

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4311904号
(P4311904)

(45) 発行日 平成21年8月12日 (2009.8.12)

(24) 登録日 平成21年5月22日 (2009.5.22)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 N 1/05 (2006.01)	A 6 1 N 1/05
A 6 1 B 5/01 (2006.01)	A 6 1 B 5/00 1 O 1 H
A 6 1 B 5/0295 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 4 O C
A 6 1 B 5/026 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 4 O Z
A 6 1 B 5/0476 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 3 2 O A
請求項の数 29 (全 25 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2001-581749 (P2001-581749)	(73) 特許権者	502405583
(86) (22) 出願日	平成13年5月7日 (2001.5.7)		ブレインスゲート リミテッド
(65) 公表番号	特表2004-508847 (P2004-508847A)		イスラエル モシャブ マゾール 731
(43) 公表日	平成16年3月25日 (2004.3.25)		60、イアノテア ストリート 10
(86) 国際出願番号	PCT/IL2001/000402	(74) 代理人	100109955
(87) 国際公開番号	W02001/085094		弁理士 細井 貞行
(87) 国際公開日	平成13年11月15日 (2001.11.15)	(74) 代理人	100090619
審査請求日	平成20年5月1日 (2008.5.1)		弁理士 長南 満輝男
(31) 優先権主張番号	60/203,172	(74) 代理人	100111785
(32) 優先日	平成12年5月8日 (2000.5.8)		弁理士 石渡 英房
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	シャレブ、アロン
			イスラエル ラアナナ 43729、モ
			ツシェ シャピラ ストリート 2
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 血液脳関門及び脳血流の性質を改善するための翼口蓋神経節の刺激方法及び装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者の翼口蓋神経節 (SPG) 及びSPGから始まる又はSPGに至る神経路からなる部位群から選ばれる部位に使用されることに適した一つ以上の電極と、

前記部位に患者の血液脳関門 (BBB) の透過性を増加させることができる電流を流すために前記一つ以上の電極を作動させることに適した制御ユニットと、

前記電極が前記部位に適切に適用されたことを検証するため、前記電極が前記電流を流す際の脳血流を測定する脳血流測定ユニットと、

からなる患者の脳の性状を修正する装置。

【請求項2】

患者の翼口蓋神経節 (SPG) 及びSPGから始まる又はSPGに至る神経路からなる部位群から選ばれる部位に使用されることに適した一つ以上の電極と、

前記部位に患者の脳血流量を増加させることができる電流を流すために前記一つ以上の電極を作動させることに適した制御ユニットと、

前記電極が前記部位に適切に適用されたことを検証するため、前記電極が前記電流を流す際の脳血流を測定する脳血流測定ユニットと、

からなる患者の脳の性状を修正する装置。

【請求項3】

一つ以上の電極が約一ヶ月を超えるような患者への埋込み期間に適應する請求項1~2のいずれかに記載の装置。

【請求項 4】

一つ以上の電極に制御ユニットを連結することに適したワイヤからなり、前記制御ユニットが体外位置から患者まで一つ以上の電極を作動させることに適した請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の装置。

【請求項 5】

前記制御ユニットが、体外位置から患者までの無線通信によって一つ以上の電極を作動させることに適した請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の装置。

【請求項 6】

制御ユニットと一つ以上の電極を連結させることに適した電磁結合からなる請求項 5 記載の装置。

10

【請求項 7】

前記制御ユニットが、一つ以上の電極との電気光学通信に適した請求項 5 記載の装置。

【請求項 8】

前記制御ユニットが、一つ以上の電極との電気音響学通信に適した請求項 5 記載の装置。

【請求項 9】

前記制御ユニットが、患者の鼻腔に植え込まれることに適した請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の装置。

【請求項 10】

一つ以上の電極が患者の鼻腔に植え込まれることに適した請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の装置。

20

【請求項 11】

一つ以上の電極のうちの少なくとも一つが、患者の外鼻孔を經由して挿入し該部位まで延ばすことに適した可撓性の電極を含む請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の装置。

【請求項 12】

患者の生理学的パラメータを測定して、それに対して応答する信号を生成することに適した少なくとも一つのバイオセンサーからなり、前記制御ユニットが、前記信号に応答する印加電流のパラメータを修正することに適した請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の装置。

【請求項 13】

前記バイオセンサーが血流センサーからなる請求項 12 記載の装置。

30

【請求項 14】

前記バイオセンサーが温度センサーからなる請求項 12 記載の装置。

【請求項 15】

前記バイオセンサーが化学センサーからなる請求項 12 記載の装置。

【請求項 16】

前記バイオセンサーが超音波センサーからなる請求項 12 記載の装置。

【請求項 17】

前記バイオセンサーが経頭蓋ドップラー (TCD) 装置からなる請求項 12 記載の装置。

【請求項 18】

前記バイオセンサーがレーザードップラー装置からなる請求項 12 記載の装置。

40

【請求項 19】

前記バイオセンサーが体血圧センサーからなる請求項 12 記載の装置。

【請求項 20】

前記バイオセンサーが頭蓋内血圧センサーからなる請求項 12 記載の装置。

【請求項 21】

前記頭蓋内血圧センサーが、制御ユニットが凝血塊を表す血圧変化の徴候を検出する信号を分析することに適しているような、脳血管に取り付けられることに適した検出器からなる請求項 12 記載の装置。

【請求項 22】

50

前記バイオセンサーが動的センサーからなる請求項 1 2 記載の装置。

【請求項 2 3】

制御ユニットが、患者の体の位置の変化を検出する信号を分析することに適している請求項 2 2 記載の装置。

【請求項 2 4】

前記バイオセンサーが脳波記録 (E E G) センサーからなる請求項 1 2 記載の装置。

【請求項 2 5】

前記バイオセンサーが血管凝血塊検出器からなる請求項 1 2 記載の装置。

【請求項 2 6】

B B B の透過性が増加する時に、制御ユニットが、B B B を経由した薬剤の取込みを容易にするように電流を設定することに適した請求項 1 記載の装置。

10

【請求項 2 7】

制御ユニットが、血管の直径を増大させ、血管内の部位に位置する塞栓が血管内の前記部位から移動することを可能にするように電流を設定することに適した請求項 2 記載の装置。

【請求項 2 8】

制御ユニットが、発作の徴候にตอบสนองする電流を流すために一つ以上の電極を作動させることに適した請求項 2 記載の装置。

【請求項 2 9】

制御ユニットが、患者の片頭痛の徴候にตอบสนองする電流を流すために一つ以上の電極を作動させることに適した請求項 2 記載の装置。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、概して医療方法及び電子デバイスに関するものである。

特に、本発明は、例えば鼻腔のような頭部への植込みのための電気装置の使用に関するものである。

本発明は、薬剤を投与するため、発作及び片頭痛を治療するため、及び脳血流を改善するための装置及び方法にも関するものである。

【0002】

30

(背景技術)

血液脳関門 (B B B) は、脳を全身の血液循環から隔離する中枢神経系 (C N S) 固有の機構である。

C N S の恒常性を維持するために、B B B は血液を循環する多くの物質の脳へのアクセスを妨げる。

【0003】

B B B は、内皮細胞と、大グリア細胞と、周皮細胞と、血管周囲のマクロファージと、基底膜とからなる複雑な細胞機構によって形成される。

他の組織と比較して、脳内皮は、最も親密な細胞間の結合を有する。

即ち、内皮細胞は、「密着帯」又は閉鎖帯と呼ばれる C N S に特有の構造を形成する。

40

それらは、両側に細胞質の密度を有する膜融合を形成する二つの向かい合う原形質膜を含む。

これらの密着帯は、内皮細胞間の細胞移行または細胞運動を妨げる。

連続性の一様な基底膜が、脳毛細血管を包囲する。

この基底膜は周皮細胞と呼ばれる収縮性の細胞を取り囲み、間欠性の層を形成して、B B B が破れた場合には、恐らくいくらか食細胞活動の役割を演じ、防御する。

脳毛細血管を覆う星状細胞の神経繊維末端は、それらの B B B 特性を発達させるために、内皮細胞に必要な可溶の成長因子 (例えばガンマグルトミルトランスペプチダーゼ) の合成及び分泌によって、連続性のスリーブ (sleeve) を構築し、B B B の保全 (integrity) を維持する。

50

【 0 0 0 4 】

B B B が原因で、血流を経由した化合物の全身への導入による脳の非外科的治療は、効果がないか又は効果が少なかった。

例えば、薬物療法は、全身癌（例えば乳癌、小細胞肺癌、リンパ腫、胚細胞腫瘍）の C N S 転移の治療において、非 C N S の全身の部位でのこれらの腫瘍の臨床学的退行及び完全寛解にも関わらず、比較的効果がなかった。

