

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-536244

(P2023-536244A)

(43)公表日 令和5年8月24日(2023.8.24)

(51)国際特許分類

A 6 1 N 1/36 (2006.01)

F I

A 6 1 N 1/36

テーマコード (参考)

4 C 0 5 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全21頁)

(21)出願番号	特願2023-504484(P2023-504484)	(71)出願人	523023373
(86)(22)出願日	令和3年6月18日(2021.6.18)		ネクサリン テクノロジー インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和5年3月20日(2023.3.20)		NEXALIN TECHNOLOGY, INC.
(86)国際出願番号	PCT/US2021/038084		アメリカ合衆国 77056 テキサス州
(87)国際公開番号	WO2022/020045		ヒューストン ヨークタウン 1776
(87)国際公開日	令和4年1月27日(2022.1.27)		スイート 550
(31)優先権主張番号	63/054,964	(74)代理人	100105957
(32)優先日	令和2年7月22日(2020.7.22)		弁理士 恩田 誠
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100068755
(31)優先権主張番号	17/116,233		弁理士 恩田 博宣
(32)優先日	令和2年12月9日(2020.12.9)	(74)代理人	100142907
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 本田 淳
(31)優先権主張番号	63/061,255	(72)発明者	クロード、ジョン パトリック
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 アルツハイマー病および認知症のための経頭蓋交流電流動的周波数刺激 (TACS) システムおよび方法

(57)【要約】

経頭蓋電気刺激システムおよび方法が企図され、高い電流レベルの電荷平衡交流電流電気信号が患者の脳の後頭部領域に対し送達されるように生成される。特定の周波数にて1つまたは複数の一連のパルスを形成する刺激電流エンベロープを有する電荷平衡刺激電流により、またニューロンにおける代謝反応を誘発するように設計された期間、脳を刺激することによって、経頭蓋電気刺激の以前の方法、特に、結果として生じる整流された直流電流成分が患者に投与される方法に対する、有効性の大幅な向上および患者の不快感の低減が達成され得る。異なる周波数における複数の一連のパルスによって、また電荷平衡をリアルタイムに維持するためのフィードバック信号の組み込みによる刺激波形の動的な調節によって、特に神経同調の促進において、さらなる利点も達成される。

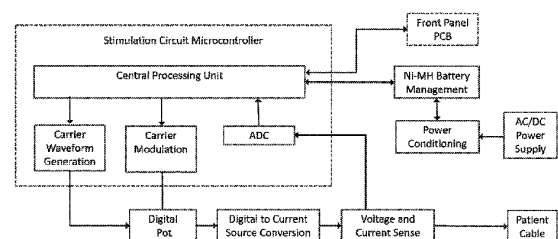


FIG. 7

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アルツハイマー型認知症の患者を治療するための経頭蓋電気刺激システムであって、
キャリア波形発生器と、

刺激電流発生器であって、刺激電流が前記波形発生器から出力されるキャリア波形から生成され、前記キャリア波形はデューティサイクル比および電流振幅比を有する交流電流であり、前記デューティサイクル比および前記電流振幅比は、前記キャリア波形の極性が交互に変わる連続する時間インスタンスの間で前記電流振幅の積分のそれぞれの対の積分同士がほぼ等しいように選択される、刺激電流発生器と、

前記刺激電流発生器および前記患者に対し接続可能である患者ケーブルであって、前記刺激電流は前記患者ケーブルを介して前記患者に伝達される、患者ケーブルと、を備える、
経頭蓋電気刺激システム。

10

【請求項 2】

前記刺激電流は、前記キャリア波形の振幅変調により生成され、前記刺激電流の極値は刺激電流エンベロープを形成する、請求項 1 に記載の経頭蓋電気刺激システム。

【請求項 3】

前記刺激電流は、前記刺激電流エンベロープが第 1 の周波数にて発生する第 1 の一連のパルスを形成するように、前記キャリア波形を振幅変調することによって生成される、請求項 2 に記載の経頭蓋電気刺激システム。

【請求項 4】

前記第 1 の一連のパルスは、約 40 Hz の周波数にて発生する、請求項 3 に記載の経頭蓋電気刺激システム。

20

【請求項 5】

前記刺激電流エンベロープは、第 2 の周波数にて発生する第 2 の一連のパルスをさらに形成する、請求項 3 に記載の経頭蓋電気刺激システム。

【請求項 6】

前記第 2 の一連のパルスは、約 4 Hz、約 40 Hz、約 77.5 Hz から選択される周波数にて発生する、請求項 4 に記載の経頭蓋電気刺激システム。

【請求項 7】

前記刺激電流は、治療期間にわたって前記患者に伝達され、前記第 1 の一連のパルスは前記治療期間全体にわたって約 40 Hz の周波数にて発生し、前記第 2 の一連のパルスは、前記治療期間の第 1 の部分では約 4 Hz、前記治療期間の第 2 の部分では約 40 Hz、および前記治療期間の第 3 の部分では約 77.5 Hz の周波数にて発生する、請求項 5 に記載の経頭蓋電気刺激システム。

30

【請求項 8】

前記治療期間は約 1 時間であり、前記治療期間の前記第 1 の部分、前記治療期間の前記第 2 の部分、および前記治療期間の前記第 3 の部分の各々は、約 20 分である、請求項 7 に記載の経頭蓋電気刺激システム。

【請求項 9】

前記刺激電流は、前記刺激電流エンベロープが複数の一連のパルスを形成するように、前記キャリア波形を振幅変調することによって生成され、前記複数の一連のパルスのそれぞれの一連のパルスの各々はそれぞれの周波数にて発生する、請求項 2 に記載の経頭蓋電気刺激システム。

40

【請求項 10】

前記複数の一連のパルスの各々は、約 4 Hz、約 40 Hz、約 77.5 Hz のうちの 1 つまたは複数から選択される周波数にて発生する、請求項 9 に記載の経頭蓋電気刺激システム。

【請求項 11】

前記キャリア波形の周波数は約 100 kHz である、請求項 1 に記載の経頭蓋電気刺激システム。

50

【請求項 1 2】

前記キャリア波形は矩形波である、請求項 1 に記載の経頭蓋電気刺激システム。

【請求項 1 3】

1 つまたは複数の基準電極であって、前記刺激電流は前記 1 つまたは複数の基準電極によって前記患者にて測定が行われ、電極接触インピーダンスが前記測定から決定される、1 つまたは複数の基準電極と、

前記 1 つまたは複数の基準電極と通信しているコントローラであって、前記コントローラは決定された前記電極接触インピーダンスに基づいて、前記波形発生器から出力される前記キャリア波形、前記刺激電流発生器から出力される前記刺激電流、およびそれらの組合せのうちの 1 つまたは複数のパラメータを調節する、コントローラと、をさらに備える、請求項 1 に記載の経頭蓋電気刺激システム。

10

【請求項 1 4】

アルツハイマー型認知症の患者を治療するための方法であって、

(a) 刺激電流生成工程であって、

キャリア波形を生成する工程であって、前記キャリア波形はデューティサイクル比および電流振幅比を有する交流電流であり、前記デューティサイクル比および前記電流振幅比は、前記キャリア波形の極性が交互に変わる連続する時間インスタンス間で前記電流振幅のそれぞれの積分同士がほぼ等しいように選択される、工程と、

前記キャリア波形を振幅変調することによって前記キャリア波形から刺激電流を生成する工程であって、前記刺激電流の極値は刺激電流エンベロープを形成し、前記刺激電流エンベロープは第 1 の周波数にて発生する第 1 の組のパルス形成する、工程と、によって刺激電流を生成する、刺激電流生成工程と、

