

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-508847
(P2004-508847A)

(43) 公表日 平成16年3月25日(2004.3.25)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 N 1/05	A 6 1 N 1/05	4 C 0 1 7
A 6 1 B 5/00	A 6 1 B 5/00 1 O 1 H	4 C 0 2 7
A 6 1 B 5/022	A 6 1 B 8/06	4 C 0 5 3
A 6 1 B 5/026	A 6 1 N 1/36	4 C 3 0 1
A 6 1 B 5/0295	A 6 1 B 5/02 3 4 O C	4 C 6 0 1
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 72 頁) 最終頁に続く

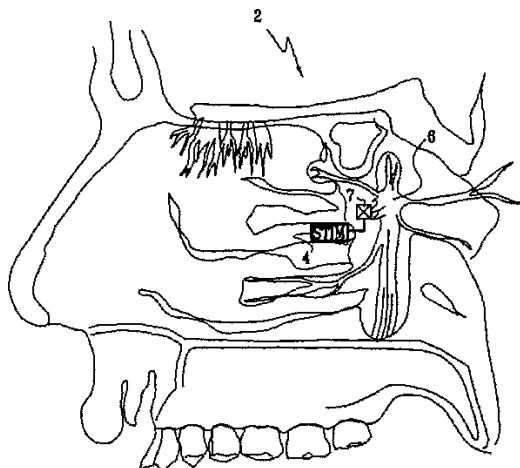
(21) 出願番号 特願2001-581749 (P2001-581749)	(71) 出願人 502405583 ブレインズゲート リミテッド イスラエル モシャブ マゾール 7 3 1 6 0、イアノテア ストリート 1 0
(86) (22) 出願日 平成13年5月7日 (2001.5.7)	(74) 代理人 100109955 弁理士 細井 貞行
(85) 翻訳文提出日 平成14年11月8日 (2002.11.8)	(74) 代理人 100090619 弁理士 長南 満輝男
(86) 国際出願番号 PCT/IL2001/000402	(74) 代理人 100111785 弁理士 石渡 英房
(87) 国際公開番号 W02001/085094	(72) 発明者 シャレブ、アロン イスラエル ラアナナ 4 3 7 2 9、モ ツシェ シャピラ ストリート 2
(87) 国際公開日 平成13年11月15日 (2001.11.15)	
(31) 優先権主張番号 60/203,172	
(32) 優先日 平成12年5月8日 (2000.5.8)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	

最終頁に続く

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

(57) 【要約】

患者の翼口蓋神経節 (S P G) (6) 及び S P G から始まるか又は S P G に至る神経路からなる部位群から選択された部位に取り付けられることに適した一つ以上の電極 (7) を含む、患者の脳の性状を修正する装置が提供される。制御ユニット (8) は、 (a) 患者の血液脳関門 (B B B) の透過性の増加、 (b) 患者の脳血流量の変化、及び/又は、 (c) S P G の副交感神経活性の抑制、を引き起こすことができる部位に電流を流すために一つ以上の電極を作動させることにテキシテイル。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

患者の翼口蓋神経節（SPG）及びSPGから始まる又はSPGに至る神経路からなる部位群から選ばれる部位に使用されることに適した一つ以上の電極と、
患者の血液脳関門（BBB）の透過性を増加させることができる部位に電流を流すために一つ以上の電極を作動させることに適した制御ユニットとからなる患者の脳の性状を修正する装置。

【請求項 2】

患者の翼口蓋神経節（SPG）及びSPGから始まる又はSPGに至る神経路からなる部位群から選ばれる部位に使用されることに適した一つ以上の電極と、
患者の脳血流量を増加させることができる部位に電流を流すために一つ以上の電極を作動させることに適した制御ユニットとからなる患者の脳の性状を修正する装置。

10

【請求項 3】

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

【請求項 4】

患者の翼口蓋神経節（SPG）及びSPGから始まる又はSPGに至る神経路からなる部位群から選ばれる部位に使用されることに適した一つ以上の電極と、
副交感神経活性を抑制することができる部位に電流を流すために一つ以上の電極を作動させることに適した制御ユニットとからなる患者の脳の性状を修正する装置。

20

【請求項 5】

一つ以上の電極が約一ヶ月を超えるような患者への埋込み期間に適應する請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の装置。

【請求項 6】

一つ以上の電極に制御ユニットを連結することに適したワイヤからなり、前記制御ユニットが体外位置から患者まで一つ以上の電極を作動させることに適した請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の装置。

【請求項 7】

前記制御ユニットが、体外位置から患者までの無線通信によって一つ以上の電極を作動させることに適した請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の装置。

