

【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 4 月 28 日 (2011.4.28)

【公表番号】特表 2008-500073 (P2008-500073A)

【公表日】平成 20 年 1 月 10 日 (2008.1.10)

【年通号数】公開・登録公報 2008-001

【出願番号】特願 2007-513665 (P2007-513665)

【国際特許分類】

A 6 1 N 1/36 (2006.01)

A 6 1 N 1/05 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 N 1/36

A 6 1 N 1/05

【誤訳訂正書】

【提出日】平成 23 年 3 月 10 日 (2011.3.10)

【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から構成された患者を治療する装置において、

この装置は、以下の構成要素：

- 脳領域を刺激する少なくとも 1 つの電極 ( 2 )、
- 電気信号を測定する少なくとも 1 つのセンサ ( 3 , 2 )、
- 制御装置 ( 4 ) から構成され、この制御装置 ( 4 ) は、前記センサ ( 3 , 2 ) によ

て測定された電気信号の異常な特徴の発生を検出し、当該異常な特徴の発生時に、刺激シーケンス b ) ~ c ) のグループ：

b ) リセットする 1 つの高周波パルス列及びこのリセットする高周波パルス列に後続する非同期にする 1 つ高周波パルス列であって、前者のリセットする 1 つのパルス列の振幅は、後者の非同期にする 1 つの高周波パルス列の振幅より高い、刺激シーケンス、

c ) リセットする 複数の高周波パルス列から成る 1 つの低周波シーケンス及び前記低周波シーケンスに後続する非同期にする 1 つの高周波パルス列であって、前記低周波シーケンスの前者のリセットする 複数の高周波パルス列の振幅は、前記低周波シーケンスの前者のリセットする 複数の高周波パルス列に後続する後者の非同期にする 1 つの高周波パルス列の振幅より高い、刺激シーケンス、

から少なくとも 1 つの刺激シーケンスを前記電極 ( 2 ) に出力することを特徴とする装置

。

【請求項 2】

前記装置は、前記のリセットする高周波パルス列及び非同期にする高周波パルス列を印加する制御装置 ( 4 ) を有し、これらの高周波パルス列はそれぞれ、少なくとも 2 ~ 1 0 0 個の単一刺激を有すること、及び / 又は

前記装置は、前記のリセットする高周波パルス列及び非同期にする高周波パルス列を印加する制御装置 ( 4 ) を有し、これらの高周波パルス列は、5 0 ~ 2 5 0 H z の周波数を有することを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記装置は、前記のリセットする高周波パルス列及び非同期にする高周波パルス列を

印加する制御装置(4)を有し、前記のリセットする高周波パルス列は、前記非同期にする高周波パルス列より多い数のシングルパルスを有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】

前記装置は、前記のリセットする高周波パルス列及び非同期にする高周波パルス列を印加する制御装置(4)を有し、前記のリセットする高周波パルス列は、0～16Vの振幅を有すること、及び/又は、前記非同期にする高周波パルス列は、0～15Vの振幅を有することを特徴とする請求項3に記載の装置。

【請求項5】

前記装置は、前記のリセットする複数の高周波パルス列を印加する制御装置(4)を有し、これらの高周波パルス列は、同じ振幅及び/又は同じ期間を有する単一刺激から構成され、又は

前記装置は、単一刺激から構成された前記のリセットする複数の高周波パルス列を印加する制御装置(4)を有し、これらの単一刺激のうち少なくとも2つの単一刺激が、同じ期間及び/又は同じ振幅を有することを特徴とする請求項1～4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】脳刺激によって患者を治療する装置

【技術分野】

【0001】

本発明は、脳刺激によって患者を治療する装置、電子構成要素、医療でのこの装置及びこの電子構成要素の使用及び医療治療に関する。

【背景技術】

【0002】

例えば、パーキンソン病、本態性震顫、失調症又は強迫神経症のような神経学的な病気又は精神医学的な病気を持っている患者では、脳、例えば視床又は基底神経節の特定の領域内の神経細胞群が、異常に活動する、例えば過同期性である。この場合、多数のニューロンが、同期してアクションポテンシャルを発生する。すなわち、関与するニューロンが過度に同期して発火する。回復しつつある患者の場合、これらの脳領域内のニューロンが、特性的に異なって、例えば無関係に発火する。

【0003】

パーキンソン病の場合、異常な同期活動が、一次運動野を例えばこの異常な同期活動のリズムに強制的に合わせることによって、この異常な同期活動が、例えば一次運動野のような大脳皮質の領域内のニューロン活動を変化させる。その結果、これらの領域によって制御された筋肉が、異常な活動、例えば律動的な振戦を起こす。

