刺激する方法を提供する。

#### 【0011】

添付の図面と併せて以下の本発明の実施形態の説明を参照することにより、上述のおよび他の本発明の特徴および目的、ならびにそれらの達成方法がより明白となり、本発明自体がよりよく理解されるであろう。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0012】

【図1】図1は、本開示の原理に従って構築された、生体組織を刺激するための装置の一実施形態の平面図である。

【図2】図2は、本開示の原理に従って構築された、誘電率を変化させるための化学源を実装する、生体組織を刺激するための装置の例示的な実施形態の頂面図である。

【図3】図3は、本開示の原理に従って構築された、誘電率を変化させるための放射源を実装する、生体組織を刺激するための装置の例示的な実施形態の頂面図である。

【図4】図4は、本開示の原理に従って構築された、誘電率を変化させるための光ビームを実装する、生体組織を刺激するための装置の別の例示的な実施形態の頂面図である。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0013】

本開示は、インピボで生体組織を刺激するために使用され得ることが想定され、組み合わせられたエネルギーの効果的な刺激のためにエネルギーの同期が必要である少なくとも2つのエネルギー種類の印加を含む。

#### 【0014】

開示される装置および方法の例示的な実施形態は、神経刺激の分野に用いることができ、同期組み合わせエネルギーが、ニューロンを直接刺激するため、ニューロンを脱分極させるため、ニューロンを過分極させるため、神経膜電位を調節するため、神経細胞の興奮性のレベルを変化させるため、および/または神経細胞発火 (刺激の継続時間の間および

後)の可能性を変化させるために使用することができる。同様に、生体組織を刺激する方法は、心刺激を含む筋肉刺激の分野にも用いられ得、同期組み合わせエネルギーは、直接刺激により筋肉の活動を変化させるため、筋細胞を脱分極させるため、筋細胞を過分極させるため、膜電位を調節するため、筋細胞の興奮性のレベルを変化させるため、および/または細胞発火(刺激の継続時間の間および後)の可能性を変化させるために使用することができる。同様に、組織を刺激する方法は、細胞代謝、理学療法、薬物送達、および遺伝子療法の分野に使用することができる。さらに、本明細書に記載される刺激方法は、細胞増殖をもたらすことができるか、または細胞増殖に影響を及ぼすことができる(骨成長の促進もしくは腫瘍の妨害等)。

#### 【0015】

本発明は、概して、組み合わせられたエネルギー種類を使用して組織を刺激するためのシステムおよび方法に関する。本発明のシステムおよび方法は、組織に印加される複数のエネルギーを同調させるために同期化要素を使用する。このようにして、所望の細胞/組織に効果的に刺激を印加することができるため、刺激の投与、刺激の安全性パラメータの特徴付け、および刺激の治療効果の最大化に役立つ。

#### 【0016】

特定の側面において、本発明は、第1のエネルギー源と、第2のエネルギー源と、第1および第2のエネルギー源を同期させる同期化要素とを含む組織を刺激するためのシステムを提供し、第1および第2のエネルギー源は、エネルギーの規模、エネルギーの位置、エネルギーの動的挙動(すなわち、時間の関数としての挙動)、エネルギーの静的挙動、周波数領域におけるエネルギーの挙動、エネルギーの位相、エネルギー場の配向/方向(すなわち、ベクトルの挙動)、エネルギー印加の継続時間(単一もしくは複数セッションにおける)、および/またはエネルギーの種類/組成において互いに調整される。特定の実施形態において、同期は、特定の反応に対して特定の細胞型および/または組織型に合うよう調整される。本発明の方法は、刺激の間、刺激の後、または刺激の前に実施することができる(同期計画が刺激によって行われる可能性がある場合等)。当該技術分野で既知の任意の種類のエネルギーが、本発明の方法とともに使用され得、機械、化学、光、電磁、および/または熱エネルギー等が組み合わせられ得る。エネルギーは、侵襲的および/または非侵襲的な源(および/または多重エネルギー源および/または多重エネルギー源素子(例えば、両方のエネルギーを同時に提供するトランスデューサ))によって提供され得る。

#### 【0017】

本明細書に概説される、刺激のためにエネルギーを同期させるための実施形態は、(フィードバック制御法または受動監視法のいずれかによって)画像診断法、生理学的監視法/デバイス、診断法/デバイス、およびバイオフィードバック法/デバイス(参照により、その内容全体が本明細書に組み込まれる、共有に係る同時係属の米国特許出願第13/162,047号に記載されるもの等)と統合することができる。本明細書に概説される、刺激のためにエネルギーを同期させるための実施形態は、刺激源の特性(数、材料特性、位置(例えば、刺激される組織および/または刺激手順において使用される他の源もしくは構成要素に対する場所および/または配向)ならびに/あるいは幾何学的形状(例えば、刺激される組織および/または刺激手順において使用される他の源もしくは構成要素に対するサイズおよび/または形状)等);刺激エネルギー波形(時間的挙動、強度、および/または印加の継続時間等);インターフェースコンポーネントの特性(米国特許出願第2010/0070006号)に概説されるもの等)ならびに例えば、インターフェース材料の位置、幾何学的形状、および/または材料特性);ならびに/あるいは集束または標的要素の特性((参照により、その内容全体が本明細書に組み込まれる、共有に係る同時係属の米国特許出願第13/169,288号に概説されるもの等)ならびに例えば、刺激の間に用いられるインターフェース材料の位置、幾何学的形状、および/または材料特性と統合することができるか、またはこれらを制御するために使用することができる。さらに、本明細書に概説される同期方法はまた、組織の濾過特性(参照により、その

10

20

30

40

50

内容全体が本明細書に組み込まれる、共有に係る同時係属の米国特許出願第 1 3 / 2 1 6 , 2 8 2 号に概説されるもの等)に基づいて、刺激を評価、制御、および最適化する方法と統合することもできる。

#### 【0018】

特定の実施形態において、本発明の方法は、コンピュータ、携帯デバイス、専用チップまたは回路(例えば、刺激装置もしくは統合画像デバイスもしくは外部用量コントローラの制御システム内)、ネットワークインターフェースを介してアクセスされる遠隔計算システム、および/または当該技術分野で既知の計算デバイスを用いて達成することができる。本発明の方法は、本明細書に記載される種々の操作、機能、および能力のいずれかまたは全て等の、種々のコンピュータにより実装される処理操作を行うためのソフトウェアを用いて達成することができる。特定の実施形態において、処理操作は、任意の形態のコンピュータ記憶装置に格納することができる、源、組織、器官、ネットワーク、生物、および/または細胞特性のデータベースにアクセスすることを含む。

10

#### 【0019】

「コンピュータ読み取り可能な媒体」という用語は、データを格納すること、および/あるいは本明細書に記載される処理操作を行うためのコンピュータ実行可能命令もしくはコードのシーケンスを格納またはコード化することが可能な任意の媒体を含むために本明細書において使用される。媒体およびコードは、本発明の目的のために特別に設計および構築されたものであることができるか、または、コンピュータおよび/もしくはソフトウェアの技術分野の当業者に周知かつ利用可能な種類のものであることができる。コンピュータ読み取り可能な媒体の例として、磁気媒体、例えば、固定ディスク、フロッピー(登録商標)ディスク、および磁気テープ;光学媒体、例えば、コンパクトディスク読み取り専用メモリ(「CD-ROM」)およびホログラフィックデバイス;磁気光学媒体、例えば、プロプティカルディスク;メモリスティック「フラッシュデバイス」、ならびにプログラムコードを格納および実行するように特別に構成されるハードウェアデバイス、例えば、特定用途向け集積回路(「ASIC」)、プログラム可能論理デバイス(「PLD」)、読み取り専用メモリ(「ROM」)デバイス、およびランダムアクセスメモリ(「RAM」)デバイス等のコンピュータ可読記憶媒体が挙げられる。コンピュータ実行可能なプログラムの命令またはコードの例として、例えば、コンパイラによって生成されるような機械コード、およびインタプリタを使用してコンピュータによって実行されるより高いレベルのコードを含むファイルが挙げられる。例えば、本発明の実施形態は、Java(登録商標)、C++、または他のプログラム言語および開発ツールを使用して実装される。命令またはコードのさらなる例として、暗号化コードおよび圧縮コードが挙げられる。本発明の他の実施形態は、全部または一部において、プログラム命令/コードの代わりにまたはそれと組み合わせて配線回路を用いて実装することができる。

