

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6366939号
(P6366939)

(45) 発行日 平成30年8月1日 (2018. 8. 1)

(24) 登録日 平成30年7月13日 (2018. 7. 13)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 B 5/0476 (2006.01)

A 6 1 B 5/04 3 2 O N

請求項の数 46 (全 57 頁)

(21) 出願番号	特願2013-544811 (P2013-544811)	(73) 特許権者	510025832
(86) (22) 出願日	平成23年12月16日 (2011. 12. 16)		サイオン・ニューロスティム, リミテッド
(65) 公表番号	特表2014-507964 (P2014-507964A)		・ライアビリティ・カンパニー
(43) 公表日	平成26年4月3日 (2014. 4. 3)		アメリカ合衆国ノースカロライナ州276
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/065396		13-6606, ローリー, コーン・メイ
(87) 国際公開番号	W02012/083126		ナー・レイン 3105
(87) 国際公開日	平成24年6月21日 (2012. 6. 21)	(74) 代理人	100099623
審査請求日	平成26年12月5日 (2014. 12. 5)		弁理士 奥山 尚一
(31) 優先権主張番号	12/970, 312	(74) 代理人	100096769
(32) 優先日	平成22年12月16日 (2010. 12. 16)		弁理士 有原 幸一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100107319
(31) 優先権主張番号	12/970, 347		弁理士 松島 鉄男
(32) 優先日	平成22年12月16日 (2010. 12. 16)	(74) 代理人	100125380
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 中村 綾子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 両側カロリック前庭刺激のための装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被検者の外耳道にカロリック刺激を適用する耳内刺激装置であって、

(a) 前記被検者の外耳道に挿入可能であるように構成された第1のイヤピース及び第2のイヤピースと、

(b) 前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースのそれぞれに熱的に結合された少なくとも第1の熱電デバイス及び第2の熱電デバイスと、

(c) 前記第1の熱電デバイスに前記第1のイヤピースとは反対側で熱的に結合された第1のヒートシンク、及び前記第2の熱電デバイスに前記第2のイヤピースとは反対側で熱的に結合された第2のヒートシンクと、

(d) 前記第1の熱電デバイス及び前記第2の熱電デバイスと通信する波形発生器を有するコントローラであって、前記波形発生器は、前記第1の熱電デバイスへの第1のカロリック出力を制御する第1の制御信号及び前記第2の熱電デバイスへの第2のカロリック出力を制御する第2の制御信号を生成するように構成される、コントローラと、

を備え、

前記第1の制御信号及び前記第2の制御信号は、前記第1のカロリック出力及び前記第2のカロリック出力が、連続的に時間変動性の熱波形かつ能動制御式波形であるように構成され、

該能動制御式波形は、前記イヤピースから送出される熱刺激のドリフトが最小となるように、該イヤピースの温度センサからの能動フィードバックに応答して、前記コントローラ

ラにより繰返し調整される波形刺激を指し、

前記第1のカロリック出力及び前記第2のカロリック出力からの前記カロリック刺激は、少なくとも5分の間、前庭位相性発火レートを変更するのに十分な前庭刺激を生成し、それにより、少なくとも5分の期間にわたって眼振を誘発する、
耳内刺激装置。

【請求項2】

前記第1の制御信号は、前記第2の制御信号と異なる、請求項1に記載の耳内刺激装置。

【請求項3】

前記第1の制御信号は、前記第2の制御信号と位相がずれている、請求項1又は2に記載の耳内刺激装置。

10

【請求項4】

前記第1の制御信号の傾きが増加しているとき、前記第2の制御信号の傾きが減少し、前記第1の制御信号の傾きが減少しているとき、前記第2の制御信号の傾きが増加する、請求項1～3のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項5】

前記第1のイヤピースと前記第2のイヤピースとの間に電気接続を更に備え、前記コントローラは、前記第1のイヤピースと前記第2のイヤピースとの間のインピーダンス値を測定するように構成されたインピーダンスモニタを備える、請求項1～4のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

20

【請求項6】

前記インピーダンスモニタは、前記インピーダンス値に応答して前記第1のイヤピースと前記第2のイヤピースとの熱接触の推定値を生成する、請求項5に記載の耳内刺激装置。

【請求項7】

前記インピーダンスモニタは、前記インピーダンス値が開回路を示すとき、前記第1のイヤピースと前記第2のイヤピースとの不十分な熱接触を推定する、請求項5又は6に記載の耳内刺激装置。

【請求項8】

前記インピーダンスモニタは、前記第1の制御信号及び前記第2の制御信号の適用中に前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースが前記被検者の外耳道内の所定の位置にあるかどうかを判定し、それにより、処置プロトコルに関する患者コンプライアンスを判定するように構成される、請求項5又は6に記載の耳内刺激装置。

30

【請求項9】

前記波形発生器は、熱接触の推定値の減少に応答して前記第1のカロリック出力及び前記第2のカロリック出力の少なくとも一方の振幅を増加させるように構成される、請求項5又は6に記載の耳内刺激装置。

【請求項10】

前記第1のヒートシンク及び前記第2のヒートシンクはそれぞれ、前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースのそれぞれの外側に配置された外側部分と、イヤピース内部キャビティのそれぞれの内部に配置された内側部分とを備える、請求項1～9のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

40

【請求項11】

前記第1のヒートシンク外側部分及び前記第2のヒートシンク外側部分は複数のフィンを備える、請求項1～10のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項12】

前記第1のヒートシンク及び前記第2のヒートシンクは、アルミニウムを含み、30グラム～70グラムの重量を有する、請求項1～11のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項13】

50

前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースは、硬質の熱伝導性材料から形成される、請求項1～12のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項14】

前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースは、アルミニウムを含む、請求項1～13のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項15】

前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースは、9グラム以下の重さがある、請求項1～14のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項16】

前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースは、4グラム以下の重さがある、請求項1～14のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項17】

前記第1の熱電デバイス及び前記第2の熱電デバイスのそれぞれは、第1の複数の熱電デバイス及び第2の複数の熱電デバイスを備える、請求項1～16のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項18】

前記第1の複数の熱電デバイスは、互いに熱的に結合され、前記第2の複数の熱電デバイスは、互いに熱的に結合される、請求項17に記載の耳内刺激装置。

【請求項19】

前記第1の熱電デバイス及び前記第2の熱電デバイスは、薄膜熱電デバイスを備える、請求項1～18のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項20】

前記第1のイヤピースを前記被検者の右外耳道内に配置するように、また、前記第2のイヤピースを前記被検者の左外耳道内に配置するように構成されたヘッドピースを更に備える、請求項1～19のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項21】

前記第1の制御信号及び前記第2の制御信号は、前記第1のカロリック出力及び前記第2のカロリック出力が、少なくとも1つの時間変動性熱波形期間及び少なくとも1つの停滞期間を含むように構成される、請求項1～20のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項22】

前記第1のカロリック出力は前記被検者の外耳道の一方を冷却し、前記第2のカロリック出力は前記被検者の外耳道のもう一方を加熱する、請求項1～21のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項23】

前記第1のカロリック出力及び前記第2のカロリック出力は、少なくとも5分の間、前記被検者の前庭刺激を維持するように構成される、請求項1～22のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項24】

前記眼振は、ビデオ眼振記録法及び／又は電気眼振記録法を使用して検出されるのに十分である、請求項23に記載の耳内刺激装置。

【請求項25】

前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピース、前記第1のヒートシンク及び前記第2のヒートシンク、並びに前記第1の熱電デバイス及び前記第2の熱電デバイスは、前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースが、前記第1の熱電デバイス及び前記第2の熱電デバイスのそれぞれによって15℃/分以上のレートで冷却され、前記第1の熱電デバイス及び前記第2の熱電デバイスのそれぞれによって20℃/分以上のレートで加熱されるように構成される、請求項1～24のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項26】

前記第1のヒートシンク及び前記第2のヒートシンクのそれぞれに、それぞれ結合されているとともに、前記第1のヒートシンク及び前記第2のヒートシンクそれぞれからの熱

10

20

30

40

50

放散を増加させるように構成された、少なくとも1つのファンを更に備える、請求項1～25のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項27】

前記少なくとも1つのファンは、少なくとも2つのファンを含む、請求項26に記載の耳内刺激装置。

【請求項28】

前記少なくとも1つのファンは、前記ヒートシンクに向かう方向に空気を送るように構成される、請求項26に記載の耳内刺激装置。

【請求項29】

前記第1のイヤピースと前記第2のイヤピースとの間のインピーダンス値が実質的に一定であるように、前記外耳道内に前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースを固定するように構成された固定部材を更に備える、請求項1～28のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

10

【請求項30】

前記固定部材は、少なくとも1つの調整可能なブラダを有する第1の耳格納部を備え、該ブラダは、サイズが増加して、それにより、前記外耳道内で前記第1のイヤピースからの圧力を減少させるように、また、サイズが減少して、それにより、前記外耳道内で前記第1のイヤピースからの圧力を増加させるように構成される、請求項29に記載の耳内刺激装置。

【請求項31】

20

前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースは、前記外耳道に挿入されるように構成された遠位端と、前記第1の熱電デバイス及び前記第2の熱電デバイスのそれぞれに接続された近位端とを更に備え、前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースは、該第1のイヤピース及び該第2のイヤピースの前記近位端上に絶縁性部材を更に備える、請求項1に記載の耳内刺激装置。

【請求項32】

前記絶縁性部材は、シリコンを含み、耳甲介内に配置するために構成される、請求項31に記載の耳内刺激装置。

【請求項33】

前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースは、圧力逃がしチャンネルを含み、該圧力逃がしチャンネルは、前記外耳道への前記イヤピースの挿入中に該圧力逃がしチャンネルを通過して流体が流れて、それにより、イヤピース挿入中に前記被検者の外耳道内の圧力を逃がすようにサイズ調整及び構成される、請求項1～32のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

30

【請求項34】

前記第1のイヤピースに結合された第1の温度センサ及び前記第2のイヤピースに結合された第2の温度センサを更に備える、請求項1～33のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項35】

前記コントローラは、前記第1の温度センサ及び前記第2の温度センサと通信し、該第1の温度センサ及び該第2の温度センサから温度情報を受信するように構成され、前記コントローラは、前記温度情報が、予め規定された温度範囲を上回るか又は下回る温度を示す場合に前記波形発生器の動作を止めるように構成される、請求項34に記載の耳内刺激装置。

40

【請求項36】

前記第1のヒートシンクに結合された第1の温度センサ及び前記第2のヒートシンクに結合された第2の温度センサを更に備える、請求項1～35のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項37】

前記コントローラは、前記第1の温度センサ及び前記第2の温度センサと通信し、該第

50

1の温度センサ及び該第2の温度センサから温度情報を受信するように構成され、前記コントローラは、前記温度情報が、予め規定された温度範囲を上回るか又は下回る温度を示す場合に前記波形発生器の動作を止めるように構成される、請求項36に記載の耳内刺激装置。

【請求項38】

前記コントローラは、前記温度情報を記憶し、該温度情報を解析して、前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースが、使用中に、前記被検者の外耳道に熱接触状態にある可能性を判定するように構成される、請求項37に記載の耳内刺激装置。

【請求項39】

前記コントローラは、前記波形発生器によって前記第1の熱電デバイス及び／又は前記第2の熱電デバイスに送出される電圧を検出する電圧モニタを備え、前記コントローラは、前記電圧が予め規定された電圧閾値より大きい場合に前記波形発生器の動作を止めるように構成される、請求項1～38のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項40】

更に、前記コントローラと前記第1の熱電デバイス及び前記第2の熱電デバイスとの間に有線接続を備え、該有線接続は、前記第1の制御信号及び前記第2の制御信号を前記第1の熱電デバイス及び前記第2の熱電デバイスに送出するように構成される、請求項1～39のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項41】

前記第1のヒートシンクに結合された第1の温度センサ及び前記第2のヒートシンクに結合された第2の温度センサを更に備える、請求項40に記載の耳内刺激装置。

【請求項42】

前記第1の温度センサ及び前記第2の温度センサは、温度情報を無線で送信するように構成される、請求項41に記載の耳内刺激装置。

【請求項43】

前記第1の温度センサ及び前記第2の温度センサは、温度情報を前記コントローラに無線で送信するように構成される、請求項42に記載の耳内刺激装置。

【請求項44】

前記第1の温度センサ及び前記第2の温度センサは、温度情報を外部デバイスに無線で送信するように構成される、請求項42に記載の耳内刺激装置。

【請求項45】

前記第1のカロリック出力及び前記第2のカロリック出力は能動制御式波形である、請求項1～44のいずれか1項に記載の耳内刺激装置。

【請求項46】

前記第1のカロリック出力及び前記第2のカロリック出力の波形は、以下のパラメータ、すなわち、温度振幅、周波数、時間変動性周波数、前記第1のカロリック出力の波形と前記第2のカロリック出力の波形との間の位相関係、及び前記第1のカロリック出力の波形及び前記第2のカロリック出力の波形の温度、周波数及び／又は位相の確率的及び／又は構造化ノイズ変調、のうちの1つ又は複数に基づいて独立に制御される、請求項45に記載の耳内刺激装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カロリック前庭刺激（caloric vestibular stimulation：熱的前庭刺激）に関し、特に、両側カロリック前庭刺激に関する。

【0002】

本出願は、2010年12月17日に出願された米国仮特許出願第61／424,474号（代理人整理番号9767-35PR）、2011年6月17日に出願された米国仮特許出願第61／498,131号（代理人整理番号9767-35PR2）、2011年6月16日に出願された米国仮特許出願第61／497,761号（代理人整理番号9

10

20

30

40

50

767-37PR)、2010年12月17日に出願された米国仮特許出願第61/424, 132号(代理人整理番号9767-38PR)、2011年6月17日に出願された米国仮特許出願第61/498, 096号(代理人整理番号9797-38PR2)、2010年12月17日に出願された米国仮特許出願第61/424, 326号(代理人整理番号9767-39PR)、2011年6月17日に出願された米国仮特許出願第61/498, 080号(代理人整理番号9767-39PR2)、2011年6月20日に出願された米国仮特許出願第61/498, 911号(代理人整理番号9767-44PR)、及び2011年6月20日に出願された米国仮特許出願第61/498, 943号(代理人整理番号9767-45PR); 2010年12月16日に出願された米国特許出願第12/970, 312号(代理人整理番号9767-3)及び2010年12月16日に出願された米国特許出願第12/970, 347号(代理人整理番号9767-32)、2010年12月16日に出願されたPCT出願第PCT/US2010/060764号(代理人整理番号9767-3WO)及び2010年12月16日に出願されたPCT出願第PCT/US2010/060771号(代理人整理番号9767-32WO)に対する優先権を主張し、それぞれの開示は、その全体を引用することにより本明細書の一部をなすものとする。

10

【背景技術】

【0003】

カロリック前庭刺激(「CVS」)は、前庭系の機能を試験する診断プロシージャとして古くから知られている。通常の病院内において、急性脳損傷又は慢性脳損傷を患っている間の意識のレベルを評価するために、水カロリックテストが使用される。脳損傷は、頭部外傷、又は脳卒中のような中枢神経系の事象に起因する場合がある。他の脳損傷は、代謝異常(例えば、腎臓疾患、糖尿病)、発作、又は毒性レベルの規制物質若しくはアルコールの存在下で起こる。

20

【0004】

Fischell等が付与された特許文献1は、磁氣的、電氣的、可聴的、触覚的、又はカロリック刺激(caloric stimulation: 熱的刺激)を提供するように適合されている、外耳道内の刺激器を論じている。Fischellは、外耳道の比較的ゆっくりした熱変化をもたらすことができる外耳道センサ/刺激器システム上のリング状カロリック変換器ストリップを提案している。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許出願公開第2003/0195588号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

したがって、比較的速い温度変化が可能である個人の神経系及び/又は前庭系に刺激を送出するのに有用な装置及び関連方法が、種々の医療状態を診断及び/又は処置する際に有用である生理的応答を最大限に利用することがおそらく有益である。

40

【課題を解決するための手段】

【0007】

幾つかの実施の形態では、被検者の外耳道にカロリック刺激を適用する(administering)ための耳内刺激装置が、

(a) 前記被検者の前記外耳道に挿入可能であるように構成された第1のイヤピース(earpieces)及び第2のイヤピースと、

(b) 前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースのそれぞれに熱的に結合された少なくとも第1の熱電デバイス(thermoelectric devices)及び第2の熱電デバイスと、

(c) 前記第1のイヤピースと反対側の前記第1の熱電デバイスに熱的に結合された第1のヒートシンク及び前記第2のイヤピースと反対側の前記第2の熱電デバイスに熱的に

50

結合された第2のヒートシンクと、

(d) 前記第1の熱電デバイス及び前記第2の熱電デバイスと通信状態にある波形発生器を備えるコントローラと、を備え、前記波形発生器は、前記第1の熱電デバイスへの第1のカロリック出力(caloric output: 熱出力)を制御する第1の制御信号及び前記第2のカロリックデバイスへの第2のカロリック出力を制御する第2の制御信号を生成するように構成される。

【0008】

幾つかの実施の形態では、前記第1の制御信号は、前記第2の制御信号と異なる。

【0009】

幾つかの実施の形態では、前記第1の制御信号は、前記第2の制御信号と位相がずれている。前記第1の制御信号の傾きが増加しているとき、前記第2の制御信号の傾きが減少し、前記第1の制御信号の傾きが減少しているとき、前記第2の制御信号の傾きが増加する。

10

【0010】

幾つかの実施の形態では、耳内刺激装置は、前記第1のイヤピースと前記第2のイヤピースとの間に電気接続を更に備え、前記コントローラは、前記第1のイヤピースと前記第2のイヤピースとの間のインピーダンス値を測定するように構成されたインピーダンスモニタを備える。前記インピーダンスモニタは、前記インピーダンス値に応答して前記第1のイヤピースと前記第2のイヤピースとの熱接触の推定値を生成することができる。前記インピーダンスモニタは、前記インピーダンス値が開回路を示すとき、前記第1のイヤピースと前記第2のイヤピースとの不十分な熱接触を推定することができる。前記インピーダンスモニタは、前記第1の制御信号及び前記第2の制御信号の適用中に前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースが前記被検者の外耳道内の所定の位置にあるかどうかを判定し、それにより、処置プロトコルに関する患者コンプライアンスを判定するように構成される。

20

【0011】

幾つかの実施の形態では、前記第1のヒートシンク及び前記第2のヒートシンクはそれぞれ、前記第1のイヤピース及び第2のイヤピースのそれぞれの外側に配置された外側部分並びにイヤピース内部キャビティのそれぞれの内部に配置された内側部分を備える。前記第1のヒートシンク外側部分及び前記第2のヒートシンク外側部分は複数のフィンを備えることができる。

30

【0012】

幾つかの実施の形態では、前記第1のヒートシンク及び前記第2のヒートシンクは、アルミニウムを含み、約30グラム〜約70グラムの重量を有する。

【0013】

幾つかの実施の形態では、前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースは、硬質の熱伝導性材料から形成される。

【0014】

幾つかの実施の形態では、前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースは、アルミニウムを含む。

40

【0015】

幾つかの実施の形態では、前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースは、約9グラム以下又は約4グラム以下の重さがある。

【0016】

幾つかの実施の形態では、前記第1の熱電デバイス及び前記第2の熱電デバイスのそれぞれは、第1の複数の熱電デバイス及び第2の複数の熱電デバイスをそれぞれ備える。前記第1の複数の熱電デバイスは、互いに熱的に結合されることができ、前記第2の複数の熱電デバイスは、互いに熱的に結合されることができ。

【0017】

幾つかの実施の形態では、前記第1の熱電デバイス及び前記第2の熱電デバイスは、薄

50

膜熱電デバイスを備える。

【0018】

幾つかの実施の形態では、前記装置は、前記第1のイヤピースを前記被検者の右外耳道内に配置し、前記第2のイヤピースを前記被検者の左外耳道内に配置するように構成されたヘッドピースを備える。

【0019】

幾つかの実施の形態では、前記第1の制御信号及び前記第2の制御信号は、前記第1のカロリック出力及び前記第2のカロリック出力が、連続的に時間変動性の熱波形及び／又は能動制御式波形であるように構成される。

【0020】

幾つかの実施の形態では、前記第1の制御信号及び前記第2の制御信号は、前記第1のカロリック出力及び前記第2のカロリック出力が、少なくとも1つの時間変動性熱波形期間及び少なくとも1つの停滞期間を含むように構成される。

【0021】

幾つかの実施の形態では、前記第1のカロリック出力は前記被検者の外耳道の一方を冷却し、前記第2のカロリック出力は前記被検者の外耳道のもう一方を加熱する。

【0022】

幾つかの実施の形態では、前記第1のカロリック出力及び前記第2のカロリック出力は、少なくとも5分の間、前記被検者の前庭刺激を維持するように構成される。

【0023】

幾つかの実施の形態では、少なくとも5分の間の前記前庭刺激は、少なくとも5分の期間にわたって前庭位相性（phasic：一過性、相動性）発火レートを変更し、それにより、眼振を誘発するのに十分である。眼振は、ビデオ眼振記録法及び／又は電気眼振記録法を使用して検出されるのに十分である。

【0024】

幾つかの実施の形態では、前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピース、前記第1のヒートシンク及び前記第2のヒートシンク、並びに前記第1の熱電デバイス及び前記第2の熱電デバイスは、前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースが、前記第1の熱電デバイス及び第2の熱電デバイスのそれぞれによって約15℃/分以上のレートで冷却され、前記第1の熱電デバイス及び第2の熱電デバイスのそれぞれによって約20℃/分以上のレートで加熱されるように構成される。

【0025】

幾つかの実施の形態では、前記装置は、前記第1のヒートシンク及び前記第2のヒートシンクそれぞれからの熱放散を増加させるように構成された第1のファン及び第2のファンを備える。少なくとも1つのファンは、少なくとも2つのファンを含むことができる。幾つかの実施の形態では、前記少なくとも1つのファンは、前記ヒートシンクに向かう方向に空気を送るように構成される。

【0026】

幾つかの実施の形態では、前記装置は、前記第1のイヤピースと前記第2のイヤピースとの間のインピーダンス値が実質的に一定であるように、前記外耳道内に前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースを固定するように構成された固定部材を備える。

【0027】

幾つかの実施の形態では、前記固定部材は、サイズが増加し、それにより、前記外耳道内で前記第1のイヤピースからの圧力を減少させ、サイズが減少し、それにより、前記外耳道内で前記第1のイヤピースからの圧力を増加させるように構成された少なくとも1つの調整可能なブラダを有する第1の耳格納部を備える。

【0028】

幾つかの実施の形態では、前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースは、前記外耳道に挿入されるように構成された遠位端と、前記第1の熱電デバイス及び第2の熱電デバイスのそれぞれに接続された近位端と、を更に備え、前記第1のイヤピース及び前記第

10

20

30

40

50

2のイヤピースは、その前記近位端上に絶縁性部材を更に備える。前記絶縁性部材は、シリコーンを含むことができ、耳甲介内に配置するために構成されることができる。

【0029】

幾つかの実施の形態では、前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースは、圧力逃がしチャンネルを含み、該圧力逃がしチャンネルは、前記外耳道への前記イヤピースの挿入中に前記圧力逃がしチャンネルを通して流体が流れ、それにより、イヤピース挿入中に前記被検者の外耳道内の圧力を逃がすように、サイズ調整され構成される。

【0030】

幾つかの実施の形態では、第1の温度センサは前記第1のイヤピースに結合され、第2の温度センサは前記第2のイヤピースに結合される。前記コントローラは、前記第1の温度センサ及び前記第2の温度センサと通信状態にあることができ、前記第1の温度センサ及び前記第2の温度センサから温度情報を受信するように構成されることができる。前記コントローラは、前記温度情報が、予め規定された温度範囲を上回るか又は下回る温度を示す場合、前記波形発生器の動作を止めるように構成される。