【0004】

医薬によってもはや治療できない患者では、病気が一側性に起こるのか又は両側性に起こるのかがに依りて、デプス電極が植え込まれる。この配置では、ケーブルが、頭の皮膚の下からいわゆるジェネレータに敷設されている。このジェネレータは、バッテリーを有する制御装置から構成され、例えば皮膚の下の鎖骨の領域内に植え込まれている。個々の刺激、(100Hzより大きい周波数の)高周波の周期シーケンスによる連続刺激が、例えば矩形パルス(パルス列)でデプス電極を通じて実施される。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。この標準的なデプス刺激は、復原可能な(組織の)障害のように作用する - つまり組織の復原可能な排除のように作用する。この作用メカニズム、すなわち標準刺激がどのようにして正確に機能するかは、まだ

十分に解明されていない。

【 0 0 0 5 】

しかしながら、ここで使用される方法には幾つかの欠点がある。すなわち、連続刺激によって消費されるエネルギーが非常に高い。その結果、ただの約 1 ~ 3 年後にジェネレータ及びそのバッテリーを手術で頻繁に交換する必要がある。

【 0 0 0 6 】

しかしながら、高周波の連続刺激が、脳、例えば視床又は基底神経節の領域内の反生理学的な、すなわち異常な入力として数年の経過で該当する神経細胞群を順応させることが特に欠点である。同じ刺激結果を得るためには、この順応の結果、より高い刺激振幅によって刺激する必要がある。刺激振幅が大きいほど、隣接する領域の刺激が原因で、構語障害（言語障害）、知覚不全（或る場合では、非常に痛みを伴う異常な知覚）、小脳の運動失調症（第三者の支援なしに存在する無能力）、鬱病又は精神分裂病等のような副作用を起こす確率が大きい。これらの副作用は、患者によって我慢できない。これらの場合、それ故に、治療の効きめが、数年後に消失する。

【 0 0 0 7 】

本出願人のドイツ連邦共和国特許出願第 1 0 2 1 1 7 6 6 . 7 号明細書は、脳刺激によって患者を治療する装置を開示する。この装置では、制御システムが異常な特徴を検出した時にニューロン活動を非同期にするため、シングルパルスが、高周波パルス列に後続するか又はシングルパルスが、低周波パルス列に後続するか又は高周波パルス列が印加される。

【 0 0 0 8 】

このドイツ連邦共和国特許出願第 1 0 2 1 1 7 6 6 . 7 号明細書中で説明されている方法の欠点は、これらのシングルパルスが常に最適に作用しないことである。不適当な効果の場合には、単一刺激の振幅が、比較的高く選択される必要がある。その結果、副作用が、- 例えば隣接する脳領域に対する刺激電流の伝播に起因して起こる。

【特許文献 1】ドイツ連邦共和国特許出願第 1 0 2 1 1 7 6 6 . 7 号明細書

【非特許文献 1】Physical Review Letters, 81, 3291 (1998) 中の "Detection of n:m Phase Locking from Noisy Data: Application to Magnetoencephalography"

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 9 】

本発明の課題は、ドイツ連邦共和国特許出願第 1 0 2 1 1 7 6 6 . 7 号明細書に記載の装置によるよりも効く治療を提供する装置を提供することにある。この装置では、それぞれの病気の症状が軽減又は完全に除去される。この装置では、該当する神経細胞群の活動を単に抑制するだけではなくて、機能を健康な状態に近づける。さらに、従来技術にしたがって起こる構語障害、知覚不全、小脳の運動失調症、鬱病又は精神分裂病等のような副作用が除去又は少なくとも軽減されなければならない。ドイツ連邦共和国特許出願第 1 0 2 1 1 7 6 6 . 7 号明細書に記載の装置及び方法と比較した場合、特に患者に対する副作用を低減又は除去するため、より僅かな刺激振幅しか発生しない方法及び装置が提供されなければならない。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

