

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成23年7月7日(2011.7.7)

【公表番号】特表2006-523474(P2006-523474A)

【公表日】平成18年10月19日(2006.10.19)

【年通号数】公開・登録公報2006-041

【出願番号】特願2006-504294(P2006-504294)

【国際特許分類】

A 6 1 N 1/36 (2006.01)

【F I】

A 6 1 N 1/36

【誤訳訂正書】

【提出日】平成23年5月12日(2011.5.12)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

脳領域を刺激する手段を有し、病的に活動する脳領域の活動を非同期にする装置において、

当該装置は、構成要素として以下の少なくとも2つの電極(2)と1つの制御部(4)とを有し、

前記制御部(4)が、その動作中に前記少なくとも2つの電極(2)を制御することによって、前記少なくとも2つの電極(2)が、非同期にすべき1つのニューロン群の少なくとも2つの副ニューロン群のそれぞれ1つの副ニューロン群に対して刺激信号を出力するように、前記制御部(4)は構成されていて、

前記少なくとも2つの電極(2)によって出力される連続する複数の刺激信号が、時間シフトされていて、当該時間シフトは、T/Nの値を示し、Tは、病的に振動するニューロン活動の周期であり、Nは、電極の本数であり、

前記少なくとも2つの副ニューロン群のニューロン活動が、当該刺激信号によって位相リセットされる結果、前記少なくとも2つの副ニューロン群が、前記刺激信号によって引き起こされた当該位相リセット後にこれらの副ニューロン群のニューロン活動の異なる位相を有し、当該ニューロン活動の異なる位相の相互作用が、前記病的に活動する脳領域の活動を非同期にすることを特徴とする装置。

【請求項2】

非同期にすべきニューロン群が直接刺激されるか、又は神経線維群を介して非同期にすべきニューロン群につながっているニューロン群が刺激されるか、又は非同期にすべきニューロン群につながっている神経線維群が刺激されるように、前記制御部(4)が、前記少なくとも2つの電極(2)の少なくとも1つの電極(2)の各々を制御することを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項3】

前記制御部(4)は、少なくとも一部の異なる時点に前記少なくとも2つの電極(2)に対して信号を出力することを特徴とする請求項1又は2に記載の装置。

【請求項4】

前記制御部(4)は、異なる時点に対して全ての前記電極(2)を制御することを特徴とする請求項3に記載の装置。

## 【請求項 5】

前記制御部(4)は、少なくとも一部のほぼ等間隔の時点に前記少なくとも2つの電極(2)に対して信号を出力することを特徴とする請求項3又は4に記載の装置。

## 【請求項 6】

前記制御部(4)は、この制御部(4)が必要に応じて制御されないようにプログラミングされていることを特徴とする請求項1～5のいずれか1項に記載の装置。

## 【請求項 7】

前記制御部(4)は、この制御部(4)が必要に応じて制御されるようにプログラミングされていることを特徴とする請求項1～5のいずれか1項に記載の装置。

## 【請求項 8】

前記制御部(4)は、この制御部(4)がセンサ(3)によって測定されるフィードバック信号を当該制御のために使用するようにプログラミングされていることを特徴とする請求項7に記載の装置。

## 【請求項 9】

前記制御部(4)は、この制御部(4)がセンサ(3)によって測定されるフィードバック信号の振幅を使用するようにプログラミングされていることを特徴とする請求項8に記載の装置。

## 【請求項 10】

前記制御部(4)は、刺激周期(T)を非同期にすべきニューロン群の瞬間の周波数に適合することを特徴とする請求項7～9のいずれか1項に記載の装置。

## 【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】脳のニューロン活動を非同期にする装置

【技術分野】

【0001】

本発明は、請求項1の上位概念に記載の装置に関する。

【背景技術】

【0002】

神経学的な又は精神的な異常、例えばパーキンソン病、疾患性の震戦、失調症又は強迫観念症を有する病人の場合、脳の範囲を限定された領域内の神経細胞群、例えば視床及び脳幹神経節が、病的に活動する、例えば過度に同期する。この場合、多数のニューロンが、同期する活動ポテンシャルをもたらす；関与するニューロンが発火して過度に同期する。これに対して健常者の場合、これらの脳領域内のニューロンは、性質的に異なって、例えば制御されずに発火する。

【0003】

パーキンソン病の場合、例えば視床及び脳幹神経節の異常な同期活動が、別の脳領域内、例えば一次運動野のような大脳皮質領域内のニューロン活動を変化させる。この場合、視床及び脳幹神経節の領域内の異常な同期活動が、例えば大脳皮質野にこの同期活動の律動を強制する。その結果最終的に、これらの大脳皮質野によって制御された筋肉が、異常な活動、例えば律動する震え(震戦)を起こす。

【0004】

もはや薬で治療できない患者の場合、病状に応じて及び病気が片側で発生したか又は両側で発生したかどうかに応じて、深層電極が、片側又は両側に差し込まれる。この場合、ケーブルが、皮膚の下で頭からいわゆる発電機に向かって敷設され、例えば皮膚の下の鎖骨の領域内に埋め込まれている。この発電機は、バッテリーを備えた制御機器を有する。一連の高周波個別パルス(100Hzより高い周波数のパルス列)、例えば矩形パルスに

よる連続する刺激が、深層電極を通じて通電される。この方法の目的は、目的領域内のニューロンの発火を抑制することである。標準的な深層刺激に基づくこの作用メカニズムは、まだ十分に解明されていない。多くの研究の結果は、可逆な障害のような、すなわち組織の可逆な遮断のような標準的な深層刺激が作用することを表している：この標準的な深層刺激は、目的領域内及び/又はこれにつながっている脳領域内のニューロンの発火を抑制する。

#### 【0005】

この刺激形態の欠点は、発電機のエネルギー消費が非常に大きい点である。その結果、バッテリーを含む発電機は、多くの場合約1～3年後にもう交換する必要がある。非生理的（不自然）な持続する高周波刺激が、脳、例えば視床又は脳幹神経節の領域内に入力されると、該当する神経細胞群が数年の経過で適応しうる点がさらなる欠点である。このとき、同じ刺激結果を得るためには、この適応に起因してより高い刺激振幅によって刺激する必要がある。刺激振幅が大きい程、隣接する領域の刺激が原因で - 構語障害（言語障害）、*Dysaesthesia*（一部で非常に痛みを引き起こす *Missempfung*（*Empfindung*））、脳の失調症（外部の支援なしには確実でない不安定性）又は精神分裂症のような症状等のような - 副作用が現れる可能性が大きい。患者は、これらの副作用に我慢できない。それ故に、この治療は、これらの場合に数年後にその効き目を消失する。

#### 【0006】

それ故に、ドイツ連邦共和国特許出願第10211766.7号明細書「脳刺激によって患者を治療する装置、電子部品並びに医療でのこの装置及びこの電子部品の使用」中に記されているような別の方法が提唱されている。この方法の場合、必要に応じて制御される刺激が、その都度の目的領域内で適用される。これらの刺激は、病的に同期するニューロン活動を非同期にする。この方法/この装置の目的は、標準的な深層刺激の場合のように病的に同期する発火を単に抑制するのではなくて、生理学的に相関関係がない発火パターンに近づけることにある。これによって、一方では電力消費が低減されなければならない、他方では刺激振幅の上昇による副作用を起こしうる神経組織の適応プロセスが予防されなければならない。しかしこの必要に応じて制御され非同期にする方法も、顕著な欠点を有する。

#### 【0007】

ドイツ連邦共和国特許出願第10211766.7号明細書にしたがう必要に応じて制御される非同期の刺激方法の欠点は、以下の事実に起因する：同期する神経細胞群を電気刺激によって非同期にするためには、特定の期間の電気刺激が、目的領域内の病的な律動活動の特定の位相（*Phase*）に対して正確に与えられなければならない。このような正確さは、実験的に現在のところまだ高い信頼性で実現され得ないので、合成された刺激が使用される。このように合成された刺激の第1刺激が、リセット、すなわち再始動によって非同期にすべき個体群の動特性を制御する。その一方で合成された刺激の第2刺激が、弱い状態にある神経細胞群を攻撃して非同期にする。しかしこれに対しては、制御の性能、すなわちリセットの性能が十分であることが絶対に必要である。このことは、特にリセットに対する強い刺激が使用される必要があることを招く。しかしこのことは、副作用を抑制する目的で阻止されなければならない。しかし、刺激パラメータ、すなわち個々の刺激の期間及び特に第1刺激と第2刺激との間のポーズが最適に選択される時にだけ、希望する非同期作用が発生することがさらに重要である。このことは、厳しい結果を伴う：

1. 一般に30分以上持続する時間のかかる較正手続きが必要である。
2. この時間のかかる較正手続きに起因して、ドイツ連邦共和国特許出願第10211766.7号明細書にしたがう非同期刺激の効果が、深層電極に対して最適な目的地点を手術中に選出するために利用できない。そのため、ドイツ連邦共和国特許出願第10211766.7号明細書にしたがう非同期刺激の効果は、異なる目的地点に対して別々に検査される必要がある。このことは、各時点に対して別々の較正を必要にする；このことは、電極の埋め込み期間を患者に負担になる程度に長くする。
3. ネットワーク特性、すなわち例えばシナプス強度や発火率のような神経細胞群の活動