20

(b) 前記刺激電流を前記患者の脳の後頭部領域に印加する工程と、を備える方法。

【請求項 1 5】

前記第 1 の一連のパルスは、約 40 Hz の周波数にて発生する、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記刺激電流は、前記刺激電流エンベロープ電流が第 2 の周波数にて発生する第 2 の一連のパルスをさらに形成するように、前記キャリア波形を振幅変調することによって生成される、請求項 1 4 に記載の方法。

30

【請求項 1 7】

前記第 2 の一連のパルスは、約 4 Hz、約 40 Hz、約 77.5 Hz から選択される周波数にて発生する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記刺激電流を治療期間にわたって前記患者の前記脳の前記後頭部領域に印加する工程を備え、前記第 1 の一連のパルスは前記治療期間全体にわたって約 40 Hz の周波数にて発生し、前記第 2 の一連のパルスは、前記治療期間の第 1 の部分では約 4 Hz の周波数、前記治療期間の第 2 の部分では約 40 Hz の周波数、および前記治療期間の第 3 の部分では約 77.5 Hz の周波数にて発生する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記治療期間は約 1 時間であり、前記治療期間の前記第 1 の部分、前記治療期間の前記第 2 の部分、および前記治療期間のそれらの第 3 の部分の各々は、約 20 分である、請求項 1 8 に記載の方法。

40

【請求項 2 0】

(a) 刺激電流生成工程において、前記刺激電流は、前記刺激電流エンベロープが複数の一連のパルスを形成するように、前記キャリア波形を振幅変調することによって生成され、前記複数の一連のパルスのそれぞれの一連のパルスの各々はそれぞれの周波数にて発生する、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記複数の刺激電流エンベロープの各々の周波数は、約 4 Hz、約 40 Hz、約 77.5 Hz、

50

5 H z のうちの 1 つまたは複数から選択される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記キャリア波形の周波数は約 100 kHz である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 23】

前記キャリア波形は矩形波である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 24】

前記患者にて前記刺激電流の測定を行い、前記測定から電極接触インピーダンスを決定する工程と、

決定された前記電極接触インピーダンスに基づいて、前記波形発生器から出力される前記キャリア波形、前記刺激電流発生器から出力される前記刺激電流、およびそれらの組合せのうちの 1 つまたは複数からなる 1 つまたは複数のパラメータを調節する工程と、をさらに備える、請求項 14 に記載の方法。

10

【請求項 25】

刺激電流を生成する方法であって、

キャリア波形を生成する工程であって、前記キャリア波形は第 1 のデューティサイクル比および第 1 の電流振幅比を有する矩形交流電流であり、前記第 1 のデューティサイクル比および前記第 1 の電流振幅比は、前記波形の極性が交互に変わる連続する時間インスタンス間で前記電流振幅のそれぞれの積分同士がほぼ等しいように選択される、工程と、

前記キャリア波形を振幅変調して刺激電流を導出する工程であって、前記刺激電流の極値は刺激電流エンベロープを形成し、前記刺激電流エンベロープが第 1 の周波数にて発生する第 1 の一連のパルスを形成する、工程と、を備える方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、一般に、経頭蓋電気刺激の分野に関する。より詳細には、本開示は、アルツハイマー型認知症および他の認知症疾患を治療するための経頭蓋電気刺激のための改善されたシステムおよび方法に関する。

【背景技術】

【0002】

頭部に配置された電極を通じて患者に電流を印加するための電気刺激デバイスが開発されており、鎮痛効果の生成、睡眠の誘発、および片頭痛の低減または制御などの様々な目的のために過去に用いられてきた。一般に、そうした治療は、経頭蓋電気刺激 (TCES) または頭蓋電気刺激 (CES) と呼ばれる。従来の TCES デバイスは、いくつかの異なる目的のために用いられるが、重大な欠点を有し得る。例えば、多くの従来の TCES デバイスは、皮膚の抵抗を破壊または低下させ、治療電流 (直流電流および交流電流の組み合わせであり得る) が神経系に浸透することを可能にするように、直流電流 (DC) 成分を利用する。

30

【0003】

TCES デバイスによって生成される治療電流の DC 成分の存在は、一般に、TCES 療法を受ける患者に不快な体験をもたらす。初期の TCES 設計では、DC 電流の存在は、常に、装着者の皮膚に激痛または火傷をもたらし、治療を耐えられるようにするために、電極と装着者の皮膚との間に厚い導電性パッドの配置を必要とする。DC 電流のレベルが制限される、より最近開発された TCES 療法においても、これらの制限された量の DC 電流は、依然として、実質的なユーザ不快感をもたらすことが多い。これに加えて、交流電流のみが皮膚に印加されるときでも、皮膚の層は、一般に、AC 信号を常に整流し、DC 成分を生成する非線形複素インピーダンスをもたらす。この DC 成分は、皮膚の侵害受容器を脱分極し、患者における不快感を生じる。DC 刺激された侵害受容器が頭部の三叉神経枝に対して遠心性である場合、不快感は前額部領域へと保護され得る。

40

【0004】

DC 整流から生じるこの患者の不快感は、AC のみの TCES 療法であっても送達され

50

得る電力量に上限を与える。電力に対するこの上限のため、そうした従来の療法は、それらの有効性が制限される。これは、T C E S療法を利用してアルツハイマー型認知症などの認知症疾患を治療することが所望される得るときに特に顕著である。この場合、送達される電力量は、初期認知症ならびに記憶および認知の喪失に関連する脳における深部構造へと浸透するには不十分であり得る。

【0005】

したがって、経頭蓋電気刺激のための新規のシステムおよび方法が所望される。

【発明の概要】

【0006】

これらおよび他の問題を解決するために、アルツハイマー型認知症（AD）の患者を治療するための新規のシステムおよび方法が企図され、経頭蓋電気刺激システムは、患者の脳の後頭部領域に送達するための高電流レベルの二重対称電荷平衡交流電流電気信号を生成する。特定の周波数を有する一連のパルス形成する刺激電流エンベロープを有する電荷平衡AC刺激電流により脳を刺激することによって、刺激電流は特定時間にわたって送達され、ニューロンにおける特定の代謝応答を誘発するようにともに設計され、有効性の有意な改善および患者の不快感の低減が、経頭蓋電気刺激の以前の方法、特に、直流電流または結果として生じる整流された直流電流成分が患者に投与される方法に対し達成され得る。特に神経同調を促進する際のさらなる利点は、そのエンベロープが異なる周波数にて複数の一連のパルスを形成するように、電荷平衡刺激電流の送達により、また電荷平衡を維持するようにリアルタイムに電荷平衡を維持するためのフィードバック信号の組み込みによる刺激電流の動的な変更により、同様に実現され得る。

【0007】

アルツハイマー型認知症の患者を治療するための経頭蓋電気刺激システムは、キャリア波形発生器と、刺激電流発生器と、患者ケーブルと、を備えてよいことが企図される。刺激電流は、波形発生器から出力されるキャリア波形から生成されてよく、キャリア波形はデューティサイクル比および電流振幅比を有する交流電流であり、前記デューティサイクル比および電流振幅比は、キャリア波形の極性が交互に変わる連続する時間インスタンスの間で電流振幅の積分のそれぞれの積分同士がほぼ等しいように選択される。刺激電流は、続いて、患者ケーブルを介して患者に伝達されてよい。

【0008】

アルツハイマー型認知症の患者を治療するための企図される経頭蓋電気刺激システムは、刺激電流の極値が刺激電流エンベロープを形成するように、刺激電流を生成する処理中にキャリア波形を振幅変調するようにさらに構成されてよい。刺激電流エンベロープは、刺激電流エンベロープが第1の周波数にて発生する第1の一連のパルスを形成するようにさらに振幅変調されてよい。第1の一連のパルスの周波数は、約40Hzであってよい。