10

【0031】

幾つかの実施の形態では、第1の温度センサは前記第1のヒートシンクに結合され、第2の温度センサは前記第2のヒートシンクに結合される。前記コントローラは、前記第1の温度センサ及び前記第2の温度センサと通信状態にあることができ、前記第1の温度センサ及び前記第2の温度センサから温度情報を受信するように構成されることができる。前記コントローラは、前記温度情報が、予め規定された温度範囲を上回るか又は下回る温度を示す場合、前記波形発生器の動作を止めるように構成されることができる。前記コントローラは、前記温度情報を記憶し、該温度情報を解析して、前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースが、使用中に、前記被検者の外耳道に熱接触状態にある可能性を判定するように構成されることができる。

20

【0032】

幾つかの実施の形態では、前記コントローラは、前記波形発生器によって前記第1の熱電デバイス及び／又は前記第2の熱電デバイスに送出される電圧を検出する電圧モニタを備え、前記コントローラは、前記電圧が予め規定された電圧閾値より大きい場合、前記波形発生器の動作を止めるように構成されることができる。

【0033】

幾つかの実施の形態では、前記コントローラと前記第1の熱電デバイスと前記第2の熱電デバイスとの間に有線接続があり、前記有線接続は、前記第1の制御信号及び前記第2の制御信号を前記第1の熱電デバイス及び前記第2の熱電デバイスに送出するように構成される。第1の温度センサは前記第1のヒートシンクに結合されることができ、第2の温度センサは前記第2のヒートシンクに結合されることができる。前記第1の温度センサ及び前記第2の温度センサは、温度情報を無線で送信するように構成されることができる。前記第1の温度センサ及び前記第2の温度センサは、温度情報をコントローラに無線で送信するように構成される。幾つかの実施の形態では、前記第1の温度センサ及び前記第2の温度センサは、温度情報を外部デバイスに無線で送信するように構成されることができる。

30

40

【0034】

幾つかの実施の形態では、前記第1のカロリック出力及び前記第2のカロリック出力は能動制御式波形である。前記第1のカロリック出力及び前記第2のカロリック出力の波形は、以下のパラメータ、すなわち、温度振幅、周波数、時間変動性周波数、前記第1のカロリック出力の波形と前記第2のカロリック出力の波形との間の位相関係、前記第1のカロリック出力の波形及び前記第2のカロリック出力の波形の温度、周波数、及び／又は位相の構造化ノイズ変調の1つ又は複数に基づいて独立に制御されることができる。

【0035】

幾つかの実施の形態では、被検者にカロリック刺激を送出するための方法であって、該方法は、耳内刺激装置の少なくとも一部分を前記被検者の外耳道内に配置するステップを

50

含む。前記耳内刺激装置は、（a）前記被検者の外耳道に挿入可能であるように構成された第1のイヤピース及び第2のイヤピースと、（b）前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースのそれぞれに熱的に結合された少なくとも第1の熱電デバイス及び第2の熱電デバイスと、（c）前記第1のイヤピースと反対側の前記第1の熱電デバイスに熱的に結合された第1のヒートシンク及び前記第2のイヤピースと反対側の前記第2の熱電デバイスに熱的に結合された第2のヒートシンクと、を備える。本方法は、前記第1の熱電デバイスへの第1のカロリック出力を制御する第1の制御信号及び前記第2のカロリックデバイスへの第2のカロリック出力を制御する第2の制御信号を送出するステップであって、それにより、前記第1の熱電デバイス及び前記第2の熱電デバイスが、前記被検者にカロリック刺激を送出するために、前記第1のイヤピース及び前記第2のイヤピースに、対応する温度変化をそれぞれもたらすステップとを更に含む。

10

【0036】

添付の図面は、本明細書に組み込まれ、その一部を構成しており、本発明の実施形態を示し、その説明とともに、本発明の原理を説明するための役割を果たす。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】本発明の幾つかの実施形態による両側カロリック前庭刺激装置及びコントローラの側面図である。

【図2】図1の両側カロリック前庭刺激装置の分解図である。

【図3】本発明の幾つかの実施形態による両側カロリック前庭刺激装置の正面図及び側面図である。

20

【図4】本発明の幾つかの実施形態による膨張性クッションを有するイヤピースの側面図である。

【図5】本発明の幾つかの実施形態による絶縁性スリーブを有するイヤピースの側面図である。

【図6A、6B】図6Aは、本発明の幾つかの実施形態によるイヤピース及びヒートシンクの分解斜視図である。図6Bは、本発明の幾つかの実施形態によるイヤピース及びヒートシンクの側面図である。

【図7】本発明の幾つかの実施形態による両側カロリック前庭刺激システムの概要図である。

30

【図8】図7の両側熱刺激システムのコントローラ及びイヤピースの概要図である。

【図9】本発明の実施形態による両側カロリック前庭刺激装置を使用して送出することができる例示的な処置波形を示す図である。

【図10】本発明の実施形態による両側カロリック前庭刺激装置を使用して送出することができる例示的な処置波形を示す図である。

【図11】本発明の実施形態による両側カロリック前庭刺激装置を使用して送出することができる例示的な処置波形を示す図である。

【図12】本発明の実施形態による両側カロリック前庭刺激装置を使用して送出することができる例示的な処置波形を示す図である。

【図13】本発明の実施形態による両側カロリック前庭刺激装置を使用して送出することができる例示的な処置波形を示す図である。

40

【図14】本発明の実施形態による両側カロリック前庭刺激装置を使用して送出することができる例示的な処置波形を示す図である。

【図15】本発明の実施形態による両側カロリック前庭刺激装置を使用して送出することができる例示的な処置波形を示す図である。

【図16】本発明の実施形態による両側カロリック前庭刺激装置を使用して送出することができる例示的な処置波形を示す図である。

【図17】本発明の実施形態による両側カロリック前庭刺激装置を使用して送出することができる例示的な処置波形を示す図である。

【図18】本発明の実施形態による両側カロリック前庭刺激装置を使用して送出すること

50

ができる例示的な処置波形を示す図である。

【図 19】本発明の実施形態による両側カロリック前庭刺激装置を使用して送出することができる例示的な処置波形を示す図である。

【図 20】本発明の実施形態による両側カロリック前庭刺激装置を使用して送出することができる例示的な処置波形を示す図である。

【図 21】本発明の幾つかの実施形態による電気眼振記録法によって測定された眼振のグラフである。

【図 22】本発明の幾つかの実施形態による所定期間にわたる $1/f$ 重み付き波形のグラフである。

【図 23 A - 23 F】本発明を実施するために使用することができる種々の非制限的な例の刺激波形の略図である。ライン A、B、C、D、E および F は、それぞれ、所与の周波数及び波形形状の幾つかのサイクルを示すが、本明細書の「波形」は、一般に、所与の周波数及び波形形状の単一のサイクルを指すことに留意されたい。

【発明を実施するための形態】

【0038】

これより、本発明について、本発明の実施形態が示される添付図面及び実施例を参照して以下において説明する。しかし、本発明は多くの異なる形態で具現することができ、本明細書に記載される実施形態に限定されるものとして解釈されるべきではない。そうではなく、これらの実施形態は、本開示が完全かつ完璧なものになり、当業者に本発明の範囲を十分に伝えるように提供される。

【0039】

同様の番号が、全体を通して同様の要素を指す。図面において、或る特定のライン、層、構成要素、要素又は特徴は、明確性のために誇張されている場合がある。

【0040】

定義

本明細書において用いられる用語は、特定の実施形態を説明することだけを目的とし、本発明の限定を意図するものではない。本明細書において用いられる場合、文脈によりその他の場合が明らかに示される場合を除き、数量が特定されていないものは、単数及び複数を包含することを意図される (the singular forms “a”, “an” and “the” are intended to include the plural form as well)。本明細書において用いられる場合、用語「備える、含む (comprise)」及び／又は「備えている、含んでいる (comprising)」が、述べられている特徴、ステップ、動作、要素、及び／又は構成要素の存在を特定するが、1つ又は複数の他の特徴、ステップ、動作、要素、構成要素、及び／又はそれらの群の存在又は追加を除外しないことが更に理解されよう。本明細書において用いられる場合、用語「及び／又は (and/or)」は、関連付けられて列挙された項目のうちの1つ又は複数の任意又は全ての組み合わせを含む。本明細書において用いられる場合、「X ~ Y (between X and Y)」及び「約 X ~ Y (between about X and Y)」等の句は、X 及び Y を含むと解釈されるべきである。本明細書において用いられる場合、「約 X ~ Y (between about X and Y)」等の句は、「約 X から Y (from about X to Y)」等の句は、

【0041】

他に規定のない限り、本明細書において用いられる全ての用語（技術用語及び科学用語を含む）は、本発明が属する技術分野の当業者により一般に理解される意味と同じ意味を有する。一般に用いられる辞書において定義される用語等の用語が、本明細書の文脈及び関連する技術分野での意味と一致する意味を有するものとして解釈されるべきであり、本明細書において、理想化された、又は過度に形式張った意味で明確に定義される場合を除き、そのような意味で解釈されるべきではないことが更に理解されよう。既知の機能又は構造については、簡潔及び／又は明確にするために詳細に説明しない場合がある。

【0042】

10

20

30

40

50

要素が、別の要素「の上に (on)」、別の要素に「取付けられる (attached)」、別の要素に「接続される (connected)」、別の要素に「結合される (coupled)」、別の要素に「接触する (contacting)」等であるとして参照されるとき、その要素は、他の要素の真上にあり得る、他の要素に直接取付けられ得る、他の要素に直接接続され得る、他の要素に直接結合され得る、若しくは、他の要素に直接接触し得る、又は、介在要素もまた存在することができることが理解されるであろう。対照的に、或る要素が、例えば、別の要素「の真上に (directly on)」、別の要素に「直接取付けられる (directly attached)」、別の要素に「直接接続される (directly connected)」、別の要素に「直接結合される (directly coupled)」、又は、別の要素に「直接接触する (directly contacting)」として参照されるとき、介在要素は全く存在しない。別の特徴部に「隣接して (adjacent)」配設される構造又は特徴部に対する参照は、隣接する特徴部にオーバーラップするか又はその下にある部分を有する場合があることも当業者によって認識されるであろう。

10

【0043】

「の下に (under)」、「の下に (below)」、「の下側の (lower)」、「の上に (over)」、「の上側の (upper)」等のような空間的に相対的な用語は、図に示す、1つの要素又は特徴部の、別の要素（複数の場合もある）又は特徴部（複数の場合もある）に対する関係を述べるため、説明の容易さのために本明細書において使用することができる。空間的に相対的な用語は、図に示す配向に加えて、使用中又は動作中の装置の異なる配向を包含することが意図されることが理解されるであろう。例えば、図における装置が反転される場合、他の要素又は特徴部「の下に (under)」又は「の下に (beneath)」として述べられる要素は、他の要素又は特徴部「の上に (over)」配向されることになる。そのため、例示的な用語「の下に (under)」は、「の上に (over)」の配向と「の下に (under)」の配向の両方を包含し得る。装置は、その他の方法で（90度回転して又は他の配向で）配向することができ、本明細書で使用される空間的に相対的な記述語 (descriptor) は、相応して解釈される。同様に、用語「上方に (upwardly)」、「下方に (downwardly)」、「垂直な (vertical)」、「水平な (horizontal)」等は、別途特に指示されない限り、説明だけのために本明細書で使用される。

20

【0044】

用語「第1の (first)」、「第2の (second)」等は、種々の要素を述べるために本明細書で使用することができるが、これらの要素は、これらの用語によって制限されるべきでないことが理解されるであろう。これらの用語は、1つの要素と別の要素を区別するために使用されるだけである。そのため、以下で論じる「第1の (first)」要素は、本発明の教示から逸脱することなく、「第2の (second)」要素とも呼ばれ得る。動作（又はステップ）のシーケンスは、別途特に指示しない限り、特許請求の範囲又は図に提示される順序に限定されない。

30

【0045】

本発明は、本発明の実施形態による、方法、装置（システム）、及び／又はコンピュータプログラム製品のブロック図及び／又はフローチャート図を参照して以下で述べられる。ブロック図及び／又はフローチャート図の各ブロック、並びにブロック図及び／又はフローチャート図のブロックの組合せは、コンピュータプログラム命令によって実装され得ることが理解される。これらのコンピュータプログラム命令は、機械を作り出すために汎用コンピュータ、専用コンピュータ、及び／又は他のプログラム可能データ処理装置のプロセッサに提供することができ、それにより、コンピュータ及び／又は他のプログラム可能データ処理装置のプロセッサによって実行される命令は、ブロック図及び／又は1つ又は複数のフローチャートブロックで指定される機能／行為を実装するための手段を生成する。

40

【0046】

これらのコンピュータプログラム命令はまた、コンピュータ可読メモリに記憶することができ、コンピュータ又は他のプログラム可能データ処理装置に特定の方法で機能するよう指示することができ、それにより、ブロック図及び／又は1つ又は複数のフローチャー

50

トブロックで指定された機能／行為を実行する命令を含む、コンピュータ可読メモリに記憶された命令は、製造品を生成する。

【0047】

コンピュータプログラム命令はまた、コンピュータ又は他のプログラム可能データ処理装置上にロードされて、コンピュータ実装式プロセスを生成するために一連のオペレーションステップをコンピュータ又は他のプログラム可能データ処理装置上で実施させ、それにより、コンピュータ又は他のプログラム可能装置上で実行される命令は、ブロック図及び／又は1つ又は複数のフローチャートブロックで指定される機能／行為を実行するためのステップを生成する。

【0048】

したがって、本発明は、ハードウェア及び／又はソフトウェア（ファームウェア、常駐ソフトウェア、マイクロコード等）で具現化することができる。さらに、本発明の実施形態は、コンピュータ使用可能な又はコンピュータ可読の非一時的な記憶媒体であって、命令実行システムが使用するため又はそのシステム内で使用するためにコンピュータ使用可能な又はコンピュータ可読のプログラムコードが媒体内で具現化されている、非一時的な記憶媒体上のコンピュータプログラム製品の形態をとることができる。

【0049】

コンピュータ使用可能な又はコンピュータ可読の媒体は、例えば、電子、光、電磁、赤外線、又は半導体のシステム、装置、又はデバイスとすることができるが、それらに限定されない。コンピュータ可読媒体のより特定の例（非網羅的なリスト）は、1つ又は複数のワイヤを有する電気接続、可搬型コンピュータディスクレット、ランダムアクセスメモリ（RAM）、読出し専用メモリ（ROM）、消去可能プログラム可能読出し専用メモリ（EPROM又はSDカード等のフラッシュメモリ）、光ファイバ、及び、可搬型コンパクトディスク読出し専用メモリ（CD-ROM）を含むことになる。

【0050】

本明細書において用いられる場合、用語「前庭系（vestibular system）」は、医療技術において前庭系に属する意味を有し、内耳の、前庭器官及び前庭蝸牛神経として知られている部分を含むが、それに限定されない。したがって、前庭系は、脳の、前庭蝸牛神経からの信号を処理する部分を更に含むが、それに限定されない。

【0051】

「処置（treatment）」、「処置する（treat）」、及び「処置すること（treating）」は、本明細書で述べる疾患又は障害、又は、本明細書で述べる疾患若しくは障害の少なくとも1つの症状の重篤度を逆転させること、軽減すること、低減すること、その発症を遅延させること、その進行を抑制すること、若しくはそれを防止すること（例えば、パーキンソン病に伴う震え、運動緩慢、硬直、又は姿勢不安定性の1つ又は複数を処置すること；心的外傷後ストレス障害に伴う侵入的症狀（例えば、解離状態、フラッシュバック、侵入的感情、侵入的記憶、悪夢、及び夜驚症）、回避症狀（例えば、感情の回避、関係の回避、他者についての責任の回避、外傷事象を思い出させる状況の回避）、過剰覚醒症狀（例えば、大げさな驚愕反応、爆発的なアウトバースト、極度の覚醒状態、易怒性、パニック症状、睡眠障害）の1つ又は複数を処置すること）を指す。幾つかの実施形態では、処置は、1つ又は複数の症状が生じた後に適用することができる。他の実施形態では、処置は、症状がないときに適用することができる。例えば、処置は、（例えば、症状の履歴を考慮して、及び／又は、遺伝学的因子又は他の感受性因子を考慮して）症状が発症する前に感受性のある個人に適用することができる。処置はまた、例えばその再発を防止するため又は遅延させるために、症状が回復した後に継続することができる。処置は、神経保護を提供すること、認知を高めること、及び／又は、認知予備力を増加させることを含むことができる。処置は、本明細書で更に述べるように、補助的処置とすることができる。

【0052】

本明細書で述べる「補助的処置」は、患者の前庭系及び／又は神経系に対する1つ又は複数の熱波形の送出力が、1つ又は複数の活性作用物質及び／又は治療の効果（複数の場合

10

20

30

40

50

もある)を変える処置セッションを指す。例えば、患者の前庭系及び／又は神経系に対する1つ又は複数の熱波形の送出は、(例えば、患者が以前に慣れた薬物の治療効果を回復することによって)医薬品の有効性を高めることができる。同様に、患者の前庭系及び／又は神経系に対する1つ又は複数の熱波形の送出は、カウンセリング又は心理療法の有効性を高めることができる。幾つかの実施形態では、患者の前庭系及び／又は神経系に対する1つ又は複数の熱波形の送出は、1つ又は複数の活性作用物質及び／又は治療についての必要性を低減するか又はなくすことができる。補助的処置は、1つ又は複数の活性作用物質及び／又は治療の適用前に、適用と同時に、及び／又は適用後に患者の前庭系及び／又は神経系に対して1つ又は複数の熱波形を送出することによって遂行することができる。

10

【0053】

「長期継続的な処置 (chronic treatment)」、「長期継続的に処置する (chronically treating)」等は、処置が実施される特定の状態又は障害について治療効果を達成及び／又は維持するのに必要とされるだけの長い間、長期間 (通常、少なくとも1~2週、幾つかの実施形態では、少なくとも1~2カ月) にわたって、1週につき少なくとも2~3回 (又は、幾つかの実施形態では、少なくとも毎日) 実施される治療処置を指す。

【0054】

本明細書で使用される「波形 (waveform)」又は「波形刺激 (waveform stimulus)」は、本明細書で述べる方法を実施するために適した装置を通して被検者の外耳道に送出される熱刺激 (加熱、冷却) を指す。「波形 (waveform)」は、「周波数 (frequency)」と混同されるべきでない。後者の用語は、特定の波形の送出レートに関する。用語「波形 (waveform)」は、(同じ波形の又は異なる波形の) 更なるサイクルが指示されなければ、その1つの完全なサイクルを指すために本明細書で使用される。以下で更に論じるように、時間変動性波形は、本発明を実施するときの一定温度の印加にわたって好まれる場合がある。

20

【0055】

本明細書で使用される「能動制御式波形 (actively controlled waveform)」又は「能動制御式時間変動性波形 (actively controlled time-varying waveform)」は、波形刺激であって、患者との接触によって普通なら生じることになる、送出することを意図される熱刺激のドリフトが最小になるように、適切に位置付けされた温度センサ (例えば、熱電デバイスによって駆動されるイヤピース上に搭載された温度センサ) からの能動フィードバックに応答して、通常、制御回路要素又はコントローラによって、処置セッション全体を通して、その波形刺激を送出するイヤピースの刺激の強度又は温度が、繰返し調整される、又は、実質的に連続して調整若しくは駆動される、波形刺激を指す。

30

【0056】

一般に、本発明を実施するために使用される波形刺激は、前縁、ピーク、及び後縁を含む。第1の波形刺激に続いて、第2の波形刺激が起こる場合、両者の間の最小刺激ポイントは、トラフと呼ばれる。

【0057】

処置セッションの第1の波形は、開始ポイントで始動され、その開始ポイントは、処置セッションが始動される時点における被検者の身体温度であるか又はその付近 (通常、約34℃~38℃の範囲、約37℃の通常身体温度) とすることができる。下方ポイント34は、外耳道の冷たさに起因する。外耳道は、通常、患者が発熱していなければ、約37を超えないであろう。被検者の外耳道は身体温度より僅かに低い (例えば、約34℃~36℃) 場合があるが、波形についての開始温度は、通常、身体温度 (内耳の温度) 又は約37℃であることに留意されたい。しかし、幾つかの実施形態では、処置装置の温度は、処置セッションの開始前に、外耳道と平衡にされていない場合があり、その場合、少なくとも第1の波形刺激についての開始ポイントは、室温 (約23℃~26℃) に近い値とすることができる。

40

【0058】

50

波形前縁は、好ましくは、ランプ状又は時間変動性である。すなわち、波形の振幅は、所定期間にわたって複数の異なる温度ポイント（例えば、開始からピークまで、少なくとも5、10、若しくは15、又はそれ以上の別個の温度ポイント、また幾つかの実施形態では、少なくとも50、100、若しくは150、又はそれ以上の別個の温度ポイント）を通して増加する。前縁の形状は、リニアランプ、湾曲ランプ（例えば、凸状又は凹状；対数又は指数関数）、又はその組合せとすることができる。波形前縁には、前縁の残りの部分が、先に述べたように、所定期間にわたって複数の異なる温度ポイントを通して進行する限り、垂直カットを含むことができる。

【0059】

波形のピークは、被検者の身体温度と比較した波形の振幅を示す。一般に、少なくとも5℃又は7℃の振幅が、加熱波形刺激及び冷却波形刺激の両方について好ましい。一般に、冷却波形刺激には最大20℃の振幅が好ましい。一般に、加熱波形刺激には最大8℃又は10℃の振幅が好ましい。前縁、また好ましくは後縁の所望の特性が保持される限り、波形のピークを、トランケートすることができる（すなわち、波形は、長い温度平坦域に達する場合がある）。加熱波形の場合、長い継続期間のトランケートされたピーク（すなわち、長い継続期間の間の最大熱）は、焼けるような感覚を与える可能性があるため、特に高い熱ではあまり好ましくない。幾つかの実施形態では、外耳道に印加される温度は、約13℃～43℃である。外耳道に印加される温度は、身体温度より約22℃～24℃低い温度から身体温度より約6℃～10℃高い温度の範囲にわたっている。

【0060】

波形後縁は、好ましくは、ランプ状又は時間変動性である。すなわち、波形の振幅は、所定期間にわたって複数の異なる温度ポイント（例えば、ピークからトラフまで、少なくとも5、10、若しくは15、又はそれより多い別個の温度ポイント、又は幾つかの実施形態では、少なくとも50、100、若しくは150、又はそれより多い別個の温度ポイント）を通して減少する。後縁の形状は、リニアランプ、湾曲ランプ（例えば、凸状又は凹状；対数的又は指数関数的）、又はその組合せとすることができる。ここでも同様に、波形後縁には、後縁の残りの部分が、先に述べたように所定期間にわたって複数の異なる温度ポイントを通して進む限り、垂直カットを含むことができる。

【0061】

波形刺激の継続期間（又はその波形刺激の周波数）は、前縁の開始から、後縁の終了まで、（又は、垂直カットの場合、後続の波形によって追従される波形まで）の時間である。一般に、各波形刺激は、1分又は2分から最大10分又は20分までの継続期間又は周波数を有する。

【0062】

処置セッションは、送出される1つ又は複数の特定の波形、患者、処置される状態等のような因子に応じて、5分又は10分から最大20分若しくは40分又はそれより長い総継続期間を有する場合がある。例えば、幾つかの実施形態では、処置セッションは、60分以上とすることができる。幾つかの実施形態では、処置セッションは、刺激の間、1分以上の中断等の中断を含むことができる。