を示すパラメータがより大きく変動する場合、新たに較正をする必要がある。このことは、治療の効果がこの較正の間に得られないことを意味する。

4. ドイツ連邦共和国特許出願第10211766.7号明細書にしたがうこの非同期刺激は、非同期にすべきニューロン群の周波数がより大きく変動しない時にだけ有効であるので、この非同期刺激は、激しく変化する過度の病的な同期活動が短期間に発生する発病、例えば癲癇では使用できない。

【特許文献1】ドイツ連邦共和国特許出願第10211766.7号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の課題は、脳のニューロン活動を非同期にする装置を提供することにある。この装置の場合、患者を電極刺激によって治療するとき、非生理学的に持続する刺激に対する適応が抑制される。時間のかかる較正手続きを回避しなければならない。病的な律動活動の主周波数成分が大きく変動する時でも、刺激が実施できる。本発明の刺激装置は、電力を節約して機能しなければならない。その結果、患者に埋め込まれているバッテリーを手術で頻繁に交換する必要がない。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の課題は、脳領域を刺激する手段を有し、病的に活動する脳領域の活動を非同期にする装置において、当該装置は、構成要素として以下の少なくとも2つの電極2と1つの制御部4とを有し、前記制御部4が、その動作中に前記少なくとも2つの電極2を制御することによって、前記少なくとも2つの電極2が、非同期にすべき1つのニューロン群の少なくとも2つの副ニューロン群のそれぞれ1つの副ニューロン群に対して刺激信号を出力するように、前記制御部4は構成されていて、前記少なくとも2つの電極2によって出力される連続する複数の刺激信号が、時間シフトされていて、当該時間シフトは、 $T/N$ の値を示し、 $T$ は、病的に振動するニューロン活動の周期であり、 $N$ は、電極の本数であり、前記少なくとも2つの副ニューロン群のニューロン活動が、当該刺激信号によって位相リセットされる結果、前記少なくとも2つの副ニューロン群が、前記刺激信号によって引き起こされた当該位相リセット後にこれらの副ニューロン群のニューロン活動の異なる位相を有し、当該ニューロン活動の異なる位相の相互作用が、前記病的に活動する脳領域の活動を非同期にすることによって特に解決される。これによって、病人の場合、該当するニューロン群内の非同期がセットされ、全症候が抑制される。

【0010】

患者を多数の電極の刺激によって治療することが、(i)この場合に非生理学的な持続刺激に対する適応が起こることなしに、(ii)時間のかかる較正手続きが必要になることなしに、(iii)病的な律動活動の主周波数成分が大きく変動する時でも可能である。これによって、上述した副作用が阻止又は抑制され得る。本発明の装置は、得られた非同期刺激による効果を手術中に深層電極に対する最適な目的地点の選出に利用することを可能にする。このため、本発明の装置による検査刺激が、深層電極を解剖学的に予め計算した目的地点内に埋め込む間にmm単位のステップで最初の実施される。この目的地点は、長期にわたって埋め込むための時点として選択される。この目的地点の場合、最適な治療の効果をすることができる。さらに、多くの場合に持続する病的な比較的一定の周波数の同期活動を有する上述した発病のほかに、病的な同期活動が断続的にだけ(短期間に発生)する発病も治療できる。この場合、主な適応は、薬によっては(もはや)治療不可能である癲癇患者の治療である。本発明の装置は、例えば病気であるパーキンソン病、疾患性の震戦、失調症、癲癇や脅迫観念症に対して使用され得る。

【0011】

本発明の装置は、電力を節約して作動する。その結果、患者に埋め込まれたバッテリーを頻繁に交換する必要がない。

【0012】

本発明の好適なその他の構成は、従属請求項中に記載されている。

【0013】

図は、本発明の例示的な実施形を示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

図1の装置は、絶縁増幅器1を有し、少なくとも2つの電極及び生理学的な測定信号を検出するセンサ3に接続されている。絶縁増幅器は、信号を処理し制御する装置4にさらに接続している。この装置4は、刺激に対する光学センサ5に接続されている。この光学センサ5は、光ファイバ6を介して光学受信器7に接続されている。この光学受信器7は、信号を生成する刺激装置8に接続している。この信号を生成する刺激装置8は、少なくとも2つの電極2に接続している。リレー9又はトランジスタが、絶縁増幅器1内の電極2の入力領域に存在する。装置4は、導線10を介して遠隔送信器11に接続している。この遠隔送信器11は、遠隔受信器12に接続している。この遠隔受信器12は、埋め込むべき機器の外部に存在し、データを視覚化し、処理しかつ記憶する手段に接続されている。例えば、皮質電極、深層電極、脳電極又は末梢電極が、センサ3として使用され得る。

【0015】

電極2はそれぞれ、少なくとも2本の導線である。電位差が、刺激を目的としてこれらの導線の端部に印加される。この場合、電極は、マクロ電極又はマイクロ電極でもよい。この代わりにこれらの電極2はそれぞれ、個別の導線でもよい。この場合、それぞれの電位差が、刺激の目的で個々の導線と発電機のハウジングの金属部分との間に印加される。さらに必須ではないものの、病的な活動を確認するため、電位差を電極2によって測定してもよい。別の実施の形態では、電極2を2つより多い個別の導線から構成してもよい。これらの導線は、脳内の測定信号を算出するため及び刺激のための双方に利用され得る。例えば4つの導線が、導体ケーブル内に格納され得る。この場合、電位差が、異なる端部に印加され得るか又は測定され得る。これによって、導き出された又は刺激された目的領域の大きさを変更することができる。電極を構成する導線の数の上限は、専ら脳内に差し込むべきケーブルの密度によって制限されている。その結果、脳物質の損傷を最小限にしなければならない。市販の電極は、4つの導線を有する。しかし5つ、7つ又はそれ以上の導線を有してもよく、導線を3本だけ有してもよい。

【0016】

電極2が2つより多い導線を有する場合、これらの導線のうちの少なくとも2つの導線が、センサ3として機能できる。その結果、この特別な場合では、電極2及びセンサ3が単一部品内に備えられている実施形が存在する。電極2のこれらの導線は、異なる長さを有してもよい。その結果これらの導線は、異なる脳の深さに侵入できる。電極2がn本の導線から構成される場合、刺激が、少なくとも一对の導線によって実施できる。この場合、導線の各サブコンビネーションが、対を作ることによって可能である。この構成のほか、電極2と構造的に一体化していないセンサ3がさらに存在してもよい。

【0017】

本発明の装置は手段を有する。この手段は、電極2及び/又はセンサ3の信号を病的と認識し、病的なパターンが存在する場合は電極2を通じて刺激を出力する。この刺激は、個々の電極2によって刺激された副ニューロン群内の病的なニューロン活動が刺激を受けることを引き起こす。その結果、全神経群のニューロン活動が、非同期にされ、これによって自然な生理学的活動に近づく。病的な活動は、そのパターン及び/又はその振幅及び/又はその周波数成分の特性の変化によって健康な活動と区別が付く。

【0018】

この場合、病的なパターンを認識する手段は、コンピュータである。このコンピュータは、電極2及び/又はセンサ3の測定された信号を処理し、このコンピュータ内に記憶されたデータと比較する。このコンピュータは、データを記憶するデータ媒体を有する。これらのデータは、第5節にしたがう較正及び/又は制御の範囲内で算出され得る。それ故

に本発明の装置は、可能な実施形では信号を処理及び/又は制御/調整する装置4としてコンピュータを有する。このコンピュータは、データ媒体を有する。このデータ媒体は、病像のデータを格納し、測定データと比較する。刺激に関連したパラメータ及び測定値、例えばセンサ3によって測定されるフィードバック信号の瞬間周波数、必要に応じて制御されるタイミングの処理に必要な閾値、刺激の強さを規定する刺激パラメータ、例えば高周波パルス列の個々のパルスの振幅及び数が、病像のデータの下で推測される。全体では、本発明の装置のその都度の処理に関連する刺激の種類及び強度に関する全てのパラメータ、これらの刺激の時間間隔、電極に固有の適用に関する情報及び必要に応じて制御される機能に関連し、センサ3を通じて算出された測定値又はこれらの測定値から導き出されたパラメータが記憶されなければならない。第4.3節中に説明されている必要に応じて制御されるタイミングの実施形では、フィードバック信号中の病的な特徴の発生及び調子(Ausprägung)に応じて、刺激信号が、電極2に出力される。その結果、脳組織が刺激される。本発明の装置は、センサ3によって測定されるフィードバック信号中の病的な特徴の発生及び/又は表情を認識する手段を有する。第4.3節中に記されているタイミングの実施形で、刺激信号が制御ユニット4から生成され電極2に出力されるように、制御ユニット4がプログラミングされている。必要に応じて制御される刺激強度を有する第4.4節中に記されている周期的な刺激の実施形で、制御ユニット4によって計算された強度を有する刺激信号が、制御ユニット4によって特定され、特に周期的に連続する時点に対して生成され、電極2に出力されるように、制御ユニット4がプログラミングされている。少数の好適な実施形では、制御部が、必要に応じた制御なしに、すなわちフィードバック制御なしに作動し、第4.2節中に記されているように、電極2に出力される刺激信号が発生する。