【0009】

アルツハイマー型認知症の患者を治療するための企図される経頭蓋電気刺激システムは、刺激電流を生成するようにさらに構成されてよく、刺激電流エンベロープは、第2の周波数にて発生する第2の一連のパルスをさらに形成する。特定の例示的な実施形態によれば、第2の一連のパルスは、約4Hz、約40Hz、約77.5Hzから選択される周波数にて発生してよい。

【0010】

アルツハイマー型認知症の患者を治療するための企図される経頭蓋電気刺激システムは、刺激電流が治療期間にわたって患者に伝達され、刺激電流が刺激電流エンベロープを形成し、刺激電流エンベロープが治療期間全体にわたって約40Hzの周波数にて発生する第1の一連のパルスを形成し、治療期間の第1の部分では約4Hzの周波数、治療期間の第2の部分では約40Hzの周波数、および治療期間の第3の部分には約77.5Hzの周波数にて発生する第2の一連のパルスを形成するようにさらに構成されてよい。治療期間は、例えば、約1時間であってよく、治療期間の第1の部分、治療期間の第2の部分

、および治療期間の第3の部分の各々は、約20分であってよい。

【0011】

企図される経頭蓋電気刺激システムの様々なさらなる改良によれば、刺激電流は、自身が複数の一連のパルス形成する刺激電流エンベロープを形成し、複数の一連のパルスのそれぞれの一連のパルスの各々は、それぞれの周波数にて発生するように構成されてよい。上記概念のさらなる改良においても、刺激電流エンベロープによって形成される複数の一連のパルスの各々の周波数は、約4Hz、約40Hz、約77.5Hzのうちの1つまたは複数のから選択される。

【0012】

アルツハイマー型認知症の患者を治療するための経頭蓋電気刺激システムは、キャリア波形の周波数が約100kHzであり得るように、キャリア波形が矩形波であるように、またはその両方であるように、さらに構成されてよい。

【0013】

企図される経頭蓋電気刺激システムの様々なさらなる改良によれば、システムは、1つまたは複数の基準電極であって、1つまたは複数の基準電極によって患者において刺激電流の測定が行われ、その測定から電極接触インピーダンスが決定される、1つまたは複数の基準電極と、1つまたは複数の基準電極と通信しているコントローラであって、決定された電極接触インピーダンスに基づいて、波形発生器から出力されるキャリア波形、刺激電流発生器から出力される刺激電流、またはそれらの組合せのうちの1つまたは複数のパラメータを調節するコントローラと、をさらに備えてよい。

【0014】

アルツハイマー型認知症の患者を治療するための方法は、そうした方法が、(a)キャリア波形を生成する工程であって、キャリア波形はデューティサイクル比および電流振幅比を有する交流電流であり、デューティサイクル比および第1の電流振幅比は、第1の波形の極性が交互に変わる連続的な時間インスタンスの間で電流振幅のそれぞれの積分同士がほぼ等しいように選択される、工程と、キャリア波形を振幅変調することによってキャリア波形から刺激電流を生成する工程であって、刺激電流の極値は刺激電流エンベロープを形成し、刺激電流エンベロープは第1の周波数にて発生する第1の組のパルスを形成する、工程と、によって刺激電流を生成する、刺激電流生成工程と、(b)刺激電流を患者の脳の後頭部領域に印加する工程と、を備えるようにも企図される。そうした方法の特定の改良によれば、第1の一連のパルスは、約40Hzの周波数にて発生してよい。

【0015】

刺激電流生成工程は、追加の実施形態では、刺激電流エンベロープ電流が第2の周波数にて発生する第2の一連のパルスをさらに形成するように、キャリア波形を振幅変調することによって発生してよい。第2の一連のパルスの周波数は、例えば、約4Hz、約40Hz、または約77.5Hzから選択されてよい。

【0016】

上記の方法はまた、治療期間にわたって患者の脳の後頭部領域に刺激電流を印加する工程を備えてよく、第1の一連のパルスは、治療期間全体にわたって約40Hzの周波数にて発生し、第2の一連のパルスは、治療期間の第1の部分にでは約4Hzの周波数、治療期間の第2の部分では約40Hzの周波数、および治療期間の第3の部分では約77.5Hzの周波数にて発生する。治療期間は、例えば、1時間であってよく、治療期間の第1の部分、治療期間の第2の部分、および治療期間のそれらの第3の部分の各々は、約20分である。

【0017】

上記の方法のさらなる改良によれば、刺激電流生成工程は、刺激電流エンベロープが複数の一連のパルスを形成し、複数の一連のパルスの各々がそれぞれの周波数にて発生するように、キャリア波形を振幅変調することによって行われてよい。そうした周波数は、約4Hz、約40Hz、約77.5Hzのうちの1つまたは複数から選択されてよい。さらに、キャリア波形は、周波数が約100kHzであってよく、矩形波であってよく、また

10

20

30

40

50

はその両方であってよいことが企図される。

【0018】

上記の方法のさらなる改良では、患者にて刺激電流の測定を行う工程、その測定から電極接触インピーダンスを決定する工程、および決定された電極接触インピーダンスに基づいて、波形発生器から出力される波形、刺激電流発生器から出力される刺激電流、またはそれらの組合せのうちの1つまたは複数を調節する工程などの追加の工程が含まれてよい。

【0019】

刺激電流を生成する方法も企図され、この方法は、キャリア波形を生成する工程であって、キャリア波形は、デューティサイクル比および電流振幅比を有する矩形交流電流であり、デューティサイクル比および電流振幅比は、波形の極性が交互に変わる連続時間インスタンスの間で電流振幅のそれぞれの積分同士がほぼ等しいように選択される、工程と、キャリア波形を振幅変調して刺激電流を導出する工程であって、刺激電流の極値が刺激電流エンベロープを形成し、刺激電流エンベロープが、第1の周波数にて発生する第1の一連のパルスを形成する、工程と、を備える。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】キャリアの極性が交互に変わる連続的な時間インスタンスの間で電流振幅のそれぞれの積分同士について曲線下面積（AUC）が等しく、そうした電荷平衡がキャリア波形に対する特定のデューティサイクル比（ $T_2 : T_1$ ）および特定の電流振幅比（ $M_a(1) : M_a(2)$ ）の選択から生じる点において電荷平衡である高周波（100kHz）矩形交流電流キャリア波形の一実施形態を示す図。

【図2】刺激電流の極値が刺激電流エンベロープを形成するように図1のキャリア波形を振幅変調した結果を含む刺激電流の1つの実施形態を示す図。刺激電流エンベロープは、周波数 F_1 にて発生しパルス幅 PW_1 を有する第1の一連のパルスを形成する。

【図3】刺激電流の極値が刺激電流エンベロープを形成するように図1のキャリア波形を振幅変調した結果を含む刺激電流の別の実施形態を示す図。刺激電流エンベロープは、周波数 F_1 にて発生しパルス幅 PW_1 を有する第1の一連のパルスを形成し、周波数 F_2 にて発生しパルス幅 PW_2 を有する第2の一連のパルスを形成する。

【図4】図2に示された刺激電流の例の上に重ねられた、患者の脳の後頭部領域内のニューロンにおいて同調された結果として生じる整流電荷の一例を示す図。結果として生じる整流電荷は、患者の脳の後頭部領域に対する図示された刺激電流の経頭蓋印加の結果として生じる。