血液から C N S への薬物送達を決定する最も重要な因子は、脂溶性、分子質量及び電荷である。

良好な相関関係が、オクタノール/水系分配係数として表される薬剤の脂溶性と、薬剤の B B B 中への浸透又は拡散能力との間に存在する。

これは、特に 6 0 0 Da 未満の分子量を有する薬剤で関連性がある。

正常な B B B は、1 8 0 ダルトン (Da) より大きい分子量を有するイオン化された水溶性の薬剤の通過を妨げる。

しかしながら、大部分の現在利用できる有効な化学治療剤は、2 0 0 ~ 1 2 0 0 Da の分子量を有する。

従って、それらの脂溶性及び分子質量により、多くの薬剤の通過は B B B によって妨げられる。

【 0 0 0 5 】

脂肪親和性薬剤の細胞間拡散に加えて、脳の内皮細胞全体に特定の分子を運ぶ特有のいくつかの輸送機構がある。

例えばグルコースやアミノ酸のような必要な分子のために、特有の輸送蛋白質が存在する。

更に、吸収性のエンドサイトーシス及びトランスサイトーシスが、カチオン化された血漿蛋白質に発生する。

例えばトランスフェリンやインシュリンのような特定の蛋白質のための特有の受容体は、細胞全体のエンドサイトーシス及び輸送の媒介となる。

【 0 0 0 6 】

神経疾患の非外科的治療は、概して、例えば神経学上関連した活用及び疾患を治療又は緩和するかもしれない神経薬剤及び他の神経学的に活性な薬剤のような化合物の、全身への導入に限定される。

しかしながら、このような治療は、B B B を通過する比較的少数の周知の化合物に限定される。

B B B を横断するものでさえ、しばしば、体の他の部位又は脳の目標とされていない部位に副作用をもたらす。

【 0 0 0 7 】

B B B を横断する努力に関する多くの異なる研究があって、具体的には、薬剤の脳への限定されたアクセスを克服することに関するものであった。

例えば、このような努力は、化学修飾、より疎水性の類似体の開発、又は活性体の特定の単体への結合を含んでいた。

人間の B B B の一時的な開放は、高張マンニトール溶液またはブラジキニン類似体の頸動脈内への注入によって成し遂げられた。

また、基質が脳細胞から毛細血管管腔に活発に送り出されるような P 糖蛋白質の修飾により、脳への薬剤の送達を容易にすることが見出された。

しかし、上記の各々の方法には固有の制限があるために、B B B を横断するためのより一般的、効果的で、予測可能な方法に対するニーズがある。

【 0 0 0 8 】

また、脳血流を調整するための制御可能な手段を発達させることも望ましいことである。

例えば、発作、片頭痛、アルツハイマー型痴呆のような多くの病的状態は、異常な脳血流によって、かなり影響されるか又は悪化する。

【 0 0 0 9 】

10

20

30

40

50

本願明細書に引用したものとする以下の先行文献が有用である。

デレピン・エル (Delepine L), オービノー・ピー (Aubineau P), " 副交感神経の翼口蓋神経節の刺激によってラット硬膜に引き起こされる血漿蛋白質の血管外遊出 (Plasma protein extravasation induced in the rat dura mater by stimulation of the parasympathetic sphenopalatine ganglion) ", 「エクスペリメンタル・ニューロロジー (Experimental Neurology)」, 1997年, 147, p. 389 - 400

【0010】

ハラ・エイチ (Hara H), チャン・キュージェイ (Zhang QJ), クロヤナギ・ティ (Kuroyanagi T), コバヤシ・エス (Kobayasi S), " 副交感神経の脳血管の神経支配: ラットの翼口蓋神経節からトレースする順行性 (Parasympathetic cerebrovascular innervation: An anterograde tracing from the sphenopalatine ganglion in the rat) ", 「ニューロサージェリー (Neurosurgery)」, 1993年, 32, p. 822 - 827

10

【0011】

ジョリエ・ライアン・ピー (Jolliet-Riant P), ティルメン・ジェイピー (Tillement J P), " 血液脳関門を横断する薬剤転送及び脳送達の改良 (Drug transfer across the blood-brain barrier and improvement of brain delivery) ", 「ファンダメンタル・アンド・クリニカル・ファーマコロジー (Fundamental & Clinical Pharmacology)」, 1999年, 13, p. 16 - 25

【0012】

クロール・アールエー (Kroll RA), ニューウェルト・イーエー (Newelt EA), " 治療目的で脳血液関門を騙すこと: 浸透圧開放及びその他の手段 (Outwitting the blood brain barrier for therapeutic purposes: Osmotic opening and other means) ", 「ニューロサージェリー」, 1998年, 42, p. 1083 - 1100

20

【0013】

サンダース・エム (Sanders M), ズールモンド・ダブリュダブリュ (Zu Mond WW), " 群発頭痛で苦しんでいる66人の患者における翼口蓋神経節遮断薬の有効性: 12~70ヶ月の追跡調査評価 (Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: A 12-70 month follow-up evaluation) ", 「ジャーナル・オブ・ニューロサージェリー (Journal of Neurosurgery)」, 1997年, 87, p. 876 - 880

30

【0014】

シエラズ・ジェイ (Syelaz J), ハラ・エイチ (Hara H), ピナール・イー (Pinard E), ムラオビッチ・エス (Mraovitch S), マッケンジー・イーティー (MacKenzie ET), エドビンソン・エル (Edvinsson L), " ラット皮質の血流に対する翼口蓋神経節の刺激の影響 (Effects of stimulation of the sphenopalatine ganglion on cortical blood flow in the rat) ", 「ジャーナル・オブ・セラブレラル・ブラッド・フロー・アンド・メタボリズム (Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism)」, 1988年, 8, p. 875 - 878

【0015】

ヴァン・デ・ウォーターベームド・エイチ (Van de Waterbeemd H), キャメニッシュ・ジー (Camenisch G), フォルカーズ・ジー (Folkers G), クレティアン・ジェイアール (Chretien JR), ラエフスキー・オーエー (Raevsky OA), " 分子の大きさ及び形状並びにH結合ディスクリプタを利用する薬剤の脳血液関門横断の評価 (Estimation of blood brain barrier crossing of drugs using molecular size and shape and h bonding descriptors) ", 「ジャーナル・オブ・ドラッグ・ターゲティング (Journal of Drug Targeting)」, 1998年, 6, p. 151 - 165

40

【0016】

スズキ・エヌ (Suzuki N), ハルデボ・ジェイイー (Hardebo JE), カールストローム・ジェイ (Kahrstrom J), オウマン・シー (Owman C), " 翼口蓋神経節から生じる神経節後の脳血管の副交感神経線維の選択的電気刺激は、ラットの皮質の血流量を高める ", 「

50

ジャーナル・オブ・セレブラル・ブラッド・フロー・アンド・メタボリズム」, 1990年, 10, p. 383 - 391

【0017】

スズキ・エヌ, ハルデボ・ジェイイー, カールストローム・ジェイ, オウマン・シーエイチ (Owman CH), "ラット皮質の血流に対する三叉神経の脳血管の神経繊維の電気刺激の影響 (Effect on cortical blood flow of electrical stimulation of trigeminal cerebrovascular nerve fibres in the rat)", 「アクタ・フィジオロジカ・スカンジナビカ (Acta Physiologica Scandinavica)」, 1990年, 138, p. 307 - 315

【0018】

いくつかの本発明の態様は、特に BBB を経由した脳への化合物の送達のための改良された方法及び装置を提供することを目的とする。

10

【0019】

いくつかの本発明の態様は、最小限の観血的アプローチで BBB を経由してこのような化合物を送達するために用いられる方法及び装置を提供することを目的とする。

【0020】

更に、いくつかの本発明の態様は、BBB を経由して大きな分子量化合物の送達を容易にすることができる方法及び装置を提供することを目的とする。

【0021】

また更に、いくつかの本発明の態様は、脳血液関門を經由した化合物の送達のための経済的な方法及び装置を提供することを目的とする。

20

【0022】

尚も更に、いくつかの本発明の態様は、脳血液関門を經由した化合物の送達を介して、神経活動及び疾患を治療するか又は修正するための改良された方法及び装置を提供することを目的とする。

【0023】

また、いくつかの本発明の態様は、脳血流を調整することを目的とする。

【0024】

更に、いくつかの本発明の態様は、発作を治療するための改良された方法及び装置を提供することを目的とする。

【0025】

また更に、いくつかの本発明の態様は、片頭痛を治療するための改良された方法及び装置を提供することを目的とする。

30

【0026】

尚も更に、いくつかの本発明の態様は、異常の徴候の予後及び進展が脳血流によって影響を受けるような神経系疾患（例えばアルツハイマー型痴呆）を治療するための改良された方法及び装置を提供することを目的とする。

【0027】

また、いくつかの本発明の態様は、脳に実際に植え込むことなく、脳の性状に影響するような植込み可能な装置を提供することを目的とする。

特に、該装置は鼻腔に植え込まれる。

40

【0028】

これらの及び他の本発明の目的は、以下に提供される本発明の好ましい実施例の説明からより明らかになる。

【0029】

(発明の開示)

本発明の好ましい実施例において、電気刺激装置 (electrical stimulator) は、翼口蓋神経節 (SPG) 又は SPG から始まるか若しくは SPG に達する神経路に電流を流す。典型的には、刺激装置は、例えば、脳血流量の変化を引き起こすために、及び/又は、血液脳関門 (BBB) の透過性を調整するために、というような SPG に関連した挙動を修正するために電流を流す。