【0019】

制御装置4は、例えばチップ又は匹敵する計算能力を有するその他の電子装置を含み得る。

【0020】

制御装置4は、電極2を特に以下のように制御する。制御データが、制御ユニット4から刺激に対する光学送信器5に転送される。この光学送信器5は、光ファイバ6を介して光学受信器7を制御する。制御信号を光学受信器7に光学的につなげることによって、刺激制御部を電極2から電氣的に絶縁する。このことは、信号を処理し制御する装置4の雑音信号が電極2に侵入することが阻止されることを意味する。例えば光電セルが、光学受信器7として考慮される。光学受信器7は、刺激に対する光学送信器5を介して入力される信号を刺激装置8に転送する。次いで適切な刺激が、刺激装置8を介して電極2によって脳内の目的領域に転送される。電極2によって測定もされる場合は、リレー9も、刺激5に対する光学送信器から出発して光学受信器7を介して制御される。これによって、雑音信号の侵入が阻止される。リレー9又はトランジスタは、絶縁増幅器に大きな負荷がかかることなしに、ニューロン活動が各刺激の後に再び直接測定され得ることを保証する。この電氣的な絶縁は、制御信号の光学的な接続によって必ずしも実施する必要はなく、むしろその他の代替りの制御を使用してもよい。これらの例えばこれらの代替りの制御は、例えば超音波帯域内の音響的な接続でもよい。雑音のない制御が、例えば適切なアナログフィルタ又はデジタルフィルタを使用して実現され得る。

【0021】

さらに本発明の装置は、特に遠隔受信器12を介して信号を視覚化し処理しデータを保護する手段13に接続している。この場合、この手段13は、以下で説明するデータ分析方法を実施する。

【0022】

例えば機器の順序通りの動作を監視するため、場合によっては第5.1.2節中に記されている制御機構をパラメータの変更によって効率的に構成するため、さらに本発明の装置は、遠隔受信器13を介してさらなる参照データバンクに接続している。例えば、第5.1.2.2.2.1節中に記されているように、刺激の非同期作用の強度を上げるか又

は下げるため、高周波パルス列の個々のパルスの最小数が増大又は減少され得る。

【0023】

図2 a, b中では、横座標が秒単位の時間軸を示す一方で、局所の場ポテンシャルの振幅(図2 a)又はニューロンの放電パターン(図2 b)が、それぞれ任意の単位で縦座標上にプロットされている。センサ3によって測定される局所の場ポテンシャルの振幅(図2 a)は、必要に応じて制御されるタイミングに対するフィードバック信号として使用される。フィードバック信号の閾値に常に達している場合は、次の刺激が同じ刺激で実施される。これらの垂直線は、4つの電極2によって与えられた刺激の開始と終了を示す。この刺激は、図4 a - d中に示されていて、時間のずれた二対の高周波パルスから構成される。この場合、各対は、相違する極性の2つの高周波パルス列から構成される。図2 a, b中の垂直線間に横たわっている両帯が、高周波パルス列から成るこれらの両対を示す：上の帯は、図4 a, b中に示された対に一致する。下の帯は、図4 c, d中に示された対に属する。

【0024】

図3 a, b中では、横座標が秒単位の時間軸を示す一方で、局所の場ポテンシャルの振幅(図3 a)又はニューロンの放電パターン(図3 b)が、それぞれ任意の単位で縦座標上にプロットされている。センサ3によって測定される局所の場ポテンシャルの振幅(図3 a)は、必要に応じて制御される刺激強度による周期的な印加に対するフィードバック信号として使用される。図4 a - d中に示された高周波パルス列が周期的に印加される。この場合、全ての4つの高周波パルス列の長さは、4つの電極2によって印加された全刺激内で同一であり、刺激の印加前に測定される局所の場ポテンシャルに適合される。垂直線は、4つの電極2によって印加される刺激の開始と終了を示す。この刺激は、図4 a - d中に示されていて、時間のずれた二対の高周波パルスから構成される。この場合、各対は、相違する極性の2つの高周波パルス列から構成される。図3 a, b中の垂直線間に横たわっている両帯が、高周波パルス列から成るこれらの両対を示す：上の帯は、図4 a, b中に示された対に一致する。下の帯は、図4 c, d中に示された対に属する。必要に応じて制御されて選択される高周波パルス列の長さは、図3 a, b中の上の帯と下の帯の長さによって示される。

【0025】

図4 a - d中には、横座標が秒単位の時間軸を示す一方で、例えば通電される電流を意味する個々のパルスの強度が縦座標上に任意の単位でプロットされている。より分かりやすく視覚化するため、個々のパルスは、黒色に塗りつぶされている。同じ周波数パルス列が、第1両電極2を通じてしかし相違する極性によって印加される(図4 a, b)。同じ高周波パルス列の対が、第3及び第4電極2を通じて時間を遅らせて印加される(図4 c, d)。

【0026】

図5 a - d中には、横座標が秒単位の時間軸を示す一方で、例えば通電される電流を意味する個々のパルスの強度が縦座標上に任意の単位でプロットされている。より分かりやすく視覚化するため、個々のパルスは、黒色に塗りつぶされている。同じ周波数パルス列が、第1両電極2を通じて同じ極性によって印加される(図5 a, b)。同じ高周波パルス列の対が、第3及び第4電極2を通じて時間を遅らせて印加される(図5 c, d)。

【0027】

以下に、本発明の装置及びこの装置の機能を例示的に説明する。

【0028】

本発明の装置及び制御は、本発明の治療方法の全てのステップを実施できる手段を備える。それ故に方法ステップを実施する手段も、説明する方法ステップによって潜在的に開示される。したがってこれらの方法ステップは、装置の特徴を同時に機能的にも説明している。

【0029】

本発明では、電極が、病像を形成している脳領域内に差し込まれる。本発明の少なくとも

も2つ好ましくは4つ若しくは3つ又は複数の電極が、この領域内に直接差し込まれるか又はこの領域につながっている1つ若しくは他数の神経細胞群若しくは神経線維群内に差し込まれる。電極の数は、組織が不必要に損傷されず、特に電極の挿入時の出血の危険が回避されるように、特定の密度の電極が脳領域内に存在しなければならないことによって専ら制限されている。どんな場合でも、この領域内に差し込まれる電極の数 $N$ は、2本以上でなくてはならない。この場合、各電極は、その周囲で信号を出力する。この信号は、その周辺で又は神経線維群を経由して別の領域内でニューロン活動をリセットする。リセットを実施する電極信号は、当業者に公知である。例えば、100Hz以上のパルスレートを有する個々のパルス又は高周波パルス列が列挙され得る。それ故に本発明の装置は、制御部を有する。この制御部は、少なくとも2つの電極2がその近辺で及び/又は神経線維群を経由して刺激をさらに伝達することによって別の脳領域内でリセットを起こすようにこれらの電極2を制御する。

#### 【0030】

刺激する電極2が、非同期にすべき領域内に存在する場合、個々の電極信号の時間的な移相が $T/N$ にあるように、 $N$ 本以上の電極 $N$ が本発明にしたがって特に制御される。 $T$ は、ここでは以下で説明するように律動的に非同期にすべき活動の周期である。これらの刺激する電極2のうちの少なくとも1つの電極が、非同期にすべき領域内に存在しない場合、この電極2の制御時に刺激される場所とこの刺激によって影響されるニューロン群の場所との間の遷移時間を考慮する必要がある。このことは、第5.2節中に記されている。これに応じて本発明の装置は、制御部を有する。この制御部は、 $N$ 本の電極で特に非同期にすべき活動の周期の主に $N$ 番目の周期だけ時間シフトしたりリセット信号を生成する。この場合、この時間的な移相は、特にほぼ等間隔である。移相は、ここでは異なる電極2によって影響される非同期にすべき律動活動の位相と位相との間の差(異なる位相)と解される。 $N$ 本の電極によってそれぞれ影響されるニューロン群のこの等間隔の移相の場合、非同期にすべき全てのニューロン群が、全体的に非同期にされる。このことは、病的な症状の抑制を伴って現れる。少なくとも1つの電極2が、非同期にすべき領域の外側に存在する場合、第3.2節中に記されているように間接的な刺激の効果を考慮する必要がある。このことは、第3.3, 3.4及び5節中で詳しく説明する。

#### 【0031】

この新規の方法/この新規の装置によれば、この非同期は、上述した従来の技術に比べて特性的に異なって実施される。病的に同期する神経細胞群の律動の弱い相を刺激する代わりに、非同期が発生する程度に、該当する神経細胞群の複数の場所が、時間を合わせて単に刺激される。この場合、電気的な個別パルス、低周波の刺激列又は高周波の刺激列が、これらの個々の刺激場所に対して使用され得る。少なくとも2つの刺激場所、特に2つより多い刺激場所を刺激する必要がある。 $N$ 個の刺激場所が刺激される場合、全ての非同期にすべき神経細胞群が、(位相サイクル中に) $N$ 個のほぼ等間隔の副神経細胞群に分割される。これらの副神経細胞群のニューロン活動の位相が、 $2/N$ のほぼ等間隔のステップで連続して発生する。この場合、 $2/N$ は、1つの周期の長さである。この周期は、既に位相サイクルとしても記されている。この場合、病的に増大する複数のニューロン間の相互作用によって非同期にすることが利用される。この場合、予想外に存在するセルフオーガナイゼーション(*Self-organization*)のプロセスが利用される。このプロセスは、病的な同期を排除する作用を有する。このプロセスは、副神経細胞群への等間隔の分割、すなわち位相が等間隔に分割されている全神経細胞群の副神経細胞群への分割を引き起こし、その結果非同期が発生する。これに対して病的に増大する相互作用がない場合は、非同期が発生しない。すなわち、最小の介入で治療の効果を得るため、制御すべきシステムのエネルギーが利用される。副神経細胞群への等間隔の分割は、従来の技術で説明した方法よりも非常に簡単に実現することができる。位相のリセット刺激の等間隔の移相又はほぼ等間隔の移相が適用される場合、最良の結果が得られる。電極2によって出力される刺激が、刺激された副神経細胞群の位相の少なくとも一部をシフトさせる時にも、さらなる治療結果が得られる。得られた移相が、等間隔の移相に近づく程、こ