この課題は、本発明により、本発明の装置が以下の構成要素：

- 脳領域を刺激する少なくとも 1 つの電極 2、
- 電気信号を測定する少なくとも 1 つのセンサ 3、2、
- 制御装置 4 から構成され、この制御装置 4 は、前記センサ 3、2 によって測定された電気信号の異常な特徴の発生を検出し、当該異常な特徴の発生時に、刺激シーケンス b) ~ c) のグループ：

b) リセットする 1 つの高周波パルス列及びこのリセットする高周波パルス列に後続する非同期にする 1 つ高周波パルス列であって、前者のリセットする 1 つのパルス列の振幅は、後者の非同期にする 1 つの高周波パルス列の振幅より高い、刺激シーケンス、

c) リセットする複数の高周波パルス列から成る 1 つの低周波シーケンス及び当該低周波シーケンスに後続する非同期にする 1 つの高周波パルス列であって、前記低周波シーケンスの前者のリセットする複数の高周波パルス列の振幅は、前記低周波シーケンスの前者のリセットする複数の高周波パルス列に後続する後者の非同期にする 1 つの高周波パルス列の振幅より高い、刺激シーケンス、  
から少なくとも 1 つの刺激シーケンスを前記電極 2 に出力することによって解決される。

【0011】

反生理学的な持続刺激に順応することなしに患者を治療することが、本発明の装置によって可能である。上述した副作用が軽減又は除去される。バッテリー消費又は電力消費が、本発明の装置を使用することによってさらに劇的に低減され得る。そのため、バッテリーを頻繁に交換又は充電する必要がない。本発明による装置は、ドイツ連邦共和国特許出願第 10211766 . 7 号明細書からの装置に比べてより低い刺激振幅で操作でき、改善された治療効果をもたらす。

【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】

図面は、本発明の装置及び本発明の刺激パターン（刺激シーケンス）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 中に示された装置は、絶縁増幅器（1）を有する。少なくとも 1 つの電極（2）及び生理学的な測定信号を検出するセンサ（3）が、この絶縁増幅器（1）に接続されている。さらにこの絶縁増幅器は、信号を処理し制御する装置（4）に接続している。この装置（4）は、刺激用の光学送信機（5）に接続されている。この光学送信機（5）は、ファイバ（6）を介して光学受信機（7）に接続されている。この光学受信機（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、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）の電極の入力領域に存在する。装置（4）は、導線（10）を介してテレメトリー送信機（11）に接続している。このテレメトリー送信機（11）は、テレメトリー受信機（12）に接続している。このテレメトリー受信機（12）は、植え込むべき機器の外側に存在する。データを視覚化し処理し記憶する手段（13）が、このテレメトリー受信機（12）に接続されている。

【0015】

図 2 は、刺激シーケンスを例示的に示す。図 2 a ~ 2 d では、縦座標が電流の強さに対応する。横座標が時間に対応する。両者は、任意の単位で示されている。全図では、シングルパルスが、長方形のブロックとして概略的に示されている。

【0016】

図 2 a は、6 つのシングルパルス列から成る高周波のシングルパルス列を示す。

【0017】

図 2 b は、リセットする高周波パルス列を示す。非同期にする高周波パルス列が、このリセットする高周波パルス列に後続する。

【0018】

図 2 c は、高周波パルス列から成る低周波のリセットする列を示す。非同期にする高周波パルス列が、この低周波のリセットする列に後続する。

【0019】

図 2 d は、非同期にする高周波パルス列が後続するリセットするシングルパルスを示す。

## 【0020】

使用されるセンサ(3)は、例えば脳波電極、デプス電極、脳電極又は周囲電極でもよい。

## 【0021】

電極(2)は、少なくとも2本のワイヤから構成される。電位差が、刺激の目的でこれらの電極の端部で印加される。電極(2)は、刺激を印加するための手段である。より広い意味では、この手段は、生理学的な信号を測定する手段でもよい。手段は、マクロ電極又はマイクロ電極でもよい。さらに、必須ではないものの、電位差が、生理学的な活動を検出するために電極(2)を介して測定され得る。別の実施の形態では、電極(2)が、単一のワイヤだけからも構成され得る。この場合、電位差が、刺激の目的で一方ではこのワイヤの端部と他方では金属製の対材との間に印加される。この金属製の対材は、電極(2)のワイヤのように刺激装置(8)に接続されている、例えば装置若しくは装置の一部のハウジング又はその他の電極又はその他の金属製の物体でもよい。別の実施の形態では、電極(2)が、2本より多いシングルワイヤから構成してもよい。この電極(2)は、脳内の測定信号の検出と刺激との双方に対して使用され得る。例えば4本のワイヤが、導体ケーブル内に収容され得る。電位差が、異なる端部間で印加又は測定され得る。その結果、導き出される又は刺激される目的領域の大きさが変更され得る。電極が構成されるワイヤの数の上限は、脳内や差し込むべきケーブルの関連する太さだけによって制限される。その結果、可能な限り僅かな脳物質が傷付けられる。商業的に入手可能な電極は、4本のワイヤを有するものの、5本、6本又はそれ以上のワイヤ又は3本だけのワイヤを有してもよい。適切な電極は、当業者に既知であって、例で挙げた電極に限定されない。