【図5】アルツハイマー型認知症の患者を治療する方法の一実施形態の特定の工程を示すフローチャート。

【図6】アルツハイマー型認知症の患者を治療するための経頭蓋電気刺激システムの一実施形態の特定のハードウェアコンポーネントを示すブロック図。

【図7】アルツハイマー型認知症の患者を治療するための経頭蓋電気刺激システムの1つの実施形態に含まれる刺激回路PCBの特定のハードウェアおよび／またはソフトウェアコンポーネントをより詳細に示すブロック図。

【図8】アルツハイマー型認知症の患者を治療するための経頭蓋電気刺激システムの一実施形態のフロントパネルの特定のハードウェアおよび／またはソフトウェアコンポーネントを示すブロック図。

【図9】アルツハイマー型認知症の患者を治療するための経頭蓋電気刺激システムの一実施形態のフロントパネルユーザインタフェースの例示的な画像。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本開示の様々な態様によれば、経頭蓋電気刺激（TCES）のための新しいシステムおよび方法が企図される。このシステムおよび方法では、「対称」または電荷平衡AC信号が、患者の不快感閾値の制限なしに、より高いレベルの全電力が脳へとより深く伝わるこ

10

20

30

40

50

とを可能にするように患者に送達され、深部脳構造における神経の誘起を可能にし、治療成果を向上させる。電力のこの増加は、いかなる有害な臨床的続発症も伴わずに、治療有効性および応答を向上させ得る。1時間の治療期間全体にわたる40Hzの第1の周波数パターンと、各々20分間にわたる4Hz、40Hz、および77.5Hzのシーケンスの第2の周波数パターンとなどの、刺激電流エンベロープによって形成される一連のパルスの複数の周波数パターンの混合を治療へと組み込むようにキャリア波形を振幅変調することによって、刺激電流エンベロープの混合された周波数パターンは、損傷したニューロンにおける代謝洗浄および再生をもたらし得、これは特に、アルツハイマー型認知症（AD）などの認知症疾患に関連する症状を低減し、場合によっては逆転させることが見られる。

10

【0022】

ここで図1を参照すると、矩形の交流電流（AC）キャリア波形の例示的な実施形態が示されている。見られるように、例示的な矩形のACキャリア波形は、極性が連続的に交互に変わる各々の間に、曲線下面積（AUC）、すなわち、波形の極性が交互に変わる連続的時間インスタンスの間において電流振幅の積分を有する。波形が「対称」または「変化平衡」であるためには、AC波形における極性シフト間のAUCの各連続対が等しい必要がある。このようにして電荷平衡である元の矩形のACキャリア波形により、この波形を振幅変調することから導出される最終的な刺激電流は、患者の皮膚に印加されたときに所望されない整流をもたらさず、したがって、患者に不快感または痛みを引き起こすDC成分の生成をもたらさないことが理解される。

20

【0023】

キャリア波形自身は、任意の種類の交流電流波形であってよい。図1の例示的な実施形態では、波形が一般に矩形波の形態であることが理解される。しかしながら、正弦波または三角波などの他の波形種類がキャリア波形として用いられてよいことが理解される。極性が交互に変わる間の領域の各連続対のAUCが実質的に同等であるこの電荷平衡は、波形のそれぞれの対が必ずしもそれに先行するものと同一の幾何形状を有する必要がないように、様々な手法により達成されてよいことも理解される。画像に示されるように、図示されるキャリア波形の「オン」正アンペア数部分は、「オフ」負振幅部分よりも大きい大きさを有するが、より短い期間（ T_2 ）であり、キャリア波形の「オフ」負アンペア数部分の期間は、より長く（ $T_1 - T_2$ ）、より小さい大きさである。キャリア波形の「オフ」に対して「オン」である時間のこの比は、デューティサイクル比と呼ばれる。デューティサイクル比は、ここでは、キャリア波として矩形のAC波形が用いられるとき、 $(T_2) / (T_1)$ として計算される。アンペア数の相対的な大きさ、期間、および場合によってはキャリア波形またはその一部（特に、非方形波形において）の形状自体も制御することによって、電荷平衡されたキャリア波形が達成されてよいことが理解される。したがって、動的信号の場合、波形のデューティサイクル比（ T_2 / T_1 ）が変化するとき、電流振幅比（ $mA(1) / mA(2)$ ）もまた、患者に印加されるときに患者の皮膚において整流されたDC成分を生成することから生成される最終的な刺激電流を防止するように、波形の電荷平衡性質を補償および維持するように変化される必要があることが理解される。例えば、矩形の波形を用いて、以下の表1は、電荷平衡波形をもたらす、様々なデューティサイクルおよび対応するキャリア振幅比ベアリングを示す。

30

40

【0024】

【表 1】

デューティサイクル比	電流振幅比
1:3	2:1
1:4	3:1
1:5	4:1

10

【0025】

表 1：電荷平衡デューティサイクル比および電流振幅比のペアリング

例示的な実施形態では、キャリア波形は、約 100 kHz の周波数を有する高周波矩形交流電流である。一般に、高周波キャリア波形の使用は、患者の脳の標的領域への刺激電流の深い浸透を可能にするのに最も有益であることが分かっている。しかしながら、他の実施形態では、本開示の範囲および趣旨から逸脱することなく、100 kHz よりも高いまたは低い周波数が利用されてよいことが企図される。同様に、経頭蓋電気刺激デバイスの機能を向上させるように、経時的な、または刺激もしくは他の入力に応答したキャリア波形の周波数の変化を利用してよいことも理解され得る。

【0026】

20

ここで図 2 を参照すると、図 1 の高周波キャリア波形の振幅変調を介して生成された刺激電流の例示的な実施形態が示されている。理解されるように、振幅変調された高周波キャリア波形の極値は、振幅変調の特定のパラメータの結果として生じる刺激電流エンベロープを形成する。刺激電流エンベロープは、それ自身が、第 1 の周波数 F_1 にて発生し、パルス幅 PW_2 を有する第 1 の一連のパルス形成するように理解され得る。刺激電流は、患者の脳の後頭部領域に印加されると、神経同調を誘発し、第 1 の一連のパルスの周波数に従って膜の外側の電荷の分極により、患者の脳内のニューロンを刺激し得る。刺激電流エンベロープによって形成されるパルスの大きさおよびパルス幅が、神経刺激を促進し、活動電位をトリガするのに十分である限り、かつ、一連のパルスの周波数が、後続のパルスによる励起の前にニューロンが自身の不応期を完了することを可能にするほど高すぎない限り、神経同調は、刺激電流によって影響を受けるニューロンにおいて生じ得る。

30

【0027】

ここで図 3 を参照すると、刺激電流の別の例示的な実施形態が示されており、図 1 に示される元のキャリア波形は、第 1 および第 2 の一連のパルスが刺激電流エンベロープによって形成されるように振幅変調されており、第 1 の一連のパルスは周波数 F_1 およびパルス幅 PW_1 を有し、第 2 の一連のパルスは周波数 F_2 およびパルス幅 PW_2 を有する。この実施形態では、第 2 の一連のパルスは、より高い周波数 (F_2) により発生し、より短いパルス幅を有し、第 1 の一連のパルス内のパルスよりも小さい大きさであることが理解される。しかしながら、刺激電流の他の実施形態では、現在企図している開示の範囲および趣旨から逸脱することなく、1 つの一連のパルスのパルスが、別の一連のパルスのパルスよりも高いまたは低い周波数、短いまたは長いパルス幅、および大きいまたは小さい大きさを有してよいことが理解される。このようにして、複数の連続パルスを有するエンベロープを形成するそうした刺激電流が生成されてよいことが理解される。結果として、各一連のパルスのパルスのパラメータを最適化することによって、刺激電流が依然として電荷平衡であり、実質的な患者の不快感をもたらさない状態で、刺激電流が患者に送達されるときに、患者の脳内の特定のニューロンの神経同調が周波数 F_1 および／または F_1 にて行われ得る。例えば、一連のパルスのうちの特定のものについて異なるパルス幅または振幅を有するように刺激電流を構成することによって、特定の種類または領域のニューロンが、神経同調のための一連のパルスのうちのいくつかによって標的にされ得る一方で、他の種類または領域のニューロンが、神経同調のための一連のパルスのうちの他のものに