50

これらの実施例は、実例として以下に示すものに制限されるわけではないが、例えば、(a) 発作のような脳血管障害の治療、(b) 片頭痛の治療、又は(c) B B Bを横切る薬剤輸送の容易化、のような多くの医療用途に利用され得る。

【 0 0 3 0 】

本発明の好ましい実施例が、S P Gへ又はS P Gに直接関連する神経構造へ電流を流すことについて記載されているのに対して、本発明の範囲が、刺激時に脳血流量を調整するか又はB B Bの透過特性を調整する脳のその他の部位に電流を流すことを含むということは、与えられた応用で適切なものとして理解されるべきである。

【 0 0 3 1 】

本発明の好ましい実施例によって提供されるような電気「刺激」は、電流が神経の活動を遮断するか又は抑制するために設定される時でも、所定の組織への実質的にいかなる形の電流の印加をも含むことになることも、理解されるべきである。

10

【 0 0 3 2 】

埋込み及び刺激部位、埋込み方法及び刺激パラメータが実例として本明細書及び添付図面に示されるがそれらに制限されるものではないこと、及び、本発明の範囲が本出願を読んだ当業者にとって明らかであるようなその他の可能性を含むことも、理解されるべきである。

【 0 0 3 3 】

本発明の好ましい実施例が、本願明細書において、電力の電気伝導及び組織の電気刺激に関して概して記載されているのに対して、エネルギー輸送のその他の方式が同様に利用され得ることも、理解されるべきである。

20

このようなエネルギーは、直流又は誘導電磁エネルギー、無線周波数送信、超音波送信、光電力及び(例えば光ファイバケーブルを経由した)低消費電力レーザエネルギーを含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 3 4 】

本発明の好ましい実施例は、組織に電流を流すことに関して記載されている一方で、このことは、例えば、二つの電極間に生成する電圧降下によって電界を印加することと実質的に同等であるものとして、本特許出願の記載及び特許請求の範囲により理解されるであろうことは、更に理解されるべきである。

30

【 0 0 3 5 】

S P Gは、鼻端後側の脳に位置するニューロンの中心である。それは、中大脳及び前大脳の管腔を刺激する副交感神経ニューロン、顔の皮膚の血管、涙腺からなる。

この神経節の活性化は、これらの血管の血管拡張の原因となると考えられる。

このような刺激の第二の効果は、血管壁にある孔の開放であり、これが血漿蛋白質の血管外遊出(P P E)の原因となる。

この効果は、これらの血管内から包囲する組織へのより良好な分子輸送を可能にする。

【 0 0 3 6 】

中大脳動脈及び前大脳動脈は、前頭葉及び頭頂葉全体と、島及び大脳辺縁系(the insula and the limbic system)と、側頭葉、内包、基底核、視床の構造の重要な部分とを含む大脳半球に大多数の血液を供給する。

40

これらの構造は、脳の多くの神経疾患及び精神疾患に関与しており、本発明の好ましい実施例は、改良された血液供給及び薬物送達をこれらの構造に提供することを目的とする。

【 0 0 3 7 】

後大脳動脈及び脳底動脈におけるS P G起源の副交感神経支配の存在について、動物による証明もある。

これが人間の場合にも当てはまるとの仮定に始終一貫すると、人間の脳の多くの部位は、以下に記載されるような本発明の好ましい実施例によって提供される治療の範囲内である。

【 0 0 3 8 】

50

現在 S P G は、ほとんどが群発頭痛のような酷い頭痛に対して試みられる治療において、臨床医学の処置の対象である。

その神経節は、リドカインを使用することにより短期的に、或いは、高周波（無線周波）プローブによる剥離（ablation）により遮断される。

両方の場合で、神経節への接近は外鼻孔（nostril）を經由してなされる。

本発明のいくつかの好ましい実施例において、同様の S P G への接近法が、電気刺激又はその電気遮断を可能にするために、利用される。

【 0 0 3 9 】

本発明の好ましい実施例によると、S P G の刺激及び / 又はその出力副交感神経路及び / 又は別の副交感神経中心の刺激によって、B B B を横断する治療分子の送達性を高める方法と装置が提供される。

10

該装置は典型的には、S P G の副交感神経神経線維を刺激し、それによって、中大脳動脈及び前大脳動脈を膨張させ、更にこれらの大脳動脈の盤が大きな分子を浸透できるようにする。

このようにして、血管内から大脳の組織への大きな薬剤分子の移動は、実質的に増加する。

従って、好ましくは、この方法は従来技術によって必要とされる分子量の犠牲なしで、神経薬物送達促進作用として役立つことができる。

一般に、神経学及び精神医学的な疾患のための大脳の細胞対象とする実質的に全ての薬理的治療が、本発明のこれらの実施例による使用に、容易に対応できる（amenable）と考えられる。

20

特に、これらの実施例は、例えば脳腫瘍、癲癇、パーキンソン病、アルツハイマー型痴呆、多発性硬化症、精神分裂症、うつ病、ストレス、不安、脳血流量の変化によって又は B B B 透過性変化によって直接的又は間接的に影響される他のあらゆる C N S 疾患のような疾患の治療に適応させられ得る。

【 0 0 4 0 】

有利なことに（及び B B B 透過性変化がなくとも）、これら及びその他の疾患をもつ患者は、S P G 刺激の二次的な血管拡張によって、並びにニューロン及びその他の組織への酸素供給の結果として生じる改良によって、概して救われる。

いくつかの応用では、本療法は、例えばアルツハイマーの患者の慢性治療におけるような長期の場合に施される。

30

他の応用では、該治療は、例えば急性の発作の後の障害を最小にするために、及びニューロン即ち機能回復リハビリテーションを始めるために、短期の場合に行われる。

【 0 0 4 1 】

S P G における又は関連した神経路における神経伝導の遮断は、片頭痛を治療するか又は妨げるために、本発明のいくつかの好ましい実施例に従って利用される。

【 0 0 4 2 】

従って、本発明の好ましい実施例によると、患者の翼口蓋神経節（S P G）及び S P G から始まる又は S P G に至る神経路からなる部位群から選ばれる部位に使用されることに適した一つ以上の電極と、患者の血液脳関門（B B B）の透過性を増加させることができる部位に電流を流すために一つ以上の電極を作動させることに適した制御ユニットとを含む患者の脳の性状を修正する装置が提供される。

40

【 0 0 4 3 】

本発明の好ましい実施例によると、患者の翼口蓋神経節（S P G）及び S P G から始まる又は S P G に至る神経路からなる部位群から選ばれる部位に使用されることに適した一つ以上の電極と、患者の脳血流量を増加させることができる部位に電流を流すために一つ以上の電極を作動させることに適した制御ユニットとを含む患者の脳の性状を修正する装置も提供される。

【 0 0 4 4 】

更に本発明の好ましい実施例によると、患者の翼口蓋神経節（S P G）及び S P G から始

50

まる又はSPGに至る神経路からなる部位群から選ばれる部位に使用されることに適した一つ以上の電極と、患者の脳血流量を減少させることができる部位に電流を流すために一つ以上の電極を作動させることに適した制御ユニットとを含む患者の脳の性状を修正する装置も提供される。

【0045】

尚も更に、本発明の好ましい実施例によると、患者の翼口蓋神経節（SPG）及びSPGから始まる又はSPGに至る神経路からなる部位群から選ばれる部位に使用されることに適した一つ以上の電極と、副交感神経活性を抑制することができる部位に電流を流すために一つ以上の電極を作動させることに適した制御ユニットとを含む患者の脳の性状を修正する装置も提供される。

10

【0046】

好ましくは、一つ以上の電極は、約一ヶ月を超えるような患者への埋込み期間に適応する。

【0047】

好ましい実施例において、該装置は、一つ以上の電極に制御ユニットを連結することに適したワイヤを含み、該制御ユニットは、体外位置から患者まで一つ以上の電極を作動させることに適している。

【0048】

代わりに又は加えて、該制御ユニットは、体外位置から患者までの無線通信によって一つ以上の電極を作動させることに適している。

20

好ましい実施例において、該装置は、制御ユニットと一つ以上の電極を連結させることに適した電磁結合（electromagnetic coupling）を含む。

代わりに又は加えて、該制御ユニットは、一つ以上の電極との電気・光通信（electro-optical communication）に適している。

更に、代わりに又は加えて、該制御ユニットは、一つ以上の電極との電気・音響通信（electro-acoustic communication）に適している。

尚も更に、代わりに又は加えて、該制御ユニットは、患者の鼻腔に植え込まれることに適している。

【0049】

好ましくは、一つ以上の電極は、患者の鼻腔に植え込まれることに適している。

30

いくつかの応用では、一つ以上の電極のうち少なくとも一つは、患者の外鼻孔を經由して挿入し該部位まで延ばすことに適した可撓性の電極を含む。

【0050】

該装置は、好ましくは、患者の生理学的パラメータを測定して、それに対して応答する信号を生成することに適した少なくとも一つのバイオセンサーを含む。

該制御ユニットは、好ましくは、次に該信号に応答する印加電流のパラメータを修正することに適している。

適切には、バイオセンサーは

- ・血流センサー、
- ・温度センサー、
- ・化学センサー、
- ・超音波センサー、
- ・経頭蓋ドップラー（TCD）装置、
- ・レーザードップラー装置、
- ・体血圧センサー、
- ・頭蓋内血圧センサー、