20

30

#### 【0020】

ソフトウェアは、ネットワーク接続を介してアクセスされるローカルコンピュータまたはリモートコンピュータ上で実行することができる。コンピュータは、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、タブレットPC、携帯電話、ブラックベリー、または任意の他の種類の計算デバイスであり得る。コンピュータ機械は、CPU、ROM、RAM、HDD(ハードディスクドライブ)、HD(ハードディスク)、FDD(フレキシブルディスクドライブ)、FD(フレキシブルディスク)(取り外し可能な記録媒体の例)表示部、I/F(インターフェース)、キーボード、マウス、スキャナ、およびプリンタを含むことができる。これらの構成要素は、バスを介してそれぞれ接続され、本明細書に記載されるコンピュータプログラムを実行するために使用される。本明細書において、CPUは、コンピュータ機械全体を制御する。ROMは、ブートプログラム等のプログラムを格納する。RAMは、CPUの作業領域として使用される。HDDは、CPUの制御下でHDから/HDへのデータの読み取り/書き込みを制御する。HDは、HDDの制御下で書き込まれたデータを格納する。FDDは、FDDの制御下でFDから/FDへのデータの読み取り/書き込みを制御する。FDは、FDDの制御下で書き込まれたデータ

40

50

を格納するか、または F D に格納されたデータをコンピュータ機械に読み取らせる。取り外し可能な記憶媒体は、F D の代わりに、C D - R O M ( C D - R または C D - R W )、D V D ( デジタル多用途ディスク )、メモ리카ード等であり得る。表示部は、文書、画像、および機能情報等のデータを表示し、例えば、カーソル、アイコンおよび / またはツールボックスを含む。表示部は、例えば、C R T、T F T 液晶ディスプレイ、またはプラズマディスプレイであり得る。I / F は、通信回線を介してインターネット等のネットワークに接続され得、ネットワーク上で他の機械に接続される。I / F は、ネットワークとの内部インターフェースを担当し、外部機械からの / 外部機械へのデータの入力 / 出力を制御する。モデムまたは L A N アダプタは、例えば、I / F として採用され得る。キーボードは、文字、数字、およびコマンドを入力するためのキーを含み、データを入力するために使用される。キーボードは、タッチパネル入力パッドまたは数字 { すうじ } キーパッドであり得る。マウスは、ウィンドウを移動するかまたはそのサイズを変更するための範囲を選択するためにカーソルを移動するために使用される。例えば、トラックボールまたはジョイスティックが同じ機能を有する場合には、ポインティングデバイスとして使用され得る。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 2 1 】

本発明の方法とともに使用される構成要素は、特定の用途および / または選好に応じて、例えば、ポリマー、ゲル、フィルム、および / または金属等の、様々な医療用途に好適な材料から製作される。製作には、半硬質および硬質ポリマー、ならびに医療グレードの成形ポリウレタン等の弾力的な材料、ならびに可塑性または順応性のある材料が企図される。本方法のモータ、ギヤ、電子機器、電力構成要素、電極、およびトランスデューサは、様々な医療用途に好適な材料から製作され得る。本開示による方法はまた、コンピュータ制御のための回路基板、回路、プロセッサ構成要素等を含み得る。しかし、当業者は、本開示による組立および製作に好適な他の材料および製作方法もまた適切であることを理解するであろう。

#### 【 0 0 2 2 】

以下の考察は、本開示の原理に従って得られる組織反応に影響を及ぼすために、生体組織中でエネルギー場を同期させるための構成要素および例示的な方法の記載を含む。代替の実施形態もまた開示される。電磁場 ( 例えば、電気エネルギー、磁気エネルギー )、化学場、機械場、熱場、光場、および / または組み合わせられたエネルギー場 ( 例えば、電気機械的 ( すなわち、電気エネルギーおよび機械エネルギーを有する ) ) 等のエネルギー場を同期させるための方法が開示される。次に、添付の図面に示される本開示の例示的な実施形態について詳細な言及がなされる。

#### 【 0 0 2 3 】

次に、図 1 を参照すると、本開示に従って生体細胞および / または組織を刺激するために、例えば、生体材料内で組み合わせられた機械場を印加することにより、印加電場または印加電流源の存在下で、電流を変化させる ( 例えば、増幅する、集束させる、方向を変化させる、および / または減衰させる ) ための装置 1 0 の例示的な実施形態を示す。例えば、本開示に従って図 1 に例示される装置 1 0 は、神経刺激の分野に適用され得る。初期電源の電場 1 4 は、組織内に電流を引き起こす。電場 1 4 は、電源、電流、または電圧源によって形成される。後にさらに詳しく記載するように、例えば、機械場により、電場に対する組織の誘電率を変化させ、それによってさらなる変位電流を生成する。

#### 【 0 0 2 4 】

電極 1 2 は、頭皮に適用され、大きな脳領域にわたり小規模な電場 1 4 を生成する。この例示的な実施形態では、電極 1 2 が頭皮に使用および適用されるが、頭皮周辺の領域を含む身体上の多くの異なる領域に電極が適用され得ることが想定される。また、一方の電極が刺激される組織の近位に配置され、他方が遠くに ( 例えば、1つの電極が皮膚に、そして1つが胸部に ) 配置され得ることも想定される。さらに、電源が、単一の電極のみを有する単極電源、または複数の電極を有する多極電源であり得ることも想定される。同様に、電源は、任意の医学的に許容される媒体を介して組織に適用され得る。また、例えば



、電源が、誘導性磁気源等のように組織と直接接触する必要がない手段を使用することができるとも想定される（例えば、組織領域全体が、磁場を生成する大きなソレノイド内に配置されるか、または磁場を生成するコイルの付近に配置され、磁場が組織内に電流を誘導する）。

【0025】

電源は、直流（DC）または交流（AC）であり得、対象とする組織の内側または外側に印加され得る。さらに、電源は時間変動し得る。同様に、電源はパルス状であり得、時間変動するパルス形状から成り得る。電源はインパルスであり得る。また、本開示による電源は、断続的であり得る。電場源はまた、撮像プロセスにおける構成要素として作用することもできる。電場は、機械場18と同期されるような任意の形状の電場であり得る。

10

【0026】

超音波源16等の機械源は、頭皮に適用され、神経組織の集束された領域への集中された音響エネルギー18（すなわち、機械場）を提供し、機械場18が、印加電場14に対する組織誘電率を変化させることにより、電場14から受ける影響よりも少ない数のニューロン22に影響を及ぼし、それによって、変化電流20を生成する。機械源は、超音波デバイス等の任意の音源であり得る。一般に、そのようなデバイスは、電気信号を機械エネルギーに変換することができる電気機械変換器から成るデバイス（圧電材料を含むもの等）、電気信号を機械エネルギーに変換することができる電気機械変換器から成るデバイス（電磁石を実装する音響スピーカー内にあるもの等）、機械源が、システムを駆動する別個の機械装置に連結されたデバイス、または化学、プラズマ、電気、核、もしくは熱エネルギーを機械エネルギーに変換し、機械場を生成することができる任意の同様のデバイスであり得る。

20

【0027】

さらに、機械場は、組織を撮像するために使用することができる超音波トランスデューサを介して生成することができる。機械場は、例えば、集束の補助となる食塩水の容器等の架橋媒体を介して、または機械源と組織との間の音響インピーダンスを変化させるゲルおよび/もしくはペーストを介して組織に連結され得る。機械場は、時間変動し得るか、パルス状であり得るか、インパルスであり得るか、または時間変動するパルス形状から成り得る。機械源は、対象とする組織の内側または外側に印加され得ることが想定される。機械源を介して印加できる周波数に制限はないが、例示的な機械場の周波数は、1kHz未満～数千MHzの範囲である。機械場は、電場と同期されるようないずれの任意の形状の機械場であり得る。さらに、例えば、集束超音波アレイに使用されるもの等の電源のアレイにおいて、同様のもしくは異なる周波数、および/または同様のもしくは異なる機械場波形を有する複数の機械場を提供する、複数の変換機が使用され得る。同様に、複数の様々な電場が適用されることもできる。特定のパターンのスパイク活性または神経興奮性の変化を引き起こすために、電気および機械の組み合わせられた場が断続的に制御され得る。例えば、多くの病態の治療に有効であることが示されているパルス周波数で刺激を引き起こすために、デバイスは、固定周波数の周期信号、またはパルス周波数の高周波信号を生成し得る。そのような刺激波形は、急速またはシータバーストTMS治療、脳深部刺激治療、硬膜外脳刺激治療、脊髄刺激治療において、または末梢電気刺激による神経治療のために実装される波形であり得る。超音波源は、電場の成分と機械場の成分が同じ領域内にある限り、電極の場所に対して任意の場所に配置され得、すなわち、電極と同じ場所の中、上、下、または外に配置され得る。源の場所は、刺激される組織および細胞に対して場が交差するように、または刺激されている細胞構成要素に対する電流の変化を導くように、互いに関連するべきである。