【0063】

処置セッションにおいて、複数の波形を、所定シーケンスで送出することができる。一般に、処置セッションは、順次送出される、1つ、2つ、又は3つの波形から最大約10若しくは20又はそれより多い波形を含むことになる。それぞれの個々の波形のそれぞれは、同じであるか又は他の波形と異なるものとすることができる。或る波形の後に次の波形が続くとき、その間の最小刺激（最小加熱又は冷却）ポイントは、トラフと呼ばれる。ピークと同様に、トラフを、後縁及び続く次の前縁の所望の特性が保持される限り、トランケートすることができる。トラフが、被検者の目下の身体温度への戻りを示す場合があるが、幾つかの実施形態では、僅かな熱刺激（例えば1℃又は2℃から最大4℃又は5℃だけの冷却又は加熱）が、トラフで（又は、トランケートされたトラフを通して）印加され続ける場合がある。

【0064】

処置セッションは、好ましくは、1日に1回であるが、幾つかの実施形態では、より頻繁な（例えば、1日に2又は3回の）処置セッションを使用することができる。日ごとの処置は、被検者の必要に応じて、任意の適したスケジュール、すなわち、毎日、1日おき、1週に2回によるもの等とすることができる。そのため、処置の全てのパターンは、通常、（1回の実験的調査で使用される「短期的（acute）」とは対照的に）長期継続的である。

【0065】

被検者を、何らかの理由で本発明によって処置することができる。幾つかの実施形態では、処置を実施することができる障害は、片頭痛（急性及び慢性）、うつ病、不安（例えば、心的外傷後ストレス障害（「PTSD」）又は他の不安障害で経験される）、空間無視、パーキンソン病、発作（例えば、癲癇発作）、糖尿病（例えば、I I型糖尿病）等を含むが、それらに限定されない。

10

【0066】

本発明の方法及び装置によって処置することができる頭痛は、原発性頭痛（例えば、片頭痛、緊張型頭痛、三叉神経自律神経性頭痛、並びに咳払い性頭痛及び労作性頭痛等の他の原発性頭痛）及び二次性頭痛を含むが、それらに限定されない。例えば、国際頭痛学会分類 ICHD-I I を参照のこと。

【0067】

本発明の方法及び装置によって処置することができる片頭痛は、急性／慢性及び一側性／両側性とすることができる。片頭痛は、限定はしないが、前兆のある片頭痛、前兆のない片頭痛、片側麻痺片頭痛、眼筋麻痺片頭痛、網膜片頭痛、脳底動脈片頭痛、腹部片頭痛、前庭性片頭痛、及び片頭痛の疑いを含む任意のタイプとすることができる。本明細書において用いられる場合、用語「前庭性片頭痛（vestibular migraine）」は、限定はしないが、頭部運動不耐性、不安定さ、非定型的めまい、及び定型的めまいを含む関連する前庭性症状を伴う片頭痛を指す。前庭性片頭痛は、片頭痛を伴う定型的めまい、片頭痛に伴う非定型的めまい、片頭痛に関連する前庭神経症、片頭痛性定型的めまい、及び片頭痛に関連する定型的めまいと呼ばれることがある状態を含むが、それらに限定されない。例えば、Teggi 他、HEADACHE 49:435-444（2009）参照。

20

【0068】

本発明の方法及び装置によって処置することができる緊張型頭痛は、稀発反復性緊張型頭痛、頻発反復性緊張型頭痛、慢性緊張型頭痛、及び緊張型頭痛の疑いを含むが、それらに限定されない。

30

【0069】

本発明の方法及び装置によって処置することができる三叉神経自律神経性頭痛は、群発頭痛、発作性片側頭痛、結膜充血及び流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作、並びに三叉神経自律神経性頭痛の疑いを含むが、それらに限定されない。「自殺頭痛（suicide headache）」と呼ばれることがある群発頭痛は、片頭痛と異なると考えられる。群発頭痛は、その最も顕著な特徴として、異常に大きな程度の痛みを伴う神経学的疾患である。「群発性（Cluster）」は、周期的に起こり、アクティブな期間が自然寛解によって中断される、これらの頭痛の傾向を指す。その疾患の原因は、現在のところ分かっていない。群発頭痛は、人口の約0.1%に起きるものであり、（一般に男性に比べて女性に起きる片頭痛と対照的に）一般に女性に比べて男性に起きる。

40

【0070】

本発明の方法及び装置によって処置することができる他の原発性頭痛は、原発性咳払い頭痛、原発性労作性頭痛、性行為に伴う原発性頭痛、睡眠時頭痛、原発性雷鳴頭痛、持続性片側頭痛、及び新規発症持続性連日性頭痛を含むが、それらに限定されない。

【0071】

本発明の方法及びシステムによって処置することができる更なる障害及び症状は、神経因性疼痛（例えば、片頭痛）、耳鳴り、脳損傷（例えば、急性脳損傷、興奮毒性脳損傷、

50

外傷性脳損傷等)、脊髄損傷、ボディイメージ障害又は身体完全同一性障害 (body integrity disorder) (例えば、空間無視)、視覚侵入性想起、精神神経障害 (例えば、うつ病)、双極性障害、神経変性障害 (例えば、パーキンソン病)、喘息、痴呆、不眠症、発作、細胞虚血、代謝障害 (例えば、糖尿病)、心的外傷後ストレス障害 (「PTSD」)、依存性障害、感覚障害、運動障害、及び認知障害を含むが、それらに限定されない。

【0072】

本発明の方法及び装置によって処置することができる感覚障害は、定型的めまい、非定型的めまい、船酔い、乗り物酔い、サイバー病、感覚処理障害、聴覚過敏、線維筋痛症、神経因性疼痛 (限定はしないが、複合性局所頭痛症候群、幻想肢痛、視床痛症候群、頭蓋顔面痛、脳神経障害、自律神経障害、及び末梢神経障害 (限定はしないが、絞扼性神経障害、遺伝性神経障害、急性炎症性神経障害、糖尿病性神経障害、アルコール性神経障害、工業毒性神経障害、らい病性神経障害、エプスタインバーウィルス性神経障害、肝臓病性神経障害、虚血性神経障害、及び薬物誘発性神経障害を含む)を含む)、感覚麻痺、片側感覚脱失、並びに、神経/神経根、及び神経そうの障害 (限定はしないが、外傷性神経根障害、腫瘍性神経根障害、血管炎、及び放射線神経そう障害)を含むが、それらに限定されない。

10

【0073】

本発明の方法及び装置によって処置することができる運動障害は、痙攣性対麻痺等の上位運動ニューロン障害、脊髄性筋萎縮症及び延髄麻痺等の下位運動ニューロン障害、家族性筋萎縮性側索硬化症及び原発性側索硬化症等の上位運動ニューロン障害と下位運動ニューロン障害と組み合わされたもの、及び、運動障害 (限定はしないが、パーキンソン病、震え、ジストニア、トゥーレット症候群、ミオクロヌス、舞蹈病、眼振、痙縮、失書症、書字障害、他人の四肢症候群、及び薬物誘発運動障害)を含むが、それらに限定されない。

20

【0074】

本発明の方法及び装置によって処置することができる認知障害は、統合失調症、依存症、不安障害、うつ病、双極性障害、痴呆、不眠症、睡眠発作、自閉症、アルツハイマー病、失名症、失語症、発語障害、錯嗅覚症、空間無視、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、摂食障害、ボディイメージ障害、身体完全同一性障害、心的外傷後ストレス障害、侵入的想起障害、及び無言症を含むが、それらに限定されない。

30

【0075】

本発明によって処置することができる代謝障害は、糖尿病 (特に、I I型糖尿病)、高血圧、肥満等を含む。

【0076】

本発明によって処置することができる依存症、依存性障害、又は依存性行動は、アルコール依存症、タバコ依存症又はニコチン依存症 (例えば、禁煙補助薬として本発明を使用する)、薬物依存症 (例えば、アヘン剤、オキシコンチン、アンフェタミン等)、食物依存症 (強迫摂食依存症)等を含むが、それらに限定されない。

【0077】

幾つかの実施形態では、被検者は、上記症状のうちの2つ以上を有するが、症状は共に、本発明の方法及びシステムによって同時に処置される。例えば、うつ病と不安 (例えば、PTSD)を有する被検者は、本発明の方法及びシステムによって、両方について同時に処置され得る。

40

【0078】

本発明の実施形態による方法及びシステムは、熱電デバイス (TED)を利用して、医学的に診断するため及び/又は医学的に治療するために、被検者において生理的応答及び/又は心理的応答を誘発する。本発明の方法、装置、及びシステムによって処置及び/又は刺激される被検者は、人間被検者と動物被検体の両方を含む。特に、本発明の実施形態は、医療研究のため又は獣医学のために、猫、犬、猿等のような哺乳類被検者を診断及び/又は処置するために使用することができる。

50

【0079】

先に述べたように、本発明による実施形態は、TEDを利用して、被検者の外耳道内に熱刺激を適用するための耳内刺激器を提供する。外耳道は、個人の前庭系及び前庭蝸牛神経に対する有用な導管として役立つ。いかなる特定の理論にも縛られることは望まないが、前庭系の熱刺激は、中枢神経系（「CNS」）内で電気刺激に変換され、限定はしないが脳幹を含む脳全体にわたって伝播され、種々の疾患状態（血流の増加、神経伝達物質の生成等）を処置する際に有用である場合がある一定の生理的变化をもたらすと思われる。例えば、Zhang他、Chinese Medical J. 121:12:1120（2008）（冷水CVSに応答してアスコルビン酸濃度の増加を立証する）を参照のこと。

【0080】

システム

図1及び図2に示すように、耳内刺激装置10が、支持体又はヘッドバンド12、イヤホン14、及びコントローラ、並びに／又は電力接続部若しくはケーブル16を含む。イヤホン14は、患者又は被検者の耳内に配置されるように構成される各イヤピース100を含む。図2に示すように、イヤホン14は、ハウジング部材24及び26を有するハウジング22に接続されたクッション20と、イヤピース100と、熱デバイス（TED）デバイス30と、温度センサ40と、ヒートシンクスペーサ52、並びに熱放散フィン56及び孔58を有するヒートシンクベース54を有する、ヒートシンク50と、2つの空気流デバイス又はファン60及び62と、を含む。ハウジング22は、例えば熱エネルギーの放散を増加させるためのファン60、62によって空気流を増加させるための換気孔27を含む。ハウジング22はまた、ファン60、62、TED30、及び／又は温度センサ40の動作を制御する、電力及び／又は通信ケーブル等のケーブル16への電気接続部を保持するためのケーブル孔28を含む。電気接続部（図示せず）は、ヒートシンクベース内の孔58を更に通過して、TED30及び／又は温度センサ40に接続することができる。

【0081】

示すように、温度センサ40は、イヤピース100内のキャビティ又はボイドに挿入することができる。しかし、温度センサ40を、イヤピース100の温度を検知するために任意の適した位置に配置することができる。図6Eに示すように、温度センサ40を、キャビティ102に挿入することができる。

【0082】

TED30は、図2に示すように、イヤピース100とヒートシンク50との間で熱的に結合される。装置10は、図2では1つのTED30を有して示されているが、幾つかの実施形態では、2つ以上のTEDを使用することができることが理解されるべきである。幾つかの実施形態では、TEDは、エポキシによって、イヤピース100及びヒートシンク50に関して含浸されて、及び／又はイヤピース100及びヒートシンク50に接続されて、TED、イヤピース100、及び／又はヒートシンク50の間での熱伝導率を増加させる。そのため、イヤピース100とヒートシンク50との間のTEDは、TEDに電圧が印加されると、イヤピース100とヒートシンク50との間に温度差が生じ、そのため、イヤピース100の温度を上げる、及び／又は下げることができる。TEDは、コントローラ200によって制御することができ、イヤピース100と反対側のTEDの側から周囲環境内に過剰の熱又は冷気を放散するヒートシンク50によって、イヤピース100の温度が変更される効果を高めることができる。ヒートシンク50は、熱放散を更に増加させるために、例えばファン又は他の冷却システムを使用することによって、受動的に冷却することができるか、又は、能動的に冷却することができる。先に論じたように、外耳道は、カロリック前庭刺激（CVS）及び／又は脳神経刺激を提供するための熱刺激のために被検者の前庭系及び／又は前庭蝸牛神経に対する有用な導管として役立つことができる。幾つかの実施形態では、Wakefield Thermal Solutions, Inc.（米国ニューハンプシャー州ペルハム（Pelham, NH, U.S.A）所在）等からの市販のヒートシンク（例えば、部品番号609-50AB）を使用することができる。

【0083】

幾つかの実施形態では、イヤピース100についてのスルーレートは、イヤピース100を冷却する場合、約15℃/分以上であり、イヤピース100を加熱する場合、20℃/分以上である。イヤピースを加熱することは、冷却することより、迅速かつ効率的である場合がある。

【0084】

薄膜TED、ペルチエ冷却器／加熱器又は変換器は、幾つかの実施形態では、変換器として使用することができ、限定しないが、米国特許第6,300,150号並びに米国特許出願公開第2007/0028956号及び米国特許出願公開第2006/0086118号に記載されている薄膜TEDを含む。しかし、半導体ダイオードTED等の任意の適したTEDを使用することができる。こうしたTEDはまた、温度検知機能を組み込むことができ、それにより、温度検知は、別個の温度センサの必要性なく、同じデバイスによって達成することができる。幾つかの実施形態では、温度センサ40は、イヤピースの遠位端に配設され、コントローラ200が所与の熱波形について適切な温度を維持することを可能にするフィードバックセンサとして使用されるサーミスタ又は他の温度検知素子とすることができる。TEDは、TE Technology, Inc. (米国ミシガン州トラバース市 (Traverse City, MI, USA) 所在)、Nextreme Thermal Solutions (米国ノースカロライナ州ダーラム (Durham, NC, USA) 所在) (例えば、OptoCooler (商標) シリーズ (UPT40及びUPF4)、Eteq (商標) UPF40)、及びMicropelt, GmbH (ドイツ、フライベルグ (Freiburg, Germany) 所在) (例えば、MPC-D303及びMPC-D305) から市販されている。本発明による実施形態は、TEDに関して本明細書で述べられるが、光加熱 (例えば、レーザを使用する) 及び超音波加熱 (例えば、圧電加熱デバイス) を含む任意の適したタイプの熱デバイスを使用することができることが理解されるべきである。80W/cm²~120W/cm²以上の熱束を含むTEDを提供することができる。TEDは、形状を全体的に長方形とすることができ、典型的な長方形面積は約2mm×1mm又は5mm×2mm以上であり、1mm又は0.65mm又は0.5mm以下の高さプロファイルを有する。特定の実施形態では、TEDは、約12mm~13mmの側面及び約3mmの高さプロファイルを有する略長方形形状である。2つ以上のTEDが使用される場合、TEDは、並列又は直列に接続されて、イヤピース及び／又はヒートシンクの所望の領域に熱変化を提供することができる。

【0085】

幾つかの実施形態では、クッション20及び／又はヒートシンクスペーサ52は、被検者の外耳道内でのイヤピース100の快適性及び／又はフィット性を増すようにサイズ調整及び／又は構成することができる。クッション20及び／又はスペーサ52は、イヤピース100を外耳道内に十分な熱接触がある状態で設置するが、外耳道に過剰な圧力をかけることがないようにサイズ調整することができるか、又は、そのように調整可能とすることができる。幾つかの実施形態では、コントローラ200は、PCB (図示せず) 等の更なる電気接続部／コントローラを介してTED30の動作を制御し、更なる電気接続部／コントローラは、ケーブルによって又はイヤピース100とヒートシンク50との間でTED30に電気接続することができ、また、電源、並びに、コントローラからの、所望の温度及び温度変化を制御する制御信号等の、TEDを動作させるための制御信号を供給することができる。コントローラ200は、イヤピースの遠位端内の温度センサ40からフィードバックを受信し、所望の熱波形を生成するためにTEDに印加される電力を適切に調節することができる。加えて、ケーブル16は、2つのイヤピース100間の電気接触及び熱接触の程度を推定するためインピーダンス測定値を提供するのに使用することができる電気接続部をそれらのイヤピース間に含むことができる。イヤピース100は、TEDが、例えば約0.1℃~0.5℃の温度安定性を提供することができるように温度センサ／コントローラを更に含むことができる。

【0086】

ヘッドホン及び／又はイヤピースを支持するための他の構成を使用することができ、他

10

20

30

40

50

の構成は、例えばオーディオイヤホンの場合を使用することができる、顎の下か又は耳の上に配置される支持バンドを含むことが理解されるべきである。例えば、図3は、4つのストラップ又はヘッドバンド12'及びイヤホン14'を示す。ヘッドバンド12'は、イヤホン14'の安定性を高めて、イヤピースのおそらくは改善された熱接触を実現することができる（図示せず）。

【0087】

更なる構成が、おそらくは、ヘッドセットの快適性及び／又はフィット性を高め、及び／又はイヤピース100と外耳道との間の熱接触を改善するために使用することができる。例えば、図4に示すように、クッション20は、クッション20の内部チャンバを膨張させるための入口21を含み得る。この構成では、被検者の頭部からのイヤピース100の距離は、クッション20内に付加される又はクッション20から放出される空気等の流体の量を調整することによって制御することができる。クッション20が膨張するにつれて、イヤピース100は、被検者の頭部から更に遠くに押され、クッション20が収縮すると、イヤピース100は、イヤピース100と外耳道との間のより緊密なフィットのために被検者の頭部の近くに押し付けられる。

【0088】

イヤピース

幾つかの実施形態では、図5に示すように、シース101を、イヤピース100のベース部分を断熱するために設けることができる。理論に縛られることは望まないが、イヤピースの温度の変化は、カロリック前庭刺激を増加させるために、イヤピース100の、外耳道内に最も深く挿入される部分に集中するはずであると、現在のところ思われている。したがって、シース101は、イヤピース100のベースと被検者の耳との熱結合を低減して、イヤピース100の遠位端に対するより効率的な加熱及び冷却を提供することができる。加えて、シース101は、幾つかの実施形態では、ユーザに対する快適性を高めるために、更なるクッションング又はパディングを提供することができる。シース101は、エラストマー又はポリマー材料、医療グレードのシリコーン等のような任意の適した材料で形成することができる。さらに、幾つかの実施形態では、イヤピース100は、熱伝導性材料で覆われて、外耳道との熱接触を増加させることができる。幾つかの実施形態では、熱伝導性材料は、イヤピース100の遠位端だけに塗布することができるが、イヤピース100の任意の部分に熱伝導性材料を組込むことができる。ゲル、水、水ベース潤滑剤等を含む任意の適した熱伝導性材料を使用することができる。幾つかの実施形態では、熱伝導性材料は、それぞれの使用の前にイヤピース100に塗布され再塗布される被覆材料である。幾つかの実施形態では、熱伝導性材料は、使用中にイヤピースに嵌合するシース又はスリーブ（例えば、ゲルスリーブ又はプラスチックスリーブ）とすることができる。また、再使用可能とすることができる。したがって、被覆又はシース材料は、イヤピース100を選択的に熱的に絶縁するために、又は、イヤピース100と外耳道との間の熱伝導率を増加させるために、設けることができることが理解されるべきである。

【0089】

幾つかの実施形態では、シース101は、外耳道に挿入される遠位先端部分ではないが、イヤピース100のベースに選択的に塗布される層（例えば、約1mm）とすることができる。イヤピース100のベースを熱的に絶縁することに加えて、シース101はまた、ヘッドセットの内向き圧力に抗するクッションを提供することができる。したがって、CVS治療適用中に患者の快適性を高めることができる。シース101はまた、電気絶縁性であると共に熱絶縁性であるものとすることができる。

【0090】

図6Aに示すように、イヤピース100は、TED30によってヒートシンク50に接続することができる。ヒートシンク50は、イヤピース100から熱的に隔離される。TED30は、TED30とイヤピース100との間に熱結合が達成されるように、ヒートシンク50のスペーサ部分52の表面53上に配置される。TED30はまた、ヒートシンク50とイヤピース100との間に熱的差を生成するために、イヤピース100と反対

側のTED30の側上でヒートシンク50に熱的に結合される。TED30を、銀等の熱伝導性接着剤を使用してイヤピース100に接着することができる。TED30は、イヤピース100及びヒートシンク50に任意の適した場所で熱的に接続されて、ヒートシンク50とイヤピース100との間の熱的差を提供することができることが理解されるべきである。

【0091】

幾つかの実施形態では、イヤピース100は、電気接続部又は電極45に接続することができる。電極45はイヤピース100の外側表面上に示されているが、電極45は、電極45をイヤピースに電気接続するのに適した任意の構成で、内側表面に接続することができる又はイヤピースに埋め込むことができることが理解されるべきである。この構成では、比較的小さな電流を、電極45を介して例えば図1に示す両方のイヤピース100に印加することができる。理論に縛られることは望まないが、イヤピース100と外耳道との間に全体的に良好な熱接触が達成される場合、患者の身体／頭部は、一般に、イヤピース100の間に電気回路を完成させることになると思われる。そのため、イヤピース100の間のインピーダンス又は他の等価な電氣的な測定値が測定されて、イヤピース100と患者の外耳道との間の熱接触を推定することができ、及び／又は、処置に関する患者コンプライアンスを測定することができる。

【0092】

図6Bに示すように、TED30を、イヤピース100のベースとヒートシンク50との間に配置することができ、エポキシ32で含浸させることができる。幾つかの実施形態では、エポキシ32は、イヤピース100、TED30、及びヒートシンク50の組立体に構造的安定性を提供する。しかし、任意の適した構成を使用することができ、幾つかの実施形態では、エポキシを省くことができ、及び／又は熱伝導性接着剤を使用することができることが理解されるべきである。本発明の幾つかの実施形態で使用する、ヒートシンク、TED、及びイヤピースの更なる構成は、2010年12月16日に出版された米国特許出願第12/970,347号及び米国特許出願第12/970,312号で論じられ、それらの開示は、その全体が引用することにより本明細書の一部をなすものとする。この構成では、カロリック前庭刺激は、被検者の外耳道を介して被検者に適用することができる。

【0093】

図6C～6Eに示すように、イヤピース100は、先端キャビティ102と、ベースキャビティ104と、ベース孔106と、圧力逃がしチャネル110と、を含む。先端キャビティ102は、イヤピース100の先端の温度を監視することができるように、サーミスタ又は温度センサ40等の温度センサを収納するように構成される。ベースキャビティ104は、図2に記載されているように、TED30は、一方の面が、イヤピース100の内部キャビティ表面上に取り付けられ、反対の面が、ヒートシンク50上に取り付けられるよう、TED30を収納するように構成される。ベース孔106は、イヤピース100と共に使用することができる、TED30及び／又は温度センサ40又は他のセンサ及び／又はモニタに電力源及び／又は制御信号を接続するワイヤ及び／又はケーブル用の通路を提供するように構成される。

【0094】

圧力逃がしチャネル110は、患者の外耳道内へのイヤピース100の挿入中及び／又は挿入後に空気が流れるのに通ることができる経路を提供するように構成される。したがって、イヤピース100は、イヤピース100を冷却する場合、約15℃/分以上であり、イヤピース100を加熱する場合、20℃/分以上であるスルーレートをイヤピースが提供することができるような関連比熱を有する硬質材料、例えばアルミニウム等の金属で形成することができる。しかし、イヤピース100の硬質表面は、イヤピース100の全体的に非適合性の表面が外耳道の内部に空気を密封する場合があるため、挿入中に圧力の増加をもたらす場合がある。そのため、圧力逃がしチャネル110は、チャネル110を通る更なる空気流が、患者の外耳道内へのイヤピース100の挿入中及び／又は挿入後に