40

・制御ユニットが凝血塊を表す血圧変化の徴候を検出する信号を分析することに適しているような、脳血管に取り付けられることに適した検出器、

・動的センサー（kinetic sensor；動力学センサー）（この場合、制御ユニットは典型的には患者の体の配置の変化の徴候を検出するために信号を分析することに適している）、

50

- ・脳波記録（EEG）センサー。
- ・血管凝血塊検出器、の装置のうちの一つ以上を含んでもよい。

【0051】

好ましい実施例において、BBBの透過性が増加する時に、該制御ユニットは、BBBを経由した薬剤の取込み（uptake；摂取）を容易にするように電流を設定することに適している。

【0052】

代わりに又は加えて、該制御ユニットは、血管の直径を増大させ、血管内の部位に位置する血栓が血管内の該部位から移動することを可能にするように電流を設定することに適している。

10

【0053】

更に代わりに又は加えて、該制御ユニットは、発作の徴候に応答する電流を流すために一つ以上の電極を作動させることに適している。

【0054】

尚も更に、代わりに又は加えて、該制御ユニットは、患者の片頭痛の徴候に応答する電流を流すために一つ以上の電極を作動させることに適している。

【0055】

また、本発明の好ましい実施例によると、患者の翼口蓋神経節（SPG）及びSPGから始まる又はSPGに至る神経路からなる部位群から部位を選択すること、及び、患者の血液脳関門（BBB）の透過性を増加させることができる部位に電流を流すことを含む患者の脳の性状を修正する方法が提供される。

20

【0056】

更に本発明の好ましい実施例によると、患者の翼口蓋神経節（SPG）及びSPGから始まる又はSPGに至る神経路からなる部位群から部位を選択すること、及び、患者の脳血流量を増加させることができる部位に電流を流すことを含む患者の脳の性状を修正する方法が提供される。

【0057】

尚も更に、本発明の好ましい実施例によると、患者の翼口蓋神経節（SPG）及びSPGから始まる又はSPGに至る神経路からなる部位群から部位を選択すること、及び、患者の脳血流量を減少させることができる部位に電流を流すことを含む患者の脳の性状を修正する方法が提供される。

30

【0058】

また、本発明の好ましい実施例によると、患者の翼口蓋神経節（SPG）及びSPGから始まる又はSPGに至る神経路からなる部位群から部位を選択すること、及び、副交感神経活性を抑制することができる部位に電流を流すことを含む患者の脳の性状を修正する方法が提供される。

【0059】

いくつかの応用では、一つ以上の電極は、約一週間未満の患者への埋込み期間に適応する。

【0060】

本発明の好ましい実施例によると、患者の血管に取り付けられて、血管からのエネルギーに反応する信号を生成することに適した検出器、及び血管の血栓の徴候を判断するために信号を分析することに適した制御ユニットを含む血管装置が更に提供される。

40

【0061】

好ましくは、該検出器はエネルギー送信器及びエネルギー受信器を含む。
例えば、エネルギー送信器は、超音波送信器又は電磁エネルギー送信器を含んでもよい。

【0062】

尚も更に、本発明の好ましい実施例によると、患者の血管に検出器を取り付ける段階と、血管からのエネルギーに反応する信号を生成する段階と、血管の血栓の徴候を判断するために信号を分析する段階とを含む検出方法が提供される。

50

【0063】

本発明は、添付図面をも参照して、以下の好ましい実施例の詳細な説明からより完全に理解されるだろう。

【0064】

(発明を実施するための最良な形態)

図1は、本発明の好ましい実施例に係る患者の翼口蓋神経節(SPG)6又は他の副交感神経部位の刺激のための、完全に植込み可能な刺激装置(STIM)4の略絵画図である。

図1において、人間の鼻腔2が示され、刺激装置4はSPG6に隣接して植え込まれる。SPG6から来ている副交感神経ニューロンの枝分れは、中大脳動脈及び前大脳動脈(図示せず)に延びる。

10

好ましくは、一つ以上の比較的短い電極7は、SPG6又はSPG6を刺激する神経(例えばその神経節後の副交感神経幹)に接触するか又はその近傍に位置するように刺激装置4から延びる。

【0065】

いくつかの応用では、刺激装置4は、鼻腔底部の骨口蓋上に植え込まれる。

代わりに又は加えて、刺激装置は、口腔頂部の骨口蓋の下側に植え込まれる。

この例では、SPG又はその副交感神経路を刺激するように位置するために、刺激装置から出ている一つ以上の可撓性電極7は、口蓋骨又は軟口蓋後方を通過する。

代わりに又は加えて、刺激装置は、SPG及び/又はその神経節後の副交感神経幹に直接取り付けられてもよい。

20

【0066】

いくつかの応用では、刺激装置4は、剛性の又は僅かに可撓性の誘導子ロッド(図示せず)の末端部に刺激装置4を着脱自在に接続し、刺激装置が適切に配置されるまで、該ロッドを患者の鼻孔の一つに挿入することによって、鼻腔2内の所望位置まで運ばれる。

適切には、配置プロセスは、蛍光X線透視検査、X線誘導、微細内視鏡手術(fine endoscopic surgery; FES)技術によって、公知のその他の効果的な誘導方法によって、又は、それらの組み合わせによって、容易にされ得る。

好ましくは、周囲温度及び/又は脳血流量は、挿入と並行して測定される。

例えば、脳血流量は、患者の額に位置するレーザー Doppler ユニット又は経頭蓋的 Doppler 測定によって測定され得る。

30

適切な神経構造上への電極の適当な埋込みの検証は、装置を起動させることによって、及び概して同時に脳血流量を監視することによって実行される。

【0067】

脳血管から脳への特定の分子の通過は、BBBによって妨げられる。

毛細血管の内皮、血筋の原形質膜及び神経膠星状細胞の足突起の全ては、脳による分子の取込み(uptake by the brain of the molecules)を妨げる。

BBBは、概して小分子(例えば約200Da未満の分子量の親水性分子及び約500Da未満の分子量の親油性分子)が循環から脳に通過することのみを許容する。

【0068】

40

本発明の好ましい実施例によると、刺激装置4からの電流によって引き起こされる副交感神経活性化は、大脳の毛細血管及び原形質膜の内皮によって発生するBBBを横切る分子の動き(trans-BBB molecular movement)に対する抵抗を克服する。

従っていくつかの応用では、刺激装置4は、血液から脳までの薬剤の通過に対する実質的な障害を一時的に取り除くために利用され得る。

例えば、刺激装置は周期的に、約2分間電流を流した後、約1~20分間停止してもよい。

【0069】

二つの神経伝達物質(血管作用性腸管ポリペプチド(vasoactive intestinal polypeptide; VIP)及び酸化窒素(nitric oxide; NO))がBBBの性状のこの変化において

50

重要な役割を演ずると仮定している。(アセチルコリンが含まれてもよい。)

V I Pは短いペプチドであり、N Oは気体分子である。

V I Pは、血漿蛋白質の血管外遊出(P P E)を容易にする際の主要な因子であると考えられており、一方、N Oは血管拡張の原因であると考えられている。

いくつかの応用では、刺激装置4は、選択的にこれらの神経伝達物質の一方若しくは両方の活性に影響を与えるために、適切に、S P Gに流される電流のパラメータを変化させることに適している。

例えば、異なる周波数での副交感神経の刺激は、特異な分泌を引き起こすことができ、低周波はN Oの分泌の原因となり、高周波(例えば約10 Hz超)はペプチド(V I P)の分泌の原因となる。

【0070】

その他の応用では、影響を受けた組織の副交感神経の神経活動を遮断するために、定常レベルの直流信号又はゆっくりと変化する電圧ランプ(voltage ramp)が印加される。

代わりに、神経伝達物質を消耗する傾向があるので、約10 Hzを超える量で刺激することによっても、同様の結果が得られる。

従って、刺激装置4は、S P G上での化学的遮断の全体的な効果を模倣することによって血管収縮を引き起こすために、副交感神経の電氣的遮断を起こすように構成され得る。

例えば、この血管収縮の効果は、片頭痛の発生を制御可能に妨げるか又は後退させるために利用されることができる。

片頭痛の電気治療のこの技術は、リドカインのような薬理学的薬剤がS P G遮断を引き起こすために利用される従来技術の方法とは対照的である。

【0071】

図2は、本発明の好ましい実施例に係る、患者の体外に配置される刺激装置制御ユニット8の略図である。

少なくとも一つの可撓性電極10は、好ましくは、制御装置8から、患者の外鼻孔12を経由して、S P G6に隣接する鼻腔14内の位置に延びる。

【0072】

電極7(図1)、10は、各々一つ以上の電極、例えば二つの電極、又は微小電極の配列を含んでもよいことは理解されるだろう。

刺激装置4が電極として機能できる金属ハウジングを含むような応用では、典型的には、単極モードで作動する一つの電極7が利用される。

使用中の電極の合計数に関係なく、典型的には、単一電極又は二重電極のみがS P G6に延びる。

その他の電極7若しくは10又は刺激装置4の金属ハウジングは、好ましくは一時的に又は永久に、鼻腔2の他の部分と接触して植え込まれる。

【0073】

各々の電極7及び/又は10は、好ましくは、例えば、銀、イリジウム、白金、白金イリジウム合金、チタン、ニチノール、又はニッケルクロム合金のような生理的に受け入れられる材料のような適切な導電材料からなる。