30

40

【0028】

本開示による装置および方法は、特に、低周波の印加電場の存在下で規模が有意であり得る誘電率の変化により、容量性電流を生成する。生体組織における組織誘電率は、特に、電場の浸透深さが最も大きい低周波の印加電場の場合、ほとんどの他の非生体材料よりもはるかに高い。これは、より低い周波数で組織誘電率の規模がより高くなるように、誘

50

電率が印加電場の周波数に反比例するからである。例えば、100,000 Hz未満の電場周波数の場合、脳組織は、自由空間の誘電率(8.854 \* 10<sup>-12</sup> ファラッド/メートル)の10<sup>8</sup> (100,000,000)倍以上の誘電率の規模を有し、従って、相対的規模のごく小さな局所摂動は、有意な変位電流の生成をもたらすことができる。電場の周波数が増加するにつれて、相対的誘電率は桁違いに減少し、約100,000 Hzの電場周波数の場合、自由空間の誘電率(8.854 \* 10<sup>-12</sup> ファラッド/メートル)の約10<sup>3</sup> 倍の規模まで低下する。さらに、より高い電場周波数に限定されないことにより、本開示による方法は、低い浸透深さの制限、したがって、低い場強度要件により、生体組織を刺激するための有利な方法である。さらに、誘電率が変化する領域内に変位電流が生成されるので、超音波のみによって集束を達成することができる。例えば、

10 上述のように、印加電場に対する誘電率摂動によって容量性電流を生成するために、細胞の刺激閾値をはるかに下回る広帯域DCまたは低周波電源場が脳領域に印加されるが、超音波源等の機械源によって生成される機械場の集束された領域内で組織誘電率を変化させることによって、より小さな領域に刺激作用が局所的に集束される。これは、場が脳の領域の周辺の組織に浸透し、標的とする脳の場所で交差するように、頭皮表面上に両方が配置された電極および超音波装置を用いて、あるいは、場が標的領域で交差するように、頭皮表面下(脳または周辺組織のいずれかの中)に埋め込まれた電極および/または超音波デバイスのうちの一方または両方を用いて、非侵襲的に行うことができる。

#### 【0029】

変位電流は、閾値未満の電場の存在下における誘電率の調節によって生成され、刺激信号を提供する。刺激の原因である、組織内で生じる主な誘電率の変化(すなわち、刺激のための変化電流の生成)に加えて、伝導率の変化も組織内で生じることが可能であり、電流のオーム成分を副次的に変化させる。さらなる実施形態において、変位電流の生成および変化したオーム電流成分が、刺激のために結合し得る。一般に、組織の伝導率は、DC ~ 100,000 Hzの周波数範囲にわたって印加電場の周波数の関数として若干変動するが、誘電率と同じ程度ではなく、印加電場の周波数の増加とともに増加する。さらに、生体組織中で、他の材料とは異なり、伝導率および誘電率は、印加電場の周波数の関数としての単純な1対1の関係を示さない。誘電率の範囲は、上述の通りである。

20

#### 【0030】

記載されるプロセスは、印加電場のいずれの周波数で達成され得るが、組織の誘電率の規模が自由空間の誘電率の10<sup>8</sup> 倍以上であり、かつ、低周波の印加電場の場合に電場の浸透深さが最も大きいという事実起因して、例示的な実施形態における方法は、より低い周波数の印加電場とともに適用される。より高い周波数の印加電場は、より望ましくない場合がある。なぜなら、組織に浸透するためのより高い放射電力、および/または同じ相対組織誘電率の変更を達成するために、誘電率の変化に対してより強力な機械源を必要とし、すなわち、より高い印加電場の周波数では組織の誘電率がより低く、そのため、より低い周波数におけるのと同じ組織の誘電率における全体的な変更を有するために、より大きな全体的な摂動を必要とするからである。DC ~ 約100,000 Hzの周波数範囲内の印加電場の周波数は、この周波数帯域における高い組織誘電率と、これらの周波数での生体組織に対する大きな浸透深さとに起因して有利である。この帯域では、いわゆる

30 「アルファ分散帯域」内に組織があり、相対的な組織誘電率の規模が最大限に上昇する(すなわち、自由空間の誘電率の10<sup>8</sup> 倍以上)。印加電場に対する約100,000超 ~ 1,000,000 Hzの周波数は、生体細胞および組織の刺激のための変位電流の生成において記載される方法になお適用可能であるが、この帯域では、生体組織の組織誘電率および浸透深さの両方が以前の帯域と比較して限定されるが、ある用途のために十分な規模の変位電流をなお生成することができる。この範囲において、印加電場の規模は、おそらく増加させられる必要があるか、または、方法は、印加電場の周波数に対する組織の誘電率の規模に対してより大きな誘電率の変化をもたらすために、印加電場に対する誘電率が増加されるように変化させるために使用される。さらに、特定の用途に関する潜在的な安全性の懸念に起因して、前の帯域において可能な連続的な印加とは対照的に、場

40

50

の印加時間を制限するか、または場をパルス化する必要がある場合がある。安全性の懸念のために深部組織における技術を不可能にする組織または用途については、該技術は、非侵襲的な様式でより表面的な用途に、または侵襲的な方法を介して、なおも適用することができる。1,000,000超~100,000,000Hzのより高い周波数の印加電場を、生体細胞および組織の刺激のために変位電流を生成する際に使用することができる。しかしながら、これは、さらに十分な誘電率の変化または電磁放射を必要とするので、安全性の面で前の帯域ほど理想的ではない。100,000,000Hzを超える印加電場の周波数では、生体細胞および組織の刺激はなおも可能であり得るが、より低い変位電流を必要とする特定の用途に限定される場合がある。

#### 【0031】

本開示に従って変化電流を生成するための電場および機械場の集束は、限定されないが、背外側前頭前皮質、大脳基底核の任意の区画、側坐核、腹内側核(gastric nuclei)、脳幹、視床、下丘、上丘、中脳水道周囲灰白質、一次運動皮質、補足運動皮質、後頭葉、ブロードマン野1~48、一次感覚皮質、一次視覚皮質、一次聴覚皮質、扁桃体、海馬、蝸牛、脳神経、小脳、前頭葉、後頭葉、側頭葉、頭頂葉、皮質下構造、脊髄、神経根、感覚器官、および末梢神経を含む、脳または神経系内の種々の構造に誘導され得る。

#### 【0032】

集束組織は、多様な病態が治療され得るように選択され得る。治療され得るそのような病態は、限定されないが、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、ジストニア、チック、脊髄損傷、外傷性脳損傷、薬物渴望、食物渴望、アルコール渴望、ニコチン渴望、吃音、耳鳴、痙縮、パーキンソン病、パーキンソニズム、強迫観念、うつ病、精神分裂病、双極性障害、急性躁病、緊張病、心的外傷後ストレス障害、自閉症、慢性疼痛症候群、幻肢痛、てんかん、発作、幻聴、運動障害、神経変性障害、疼痛性障害、代謝性障害、嗜癮障害、精神障害、外傷性神経損傷、および感覚障害を含む。さらに、変化電流を生成するための電場および機械場は、感覚増強、感覚変化、麻酔導入および維持、脳マッピング、てんかんマッピング、神経萎縮減少、神経プロテアーゼの神経系との相互作用または制御、発作および外傷後の神経リハビリテーション、膀胱制御、呼吸補助、心臓ペーシング、筋刺激、ならびに疼痛症候群(片頭痛、ニューロパシー、および腰痛によって引き起こされるもの等)、または慢性膵炎もしくは癌等の内臓疾患の治療を含む手技を実行するために、特定の脳または神経構造に集束させてもよい。本明細書に記載される方法は、慢性疼痛、疼痛信号の中樞性感作、および/または炎症反応をもたらす、関節炎、インピンジメント障害、オーバーユース傷害、絞扼性障害、および/または任意の筋肉、骨格、もしくは結合組織障害の任意の形態まで拡張することができる。