外耳道内の圧力を減少させることを可能にすることができる。この構成では、イヤピースの快適性及び／又はフィット性が改善されて、イヤピース100の全体的に硬質の表面と患者の外耳道との間の密接な熱接触を提供することができ、それにより、前庭神経を熱的に刺激することができる効率が增加する。圧力逃がしチャンネル110は、イヤピースの遠位先端の外耳道の内部から外耳道の外の外部空気へ空気流を供給するのに十分な長さ及び深さとすることができる。例えば、チャンネル110は、一般に、イヤピース100の一边と同程度の長さとすることができ、約0.5mmと約2.0mmの深さとするすることができる。

【0095】

圧力逃がしチャンネル110は、ベースから離れて略垂直に延在するイヤピース100の一边上にあるものとして示されるが、圧力逃がしチャンネル110を、イヤピース100の外側表面上の任意の部分上に配置することができることが理解されるべきである。さらに、幾つかの実施形態では、圧力逃がしチャンネルは、イヤピース100の内部部分上に配置されて、患者の内部外耳道と外部空気との間に導管を提供することができる。

【0096】

幾つかの実施形態では、イヤピース100を、表面品質の劣化を防止するために被覆することができる。用途に応じて、被覆は、導電性、非導電性、又は両方の組合せとすることができる。例えば、イヤピース100の表面を、非導電性被覆が陽極酸化プロセスを使用してアルミニウム上に成長するように、陽極酸化することができる。このプロセスは、表面を電気絶縁性にするアルミニウム酸化物被覆を生成する。しかし、被覆は非常に薄く、熱伝導率の低下は、たとえあるとしてもほとんど存在しない。外観を視覚的に強調するために、陽極酸化中に着色剤を添加することができる。アルミニウムを、塗装、浸漬、噴霧等によって塗布され得る導電性材料で被覆することもできる。こうした被覆はまた、下地のアルミニウムが空気に曝されないようにすることによって、表面劣化を防止することができる。層は、熱伝導率の低下の変化が最小になる又は全くなくなるように塗布され得る。特定の実施形態では、イヤピース100は、導電性被覆と非導電性被覆の両方がイヤピース上に共存することができるように、当該技術分野で一般的な技法を使用して2つ以上の被覆でパターン化することができる。

【0097】

幾つかの実施形態では、インピーダンスは、図6Aの電極45を使用して測定することができる。インピーダンスは、抵抗性（実数）成分と容量性（虚数）成分の両方を結合することができる複素量（すなわち、実数部と虚数部の両方を有する）であり、インピーダンスを、交流電流／電圧法で測定することができる。キャパシタンスは、電気絶縁された（例えば、陽極酸化された）イヤピースによって測定することができるが、電気絶縁されたイヤピースは、一般に、イヤピース100と外耳道との間の電気接触を通常必要とすることになる抵抗の測定を可能にしないことになる。イヤピース100は、ベースが陽極酸化され、遠位先端が導電性被覆を有するように、電気絶縁性部分と導電性部分でパターン化することができる。これは、抵抗とキャパシタンスの両方が測定されることを可能にすることになる（又は、イヤピース全体が、導電性材料で被覆され得る）。要約すると、いずれかの被覆タイプが、熱伝導率を推定するため、インピーダンス値を測定するために使用され得る。

【0098】

本発明による実施形態は、2つのイヤピース（例えば、図8のイヤピース100A、100Bを参照のこと）を有する装置に関して本明細書で述べられるが、幾つかの実施形態では、単一イヤピースを使用して、患者の一方の外耳道の熱前庭刺激を送出することができることが理解されるべきである。単一イヤピースカロリック前庭刺激装置は、本明細書で述べる特徴の種々の組合せを有する単一イヤピースを利用することができる。

【0099】

コントローラ

図7は、種々の熱処置プロトコル又は熱「処方（prescription）」を適用する、2つの

10

20

30

40

50

イヤピース100A、100Bに対する熱出力を制御するための本発明のコントローラシステム200の例示的な実施形態のブロック図である。図7に示すように、幾つかの実施形態では、コントローラ200は、メモリ236、プロセッサ225、及びI/O回路246を含み、イヤピース100A、100Bに動作可能にかつ通信可能に結合される。プロセッサ225は、アドレス/データバス248を介してメモリ236と、アドレス/データバス249を介してI/O回路246と通信する。当業者によって理解されるように、プロセッサ225は、任意の市販マイクロプロセッサ又はカスタムマイクロプロセッサとすることができる。メモリ236は、コントローラ200の機能を実装するために使用されるソフトウェア及びデータを含むメモリデバイスの全体の階層を表す。メモリ236は、以下のタイプのデバイス、すなわち、キャッシュ、ROM、PROM、EPROM、EEPROM、フラッシュメモリ、SRAM、及びDRAMを含むことができるが、それらに限定されない。

10

【0100】

図7に示すように、コントローラメモリ236は、ソフトウェア及びデータの幾つかのカテゴリ、すなわち、オペレーティングシステム252、アプリケーション254、データ256、及び入力/出力(I/O)デバイスドライバ258を備えることができる。

【0101】

当業者によって認識されるように、コントローラは、限定はしないが、International Business Machines Corp. (ニューヨーク州アルモンク (Armonk, NY) 所在) によるOS/2、AIX、OS/390、又はシステム390、Microsoft Corp. (ワシントン州レッドモンド (Redmond, WA) 所在) によるWindows CE、Windows (登録商標) NT、Windows 2003、Windows 2007、又はWindows Vista、Apple, Inc. (カルフォルニア州クパチーノ (Cupertino, CA) 所在) によるMac OS、Unix (登録商標)、Linux (登録商標) 又はAndroidを含む任意の適したオペレーティングシステム252を使用することができる。

20

【0102】

アプリケーション254は、本発明の実施形態による、種々のオペレーション及び特徴の1つ又は複数を実装するように構成された1つ又は複数のプログラムを含むことができる。アプリケーション254は、イヤピース100A、100BのTEDの一方又は両方に波形制御信号を通信するように構成された熱波形制御モジュール220を含むことができる。アプリケーション254はまた、イヤピース100Aと100Bとの間のインピーダンス又は他のアナログ電気特性(例えば、キャパシタンス)を測定するためのインピーダンスモジュール222、コンプライアンス等の患者固有のデータを監視するための患者モジュール223、及び/又は安全監視モジュール227を含むことができる。幾つかの実施形態では、メモリ236は、例えば、2010年12月17日に出願された米国仮特許出願第61/424,474号において論じられる、ネットワークに接続するためのネットワークモジュール等の更なるアプリケーションを含み、上記米国仮特許出願は、その開示がその全体を引用することにより本明細書の一部をなすものとする。幾つかの実施形態では、波形モジュール220は、少なくとも1つのTEDを起動する(すなわち、少なくとも1つのTEDによって送出される刺激の大きさ、継続期間、波形、及び他の属性を制御する)ように構成することができる。幾つかのこうした実施形態では、制御モジュール220は、2010年12月17日に出願された米国仮特許出願第61/424,474号に記載されるように、被検者の前庭系に1つ又は複数の時間変動性熱波形を送出するための命令の1つ又は複数のセットを含むことができる処方データベースからの処方に基づいて、少なくとも1つのTEDを起動するように構成される。幾つかのこうした実施形態では、波形モジュール220は、(例えば、複数のTEDの1つだけを起動することによって、1つのTEDを加熱し、別のTEDを冷却することによって、TEDを順次起動することによって、異なる温度/タイミングパラメータを使用して異なるTEDを起動することによって、先の幾つかの組合せ又は全ての組合せ等によって)複数のTEDを選択的にかつ別々に起動するように構成される。

30

40

50

【0103】

データ256は、オペレーティングシステム252、アプリケーション254、I/Oデバイスドライバ258、及び他のソフトウェアコンポーネントによって使用される静的データ及び／又は動的データを含むことができる。データ256は、1つ又は複数の熱処置プロトコル又は処方を含む熱波形データベース226を含むことができる。幾つかの実施形態では、データ256は、イヤピース間のインピーダンス測定値、及び／又は電気インピーダンス測定値に基づく熱接触の推定値を含むインピーダンスデータ224を更に含む。電気インピーダンス測定値は、抵抗性成分及び容量性成分を含むことができ、両者は、イヤピース100A、100Bと外耳道との間の界面の熱インピーダンス又は熱コンダクタンスに相関することができる。幾つかの実施形態では、メモリ236は、熱刺激の結果としての患者成果、耳の温度測定値等を含む、1つ又は複数の時間変動性熱波形の送伴に伴うデータ等の更なるデータを含む。

10

【0104】

I/Oデバイスドライバ258は、通常、I/Oポート、メモリ236コンポーネント、及び／又はTEDデバイス30等のデバイスと通信するためにアプリケーション254によってオペレーティングシステム252を通してアクセスされるソフトウェアルーチンを含む。

【0105】

幾つかの実施形態では、TED熱波形制御モジュール220は、イヤピース100A、100B内の少なくとも1つのTEDを起動して、被検者の神経系及び／又は前庭系を刺激するように構成される。特定の実施形態では、TED熱波形制御モジュール220は、被検者の前庭系に1つ又は複数の時間変動性熱波形を送出するための命令のセットを含む熱処方に基いて少なくとも1つのTEDを起動するように構成される。

20

【0106】

幾つかの実施形態では、コントローラ200は、熱刺激伝導性ラインを介してイヤピース100内の少なくとも1つのTEDに通信可能に接続される。幾つかの実施形態では、コントローラ200は、複数のTEDに動作可能に接続され、また、コントローラ200は、別個の熱刺激伝導性ラインを介して各TEDに動作可能に接続することができる。幾つかのこうした実施形態では、複数の別個の熱刺激伝導性ラインのそれぞれは、1つ又は複数のリードになるように共に束ねられる（例えば、右イヤピースに熱的に結合されたTED（複数の場合もある）に接続された熱刺激伝導性ラインは、左イヤピースに熱的に結合されたTED（複数の場合もある）に接続された熱刺激伝導性ラインと別に束ねることができる）。幾つかのこうした実施形態では、熱刺激伝導性ラインは、リードインタフェースを介してコントローラ200に接続される（例えば、1つ又は複数のリードを、18ピンコネクタを使用してコントローラ200に接続することができる）。

30

【0107】

幾つかの実施形態では、電気刺激伝導性ラインを介してイヤピース100A、100B内の少なくとも1つのTEDに動作可能に接続される。幾つかの実施形態では、コントローラ200は、複数のTEDに動作可能に接続され、また、コントローラは、別個の電気刺激伝導性ラインを介して各TEDに動作可能に接続することができる。幾つかのこうした実施形態では、複数の別個の電気刺激伝導性ラインのそれぞれは、1つ又は複数のリード（例えば、右耳内のTEDに接続された伝導性ラインが左耳内のTEDに接続された伝導性ラインと別に束ねられた2つのリード）になるように共に束ねられる。幾つかのこうした実施形態では、電気刺激伝導性ラインは、リードインタフェースを介してコントローラに接続される（例えば、2つのリードを、共有の18ピンコネクタを使用してコントローラ200にプラグインすることができる）。

40

【0108】

幾つかの実施形態では、コントローラ200は、ブルートゥース接続等の無線接続を介してイヤピース100A、100B内の少なくとも1つのTEDに動作可能に接続される。幾つかの実施形態では、コントローラ200は、TED30を起動して、患者の前庭系

50

及び／又は神経系に1つ又は複数の能動制御された時間変動性熱波形を送出するように構成される。

【0109】

幾つかの実施形態では、インピーダンスモジュール222は、2つのイヤピース100Aと100Bとの間のインピーダンスを検出及び／又は監視するように構成される。例えば、図8に示すように、電気コネクタ221は、2つのイヤピース100A、100Bを電気接続するために使用される。電気コネクタ221は、イヤピース100A、100Bに物理的に接続し、図1に示すように例えばケーブル16及び／又はコントローラ200を通して接続することができる、金属ワイヤ等の任意の導電性材料とすることができる。

【0110】

幾つかの実施形態では、患者モジュール223は、患者固有のパラメータ及び／又はデータを解析するように構成される。例えば、患者モジュール223は、波形モジュール220からのデータとインピーダンスモジュール222からのデータを結合して、処置の適用中に正しく配置されているイヤピース100A、100Bに関してインピーダンス値が一貫性があるかどうかに基づいて、患者が処置プランに従っているかどうかを判定することができる。幾つかの実施形態では、患者モジュール223は、疼痛スコア、或る症状（例えば、頭痛）の発症、適用されている更なる処置等のような患者の日記情報を入力及び記録するために使用することができる。

【0111】

図8に示すように、インピーダンスモジュール222は、電気コネクタ221を介してイヤピース100A、100Bの一方に電流を送出することができる。ここでも同様に、理論に縛れることは望まないが、イヤピース100A、100Bが被検者の外耳道と全体的に良好な熱接触状態にある場合、イヤピース100A、100Bはまた、被検者の外耳道と実質的に良好な電気接触状態にあることになり、被検者の頭部は、イヤピース100Aと100Bとの間で電気回路を実質的に完成することになると思われる。しかし、イヤピース100A、100Bが被検者の外耳道と良好な熱接触状態にない場合、被検者の外耳道との不十分な電気接触が同様に存在することになり、被検者の頭部は、イヤピース100Aと100Bとの間で電気回路を完成しないことになり、開回路が、インピーダンスモジュール122によって検出されることになる。

【0112】

この構成では、イヤピース100Aと100Bとの間のインピーダンス及び／又はキャパシタンスは、イヤピース100Aと100Bとの間の熱接触を推定するために使用することができる。幾つかの実施形態では、インピーダンス値及び／又はキャパシタンス値は、或る範囲の被検者について検出されて、イヤピース100A、100Bが被検者の外耳道と十分な熱接触状態にあると仮定することができる或る範囲のインピーダンス値及び／又はキャパシタンス値を確定することができる。ヘッドセットが新しい患者に装着されると、イヤピース100Aと100Bとの間のインピーダンス及び／又はキャパシタンスを検出することができ、インピーダンス値が許容可能な範囲内にある場合、イヤピース100A、100Bと被検者の外耳道との間に良好な熱接触が存在すると仮定することができる。

【0113】

幾つかの実施形態では、ヘッドセットが新しい患者に装着されると、イヤピース100Aと100Bとの間のインピーダンス値及び／又はキャパシタンス値を検出し、患者がその後ヘッドセットを使用しているかどうかを判定するための患者固有のベースライン及び適切な構成として使用することができる。例えば、患者は、医療専門家が監督することができるか又は監督することができない環境で、本発明の実施形態によるヘッドセットを使用することができる。いずれの実施形態でも、インピーダンスモジュール222は、処置波形がイヤピースに送出される時間に時間的に近いか又はオーバーラップする時間にインピーダンス値及び／又はキャパシタンス値を記録することができる。医療健康専門家又はインピーダンスモジュール222は、インピーダンス値を解析して、処置中に、イヤピース

10

20

30

40

50

100A、100Bが適切にフィットしていたかどうかを判定することができる。幾つかの実施形態では、インピーダンスモジュール222は、電気コネクタ120上で検出されるインピーダンス値が、外耳道と良好な熱接触状態にある適切に嵌合するイヤピース100A、100Bと一貫性がない場合にフィードバックをユーザに提供するように構成することができる。この構成では、インピーダンスモジュール222は、リアルタイムに、又は後で記録し、解析したデータ内において、イヤピース100A、100Bと外耳道との間の熱接触の程度の推定値を提供することができる。したがって、処置プロトコルに関する患者コンプライアンスは、処置中に又は処置に時間的に近くところで検出インピーダンスに基づいて監視することができる。

【0114】

特定の実施形態では、インピーダンスモジュール222はまた、例えば、電気コネクタ221のインピーダンス値及び／又はキャパシタンス値に基づいてインピーダンスモジュール222が確定する熱接触の程度に応答して、波形制御信号の振幅を波形モジュール220が増加又は減少するように、波形モジュール220にフィードバックを提供することができる。例えば、インピーダンスモジュール222が、電気コネクタ221のインピーダンス値に基づいて、外耳道との不十分な嵌合及び不十分な熱接触が存在すると判定する場合、波形モジュール220は、イヤピース100A、100Bへの熱出力を増加させて、不十分な熱接触を補償することができる。幾つかの実施形態では、インピーダンスモジュール222は、患者コンプライアンス、例えば、波形の適用中に患者が実際に装置を使用しているかどうかを判定することができる。

【0115】

本発明の実施形態が、2つのイヤピース100A、100Bに関して示されるが、幾つかの実施形態では、本明細書において記載されるように、単一イヤピースを使用することができ、第2のイヤピースの代わりに、電気接点が、ユーザの頭部上の別の場所に貼着されて、それにより、インピーダンス値を確定し熱接触を推定するための電気回路を設けることができることが理解されるべきである。

【0116】

図8に示すように、波形モジュール220は、第1の波形及び第2の波形をイヤピース100A、100BのTED30に通信するように構成することができる。第1の波形及び第2の波形は同じとすることができるか、又は、幾つかの実施形態では、TED30からイヤピース100A、100Bに送出される熱出力が独立に制御されるとともに、互いに異なり得るように、第1の波形及び第2の波形は異なるものとしてすることができることが理解されるべきである。

【0117】

安全監視モジュール227は、波形モジュール220からの電力出力を含む、イヤピース100A、100B、ヒートシンク50（図1及び図2）からのセンサデータ、又は、システムの種々の電気構成要素からのセンサデータを受信することができる。安全監視モジュール227は、センサデータ又は電力出力データ等の他のデータを解析して、予め規定された安全範囲の外でシステムの要素が動作している可能性があるかどうかを判定し、安全でないパラメータが検出される場合に波形モジュール220の動作を無効にする又は止めるように構成される。例えば、センサデータは、イヤピース100A、100B及び／又はヒートシンク50からの温度データを含むことができ、それにより、イヤピース100A、100B及び／又はヒートシンク50が所与の温度を超えて又はそれ未満で（例えば、約50℃～55℃よりも高い）動作している場合、安全監視モジュール227は、例えば、異なる波形の送出を停止することによって及び／又はイヤピース100A、100Bをより安全な温度に駆動することによって、装置の動作を止める。安全監視モジュール227は、TED30を駆動する電圧が閾値を超える場合、ファン60、62が適切に動作していないことを安全監視モジュール227が検出する場合、及び／又は、患者の安全問題が生じる可能性があることを示す他の状態が検出される場合、異なる波形の送出を停止すること及び／又はイヤピース100A、100Bをより安全な温度に駆動すること

等の安全プロシーダを実装することができる。

【0118】

幾つかの実施形態では、波形モジュール220からの電力は、電力ケーブルを介してイヤピース100A、100BのTED30に送出することができ、例えば温度センサ40、及び／又はヒートシンク50の温度を測定する等のために装置の他の適した場所に配置された温度センサからのセンサデータは、無線接続を介してコントローラ200に通信することができる。こうした無線センサ接続は、センサ信号が電力と同じケーブルを介してTED30に供給されることになる構成上で電力ケーブルとセンサ信号との間の信号干渉を低減するか又はなくすことができる。コントロール200に対する無線センサ信号接続はまた、ケーブルの重量を低減し、したがって、患者の快適性を高めることができる。

10

【0119】

波形

理論に縛られることは望まないが、機能イメージの研究は、カロリック刺激に対する一般的に支配的な左右差が存在することを示す場合がある。Marcelli等「Spatio-Temporal Pattern of Vestibular Information Processing after Brief Caloric Stimulation」European Journal of Radiology, vol. 70, 312-316 (2009)を参照のこと。別途述べると、冷カロリックスは、反対側の脳領域を活性化させる傾向があり、温カロリックスは、同側の脳領域を活性化する傾向がある。例えば、短い左耳刺激が右脳活性化をもたらすことが見出された。同文献を参照のこと。したがって、独立した2重耳刺激は、その組合せが、脳の特定領域及び／又は半球をねらうことを可能にすると、現在のところ思われている。例えば、ここでも同様に、理論に縛られることは望まないが、温刺激は、前庭系の求心路の位相性発火レートを増加させることができ、冷刺激は、位相性発火レートを減少させることができる。そのため、身体温度を超えるか又はそれ未満の所与の温度及び鋸歯状波形についての活性化の左右差が、前庭刺激について或る範囲の位相性周波数をカバーすることができ、方形波が、マグニチュードが大きい周波数に有利である場合があると、現在のところ思われている。さらに、冷刺激が位相性発火レートの減少をもたらし、温刺激が位相性発火レートの増加をもたらすと、現在のところ思われている。幾つかの実施形態では、時間変動性熱波形を、脳の、刺激が所望される領域に基づいて、適用のために選択することができる。幾つかの実施形態では、異なる熱波形を、各耳において使用することができる。例えば、一方の耳内の温かい温度間で振動する温処置波形、及びもう一方の耳内の冷たい温度間で振動する冷処置波形は、脳の特定領域に入る刺激を増加させることができる。しかし、波形の任意の適した組合せを使用することができることが理解されるべきである。幾つかの実施形態では、波形は、同じ又は異なる処置期間にわたって変動する。例えば、限定はしないが、米国仮特許出願第61/424,132号（代理人整理番号9767-38PR）、米国仮特許出願第61/498,096号（代理人整理番号9797-38PR2）、米国仮特許出願第61/424,326号（代理人整理番号9767-39PR）、米国仮特許出願第61/498,080号（代理人整理番号9767-39PR2）、米国仮特許出願第61/498,911号（代理人整理番号9767-44PR）、及び米国仮特許出願第61/498,943号（代理人整理番号9767-45PR）に記載される波形を含む種々の熱波形を使用することができる。

20

30

40

【0120】

幾つかの実施形態では、時間変動性熱波形についての2つの固有関数又は一般的形状、すなわち、方形波及び鋸歯状（又は三角）波を使用することができる。これらの波形は共に、時間的に変動し、治療的に有用である可能性がある期間の間、頑健な前庭刺激を維持するのに有用である場合がある。さらに、これらの波形は、停滞の期間又は連続変動性の期間を使用することができる。例えば、方形波の場合、特定の温度が、外耳道に印加され、その刺激は、外耳道の近位壁まで最終的に伝播することができる熱流パターンをセットアップすることができる。しかし、停滞の期間は、クプラが新しい位置に適応するほどに長くなるべきでない。そのクプラの適応は、時間変動性波形を通常印加しない従来の診断的カロリック灌注器又は他のカロリックデバイスによって送出されるような一定温度印加

50

中に約2分～3分して通常起こる緊張性（tonic：持続性）発火レートへの戻りをもたらす場合がある。対照的に、鋸歯状波形は、連続的に変動し、したがって、クプラは、常に平衡状態からずれる可能性があり、位相性発火レートは、連続的に変動する可能性がある。しかし、鋸歯状波形の温度の変化が小さ過ぎるか、又は、その変化レートが、耳の骨構造がついて行くのに速過ぎる場合、温度の変動は、均質化される傾向があり、不十分な熱勾配が、例えば、水平半規管、並びに卵形囊及び球形囊等の他の前庭構造にわたって確立される可能性がある。

【0121】

幾つかの実施形態では、波形の周波数又は周期は、例えばカロリック刺激に「ノイズ（noise）」を導入するために、一定でない場合があり、及び／又は不同である場合がある。波形の周波数／周期の変動は、確率的変動（すなわち、周波数のランダム変動）、構造化変動（或る関数、例えば「 $1/f$ ノイズ」に基づく等）、又は単調変動であり得る。従来の電気神経刺激では、刺激の周波数を急速に変えることができるが、カロリックスの場合、熱伝導時間は、周波数が変えられ得る速度を制限する場合がある。理論に縛られることは望まないが、低周波（例えば、2 Hz 以下の）ノイズを注入することは、治療利益を改善する場合がある。幾つかの実施形態では、周波数／周期は、セッションごとに変更することができる。さらに、周波数／周期の変動は、異なる周期／周波数が使用されるか又は患者の耳のそれぞれの耳で異なって変動するように独立に制御することができる。