いくつかの応用では、一つ以上の電極が、約1~5 mmの長さを有し、約50~100 μmの直径を有する。

各々の電極は、好ましくは、ポリエチレン、ポリウレタン、若しくはこれらの共重合体のような生理的に受け入れられる材料で絶縁される。

電極は、好ましくは、より良い接触のために螺旋形状であり、S P G内又はその近くで引っ掛けるための鉤型の末端部を有してもよい。

代わりに又は加えて、電極は、適切に、単純な針金電極(wire electrode; ワイヤ電極)、パネ式の「クロコダイル」電極、又は接着式プローブ(adhesive probe)からなってもよい。

【0074】

本発明の好ましい実施例において、電極7及び/又は10の各々は実質的に平滑な面から

10

20

30

40

50

なるが、各々の電極の末端部のみは、大きな表面積を有するように構成され若しくは処理される。

例えば、末端のチップは多孔質白金でもよい。

代わりに又は加えて、少なくとも電極 7 若しくは 10 のチップ及び / 又は刺激装置 4 の金属ハウジングは、例えばリン酸ベクロメタゾンナトリウム又はリン酸ベクロメタゾンのような抗炎症薬を含む被覆を含む。

或いは、このような抗炎症薬が、噴射されるか、さもなければ塗布される。

【 0 0 7 5 】

図 3 は、本発明の好ましい実施例に従って、刺激装置 4 (図 1) と共に使用する植込み型ユニット 20 及び外部ユニット 30 からなる回路を図示する略ブロック図である。

10

植込み型ユニット 20 は、好ましくはフィードバック体 22 及び一つ以上の検知又は信号印加電極 24 を含む。

植込み型ユニット 20 は、典型的には電磁式結合器 26 をも含み、それは電力を受信するか、及び / 又は、外部ユニット 30 内の電磁式結合器 28 とデータ信号を送受信する。

【 0 0 7 6 】

外部ユニット 30 は、好ましくは、(例えば、医師から又は患者からの) 外部制御信号 34 及びフィードバック体 22 からのフィードバック信号 36 を受信するマイクロプロセッサ 32 を含む。

例えば、制御信号 34 は、操作のスケジュール、患者の体重等の患者パラメータのような操作パラメータ、又は S P G に印加される信号の所望の周波数若しくは振幅のような信号パラメータを含んでもよい。

20

適切な場合には、刺激を終了するか又は所定の計画に従った刺激を修正するために、制御信号 34 は、患者又は医療サービス提供者によって入力される非常用のオーバーライド信号 (override signal ; 強制信号) を含んでもよい。

次にマイクロプロセッサ 32 は、電極 24 を経由して流される電流の一つ以上のパラメータを決定するために、好ましくは、制御信号 34 及びフィードバック信号 36 を処理する。

この決定に応答して、マイクロプロセッサ 32 は、電磁式結合器 28 によって電磁式結合器 26 に伝達される電磁気制御信号 42 を典型的には生成する。

制御信号 42 は、好ましくは、電極 24 によって S P G 6 に印加される所望の電流又は電圧ボルト数に対応し、好ましい実施例において、電極を誘導的に作動させる。

30

結合器 26 及び 28 並びに / 又はユニット 20 若しくは 30 の他の回路の構成は、所定の組織に印加される信号 (例えば一連のパルス) の強度、周波数、形状、一相性若しくは二相性モード又は直流オフセットを決定することができる。

【 0 0 7 7 】

マイクロプロセッサ 32 の電力は、バッテリー 44 又はオプションとして別の直流電源によって典型的には供給される。

接地は、電池 44 又は離れた地面 46 によって提供される。

適切な場合には、マイクロプロセッサ 32 は、外部ユニット 30 のディスプレイ体 40 を作動させるディスプレイ信号 38 を生成する。

40

典型的には、必ずしも必要ではないが、ディスプレイは、フィードバック体 22 によって生成されるフィードバックデータを示すため、又は外部ユニットにユーザーインターフェースを備えるために作動する。

【 0 0 7 8 】

植込み型ユニット 20 は、好ましくは、チタン、白金、若しくはエポキシ樹脂、又はその他の適切な生体適合材料製であるケースで包装される。

金属製である場合には、ケースは接地電極として役立つので、典型的には単一電極で刺激がなされる。

或いは、生体適合性の可塑性材製である場合には、典型的には、二つの電極 24 が、S P G に電流を流すために作動する。

50

【 0 0 7 9 】

いくつかの応用では、一つ以上の電極 2 4 によって所定の組織（例えば S P G）に印加される波形は、該組織への印加に適するように、指数関数的減衰、一定増加（ramp up）若しくは一定減少（ramp down）、方形波、正弦波、鋸波、直流成分、又は公知のその他のいかなる形状をも有する波形を含む。

代わりに又は加えて、波形は、好ましくは各々のパルスの所要時間が約 1 ミリ秒未満の短形若しくは方形パルスの一つ以上の突発波を含む。

概して、適切な波形及びそのパラメータは、外部ユニット 3 0 及び植込みユニット 2 0 の最初の試験期間で決定される。

いくつかの応用では、波形は、ユニット 2 0 が、S P G を刺激する間に、及び / 又は、非作動（即ち待機）中に測定される生理学的パラメータに従って、動的に更新される。

10

【 0 0 8 0 】

片頭痛治療の場合、波形は、送出する副交感神経のメッセージ送信（parasympathetic messaging）を遮断することを目的として、低速鋸波のようなゆっくり変化する形状又は定常直流レベルの形状をとる。

【 0 0 8 1 】

図 4 は、本発明の好ましい実施例に従って、例えば制御装置 8（図 2）と共に使用する回路の略ブロック図である。

外部ユニット 5 0 は、バッテリー 5 4 又は別の直流電源によって電力を供給されるマイクロプロセッサ 5 2 を含む。

20

接地は、バッテリー 5 4 によって又は離れた地面 5 6 によって提供される。

マイクロプロセッサ 5 2 は、好ましくは（上記の信号 3 4 及び 3 6 に類似した）制御信号 5 8 及びフィードバック信号 6 8 を受信して、それに応答して、一つ以上の電極 6 6 によって S P G 又はその他の組織に伝達される刺激信号 6 4 を生成する。

典型的には、必ずしも必要ではないが、フィードバック信号 6 8 は、一つ以上の電極 6 6 によって測定される電氣的フィードバック、及び / 又は患者の脳にあるか、さもなければ患者の体に連結されたその他のセンサーからのフィードバックを含む。

適切な場合には、マイクロプロセッサ 5 2 は、患者又は患者の医師に関連したデータを出力するようにディスプレイ体 6 2 を作動させるディスプレイ信号 6 0 を生成する。

典型的には、電極 6 6 のいくつか又は全ては、（例えば発作の後に（following a stroke））一時的に患者に植え込まれて、外部ユニットを植込み型ユニットに連結するワイヤによって直接作動される。

30

【 0 0 8 2 】

図 5 A は、本発明の好ましい実施例に係る、図 1 ~ 4 において示される装置のうちの一つ以上の装置の操作モードを示す略グラフである。

好ましくは、加えられた刺激の効果は、S P G、又は例えば鼻腔のような頭部の他の部位で、温度検出変換器によって監視される。

図 5 A に示されるように刺激の（オン / オフ）段階モードで、S P G 又は関連する組織の刺激は時間 T 1 で開始されるが、これは（増加する血流量による）測定可能な温度上昇に反映される。

40

一旦温度が所定の、又は動的に変化する閾値（例えば 3 7）まで上昇すると、刺激を終わらせて（時間 T 2）、それに対応して、温度が降下する。

適切には、温度が所定の、又は動的に決定したポイントまで降下すると、刺激が再開される（時間 T 3）。

好ましくは、最適な治療を提供するために、適切な温度又はその他の生理学的パラメータが、それぞれの患者で決定される。

適切な場合には、例えば、片頭痛が始まった時に刺激を開始するために、患者からの制御命令が受信されてもよい。

【 0 0 8 3 】

図 5 B は、別の本発明の好ましい実施例に係る、図 1 ~ 4 において示される装置のうち

50

一つ以上の装置の操作モードを示す略グラフである。

本実施例において、SPGに印加される波形の振幅は、所望の機能を成し遂げるために、測定される温度に対応して、連続的な値(S1)又は不連続的な値(S2)に沿って変化する。

頭部で測定された他のフィードバックパラメータ(例えば頭蓋内圧及び/又は脳血流量)は、全身で測定されたフィードバックパラメータ(例えば心拍数)及び主観的な患者の入力(例えば片頭痛の痛み=3/5)と同様に、概して植込み型装置の最適な機能を成し遂げるために、温度測定値と共に或いは温度測定値とは別に使用されることは理解されるだろう。