これらの治療結果はより良好になる。

【0032】

1. 刺激のメカニズム

刺激の目的は、非同期によって病気に起因して存在する神経細胞群内の同期に対抗して作用することである。そのため、全神経細胞群のうちの一時的な少なくとも2つの副神経細胞群が発生するように、少なくとも2箇所の非同期にすべき神経細胞群が、脳の異なる場所に対する本発明の移相刺激によって影響される。この刺激によって生成された少なくとも2つの副神経細胞群による状態は、これらの神経細胞間の病的な相互作用が原因で不安定であり、この全神経細胞群は、完全に非同期の状態に非常に速く近づく。したがって希望する状態、すなわち完全な非同期は、刺激の印加の直後に存在するのではなくて、異常後の一般に数周期の間に、多くの場合一周期未満内に発生する。従来技術にしたがって説明した非同期方法によれば、非同期にすべき神経細胞群は、非同期状態に直接移行する。このことは、刺激パラメータを適切に選択した場合にだけ良好に実現する。この場合、これらの刺激パラメータは、精確に較正する必要があり、僅かな許容誤差しかない。これに対して本発明の装置は、非同期にすべき神経細胞群を特性的に異なる方法で刺激する：非同期にすべき神経細胞群が、副神経細胞群を調整された時間刺激によって少なくとも2つの副神経細胞群に分裂される。このプロセスは、変更可能な刺激パラメータの広範囲に対して機能し、経費のかかる較正を必要とせず、大きい許容誤差を有する。これに対する理由は、冒頭で説明した従来技術とは違って非同期にすべき律動の一周期のうち約5%に相当する弱い位相 (vulnerable phase) を必要としないからである。むしろこの刺激は、動的な初期状態に左右されない。

【0033】

2. 単一刺激

単一刺激を以下では刺激と呼ぶ。この刺激は、個々の電極2を通じて印加される。これに対して単一パルスは以下では単相又は複相の単一パルス刺激と解する。単一パルスが単一刺激として出力されてもよいし又は高周波パルス列又は低周波パルス列の一部でもよい。

【0034】

少なくとも2つの電極による時間調整された刺激に対して、例えば以下の当業者に既知の刺激が使用される：

- a) 電氣的な単相又は複相の単一パルス、
- b) 特に100Hzより大きいパルスレートを有する電氣的な高周波パルス列、この場合、パルス列の単一刺激が、単相又は複相でもよい、
- c) 電氣的な低周波パルス列、この場合、単相若しくは複相の単一パルス又は少数 - 特に1~20 - の単相若しくは複相の単一パルスから成る短い高周波パルス列が、非同期にすべき律動の周波数gの大きさにあるパルスレートfで印加される。この場合、この低周波パルス列のパルスレートの周波数は、特に主に比 $f/g = n/m$ によって与えられている。この場合、n及びmは、小さい整数、特に1, 2又は3である。
- d) 高周波パルス列又は低周波パルス列のb)及びc)で説明したほぼ周期的な単一パルス列のほかに、パルス列内で単一パルスを印加する時点が、推計学的に及び/又は決定論的に変更してもよい。

【0035】

この場合、時間的に調整された刺激とは、非同期にすべきニューロン群の刺激された副神経細胞群間に治療作用に好都合な位相差を生成するため、単一刺激が、それぞれの電極2を通じてその都度適した可能な異なる時間に - 第4.1節中に記されているように - 印加されると解される。これに対して本発明の装置は、手段を有する。この手段は、説明した電氣的な単相及び/又は複相の単一パルス及び/又は説明した種類の電氣的な高周波パルス列及び/又は電氣的な低周波パルス列を印加する。これらの手段は、電極及び制御部4である。この制御部4は、制御信号をこれらの刺激を出力するための電極2に対して出力する。

## 【0036】

電極2を通じて印加されるこれらの単一刺激は、全体刺激と呼ばれる。これらの単一刺激は、本発明の装置の作用メカニズムにしたがって非同期にすべきニューロン群内に非同期を引き起こす。例えば全体刺激に関しては、図4a-d及び5a-d中に示されている。単一刺激が、特に各電極を通じて全体刺激の範囲内で出力される。

## 【0037】

全体刺激を繰り返し印加する場合、全体刺激の範囲内で制御される電極2が変更される。特に、それぞれの全体刺激時に制御される電極2の一部が、推計学的な及び/又は決定論的なアルゴリズムを用いて選出され得る。

## 【0038】

## 3. 電極の数及び空間配置

## 3.1 電極の数：

電極の数は、2つの相反する要求からの妥協として決定される：

一方では非同期にすべきニューロン群は、刺激によって可能な限り多数の機能的な副ニューロン群に分割されなければならない。多数の電極が、刺激に対して使用される程、このことは、より良好に実施される。不要な組織の損傷及び特に埋め込みの間の脳の出血を阻止するため、他方では埋め込むべき電極は、可能な限り僅かに保持されなければならない。例えば少なくとも2つの電極2が差し込まれ得る。3つの電極を使用してもよい。4つの電極による非同期は、より効率的でかつより長く持続して作用するので、4つの電極を使用することが特に好ましい。効率及び持続期間に関する非同期効果が、電極の数を例えば5, 6, 7, 8, 9~100本に増やすことによって改良される。微細電極又は最新のニューロチップ技術が使用される場合にだけ、100本の電極のように、より多数の電極の使用が実現され得る。

## 【0039】

## 3.2 用語の定義：

以下では、目的群は、直接埋め込まれた電極によって刺激される神経細胞群と解される。

## 【0040】

1つの目的群が、この目的群内に埋め込まれた1つの電極又はこの目的群の近くに埋め込まれた電極によって直接刺激される。病的に同期活動する神経細胞群は、非同期にすべき領域又は非同期にすべき神経細胞群又は非同期にすべきニューロン群と呼ばれる。ニューロン群は、解剖学上の境界につながらない。むしろ、以下のグループから成る少なくとも1つの要素でありうる。

- 少なくとも1つの解剖学的な領域の少なくとも一部、
- 少なくとも1つの完全に解剖学的な領域、と解される。

## 【0041】

この非同期にすべき領域は、直接又は間接に刺激され得る。

刺激電極2による直接刺激：

この場合、刺激電極2は、非同期にすべき領域内に存在する。この場合、この電極2は、非同期にすべき領域内に存在する目的群に影響する。

刺激電極2による間接刺激：

この場合、非同期にすべき領域は、電極2によって直接刺激されない。むしろ、非同期にすべき領域に機能的に密接してつながっている目的群又は繊維群が、電極2を通じて刺激される。この場合、刺激効果が、特に解剖学的な接合部分を経由して非同期にすべき領域に伝達される。間接刺激に関しては、用語の目的領域が、目的群及び繊維群に対する用語として使用される。用語の目的領域は、以下では非同期にすべき領域に機能的に密接につながっているニューロン群及びつながっている繊維群と解する。

## 【0042】

本発明の刺激メカニズムの場合、非同期にすべきニューロン群が、振動する活動の一周期内に個々の電極2を通じて特定の一般的に異なる時点に対して刺激される。これらの個

々の刺激間の期間は、非同期にすべき振動的な活動の周期の一部として与えられ、特にこの周期の主にはN番目になる。この場合、Nは、小さい整数、例えば4である。この場合、Nは、特に1000内の、特に100未満の、特に10未満の整数である。非同期にすべき振動する活動の周期は、以下では刺激周期Tと呼ばれる。この周期は、単一刺激の印加に対する時間基準として使用される。第5.1.2.2.2節に記載されている方法で、刺激周期Tが、較正によっても適応されず、刺激動作の間の測定によっても適合される必要がなくて、むしろ非同期にすべきニューロン群に強制される限り、この刺激周期Tの用語は重要である。律動は、律動的な、すなわちほぼ周期的な活動と解される。この活動は、病的に激しくなる神経細胞の同期活動の結果発生する。律動は、短期間発生しうるか又は長く持続しうる。