40

50

よって標的にされ得ることが理解される。

【0028】

刺激電流エンベロープが3つ以上の一連のパルスを形成し、各一連のパルスが異なる種類のニューロンの神経同調を行うように異なるパラメータを有し得る刺激電流が生成される方式、または刺激電流エンベロープによって形成される一連のパルスの周波数が経頭蓋電気刺激デバイスにおける他のフィードバック、刺激、もしくは他の入力を受信に従って調節可能であるか、または調節するように構成される方式などの、他の特徴を有する組み合わせられた刺激電流エンベロープを生成するための他の種類の方式が利用されてよいことも理解される。

【0029】

特定の例示的な実施形態によれば、特に、異なる周波数パターンの混合を含む電荷平衡刺激電流を投与することによって、患者の脳内のニューロン反応が誘発され得、これは、損傷したニューロンにおける代謝洗浄および再生をもたらす傾向があり得ることが発見されている。特に、4 Hzの周波数にて発生する第1の一連のパルスを形成する刺激電流エンベロープを有する電荷平衡刺激電流の投与は、患者に送達されるとき、代謝洗浄反応を誘発する傾向があり得ることが企図される。40 Hzの周波数にて発生する第2の一連のパルスの刺激電流エンベロープによる形成は、患者に送達されるとき、ニューロン再生反応を促進する傾向があり得ることも発見されている。したがって、これらの結果の両方を達成するために、4 Hzの第1の一連のパルスおよび40 Hzの第2の一連のパルスの両方を形成する刺激電流エンベロープを有する刺激電流が患者に送達されてよいことが企図される。さらに、治療計画の投与中に、2つの一連のパルスのうちの1つ以上の周波数を経時的に変化させることによって、用いられる特定の選択から生じる異なる神経同調成果の結果として、相乗的な有益な効果の実現され得ることが企図される。例えば、1つの特定の実施形態では、刺激電流は、治療の全期間にわたって一定の40 Hzの周波数にて発生する第1の一連のパルスを形成する刺激電流エンベロープを有してよく、刺激電流エンベロープはまた、可変周波数にて発生する第2の一連のパルスを形成し、可変周波数は、治療の第1の部分では4 Hzであり、治療の第2の部分では40 Hzであり、治療の第3の部分では77.5 Hzである。さらに、1時間の期間を有する治療では、治療の第1、第2、および第3の部分の各々は、ほぼ等しくてよく、すなわち、長さが20分であってよいことが企図される。このように、経頭蓋電気刺激デバイスは、これらのパラメータに従って刺激電流を出力するように構成されてよい。また、刺激電流の組み合わせられた刺激電流エンベロープの異なる周波数および振幅パターン特性を有する刺激電流の送達により、複数の異なる神経領域が、そうした刺激治療計画を介して達成されることが所望される効果に従って、治療の単一コースにわたって様々な手法により刺激されるように構成されてよいことも理解される。

【0030】

ここで図4を参照すると、患者の脳の後頭部領域に対する例示的な刺激電流の送達の結果として患者の脳の後頭部領域内のニューロンにて同調される、結果として生じる整流電荷の一例が、その例示的な刺激電流の上に重ねて示されている。この得られた整流電荷は、図示された患者の脳の後頭部領域に対する刺激電流の経頭蓋的な印加の結果として発生し得、これにより、この整流電荷がニューロンにて発生することが理解される。この整流電荷の発生は、刺激電流のエンベロープによって形成される第1の一連のパルスの周波数に従って、神経膜の外側の電荷の分極をもたらす。刺激電流エンベロープによって形成されるパルスの大きさおよびパルス幅が、ニューロンにおける電荷の十分な発生を引き起こしニューロンの静止電位を励起の閾値まで上昇させるのに十分である限り、ニューロンの活動電位がトリガされる。理解されるように、刺激電流の送達の結果としてニューロンの膜において十分な電圧が達成される限り、より小さいパルス幅のより高い大きさのパルスは、十分な電荷を発生させるのに十分であり得るか、またはより大きいパルス幅のより低い大きさのパルスは、十分であり得る。さらに、一連のパルスの周波数が高すぎない（すなわち、ニューロン不応期よりも長い）限り、各パルスは、第1の一連のパルスの周波数

10

20

30

40

50

に対する自然な同調を引き起こすように、ニューロン内の別の活動電位を別々にトリガすることが理解される。しかしながら、刺激電流の異なるパラメータの構成が、より早期のパルスによる活動電位のトリガから生じるニューロン不応期の回復の前に、いくつかのニューロンにおいて受信されるいくつかのパルスをもたらすことが、さらに理解される。そうした方式は、例えば、第1の周波数に従ってある種類またはローカリティのニューロンの同調を標的にし、第2の周波数に従って別の種類またはローカリティのニューロンの同調を標的にするために利用され得る。

【0031】

ここで図5を参照すると、電荷平衡交流電流電気信号を患者の脳の後頭部領域に動的に送達することによってアルツハイマー型認知症について患者を治療するための方法の一実施形態の特定の工程を示すフローチャートが示されている。特に、TCESシステムは、最初に、図1に示される波形と同様であってもなくてもよい1つまたは複数の高周波矩形ACキャリア波形をデジタル的に合成してよいことが企図される。次いで、TCESシステムは、上に詳細に記載したように、刺激電流において最終的に所望される特定のパラメータに従って高周波キャリア波形を振幅変調し、最終的に刺激電流を生成してよく、刺激電流は次いで患者に伝達される。特定の実施形態では、電極接触インピーダンスの測定は、1つまたは複数の基準電極を介した刺激電流の送達時点にて患者において行われてよいことがさらに企図される。これらの実施形態では、刺激電流は、次いで、刺激電流の性能をより良く最適化するように、電極接触品質を確認するように、および不均一な刺激または患者に不快感をもたらし得るDC成分の不慮の生成をもたらし得る任意の電流不均衡を防止するように、制御されてよい（高周波キャリア波形のパラメータの変更によって、または振幅変調の様々な因子の変更によってなど）。

【0032】

ここで図6を参照すると、例示的な経頭蓋交流電流動的周波数刺激（TACS）システムのブロック図が示されている。図から理解されるように、1つのTACSシステムの例示的な実施形態は、AC/DC電源と、刺激回路プリント回路基板（PCB）と、フロントパネルPCBと、AC/DC電源へと給電する外部主電源とともに使用するよう構成されたバッテリーパックと、を備えるデバイスシャーシを備えてよい。また、刺激回路PCBに取り付けられ得る、刺激電流を患者に伝達するための患者ケーブルも含まれ、患者ケーブルは、右活性電極、左活性電極、および基準電極を有する。この特定のブロック図は、TACSシステムの1つの例示的な型を示すが、そのTACSシステムは本明細書に記載されるシステムおよび方法が達成され得る唯一の構成では必ずしもなく、実際に、TACSシステムの実際の物理的アーキテクチャのこれらの記載は、読み手が本明細書に記載されるシステムおよび方法の性質をより完全に理解することを可能にするべく、純粋に例示的な目的のためであると理解され、本明細書に記載される主題の任意の限定を表すかまたは課すものと解釈されるものではない。例えば、限定ではないが、いくつかまたはすべてのコンポーネントが物理的デバイスシャーシ内に含まれる必要はなく、またはこれらのコンポーネントの多くが記載された正確な形態により存在する必要がない、またはまったく存在する必要がない。