## 【0022】

電極(2)が2本より多いワイヤから構成される場合では、これらのワイヤのうちの少なくとも2本のワイヤが、センサ(3)として作動され得る。その結果、この特別な場合では、これは、電極(2)及びセンサ(3)が1つの要素内で結合される実施の形態である。電極(2)のワイヤが、異なる長さを有してもよい。その結果、これらのワイヤは、異なる脳の深さに侵入できる。電極(2)が、n本のワイヤから構成される場合、刺激が、少なくとも一对のワイヤを通じて発生され得る。対を形成する場合、ワイヤを任意に組み合わせることが可能である。この構成とは異なって、構造的に電極(2)に結合していないセンサ(3)を設けてもよい。

## 【0023】

例えばTass等によるPhysical Review Letters, 81, 3291 (1998)中の“Detection of n:m Phase Locking from Noisy Data: Application to Magnetoencephalography”に記されているように、信号を処理し制御する装置4は、単変量及び/又は両変量のデータ処理用の手段を有する。

## 【0024】

本発明によれば、装置が、電極(2)又はセンサ(3)の信号を異常として検出する手段を有し、異常なパターンが存在する場合に電極(2)を通じて刺激を送る。異常なニューロン活動が平常な生理学的活動に近づくように、これらの刺激は、異常なニューロン活動が一時的に抑制又は変更される効果を有する。異常な活動は、そのパターン及び/又はその振幅の特徴的な変化によって健康な活動と区別が付く。パターン及び/又は振幅は、当業者にとって既知でありかつ公知の方法によって検出され得る。

## 【0025】

異常なパターンを検出する手段は、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、これらの信号をコンピュータ内に記憶されたデータと比較する。コンピュータは、校正処理の一部として算出されたデータを記憶するデータ媒体を有する。例えばこれらのデータは、一連の刺激で刺激パラメータをシステム式に変え、刺激の結果が電極(2)及び/又はセンサ(3)を通じて制御装置(4)の手段によって算出されることによって算出され得る。例えば、P. A. Ta

ss: “Phase resetting in Medicine and Biology”中に記載のように、この算出は、周波数特性及び応答（例えば、干渉性、位相同期、指向性及び刺激／応答関係）を特徴付ける単変量及び／又は両変量及び／又は多変量のデータ分析によって実施できる。

【0026】

それ故に本発明の装置は、コンピュータを有する。このコンピュータは、病状のデータを記憶しているデータ媒体を有し、測定データと比較し、異常な活動の発生時に刺激信号を電極（2）に出力する。その結果、脳組織が刺激される。データ媒体内に記憶された病状のデータは、測定によって決定された患者に固有の最適な刺激パラメータでもよいし又は患者のグループから決定されかつ一般的に生じる最適な刺激パラメータを示すデータパターンでもよい。コンピュータは、異常なパターン及び／又は異常な振幅を認識する。

【0027】

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電子装置を有し得る。

【0028】

制御装置（4）は、特に以下の方法で電極（2）を制御する。制御データが、制御装置（4）から刺激用の光学送信機（5）に転送される。この光学送信機（5）は、光ファイバ（6）を通じて光学受信機（7）を制御する。制御信号が、光学受信機（7）に入力される。その結果、刺激制御が、電極（2）から電氣的に遮断される。このことは、ノイズ信号が信号を処理し制御する装置（4）から電極（2）内に入ることが阻止されることを意味する。考えられる光学受信機（7）は、例えばフォトセルである。光学受信機（7）は、刺激用の光学送信機（5）によって入力された信号を刺激装置（8）に転送する。次いで適切な刺激が、刺激装置（9）によって電極（2）を通じて脳内の目的領域に伝えられる。電極（2）によっても測定される場合に対しては、リレー（9）も、刺激用の光学送信機（5）から出発して光学受信機（7）によって制御される。このことは、ノイズ信号が入ることを阻止する。リレー（9）又はトランジスタは、絶縁増幅器が過励振することなしに、ニューロン活動が各刺激の直後に再び測定され得ることを保証する。電氣的な遮断は、制御信号の光学的な結合によって実施する必要はなく、むしろその他の代替の制御を使用してもよい。例えばこれらの制御は、例えば超音波領域内の音響結合でもよい。妨害されない制御が、例えば適切なアナログ式又はデジタル式のフィルタの支援下で実現され得る。