【0043】

ニューロン群のリセットは、リセット、すなわちこのニューロン群の振動する活動の位相のリセットと解される。

【0044】

3.3.全ての電極が、非同期にすべき神経細胞群内に位置決めされている場合の実施形：

ほぼN番目の非同期にすべき神経細胞群が、個々の電極によって刺激され得るように、N本の電極が特に配置されなければならない。このことは、異なる数の電極とこれらの電極の異なる幾何学配置によって互いに実現され得る。例えば任意の非対称な配置が選択され得る。しかしながら、ほぼ対称な配置の場合、刺激によって起こされる副ニューロン群への機能的な分割が、最小電流の通電によって可能になるので、このほぼ対称な配置が好ましくなる。例えば、電極が沿って投影されるこれらの電極の端部の点が、ほぼ正方形を形成してもよい。例えば6つの電極を使用してもよい。この場合、4つの電極が一平面内にほぼ正方形に配置されている一方で、その他の両電極は、この平面に対してほぼ等間隔に垂直に位置する。この場合、これらの電極をつなぐ線が、正方形に配置された4つの電極の回転軸線をほぼ形成する。異なる幾何学配置を実現させるため、これらの電極の少なくとも一部が、異なる長さを有する。

【0045】

3.4.少なくとも1つの電極2が、非同期にすべき神経細胞群内に位置決めされていない場合の実施形：

この刺激形態の場合、非同期にすべき領域と違う少なくとも1つの目的領域が刺激される。この場合、第3.2節中で説明したように、間接刺激が、非同期にすべき神経細胞群と違うニューロン群を刺激することによって及び/又は非同期にすべき神経細胞群につながっている繊維群を刺激することによって実施できる。この場合、少なくとも1つの電極2又は第3.3節中で説明した多数の電極配置が、目的領域つまり非同期にすべき領域内で使用され得る。

【0046】

4.必要に応じて制御される印加：

4.1.刺激のパターン及び極性：

刺激を印加する場合、単一刺激が、個々の電極2を通じて印加される。この単一刺激は、第2節で説明した形態をとる。

【0047】

異なる電極2を通じて印加されるこれらの単一刺激の種類及び/又はエネルギー入力は、必須ではないものの異ならせてもよい。この目的のため、本発明の装置は、単一刺激の種類及び/又はエネルギー入力を変更できるようにプログラミングされている制御部を有する。

【0048】

刺激を繰り返し印加することによって個々の電極2を通じて印加された単一刺激の種類及び/又はエネルギー入力は、必須ではないものの変更できる。

【0049】

例えばN本の電極2による直接刺激の場合、同じ単一刺激がそれぞれ、 $T/N$ ごとの時間遅延で印加され得る。この場合、 $T$ は、刺激周期である。図5 a - d中に示されているように、例えば、 $N = 4$ に対して、 $T/4$ ずつの時間間隔で、同じ単一刺激が、第1、第2、第3及び第4電極2を通じて連続して出力され得る。このため本発明の装置は、制御部を有する。この制御部が、個々の印加に対してほぼ $T/N$ の時間遅延でN本の電極2を制御するように、この制御部はプログラミングされている。

【0050】

この代わりに、例えば特に第4.1節中に記されている必要に応じて制御されるタイミングの場合、全体刺激内の単一刺激列の順序が、システムの又はランダム制御で、すなわち決定論的若しくは推計学的な規則にしたがって変更され得る。このため本発明の装置は、制御部を有する。この制御部が、単一刺激の順序を全体刺激内で決定論的に及び/又は推計学的に制御するように、この制御部はプログラミングされている。

【0051】

全体刺激内の単一刺激の順序を変更することによって、同じ治療作用を得るために刺激強度を上昇させてしまうニューロン群内の適応プロセスが、回避され得る。

【0052】

さらに、刺激印加時の時間遅延の代わりに、単一刺激の極性を反転することでも可能である。このため、本発明の装置は、制御部を有する。この制御部が、電極2のうちの少なくとも1つの電極をその都度反転する極性によって制御するように、この制御部はプログラミングされている。図4 a - d中に単相の単一パルスに対して示したように、例えば、 $N = 4$ に対して、第1及び第2電極2を通じて、そして $T/4$ の時間遅延後に第3及び第4電極2を通じてそれぞれ、逆極性の単相又は複相の一对の単一パルスが印加される。

【0053】

4.2. 必要に応じて制御されない刺激印加：

第4.1.節で説明した全体刺激は、最も簡単な実施形では必要に応じて制御されないで印加され得る。この場合、これらの全体刺激は、時間的に正確な周期で又は時間的に非周期で出力され得る。この実施形では、本発明の装置は、制御部を有する。この制御部が、必要に応じて制御されない全体刺激の印加を可能にするように、この制御部はプログラミングされている。このとき、この制御部が全体刺激を周期的に及び/又は非周期的に制御できるように、この制御部はプログラミングされている。時間的に非周期的な全体刺激の順序は、推計学的又は決定論的なプロセスによって生成され得る。

【0054】

4.3. 必要に応じて制御されるタイミング：

タイミングは、ここでは刺激印加の時間的なパターンと解される。

【0055】

フィードバック信号が、センサ3によって測定される。このフィードバック信号は、非同期にすべきニューロン群の活動を示す。このフィードバック信号は、信号を処理し及び/又は制御する装置4に転送される。この装置4は、病的な特徴を認識する手段として機能する。信号を処理し及び/又は制御するこの装置4が、フィードバック信号中に病的な特徴を認識した直後に、刺激が印加される。病的な特徴は、例えば、フィードバック信号の以下の特性と解することができる：

a) フィードバック信号の振幅が、閾値を超える。それ故に本発明の装置は、好適な実施形ではフィードバック信号の閾値を認識する手段を備える。この場合、特にフィードバック信号自体又はこのフィードバック信号の値又はこのフィードバック信号の振幅が、この閾値と比較される。この手段が、例えばフィードバック信号自体及び/又はその値及び/又はその振幅を閾値と比較するように、閾値を認識するこの手段は、この実施形でプログラミングされ得る。振幅は、簡単なバージョンで信号の値を算定することによって又は帯域通過濾波及び後続するヒルベルト変換若しくはWavelet分析によって算定される。この場合、信号を処理し及び/又は制御する装置4が、信号の値の算定及び/又はヒルベルト変換による帯域通過濾波及び/又はWavelet分析を実施できるように、この

信号を処理し及び/又は制御する装置4はプログラミングされている。振幅の算定が、明らかにより高い計算経費を意味し、この算定の精度が、アルゴリズム的なパラメータの正しい選択に依存するので、フィードバック信号又はその値は特に好ましく使用される。さらに振幅は、フィードバック信号の個々の測定値で算定され得るのではなくて、当業者に既知の十分に大きい期間中に実施する必要がある。シフトする時間窓内のフィードバック信号の分析のこの形態によって、病的な特徴の認識が若干遅れる。非同期にすべき病的な活動が、専らセンサ3を通じて測定される場合に、a)で説明した形態のフィードバック信号の分析を使用することができる。

b)この活動のほかに、さらに病気に固有でない活動が、例えば別のニューロン群からセンサ3によって測定される場合、さらなるアルゴリズム的なステップをフィードバック信号の分析時に挿入する必要がある。病気に固有の活動は、一般に病気に固有でない活動と異なる周波数範囲内で発生するので、病気に固有の周波数範囲内の活動を評価するだけで十分である。病気に固有の活動の周波数は、例えば連続するトリガー点の時間差を算定することによって評価される。トリガー点は、最大、最小、転換点及び零通過のような特徴点である。特にこの分析は、進行する時間窓内で実施される。この場合、平均値が、複数の時間差によって作られる。これによって、周波数の評価の安定性が上がる。この代わりに、周波数の評価は、当業者に既知のスペクトル評価方法やその他の周波数評価装置によって算定されてもよい。これに対して本発明の装置は、特別な実施形ではスペクトル評価方法、Wavelet分析等のような病気に固有の周波数範囲内の活動を評価する手段を有する。このことは、例えば周波数分析を実施する手段による周波数分析によって実現される。例えば病気に固有の周波数範囲内のスペクトルエネルギーは、進行する窓内で算定され得る。この代わりに、病気に固有の周波数範囲内の振幅は、帯域通過濾波後に帯域通過濾波された信号の最大を算定することによって又は帯域通過濾波された信号の値の平均値を算定することによって又は後続するヒルベルト変換によって又はWavelet分析によって算出され得る。これに対して本発明の装置は、例えば振幅を帯域通過濾波する手段及び帯域通過濾波された信号の最大を算定する手段及び/又は帯域通過濾波された信号の値の平均値を算定する手段及び/又はヒルベルト変換及び/又はWavelet分析を実行する手段を有する。

#### 【0056】

必要に応じて制御されるタイミングの場合、例えば常に同じ刺激が使用される。特に刺激周期Tが、第5.1.2.1節中に記されているように非同期にすべきニューロン群の瞬間の周波数に適合される。病的な特徴が存在する場合、この瞬間の周波数に適合された刺激周期Tを有する刺激が印加される。この場合、この刺激の強度は、特に一定である。特に第5.1.2.2.1節中のような強度は、刺激効果にしたがって変更される。