【0033】

刺激回路PCBは、高周波キャリア波形の合成を含む、刺激電流の生成および制御に関連するTACSの機能を制御するためのものであってよい。この点において、補助コンポーネント（ハードウェアコンポーネントもしくはソフトウェアコンポーネント、またはそれらの組合せであってよい）として、波形発生器および刺激電流発生器の両方を含むと理解される。刺激回路PCBは、図7の前述の議論に関連してより完全に記載される。

【0034】

フロントパネルPCBは、TACSシステム用のユーザインタフェースをサポートするためのものであってよく、例えば、ユーザ入力用の手段およびユーザへの情報の表示用の手段を備えてよい。フロントパネルPCBは、図8の前述の議論に関連してより完全に説明される。

【0035】

患者ケーブルは、TACSにて生成された刺激電流を患者に伝達するためのものであってよい。患者ケーブルは、刺激電流を患者に送達するための2つ以上の活性電極を備えるか、またはその活性電極に接続されてよく、刺激出力電圧を決定し、電極インピーダンスを決定するように用いられる測定値を返すための1つまたは複数の基準電極をさらに備えるか、またはその基準電極に接続されてよい。活性電極は、導電性接着剤を有する柔軟な基板を含んでよい。前頭皮質刺激用に構成される例示的な実施形態では、活性電極は、患者の左右の乳様突起領域に付与されてよく、基準電極が患者の額に付与される。しかしながら、他の種類の刺激用に最適化され得る他の構成では、活性電極および基準電極の場所、位置決め、数量等が異なり得ることが理解される。

10

【0036】

電源（例示的な実施形態では任意選択であってよく、医療グレードのAC/DC電源であってよい）は、主電源を受け取り、その主電源がシステムの残りの部分に伝達され、最終的に刺激電流を生成するために利用されることを可能にするように用いられ得る任意の電源または他の電源であってよい。同様に、バッテリーパック（この場合も任意選択のコンポーネントであってよく、例示的な実施形態ではバッテリー管理システムも備えるNi-MHバッテリーパックである）は、主電源障害中に中断されない電力を供給するように機能してよく、主電源送達の障害または断続的損失または低減中に発生し得るアーチファクト生成（スパイク、ジッタ等）を防止するように機能してよく、そうしたアーチファクトは刺激電流内に含まれ得、その結果、皮膚による刺激の不慮の整流およびDC電流成分の生成が生じ、患者の不快感につながり得る。しかしながら、これらのコンポーネントの存在の有無は、本明細書に開示されるシステムまたは方法にとって決定的に重要ではなく、そうしたシステムまたは方法は、刺激電流を生成するのに用いられる主電源または他の電流源が、本明細書において議論される方法を行うことを可能にするのに十分である限り、バッテリーパックまたは電源なしで実行されてよいことが理解される。

20

【0037】

ここで図7を参照されたい。図7は、アルツハイマー型認知症の患者を治療するための経頭蓋電気刺激システムの1つの実施形態に係る刺激回路PCBの特定のハードウェアおよび／またはソフトウェアコンポーネントをより詳細に示すブロック図である。理解されるように、刺激回路PCBは、示される例示的な実施形態では、中央処理装置（CPU）、波形発生器モジュール、波形変調モジュール、およびアナログ-デジタル変換器（ADC）モジュールを備える刺激回路マイクロコントローラを備えてよく、刺激回路PCBはまた、デジタル電流源変換器モジュール、電圧および電流感知モジュール、デジタルポテンショメータ（ポット）、Ni-MHバッテリー管理モジュール、電力調整モジュール、ならびにフロントパネルPCBおよび患者ケーブルに対する入力／出力を備える。この特定のブロック図は、TACSシステムの刺激回路の1つの例示的な型を示すが、それは、本明細書に記載されるシステムおよび方法が達成され得る唯一の構成では必ずしもなく、実際に、TACSシステムの刺激回路の物理的および／またはデジタルアーキテクチャのこれらの記載は、読み手が本明細書に記載されるシステムおよび方法の性質をより完全に理解することを可能にするように、純粹に例示的な目的のためであると理解され、本明細書に記載される主題の任意の限定を表すまたは課すものとして解釈されるものではない。また、本明細書に記載されるそれぞれのモジュールは、互いの補助コンポーネントとして、または一緒に統合されることを含めて、ハードウェアにより、ソフトウェアにより、またはハードウェアとソフトウェアとの組合せにより実装されてよいことが理解される。

30

40

【0038】

CPUは、TACSシステムにおけるすべてのハードウェア機能のソフトウェア制御を提供してよい。CPUはまた、TACSシステムおよびその下位コンポーネントの機能をリアルタイムに制御するように、ADCモジュールから入力を受信し、それらの入力に基づいて計算を行ってよい。

【0039】

50

キャリア波形発生器モジュールは、CPUによって制御されてよく、デューティサイクルおよび電流振幅比を含み得る所望の特定のパラメータに従ってキャリア波形を生成してよい。次いで、キャリア波形は、本明細書に説明される刺激電流のデジタル表現を生成するべく、本明細書に記載される工程を行うように、波形変調モデルによって制御される（潜在的にCPUによっても制御される）デジタルポテンシオメータにより、キャリア波形により振幅変調されてよい。好ましい実施形態によれば、キャリア波形、したがって結果として生じる刺激電流は、約100kHzの周波数を有する。

【0040】

キャリア波形の振幅変調に続いて、デジタル電流源変換器（すなわち、刺激電流発生器）が、振幅変調キャリア波形のデジタル表現から、患者に対する後続の送達のための実際の刺激電流を最終的に生成するように用いられてよい。好ましい実施形態によれば、刺激電流は約15mAである。しかしながら、刺激電流フローはまた、異なるレートであってよいことが理解される。

10

【0041】

ADCモジュールは、刺激電流のリアルタイム調節を可能にするべく、電圧および電流感知モジュールからアナログ情報を受信し、そのアナログ情報をCPUによる使用のためのデジタル情報に変換するように構成されてよい。そうしたアナログ情報は、特定の企図される実施形態によれば、電極接触の品質、電気インピーダンス等に関係し得る、活性電極または基準電極から受信された情報であってよい。そうした情報は、CPUにフィードバックを提供し、基礎となる波形、変調信号の調節により、または刺激電流自体において直接等、刺激電流に対してリアルタイムに動的判定が行われることを可能にするように用いられてよい。

20

【0042】

例示的な実施形態では、マイクロコントローラおよび刺激出力回路の動作のための電圧供給レールへの電力供給を安定化させるために、刺激回路PCB内にまたは刺激回路PCBに関連して電力調整モジュールを含めることもできる。

【0043】

ここで図8を参照すると、アルツハイマー型認知症の患者を治療するための経頭蓋電気刺激システムの例示的な実施形態のフロントパネルの特定のハードウェアおよび／またはソフトウェアコンポーネントを示すブロック図が示されている。この例示的な実施形態では、フロントパネルは、膜アレイスイッチおよびLEDセグメントディスプレイアレイを備えるように理解される。膜アレイスイッチは、出力レベル、治療時間、または治療制御などの刺激電流のパラメータに対する調節を手動で入力するように、TECSシステムのユーザによって利用されてよい。LEDセグメントディスプレイアレイは、これらのパラメータおよびデバイスの全体的ステータスを視覚的に確認するように、ユーザによって見られてよい。フロントパネルのこの記載は、本質的に純粋に例示的であり、TECSシステムの1つの例示的な実施形態に特有であり、任意のフロントパネル、または任意のそうしたデバイス上の任意の場所に位置する任意のパネル、またはその中に備えられる制御部もしくはディスプレイの存在の有無、または特定の構成は、単に1つの特定の実施形態の純粋な例示であり、これらの記載は、本明細書に記載されるシステムおよび方法の本発明の態様にいかなる限定も課すことを必ずしも意図しないことが理解される。