【0029】

さらに特に本発明の装置は、テレメトリー受信機（12）を介してデータを視覚化し処理し記憶する手段（13）に接続している。この手段（13）は、上述した単変量及び／又は両変量及び／又は多変量のデータ分析に対する方法を実施する。例えば校正処理を促進するため、本発明の装置は、テレメトリー受信機（12）を介して追加の参照データバンクにさらに接続できる。

【0030】

神経外科では、一般に2つの刺激の種類が使用される：1．（ニューロン活動を抑制する）連続する高周波刺激及び2．（ニューロン活動を促進する）連続する低周波刺激。連続する高周波刺激の周波数は、一般に100Hzより大きく、例えば130Hzである。これに対して、連続する低周波刺激の周波数は、2Hz～30Hzの値にある。

【0031】

これに対して本発明の装置では、新しい種類の刺激形態が使用される。これらの刺激形態は、位相動特性及びニューロンの律動活動の同期の程度に影響する。以下で説明する高周波パルス列から構成された刺激列が、特に有効な方法で異常な同期活動を本来の正常な活動に近づけるか又は完全に合わせる事が予想外に分かった。

【0032】

本発明の装置は、a)例えばデプス電極のような脳電極、b)脳波電極又はc)筋肉電極のような電極（2）によって異常なニューロン活動を測定するために使用される。異常なニューロン活動は、必要に応じて制御される刺激に対するフィードバック信号、すなわ

ち制御信号として使用される。センサ(3)からのこのフィードバック信号は、導線を通じて絶縁増幅器(1)に伝達される。この代わりにフィードバック信号は、-絶縁増幅器を使用することなしに-テレメトリック式に伝達されてもよい。テレメトリック伝送では、センサ(3)が、ケーブルを介して増幅器に接続されている。この増幅器は、ケーブルを介してテレメトリー送信機に接続されている。この場合、センサ(3)及び増幅器及びテレメトリー送信機が、例えば四肢の1つの領域内に植え込まれている。その一方でテレメトリー受信機は、ケーブルを介して制御装置(4)に接続されている。このことは、活動が測定されて測定信号が必要に応じて制御される刺激に対するトリガーとして使用されることを意味する。

【0033】

ニューロン活動の測定に対しては、以下の幾つかの可能性がある：

I. 脳電極a)(電極(2))によって測定する。この場合、この脳電極は、刺激に対しても使用されるセンサ(3)の機能も処理する。電極(2)が、3本より多いワイヤから構成される場合、これらのワイヤのうち少なくとも2本が、センサ(3)として作用する。これらのワイヤは、この場合は刺激用に使用されない。

【0034】

II. デプス電極a)(センサ(3))によって視床又は基底神経節のような脳の深い領域からのニューロン活動を測定する。この場合、電極(2)として作用するデプス電極a)に加えて、さらなるデプス電極a)がセンサ(3)として使用される。

【0035】

III. 植え込まれた電極b)又は好ましくは非外傷性の脳波電極b)(センサ(3))によって脳皮質に由来するニューロン活動を測定する。すなわち、脳の上に搭載されて固定されている電極が、しかしながら組織中には侵入せずに脳皮質、例えば一次運動野の局所の脳波図を得る。

【0036】

IV. 主に震顫に苦しむ患者の場合、筋肉の活動も、電極c)(特にテレメトリック式に制御装置(4)に接続されているセンサ(3))によって該当する筋肉の領域内で測定され得る。

【0037】

異常なニューロン活動は、原理的には異なるニューロン群内でも発生しうる。そのため、電極(2)及び/又はセンサ(3)を通じて測定される多数の信号が、刺激を制御するために使用され得る。活動の病的な特徴が、ニューロン群のうち少なくとも1つのニューロン群内で検出されると常に、刺激が起動される。

【0038】

電極(2)は、センサ(3)の機能も請け負える。このことは、ニューロン群の活動を電極(2)の治療位置で検出することを可能にする。

【0039】

この測定信号又はこれらの測定信号は、フィードバック信号として使用される。このことは、刺激が測定信号によって検出された活動に応じて実施されることを意味する。ニューロン群の異常な特徴(すなわち、異常に上昇した振幅又は異常に上昇して示された活動パターン)が発生及び/又は増大すると常に、刺激が印加される。

【0040】

本発明によれば、異常に同期した神経細胞の活動が、(電極(2)によって得られる)目標領域内(例えば、パーキンソン病にかかっている視床の領域内)又は病気に関連するその他の領域若しくは筋肉内に存在する時に、刺激が印加される。このことは、例えば電極(2)及び/又はセンサ(3)によって測定される信号が異常な活動に対して特徴付けられる周波数範囲内で帯域濾波されることによって確認される。帯域濾波された測定信号が、校正処理の一部として決定された閾値を超えた直後に、次の制御パルスが、制御ユニット(4)によって光学送信機(5)に転送される。この光学送信機(5)は、光ファイバ(6)及び光学受信機(7)を介して電極(2)が発生する刺激を生成する。この目的