30

【請求項 8】

制御ユニットと一つ以上の電極を連結させることに適した電磁結合からなる請求項 7 記載の装置。

【請求項 9】

前記制御ユニットが、一つ以上の電極との電気光学通信に適した請求項 7 記載の装置。

【請求項 10】

前記制御ユニットが、一つ以上の電極との電気音響学通信に適した請求項 7 記載の装置。

【請求項 11】

前記制御ユニットが、患者の鼻腔に植え込まれることに適した請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の装置。

40

【請求項 12】

一つ以上の電極が患者の鼻腔に植え込まれることに適した請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の装置。

【請求項 13】

一つ以上の電極のうち少なくとも一つが、患者の外鼻孔を經由して挿入し該部位まで延ばすことに適した可撓性の電極を含む請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の装置。

【請求項 14】

患者の生理学的パラメータを測定して、それに対して応答する信号を生成することに適し

50

た少なくとも一つのバイオセンサーからなり、前記制御ユニットが、前記信号に応答する印加電流のパラメータを修正することに適した請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の装置。

【請求項 15】

前記バイオセンサーが血流センサーからなる請求項 14 記載の装置。

【請求項 16】

前記バイオセンサーが温度センサーからなる請求項 14 記載の装置。

【請求項 17】

前記バイオセンサーが化学センサーからなる請求項 14 記載の装置。

【請求項 18】

前記バイオセンサーが超音波センサーからなる請求項 14 記載の装置。

10

【請求項 19】

前記バイオセンサーが経頭蓋ドップラー (T C D) 装置からなる請求項 14 記載の装置。

【請求項 20】

前記バイオセンサーがレーザードップラー装置からなる請求項 14 記載の装置。

【請求項 21】

前記バイオセンサーが体血圧センサーからなる請求項 14 記載の装置。

【請求項 22】

前記バイオセンサーが頭蓋内血圧センサーからなる請求項 14 記載の装置。

【請求項 23】

前記頭蓋内血圧センサーが、制御ユニットが凝血塊を表す血圧変化の徴候を検出する信号を分析することに適しているような、脳血管に取り付けられることに適した検出器からなる請求項 14 記載の装置。

20

【請求項 24】

前記バイオセンサーが動的センサーからなる請求項 14 記載の装置。

【請求項 25】

制御ユニットが患者の体の配置の変化の徴候を検出するために信号を分析することに適している請求項 24 記載の装置。

【請求項 26】

前記バイオセンサーが脳波記録 (E E G) センサーからなる請求項 14 記載の装置。

【請求項 27】

前記バイオセンサーが血管凝血塊検出器からなる請求項 14 記載の装置。

30

【請求項 28】

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

【請求項 29】

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

【請求項 30】

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

40

【請求項 31】

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

【請求項 32】

患者の翼口蓋神経節 (S P G) 及び S P G から始まる又は S P G に至る神経路からなる部位群から部位を選択すること、及び、患者の血液脳関門 (B B B) の透過性を増加させることができる部位に電流を流すことからなる患者の脳の性状を修正する方法。

【請求項 33】

患者の翼口蓋神経節 (S P G) 及び S P G から始まる又は S P G に至る神経路からなる部

50

位群から部位を選択すること、及び、患者の脳血流量を増加させることができる部位に電流を流すことからなる患者の脳の性状を修正する方法。

【請求項 34】

患者の翼口蓋神経節（SPG）及びSPGから始まる又はSPGに至る神経路からなる部位群から部位を選択すること、及び、患者の脳血流量を減少させることができる部位に電流を流すことからなる患者の脳の性状を修正する方法。

【請求項 35】

患者の翼口蓋神経節（SPG）及びSPGから始まる又はSPGに至る神経路からなる部位群から部位を選択すること、及び、副交感神経活性を抑制することができる部位に電流を流すことからなる患者の脳の性状を修正する方法。

10

【請求項 36】

部位を選択することが、約一ヶ月を越える期間の間、患者内に残るように指定される部位に電極を植え込むことからなる請求項 32 ~ 35 記載の方法。

【請求項 37】

部位を選択することが、電流を流すことが患者の体外位置からの有線通信によって電極と通信することからなるような部位に電極を配置することからなる請求項 32 ~ 35 記載の方法。

【請求項 38】

部位を選択することが、電流を流すことが患者の体外位置からの無線通信によって電極と通信することからなるような部位に電極を配置することからなる請求項 32 ~ 35 記載の方法。