30

40

【0044】

ここで図9を参照すると、アルツハイマー型認知症の患者を治療するための経頭蓋電気刺激システムの一実施形態のフロントパネルユーザインタフェースの例示的な画像が示されている。図示された特定の実施形態によれば、フロントパネルユーザインタフェースは、電流レベル設定点（すなわち、ミリアンペア単位）であってよい出力、または周波数もしくは複数の周波数における多くの前述の変動のうちの1つによる刺激電流の出力、または治療法内に包含される所定の治療パラメータのセット全体などの治療種類に関連する英数字シニフィアンであり得る出力を調節することからの制御部を備えてよいことが理解される。治療時間も調節されてよく、治療を開始または終了するための手動開始／停止ボタ

50

ンも調節されてよい。フロントパネルユーザインタフェースはまた、限定ではないが、バッテリーステータス（すなわち、完全に充電されている、低充電、充電が残っていない等）、電極チェックステータス（すなわち、1つまたは複数の電極の接触がないまたは不良である）、または他のステータスインジケータによって包含されない他の状態を示し得る一般故障ステータスなどのステータス状態を示すための1つまたは複数のステータスLEDを備えてよい。しかしながら、フロントパネルユーザインタフェースのこの記載は、本質的には純粋な例示であり、TECSシステムの1つの例示的な実施形態に特有であり、任意のフロントパネルユーザインタフェース、またはその上もしくはその中に含まれる制御部もしくはディスプレイの存在の有無、または特定の構成は、単に1つの特定の実施形態の純粋な例示であり、これらの記載は、本明細書に記載されるシステムおよび方法の発明の態様にいかなる限定を課すことを必ずしも意図しないことが理解される。

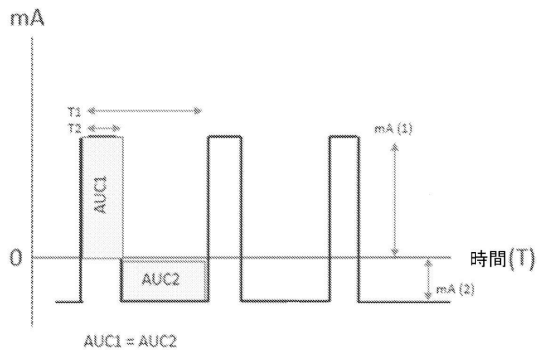
10

【0045】

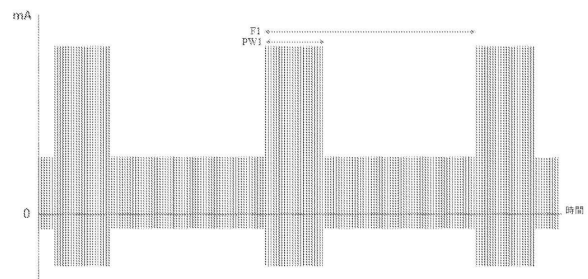
上記は、限定ではなく例として与えられている。上記の開示を与えられると、当業者は、本明細書に開示される発明の範囲および趣旨内において変形形態を考案することが可能である。さらに、本明細書に開示される実施形態の様々な特徴は、単独で、または互いに様々な組み合わせで用いられることが可能であり、本明細書に記載される特定の組合せに限定されることは意図されない。したがって、特許請求の範囲は、例示的な実施形態によって限定されるものではない。

【図面】

【図1】



【図2】



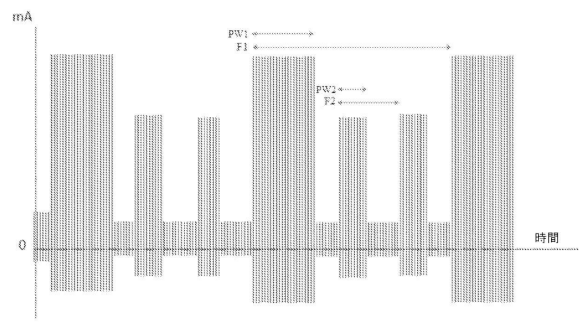
20

30

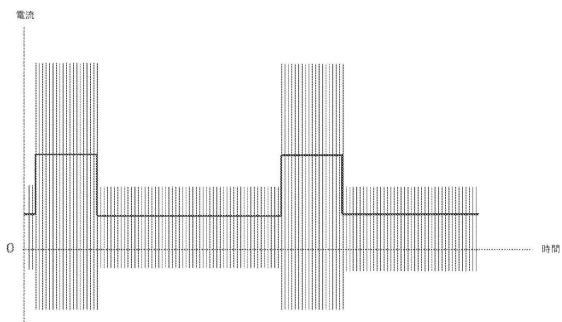
40

50

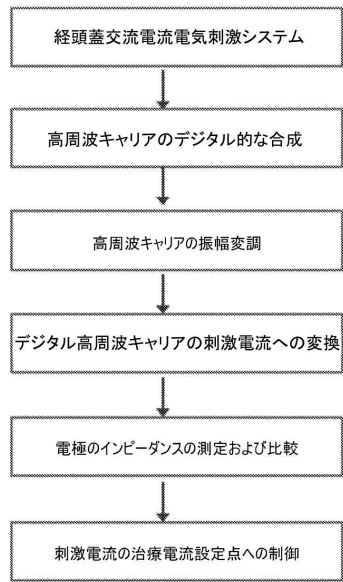
【図 3】



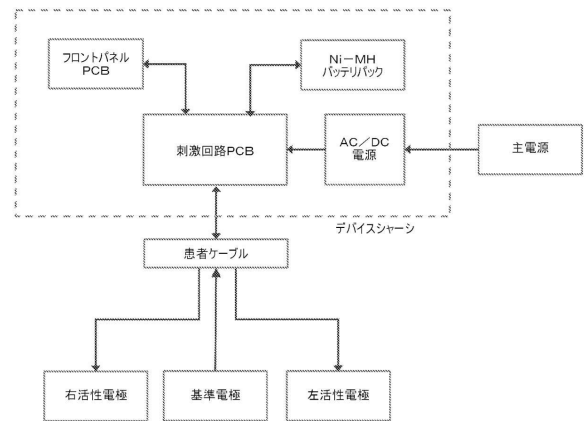
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