#### 【0033】

機械場が送達される組織の集束領域において、個々のニューロンが、組み合わせられた場によってニューロンが刺激されることができる程度まで興奮性を高められることができるか、または、ニューロンの興奮性の増加もしくは減少のいずれかを通して、変化電流によって引き起こされる神経興奮性の変化を引き起こすか、もしくは増幅するように影響を与えられることができる。この神経興奮性の変化は、刺激の継続時間を超えて持続することができ、したがって、持続的治療を提供するための基盤として使用することができる。さらに、細胞および組織の興奮性に対する累積効果または持ち越し効果を有するように、複数回において別個のセッションで組み合わせられた場が提供されることができる。代替の後続の刺激形態に対する感受性を多かれ少なかれ高めるように組織を予備刺激するために、別の形態の刺激の前に、組み合わせられた場が提供されることができる。さらに、代替の刺激形態の後に組み合わせられた場が提供されることができ、その場合、本明細書に開示される形態の刺激に対する感受性を多かれ少なかれ高めるように組織を予備刺激するために、代替の刺激形態が用いられる。さらに、長期間の間、組み合わせられた場が印加されることができる。機械場が刺激の一側面を達成する一方で、電場が刺激の別の側面を達成するが、刺激の組み合わせられた効果が、いずれか単独では不可能である所望の結果をなおも有す

10

20

30

40

50

るような、刺激の異なる側面のために場が使用されることができるよう、主な目的が変位電流の生成ではない場合に、エネルギーが印加されることもできる。

【0034】

図1の同期化要素33は、電場14および機械場18の印加を同期させるために、電極12（および/または電極によって生成される場を駆動する源）と機械源16（および/または機械場によって生成される場を駆動する源）とに接続される。同期化要素33は、エネルギーの規模、エネルギーの位置、エネルギーの動的挙動（すなわち、時間の関数としての挙動）、エネルギーの静的挙動、周波数領域におけるエネルギーの挙動、エネルギーの位相、エネルギー場の配向/方向（すなわち、ベクトルの挙動）、エネルギー印加の継続時間（単一もしくは複数セッションにおける）、および/または、エネルギーの種類/組成（電磁エネルギー、電場、磁場、もしくは散逸電流に格納されたエネルギー（例えば、ポインティングベクトルを用いて説明することができる）等）において、組み合わせられたエネルギーを互いに同期させるために実装される。同期化要素は、細胞の（および/または組織の）所望の反応プロファイルと比較してエネルギーの印加を制御することに基づいて、標的細胞（および/または組織）を効果的に刺激するために使用される。

10

【0035】

例えば、同期化要素33は、例えば、エネルギーパルスの開始および/または終結を調整する等、神経標的を効果的に刺激することができるよう、機械エネルギーパルスに対する電磁エネルギーパルスのタイミングを制御するために使用することができる。同期のタイミングは、任意の所望のタイミング基準、例えば、標的組織、細胞（単数もしくは複数）の（および/もしくは小領域）電気、機械、および/もしくは電気機械的応答；予測される組織内のエネルギー場の動態（例えば、2つの場の規模が同時に最大となるようにタイミングを制御すること等）；標的組織の刺激応答に影響を及ぼす電気生理学的基準（例えば、標的組織内の血流と同期されるようにエネルギー印加のタイミングを調整する等）；診断手順からのフィードバック、画像、もしくは情報に基づいてエネルギーのタイミングを同期させること（参照により、その内容全体が本明細書に組み込まれる、共有に係る同時係属の米国特許出願第13/162,047号に記載されるもの等）；ならびに/または（参照により、その内容全体が本明細書に組み込まれる、共有に係る同時係属の米国特許出願第13/216,282号に記載されるもの等）に記載されるもの等の組織濾過（および/もしくは細胞と組織反応）の側面に関連してタイミングを同期させることに

20

30

【0036】

例えば、電磁エネルギーの方形波は、機械エネルギーの正弦波パルスと同期して印加することができるため、それらのタイミングが互いに制御され、エネルギー場のパルスが標的細胞の領域において同時に最大となり、細胞が所望の通りに反応するように、エネルギーパルスが適当な時間だけ印加される（例えば、神経細胞からの活動電位を開始するために刺激を実行するが、刺激パルスが十分に長く活性ではないため、細胞が複数の活動電位に反応し、例えば、細胞の絶対不応期よりも短い期間刺激を提供する等）。

【0037】

別の例として、同期化要素33は、電場と機械エネルギーとが周波数領域で同期されるように実装することができる。例えば、周波数の関数としての組織の電気インピーダンスに基づいて較正されたある周波数の電磁エネルギーと、組織の機械インピーダンスに基づく特定の周波数の機械エネルギーとの印加を調整し、所望の神経反応を導くようにさらに同期されること等である（例えば、脳組織の高い誘電率と、脳組織および周囲組織（頭皮および筋肉等）におけるエネルギーの大きな浸透深さに基づいて出力を50Hzに集中させ、頭蓋骨の機械インピーダンスと、この周波数での頭蓋骨の透過容易性とに基づいて750kHzに集中させた機械エネルギーの経頭蓋パルスに同期させるが、短期間提供され、運動皮質内の神経標的を励起するために20Hzで断続的にパルス化することにより、電磁エネルギーの経頭蓋パルスを提供することができる）。

40

【0038】

50

別の例として、同期化要素 33 は、電気エネルギーに機械エネルギーを同相で同期させるように実装することができる（例えば、電気的および機械的な正弦エネルギー波形が標的組織に印加される場合、同期化要素は、波形の位相を 90 度（または細胞 / 組織に対する所望の刺激作用に応じていずれが任意の角度）ずらして維持するために使用することができる）。別の例として、同期化要素は、方向、時間、および位置においてエネルギー場を同期させるように使用することができる。例えば、同期化要素 33 は、電場および機械場が、同時に標的細胞の特定の軸に沿って（神経細胞を刺激する際に軸索に沿って等）一緒に配向されるように、それらの方向を互いに制御することができる。

#### 【0039】

特定の実施形態において、同期化要素 33 は、特定の反応のために、特定の細胞型および / または組織型に合うよう調整される。例えば、神経細胞を刺激して単一の活動電位を生成できるように場を同期させることができる（例えば、特定の波形を用いて電場および機械場を同時にステップングさせて細胞をスパイクする（すなわち、活動電位を生成する）ことによる、ならびに細胞が第 2 のスパイクを発火することができる期間よりも短い期間（例えば、細胞の絶対不応期よりも短い期間）、同期エネルギーを活性に維持することによる）。

#### 【0040】

別の例として、電気機械場を用いて心組織を刺激する場合、電気機械場を互いにかつ心臓ペースングの細胞活動に対して同期させることができる。別の例として、例えば、同期させた電気パルスおよび機械パルスを提供することにより、シータバースト型の刺激パターンを実行することができる。断続的なシータバースト刺激パターン（i T B S）で、合計 190 秒に対して 2 秒の T B S が 10 秒毎に繰り返されるか、または中間型のシータバースト刺激パラダイム（i m T B S）で、合計 110 秒に対して 5 秒の T B S が 15 秒毎に繰り返されるか、または持続的なシータバースト刺激パラダイム（c T B S）で、40 秒の途切れのない T B S（600 パルス）が与えられる。

#### 【0041】

同様に、同期化要素は、例えば、麻酔中に使用される神経ブロックを評価するため等の、電気機械パルスの急速な（例えば、30 -、50 -、100 -、200 - H z）同期送達等の、高頻度反復刺激を実行するために使用することができる。別の例として、一定期間 1 H z に同期させたエネルギーパルスは、運動皮質等における刺激の間および後に神経活動を抑制するために使用することができるが、10 H z を超えるパルス速度は、（例えば、経頭蓋磁気刺激の間に見られる波形を模倣する同期波形を使用して等）運動皮質等における刺激の間および後に神経活動を促進するために使用することができる。同期化要素を用いて組み合わせられたエネルギーを制御することにより、当該技術分野で既知のいずれの刺激パターンも適用することができる。