20

【請求項 39】

通信することが電磁結合を介して通信することからなる請求項 38 記載の方法。

【請求項 40】

通信することが電気光学結合を介して通信することからなる請求項 38 記載の方法。

【請求項 41】

通信することが電気音響学結合を介して通信することからなる請求項 38 記載の方法。

【請求項 42】

電流を流すことが、患者の鼻腔に制御ユニットを植え込むことからなる請求項 32 ~ 35 記載の方法。

30

【請求項 43】

電流を流すことが、患者の鼻腔に一つ以上の電極を植え込むことからなる請求項 32 ~ 35 記載の方法。

【請求項 44】

植え込むことが、患者の外鼻孔を経由して可撓性の電極を挿入することからなる請求項 43 記載の方法。

【請求項 45】

患者の生理学的パラメータを検知すること、及び、それに対して応答する信号を生成することからなり、電流を流すことが前記信号に応答する印加電流のパラメータを修正することからなる請求項 32 ~ 35 記載の方法。

40

【請求項 46】

検知することが患者の血流を検知することからなる請求項 45 記載の方法。

【請求項 47】

検知することが患者の体温を検知することからなる請求項 45 記載の方法。

【請求項 48】

検知することが化学薬品の存在を検知することからなる請求項 45 記載の方法。

【請求項 49】

検知することが超音波エネルギーを検出することからなる請求項 45 記載の方法。

【請求項 50】

検知することが経頭蓋ドップラー（TCD）技術を実行することからなる請求項 45 記載

50

の方法。

【請求項 5 1】

検知することがレーザードップラー技術を実行することからなる請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 2】

検知することが患者の体血圧を検知することからなる請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 3】

検知することが患者の頭蓋内血圧を検知することからなる請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 4】

頭蓋内血圧を検知することが、信号を生成することができる検出器を脳血管に取り付け、凝血塊を表す血圧変化の徴候を検出する前記信号を分析する請求項 5 4 記載の方法。

10

【請求項 5 5】

検知することが患者の動的配置を検知することからなる請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 6】

動的配置を検知することが、患者の体の配置の徴候を検出することからなる請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 7】

検知することが脳波記録 (E E G) データを検知することからなる請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 8】

検知することが患者の血管内の凝血塊の存在を検出することからなる請求項 4 5 記載の方法。

20

【請求項 5 9】

電流を流すことが、B B B の透過性が増加する時に、B B B を経由した薬剤の取込みを容易にするように電流を設定することからなる請求項 3 2 記載の方法。

【請求項 6 0】

電流を流すことが、血管の直径を増大させ、血管内の部位に位置する血栓が血管内の該部位から移動することを可能にするように電流を設定することからなる請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 6 1】

電流を流すことが、発作の徴候に反応する電流を流すことからなる請求項 3 3 記載の方法。

30

【請求項 6 2】

電流を流すことが、患者の片頭痛の徴候に反応する電流を流すことからなる請求項 3 5 記載の方法。

【請求項 6 3】

部位を選択することが、約一週間未満の期間の間、患者内に残るように指定される部位に電極を植え込むことからなる請求項 3 2 ~ 3 5 記載の方法。

【請求項 6 4】

一つ以上の電極が、約一週間未満の患者への埋込み期間に適応する請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 6 5】

患者の血管に取り付けられて、血管からのエネルギーに反応する信号を生成することに適した検出器、及び血管の血栓の徴候を判断するために信号を分析することに適した制御ユニットからなる血管装置。

【請求項 6 6】

検出器がエネルギー送信器及びエネルギー受信器からなる請求項 6 5 記載の血管装置。

【請求項 6 7】

エネルギー送信器が超音波送信器からなる請求項 6 6 記載の血管装置。

【請求項 6 8】

エネルギー送信器が電磁エネルギー送信器からなる請求項 6 6 記載の血管装置。

50

【請求項 69】

患者の血管に検出器を取り付ける段階と、血管からのエネルギーに応答する信号を生成する段階と、血管の塞栓の徴候を判断するために信号を分析する段階とからなる検出方法。

【請求項 70】

信号を生成する段階が血管でエネルギーを送信する段階からなる請求項 69 記載の検出方法。

【請求項 71】

信号を生成する段階が血管で超音波エネルギーを送信する段階からなる請求項 70 記載の検出方法。

【請求項 72】

信号を生成する段階が血管で電磁エネルギーを送信する段階からなる請求項 70 記載の検出方法。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、概して医療方法及び電子デバイスに関するものである。

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

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

20

【0002】

(背景技術)