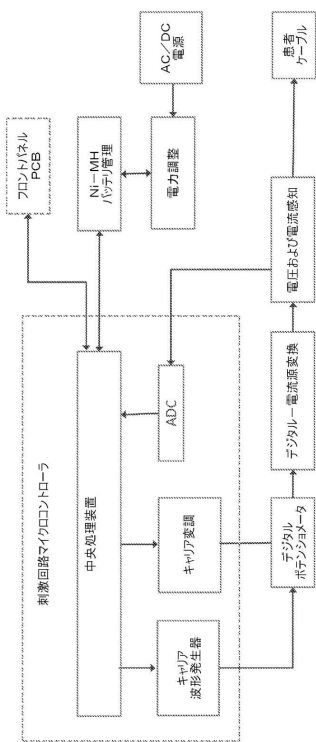
20

30

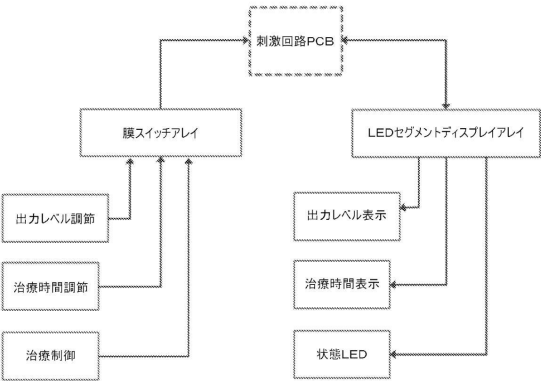
40

50

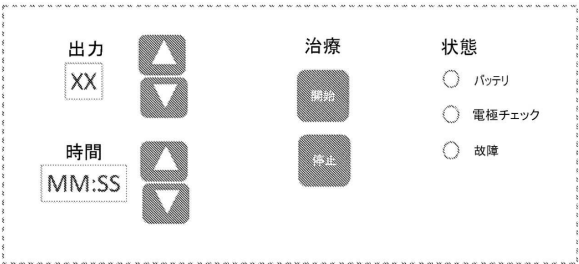
【図 7】



【図 8】



【図 9】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/38084

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61N 1/00; A61N 1/04; A61N 1/36 (2021.01)

CPC - A61N 1/0456; A61N 1/0526; A61N 1/0529; A61N 1/0534; A61N 1/0536

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/0346530 A1 (Jeffery et al.) 01 December 2016 (01.12.2016), entire document, especially Fig 1A-1D; para [0099]-[0102], [0204]	1-6, 9-10, 12, 25
Y		1, 11-12, 14-17, 21-23
A		7-8, 13, 18-19, 24
Y	WO 2020/041633 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 27 February 2020 (27.02.2020), entire document, especially para [0223], [0351]-[0352]	11, 22
Y	US 2017/0296121 A1 (NEUROLIEF LTD.) 19 October 2017 (19.10.2017), entire document, especially Fig 30A; para [0241]	14-17, 20-23
		18-19, 24
A	US 2012/0310298 A1 (Besio et al.) 06 December 2012 (06.12.2012), entire document, especially Fig 1, 5-7; para [0074]-[0090]	13, 24
A	US 2019/0209841 A1 (ElectroCore, Inc.) 11 July 2019 (11.07.2019), entire document	1-25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.	☐ See patent family annex.
* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"D" document cited by the applicant in the international application	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"&" document member of the same patent family
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 25 October 2021 (25.10.2021)	Date of mailing of the international search report NOV 12 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/38084

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 9,227,056 B1 (Heldman et al.) 05 January 2016 (05.01.2016), entire document	1-25
A	US 2020/0023189 A1 (Inner Cosmos LLC) 23 January 2020 (23.01.2020), entire document	1-25
A	US 2016/0175585 A1 (Gregory et al.) 23 June 2016 (23.06.2016), entire document	1-25

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/38084

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-13 directed to a transcranial electrostimulation system and a patient cable.

Group II: Claims 14-25 directed to amplitude modulating the carrier waveform, the extremes of the stimulation current defining a stimulation current envelope.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

-Continued in Supplemental Box-

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/38084

SPECIAL TECHNICAL FEATURES

SPECIAL TECHNICAL FEATURES

The invention of Group I includes the special technical feature of a transcranial electrostimulation system and a patient cable connectable to the stimulation current generator and to the patient, the stimulation current being conveyed to the patient via the patient cable, not required by Group II.

10

The invention of Group II includes the special technical feature of generating a stimulation current from the carrier waveform via amplitude modulating the carrier waveform, the extremes of the stimulation current defining a stimulation current envelope, the stimulation current envelope defining a first series of pulses occurring at a first frequency, not required by the claims of Group I.

COMMON TECHNICAL FEATURES

Groups I-II share the common technical features of treating a patient for Alzheimer's Dementia comprising: a stimulation current being generated from a carrier waveform, the carrier waveform being an alternating current having a duty cycle ratio and a current amplitude ratio, the duty cycle ratio and the current amplitude ratio being selected such that each respective pair of integrations of the current amplitude between successive time instances at which the carrier waveform alternates polarity is substantially equivalent. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art as being anticipated by US 2019/0209841 A1 to ElectroCore, Inc. (hereinafter "Electro"), which discloses treating a patient for Alzheimer's Dementia (Fig 1C-2A; para [0092]-[0095]; para [0056] further teaches wherein the nerve stimulation can assist in the treatment of Alzheimer's disease) a stimulation current being generated from a carrier waveform (Fig 1C; para [0092]; para [0095] further teaches wherein the nerve stimulating/modulating device can be a waveform generator - para [0098] further teaches wherein an electrical voltage/current profile 400 is modulated using pulse generator 310, wherein the current is generated within the nerve stimulating/modulating device 302), the carrier waveform being an alternating current (Fig 1C; para [0095]; the waveform generator inherently provides a waveform of alternating current - para [0035] further teaches wherein the shape of the pulse is a sinusoidal wave) having a duty cycle ratio (Fig 1C-2A; para [0098]; the parameters of modulation signal 400, such as duty cycle are taught to be programmable and further, Electro teaches wherein the pulse generator is used to achieve the modulation signal 400, wherein the duty cycle present inherently comprises a duty cycle ratio) and a current amplitude ratio (Fig 1C-2A; para [0098]; the parameters of modulation signal 400, such as amplitude, which is taught to be a voltage amplitude, para [0100], that is directly proportional to the current amplitude, are taught to be programmable and further, Electro teaches wherein the pulse generator is used to achieve the modulation signal 400, wherein the current amplitude inferred from the voltage amplitude inherently comprises a current amplitude ratio), [the duty cycle ratio and the current amplitude ratio being selected such that each respective pair of integrations of the current amplitude between successive time instances at which the carrier waveform alternates polarity is substantially equivalent]. While Electro teaches wherein the duty cycle ratio and the current amplitude ratio are programmable and able to be modified (Fig 1C-2A; para [0098]; Electro teaches wherein the duty cycle, and inherently duty cycle ratio, and the amplitude, inherently including the current amplitude ratio, are modifiable), Electro does not specifically teach wherein the duty cycle ratio and the current amplitude ratio being selected such that each respective pair of integrations of the current amplitude between successive time instances at which the carrier waveform alternates polarity is substantially equivalent. However, it is well known in the art that routine experimentation and various engineering design choices could have been made to have arrived at wherein the duty cycle ratio and the current amplitude ratio being selected such that each respective pair of integrations of the current amplitude between successive time instances at which the carrier waveform alternates polarity is substantially equivalent (Note: para [0097] teaches wherein the pulses can be biphasic, allowing for alternating polarity - further the maximum amplitude shown in Fig 2A is shown to be very similar to the minimum amplitude in Fig 2A and the times between pulses are shown to be identical, wherein providing maximum and minimum amplitudes that are identical to one another, as shown in Fig 2B, allows for the duty cycle ratio to be substantially equivalent to the current amplitude ratio). Accordingly, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to have arrived at wherein the duty cycle ratio and the current amplitude ratio being selected such that each respective pair of integrations of the current amplitude between successive time instances at which the carrier waveform alternates polarity is substantially equivalent, in order to further improve the delivery of the electrostimulation to the patient.

20

30

As the common technical features were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical feature that would otherwise unify the groups.

Therefore, Groups I-II lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

40

フロントページの続き

(32)優先日 令和2年8月5日(2020.8.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

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

アメリカ合衆国 9 4 0 6 2 カリフォルニア州 レッドウッド シティ パロマー ドライブ 1 0 0 7

F ターム (参考) 4C053 JJ02 JJ06 JJ21