#### 【0042】

同期化要素 33 は、組み合わせられたエネルギーを、細胞、組織、ネットワーク、器官、および / または生物と同期させるために使用することができる。例えば、エネルギーの同期は、例えば、細胞の膜電位、細胞内および周辺のイオン分布、発火率、細胞の興奮性のレベル、チャネル動態、膜動態、遺伝的プロセス、チャネルの構成、細胞プロセスのタイミングもしくは強度、シナプス可塑性、細胞位置、細胞のエキソサイトーシス、膜インピーダンス、チャネルインピーダンス、細胞の伝達プロセス、細胞内（もしくは周辺の）の化学物質分布、細胞および / もしくは他の細胞間の接続のタイミング制御、ならびに / または細胞と他の細胞間の接続強度等の、細胞のプロセスおよび / または機能に影響を及ぼすように、またはこれらと同期するように適用することができる。

#### 【0043】

例えば、神経細胞の場合、細胞は、刺激のための特定の閾値、細胞を再度刺激することができない期間（絶対不応期）、後続のもしくは持続的な刺激がより強度の低い二次的神経反応を導く期間（相対不応期）、刺激エネルギーに対する典型的な反応パターン（特定の神経細胞型は、印加され得る刺激の頻度に関連して、その興奮性のレベルを増加（促進

10

20

30

40

50

性)または低下(抑制性)させることができる等)、特定の配向、および標的細胞内の特定の位置を有する。同期化要素は、組み合わせられたエネルギーが(ある一定の期間内に)刺激のための神経の閾値に到達するようにエネルギー強度を同期させるために、特定の強度もしくは周波数で標的細胞に対して最適化された(特定の形状の)調整波形を有する同期エネルギーを印加するために;単一の活動電位もしくは複数の活動電位等の所望の種類の刺激がもたらされるように、適切な期間同期エネルギーを印加するためおよび/または同期エネルギーを再印加するために;組み合わせられたエネルギー場が神経標的の軸に沿って適切な方向に誘導されるように同期エネルギーを印加するため(機械場および電場を軸索の軸に沿って同期的に誘導されるように調整する等)、ならびに/またはエネルギーが、ニューロンに対する特定の位置で最大になるように同期される(調整されたエネルギーが神経小丘で最大になるように同期される)場合に使用することができる。

10

#### 【0044】

例えば、同期化要素は、同期される電気パルスおよび機械パルスを調整するために使用することができる、これらは、神経スパイクが開始される神経の閾値に達すると同時にオンになり、最大強度となるように同期化され(または、神経スパイクが開始される神経の閾値に達するために、それらの組み合わせられた効果によって生成される変位電流が最大になるように同期される)、次いで、神経細胞の絶対不応期の期間内に一緒にオフになるように両方とも同期されるが、神経細胞から促進性反応を導くことが分かっている周波数で相対不応期の期間後に再印加される。また、これらの場合は、同様に、細胞周辺のイオン分布の変化(例えば、活動電位の生成中に影響を受ける場合がある)に同期させることができるか、または該場は、細胞からの特定の神経伝達物質の放出に対して同期させることができるか、または画像診断法、生理学的モニタリング方法/デバイス、診断方法/デバイス、およびフィードバック方法/デバイス(参照により、その内容全体が本明細書に組み込まれる、共有に係る同時係属の米国特許出願第13/162,047号に記載されるもの等)に基づいて、リアルタイムで同期させることができる。

20

#### 【0045】

別の例として、同期化要素33は、電場および機械場が互いに位相がずれており、電場の強度は最大であるが、機械場はその強度が経時的に変化する率で最大となるように、また、組織インピーダンスが時間とともに最大限に変化し、従って、細胞を刺激するために神経細胞の場所で最大変位電流が生成されるように、場を調整するために使用することができる。2つのエネルギー波形の間の位相(および/または任意の相対特性)は、標的細胞、組織、ネットワーク、器官、および/または生物の反応動態に起因して変化させることができる。

30

#### 【0046】

同期化要素33はまた、例えば、タンパク質、酵素、巨大分子、イオン、流体、流体濃縮物、粒子、遺伝物質、化学物質、伝達物質、ホルモン、神経伝達物質、および/または炎症性要素等の細胞を取り囲む要素の機能、分布、および/または構造に影響を及ぼすように、またはこれらと同期するように適用することができる。

#### 【0047】

別の例として、エネルギーの同期は、例えば、組織の興奮性のレベル(例えば、神経組織の組織が活動電位を自発的に生成する可能性、または組織の平均刺激閾値(その細胞要素に基づくか、もしくは全体としての組織に基づく計算から決定することができるような))、組織に出入りする血流、組織の温度、生理学的プロセスの強度もしくはタイミング、代謝率、ブドウ糖吸収速度、流体濃度、細胞内のイオン分布、および/または組織内の化学物質濃度等の、組織の機能および/またはプロセスに影響を及ぼすように、またはこれらと同期するように適用することができる。別の例として、エネルギーの同期は、例えば、ネットワークの興奮性のレベル(個々の節もしくは全体的なネットワーク、例えば、新しい運動タスクを学習する際に運動系を調節するため、もしくは運動系のあらゆる要素に影響を及ぼすことにより全体的な運動系に影響を及ぼす際に、同期組み合わせエネルギーを使用して視床の興奮性に影響を及ぼす)、ネットワークの個々のノード間のもしくは

40

50

全体的なネットワークの接続強度、ならびに／またはネットワークの個々のノード間のプロセスおよび／もしくは通信のタイミング等のネットワークの機能またはプロセスに影響を及ぼすように、またはこれらと同期するように適用することができる。別の例として、エネルギーの同期は、例えば、生理学的プロセスのタイミング（器官が知覚情報を処理することができる速度を調節する等）、生理学的プロセスの強度（脳内の特定の EEG 帯域リズムの全体的なレベルを調節する等）、器官からの化学物質の放出（脳からの神経内分泌要素の放出等）、器官と他の器官との通信（脳から心臓に送られた信号（そのペースを制御する）を調節する等）、および／または全身性プロセスの器官制御（脳が、身体の系および結合する複数の系において炎症性プロセスを制御する等）等の、器官の機能および／またはプロセスに影響を及ぼすように、またはこれらと同期するように適用することができる。別の例として、エネルギーの同期は、器官の機能または全身性の活動に影響を及ぼすように、またはこれらと同期するように適用することができる（例えば、個人の嗜好、感情、疼痛、覚醒、および／または学習能力のレベルに影響する等）。

10

20

30

40

50

#### 【0048】

同期化要素 33 は、（例えば、個々のエネルギーの動態挙動、位相、方向、もしくは強度を制御するために）個々の源の制御装置と統合することができるか（超音波デバイスおよび電氣的刺激デバイス等を用いて組織を刺激するために別々のエネルギー源を統合する場合等）、または、単一源トランスデューサが単一要素から両方のエネルギーを提供する単一要素であることができる。同様に、同期化要素 33 は、その時点で 1 つのエネルギー場のみを調整するために使用することができる。上記例の場合、電場または機械場のいずれかを所望のパターンでパルス化することができる一方で、他の場が絶えず提供される等である。

#### 【0049】

本発明の方法は、刺激の間、刺激の後、または刺激の前に実施することができる（刺激により同期計画を行うことができる場合等、例えば、参照により、その内容全体が本明細書に組み込まれる、共有に係る同時係属の米国特許出願第 13 / 216, 282 号に記載される方法等）。

#### 【0050】

化学物質、光場、または熱場もまた、印加電場に対する組織の誘電率を変化させるために組織に印加することができる。これらの方法はまた、侵襲的または非侵襲的な方法を紹介して印加電場に対する組織の誘電率を変化させるために組み合わせ使用することもできる。