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

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

【0003】

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

他の組織と比較して、脳内皮は、最も親密な細胞間の結合を有する。

30

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

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

これらの密着帯は、内皮細胞間の細胞移行または細胞運動を妨げる。

連続性の一様な基底膜が、脳毛細血管を包囲する。

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

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

40

【0004】

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

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

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

良好な相関関係が、オクタノール/水系分配係数として表される薬剤の脂溶性と、薬剤の

50

B B B 中への浸透又は拡散能力との間に存在する。

これは、特に 600 Da 未満の分子量を有する薬剤で関連性がある。

正常な B B B は、180 ダルトン (Da) より大きい分子量を有するイオン化された水溶性の薬剤の通過を妨げる。

しかしながら、大部分の現在利用できる有効な化学治療剤は、200 ~ 1200 Da の分子量を有する。

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

【0005】

脂肪親和性薬剤の細胞間拡散に加えて、脳の内皮細胞全体に特定の分子を運ぶ特有のいくつかの輸送機構がある。 10

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

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

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

【0006】

神経疾患の非外科的治療は、概して、例えば神経学上関連した活用及び疾患を治療又は緩和するかもしれない神経薬剤及び他の神経学的に活性な薬剤のような化合物の、全身への導入に限定される。 20

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

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

【0007】

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

例えば、このような努力は、化学修飾、より疎水性の類似体の開発、又は活性体の特定の単体への結合を含んでいた。 30

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

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

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

【0008】

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

例えば、発作、片頭痛、アルツハイマー型痴呆のような多くの病的状態は、異常な脳血流によって、かなり影響されるか又は悪化する。 40

【0009】

本願明細書に引用したものとする以下の先行文献が有用である。

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

【0010】

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

【0011】

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

10

【0012】

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

20

【0013】

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

30

【0014】

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

40

【0015】

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

【0016】

50

スズキ・エヌ (Suzuki N), ハルデボ・ジェイイー (Hardebo JE), カールストローム・ジェイ (Kahrstrom J), オウマン・シー (Owman C), "翼口蓋神経節から生じる神経節後の脳血管の副交感神経線維の選択的電気刺激は、ラットの皮質の血流量を高める", 「ジャーナル・オブ・セレブラル・ブラッド・フロー・アンド・メタボリズム」, 1990年, 10, p. 383 - 391

【0017】

スズキ・エヌ, ハルデボ・ジェイイー, カールストローム・ジェイ, オウマン・シーエイチ (Owman CH), "ラット皮質の血流に対する三叉神経の脳血管の神経繊維の電気刺激の影響 (Effect on cortical blood flow of electrical stimulation of trigeminal cerebrovascular nerve fibres in the rat)", 「アクタ・フィジオロジカ・スカンジナビカ (Acta Physiologica Scandinavica)」, 1990年, 138, p. 307 - 315 10

【0018】

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

【0019】

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

【0020】

更に、いくつかの本発明の態様は、BBBを経由して大きな分子量化合物の送達を容易にすることができる方法及び装置を提供することを目的とする。 20

【0021】

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

【0022】

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

【0023】

また、いくつかの本発明の態様は、脳血流を調整することを目的とする。 30

【0024】

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

【0025】

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

【0026】

尚も更に、いくつかの本発明の態様は、異常の徴候の予後及び進展が脳血流によって影響を受けるような神経系疾患（例えばアルツハイマー型痴呆）を治療するための改良された方法及び装置を提供することを目的とする。 40

【0027】

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

特に、該装置は鼻腔に植え込まれる。

【0028】

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

【0029】

(発明の開示)

本発明の好ましい実施例において、電気刺激装置 (e l e c t r i c a l s t i m u l a t o r) は、翼口蓋神経節 (S P G) 又は S P G から始まるか若しくは S P G に達する神経路に電流を流す。

典型的には、刺激装置は、例えば、脳血流量の変化を引き起こすために、及び/又は、血液脳関門 (B B B) の透過性を調整するために、というような S P G に関連した挙動を修正するために電流を流す。

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

【 0 0 3 0 】

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

【 0 0 3 1 】

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

【 0 0 3 2 】

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

【 0 0 3 3 】

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

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

【 0 0 3 4 】

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

【 0 0 3 5 】

S P G は、鼻端後側の脳に位置するニューロンの中心である。

それは、中大脳及び前大脳の管腔を刺激する副交感神経ニューロン、顔の皮膚の血管、涙腺からなる。

この神経節の活性化は、これらの血管の血管拡張の原因となると考えられる。

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

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

【 0 0 3 6 】

中大脳動脈及び前大脳動脈は、前頭葉及び頭頂葉全体と、島及び大脳辺縁系 (t h e i n s u l a a n d t h e l i m b i c s y s t e m) と、側頭葉、内包、基底核、視床の構造の重要な部分とを含む大脳半球に大多数の血液を供給する。