【0084】

図6は、本発明の好ましい実施例に係る、図1~4において示される装置のうちの一つ以上の装置の操作モードを示す略グラフである。

本実施例において、時間T1でSPGの刺激を開始する前に、薬剤が例えば静脈内に一定速度で患者に投与される。

有利なこととして、この血液中の薬剤濃度を前もって高くすることは、血液中の薬剤濃度が適切なレベルに達するのを待つ間に、BBBの高められた透過性(enhanced permeability)を不必要に引き延ばすことなく、薬剤がBBBを通過して脳内に比較的迅速に移される。

或いは、いくつかの応用では、SPGの刺激の開始直前直後に、一度に薬剤のボラス(bolus)注入を行うことが望ましい。

典型的に、組み合わせられた投与及び刺激スケジュールは、脳を対象とする各々の薬剤の生化学的性状に基づいて、患者の医師によって決定される。

【0085】

図7は、本発明の好ましい実施例に係る、特に図1に示した実施例に有効である副交感神経刺激用の回路を示す略ブロック図である。

外部ユニット80は、好ましくは、バッテリー84及び/又は交流電源によって電力を供給されるマイクロプロセッサ82を含む。

マイクロプロセッサ82は、バッテリー84を経由して、又は任意のアース86を経由して接地される。

【0086】

典型的な操作モードにおいて、外部制御信号88は、典型的には植込み型ユニット100の近傍又は患者の体の他の部位に配置される一つ以上のバイオセンサー106からのフィードバック信号108と共にマイクロプロセッサ82に入力される。

マイクロプロセッサ82は、信号88及び108に応答して、好ましくは、上述したディスプレイ90を作動させるディスプレイ信号89を生成する。

加えて、マイクロプロセッサ82は、変調器94によって調整される出力信号92のパラメータを決定するために、好ましくは外部制御信号88及びフィードバック信号108を処理する。

そこからの出力は、好ましくは、電磁式結合器96を経由して電流を流し、植込み型ユニット100の電磁式結合器98を誘導的に作動させる。

次に、電磁式結合器98に連結される復調器102が、適切に、電流をSPG又はその他の組織に流すための少なくとも一つの電極104を作動させる信号103を生成する。

【0087】

好ましくは、バイオセンサー106は、例えば、

- ・血流センサー、
- ・温度センサー、
- ・化学センサー、
- ・超音波センサー、
- ・経頭蓋ドップラー(TCD)装置、
- ・レーザードップラー装置、

10

20

30

40

50

- ・（例えば、凝血塊を表す突然の血圧増加を検出することができる主要な脳血管に取り付けられる圧電結晶を含む）体血圧又は頭蓋内血圧センサー、
- ・倒れる際のような突然の体勢の変化のような体の配置を示すための、例えば、加速度センサー、速度センサー若しくはレベルセンサー（例えば水銀スイッチ）を含む動的センサー、
- ・発作または片頭痛の徴候のような神経パターンの変化を示すための、患者頭部に取り付けられるか又は植え込まれる脳波記録（EEG）電極を含むEEGセンサー、
- ・（例えば、図13を参照して下述されるような）血管凝血塊検出器、又は、
- ・本発明のこの若しくはその他の実施例の目的を実行することに適したその他の生理学的数量モニター、のうちの一つ以上の装置を含む植込み可能な又は外部の医療装置を含む。

10

【0088】

図8は、本発明の好ましい実施例に係る、変調器94及び/又は復調器102の操作モードを示す略図である。

左のグラフにおいて表されるように、図7の信号92の振幅及び周波数は、特定の値を有することができるが、信号103が異なる特性を有するように、振幅及び周波数は調整される。

【0089】

図9は、本発明の好ましい実施例に係る、SPGの刺激のための更なる装置の略図である。

本実施例において、実質的に全ての処理及び信号生成は、患者内の植込み型ユニット110の回路によって実行され、好ましくは、外部ユニット111内の制御装置122との通信は、間欠的に実行されるのみである。

20

植込み型ユニット110は、好ましくは、バッテリー114に連結されたマイクロプロセッサ112を含む。

マイクロプロセッサ112は、SPGを刺激するために、少なくとも一つの電極118に沿って伝わる信号116を生成する。

バイオセンサー（図示せず）からの及び/又は電極118からのフィードバック信号120はマイクロプロセッサ112によって受信されるが、これは、フィードバック信号に対して応答する（responsive to thereto）刺激パラメータ（stimulation parameter）を変更することに適している。

30

好ましくは、マイクロプロセッサ112及び制御装置122は、データを交換するか又はパラメータを変更するために、電磁式結合器126、124を経由して通信するように作動する。

更に好ましくは、バッテリー114は電磁結合によって誘導的に再充電できる。

【0090】

図10Aは、本発明の好ましい実施例に係る刺激装置150の略図である。

好ましくは、（充電式のエネルギー源を有する電子回路158を含む）実質的に全ての電子部品は、生物学的適合性の金属ケース154に被包される。

誘導コイル156及び少なくとも一つの電極162は、フィードスルーカップリング（feed-through coupling；貫通接続器）160によって、好ましくは回路158に連結される。

40

誘導コイルは、好ましくは、エポキシ被覆152によって絶縁され、より高い効率の電磁結合を可能にする。

【0091】

図10Bは、本発明の好ましい実施例に係る植込み可能な刺激装置の別の構成の略図である。

好ましくは、（誘導コイル176及び充電式のエネルギー源を有する電子回路178を含む）実質的に全ての電子部品は、生物学的適合性の金属ケース174に被包される。

一つ以上のフィードスルー（feed-throughs）が、少なくとも一つの電極182と電子回路との間、及び、誘導コイル176とそれに接続する別の誘導コイル（図示せず）との間

50

での連結を可能にするように、好ましくは備えられる。

【 0 0 9 2 】

図 1 0 A , B に関連して、電子回路 1 5 8 , 1 7 8 のエネルギー源は、例えば、一次バッテリー、充電式バッテリー、又はスーパーキャパシタからなってもよい。

充電式バッテリー又はスーパーキャパシタが利用される応用では、エネルギー源を充電するために、標準的な誘導充電手段若しくは患者の動作を電荷に変換する小型電気機械エネルギー変換装置のような（これらに限られないが）いかなる種類の通電手段も用いられる。或いは、外部光源（例えば単純な LED、レーザダイオード、その他のいかなる光源）が、電子回路の光電池として用いられてもよい。

その他、超音波エネルギーが、植込み型ユニットで使用され、バッテリー充電手段を作動させるために変換される。

10

【 0 0 9 3 】

図 1 1 , 1 2 は、本発明の好ましい実施例に従って実行されたラット実験の間に得られた実験結果を示す棒グラフである。

システム内で物質の体内分布を監視する際の一般技術は、放射性同位元素を使って識別されたトレーサ（tracer）の存在及びレベルを監視することを含む。

これらのトレーサは、標的物質に接合される共通元素（例えば T c、I n、C r、G a、G d）の不安定同位体である。

トレーサの化学的性質は、類似の生理化学的性状を有する他の物質の挙動の予測因子として利用され、評価されている特定の生物学的機構を基として選択される。

20

典型的には、患者又は実験動物がガンマカメラに配置されるか、又は、標的組織サンプルが採取されて、ウェルカウンタ（well counter）に別に配置される。実行された一連の本実験では、ウェルカウンタ法が、そのより高い感度及び空間分解能により、選択された。9 9 T c - D T P A（9 9 テクネチウム同位体が結合した（conjugated）D T P A 分子）を利用する一連の実験が行われた。

9 9 T c - D T P A の分子量は 4 5 8 Da であり、その親油性は陰性であり、その電荷は + 1 である。

これらのパラメータは、標準的な薬物療法において利用される例えばタモキシフェン、エトポシド、イリノテカンのような薬理学的薬剤と非常に近似している。

【 0 0 9 4 】

30

図 1 1 , 1 2 は、通常の脳標本抽出技術（図 1 1）及び脳剥離技術（peeled brain technique）（図 1 2）を利用する 9 9 T c - D T P A 浸透測定を利用して得られた結果を示す。

各々のグラフの X 軸は異なる回の実験を表し、各々のグラフの Y 軸は、

$[(\text{脳半球放射活性}) / (\text{脳半球重量})] / [(\text{総注入された放射活性}) / (\text{動物総重量})]$

として定義される。

得られた結果は、ラット脳への 9 9 T c - D T P A の浸透が平均 2 . 5 倍増加したことを示す。

これらの結果が片側の S P G の刺激によって得られた点に注意すべきである。

40

発明者は、左右の S P G 刺激が、片側の S P G 刺激と比較して、薬剤浸透を大凡二倍にすると考える。

【 0 0 9 5 】

図 1 1 , 1 2 において、数匹の動物が対照動物として示され、その他の動物は実験動物として示された。

各々の群において、左右の脳半球は別々に検査され、与えられた動物及び与えられた脳半球での各々の棒の高さは、上記されたように、放射活性の標準化レベルを表す。

従って、図 1 1 は、合計四つの実験脳半球及び四つの対照脳半球からの結果を示す。

図 1 2 は、六つの実験脳半球及び十四の対照脳半球からの結果を示す。

棒グラフの対照棒及び実験棒の並列は、対照脳半球及び実験脳半球の組合せを意味するも

50

のではない。

【0096】

図13は、本発明の好ましい実施例に係る、例えば、上記のマイクロプロセッサ又はその他の回路のいずれかにフィードバックを供給する際に用いる音響又は光学凝血塊検出装置 (acoustic or optical clot detection apparatus) 202の略図である。