#### 【0057】

4.4.必要に応じて制御される刺激強度による繰り返される刺激：

非同期にすべきニューロン群の活動を示すフィードバック信号が、センサ3によって測定される。このフィードバック信号は、信号を処理し及び/又は制御する装置4に転送される。この信号を処理し及び/又は制御する装置4は、繰り返される特に周期的な信号を実行する。この場合、それぞれの時点に対して印加される刺激の強度は、フィードバック信号中の病的な特徴の調子(Ausprägung)に依存する。このため、強度又は期間又は-パルス列を使用する場合は-パルス列の単一パルスの数が、病的な特徴の調子に適合され得る。病的な特徴の調子は、それぞれの刺激の前の一定の期間で終了する、自由に選択可能で、特に一定の長さの時間窓内で以下の方法で算出される：

a)非同期にすべき病的な活動が、専らセンサ3によって測定される場合、振幅が、非同期にすべきニューロン群内の同期の調子に相当する。したがってこの振幅は、病的な特徴を示す。この場合、この振幅は、信号の最大を算定することによって又は信号の値の平均値によって後続するヒルベルト変換若しくはWavelet分析による帯域通過濾波によって評価され得る。ヒルベルト変換又はWavelet分析による振幅の算定は、明らかにより高い計算経費を意味し、この算定の精度が、アルゴリズム的なパラメータの正しい

選出に依存するので、最初の2つの実施形（信号の最大の算定又は信号の値の平均値の算定）が特に効果的に使用される。

b) 病気に固有の活動のほかに、さらに病気に固有でない活動が、例えば別のニューロン群から測定される場合、フィードバック信号が、病的な特徴の調子の評価に対して直接使用され得ない。病気に固有の活動は、一般に病気でないときに固有の活動と違う周波数範囲内で発生するので、この場合、活動は、特に病気に固有の周波数範囲内で評価される。このことは、例えば周波数分析によって実現される。例えばスペクトルエネルギーが、病気に固有の周波数範囲内で算定され得る。この代わりに、振幅は、帯域通過濾波後に帯域通過濾波された信号の最大の算定によって又は信号の値の平均値の算定によって又は後続するヒルベルト変換若しくはWavelet分析によって算定され得る。

【0058】

#### 4.5. 要求の確定

少なくとも2つの理由から、病的な特徴の調子と病気に固有の症状の調子との間には一義的な関係がない。一方ではフィードバック信号が生成される領域に対するセンサ3の距離が、病気に固有の周波数範囲内の振幅を引き起こす。他方では病気に固有の特徴の特定の調子、すなわち病気に固有の周波数範囲内の律動活動の調子が、病気に固有の症状に一義的に関連しない。病気に固有の律動が、複雑な脳内の一般に単純な線形な動特性の規則性にしたがない神経ネットワークに作用するので、病気に固有の律動と症状の調子との間に一義的な関係が認められない。例えば病気に固有の律動が、生化学的に設定されている手足の固有周波数に十分一致しない場合、病気に固有の律動によって引き起こされた震戦は、病気に固有の律動が生化学的に設定されている手足の固有周波数と共振するときよりも明らかに弱い。

【0059】

測定される活動は、当業者に既知の経験上の領域内のフィードバック信号を検出するセンサ3の位置の近くに存在する。センサ3によって測定されるフィードバック信号の病気に固有の特徴の調子の値は、閾値と呼ばれる。この閾値を超えた場合、一般に症状、例えば震戦が現われる。この閾値は、第4.4.節中で説明した必要に応じて制御されるタイミングの実施形に対して選択される必要のあるパラメータである。それ故に本発明は、閾値を認識する手段を有する。この必要に応じて制御されるタイミングの本発明の方法によれば、本発明の装置の有効性が、閾値の選択に決定的に依存するのではなくて、大きな許容誤差がこの閾値の選択に関して与えられているという利点が得られる。この許容誤差は、例えば病気に固有の特徴の最大の調子の50%までの範囲内にある。閾値は、手術中に又は特に術後の一日目内にセンサ3によってフィードバック信号を測定し、病気に固有の特徴の調子を算定し、そして症状、例えば震えの強さの調子と比較することによって選択される。

【0060】

必要に応じて制御されるタイミングの幾つかの好適な実施形では、代表値、例えば複数の患者で測定された閾値の集団の平均値が、閾値としてとられる。

【0061】

必要に応じて制御される刺激強度による繰り返される刺激の第4.4.節中で説明した実施形では、閾値の検出は不要である。

【0062】

#### 5. 較正及び調整：

5.1. 非同期にすべきニューロン群内にある全ての電極2：

5.1.1. 刺激の開始に対する刺激パラメータ：

5.1.1.1. 周波数：

装置の事前の動作なしの周波数の選択：

病的なニューロン活動の周波数範囲は、その都度の病像に対して当業者に公知である（Elble R. J. 及びKoller W. C. (1990): Tremor John Hopkins University Press, Baltimore)：

特に平均値が、この周波数範囲から得られる。この平均値の代わりに、年齢及び性別に固有の予測すべき周波数の値が、データバンクから使用されてもよい。

【0063】

本発明の装置の問題のない動作に対しては、最初の周波数が、非同期にすべきニューロン群の実際に存在する周波数に一致する必要がない。第5.1.2.1.節で説明した刺激周期Tの規則は、正しい周波数値から大きくずれている初期値が使用される時でも機能する。この場合、「大きくずれる」とは、値が少なくとも係数10だけ大きいか又は小さいことを意味する。したがってこの代わりに、特に当業者に既知の病気に対して一般的な周波数範囲にある周波数で開始してもよい。

装置の事前の動作による周波数の選択：

装置の事前の動作の間の周波数の平均値が、周波数に対する開始値として選択される。

【0064】

双方の場合、すなわち装置の事前の動作のある場合及びない場合では、刺激周期Tが、周波数の開始値の逆数として計算される。

【0065】

5.1.1.2.強度：

5.1.1.2.1.必要に応じて制御されるタイミング：

単一刺激の強度（例えば、高周波パルス列の長さ、単一パルスの振幅及び期間、単一パルス間のポーズ）を特定する刺激パラメータの出力値は、当業者に既知の経験値（例えば、10個の単一パルスを有する高周波パルス列、単一パルスの期間60 - 200  $\mu$ s、単一パルスのレート120 Hz、振幅4 V）にしたがって確定される。

【0066】

したがって、周波数及び強度に対する初期値がプリセットでき、特に時間のかかる較正の範囲内で算定する必要がない。

【0067】

5.1.1.2.2.必要に応じて制御される刺激強度による繰り返される印加：

最大刺激の強度（例えば、高周波パルス列の長さ、単一パルスの振幅及び期間、単一パルス間のポーズ）を特定する刺激パラメータの出力値は、当業者に既知の経験値（例えば、10個の単一パルスを有する高周波パルス列、単一パルスの期間60 - 200  $\mu$ s、単一パルスのレート120 Hz、振幅4 V）にしたがって確定される。

【0068】

最小刺激の強度（例えば、高周波パルス列の長さ、単一パルスの振幅及び期間、単一パルス間のポーズ）を特定する刺激パラメータの出力値は、当業者に既知の経験値（例えば、10個の単一パルスを有する高周波パルス列、単一パルスの期間60 - 200  $\mu$ s、単一パルスのレート120 Hz、振幅4 V）にしたがって確定される。

【0069】

5.1.2.本発明の装置の制御機構又はこの装置の刺激の間の制御：

5.1.2.1.刺激周期Tの適合：

フィードバック信号が、目的領域又はこの目的領域に密接してつながっている領域内で測定される。例えばパーキンソン病の場合、刺激電極による測定の代わりに、その後につながっている領域、例えば一次運動野内の活動を皮質電極によって測定してもよい。支配的な平均周波数が、以下で説明する長さの時間窓内で算定される。これに対して、異なるアルゴリズムが使用され得る。例えば周波数が、瞬間の周期の逆数として算定され得る。この場合、瞬間の周期は、フィードバック信号の後続する2つの最大の時間差によって与えられている。病気に固有の活動だけが、センサ3によって測定されない場合、この種類の周波数評価に対して、最初に病気に固有の活動が、病気に固有の周波数範囲の帯域通過濾波によって抽出される必要がある。この代わりに例えば、周波数が、第4.3節中で説明した周波数評価装置によって算定されてもよい。刺激周期Tは、平均周波数の逆数として確定される。この周波数評価に対して使用される無限に大きくてもよい時間窓は、例えば10000周期、特に1000周期、好ましくは100周期の長さを有するものの、そ

の他の任意の値でもよい。

【0070】

5.1.2.2. 必要に応じた制御：

5.1.2.2.1. 必要に応じたタイミング：

フィードバック信号の閾値を超えた場合、それぞれのその都度の刺激が、特に同じ刺激によって実施される。このため、本発明の装置は、閾値の認識後に少なくとも1つの刺激信号を電極2に出力する制御部を有する。希望する効果が得られない場合、すなわち目的群が、十分な程度に非同期にされず、その結果フィードバック信号が閾値の下にシフトしない場合、刺激の強度が、安全性の理由から所定の最大値、例えば5Vまで緩やかに（例えば、50周期当たり0.5Vのステップで）上昇される。このため、本発明の装置は、フィードバック信号の変化を認識し、フィードバック信号の変化の発生時に刺激信号を上値に合わせる制御部を有する。約20回の刺激の後に、この装置は、刺激の効果が消失するまで閾値を上方に緩やかに（例えば、200周期当たり0.5Vのステップで）調整することを開始できる。この場合、刺激の効果は、第4.5節中で説明したように算出される。この場合、制御部は、この制御部がフィードバック信号の変化及び刺激の効果を認識するようにプログラミングされている。