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

【 0 0 3 7 】

10

20

30

40

50

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

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

【0038】

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

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

10

両方の場合で、神経節への接近は外鼻孔（nostril）を經由してなされる。

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

【0039】

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

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

20

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

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

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

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

30

【0040】

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

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

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

【0041】

40

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

【0042】

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

【0043】

本発明の好ましい実施例によると、患者の翼口蓋神経節（SPG）及びSPGから始まる

50

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

【0044】

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

10

【0045】

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

【0046】

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

【0047】

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

20

【0048】

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

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

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

30

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

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

【0049】

好ましくは、一つ以上の電極は、患者の鼻腔に植え込まれることに適している。

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

【0050】

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

40

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

適切には、バイオセンサーは

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

50

- ・体血圧センサー、
- ・頭蓋内血圧センサー、
- ・制御ユニットが凝血塊を表す血圧変化の徴候を検出する信号を分析することに適しているような、脳血管に取り付けられることに適した検出器、
- ・動的センサー (kinetic sensor ; 動力学センサー) (この場合、制御ユニットは典型的には患者の体の配置の変化の徴候を検出するために信号を分析することに適している)、
- ・脳波記録 (EEG) センサー。
- ・血管凝血塊検出器、の装置のうちの一つ以上を含んでもよい。

【0051】

10

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

【0052】

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

【0053】

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

20

【0054】

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

【0055】

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

【0056】

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

30

【0057】

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

【0058】

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

40

【0059】

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

【0060】

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

50

【0061】

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

【0062】

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

【0063】

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

【0064】

(発明を実施するための最良な形態)

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

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

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

【0065】

いくつかの応用では、刺激装置4は、鼻腔底部の骨口蓋上に植え込まれる。代わりに又は加えて、刺激装置は、口腔頂部の骨口蓋の下側に植え込まれる。この例では、SPG又はその副交感神経路を刺激するように位置するために、刺激装置から出ている一つ以上の可撓性電極7は、口蓋骨又は軟口蓋後方を通過する。代わりに又は加えて、刺激装置は、SPG及び/又はその神経節後の副交感神経幹に直接取り付けられてもよい。

【0066】

いくつかの応用では、刺激装置4は、剛性の又は僅かに可撓性の誘導子ロッド(図示せず)の末端部に刺激装置4を着脱自在に接続し、刺激装置が適切に配置されるまで、該ロッドを患者の鼻孔の一つに挿入することによって、鼻腔2内の所望位置まで運ばれる。適切には、配置プロセスは、蛍光X線透視検査、X線誘導、微細内視鏡手術(fine endoscopic surgery; FES)技術によって、公知のその他の効果的な誘導方法によって、又は、それらの組み合わせによって、容易にされ得る。

好ましくは、周囲温度及び/又は脳血流量は、挿入と並行して測定される。例えば、脳血流量は、患者の額に位置するレーザードップラユニット又は経頭蓋的ドップラー測定によって測定され得る。

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

【0067】

脳血管から脳への特定の分子の通過は、BBBによって妨げられる。毛細血管の内皮、血筋の原形質膜及び神経膠星状細胞の足突起の全ては、脳による分子の取込み(uptake by the brain of the molecules)を妨げる。

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

【0068】

本発明の好ましい実施例によると、刺激装置4からの電流によって引き起こされる副交感神経活性化は、大脳の毛細血管及び原形質膜の内皮によって発生するBBBを横切る分子

10

20

30

40

50

の動き (trans-BBB molecular movement) に対する抵抗を克服する。

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

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

【0069】

二つの神経伝達物質 (血管作用性腸管ポリペプチド (vasoactive intestinal polypeptide; VIP) 及び酸化窒素 (nitric oxide; NO)) が BBB の性状のこの変化において重要な役割を演ずると仮定している。(アセチルコリンが含まれてもよい。) 10

VIP は短いペプチドであり、NO は気体分子である。

VIP は、血漿蛋白質の血管外遊出 (PPE) を容易にする際の主要な因子であると考えられており、一方、NO は血管拡張の原因であると考えられている。

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

例えば、異なる周波数での副交感神経の刺激は、特異な分泌を引き起こすことができ、低周波は NO の分泌の原因となり、高周波 (例えば約 10 Hz 超) はペプチド (VIP) の分泌の原因となる。 20

【0070】

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

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

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

例えば、この血管収縮の効果は、片頭痛の発生を制御可能に妨げるか又は後退させるために利用されることができ。 30

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

【0071】

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

少なくとも一つの可撓性電極 10 は、好ましくは、制御装置 8 から、患者の外鼻孔 12 を経由して、SPG 6 に隣接する鼻腔 14 内の位置に延びる。

【0072】

電極 7 (図 1), 10 は、各々一つ以上の電極、例えば二つの電極、又は微小電極の配列を含んでもよいことは理解されるだろう。 40

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

使用中の電極の合計数に関係なく、典型的には、単一電極又は二重電極のみが SPG 6 に延びる。

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

【0073】

各々の電極 7 及び / 又は 10 は、好ましくは、例えば、銀、イリジウム、白金、白金イリジウム合金、チタン、ニチノール、又はニッケルクロム合金のような生理的に受け入れられる材料のような適切な導電材料からなる。 50