検出は、好ましくは、主要な血管200 (例えば内頸動脈または大動脈) に、音響又は光学送受信器206及び任意の反射面204を含む検出器を結合することによって行われる。

天然の生理学的液体が、装置と血管との間の媒介液として役立つことができる。

好ましくは、送受信器は、反射して戻る超音波信号又は電磁信号を生成し、プロセッサは、新しく存在する凝血塊の徴候を検出するために、戻った信号の変化を評価する。

或いは、送信器が血管の側面に配置され、受信器が血管のその反対側に配置される。

いずれのケースにおいても、いくつかの応用では、血管内の凝血塊の運動方向の可能な限りの評価をすべく凝血塊検出の成功確率を改善するために、そして、誤った警報 (即ち誤った検出) の割合を下げるためにも、一つ以上のそのような装置202が血管に配置される。

【0097】

本発明の実施例は、多くの医療用途を有する。

例えば、化学療法薬は脳腫瘍を治療するために大脳の組織に移動 (pass) することを必要とする。

大部分の化学療法薬は200 ~ 1200Daの分子量を有するので、血液脳関門 (BBB) を経由したそれらの輸送 (transport) は非常に制限される。

BBBのインピーダンス (impedance) を克服するために、従来技術においては、薬剤が投与される非常に短い間 (例えば25分間) でBBBの密着帯を開くように、高い浸透負荷の頸動脈内注入が用いられてきた。

この方法は単純でなく、観血的 (invasive) で、全身麻酔を必要とし、その後の集中治療をも必要とし、いずれにせよ比較的費用がかかる。

これらの理由のために、このような薬物療法を受けている患者の余命の実質的改善を主張するいくつかの報告があるにも関わらず、このような頸動脈内注入は、極めて少ない保健設備においてのみ利用される。

【0098】

好ましくは、BBBを横切る薬物投与 (delivery) を容易に増加させ、従ってより効果的な薬物療法である本発明の実施例は、放射線療法の必要性を軽減させるか排除することができる。

脳のこのような放射が、長期の認識及びその他の欠損の重要な原因であると文献に示されている点に注意すべきである。

【0099】

本発明の好ましい実施例に従って提供されるより良い薬剤の投与は、例えばパーキンソン病、アルツハイマー型痴呆及びその他の神経系疾患のような他の疾患の治療因子にもなる。

いくつかの応用では、多様な成長因子のBBBを横切る投与は、本願明細書において記述される技術を利用して容易にされる。

成長因子は、ニューロンの成長を刺激する典型的には大きな分子であり、例えばパーキンソン病、アルツハイマー型痴呆、運動ニューロン疾患 (例えば筋萎縮性側索硬化症) のような退行性疾患を治療するために利用され得る。

【0100】

本発明の別の好ましき応用では、例えば、免疫力が低下している患者の脳の感染症の場合に、脳内炎症を治療するために、BBBを横切る薬物投与を容易にすることも含む。

同様に、本願明細書において記述される方法と装置の使用を通じて、適切な時に、後天性免疫不全症候群 (AIDS) を治療するための薬物療法が、BBBを經由して、より効果

10

20

30

40

50

的に、脳の部位になされる。

本発明のいくつかの実施例の更なる応用は、（例えば、パーキンソン病を治療するための）遺伝子治療の薬剤であるウイルスのBBBを経由した投与を含む。

同様に、本願明細書において記載されている方法と装置は、GM2ガングリオシドーシス（GM2 gangliosidosis）のような脳の代謝異常に利用され得る。

【0101】

本発明のいくつかの好ましい実施例の別の態様は、脳血流量の調整に関する。年間約75万人の米国人が発作で苦しんでいる。

発作は米国第三位の死因であり、毎年約16万人の米国人が発作により死んでいる。

米国の300万人以上の人々は、発作後も生存しており、そのうち200万人以上が重度麻痺（crippling paralysis）、言語障害、記憶消失で苦しんでいる。

約85%の発作は虚血性である、即ち血管が塞がれ、その領域は酸素供給源を奪われる。血液が全く供給されない大脳部位は、部分的に供給が欠如している第二の部位によって包囲され、生命が危険に曝されている。

この第二の部位は本発明のいくつかの実施例の主要な対象のうちの一つであり、SPGの刺激はその血管を膨張させて、その部位の生存の徴候をかなり改善させる。

もし介入（intervention）が、事象の十分初期（例えば卒中後（post-stroke）数時間）に与えられれば、血栓がまだ組織化されないの、及び、血管の拡大が組織への血液供給を再開することができるので、発作の中心領域をも救うかもしれない。

或いは、SPGの刺激は、凝血塊が大きな血管から小さな血管まで移動することを可能にするので、極めて小さな容量の脳からの血液供給のみを奪うこととなる（これは、従来から、恐らくどのような場合でも血液供給を奪い、凝血塊を残存させていたものである）。

【0102】

人口に関する研究は、約5%の男性と約16%の女性が片頭痛発作に苦しんでいることを示している。

これらの人々の80%以上は、ある程度の頭痛に関連する障害で苦しんでいる。

（刺激とは対照的に）副交感神経遮断が血管収縮の原因となることは知られている。

本発明の実施例は、血管収縮の効果を引き起こし片頭痛を治療するための電気手段を利用する。

例えば、ゆっくり変化する電圧又は場合によっては定常レベルの直流電圧を印加するような、神経メッセージ送信（nerve messaging）を遮断する技術を利用することができる。

【0103】

アルツハイマー型痴呆は、障害の主要な源となっており、平均寿命の増加に伴い財政的な負荷にもなっている。

近年、疾患の病態生理学において、血管因子が顕著であると考えられている。

電流療法は、概して一つの系統、即ちコリン性薬剤投与に集中しているが、これはせいぜい患者の認識機能の悪化を遅らせることができるだけである。

本発明の好ましい実施例に従って提供されるようなSPGの刺激は、脳への血流量及び酸素供給源を増加させるので、これらの患者を救うと考えられる。

この使用では、長期間に亘る間欠的な刺激のために、永久的な刺激装置が鼻腔に植え込まれ得る。

【0104】

本発明が本明細書及び添付図面に示されたものに限定されないことは、当業者によって理解される。

むしろ、本発明の範囲は、ここに記載された多様な特徴の組み合わせ及びサブコンビネーションを含み、従来技術にない変更や修正をも含むが、これらのことは、当業者が前述の記載を読めば即座に発想することである。

例えば、いくつかの応用において、図において、一つの不可欠なユニット内に収容される要素は、複数の明確なユニットに配置され得る。

同様に、無線で連結されて示される通信及び送電装置は、その代わりに有線で連結されて

10

20

30

40

50

もよく、有線で連結されて示される通信及び送電装置は、その代わりに無線で連結されてもよい。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明の好ましい実施例に係る S P G の刺激のための完全に植込み可能な刺激装置の略絵画図である。

【図 2】 本発明の好ましい実施例に係る S P G の刺激のための別の刺激装置の略絵画図である。

【図 3】 本発明の好ましい実施例に係る、図 1 に示される刺激装置用の回路を図示する略ブロック図である。

【図 4】 本発明の好ましい実施例に係る、図 2 に示される刺激装置用の回路を図示する略ブロック図である。

10

【図 5】 A , B は、本発明の好ましい実施例に係る図 1 , 2 に示されるような刺激装置の異なる操作モードを記載する略図である。

【図 6】 本発明の好ましい実施例に係る、薬物送達システムと同期した図 1 , 2 に示される刺激装置の操作モードの略図である。

【図 7】 本発明の好ましい実施例に係る、刺激装置が変調器及び復調器を利用する外部の制御装置及びエネルギー源によって作動するような、図 1 に示される刺激装置用の回路を図示する略ブロック図である。

【図 8】 本発明の好ましい実施例に係る、図 7 の回路用の変調器及び復調器の関数サンプルを記載する図である。

20

【図 9】 本発明の好ましい実施例に係る、植込み可能な刺激装置用の更なる回路を図示する略図である。

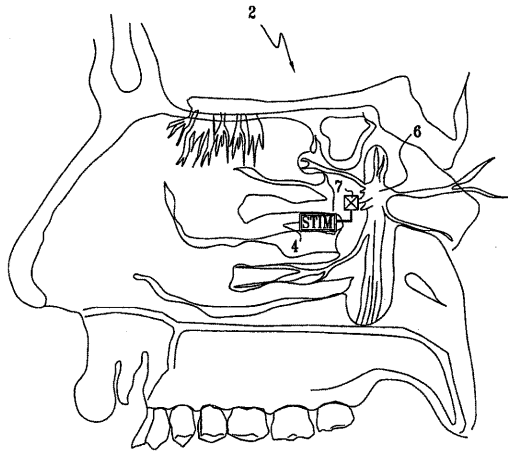
【図 10】 A , B は本発明の夫々の好ましい実施例に係る、植込み可能な刺激装置用の更なる回路を図示する略図である。