【0071】

5.1.2.2.2. 必要に応じて制御される刺激強度：

5.1.2.2.2.1. 迅速な制御：

単一刺激間の期間は、刺激周期Tのほぼ整数倍である。すなわち、時間的に連続する刺激の開始間又は好ましくは終了間の期間が、

$$t_{j+1} - t_j = N_j T .$$

式 1

によって与えられている。この場合、 $t_j$  は、 $j$  番目の刺激の開始又は好ましくは終了の時点である。Tは、刺激周期である。 $N_j$  は、整数である。 $t_{j+1} - t_j$  によって与えられる期間は、式1中に定義されているように厳格にTの整数倍に一致する必要はなくて、

$$t_{j+1} - t_j = N_j T + \tau_j$$

式 2

にしたがって与えてもよい。この場合、 $\tau_j$  は、刺激周期Tに比べて可能な限り小さい。それ故に本発明の装置は、一実施形では特に刺激周期Tのほぼ整数倍である期間内に刺激を電極2に対して出力する制御部を有する。この場合、原理的には時間間隔の考えられる全ての変動が可能であるが、これらの刺激のほぼ厳格な周期的な印加が好ましい。すなわち、 $N_1, N_2, N_3$  等によって与えられる数列である一定の数列、すなわち  $N_j = N$ ,  $j = 1, 2, 3$ , 等が好ましい。しかしこの  $N_1, N_2, N_3$  等によって与えられる数列は、一定の数列からずれてもよい。例えば  $N_1, N_2, N_3$  等によって与えられる数列は、周期的に、ほぼ周期的に、無秩序に又は推計学的に（ランダムに）してもよい。

【0072】

単一刺激の強度は、本発明の制御部によって、例えば以下の方法でフィードバック信号の病的な特徴の調子に適合される：

フィードバック信号の病的な特徴の調子が、刺激の印加前の時間窓内で第4.4節のように評価される。これに対して、病気に固有の周波数範囲内の振動する活動の例えば振幅が、刺激印加前の時間窓内の適切に帯域通過濾波されたフィードバック信号の値を平均することによって算定される。使用された刺激の強度は、第4.4.節中に記されている病的な特徴の調子によって算定される。病的な特徴が強く現われる程、印加される刺激はより強くなる。それ故に本発明の制御部は、この制御部が増大するフィードバック信号によって電極2、すなわちエネルギー入力部に対する刺激信号の強度を上げるようにプログラ

ミングされている。特徴の調子と刺激強度との間の関係は、最も簡単な場合は線形になり得るものの、より複雑に構成され得る、例えば非線形になり得る。

【0073】

刺激強度は、高周波パルス列若しくは低周波パルス列内の単一パルスの数又は単一パルスの振幅又は単一パルスの期間のような異なる刺激パラメータを変えることによって変更され得る。好ましくは、高周波パルス列内の単一パルスの数が変更される。

【0074】

高周波パルス列内の単一パルスの数は、 $M_j^{(k)}$  として示される。この高周波パルス列は、 $j$  番目の全体刺激の範囲内の  $k$  番目の電極 2 によって印加される。この数  $M_j^{(k)}$  は、個々の電極 2 に対して別々に適合され得る。しかし好ましくは、全ての電極に対して同様に適合される。すなわち、 $M_j^{(k)} = M_j^{(1)}$ ,  $k, 1 = 1, 2, 3, \dots, N$ 。この場合、 $N$  は、電極 2 の数である。この場合、高周波パルス列の単一パルスの数は、 $M_j = M_j^{(k)}$ ,  $k = 1, 2, 3, \dots, N$  によって示される。それ故に本発明の装置は、この装置が刺激強度を説明した方法で変更できるようにプログラミングされている。第 4.4 節中で説明したように、病的な特徴の調子が、例えば病気に固有の周波数範囲内の振動する活動の振幅によって算定される。このため、病気に固有の周波数範囲内で帯域通過濾波された信号の値が、例えば  $j$  番目の刺激の印加前の時間窓内で平均される。こうして算定された値は、 $A_j$  と呼ばれる。

【0075】

高周波パルス列  $M_j$  内の単一パルスの数と振幅  $A_j$  との関係は、例えば

【0076】

【数 1】

$$M_j = A_j \frac{M^{\max}}{A^{\max}} + M^{\min}$$

Formel 3

【0077】

によって与えら得る。この場合、 $M^{\min}$  は、高周波パルス列内の単一パルスの最少数である。除算  $M^{\max} / A^{\max}$  は、 $M^{\min}$  と並んで設定すべき第 2 パラメータである。 $M^{\max}$  も  $A^{\max}$  も、当業者に既知の経験値である。除算  $M^{\max} / A^{\max} = C$  が、ここから得られる。迅速な制御が、この式 3 によって決定される。この制御の場合、刺激強度、この場合は高周波パルス列  $M_j$  の単一パルスの数が、各刺激に対して振幅  $A_j$  の実際の値に適合される。

【0078】

5.1.2.2.2.2. 緩やかな制御

上述したパラメータ  $M^{\min}$  及び  $C$  は、手動で設定してもよいし又は本発明の装置によって緩やかな制御の範囲内で調整してもよい。

【0079】

この緩やかな制御は、特にフィードバック信号の 10 ~ 100 の周期に相当する時間目盛上で実施できる。この場合、 $C$  も  $M^{\min}$  も、組み合わせてかつ別々に昇順にかつ降順に変更され得る。この制御の目的は、緩やかな制御の時間窓内の病的な特徴の調子を十分に抑制することである。病的な特徴の十分な抑制は、第 4.5 節で説明した閾値と解される。好ましくは、パラメータ  $M^{\min}$  だけが制御される。

【0080】

5.2. 非同期にすべきニューロン群内にない少なくとも 1 つの電極 2 :

第 3.3 節中で説明したように、少なくとも 1 つの電極 2 が、非同期にすべきニューロン群内に存在しない。非同期にすべきニューロン群内にない電極 2 の場合、非同期にすべきニューロン群が、第 3.3 節中で説明したように間接刺激によって影響される。間接刺激の場合、刺激されるニューロン群と非同期にすべきニューロン群との間の伝達時間がそれぞれ異なる大きさになり得るので、最初にそれぞれの伝達時間が、非同期刺激の実施前に測定される。このため、それぞれの刺激電極 2 によって刺激され、刺激応答が、非同期

にすべきニューロン群内に設置された電極（センサ3）によって測定される。このことは、間接刺激される全ての刺激電極2で別々にn回実施される。この場合、nは、一般に例えば200までの小さい整数である。これから、平均された伝達時間が、特に以下の方法で評価される：

j番目の電極2による刺激印加の開始と刺激応答の最初の最大又は刺激応答の値 $\tau_j^{(k)}$ との間の期間が、個々の刺激印加に対して算定される。 $\tau_j^{(k)}$ の場合、インデックスjは、j番目の電極2を示す一方で、インデックスkは、k番目に印加された刺激を示す。ここから、各刺激電極2に対してこの刺激電極2によって間接的に刺激された場合、刺激の開始と刺激応答との間の平均期間が、以下の式4にしたがって別々に算定される：

【0081】  
【数2】

$$\bar{\tau}_j = \frac{1}{L_j} \sum_{k=1}^{L_j} \tau_j^{(k)} .$$

Formel 4

【0082】

この場合、 $L_j$ は、j番目の刺激電極2によって印加された刺激の数である。しかし $L_j$ は、間接的に刺激する全ての刺激電極2に対して同じにする必要はない。

【0083】

非同期にする刺激に対しては、こうして算定された伝達時間 $\tau_j$ の平均は、以下の方法で考慮される：

非同期にすべきニューロン群の直接刺激時に、1つの刺激が、j番目の刺激電極2によって時間tに対して印加された場合、間接刺激時に、この刺激が、j番目の刺激電極2によって時間t - ( $\tau_j$ の平均)に対して出力される。

【0084】

刺激の開始に対する刺激パラメータの算定及び刺激の間の制御メカニズムは、伝達時間である $\tau_j$ の平均の上述した考慮下で第5.1.1節及び5.1.2節中で説明したのと全く同様に実施される。

【0085】

5.3 閾値の算定：

第4.5節中で説明した閾値のパラメータは、第4.3節中で説明した必要に応じて制御されるタイミングに対して選択される必要がある。必要に応じて制御されるタイミングの好適な実施形では、閾値は、手術中に又は特に手術後の一日目内にセンサ3によってフィードバック信号を測定し、病気に固有の特徴の調子を算定し、そして症状、例えば震えの強さの調子と比較することによって算定される。好適な実施形では、閾値の選択は、ほぼ規則的な間隔で、例えば半年の検査の範囲内で検査される。

【0086】

必要に応じて制御されるタイミングの幾つかの好適な実施形では、代表値、例えば複数の患者で測定される閾値の集団の平均値が、閾値としてとられる。

【0087】

5.4. 利点：

本発明にしたがって実施される較正は、ドイツ連邦共和国特許出願10211766.7号明細書中に記されている較正に比べて速く、ほとんど障害がなくかつコストがかからない。直接刺激時に、検査刺激なしに刺激動作によって開始できるので、この較正は明らかにより速い。この場合、パラメータが、刺激動作の進行中に第5.1.2節中のように最適にされる。必要に応じて制御される刺激強度と非同期にすべきニューロン群の直接刺激とによる繰り返される刺激の場合、較正が不要である。これに対してドイツ連邦共和国特許出願10211766.7号明細書中に記されている方法の場合は、刺激パラメータがシステム的に変更される連続する検査刺激を実施する必要がある。これに対して、上