【0122】

幾つかの実施形態では、時間変動性熱波形は、約4分又は5分より長い期間にわたって、又は、10分～15分以上より長い期間の間、眼振を誘発するのに十分である。眼振は、ビデオ眼振記録法（videonystagmography）及び／又は電気眼振記録法（electronystagmography）によって測定されるものとすることができ、処置期間にわたって短い期間の間、増加するか、減少するか、又は更には止まる場合があるが、4分又は5分にわたって、又は、10分～15分以上より長い期間の間、実質的に存在する場合がある。

【0123】

眼振は、一般に、前庭眼反射（vestibulo-ocular reflex）（VOR）又はループによって有効にされる不随意眼球運動を指す。ループの開始ポイントは、前庭体を出て、脳幹内の前庭核に向かう求心路である。ループは、脳幹から、当業者によって理解されるように、続いて小脳を通り、眼球運動を制御する運動皮質に至る。VORは、例えば、頭部が動いている間の自分の眼による物体の追跡を可能にする。この場合、水平半規管からの入力、主に、こうした追跡が可能であることに関与することができる。垂直軸の回りに頭部を回転させることは、水平SCCにおいてクプラを変形させ、求心性神経の緊張性発火レートを変更し、水平SCCに関連する有毛細胞を刺激する。一方向への頭部回転は、緊張性レートを超えて（位相性）発火レートを増加させ、反対方向への頭部回転は、発火レートを減少させる。

【0124】

理論に縛られることは望まないが、カロリック前庭刺激は、VORを活性化させる人工的メカニズムを提供することができる。頭部を（水平よりも約20度上に）傾けることによって、水平SCCが垂直配向に設置される。この外耳道の前後に温度差を生成することにより、クプラを変位させるように働く対流的流れをもたらすことができる。温カロリック前庭刺激は、位相性発火レートが増加するようにクプラ変位をもたらすことができ、一方、冷カロリック前庭刺激は、発火レートの減少をもたらすことができる。さらに、温カロリック前庭刺激は、刺激された耳に向かう眼球の急速運動によって示される眼振をもたらす場合がある。冷カロリック前庭刺激は、刺激された耳から離れる急速相の眼振をもたらす場合がある。したがって、眼振の存在及び方向に留意することによって、VORが活性化していること、及び、位相性発火レートが緊張性発火レートより大きいのか又は小さいかを判定することができる。幾つかの実施形態では、本明細書で述べるように、眼振の結果を使用して、ノイズ等の変動の導入を含む治療的に有効な処置波形を選択することができる。

【0125】

一定温度における連続的なカロリック前庭灌注又はカロリック前庭刺激を用いることは、眼振を誘発する場合がある。しかし、約2分～3分の時間後（例えば、Bock他「Vestibular adaptation to long-term stimuli」(Biol. Cybernetics, vol.33,pgs.77-79,1979)）、クプラは、その新しい変位した位置に適応することができ、位相性発火レートは、通常、緊張性レートに戻る。そのため、眼振は、効果的に止まることになり、前庭神経求心路はもはや刺激されないことになる。

【0126】

本発明の幾つかの実施形態では、時間変動性熱波形の使用は、一定温度の刺激に対する適応が起こる期間を超えて、前庭神経求心路の持続的刺激を可能にする。連続的なカロリック前庭刺激と対照的に、時間変動性熱波形は、より長い期間、又はさらに無期限の期間、刺激を可能にすることができる。しかし、約10分～20分の処置は、治療的に有効であるものとすることができる。

10

【0127】

一例では、34℃～20℃の温度になる鋸歯状波形が、頭部を水平よりも約20度上にあるように傾けた被検者の右耳に印加された。電気眼振記録法が使用されて、その被検者の眼球の運動が測定された。眼振の時間系列のセグメントが図21に示され、12分周期の始めと12分周期の終り近くの両方における眼振の存在を立証する。したがって、処置期間中の前庭刺激を確認するために眼振を使用することができる。

20

【0128】

眼振は、処置期間中の前庭刺激を確認するために使用することができるが、医療撮像技法等の他の技法を使用することができることが理解されるべきである。さらに、幾つかの実施形態では、一方の外耳道の刺激による眼振は、他の外耳道において適切な波形を使用する刺激によってゼロにすることができる。したがって、前庭刺激は、観測される眼振が存在しない場合でも依然として起こる場合がある。

【0129】

例示的な波形

波形モジュール220によってイヤピース100A、100BのTED30によって送出することができる例示的な波形が図9～図15に示される。図9～図15の左側の波形は、一般に、左耳に適用され、図9～図15の右側の波形は、一般に、右耳に送出される。しかし、処置波形は、例えば、図9～図15の右側の波形を右耳に適用することができ、左側の波形を左耳に適用することができるように、いずれかの耳に送出することができることが理解されるべきである。

30

【0130】

図9は、左耳温刺激及び右耳冷刺激に関する同位相方形波を示し、この同位相方形波は、著しく高い位相性周波数及び著しく低い位相性周波数によって左半球活性化の増大を提供することができる。図10は、左耳温刺激及び右耳温刺激に関する同位相方形波を示し、この同位相方形波は、著しく高い位相性周波数によって両側半球活性化をもたらすことができる。図11は、左耳温刺激及び右耳温刺激に関する逆位相方形波を示し、この逆位相方形波は、著しく高い位相性周波数によって両側半球活性化をもたらすことができるが、最大位相性周波数が、処置セッション中に2つの半球に異なる時間に達する。図12は、温刺激及び冷刺激が左耳に適用されるとともに、温刺激が右耳に提供される同位相方形波を示し、この同位相方形波は、著しく高い位相性周波数が両方の半球で達成されることをもたらすことができるが、著しく低い位相性周波数成分が同様に右半球にある。図13は、左耳の温刺激及び冷刺激並びに右耳の温刺激に関する逆位相方形波を示し、逆位相方形波は、著しく高い位相性周波数による両側半球活性化が、処置サイクルの異なる時間において両方の半球で達成されるが、右半球の著しく高い位相性周波数と略同位相である著しく低い位相性周波数成分が同様に右半球にある。図14は、左耳の温刺激及び右耳の冷刺激に関する同位相鋸歯状波を示し、この同位相鋸歯状波は、或る範囲の位相性周波数による左半球活性化の増大が、平衡レート又は未刺激レートを超えて及びそれ未満の両方で

40

50

達成されることをもたらすことができる。図15は、左耳と右耳の両方の温刺激に関する同位相鋸歯状波を示し、この同位相鋸歯状波は、緊張性レート又は無刺激レートを超えた或る範囲の位相性周波数による両側半球活性化をもたらすことができる。図16は、左耳の温刺激及び冷刺激並びに右耳の温刺激に関する同等の周期を有する鋸歯状波を示し、この鋸歯状波は、或る範囲の位相性周波数による両側半球活性化が達成されることをもたらすことができる。

【0131】

幾つかの実施形態では、異なる波形形状及び／又は周期を、患者の耳のそれぞれに送出することができる。例えば、図17は、同位相の鋸歯状左耳波形及び方形波右耳波形を示し、これらの波形は共に温刺激であり、左耳において、或る範囲の位相性周波数による両側半球活性化が緊張性レートを超えて達成されること、及び、右耳において、著しく高い位相性周波数が達成されることをもたらすことができる。他の「不一致 (unmatched)」波形形状及び／又は周期の更なる構成を使用することができる。

【0132】

図18は、より高い周波数の方形波が右耳に適用される、右耳の温刺激方形波及び左耳の温刺激方形波を示す。これは、著しく高い位相性周波数によって両側半球活性化をもたらすことができ、より低い周波数の左耳波形は、より高い周波数の右耳波形に比べて、前庭神経のより高い位相性周波数の発火をもたらす。図19は、左耳において時間変動性周期を有する、左耳の温刺激方形波及び右耳の温刺激方形波を示す。図19の波形は、著しく高い位相性周波数による両側半球活性化をもたらすことができるが、左耳波形の周波数変化は、より高い位相性レートが左耳刺激においてどの程度長く維持されるかについての変動をもたらす。図20は、時間変動性波形周期を有する、左耳の温刺激及び冷刺激の両方の方形波形、及び右耳の一定周期の温刺激方形波形態を示す。図20の波形は、両方の半球では著しく高い位相性周波数によるが、右半球では全体的に低い位相性周波数による両側半球活性化をもたらすことができる。左耳の温度変化は、(緊張性レートと超えてまたそれ未満で)異なる位相性周波数が達成されることをもたらすことができる。周波数変動は、所与の位相性周波数が達成される時間に影響を及ぼす場合がある。図21の波形は、両方の半球では著しく高い位相性周波数によるが、右半球では全体的に低い位相性周波数による両側半球活性化をもたらすことができる。左耳の周波数変動は、所定期間にわたってランダムに変化する場合があるか、又は、周波数変動は、構造化される場合があり、例えば、所定期間にわたる増減は所与のレートである。

【0133】

提供することができる処置波形は、図9～図21の波形に限定されないことが理解されるべきである。例えば、右耳刺激及び左耳刺激を逆にすることができ、波形の形状及び／又は周期を変更することができ、及び／又は、温特性／冷特性を逆にすることができる。いかなる特定の理論にも縛られることは望まないが、カロリック刺激に対して支配的であるが完全ではない左右差が存在する場合があることを、機能イメージングの研究が示した。例えば、冷カロリック刺激は、(脳幹内の前庭核の上の)反対側の脳領域を活性化する傾向を有する場合があり、温カロリック刺激は、(脳幹内の前庭核の上の)同側の脳領域を活性化する傾向を有する場合がある。Marcelli他(「Spatio-temporal pattern of vestibular information processing after brief caloric stimulation」(Eur J Radiol, Vol 70, pg.312-316, 2009)は、左耳の短時間の刺激が右脳活性化をもたらすことを論じている。したがって、独立した2重耳刺激は、脳の特定の領域及び半球を標的とする興味深い組合せを可能にすることができる。さらに、温刺激は、前庭系の求心路の位相性発火レートを増加させる場合があり、冷刺激は、位相性発火レートを減少させる場合がある。

【0134】

例えば、図9～図21は、一般に、鋸歯状(又は三角)波形態及び方形波形を示す。これらの波形態は例示的であり、任意の適した形状の波形を使用することができることが理解されるべきである。これらの波形は共に、時間的に変動し、所定回数の治療的有用性をもたらすための頑健な前庭刺激を維持するのを補助することができる。方形波及び鋸歯状

10

20

30

40

50

波の形態はまた、2つの主要なタイプの変動、すなわち、定常性期間又は連続的変動性期間を具現することができる。方形波の場合、特定の温度を外耳道に印加することができ、それが、内耳の近位壁、したがって、対象の前庭構造のうちの第1の前庭構造（水平半規管すなわち水平「SCC」）に最終的に伝播される熱流パターンを提供する。水平SCCは、その径の前後に温度勾配を生じる場合があり、それが、クプラの対流的内リンパ運動及び歪を促す場合がある。方形波は、クプラが、終端位置に対処する、したがって、その関連する有毛細胞の緊張性発火レートを変更するのを止める前に、温度を「切替える（switch）」ことができる。その間に、疑似平衡状態が、熱流によって確立される場合がある。対照的に、鋸歯状波形は、一般に、絶えず変動し、したがって、クプラは、常に平衡でない状態にあるものとすることができ、その結果、位相性発火レートが、連続的に変動する場合がある。鋸歯状波形の考えられる限界は、耳の骨構造の比熱について、振幅（又は温度デルタ）が小さ過ぎるか又は変化レートが速過ぎる場合、温度の変動は、均質化される場合があり、不十分な熱勾配が、水平SCCにわたって確立される場合がある。

10

【0135】

したがって、一般に、身体温度を超えるか又はそれ未満の所与の温度についての活性化は偏側性関係であり、鋸歯状波は、その範囲の位相性周波数をカバーするのに有用であり、方形波は、マグニチュードが大きい（緊張性発火レートからずっと離れた）周波数を提供するのに有利である場合がある。（水平SCCにおいて）冷たい温度（すなわち、身体温度より低い）は、緊張性レート未満の位相性発火をもたらず場合があり、温かい温度（すなわち、身体温度より高い）は、緊張性レートを越える位相性発火をもたらず場合がある。種々の例が図9～図21に提供される。

20

【0136】

本発明の実施形態に従って提供することができる種々の刺激の組合せが、（埋め込み式電極デバイス及び経頭蓋磁気刺激デバイスを含む）電気神経刺激器によって提示される可能性がある難題に対処することができることも留意することができる。神経刺激に対する適応は、例えば、Krack他「Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease」（Movement Disorders, vol. 17, pg.S188, 2002）によって論じられている。例えば、何日にもわたって1日の何時間もの間、特定のパルス列を生成している埋め込み式神経刺激器の場合、その傾向は、シナプス可塑性がこの新しい刺激に対処し、治療の効果をおそらくは減少させることである。幾つかの最新の神経刺激器は、効果の変化を反映するために刺激に対する適応的变化を含もうと試みるが、こうしたシステムは、狭い範囲のパラメータ設定下で働き、刺激パターンの変化から生じる副作用のリスクが著しい。本発明の幾つかの実施形態によるカロリック刺激に起因する副作用は、一過性であり、容易に観測することができる。したがって、処方する医療健康専門家は、継続する効果と低い副作用を平衡させるために、或る範囲の処置パラダイムを試し得る。

30

【0137】

幾つかの実施形態では、波形は、所定期間にわたって変更されて、神経系による適応を低減するとともに所定期間にわたって継続した効果を提供することができる。

【0138】

波形の種々の例が図9～図21に提供されるが、更なる波形を、以下のパラメータのうちの1つ又は複数を変更することによって提供することができる。

40

【0139】

【表 1】

パラメータ	制御
Δ 温度	T E D の上方温度範囲と下方温度範囲の制御
Δ 周波数	時間変動性波形が生成されることを可能にするソフトウェアプログラミング
処置中に周波数を変更する	時間変動性波形が生成されることを可能にするソフトウェアプログラミング
処置中に Δ 温度の範囲を変更する	時間変動性波形が生成されることを可能にするソフトウェアプログラミング
時間変動性波形タイプ	時間変動性波形が生成されることを可能にするソフトウェアプログラミング
左印加波形と右印加波形との間の位相関係	左イヤピース用の独立した波形コントローラと右イヤピース用の独立した波形コントローラとの間のタイミング関係
波形の温度、周波数、又は位相の確率的又は構造化ノイズ調節	設計された波形を波形コントローラ内にインポートする能力

10

【0140】

ここでも同様に、いかなる特定の理論にも縛られることは望まないが、人間の身体は、活性化又は神経スパイク発火の点から厳密に周期的でない、自然に発生した系を有すると、現在のところ思われている。例えば、E E G 測定値のパワースペクトルは、 $1/f$ （周波数の逆数）に近い傾きを有する。これは、スケール類似性（E E G パワースペクトルの 1 つの部分は、拡大されると、全スペクトルのように見える）、及び、自己組織化臨界性であって、システムの状態が、予測可能な周期的挙動と予測不能なカオスとの間で釣り合いをとられた感覚にあることを示唆することができる、自己組織化臨界性のような特性を、E E G スペクトル（全ての皮質神経活動の和）の基礎をなす動的システムが有することを示唆することができる（例えば、Buzsaki「Rhythms of the Brain」Oxford Press, 2006 を参照のこと）。心臓細動及び癲癇発作等の異常な同期挙動を反映する十分に調査された生理的状态も存在する。神経刺激器は、増大した効果を評価するためにランダムな（確率的）又は非周期的な（ $1/f$ ノイズのような構造化ノイズ）パルスシーケンスを利用してきた。例えば、100 Hz 電気発火レートを維持する代わりに、周波数が、構造化ノイズ又は非構造化ノイズで変動される場合がある。カロリック前庭刺激は、主にクプラの位置を調節することによって有毛細胞の位相性発火レートを間接的に修正するように働くことができる。そのため、ノイズを位相性発火レートに導入するために、時間変動性熱波形が提供されて、変換される作用が所望の位相性発火周波数スペクトルを生成することであるような方法でクプラを移動させることができる。特定の例として、5 つの正弦波の和が考えられる。正弦波を、時間変動性熱波形を生成することができる基底関数として使用することができる。実際には、本明細書で考えられる鋸歯状波を、正弦波のシリーズ（例えば、フーリエ級数）によって提供することができる。時間の関数としての振幅は、

20

30

【数 1】

40

$$A(t) = \frac{2}{\pi} \sum_{k=1}^{\infty} \frac{\sin(2\pi k f t)}{k}$$

である。ここで、5 つの正弦波の和の例の場合、 $1/f$ 重み付けは、以下のように含まれる。

【数 2】

$$A(t) = (1/f_1) * \sin(2\pi f_1 t) + (1/f_2) * \sin(2\pi f_2 t) + (1/f_3) * \sin(2\pi f_3 t) + (1/f_4) * \sin(2\pi f_4 t) + (1/f_5) * \sin(2\pi f_5 t)$$

式中、 $f_1 \sim f_5$ の値は、 $f_1 = 0.003 \text{ Hz}$ 、 $f_2 = 0.004 \text{ Hz}$ 、 $f_3 = 0.0$

50

0.5 Hz、 $f_4 = 0.006$ Hz、及び $f_5 = 0.008$ Hz のように選択され、関数の符号及びオフセットが調整される。これは、図 22 に示す温度プロファイルをもたらす。

【0141】

本明細書で論じるように、位相性発火レートの変化は、カロリック刺激温度の変化と略線形であると、現在のところ思われており、したがって、位相性レートはカロリック波形のスペクトル特性に応じて変化する可能性がある。そのため、上記の $1/f$ 重み付け波形は、 $1/f$ 重み付けを位相性周波数スペクトル内に導入する可能性がある。更なる又は代替の重み付け係数が使用されて、本発明の実施形態による時間変動性波形を提供することができることが理解されるべきである。

【0142】

処置波形は、補助的処置として、単独で（例えば、単独治療）、又は術前補助治療（例えば、別の治療の前又は後での処置波形の送出）として使用することができることが理解されるべきである。

【0143】

例示的なインピーダンス測定

Agilent（商標）LCRメータが、本明細書で述べるイヤピースの径及び輪郭に略一致した金属部品に接続された。抵抗値が、次のように、1 kHz で、10 秒の挿入中に、耳に高い（firm）圧力をかけるか又は耳に低い（light）圧力をかけた状態でとられた。

【0144】

【表 2】

高い圧力 (キロオーム)	低い圧力 (キロオーム)
50	通常：150～200
40	
46	
通常：40～50	

【0145】

キャパシタンス値が、次のように、3 人の被検者について、1 kHz で、10 秒の挿入中に、耳にかけた高い圧力又は耳にかけた低い圧力についてとられた。

【0146】

【表 3】

高い圧力 (pF)	低い圧力 (pF)
3500	1700
3500	1700
3500	

【0147】

比較上のキャパシタンス値が、耳介上で約 600 pF、また、外の外耳道上で約 500 pF で測定された。したがって、キャパシタンス及び抵抗の両方についてのかかなり高い値が、高い圧力がデバイスに印加されたときに測定されて、外耳道との接触が改善された。

【0148】

加えて、3 人の異なる被検者が、高い圧力によってキャパシタンス及び抵抗の両方について試験され、一貫性のある範囲内の値をもたらした。試験値は、第 1 の被検者の場合、 $C = 3.5$ nF～ 3.9 nF 及び $R = 30$ キロオーム～ 32 キロオーム、第 2 の被検者の場合、 $C = 3.7$ nF～ 4.0 nF 及び $R = 20$ キロオーム～ 24 キロオーム、第 3 の被検者の場合、 $C = 3.5$ nF～ 4.0 nF 及び $R = 35$ キロオームであった。

【0149】

10

20

30

40

50

そのため、キャパシタンス値は、高い圧力が使用されると、全体的に一貫性があるように見えた。抵抗値は、より変わり易いように見えたが、高い圧力によって、依然として一貫性のある範囲の値を示した。耳介又は外の外耳道に耳プローブの一方が設置されたときに記録された値は、外耳道に十分に入ったところの高い圧力の読み及び低い圧力の読みの両方と著しく異なった。こうした測定値は、例えば図8のインピーダンスモジュール222によって使用されて、イヤピースの設置及び熱接触を検証する、及び／又は、外耳道内でのイヤピースの操作中に処置波形を印加することに関する患者コンプライアンスを検証することができる。

【0150】

例示的な処置プロトコル

本発明による実施形態は、以下の非限定的な実施例に関してここで述べられる。

【0151】

実施例1

継続期間の長い方形波適用

CVS処置を受けていない40代でかつ良好な健康の男性被検者が、方形波形パターンで右耳に冷カロリック前庭刺激を適用された。そのパターンは、20分の期間、1つの対称方形波が送出される「ステップ」関数又は「方形波」として（約37℃の通常身体温度と比較して）10℃までの冷却であった。被検者は、言葉を不明瞭に発音しているのを他の人によって観察され、また、予防策として処置セッションに続いて2時間の間、着座したままであることを求められた。他の場合では、非長期的な有害作用が観察された。

【0152】

実施例2

鋸歯状波適用

実施例1で述べた同じ被検者が、約10分の総継続期間の間、5分ごとに1サイクル又は1波形の周波数、並びに第1の波形及び第2の波形の送出で、ギャップなしで、対称鋸歯状波形パターンで（約37℃の通常身体温度と比較して）20℃まで冷却する鋸歯状波形パターンで右耳に冷カロリック前庭刺激を適用することによって、その後処置された。実施例1で述べた方形波パターンに関する状況と違って、被検者は、上下する温度サイクルを知覚し続けた。

【0153】

実施例3

最大波形振幅

実施例1～実施例2で述べた同じ被検者が、滴定調査において、異なる振幅の鋸歯状冷却波形として右耳に冷カロリック前庭刺激を適用された。サイクリック冷却の最大知覚感覚は、約17℃のピーク振幅（又は、通常身体温度から約20℃の温度までの冷却）で知覚された。これを超える冷却は、被検者によって知覚されるサイクリック冷却の感覚の更なる利得をもたらさなかった。

【0154】

実施例4

最小波形振幅

人間の前庭系のモデリングは、クプラ（半規管内の構造であって、流体の移動によって半規管内に押し込まれ、前庭神経内で機械的歪を電気信号に変換する有毛細胞を含む、半規管内の構造）が、身体温度未満の5℃又は7℃の氷温のカロリック前庭刺激によって刺激されることを示す。

【0155】

実施例5

最大波形周波数

人間の前庭系のモデリングは、人間の身体がより速いレートで温度変化に適応することができないため、20℃/分より速いスルーレート（2分ごとに1つの20℃波形を可能にすることになる）は有用でないことを示す。最大周波数は波形振幅等の他の因子に部分

10

20

30

40

50

的に依存するが、1分～2分ごとに約1サイクルの最大周波数が示される。

【0156】

実施例6

最小波形周波数

人間の前庭系のモデリングは、連続的な時間変動性波形が、クブラの停滞及び適応がそれにより最小になるため、前庭系を刺激するときに最も有効であることを示す。最小周波数は波形振幅等の他の因子に部分的に依存するが、10分～20分ごとに約1サイクルの最小周波数が示される。

【0157】

実施例7

処置セッション継続期間

少なくとも第1の波形及び第2の波形の送出を可能するため、少なくとも1分又は2分の継続期間が好ましい。上記に述べた以下で述べるように、10分及び20分の処置継続期間による患者によって所定の結果が報告された。したがって、便宜上、せいぜい30分又は40分の処置セッション継続期間が好ましい（但し、より長いセッションが、急性ケア状況等の幾つかの条件について所望される場合がある）。