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

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

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

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

【0074】

本発明の好ましい実施例において、電極 7 及び / 又は 10 の各々は実質的に平滑な面からなるが、各々の電極の末端部のみは、大きな表面積を有するように構成され若しくは処理される。

例えば、末端のチップは多孔質白金でもよい。

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

或いは、このような抗炎症薬が、噴射されるか、さもなければ塗布される。

【0075】

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

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

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

【0076】

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

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

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

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

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

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

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

【0077】

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

接地は、電池 44 又は離れた地面 46 によって提供される。

適切な場合には、マイクロプロセッサ 32 は、外部ユニット 30 のディスプレイ体 40 を

10

20

30

40

50

作動させるディスプレイ信号38を生成する。

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

【0078】

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

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

或いは、生体適合性の可塑性製である場合には、典型的には、二つの電極24が、SPGに電流を流すために作動する。 10

【0079】

いくつかの応用では、一つ以上の電極24によって所定の組織(例えばSPG)に印加される波形は、該組織への印加に適するように、指数関数的減衰、一定増加(ramp up)若しくは一定減少(ramp down)、方形波、正弦波、鋸波、直流成分、又は公知のその他のいかなる形状をも有する波形を含む。

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

概して、適切な波形及びそのパラメータは、外部ユニット30及び植込みユニット20の最初の試験期間で決定される。 20

いくつかの応用では、波形は、ユニット20が、SPGを刺激する間に、及び/又は、非作動(即ち待機)中に測定される生理学的パラメータに従って、動的に更新される。

【0080】

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

【0081】

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

外部ユニット50は、バッテリー54又は別の直流電源によって電力を供給されるマイクロプロセッサ52を含む。 30

接地は、バッテリー54によって又は離れた地面56によって提供される。

マイクロプロセッサ52は、好ましくは(上記の信号34及び36に類似した)制御信号58及びフィードバック信号68を受信して、それに応答して、一つ以上の電極66によってSPG又はその他の組織に伝達される刺激信号64を生成する。

典型的には、必ずしも必要ではないが、フィードバック信号68は、一つ以上の電極66によって測定される電氣的フィードバック、及び/又は患者の脳にあるか、さもなければ患者の体に連結されたその他のセンサーからのフィードバックを含む。

適切な場合には、マイクロプロセッサ52は、患者又は患者の医師に関連したデータを出力するようにディスプレイ体62を作動させるディスプレイ信号60を生成する。 40

典型的には、電極66のいくつか又は全ては、(例えば発作の後に(following a stroke))一時的に患者に植え込まれて、外部ユニットを植込み型ユニットに連結するワイヤによって直接作動される。

【0082】

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

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

図5Aに示されるように刺激の(オン/オフ)段階モードで、SPG又は関連する組織の刺激は時間T1で開始されるが、これは(増加する血流量による)測定可能な温度上昇に 50

反映される。

一旦温度が所定の、又は動的に変化する閾値（例えば37）まで上昇すると、刺激を終わらせて（時間T2）、それに対応して、温度が降下する。

適切には、温度が所定の、又は動的に決定したポイントまで降下すると、刺激が再開される（時間T3）。

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

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

【0083】

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

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

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

【0084】

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

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

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

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

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

【0085】

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

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

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

【0086】

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

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

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

そこからの出力は、好ましくは、電磁式結合器96を経由して電流を流し、植込み型ユニ

10

20

30

40

50

ット100の電磁式結合器98を誘導的に作動させる。

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

【0087】

好ましくは、バイオセンサー106は、例えば、

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

【0088】

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

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

【0089】

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

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

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

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

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

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

更に好ましくは、バッテリー114は電磁結合によって誘導的に再充電できる。

【0090】

図10Aは、本発明の好ましい実施例に係る刺激装置150の略図である。

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

誘導コイル156及び少なくとも一つの電極162は、フィードスルーカップリング(f

10

20

30

40

50

feed-through coupling ; 貫通接続器) 160によって、好ましくは回路158に連結される。

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

【0091】

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

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

一つ以上のフィードスルー(feed-throughs)が、少なくとも一つの電極182と電子回路との間、及び、誘導コイル176とそれに接続する別の誘導コイル(図示せず)との間での連結を可能にするように、好ましくは備えられる。