#### 【0051】

例えば、図 2 は、電場 54 と化学物質 56 との組み合わせられた効果を介して新たに生成される変位電流 52 を用いて変化電流を生成するための設定 50 を示す。組織または組織の複合体 58 が、電場 54 を生成する電源 60 内に配置され、組織 58 上に集束されることができる化学物質 56 を放出する化学源 62 と組み合わせられる。同期化要素 63 は、電気エネルギーおよび化学エネルギー（例えば、化学物質）の印加を調整するために実装される。組織 64 内で化学物質 56 が放出される領域において、電場 54 は組織 64 の小領域を横断し、化学物質 56 は、組織 64 の小領域と反応して、印加電場 54 に対する組織の相対的誘電率を変化させる。これにより、電源の電場 54 に起因して存在する電流に加えて、変位電流 52 を生成する。化学物質 56 は、組織または組織 64 の細胞構成要素と反応して電場 54 に対するその誘電率を変化させることができる任意の物質であり得る。これは、組織 64 の温度を上昇または低下させるための熱反応プロセスによるものであり得るか、または、例えば、組織 64 内の細胞壁でイオン二重層に沿って細胞および細胞外媒体内でイオン分布を変化させる化学反応によるものであり得る。同様に、組織の誘電率が低周波電場 54 に対して変化するように、組織 64 内のタンパク質および他の荷電構成要素の立体配座を変化させることができる。物質はまた、組織 64 内の任意の分子または化合物の永久双極子モーメントを、低周波電場 54 に対して一時的または永久的に適合させる任意の物質であることができる。変位電流 52 を生成するために、電場 54 の存在



下で組織の誘電率が急速に変化されるように、化学物質 56 によって駆動される化学反応は十分急速に作用しなければならない。反応はまた、誘電率が変化し続けると変位電流が生成され続けるように、誘電率を変動させるような反応であり得る。組織内で生じる主な誘電率の変化に加えて、伝導率の変化も組織内で生じることが可能であり、伝導率の変化は、電流のオーム成分を副次的に変化させる。化学物質 56 の代わりに、またはそれに加えて、生物学的物質が使用され得る。この実施形態は、集中した薬物送達のための特定の用途を有し得、その場合、組織の治療に役立つように追加の化学物質または生物学的物質が含まれるか、または変化電流が、治療のための追加の電気化学反応を促進することができる。例えば、これは、集中遺伝子治療または集中化学療法等の分野において使用することができる。

10

#### 【0052】

別の例を図 3 に示す。低周波電場 74 と電磁放射場 76 との組み合わせられた効果を介して、新たに生成された変位電流 72 を用いて変化電流を生成する方法を適用するための設定 70 を示す。組織または組織の複合体 78 が、電源 80 によって生成される低周波電場 74 内に配置され、組織 78 上に集束されることができる放射場 76 を生成する放射源 82 と組み合わせられる。エネルギーの同期は、放射場 76 を生成する放射源 82 と、低周波電場 74 を生成する電源 80 とを調整する同期化要素 88 によって達成される。組織 78 内に放射場 76 が集束された領域において、電場 74 は、組織 84 の小領域を横断し、放射場 76 は、組織 84 の小領域と相互作用して印加電場 74 に対する組織の相対的誘電率を変化させ、そのため、電源の電場 74、または放射源場 ( r a d i a t i o n s o u r c e f i e l d ) 76 のみに起因して存在する電流に加えて、変位電流 72 を生成する。電磁放射場 76 は、例えば、オームの法則に従うプロセスによってその温度を変化させることにより、組織 84 と相互作用することができるか、イオンに作用する電気力により、例えば細胞壁に沿ったイオン二重層に沿って、細胞および細胞外媒体内のイオン分布を変化させることができるか、または組織の誘電率が低周波電場 74 に対して変化するように、電気力によって組織内のタンパク質および他の荷電構成要素の立体配座を変化させることができる。さらに、電磁放射場 76 は、低周波電場 74 に対する組織の連続誘電率を変化させるために、異方性組織内に見られるように電気制限力 ( e l e c t r o r e s t r i c t i v e f o r c e s ) を介して組織の構成要素を移動させることにより、組織 84 と相互作用することができる。組織内で生じる主な誘電率の変化に加えて、伝導率の変化も組織内で生じることが可能であり、電流のオーム成分を副次的に変化させる。

20

30

#### 【0053】

図 4 は、電場 94 と光ビーム 96 との組み合わせられた効果によって、新たに生成された変位電流 92 を用いて変化電流を生成する方法を適用するための設定 90 を示す。組織または組織の複合体 98 が、電源 100 によって生成される電場 94 内に配置され、組織 98 上に集束されることができる光ビーム 96 を生成する光源 102 と組み合わせられる。同期化要素 110 は、電気エネルギーと光エネルギーとを同期させるために使用される。組織上で光ビーム 96 が集束される領域において、電場 94 は、組織 104 の小領域を横断し、光ビーム 96 は、組織と反応して印加電場 94 に対する組織の相対的誘電率を変化させ、そのため、電源の電場 94 に起因して存在する電流に加えて変位電流 92 を生成する。光ビーム 96 は、例えば、光熱効果および / もしくは粒子励起によってその温度を変化させることにより組織と相互作用することができるか、イオンの移動を光学的に励起することにより、例えば細胞壁に沿ったイオン二重層に沿って細胞および細胞外媒体内のイオン分布を変化させ、レーザーによる組織との相互作用を介して組織をイオン化することができるか、または組織の誘電率が低周波電場 94 に対して変化するように、組織内のタンパク質および他の荷電構成要素の立体配座を変化させることができる。組織内で生じる主な誘電率の変化に加えて、伝導率の変化も組織内で生じることが可能であり、電流のオーム成分を副次的に変化させる。

40

#### 【0054】

別の実施形態において、組織の誘電率を変化させるための熱源が使用され得る。そのよ

50



うな実施形態において、加熱プローブ、冷却プローブ、またはハイブリッドプローブ等の熱源が、刺激される組織の外部または内部に配置され得る。熱源は、組織の誘電率が印加電場に対して変化するように、温度変化に応答した組織の温度に依存する直接誘電率、組織の機械的拡張によって、または温度変化に応答した変化した粒子およびイオン攪拌に起因して生じる機械的力によって、組織の誘電率を変化させ得る。組織内で生じる主な誘電率の変化に加えて、伝導率の変化も組織内で生じることが可能であり、電流のオーム成分を副次的に変化させる。同期化要素は、この実施形態において、熱エネルギーと電気エネルギーとを同期させるために使用される。この実施形態は、組織への急性損傷の存在下における刺激のために有用であり得、例えば、外傷性脳損傷、または心臓等の任意の器官の梗塞を伴う組織損傷の治療においてさらなる補助となるように、熱源を使用することができる。損傷の影響を緩和するために刺激が提供されるのと同時に、組織を冷却または加熱することができる。

10

#### 【0055】

さらなる実施形態において、本開示による方法は、筋肉刺激の分野に適用され、直接刺激、筋細胞の脱分極、筋細胞の過分極、膜電位の調節、および/または筋細胞の興奮性の増加もしくは減少を介して筋肉活動を変化させるために、増幅、集束、方向変化、および/または減衰した電流、ならびに/または同期組み合わせエネルギーを使用することができる。この興奮性または発火パターンの変化は、刺激の継続時間を超えて持続することができる、したがって、持続的治療を提供するための基盤として使用することができる。さらに、細胞および組織の興奮性に対する累積効果または持ち越し効果を有するように、複数回において、別個のセッションで刺激を提供することができる。さらに、代替の、後続の刺激形態に対する感受性を多かれ少なかれ高めるように筋細胞の興奮性を調節することにより、組織を予備刺激するために刺激を提供することができる。組織を予備刺激するために別の形態の刺激が使用された後に、刺激を使用することができる。さらに、長期間の間、刺激を印加することができる。この実施形態は、心臓ペーシングもしくは機能を変化させるかまたは補助するため；呼吸補助；リハビリテーションのための筋刺激；萎縮を予防するためもしくは運動を補助するため、または身体運動の代わりとしての、神経または脊髄損傷の存在下における筋刺激に有用であり得る。

20

#### 【0056】

さらに別の実施形態において、本開示による方法は、理学療法の分野に適用することができ、理学療法を必要とする患部 ( e f f e c t e d a r e a ) に集束生成電流を印加することにより、血流を刺激し、神経筋反応を亢進または変化させ、炎症を制限し、瘢痕組織の崩壊を促進し、リハビリテーションを促進するために、増幅、集束、方向変化、および/または減衰した電流および/または同期組み合わせエネルギーを使用することができる。本開示による方法は、理学療法の分野において、外傷、スポーツ損傷の治療またはリハビリテーション、外科的リハビリテーション、作業療法、および神経または筋損傷後の介助付きのリハビリテーションを含む、幅広い種類を有し得ることが想定される。例えば、関節または筋肉の損傷後には、領域内の炎症および瘢痕組織の増加、ならびに神経および筋反応の低下が見られることが多い。典型的には、領域への血流を増加させ、瘢痕組織の代謝再吸収を増加させるために、患部に超音波が提供される一方で、神経および筋肉には電気刺激が別個に提供される。しかしながら、それらを一緒に提供することにより、それぞれの個々の効果の恩恵を受けることができるが、変化した電流によって刺激作用および代謝作用がさらに増幅される。論じられる変化した電流を生成するための他の方法も、生成された変位電流を介して理学療法を補助するために使用することができる。