【0158】

実施例8

鋸歯状波形による片頭痛の処置

片頭痛の長く続く病歴を有する50代前半の女性患者が、ずきずきする頭痛、吐き気、音恐怖、及び光恐怖からなる症状を有する急性片頭痛エピソードを病んでいた。右耳冷カロリック前庭刺激が、10分の間（全部で2サイクルの送出の間）、最大17度の（身体温度から冷やす）温度で本質的に上記の実施例2で実質的に述べた鋸歯状波形を使用して実施された。処置の終了時に、患者は、自分の頭痛及び関連する症状がもはや存在しないと報告した。1日後の再評価において、患者は、頭痛がぶり返さなかったと報告した。

【0159】

実施例9

鋸歯状波形による糖尿病の処置

実施例1～実施例3で述べた同じ被検者が、極度の排尿（1日に10リットル）、冷水の渴望、及び関連する疲労のエピソードを突然呈した。尿試験は、強い家族歴が存在した糖尿病の発症を示唆した。

【0160】

患者のプライマリケア医師のところで測定した患者の初期体重は、最近の20ポンド体重喪失を示した。患者からの血糖の読みを取得する最初の試みは、範囲外の結果をもたらした（この結果は、通常、600mg/dlを超える血糖値の場合に起こる）。患者は、入院し、水分補給及びIVインスリン治療を受けた。この処置後の患者の最初の血糖値は、700mg/dlであった。血糖値は、約350まで下がり、経口抗高血糖薬による処置が始められた。

【0161】

被検者のプライマリケア医師による、退院後のフォローアップケアにより、メトホルミン及びJANUVIA（商標）シタグリプチンの両方を含むように経口抗高血糖薬治療を拡張した。加えて、1週あたり5日～6日で30分～45分の厳しい運動プログラム及びダイエットコントロールを開始した。指穿刺による毎日の血糖値を、1日あたり2～3回測定した。

【0162】

この時点で、患者のベースラインヘモグロビンA1c（Hb A1c）レベルは、5%～6%の通常レベルと比較して、9.8%であった。

【0163】

患者は、その後、カロリック前庭刺激による毎日の処置を始めた。処置は、約1カ月の間、1日に1回、10分の間実施され、その後、更なる3カ月の間、1週あたり2回～3

10

20

30

40

50

回継続された（各処置セッションは継続期間が約10分である）。カロリック前庭刺激を、実施例2で述べた鋸歯状冷却波形として、患者の右耳に送出した。これらの処置の終了時に、患者のHb A1cレベルは、5.3%であった。結果として、患者は、全ての血糖降下薬を免れた。

【0164】

ほとんどの経口抗高血糖薬は、患者のHb A1cレベルを約1%～2%だけ下げる（一般に、S. Inzucchi, Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes, JAMA 287, 360-372 (Jan. 16, 2002)を参照のこと）。対照的に、この患者の初期値は9.5であり、5.3まで降下した。

【0165】

実施例10

代替の波形形状

上記の例で述べた鋸歯状波形は、図23Aに示すように、対称かつ線形であり、破線「n」は、被検者の通常の身体温度（通常、約37℃）を表す。前庭系のモデリングは、同様の振幅及び周波数であるが形状の変動を有する波形、例えば、図23Bの「対数」又は「凸状」波形及び図23Cの「指数関数」又は「凹状」波形もまた有効であることを示す。全ての波形は、一般に、前縁（「le」）、後縁（「te」）、ピーク（「p」）、及びトラフ（「t」）を含む。

【0166】

図23A～図23Cは全て、同じ形状、同じ振幅、及び同じ周波数の3つの連続する波形を示すが、連続する波形は、図23Dに示すように形状が変動し、また、振幅又は継続期間も変動して（好ましくは、先に述べたパラメータ内のそれぞれの連続する波形）、本発明を実施する際に有用である、また更なる波形及び波形のシーケンスを生成し得る。

【0167】

加えて、図23A～図23Dの波形は、連続的であるとして示されるが、切頭（例えば、図23Eに示すように「trn」）又は垂直カット（例えば、図23Fに示すように「ct」）等の小さな欠損が波形内に含まれて、本発明を実施する際に有用である、また更なる波形及び波形のシーケンスを生成し得る。

【0168】

図23A～図23Fの全ての波形についてのピークは、通常の身体温度から20℃の温度まで17℃だけ冷却し、全ての波形についてのトラフは、17℃の振幅を与える通常の身体温度への戻りである。示す全ての波形についての周波数は、5分ごとに1サイクル（すなわち1つの完全な波形）である。同じ波形の3つのサイクルが、明確にするために示されるが、先の例の幾つかでは、10分の処置又はセッションの総継続期間にわたって2つのサイクルしか送出されないことに留意されたい。

【0169】

実施例11

患者配向

（テレビを見ながら）体を起こし、冷カロリック前庭刺激（CVS）処置を受けている患者が、以前のセッションにおいて知覚した作用異なる作用を知覚したと報告したことが留意された。約45度まで反り返ると、患者は、実際に、より早期の作用を受けた。

【0170】

診断的CVSについての反り返りの「標準的な」角度は、約60度（又は、均等に水平よりも30度上）である。この位置決めの理由は、「水平」SCCが約30度だけ上に傾斜している（頭側に高い）からである（より最近のx線測定がその角度を20度±7度と見積もった）。診断的CVSに関する意図は、水平SCCが実質的に垂直になるように水平SCCを再配向し、したがって、カロリックスによってセットアップされる対流的流れの作用を最大にすることである。

【0171】

したがって、被検者が水平よりも約20度上に反り返る（そして仰臥位になる）場合、

10

20

30

40

50

冷刺激は、緊張性レートより小さい抑制又は位相性レートをもたらす。温刺激の場合、この状況は逆になる（位相性レートは緊張性レートを超過して増加する）。

【0172】

さらに、冷刺激は、反対側の脳構造を主に活性化する傾向があり、一方、温刺激は、同側活性化を主にもたらす。例えば、V. Marcelli他（Eur. J. Radiol. 70（2）：312-316（2009））では、著者は、左耳に水灌注による冷刺激を行い、脳幹、小脳等の右側活性化を観察した。患者は、おそらくMRIマグネット内で略反り返っていた。

【0173】

約20℃絶対冷却（身体温度より17℃低い）が、それを超えるとクプラが最大に変形し、したがって、位相性レート変化が最大になる下限であることを、実験的試験及びモデリングが示している。加温側では、身体温度を約7度程度超える温度は不快になる。外耳道内で加熱するこのレベルの温度は、クプラの最大変形をもたらさないであろう。したがって、位相性発火レートの全周波数スペクトルに及ぶ能力の点で非対称性が存在する。しかし、位相性発火レートの増加は、減少の方法に制約されない。すなわち、位相性発火レートは、約100Hzの緊張性レートに対してゼロに近づき得るだけであり、一方、位相性発火レートは、200Hzを超える。

【0174】

患者を反転させることは、クプラの抑制性／興奮性運動の符号を変えるため、以下が考えられる。すなわち、20℃絶対の冷刺激を使用するが、その時点では患者の頭部が垂直位置から75度～20度だけ前方に傾くように患者を配向する。これは、上記のイメージに対して水平SCCを上反転させることになり、その時点で、冷刺激は、位相性発火レートの興奮性増加をもたらすことになる。明確にするために、頭部を前方に20度だけ傾けることは、水平SCCを実質的に水平にする。それを超過して傾けることは、水平SCCを反転し始めるため、110度（前方へ傾けた状態）で、水平SCCは、垂直配向になるが、その時点で従来の診断的カロリック前庭刺激において使用されるものから180度ひっくり返っていることになる。そのため、患者を45度～90度だけ反り返らせる処置についての「一般的なルール」は、75度～120度だけの「前方へ傾けた状態」を含むように拡張され得る。

【0175】

そのため、冷刺激だけを使用して、処置の時間経過中の適切な時点で患者を単に再配向することによって位相性発火レートの全範囲がカバーされ得るプロトコルが考えられる。

【0176】

このタイプの反転が、主に活性化される脳の側の反転ももたらすはずであることに留意されたい。具体的には、冷刺激は、「右側を上にした」の配向で主に反対側の活性化をもたらす場合、「上側を下にした」配向で主に同側の活性化をもたらすはずである。

【0177】

実施例12

カロリック前庭刺激の熱モデリング

Proctor他（Acta Otolaryngol 79, 425-435, 1975）の方程式（4）は、加熱ステップ及び／又は冷却ステップの任意のシーケンスについて拡張され得る。方程式（4）は、1次元拡散方程式のかなり単純な使用である。したがって、モデルは、正確でない。水平半規管の前後の温度差（すなわち、熱駆動勾配）は、以下のように近似値を求められる。

【数3】

$$(1) \quad \Delta T = \frac{A_1}{\sqrt{t}} e^{-B/t} + \frac{A_2}{\sqrt{t-t_1}} e^{-B/(t-t_1)} + \dots + \frac{A_n}{\sqrt{t-t_n}} e^{-B/(t-t_n)}$$

式中、

10

20

30

40

【数 4】

$$A_n = \frac{-LT_n}{\sqrt{\pi a}}$$

及び

【数 5】

$$B = \frac{x^2}{4a}$$

10

L = 水平半規管にわたる距離 (mm) ; デフォルト = 6

 T_n = 印加される温度と以前の温度との差 (°C)

a = 側頭骨の「熱拡散率」 ($\text{mm}^2/\text{秒}$) ; これは、患者において変動する場合があるが、コンパクトな骨経路が熱を左右することになる。文献は、0.14 ~ 0.25 の値を挙げているが、これは、「刺激時間」として眼振の発症に基づく。Macelli 他は、眼振の発症に関連しない、CVS 後のずっと速い実際の脳幹活性化時間を示した。文献は、硬質骨の熱拡散率について 0.45 ~ 0.55 から 1.6 の範囲を予測する。ここでは、対象領域内の緻密な湿潤骨の x 線に基づいて、0.5 の値が仮定される。

【0178】

20

 x = 外耳道と水平半規管の縁との間の有効熱距離 (mm) ; デフォルト = 7.5 mm

【0179】

 ΔT = 半規管の前後の温度差 (°C) ; 遠位の温度から近位の温度を引いた温度

【0180】

 t_n = 新しい刺激が始まる時間

【0181】

定数についてのデフォルト値は、定義の隣に挙げられる。患者の応答時間と比較して短い CVS 印加時間は、熱平滑化効果のため、より低い温度のより長いパルスとそれほど異なる場合がある。最大位相性発火レートの文献報告は、約 100 Hz、すなわち、100 Hz 程度である緊張性発火レートから ± 100 Hz 離れている。その中心におけるクプラの最大変形は、相応して、約 77 ミクロンである。この値より大きい変形を示唆する熱勾配は、位相性発火レートの飽和をもたらす傾向があることになる。スケール他端では、SCC の最小検出可能体積変化は、25 ピコリットル程度であり、これは、およそ 0.5 Hz の位相性レートの変化に対応する。これは、約 0.02 °C の SCC の前後の最小温度勾配を示す。明らかな要件は、身体の恒常性温度調節が、6 mm 幅の半規管の前後の一定温度を、その程度の値まで保証しなければならないことである。

30

【0182】

モデルで使用される別の単純化は、(内リンパが、概ね水の熱特性を有するという単純化した仮定によって) 水の体積熱膨張係数の温度依存性を無視することであった。この仮定は、実際に起こることになるより高い温度 (およそ 27 °C) で位相性発火レートの見かけの飽和をもたらすことになる。身体温度未満では、位相性レートは、より低い 20 °C まで飽和しない場合がある。

40

【0183】

水平 SCC の体積は、 $3.2 \times 10^{-3} \text{ cc}$ であると推定される。温度差 ΔT による体積の変化は、 $3.8 \times 10^{-4} * 3.2 \times 10^{-3} * \Delta T = 1.22 \times 10^{-6} \Delta T$ である。

【0184】

その最大 (位相性発火レートの飽和) の程度まで変形したときのクプラの「レンズ」の体積は、およそ $4.4 \times 10^{-6} \text{ cc}$ である。したがって、位相性レートの変化は、 $\Delta f = 27.7 * \Delta T$ (Hz 単位で) である。

【0185】

50

そのため、印加される熱波形と第8脳神経の前庭枝の求心路の位相性発火レートとの間の関係は、（先の実施例1の場合のように）方形波形刺激についてモデル化され、また、（先の実施例2の場合のように）時間変動性鋸歯状波形刺激についてモデル化され得る。

【0186】

身体がよりゆっくりとした温度変化に追従し得るため、方形波形と比較して、鋸歯状波の時間変動性波形の歪がほとんど存在しないことが留意された。

【0187】

値が僅かに垂直にスキューする傾向が存在する（例えば、温度デルタは、身体温度の所定ポイントを僅かに上回る）。この作用は、非物理的であるように見え、使用される近似モデルの限界に過ぎない。同じことが、ポジティブになる発火レートにも当てはまるように見える。

【0188】

鋸歯状波形の「先端」は、100Hzの位相性発火レートの最大変化を超えるように見える（これは、方形波でも見られる）。これは、内リンパの熱膨張係数が温度と共に変化し、先のモデルにおいて補正されなかったためであり得る。これは、プロットにおいて所与の温度について発火レートの過剰評価をもたらすことになる。したがって、発火レートは、実際には、20℃で飽和しない場合がある（すなわち、100Hzのデルタ未満に留まることになる）。約17℃～20℃未満の温度について先の実施例3で報告された改善の感覚の喪失は、前庭階のクブラの「ペギング」（その最大の物理的歪を達成する）及び発火レート飽和による場合がある。

【0189】

実施例13

慢性片頭痛及び難治性うつ病の処置

女性被検者は、衰弱性で慢性の片頭痛の10年の病歴を有し、ここ5年が難治である頭痛に苦しむ者であった。彼女は、全ての薬学的介入に失敗した。患者は、頭痛用の後頭神経刺激器埋め込みを受け、約1年の間、良好な症状管理を行い、その時点で、装置はもはや有効でなかった。片頭痛に併発するのは、うつ病であり、うつ病は、薬理学的管理に部分的に応答するだけであった。被検者は、雇用から外され故障者リストに入れられた。

【0190】

被検者は、患者が水平よりも30度上の反り返り位置にある間に、10分の総継続期間の間、10分ごとに1サイクルの周波数で、20℃まで冷却する方形波形パターンを含む毎日の処置からなる5日治療パラダイムを使用して処置された。被検者のビデオ画像が、各処置セッションの前、その間、及びその後に取り込まれ、（例えば、患者の心的状態を評価することによって）処置の有効性を評価するために使用された。

【0191】

全ての活発で進行中の片頭痛エピソードの場合、処置の終了後5分～15分以内で、被検者は、疼痛の減衰を経験した。慢性頭痛徴候は、処置の4日目で軽減され、5日のコースにわたって彼女の心的状態についての同時発生的で徐々の改善があった。処置コースは5日目でピークに達した。被検者は、疼痛がなくなり、気分症状が完全に回復した。彼女は、治療が終了した後、63日の間、疼痛がないままであった。その時点で、片頭痛が再発し始めたが、臨床的気分症状の再発はなかった。

【0192】

5日治療パラダイムが繰り返された。被検者は、この2回目の長期的な治療に対してより速く反応を示し、慢性頭痛は、処置の3日目で消えた。彼女は、5週の間、疼痛がないままである。

【0193】

その後、患者は、10分の毎日の処置継続期間を使用する鋸歯状波形（20℃の低い温度）で処置された。処置の週の終わりまでに、患者は、（3が重篤、2が中程度、1が軽度、ゼロが疼痛なしである0～3疼痛スケールを使用して）疼痛がなかった。チャート化された疼痛スコア（図示せず）は、処置後の改善を示した。全てのCVS処置は、冷刺激を

10

20

30

40

50

使用して右耳に対して行われた。さらに、各処置週の後には、患者は、2週～9週で変動する期間の間、疼痛がないままであった。患者は、溢れる活力及び併発性うつ病の回復の感じを更に報告した。

【0194】

実施例14

片頭痛患者における処置に伴う非定型的めまい

実施例8で述べた同じ被検者は、10分の間、約42℃～43℃まで加熱する鋸歯状波形を使用し、更なる10分の間、連続して繰り返す、右耳CVS処置を受けた。処置は、急性片頭痛の疼痛を回復するのに有効であった。さらに、処置により、催眠作用があっただけでなく、僅かな非定型的めまいも生じた。被検者は、冷刺激を使用した実施例8において、非定型的めまいの感じに気付かなかった。

10

【0195】

実施例15

群発性頭痛及び処置に伴う非定型的めまいの処置

実施例1で述べた同じ被検者が、実施例14で述べた同じCVS処置を受けた。彼もまた、冷CVS刺激中に明らかでなかった僅かな非定型的めまいの感じを報告した。

【0196】

実施例16

女性患者における前庭片頭痛処置

30代後半の女性被検者は、関連する定型的めまいを伴う片頭痛（前庭性片頭痛）の病歴があった。この被検者は、前庭機能障害及び僅かな併発性うつ病の病歴を有する。被検者は、48℃の最大温度による温CVSに切替える前に、（20℃まで下がる）冷刺激CVSによって、1日につき20分～40分、略毎日処置された。全てのCVS処置は、より重篤な前庭機能障害が右耳にあったため、左耳刺激による鋸歯状パターンを使用した。この被検者は、温CVS処置の副作用としての非定型的めまいに気付かず、彼女の前庭系が、機能障害によって、CVSの影響を受けない（したがって、彼女が、利益を得るためにより積極的に処置されなければならない）ことを示唆していた。被検者の両親は、冷CVSを使用している間の電話の会話中の被検者の発話及び「精神状態」の変化についてコメントした。温CVSへの切替えは、更なる心的状態及び動機付け要素をもたらした。同僚が、対人的相互作用が高まったこと及び信頼感が増したことについてコメントした。被検者は、「この2、3年の間、私は、まるで自分の脳が燃え尽きたかのように感じてきた。温処置のおかげで、非常に気分がよくなった。」と述べた。

20

30

【0197】

実施例17

男性患者における前庭片頭痛処置

40代の男性は、前庭機能障害による片頭痛の突然の発症を呈し、就業不能及び就業能力欠如に至った。この被検者は、薬剤によって救われず、2つの著名な学術研究的病院で複数の医師の助言を求めた。被検者は、42℃の最大温度による温CVSに切替える前に、（20℃まで下がる）冷CVSによって、1日につき10分～20分、略毎日処置された。被検者は、実施例16の被検者のように、彼の片頭痛を伴う前庭機能障害におそらく関連して、温CVS処置の導入による非定型的めまいを経験しなかった。CVS処置は、この患者にとって催眠性がある。被検者の妻は、CVS処置が始められて以降の著しい変化を述べている。CVS処置の前は、被検者は、ベッドから出ることを嫌がったが、CVS処置を行って以来、雇用されている非常勤の仕事に戻った。

40

【0198】

実施例18

温鋸歯状刺激による糖尿病患者の処置

実施例9で述べた同じ被検者は、11型糖尿病の対照のために冷CVSから温CVSに切替えられた。彼は、34℃～43℃で振動する鋸歯状波形で処置された。平均加熱スルーレートは、通常、40℃/分を超え、平均冷却スルーレートは、通常、10℃/分より

50

大きかった。C V S 治療を開始して以来、被検者は、薬剤を摂取することを止めた。薬剤の摂取は、血清グルコースを通常範囲近くに維持するために以前は必要であった。診断時に、被検者のA 1 c 値は、9. 8であった。以下のチャートの終りに示す時間には、その値は、（ここでも同様に薬剤なしで）5. 6まで減少した。A 1 c は、血清グルコースに比べて、糖尿病対照のよりよい長期マーカーと見なされる（変動しない）。通常範囲は約4～6である。糖尿病の場合、推奨されることは、7未満のいずれの値も良好なターゲットであることである。被検者の血清グルコースの読みの記録（図示せず）は、変動性の減少の点で、考えられ得る更なる改善が冷C V S から温C V S への切換えによって実現されたことを示した。被検者はまた、示す期間中に歯肉膿腫持っており、こうした感染は、酸化ストレスをもたらし、また、血糖コントロールの障害（impaired glucose control）をもたらし得る（一般に、J. Southerland他、Diabetes and Periodontal Infection: Making the Connection, Clinical Diabetes 23, 171-178 （2005）を参照のこと）。感染は、被検者の血糖維持を乱さなかった。

10

【0199】

午前7時及び午後10時に行われた血糖読み；午後のC V S 処置。処置1：34～17℃鋸歯状波形、20分継続期間。処置2：34℃～43℃鋸歯状波形、1日あたり2回の20分処置。血糖値は、処置2によってより多くコントロールされる。試験期間中、他の糖尿病薬剤は全く使用されなかった。

【0200】

被検者は、非定型的めまいの増加及び軽い吐き気を感じによって気付かれる効力の増加を温鋸歯状C V S が有するよう見える点で、温鋸歯状C V S が冷鋸歯状C V S と僅かに異なると報告しており、このことは各処置に関して一貫しているよう見える。血糖値は、処置後約60分以上して10ポイント～30ポイント降下する傾向がある。被検者は、T N M 治療に近接して運動を組合せることが30～50ポイントの血糖減少をもたらすように見えると報告した。

20

【0201】

実施例19

P T S D 患者の処置

60代半ばの男性は、ベトナムで医者として3回負傷し、心的外傷後ストレス障害の病歴を持っていた。彼の物腰は内向的であり、彼の心的状態はうつ病性であるとして述べられている。冷C V S 処置の開始後、被検者の妻は、彼がより外向的になり始めたと報告した。彼女は、「私は、誰が今朝私に話しかけていたかわからなかった」こと、彼は友達と集まることを計画していたこと、いつもなら、彼は、このようなことを、強制された場合にしかないこと、彼は、フォトサファリのためにアフリカに行くことに興味を示したこと、彼女は、「私の夫はどこにいるのか？」と考え始めたことを報告した。2回目の処置後、被検者は、夜の間中の連続した睡眠を報告した（通常、彼は、3回～4回、目が覚める）。彼は、「不眠症患者はこれを使用すべきである」とコメントした。この被検者は、活力を与えられたと感じたと報告した。被検者は、通常、夢を思い出すことができないが、ベトナムでの出来事の視覚フラッシュバック、不快でなく古いだけの視覚記憶で目が覚め、睡眠に戻る。被検者は、これまでに、精力的であることを回避してきたが、今や、躊躇が実質的に少ない状態で精力的である。被検者は、まじめな素人画家であり、被検者及び被検者の配偶者は共に、彼のC V S の開始以来の、彼の絵を描くスタイル及び生産性のかなりポジティブな進展を報告した。C V S 治療を中断すると、P T S D 症状は、C V S を止めた後1週で略ベースラインに徐々に戻った。

30

40

【0202】

実施例20

P T S D 患者における糖尿病の処置

実施例19の患者は、I I 型糖尿病である。C V S 治療の開始後、彼は、経口血糖降下剤に対して反応性がいっそうよくなり、用量を大幅にカットする必要があった（データは示さず）。

50

【0203】

実施例 2 1

糖尿病及び群発性頭痛の処置における代替の波形

先の実施例 1 8 で述べた患者は、以下のように、3 つの異なる波形の C V S 刺激を適用された。

A : 1 0 分の間のスパイク波形によって約 2 2 °C ~ 2 3 °C まで冷却し、更なる 1 0 分の間の連続して繰返すこと。

B : 1 0 分の間のスパイク波形によって約 4 2 °C ~ 4 3 °C まで加熱し、更なる 1 0 分の間の連続して繰返すこと。

C : 先の A に関連して示した、1 0 分の間のスパイク波形によって約 2 2 °C ~ 2 3 °C まで冷却し、その直後に、先の B に関連して示した、1 0 分の間のスパイク波形によって約 4 2 °C ~ 4 3 °C まで加熱すること。

10

【0204】

処置は、冷却サイクル又は加熱サイクルに基づいて効果の 2 峰性パターンを有するように思えた。両方のモードは、この被検者の群発性頭痛の処置及び I I 型糖尿病の安定化についての増大した治療効果に関連して、運動感覚及び軽い吐き気を誘発するように思える。パターン A が、最も効果的であるように見えた。3 0 分までサイクル時間を増加させても、更なる利益を与えとは思われない。