【図 11】 本発明の好ましい実施例に従って収集された実験データを示す棒グラフである。

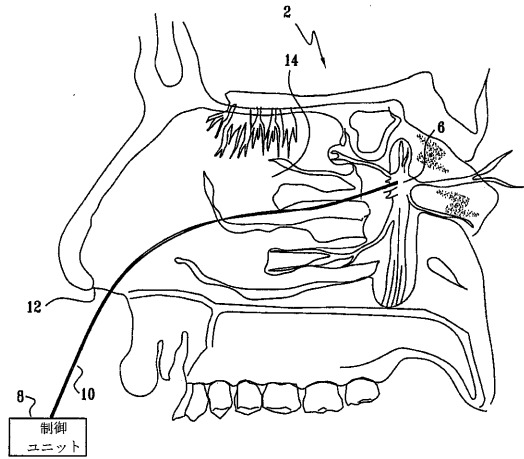
【図 12】 本発明の好ましい実施例に従って収集された実験データを示す棒グラフである。

【図 13】 本発明の好ましい実施例に係る、血管に使用するセンサーの略図である。

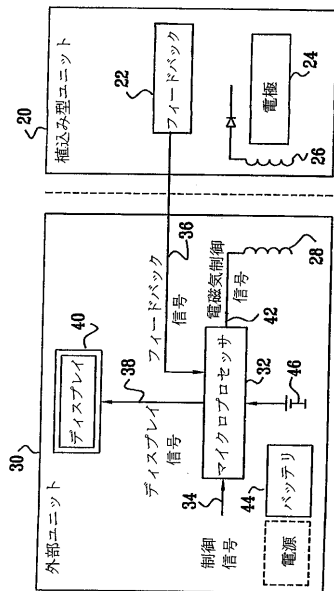
【図1】



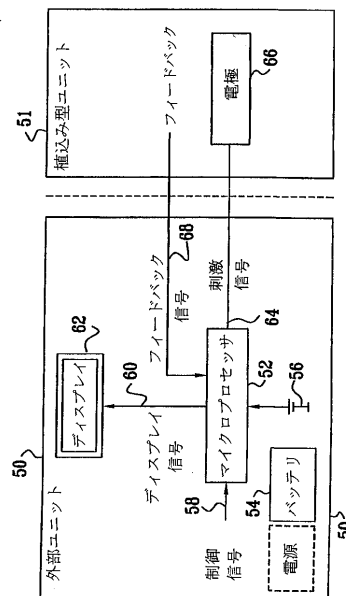
【図2】



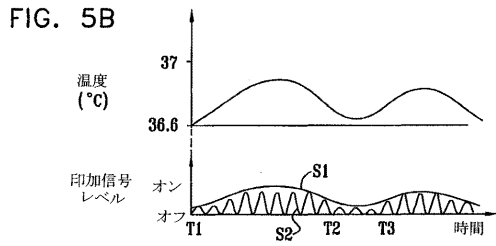
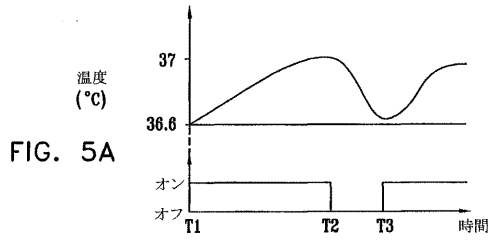
【図3】



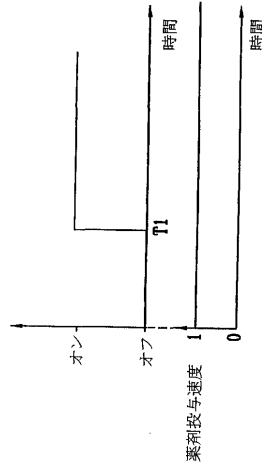
【図4】



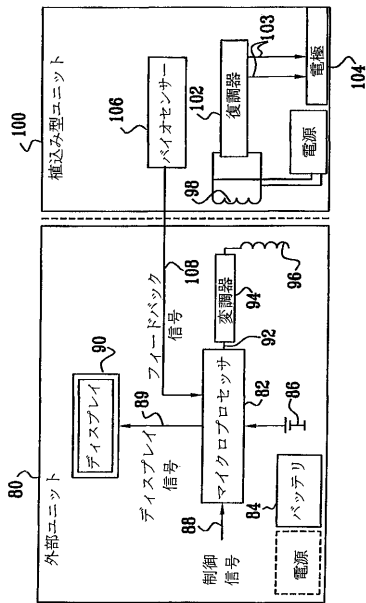
【 図 5 】



【 図 6 】



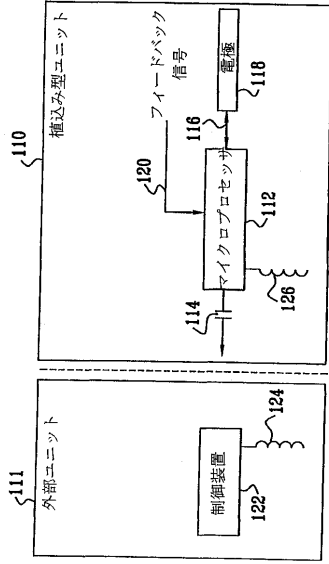
【 図 7 】



【 図 8 】



【図9】



【図10】

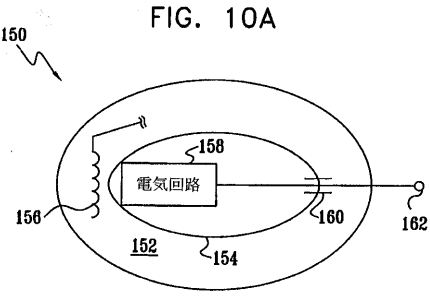
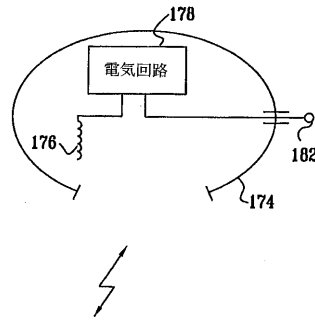
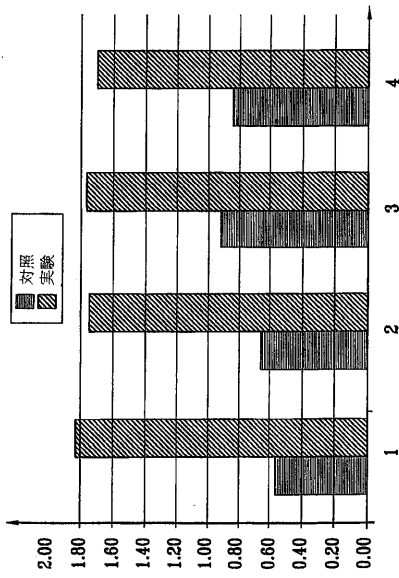


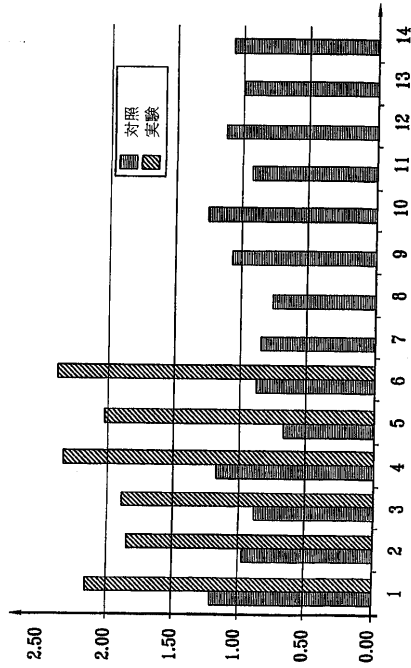
FIG. 10B



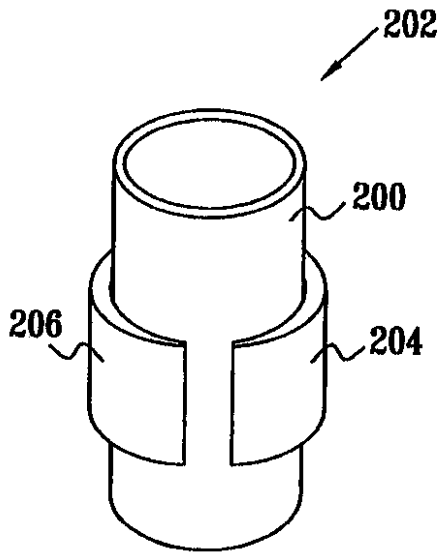
【図11】



【図12】



【 図 1 3 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 B	5/022	(2006.01)	A 6 1 B	5/02	3 3 7 L
A 6 1 B	8/06	(2006.01)	A 6 1 B	8/06	
A 6 1 N	1/36	(2006.01)	A 6 1 N	1/36	

(72)発明者 **グロス、ヨシ**
イスラエル モシャブ マゾール 7 3 1 6 0、 ハノテア ストリート 1 0

審査官 **川端 修**

(56)参考文献 **特開平 0 8 - 2 2 9 1 4 1 (J P , A)**

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61N 1/05
A61B 5/01
A61B 5/022
A61B 5/026
A61B 5/0295
A61B 5/0476
A61B 8/06
A61N 1/36