30

40

#### 【0057】

さらに、本開示による方法は、細胞代謝の分野に適用することができ、組織または細胞動態を変化させるようにエネルギー受容可能な細胞または膜と相互作用させるために、電流および/または同期組み合わせエネルギーを使用することができる。

#### 【0058】

さらに、本開示による方法は、遺伝子療法の分野に適用され得る。タンパク質転写プロ

50

セスに影響を与え、かつ細胞の遺伝的内容を変化させるように、細胞内のエネルギー受容可能な細胞または受容体と相互作用させるために、増幅、集束、方向変化、および/または減衰した電流を使用することができる。組織内の変化電流の密度および/または組み合わせられたエネルギーは、組織と相互作用して、この改変された遺伝子調節を刺激することができる。さらに、変化電流が薬剤の送達に与える影響によって、薬物送達および/または遺伝子治療の補助となるように、本方法によって生成された変位電流および/または組み合わせられたエネルギーをさらに使用することができる。

#### 【0059】

さらに、本開示による方法は、細胞増殖の分野に適用され得る。同期組み合わせエネルギーは、細胞増殖（および/もしくは組織）に影響を与え、かつ/または細胞の（および/もしくは組織）プロセスおよび/もしくは構造を変化させるように、細胞または細胞内の受容体と相互作用させるために使用することができる。細胞および/もしくは細胞増殖を増加させるおよび/もしくは遅らせるため、ならびに/または、エネルギーを使用してアブレーションすることができるか、または組み合わせられたエネルギーが腫瘍を治療する場を形成することができるアブレーション法を介して等、腫瘍に影響を与えるために刺激を使用することができる。同期化要素は、組み合わせられたエネルギーを調整するために印加することができる。例えば、電気機械的刺激を用いると、電気機械的カップリングを介して生成される変化した電磁放射場が組織に影響を及ぼすことができるが、特定の実施形態において、機械場も、さらなる治療効果を有することができ、場間の相対的なタイミングが同期化要素によって同期される。

10

20

#### 【0060】

本明細書に開示されるデバイスおよび方法に対して、同期を使用して、（組織内の電流生成に基づいてまたは基づかずに）任意の組み合わせにおいても調整することができる複数の効果を生成することができる。例えば、刺激の複数の細胞効果により、例えば、細胞機能に対する1つのエネルギーの効果が、第2のエネルギー（細胞膜上の開放電圧依存性チャンネルに印加される電場等）にかかわらず実行される一方で、別のエネルギーが、第2の細胞機能（軸索膜の電気インピーダンスを変化させる機械場等）、および第3の細胞機能に対する組み合わせられたエネルギーの効果（電気機械パルスがイオン流の増加を生成し、それが細胞内で活動電位を開始する等）に独立して作用するように2つのエネルギー場を同期させることができる。したがって、この場の同期は、標識細胞、組織、ネットワーク、器官、生物の機能に対して調整することができる（効果は、独立型であるか、相利共生であるか、かつ/または、互いに相殺効果を有することができる）。

30

#### 【0061】

さらに、組み合わせられた場を提供することができ、場は、個々にある特定の効果を有するが、一緒になると、それらは、個々のエネルギーの効果のいずれかと異なる（またはそれよりも大きな）効果をもたらす。場のうちの1つが細胞機能を抑制する可能性があり、他の場が細胞機能を促進する場合に、場を印加することができるが、それらの組み合わせられた効果は、個々の効果のいずれかよりも大きいことが可能な一方または他方の効果（抑制性または促進性）（（米国特許出願第13/216,313号）に概説されるもの等）を有する。

40

#### 【0062】

さらに、本明細書に記載される例は、2つのエネルギー源を用いて提供されたが、同期化要素は、任意の数または組み合わせの刺激エネルギーとともに適用されることができる。

#### 【0063】

（参照による組み込み）

特許、特許出願、特許公報、定期刊行物、本、論文、ウェブコンテンツ等の参考文献および他の文書の引用は、本開示を通してなされた。そのような全ての文書は、あらゆる目的のために、参照により、それらの全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【0064】

50

(均等物)

本発明は、その主旨または本質的な特徴から逸脱することなく、他の特定の形態において具現化され得る。したがって、上記の実施形態は、全ての側面において、本明細書に記載される本発明に対する制限ではなく、例示であると見なされるべきである。