【0205】

実施例 2 2

20

波形 C V S による長引く眼振の誘発

眼振は、いわゆる前庭眼反射 (V O R) によって有効にされる不随意眼球運動に与えられた名前である。C V S は、V O R を活性化させる人工的手段を提供する。頭部を (水平よりも ~ 2 0 度上に) 傾けることによって、水平 S C C が垂直配向に設置される。この半規管の前後に温度差を生成することは、クプラを変位させるように働く対流的流れをもたらす。温 C V S は、位相性発火レートが増加するようなクプラ変位をもたらす。一方、冷 C V S は、発火レートの減少をもたらす。さらに、温 C V S は、刺激された耳に向かう眼球の急速運動によって示される眼振をもたらす。冷 C V S は、刺激された耳から離れる急速相の眼振をもたらす。したがって、眼振の存在及び方向に留意することによって、V O R が活性化していること、及び、位相性発火レートが緊張性発火レートより大きいのか又は小さいかを判定することができる。

30

【0206】

一定温度での連続 C V S 灌注又は刺激の使用は、眼振を誘発することになるが、およそ 2 ~ 3 分の時間後、クプラは、その新しい変位した位置に適応し、位相性発火レートは緊張性レートに戻るようになる (例えば、Bock 他、Vestibular adaptation to long-term stimuli, Biol. Cybernetics 33, 77-79 (1979))。そのため、眼振は、効果的に止まることになり、前庭神経求心路はもはや刺激されないことになる。

【0207】

時間変動性熱波形の使用が、一定の熱刺激に対する適応が起こる期間を超えて、前庭神経求心路の持続的刺激を可能にすることは本発明の一態様である。この例では、本発明は、ビデオ眼振記録法及び電気眼振記録法によって測定される 1 2 分間にわたって眼振を生成するために使用された。3 4 °C ~ 2 0 °C の温度になる鋸歯状冷却波形は、被検者の右耳に印加され、被検者は、自分の頭部が水平よりも約 2 0 度上であるように反り返した。電気眼振記録法が使用されて、被検者の眼球運動が測定され、1 2 分間の始め及び 1 2 分間の終りの近くの両方で眼振の存在が立証された (データは示さず)。

40

【0208】

実施例 2 3

局所脳血流 (Regional Cerebral Blood Flow) (r C B F) に及ぼす C V S の影響

この実施例の目的は、神経学的処置に対する関連性を C V S が成功裏に誘発するという頑健なマーカを見出すことである。調査は、両耳 C V S ユニットの修正バージョンを使用

50

してラットについて実施されている。具体的には、T E C に接続される耳バーを、麻酔されたラットの外耳道に設置した。装置は、両耳刺激能力を有する。方法及び結果：片耳 C V S：ラット # 9 は、60 分の間、36℃～14℃の間で振動する鋸歯状波形を右耳で受取った（図示せず）。ラットは、イソフルランで麻酔された。麻酔が、C V S の効果を或る程度まで減じることが留意されるべきである。ラットは、水平に配向され、これにより、前庭体内の水平半規管が腹側で上方におよそ 30 度の傾きで配置される。60 分の右耳刺激の終了後に、同じカロリック波形を左耳に印加した。局所脳血流の応答が、頭蓋に固着されたレーザドプラプローブによって頭蓋の右頭頂領域上で測定された。右耳 C V S の開始後およそ 30 分して、血流の振動が顕著になった。鋸歯状温度波形の期間は 1.9 分である。（最近の傍平均化を使用して）観測されるように、血流の変調期間は、平均して約 30 秒だけ長い（データは示さず）。これは、駆動力（C V S）が、非平衡状態に留まるメカニズムによって血流の変調をもたらすことを示唆する。すなわち、ラットの応答は、C V S 波形の期間に単に一致せず、代わりに、それに動的に適応する。右耳 C V S の終わりに、振動は停止する。左耳 C V S の開始後およそ 35 分～40 分して、明瞭な振動が、もう一度現れるが、右耳刺激と比べて振幅が減少している。これは、おそらく、左耳刺激が、脳の右部分内の血流に、より弱い影響を持つことによる。Serrador 他（BMC Neuroscience 10, 119（2009））は、「前庭核と室頂核との間の接続が見出され・・・脳血管への血管拡張性接続が続く」と述べている。

10

【0209】

対照ラン：C V S 装置が、ラット上に設置されたが、活性化されなかった。r C B F 内の振動は全く見られなかった（流れデータ内の下方ドリフトは、プローブのベースラインにおける僅かなシフトに起因する）。

20

【0210】

両耳、同じ波形：ラット # 12 は、右耳と左耳の両方に同時に C V S を送出された（図示せず）。波形は、60 分処置期間のバルク中に、同位相にならず、位相ずれする傾向があった。r C B F の変調は全く現れなかった（データは示さず）

【0211】

両耳刺激データは、両耳に同じ波形を同時に印加することが、r C B F に及ぼす正味の変調作用を相殺するように作用したことを示唆する。しかし、片耳 C V S だけが使用されたときと同じ刺激が前庭核に与えられたことが依然として事実である。眼振は、同様に、同じ C V S 刺激が両耳に印加される場合、現れないことになる。その理由は、前庭眼反射（VOR）によって仲介される現象が、2つの水平 S C C への差動入力を必要とするからである。そのため、r C B F 変調がないことは、室頂核（両耳 C V S の双方の核）が刺激されていないことを意味しない。むしろ、それらの組合された活性化は r C B F に対して正味の影響を全く生じない。r C B F の変調は、C V S 誘発神経保護の必要な態様でないため（r C B F の変調は C V S 誘発のマーカである）、C V S 治療は、実際には、両耳刺激に関して同程度か又はより有効である場合がある。

30

【0212】

両耳、異なる波形：ラン 17 は、34℃～44℃鋸歯状波形（約 40 秒の期間）を右耳に、また、34℃～13℃鋸歯状波形（約 1.7 分の期間）を左耳に同時に印加した（図示せず）。この場合、流れの変調が見られ、その変調は、C V S 処置期間の終了を十分に過ぎて持続した（図示せず）。この場合、流れ作用は、異なる温度が印加された場合、存在するだけでなく、アクティブな C V S 処置の終了後に振動し続けた。

40

【0213】

要約：全ての哺乳類の前庭系は、同じように働く。したがって、先に論じたラット調査の結果は、ヒト C V S 治療についての含意も有する。この調査からの結論によれば、r C B F において見られる変調の最も可能性のある原因は、C V S が小脳内の室頂核を実際に刺激することである。

【0214】

実施例 24

50

C V Sの効果のメトリック (metric: 判定基準) としてのラットの E E G

E E Gは、C V Sに伴う皮質活性化を識別する際に有用である。したがって、E E Gは、C V S治療を滴定する非侵襲性手段として有用である。この報告は、ラット調査で取得されたE E Gデータを要約する。

【0215】

方法及び結果：種々のC V S処置中のラットの局所脳血流の変化に関する報告が作成された。この要約では、E E G電極は、ラットの頭皮に設置され、差動対が、頭骸の正中線の両側に貼り付けられた（データは示さず）。

【0216】

論議：シータ帯域で観測された活動は、3つの状態の間で著しく異なった。遅い流れの状態の場合、活動は抑制された。速い流れのピークは、ベースライン（C V S前）と比較して低周波数にシフトした。0 H z ~ 4 0 H zプロットでは、低いH zから3 0 H zの範囲内の速い流れのピークと遅い流れのピークはオーバーラップし、一方、ベースラインピークはシフトする（これは、おそらく、C V S前に対するC V S中の体性感覚的知覚の差による）。C V S送出の詳細仕様に対するE E Gスペクトルの感度は、E E Gが、C V S波形間の差を評価し、それを滴定するための有効なツールであることを示唆する。

【0217】

実施例25

C V S効果のメトリックとしての心拍変動性（H R V）

心拍変動性は、健康の重要なマーカーであると思われる、また、心拍変動性を非侵襲的に測定するためのシステムが一般的になりつつある。この報告は、i t h l e t e、スマートフォンソフトウェアプログラム又は「a p p .」として実行される市販のH R V測定機器の使用を述べている。

【0218】

方法及び結果：被検者は、季節性群発性頭痛があると診断された40歳~45歳の年配の男性である。H R Vを測定するために使用されるデバイスは、i t h l e t e（H R V F i t L t d .（英国ハンツ（Hants UK）所在））であり、i t h l e t eは、記録／読み出しデバイスとしてのi P h o n e、及び心拍数を監視するセンサを有する胸ストラップを使用する。H R Vパラメータは、未処理心拍数データを入力として受ける独占的アルゴリズムによって計算される。メモ：もちろん、H R Vを測定する多くのデバイスが存在し、i t h l e t eは専ら、低コストでかつ好都合なシステムとして選択される。適切なH R Vは、適切な心臓健康のメトリックとして使用される（良好な健康は、適度に高いH R Vを意味する；例えば、Malik 「Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use」 Eur. Heart Journal, vol. 17, pg. 354, 1996）。例えば、Gujjar他は、H R Vと急性で重篤な脳卒中後の結果を結び付けた（「Heart rate variability and outcome in acute severe stroke」 Neurocritical Care, vol. 1, pg. 347, 2004）。

【0219】

C V S処置は、左耳に印加された42℃鋸歯状波及び右耳に印加された17℃鋸歯状波であった。処置は、10分の間続いた。H R Vデータは、処置終了直後に記録された。H R Vは無次元尺度である。平均H R Vは、10月24日の試験中30%だけ、また、10月28日に27%だけ降下した（データは示さず）。

【0220】

論議：H R Vは、有効なC V S誘発のマーカーとして提案され、したがって、C V S適用を滴定するためのツールとして使用され得る。病的状態（ここで論じた群発性頭痛等）は、高いH R Vレベルをもたらす得る。他の病的状態、例えば心不全は、（その個人について）異常に低いH R V値を伴うことが多い。

【0221】

実施例26

線維筋痛症の処置

被検者（同様に、女性、年齢50～55）は、3年前に線維筋痛症であると診断された。複数回のアロパシー介入及びホメオパシー介入は、軽減をそれほどもたらさなかった。この被検者は、併発性片頭痛を有する。

【0222】

方法及び結果：被検者は、17℃鋸歯状波形によって右耳にCVS処置を受けた。

【0223】

9月13日～19日まで、被検者は、かなりの疼痛及び機能不能により、CVS処置を停止した。9月20日に、被検者は、先に挙げたCVSパラメータを使用して、1日に2回、処置を始め、ときには3回目の毎日の処置を使用した。彼女は、片頭痛の疼痛と線維筋痛症による疼痛の両方の改善を自覚した。9月28日～30日の時間枠内で、雷雨が、
10
更なる片頭痛の疼痛を誘引するように思えたが、これは、引き続く日にわたって和らぎ、ついには、彼女の疼痛レベルは顕著でなくなった。

【0224】

被検者は、日に2回の処置を開始すると、「私は、2回処置を使用しての優れた結果を報告するために書いている。昨夜、私は、2回の連続処置を試し、非常に気分がよかった！まるで、温泉に行き、リラックスさせるマッサージを受け、熱いタブにつかったようであった。」とコメントした。

【0225】

被検者は、9月26日に、「今週末、私は、[夫]と共に働くことができ、14本の新しい低木を庭に入れ、Loweで新しい塗料を選んで、家のシャッタを塗り直した。私は、本
20
当に希望に満ちかつ幸せである。庭の手入れは、私たちにとって共有された情熱であり、ここへ来て最初の2年、私は、草木に水をやることさえできなかったため、残っている草木はまさに生き残りである！私は、あなたが、私の人生を私に取り戻させ、[夫]に夫の妻を取り戻させてくれているように感じる。」と報告した。

【0226】

CVS装置が本当に役立ったかどうかを、被検者の配偶者が尋ねられると、配偶者は、「ここ3年で、これほど役立ったものはない。」と答えた。

【0227】

10月6日の後、ユニットが回収された。被検者は、それ以来、ベースラインに戻った。
30

【0228】

実施例27

末梢神経障害の処置

女性被検者は、脊髄手術を受け、脊髄にダメージを受けた。その後、彼女は、およそ4カ月期間にわたって、鎮痛剤に反応を示さない治療しにくい末梢神経障害（足部痛）を患った。被検者は、CVSを使用して軽減を得た。軽減の程度及び継続期間は、使用される装置及び波形の詳細仕様に依存する。方法及び結果：被検者は、以下の時系列でCVS処置を受けた。

【0229】

1. 両耳CVSユニット：左耳、鋸歯状波、34℃～20℃；右耳、鋸歯状波、34℃
40
～42℃、10分治療。処置は、彼女を非常に眠くさせた（20分の間の深い睡眠）。30分以内に、彼女は、疼痛がなくなり、3日の間、疼痛がないままであった。そのことは、彼女にとって驚くべきものであった。

【0230】

2. 片耳（右）CVSユニット、鋸歯状波、34℃～17℃、10分治療。彼女は、疼痛レベルの約50%の低減を自覚した。その低減は約2時間続いた。

【0231】

3. 片耳（右）CVSユニット、長い（一回上昇）方形波、34℃～48℃、10分。彼女は、片耳の温処置が、片耳の冷処置より良好であることを見出す。彼女は、疼痛軽減を達成するために装置を1日に数回使用しなければならない。
50

【0232】

4. 両耳CVSユニット、左耳17℃方形波、右耳44℃鋸歯状波、10分。（午後5時に）45分の間の深い睡眠。足部痛は止まった。

【0233】

論議：被検者は、両耳CVSを使用する1回の10分セッションによる長い（複数日数）疼痛軽減を受けた。鋸歯状波形（ゆっくりしたスルーレート）を使用する片耳CVS、及び、先の装置（基本的に、単一の冷方形波／温方形波）は、数時間に制限される期間の間、部分的な疼痛低減をもたらした。したがって、両耳CVS処置は、疼痛低減について、片耳CVS処置より優れていた。この被検者及び別の被検者は、混合波形、両耳（例えば、実施例4）が、より有意の主観的感覚（この被検者の場合、深いリラックス／深い睡眠、他の被検者の場合、吐き気の増加）をもたらすと述べた。この単一の事例に関して、混合式波形処置が、疼痛低減効果の増大をもたらすかどうかは明らかでない（両耳処置も有意であった）。

10

【0234】

実施例28

突発性（episodic）片頭痛の片耳処置

この例は、1カ月以上にわたって家庭環境で可搬型CVSユニットを使用することの実行可能性を評価する。仮説は、毎日のCVS処置が、全体的疼痛レベル及び頭痛の頻度を低減することになるというものであった。

【0235】

20

方法及び結果：被検者は、1カ月（片頭痛の頻度について報告するとき、1カ月は28日とみなす）につき6日～8日の片頭痛の病歴のある、50歳～55歳の年配の女性である。被検者は、右耳CVS装置、及び、およそ1.7分の期間に関して34℃から17℃になる鋸歯状波形を使用した。処置の継続期間は、1セッションあたり10分であった（毎日のセッションは、約2週の処置後に1日おきに移る）。加熱用の平均スルーレートは、40℃／分であり、冷却用の平均スルーレートは、14℃／分であった。

【0236】

被検者は、治療の第1週にわたって疼痛の減少を経験した（疼痛スコアデータは示さず）。40日が過ぎて、1週という暫定期間、被検者は、1回だけ片頭痛があった（ここでも同様に、片頭痛と認定するには、片頭痛は、0～10のスケール上で6以上の疼痛レベルにありかつ4時間以上持続しなければならない）。1つの頭痛が、大西洋横断旅行、及び、それから戻ったときの仕事のスケジュールの乱れに伴う異常なストレス中に起こった。被検者はまた、処置期間にわたる併発性うつ病の主観的改善に気付いた。

30

【0237】

実施例29

I I型糖尿病についてのCVS治療の滴定

この報告の意図は、CVSがI I型糖尿病の被検者に関して使用される頻度を調整することによって、血糖値のコントロールの実験的エビデンスを示すことである。

【0238】

方法及び結果：被検者は、ここ2年のうちにI I型糖尿病があると診断された40歳～45歳の年配の男性である。先に報告したように、被検者は、代わりにCVS治療を使用して、血清グルコース値をコントロールするための薬剤の使用を放棄することができた。最近、被検者は、両耳CVSを使用し始めた。時間変動性温波形を一方の耳に印加し、時間変動性冷波形がもう一方の耳に印加した。両耳治療は、血清グルコース値をコントロールするために被検者がCVSを使用することを必要とされる頻度を低減した（データは示さず）。両耳CVSは、右耳に17℃方形波及び左耳に42℃鋸歯状波を用いて使用された。グラフの各ポイントは、毎日（それぞれの日の一貫した時間）の測定値を示す。赤線は、CVSが使用されたときを示す。血糖値は、追跡されるにつれて、CVS処置間で上昇する傾向があり、したがって、別の処置が適用されるべきであるときに信号送信される。このフィードバック法は、CVS処置の頻度及び強度を滴定するために、他の患者の特

40

50

定の血糖値を使用して他の患者に拡張されることができるとすべきである。この被検者は、血糖値をコントロールするために他の薬剤はいずれもなしのままである。

【0239】

論議：これは、先の例に既に含まれているこの被検者からの説明を補足するための更新報告であり、血清グルコースがC V S滴定にとって有用なメトリックであることを更に示す。

【0240】

実施例30

異なる波形についてのC V S強度

C V S処置装置が進化するにつれて、本発明者らは、片耳刺激から両耳刺激に移り、スルーレートを増加させて、波形が高周波数で使用されることを可能にした。この報告は、所与の被検者についてC V S刺激の強度を評価するために使用することができる主観的メトリックを挙げる。

【0241】

方法及び結果：被検者は、I I型糖尿病及び季節性群発性頭痛についてC V S治療を長期継続的に使用する40歳～45歳の年配の男性である。彼は、C V S体験の強度のレベルを次の通りにランク付けする。

片耳：

毎日の処置は、群発性頭痛及び血清グルコース値をコントロールするために必要とされた。

典型的な波形は、34℃～17℃の間になる冷鋸歯状波である。

両耳、同じ波形形状、温及び冷：

1週あたり1～3回の処置だけが、群発性頭痛及び血清グルコースをコントロールするために必要とされる。

典型的な波形は、一方の耳で34℃から42℃～44℃に、他の耳で34℃～17℃になる鋸歯状波である。

処置中に片耳と比較されるそれほど多くない主観的な差

立つときのより顕著な非定型的めまい

より持続的な吐き気

疼痛レベルの増加についてのより速くより完全な応答

3分～5分の間のかすみ目（おそらく眼振）

両耳、異なる波形形状、温及び冷：

1週あたり1回～3回の処置だけが、群発性頭痛及び血清グルコースをコントロールするために必要とされる。

典型的な波形は、一方の耳で34℃から42℃～44℃になる鋸歯状波、他の耳で34℃から17℃～20℃になる方形波である。

疼痛軽減作用及びポジティブな気分作用の点で試される全てのタイプのうちの最も効力があるもの（副作用は、更なる利益を上回るものではない）

睡眠誘発性

水平位置にある間での吐き気

立つときのかなりの吐き気及び短期間の不十分な姿勢制御

頭が一杯という持続性の感じ

【0242】

考察：疼痛患者のためのC V S治療についての最も重要なメトリックは、疼痛レベルに対するその影響及び相対的な副作用である。この報告は、他の患者がクリニックでどのように評価され得るかについてのパラダイムとして役立ち得る、1人の被検者による観察結果を詳述する。正しい滴定は、症状（例えば、疼痛）に対する影響の進行中の評価及び好ましくない長引く副作用の最小化を含むことになる（明確にするために、先に報告した副作用は一過性である）。効果と、処置する必要性の頻度が少ないことに対してバランスをとったより強い副作用との間で患者が行い得る折り合いが存在する。

【0243】

以下のパラメータは、両耳システムで変動し得る。

1. 温度（身体温度に関する大きさ及び符号）
2. 波形形状
3. 波形の周波数（複数の場合もある）；周波数は、異なる周波数である場合、約分でき、ビート周波数が確立され得る
4. 波形の相対的位相（例えば、同位相、又は波形が同じ周波数を有する場合、或る程度の位相ずれ）
5. 処置のコース中の可変の頻度（両側）

【0244】

10

CVS装置は、原理上、毎日異なる組合せを繰り返し広げるようにプログラムされ、したがって、患者のVSの任意の傾向が、所与の治療波形に適応することを阻止する。これは、片耳CVSに優る両耳CVSの原理上の利点である。

【0245】

実施例31

CVSによる睡眠障害／不眠症の処置

CVS装置のユーザからの一般的な報告は、ユーザが、熟睡するという点で有益な作用を受けていることである。CVSが、実際に視床下部を活性化することが分かっている（例えば、Horii他、J. Neurophysiol. 70, 1822（1993））。視床下部がさらに、哺乳類の睡眠／覚醒サイクルをコントロールする。

20

【0246】

方法及び結果：被検者に関するCVSの催眠作用の報告は、変わり易くかつ主観的である。被検者によるクレームを頻度の順で挙げる。

1. CVS処置の終了直後のリラックスした感じ
2. CVS処置の後の夜に例外的に完全な睡眠サイクルを持てたという報告
3. 被検者が、10分～20分のCVS処置中に眠りに落ち、最大数時間の間、眠ったままであることをもたらした非常に強力な催眠作用。

【0247】

先に挙げた観察結果のそれぞれの例：

1. 小規模なパイロット臨床試験が、片頭痛について処置されていた患者に対して個人の頭痛クリニックで実施された。使用されたCVS波形は、鋸歯状波であり、右耳だけ、温度は34℃～17℃の間で振動した。被検者は、10分のCVS処置中に誰も眠りに落ちなかったが、同じ期間の間、同様な位置で横たわっているときに被検者が感じる気分より広々となるようにリラックスしていると共通して報告された。

30

2. 正常試験被検者として役割を果たす年齢50～55の男性は、片耳（右）CVS、34℃～17℃の間で振動する鋸歯状波形を使用した。彼は、10分の治療セッション後に心地よい眠気を報告し、そして、その夜に例外的に熟睡したことを報告した。

3. 足部痛についてCVSを使用する被検者（この被検者に関する先の実施例を参照）は、両耳CVS装置：左耳、鋸歯状波、34℃～20℃；右耳、鋸歯状波、34℃～42℃、10分治療を使用した。処置は、彼女を非常に眠くさせた（20分の間の深い睡眠）。その後再び、両耳、左耳17℃方形波、右耳44℃鋸歯状波、10分。（午後5時に）45分の間、深く眠って、起こされなければならなかった。

40

【0248】

全ての場合に、被検者は、「強制された」睡眠に対して安らかな睡眠を報告し、悪い副作用を全く報告しなかった。

【0249】

実施例32

小児癲癇の片耳CVS処置

この調査の意図は、EEGによって監視される癲癇性患者のスパイク活動に対する影響を観察するために、単一セッションにおいてGen2.0CVSユニット（左耳だけ、同

50

じイヤピースであるが、Gen 3 装置で使用されるのとは異なる（強力でない）TEC（熱電クーラ又はペルチエクーラ））を使用することを評価することであった。

【0250】

方法及び結果：被検者は、34℃～17℃になる鋸歯状波形（左耳だけ）によって処置された。実際の温度プロファイルが、全ての患者について同じでなかったことに留意されたい。患者3の場合、加熱に関する平均スルーレートは約14℃/分～15℃/分であり、冷却レートは、約5.8℃/分から4.5℃/分に降下した（図示せず）。第2の「ディップ(dip)」において、17℃になるのにより多くの時間が必要とされたことが見てわかる。これは、Gen 2.0 CVS 装置の不十分な電力による。