は、標準的な連続刺激のようにニューロンの発火を単に抑制することではない。むしろこの目的は、必要に応じて神経細胞の異常に上昇した同期を除去することにある。すなわち、目的領域内の神経細胞群が、活動しつつ、すなわちアクションポテンシャルを発生しつつ非同期にされる。したがって該当する神経細胞は、それらの生理学的な状態に近づけられる、すなわち活動が単純に完全に抑制される代わりに相互に関係なく発火する状態になる。この目的のため、「確率論的位相リセットिंग (stochastic phase resetting)」に基づく多数の異なる非同期方法が使用され得る。この方法では、同期したニューロン群が正しい強度及び期間の電気刺激を印加することによって非同期にされ得ることが利用されることが前提条件である。この刺激は、異常な律動活動の易損性の位相角度で印加される。これらの最適な刺激パラメータ（強度、期間及び易損性の位相）は、校正処理の一部として例えばこれらのパラメータを系統的に変えてこれらのパラメータを刺激結果（例えば、帯域通過濾波されたフィードバック信号の振幅の減衰）と比較することによって決定される。テレメトリー装置 11 ~ 13 が使用される場合、校正が、いわゆる位相リセットिंग曲線を使用することによって促進される。高周波のシングルパルス列による刺激は、刺激が刺激すべき活動の易損性の位相に印加されるか又は易損性の位相に十分近くに印加される時にだけ有効である。この代わりに、複合した刺激形態も使用され得る。

#### 【0041】

これらの刺激形態は、（刺激すべきニューロン群の動特性を制御する、例えば再始動する）リセット刺激と非同期にする高周波パルス列とから構成される。リセット刺激は、例えば短い高周波パルス列である。これらの複合した方法の利点は、複合した刺激形態が刺激すべきニューロン群の動的な状態に関係なく非同期を生じさせることである。個々の短い高周波パルス列を使用する場合、易損性の位相に正確に十分に印加するため、制御装置（4）が、校正によって算出された閾値を超えた時に電極（制御装置（4））によって実現した標準予測アルゴリズムを用いて易損性の位相の時間的な発生を計算する必要がある。本発明の複合した刺激を印加する場合、制御装置（4）が、校正によって算出された閾値を超えた時に同じ種類の新たな複合した刺激だけを生じさせる必要がある。

#### 【0042】

以下に、本発明の装置の機能を説明する。本発明によれば、単純な刺激及び/又は複合した刺激の刺激シーケンス b) ~ c) のグループから成る少なくとも1つの要素（刺激シーケンス）が使用され得る：

b) 1つの高周波パルス列及びこの高周波パルス列に後続する1つ高周波パルス列であって、前者の1つのパルス列の振幅は、後者の1つの高周波パルス列の振幅より高い、刺激シーケンス。

c) 複数の高周波パルス列から成る1つの低周波シーケンス及び当該低周波シーケンスに後続する1つの高周波パルス列であって、この低周波シーケンスの前者の複数の高周波パルス列の振幅は、この低周波シーケンスの前者の複数の高周波パルス列に後続する後者の1つの高周波パルス列の振幅より高い、刺激シーケンス。

この場合、刺激パターン c) は複合した刺激である。

#### 【0043】

本発明の意味での短い高周波パルス列は、個々の電気刺激から成る短い高周波シーケンスと解される。

#### 【0044】

短いのは、このシーケンスが少なくとも2個、好ましくは3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 50個又は100個までの単一刺激から成ることを意味する。

#### 【0045】

全ての高周波パルス列は、好ましくは同数の単一刺激を有する。しかしながら、少なくとも2つの高周波パルス列が、異なる数の単一刺激から構成されてもよい。

#### 【0046】

リセットする高周波パルス列を構成する単一刺激の数は、2個、好ましくは3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 50個又は100個までの単一刺激の範囲内にある。

【0047】

リセットする高周波パルス列を構成する単一パルスの数は、4個～20個までの単一刺激の範囲内にある。

【0048】

非同期にする高周波パルス列を構成する単一刺激の数は、2個、好ましくは3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 50個又は100個までの単一刺激の範囲内にある。非同期にする高周波パルス列を構成する単一刺激の数は、2個、好ましくは3～15個の単一刺激の範囲内にある。