【 図 1 】

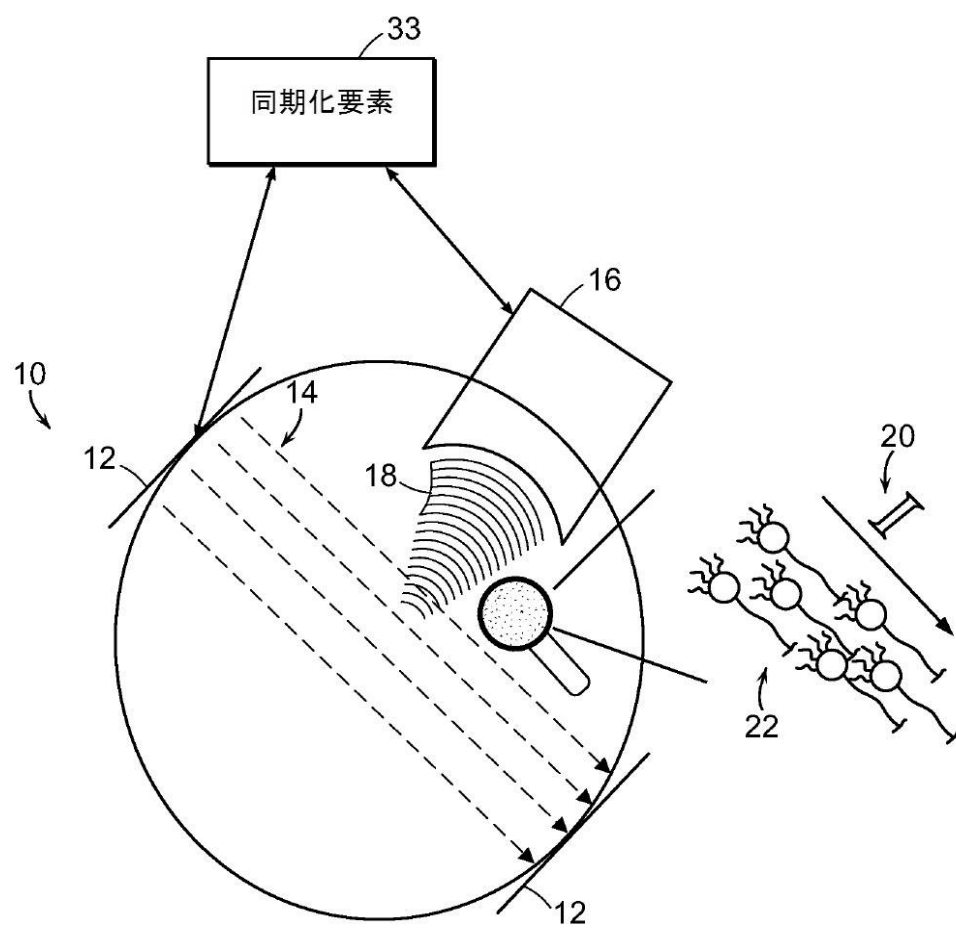


FIG. 1



【 図 3 】

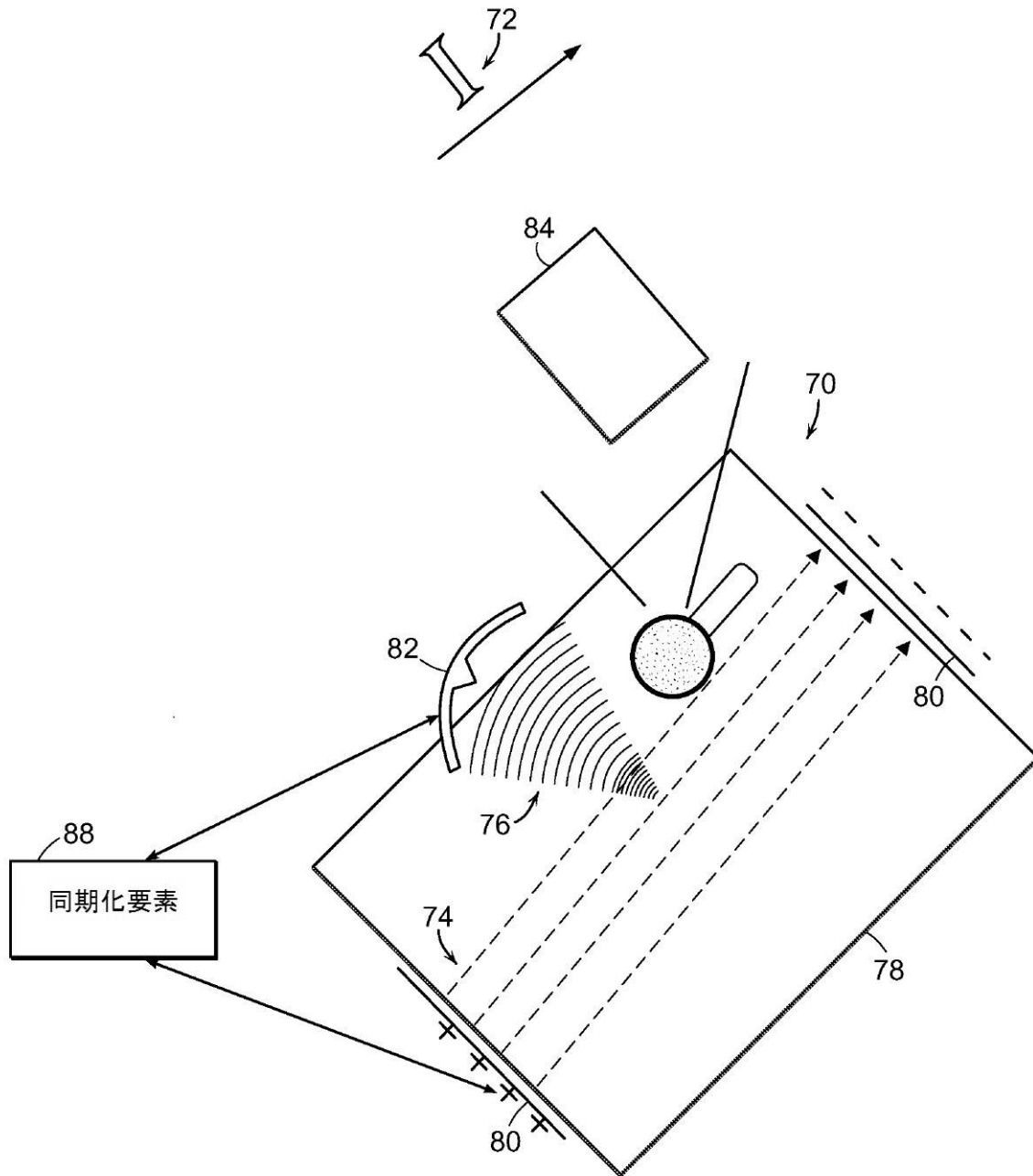


FIG. 3

【 図 4 】

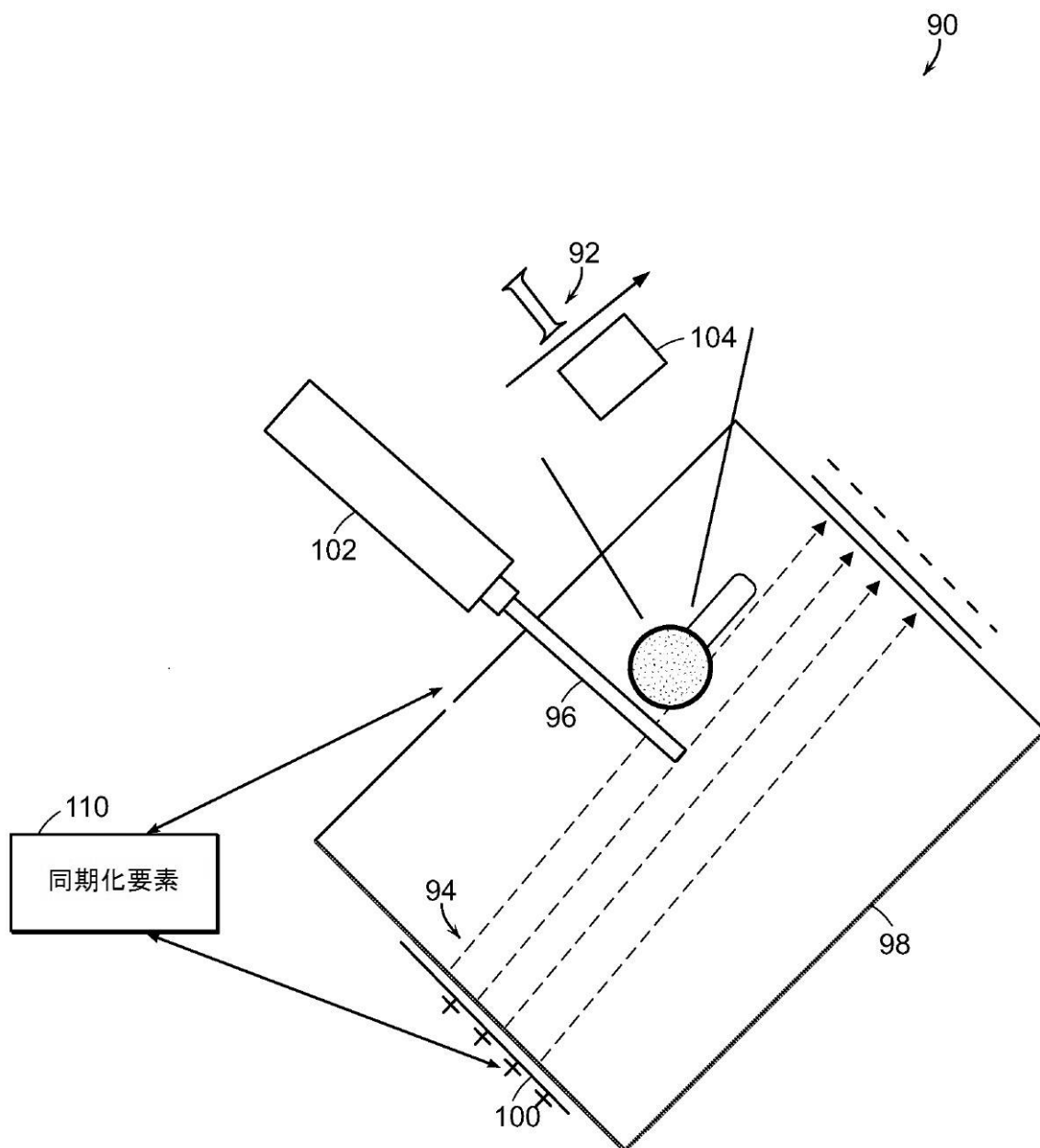


FIG. 4

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/049466

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61N 1/36 (2012.01) USPC - 607/3 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61F 7/00; A61H 1/00; A61N 1/00, 1/04, 1/18, 1/36, 2/00, 7/00 (2012.01) USPC - 600/410, 411, 427; 601/2; 607/2, 3, 72, 115 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2008/0046053 A1 (WAGNER et al) 21 February 2008 (21.02.2008) entire document	1-33
Y	US 2010/0070006 A1 (WAGNER et al) 18 March 2010 (18.03.2010) entire document	1-33
A	US 2011/0178441 A1 (TYLER) 21 July 2011 (21.07.2011) entire document	1-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 October 2012		Date of mailing of the international search report 15 OCT 2012
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)



## フロントページの続き

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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ワグナー, ティモシー アンドリュウ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, ブロードウェイ 395,  
ナンバーアール4ディー

Fターム(参考) 4C053 JJ01 JJ06 JJ27 JJ36 JJ40