述した間接刺激に対する伝達時間に対しては、2分未満を必要とする。したがって、本発明によれば、この説明した較正の場合、少なくとも30分が節約される。本発明の方法は、迅速に実施可能な較正に基づいて既に手術中に使用され得る。これによって、深層電極2の設置が最適になる。こうして、症状、例えば震戦の調子に対する作用を、設置の特性に関するパラメータとして直接使用することが可能である。

【0088】

本発明の較正の範囲内で使用される周波数評価装置及び伝達時間評価装置は、例えば帯域通過フィルタの限界及び特性のようなパラメータに決定的に左右されないので、この本発明の較正は、ドイツ連邦共和国特許出願10211766.7号明細書中に記されている較正に比べてほとんど妨害されない。これに対してドイツ連邦共和国特許出願10211766.7号明細書中に記されている方法の較正は、使用される帯域通過フィルタのパラメータに決定的に左右される。

【0089】

さらに本発明の較正に使用される周波数評価装置及び伝達時間評価装置は、明らかにより簡単なアルゴリズムで実現可能である。これに応じて、これらのアルゴリズムのソフトウェアの実現又はハードウェアの実現コストは、明らかに僅かである。

【0090】

必要に応じて制御される刺激強度による繰り返される印加の実施形の場合、閾値を検出する必要がないので、この実施形は特に好ましい。これに対して必要に応じて制御されるタイミングの実施形の場合及びドイツ連邦共和国特許出願10211766.7号明細書の場合、閾値の検出が必要である。

【0091】

例：

例えば4つの場所で刺激される場合、例えば以下の刺激が、4つの電極によって出力される：

1. 同じ高周波パルス列が、各電極によって印加される。この場合、図5 a - d中に示したように、これらのパルス列はそれぞれ、 $T/4$ だけ時間的にずれている。この場合、 $T$ は、非同期にすべき律動の平均周期である。
2. 図4 a - d中に示されているように、同じ長さであるが異なる極性の高周波パルス列が、電極1及び2によって印加される。同様に、同じ高周波パルス列が、電極3及び4によって印加される。すなわち、同じ高周波パルス列がそれぞれ、電極1及び3又は2及び4に対して使用される。電極3及び4の高周波パルス列は、電極3及び4の高周波パルス列より $T/4$ だけ時間的にずれて（すなわち、遅れて）印加される。

【0092】

高周波パルス列の代わりに、（非同期にすべきニューロン群の周波数の範囲内の周波数を有する）単一パルス又は低周波パルス列を使用してもよい。

【0093】

例えば2つの異なる制御メカニズムがある。必要に応じて制御され同時にエネルギーを節約しかつ弱い（副作用を回避する）刺激が、これらの制御メカニズムによって可能になる：

1. 全体刺激の印加の必要に応じて制御されるタイミング（すなわち、必要に応じて制御される時点の選択）（図2）：神経細胞群の同期が、閾値を超えると常に、その次の全体刺激が、全ての電極によって出力される。この実施形は、特に抑制すべき律動の周波数が非常に大きく変動しない時に利用され得る。
2. 必要に応じて制御される高周波パルス列の長さによって繰り返される刺激（図3）：調整された刺激による周期的な刺激が、全ての電極によって実施される。この場合、刺激の強度、すなわち高周波パルス列の特に長さが、ニューロン群の同期の強さに適合される：同期が強い程、調整される刺激がより強い。この実施形の場合、単一刺激間の時間遅延として、 $T/4$ の代わりに、特に  $T/4$  が選択できる。この場合、 $T$ は、刺激なしの律動の周期である。  $T/4$  は、刺激によって律動に強制される周期である。換言すれば、  $T/4$  は、周

波数である。単一刺激が、この周波数で印加される。これによって、唯一の重要な刺激パラメータをシステムに強制する：この経費のかかる較正の代わりに、刺激によって算定することが適する。さらに必要に応じて制御される刺激のこの形態の場合、該当する領域内のニューロンが、周期的に発火又はパースト（一群の活動ポテンシャルの律動的生産）する（病的な）傾向を有するという状況が利用される。したがって、同調化を容易に得ることができる。すなわち、副ニューロン群内で周期的な律動を安定化することが簡単である。この理由から、この形態の刺激は、必要に応じて制御されるタイミングに比べて約1.5倍少ない電力で済む。

【0094】

両制御方法（必要に応じて制御されるタイミング及び必要に応じて制御される強度）の場合、特に唯一の重要な刺激パラメータである単一刺激間の時間遅延を目的領域内の神経細胞群又はこれに密接につながっているその他の神経細胞群の周波数を測定することによって適合できる。この場合でも、電極2（必要に応じて制御される強度）には、その非同期作用が、周波数評価又は周波数の突然の変動時のより小さい誤差に比べて安定であるという利点がある。

【0095】

より強い周波数変動時 - 特に方法2（必要に応じて制御される強度）で - の時間のかかる較正の不足及び作用の安定性は、重要な結論を有する：

1. 刺激結果が、既に手術中に深層電極の挿入時に即座に検査することができる。これによって、適切な目的地点の発見が明らかに改良され得る。従来必要に応じて制御される方法に対しては、1つの電極当たり30分以上持続する較正を必要とする。このことは、手術中は実施不可能であり、（麻酔をかけない）患者に要求不可能である。

2. この新しい刺激方法は、神経医学的又は精神病的な病気でも使用することができる。これらの病気の場合、病的な律動が、大きく変動する周波数を有する。特にこの新しい方法によって、断続的な（すなわち、短期間に発生する）律動も非同期にすることができる。したがってこれらの新しい刺激方法は、様々な病気で使用できる、特に癲癇でも使用できる。

【0096】

本発明の装置によれば、以下の病気又は症状が、この新しい刺激方法で適切な脳領域の非同期によって治療され得る。

【0097】

病的なニューロンの同期が、病気に固有の症状に対して重要な役割をする全ての神経医学的又は精神病的な病気の場合、例えば：パーキンソン病、疾患性の震戦、失調症、強迫観念症、多発性硬化症時の振戦、発作の結果の振戦等、例えば視床及び/又は中枢神経の領域内の腫瘍状の組織の損傷、舞蹈病アテトーゼ及び癲癇。この場合、このリストは限定すべきでない。

【0098】

現在使用される高周波持続刺激の標準的な方法の場合、以下の目的領域が例示的に使用される：

細胞核のパーキンソン病の場合、例えば、視床のパーキンソン病の場合、例えば細胞核の腹部の視床。視床の疾患性の震戦の場合、例えば、細胞核の腹部の視床。

【0099】

失調症及び舞蹈病アテトーゼの場合、頭の神経中枢。細胞核の副視床部の癲癇の場合、小脳、視床中枢、例えば腹部の視床又は尾状核。

【0100】

強迫神経症の場合、細胞核の内包又は細胞核の側坐（*accumbens*）。

【0101】

本発明の装置の場合、例えばそれぞれの病気に対して上述した目的領域が選択され得る。本発明の装置の場合、較正が不要であるか又は較正が非常に迅速に実施され得るので、電極の埋め込みの範囲内で代替の目的領域を検査することが可能である。これらの代わ

りの目的領域の場合、本発明の装置の非同期作用をより良好に広げることができる。

【0102】

本発明は、同様に本発明の装置の与えられている機能を制御する制御部及びこの装置の使用並びにパーキンソン病，疾患性の震戦，失調症，強迫観念症，多発性硬化症時の振戦，発作の結果の振戦等、例えば視床及び／又は中枢神経の領域内の腫瘍状の組織の損傷，舞蹈病アテトーゼ及び癲癇である病気を治療する制御部を有する。

【0103】

本発明の装置は、上位した神経医学的な病気及び精神病的な病気の持続する治療するための埋め込み及び手術中の目的地点の診断、すなわち電極の埋め込みに対して最適な目的地点の手術中の発見に対して使用され得る。

【図面の簡単な説明】

【0104】

【図1】本発明の装置を示す。

【図2a】必要に応じて制御されるタイミングの間にセンサ3によって測定される局所の場ポテンシャルの振幅のタイムチャートである。

【図2b】必要に応じて制御されるタイミングの間のセンサ3によって測定される神経細胞の放電パターンのタイムチャートである。

【図3a】必要に応じて制御される刺激強度による繰り返される印加の間のセンサ3によって測定される局所の場ポテンシャルの振幅のタイムチャートを示す。

【図3b】必要に応じて制御される刺激強度による繰り返される印加の間のセンサ3によって測定される神経細胞の放電パターンのタイムチャートを示す。

【図4】4つの電極による刺激印加の例を示す。

【図5】4つの電極による同一の高周波パルス列の時間をずらした印加の例を示す。

【符号の説明】

【0105】

- 1 絶縁増幅器
- 2 電極
- 3 センサ
- 4 装置、制御部
- 5 光学センサ
- 6 光ファイバ
- 7 光学受信器
- 8 刺激装置
- 9 リレー
- 10 導線
- 11 遠隔送信器
- 12 遠隔受信器
- 13 手段