【0049】

高周波は、本発明の意味では周波数が好ましくは50～250Hz、好ましくは80～150Hz、特に好ましくは100～140であることを意味する。

【0050】

全ての高周波パルス列は、好ましくは同じ周波数を有する。しかしながら、少なくとも2つの高周波パルス列が、異なる周波数の単一刺激から構成されてもよい。

【0051】

有効にするため、短い高周波パルス列は、好ましくは異常なニューロン振動の周期の長さを超えてはならないという事実に起因して、短い高周波パルス列の期間には本来の限界がある。したがって、与えられている値は制限されていない。

【0052】

単一電気刺激は、当業者にとって既知のほぼ荷電中性の電気刺激と解される。

【0053】

本発明の意味での荷電中性は、荷電の時間積分がほぼ零であることを意味する。

【0054】

荷電の経時変化は対称又は非対称でもよい。すなわちこれらのバイフェイズのシングルパルスの場合では、シングルパルスの陰極部分及び陽極部分が対称又は非対称でもよい。対称な場合では、シングルパルスの陰極部分及び陽極部分が電流の符号以外は等しい。

【0055】

高周波パルス列の振幅は、0～16Vの範囲でもよい。高周波パルス列の振幅は、好ましくは2～7Vである。電極及び脳組織の通常の抵抗は、例えば800～1200の範囲内にある。

【0056】

振幅は、好ましくは全ての高周波パルス列に対して同じであるが、少なくとも2つの高周波パルス列に対して異なってもよい。

【0057】

リセットする高周波パルス列は、好ましくは非同期にする高周波パルス列に比べて強い。このことは、リセットする高周波パルス列の場合にシングルパルスの振幅及び/又は数が、非同期にする高周波パルス列の場合より大きいことを意味する。

【0058】

リセットする高周波パルス列を構成する単一刺激の振幅は、0～16V、好ましくは3～7Vの範囲内にある。

【0059】

非同期にする高周波パルス列を構成する単一刺激の振幅は、0～15V、好ましくは2～6Vの範囲内にある。

【0060】

高周波パルス列は、好ましくは同じ振幅及び/又は同じ期間を有する単一刺激から構成され得る。しかしながら、少なくとも2つの単一刺激が、同じ振幅及び/又は同じ期間を有してもよい。

## 【 0 0 6 1 】

高周波パルス列は、少なくとも2つの単一刺激が異なる振幅及び/又は異なる期間を有する単一刺激から構成されてもよい。

## 【 0 0 6 2 】

単一刺激の期間及び/又は振幅は、決定論的な規則及び/又は推計学的な規則及び/又はこの2つの組み合わせによって与えられ得る。推計学的な規則と決定論的な規則との組み合わせは、関数的な関係である。この関係では、決定論的な項及び推計学的な項が、例えば加算又は乗算によって互いに結合される。例えば、例えばj番目のシングルパルスの振幅が、 $f(j)$ によって与えられ得る。この場合、 $f$ は、決定論的な関数及び/又は推計学的な処理及び/又はこの2つの組み合わせである。

## 【 0 0 6 3 】

同様に以下では、決定論的な規則及び/又は推計学的な規則の組み合わせは、関数的な関係と解される。この関係では、決定論的な項及び推計学的な項が、例えば加算及び/又は乗算によって互いに結合される。

## 【 0 0 6 4 】

短い高周波パルス列の低周波シーケンスは、好ましくは2~30個、特に好ましくは2~20個又は2~10個の高周波パルス列から構成される。

## 【 0 0 6 5 】

短い高周波パルス列の低周波シーケンスは、好ましくは短い高周波パルス列の周期的なシーケンスから構成される。この低周波シーケンスの周波数は、異常な周波数、例えばパーキンソン病の場合の約5Hzにほぼ一致する。

## 【 0 0 6 6 】

短い高周波パルス列の低周波シーケンスは、好ましくは同じ高周波パルス列から構成される。このような低周波シーケンスの高周波パルス列は、それらのパターンに関して異なってもよい。

## 【 0 0 6 7 】

高周波パルス列のパターンは、以下の特徴を有する：

- A) シングルパルスの数、
- B) 個々のシングルパルスの期間、
- C) 個々のシングルパルス間の間隔、
- D) 個々のシングルパルスの振幅。

## 【 0 0 6 8 】

高周波パルス列から高周波パルス列までのパターンが、短いリセットする高周波パルス列の低周波シーケンスの範囲内で決定論的に及び/又は推計学的に及び/又は組み合わせで決定論的に及び/又は推計学的に変更され得る。特に短い高周波パルス列の低周波シーケンスの範囲内で、個々の高周波パルス列の周波数が変更され得る。