【0092】

図10A, Bに関連して、電子回路158, 178のエネルギー源は、例えば、一次バッテリー、充電式バッテリー、又はスーパーキャパシタからなってもよい。

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

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

【0093】

図11, 12は、本発明の好ましい実施例に従って実行されたラット実験の間に得られた実験結果を示す棒グラフである。

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

これらのトレーサは、標的物質に接合される共通元素(例えばTc, In, Cr, Ga, Gd)の不安定同位体である。

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

典型的には、患者又は実験動物がガンマカメラに配置されるか、又は、標的組織サンプルが採取されて、ウェルカウンタ(well counter)に別に配置される。実行された一連の本実験では、ウェルカウンタ法が、そのより高い感度及び空間分解能により、選択された。

^{99}Tc -DTPA(^{99}Tc テクネチウム同位体が結合した(conjugated)DTPA分子)を利用する一連の実験が行われた。

^{99}Tc -DTPAの分子量は458Daであり、その親油性は陰性であり、その電荷は+1である。

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

【0094】

図11, 12は、通常 of 脳標本抽出技術(図11)及び脳剥離技術(peeled brain technique)(図12)を利用する ^{99}Tc -DTPA浸透測定を利用して得られた結果を示す。

各々のグラフのX軸は異なる回の実験を表し、各々のグラフのY軸は、

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

として定義される。

得られた結果は、ラット脳への ^{99}Tc -DTPAの浸透が平均2.5倍増加したことを

示す。

これらの結果が片側のSPGの刺激によって得られた点に注意すべきである。

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

【0095】

図11, 12において、数匹の動物が対照動物として示され、その他の動物は実験動物として示された。

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

従って、図11は、合計四つの実験脳半球及び四つの対照脳半球からの結果を示す。

10

図12は、六つの実験脳半球及び十四の対照脳半球からの結果を示す。

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

【0096】

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

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

20

天然の生理学的液体が、装置と血管との間の媒介液として役立つことができる。

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

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

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

【0097】

30

本発明の実施例は、多くの医療用途を有する。

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

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

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

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

40

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

【0098】

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

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

【0099】

50

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

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

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

【0100】

本発明の別の好まし応用では、例えば、免疫力が低下している患者の脳の感染症の場合に、脳内炎症を治療するために、BBBを横切る薬物投与を容易にすることをも含む。 10

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

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

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

【0101】

本発明のいくつかの好ましい実施例の別の態様は、脳血流量の調整に関する。年間約75 20
万人の米国人が発作で苦しんでいる。

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

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

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

この第二の部位は本発明のいくつかの実施例の主要な対象のうちの一つであり、SPGの刺激はその血管を膨張させて、その部位の生存の徴候をかなり改善させる。 30

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

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

【0102】

人口に関する研究は、約5%の男性と約16%の女性が片頭痛発作に苦しんでいることを示している。 40

これらの人々の80%以上は、ある程度の頭痛に関連する障害で苦しんでいる。

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

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

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

【0103】

アルツハイマー型痴呆は、障害の主要な源となっており、平均寿命の増加に伴い財政的な負荷にもなっている。 50

近年、疾患の病態生理学において、血管因子が顕著であると考えられている。
電流療法は、概して一つの系統、即ちコリン性薬剤投与に集中しているが、これはせいぜい患者の認識機能の悪化を遅らせることができるだけである。
本発明の好ましい実施例に従って提供されるようなSPGの刺激は、脳への血流量及び酸素供給源を増加させるので、これらの患者を救うと考えられる。
この使用では、長期間に亘る間欠的な刺激のために、永久的な刺激装置が鼻腔に植え込まれ得る。