【0251】

患者4の場合、ユニットの不適切な電力がさらに一層明らかである。平均加熱スルーレートは、患者3の場合と略同じであったが、冷却レートは、4.2℃/分で始まり、3.6℃/分に降下した（図示せず）。装置は、17℃ターゲット温度に達することに失敗した。

【0252】

スパイクレートは、CVS 処置の前及びCVS 処置の後で連続EEGによって測定された（データは示さず）。スパイクレートの減少は、4人の患者のそれぞれについて1時間～2時間の間続いた。スパイクキングの減少は、21%～32%の範囲である。

【0253】

考察：古く強力でないTECによって、また、ヒートシンク上に冷却ファンがないことによって主に引起されるGen 2.0モデルのアンダーパフォーマンスにもかかわらず、CVS 処置セッションの終了を過ぎて持続したスパイク活動の減少の点で、実証可能な作用が4人全ての患者において見られた。そのとき、本発明者らは、これらの患者に関してより進歩した装置（例えば、Gen 2.5）を試す能力を持っていない。論理的な成り行きは、CVSの作用がより長続きさせられ得るかどうか調べるために、患者を長期的に処置することである。この母集団（6歳から10歳の範囲の年齢）に関してCVSを実施するという難題であるにもかかわらず、その難題は達成され、処置の副作用は存在しなかった。

【0254】

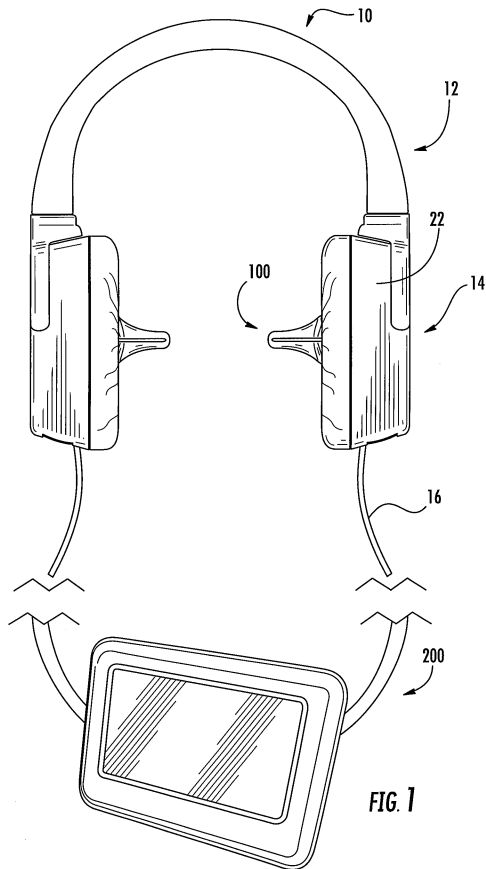
上記は、本発明の例示であり、限定として解釈されるべきではない。本発明の幾つかの例示的な実施形態について説明したが、本発明の新規の教示及び利点から実質的に逸脱せずに、多くの変更が例示的な実施形態において可能なことを当業者であれば容易に理解するであろう。したがって、全てのそのような変更は、特許請求の範囲において定義される本発明の範囲内に含まれることが意図される。したがって、上記が本発明の例示であり、開示された特定の実施形態に限定されるものとして解釈されるべきではなく、開示された実施形態への変更並びに他の実施形態が、添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されることを理解されたい。本発明は、均等物が含まれる以下の特許請求の範囲により定義される。

10

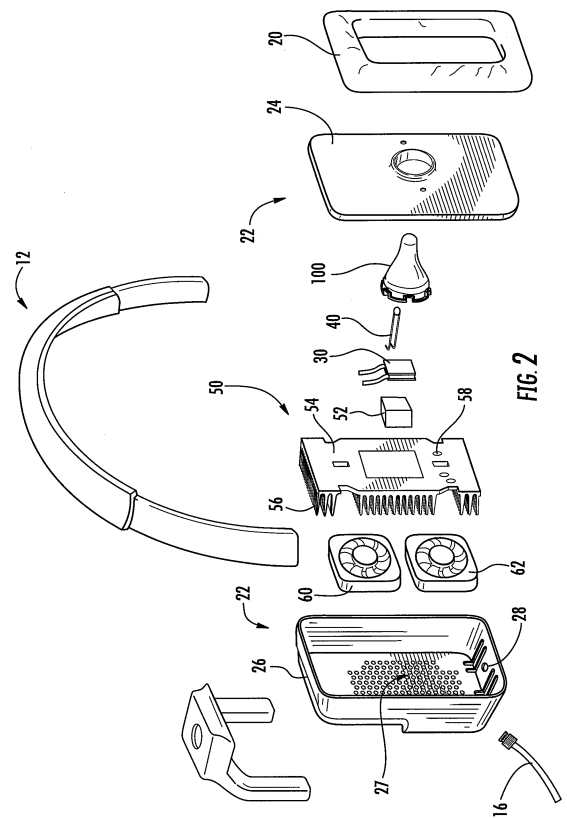
20

30

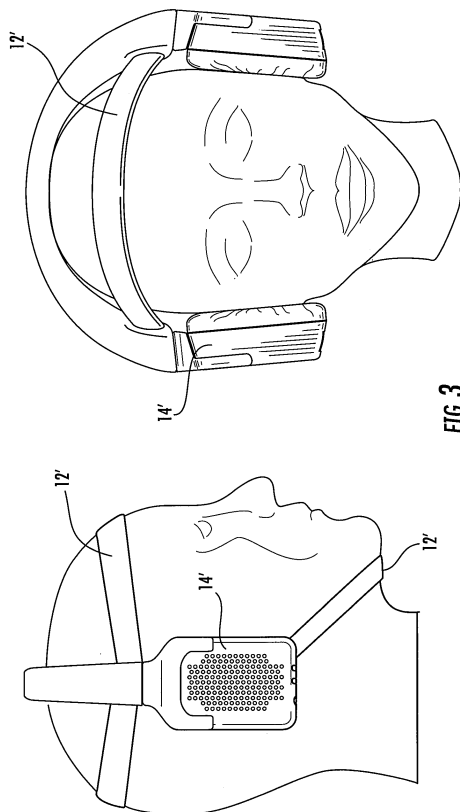
【図 1】



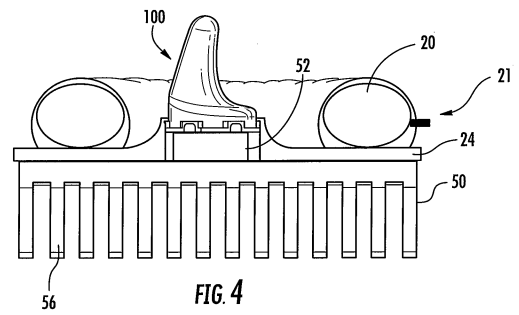
【図 2】



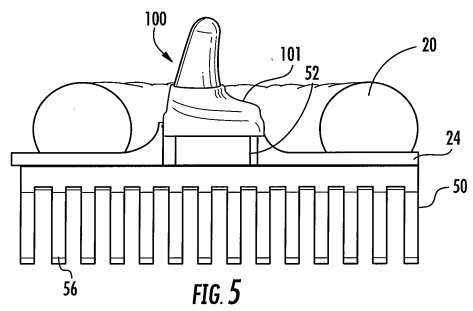
【図 3】



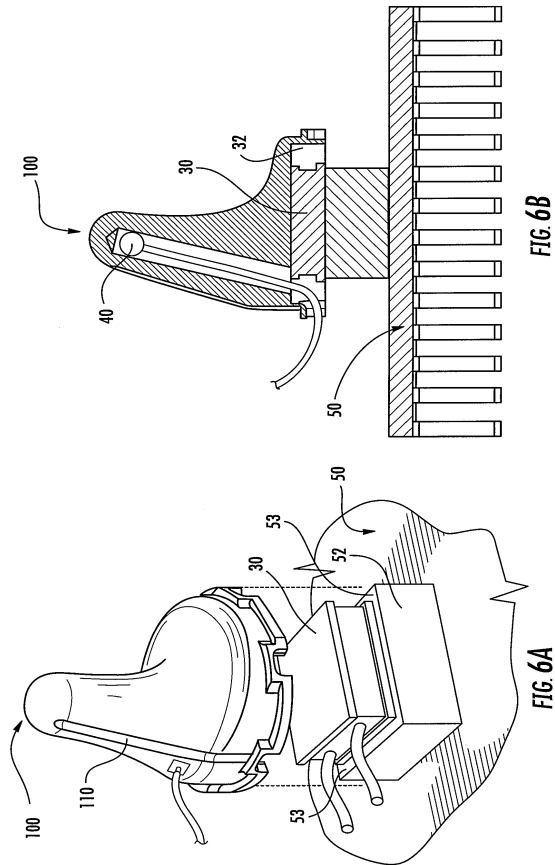
【図 4】



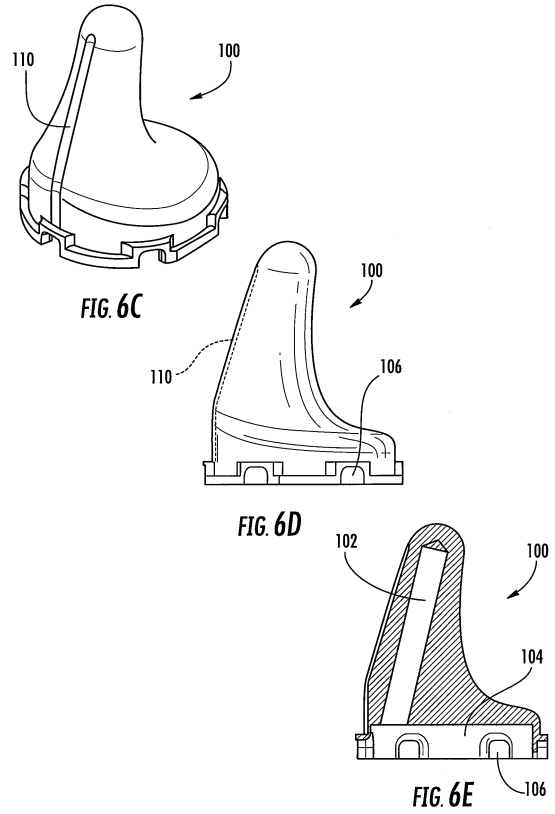
【図 5】



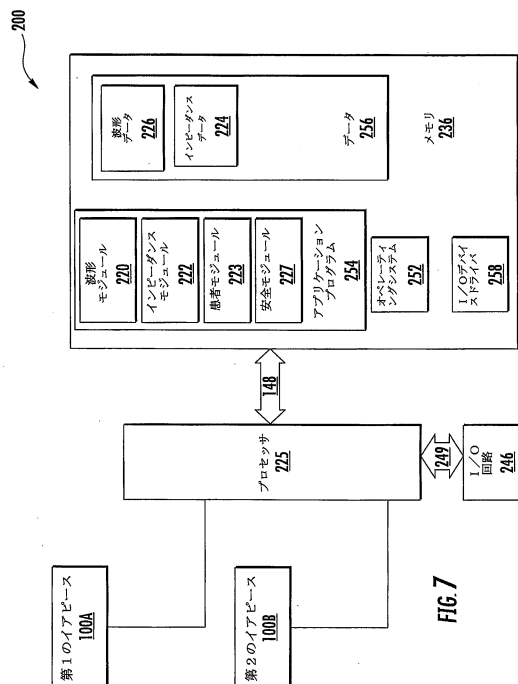
【図 6 A. 6 B】



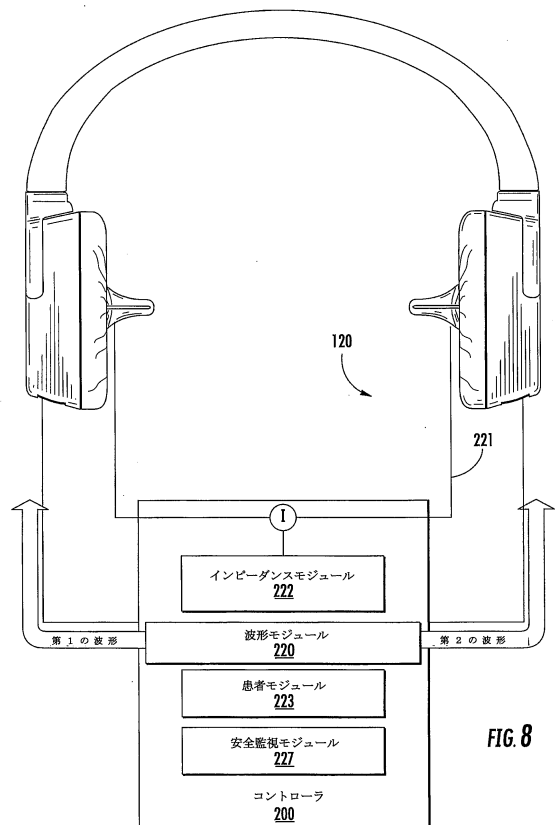
【図 6 C - 6 E】



【図 7】



【図 8】



【図 9】

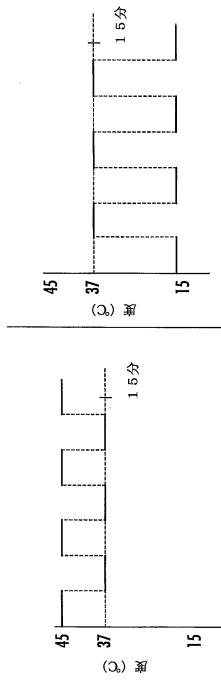


FIG. 9

【図 10】

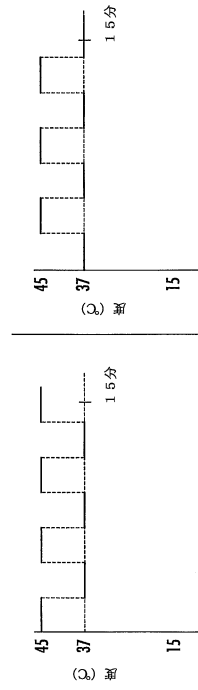


FIG. 10

【図 11】

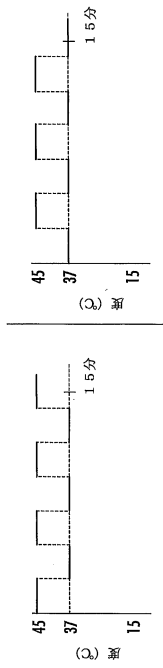


FIG. 11

【図 12】

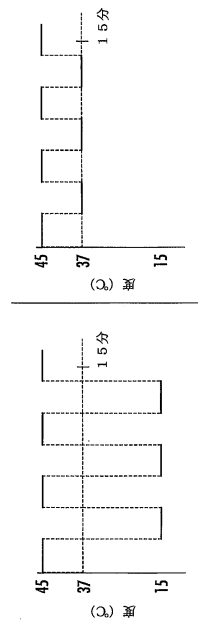


FIG. 12

【図 1 3】

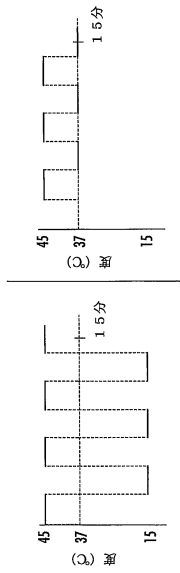


FIG. 13

【図 1 4】

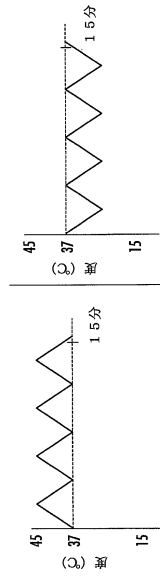


FIG. 14

【図 1 5】

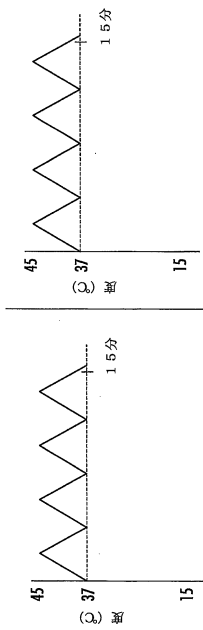


FIG. 15

【図 1 6】

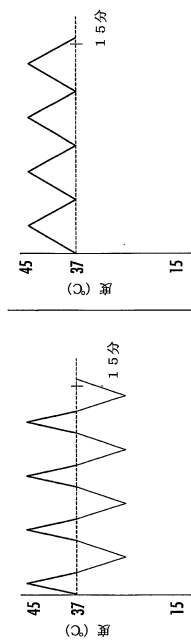


FIG. 16

【図 17】

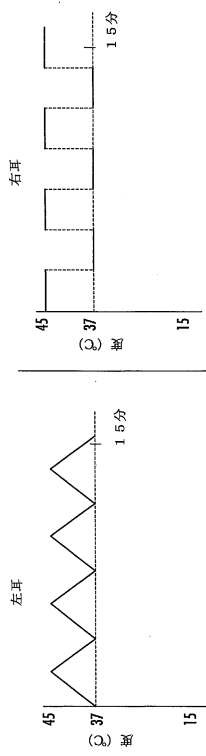


FIG. 17

【図 18】

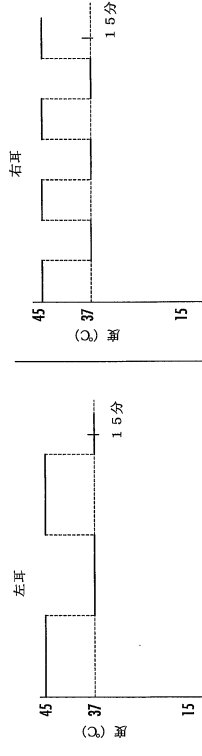


FIG. 18

【図 19】

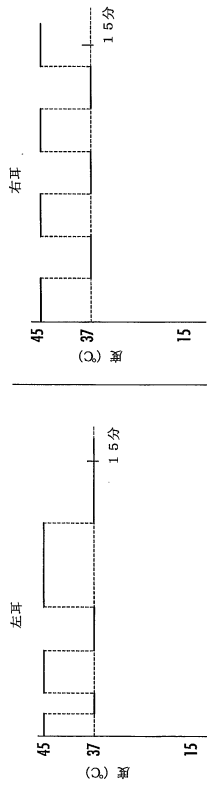


FIG. 19

【図 20】

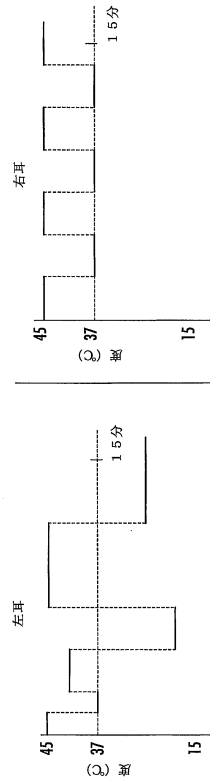


FIG. 20

【図 2 1】

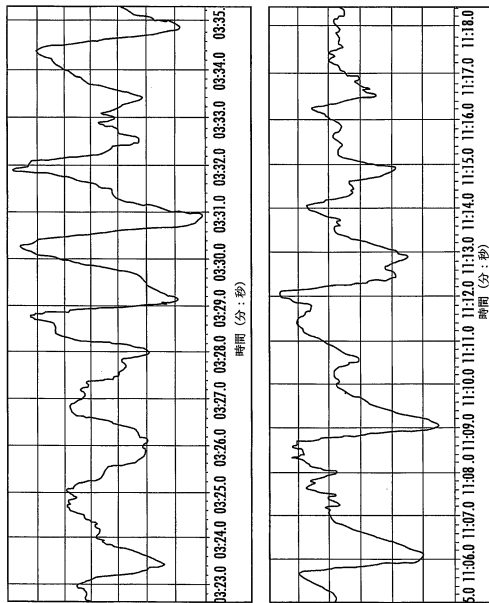


FIG. 21

【図 2 2】

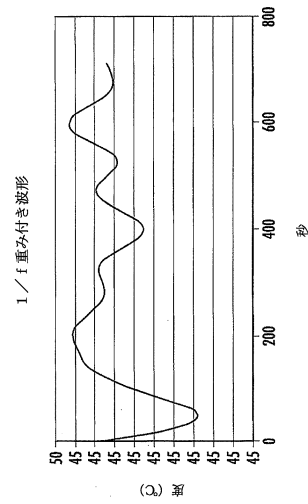


FIG. 22

【図 2 3 A - 2 3 F】

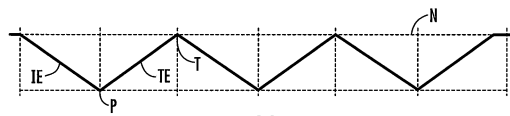


FIG. 23A

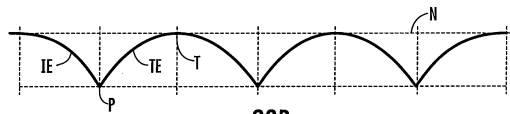


FIG. 23B

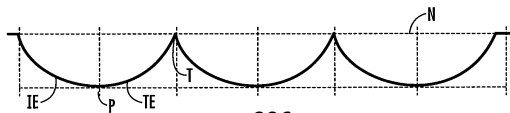


FIG. 23C

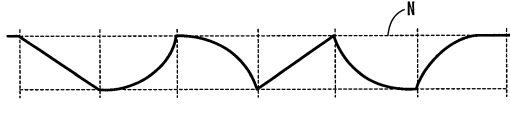


FIG. 23D

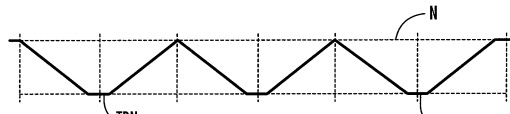


FIG. 23E

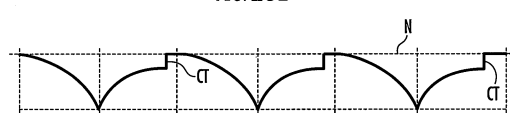


FIG. 23F

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 PCT/US2010/060764
(32)優先日 平成22年12月16日(2010.12.16)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 PCT/US2010/060771
(32)優先日 平成22年12月16日(2010.12.16)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/424,132
(32)優先日 平成22年12月17日(2010.12.17)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/424,326
(32)優先日 平成22年12月17日(2010.12.17)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/424,474
(32)優先日 平成22年12月17日(2010.12.17)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/497,761
(32)優先日 平成23年6月16日(2011.6.16)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/498,131
(32)優先日 平成23年6月17日(2011.6.17)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/498,080
(32)優先日 平成23年6月17日(2011.6.17)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/498,096
(32)優先日 平成23年6月17日(2011.6.17)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/498,943
(32)優先日 平成23年6月20日(2011.6.20)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/498,911
(32)優先日 平成23年6月20日(2011.6.20)
(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

- (74)代理人 100142996
弁理士 森本 聡二
(72)発明者 ロジャース, レスコ・エル
アメリカ合衆国ノースカロライナ州27615, ローリー, ランディングス・ウェイ 2210
(72)発明者 スミス, ランティ・エル
アメリカ合衆国ノースカロライナ州27613, ローリー, コーン・メイナー・レイン 3105
(72)発明者 ブラック, ロバート・ディー
アメリカ合衆国ノースカロライナ州27517, チャペル・ヒル, ヴィレッジ・クロッシング・ド
ライヴ 310

審査官 関根 裕

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2010/0198282 (US, A1)
国際公開第2010/029536 (WO, A2)
特開平08-195997 (JP, A)
特開平09-285468 (JP, A)
特開2006-102258 (JP, A)
特表2010-535542 (JP, A)
特開2003-180847 (JP, A)
特表2012-501784 (JP, A)
西澤伸志, “温度刺激検査に必要なインターバル”, Equilibrium Research, Japan Society for Equilibrium Research, 2001年, Vol.60, p.86-92

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61B 5/04 - 5/053