## 【 0 0 6 9 】

単一刺激及び/又は複合刺激を何度も使用する場合、それぞれの高周波パルス列のパターンは好ましくは変更されない。

## 【 0 0 7 0 】

しかしながら単一刺激又は複合刺激を何度も使用する場合は、高周波パルス列のパターンは使用ごとに変更されてもよい。例えば単一刺激及び/又は複合刺激の高周波パルス列の場合、単一刺激の数及び/又は振幅及び/又はこれらの振幅の期間及び/又はこれらの振幅の間隔が、使用ごとに決定論的に及び/又は推計学的に及び/又は組み合わせで決定論的に及び/又は推計学的に変更され得る。

## 【 0 0 7 1 】

短いリセットする高周波パルス列を何度も使用する場合も、この周波数パルス列のパターンが、使用ごとに決定論的に及び/又は推計学的に及び/又は組み合わせで決定論的に及び/又は推計学的に変更され得る。この場合、特に非同期にする高周波パルス列の周波数が、使用ごとに変更され得る。

## 【0072】

短い高周波パルス列が、a) ~ d) で説明されたような非同期に対して使用される場合、例えば単位時間当たりにかかる荷電 (charge entry) の意味でのその強度が、好ましくはリセットに使用される短い高周波パルスの強度以下である。

## 【0073】

必要に応じて何度も制御される使用では、本発明の装置は、決定論的な規則及び/又は推計学的な規則及び/又は組み合わせた決定論的及び/又は推計学的な規則にしたがって a) ~ d) で説明された刺激の形態間で選択できる。

## 【0074】

好適な実施形では、装置は、例えば測定信号や刺激制御信号のようなデータを無線送信する手段を装備する。その結果、治療の監視及び最適化の目的で、データが、患者から外部の受信機に送信できる。こうして、使用される刺激パラメータがもはや最適でないかどうかを早期に検出することが可能である。さらにデータの無線送信は、参照データベースにアクセスすること及び目的組織内の感受性の一般的な変化に早期に反応することを可能にする。

## 【0075】

本発明によれば、電子構成要素が設けられている。この電子構成要素は、電気信号の異常な特徴の発生及び消滅を検出する。この電気信号は、センサ (3, 2) によって測定され、異常な特徴が発生した時にパターン b) ~ c) によるグループから少なくとも1つのパルスシーケンス (刺激シーケンス) を電極 (2) に出力し、異常な特徴が消滅した時に刺激パターンをオフにする。好適な実施形では、この実施形は、単変量のデータ処理及び/又はさらに多変量及び/又は両変量のデータ処理から構成される。

## 【0076】

単変量、両変量及び多変量のうちの少なくとも1つが、統計物理の方法によって作動するように、電子構成要素が好適に構成されている。この場合、この統計物理の方法は、確率論的位相リセットの分野に基づく。

## 【0077】

本発明の装置及び本発明の電子構成要素は、医療、特に神経学及び精神医学で使用され得る。

## 【0078】

例えば以下の病気が治療され得る：パーキンソン病、パーキンソン症候群、癲癇、失調症、強迫神経症、アルツハイマー病、鬱病、本態性震顫、多発性硬化症時の振戦、発作の結果としての振戦やその他の腫瘍状の組織の損傷。

## 【0079】

そのため、以下の脳領域が刺激され得る：

パーキンソン病の場合：視床下核、視床、淡蒼球、視床中間腹側核。

パーキンソン症候群の場合：視床下核、視床、淡蒼球、視床中間腹側核。

癲癇の場合：病巣、海馬、視床下核、小脳、視床のコア領域、尾状核。

失調症の場合：淡蒼球。

強迫神経症の場合：側座核、内包。

本態性震顫の場合：視床、視床中間腹側核。

アルツハイマー病の場合：海馬。

鬱病の場合：海馬、淡蒼球。

多発性硬化症時の振戦の場合：視床中間腹側核。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0080】

【図1】装置のブロック図である。

【図2】本発明のパルス列を例示的に示す。

## 【符号の説明】

## 【0081】

- 1 絶縁増幅器
- 2 電極
- 3 センサ
- 4 制御装置
- 5 光学送信機
- 6 光ファイバ
- 7 光学受信機
- 8 刺激装置
- 9 リレー
- 10 導線
- 11 テレメトリー送信機
- 12 テレメトリー受信機
- 13 データを視覚化し処理し記憶する手段