【0104】

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

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

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

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

【図面の簡単な説明】

【図1】

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

【図2】

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

【図3】

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

【図4】

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

【図5】

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

【図6】

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

【図7】

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

【図8】

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

【図9】

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

【図10】

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

【図11】

10

20

30

40

50

本発明の好ましい実施例に従って収集された実験データを示す棒グラフである。

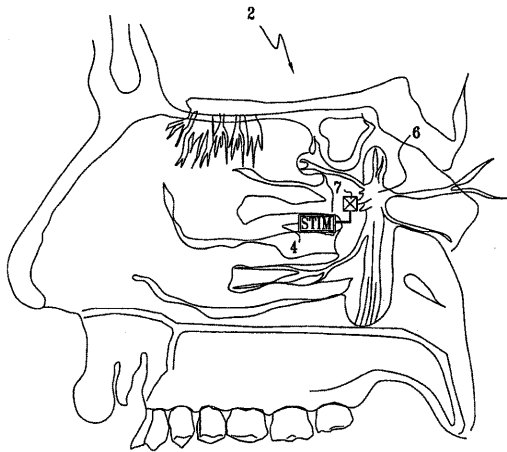
【図12】

本発明の好ましい実施例に従って収集された実験データを示す棒グラフである。

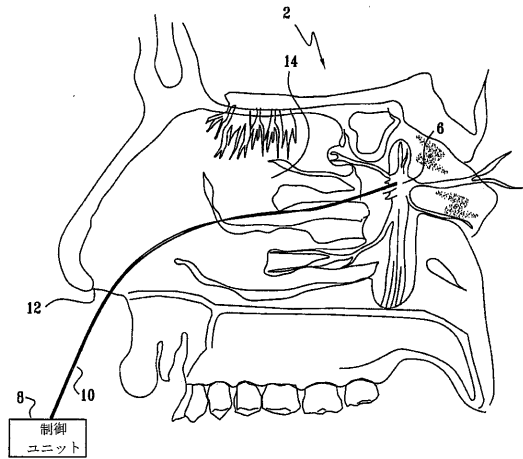
【図13】

本発明の好ましい実施例に係る、血管に使用するセンサーの略図である。

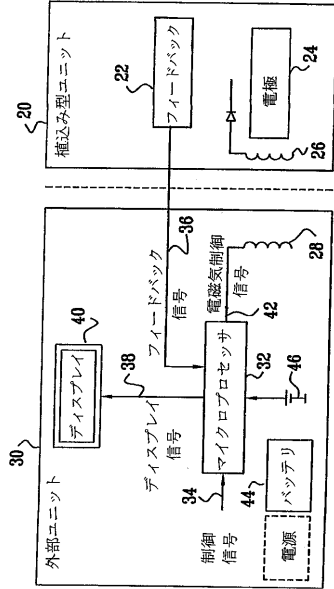
【図1】



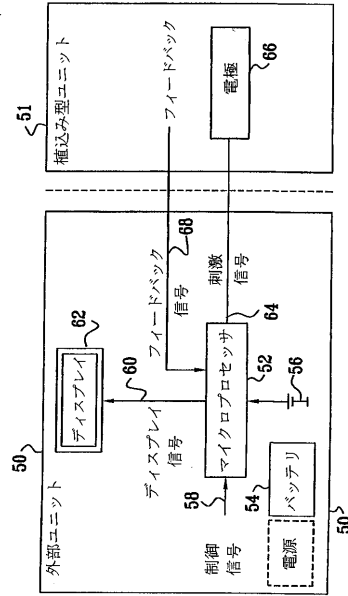
【図2】



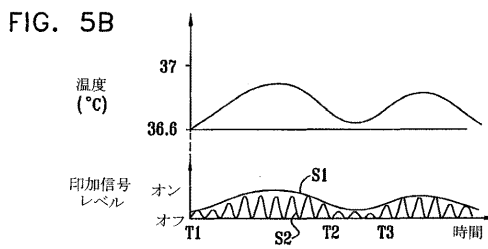
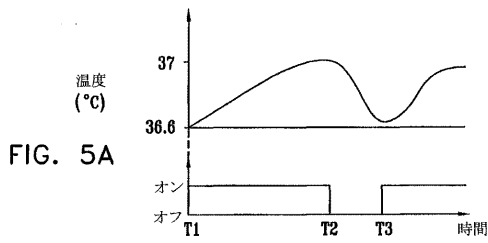
【 図 3 】



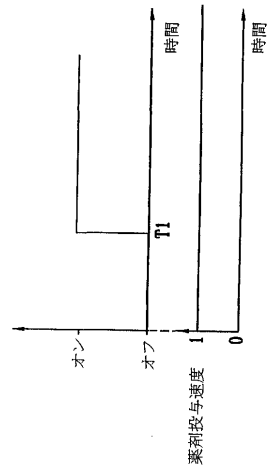
【 図 4 】



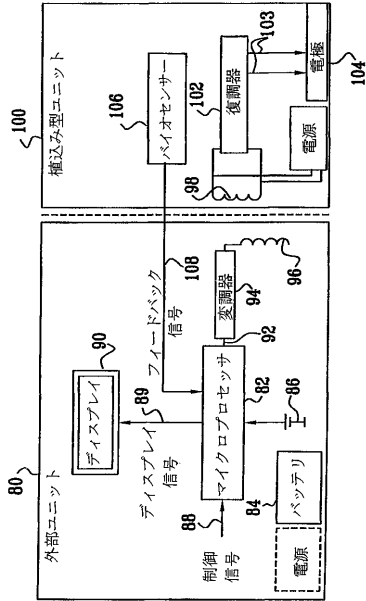
【 図 5 】



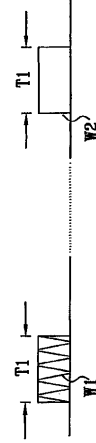
【 図 6 】



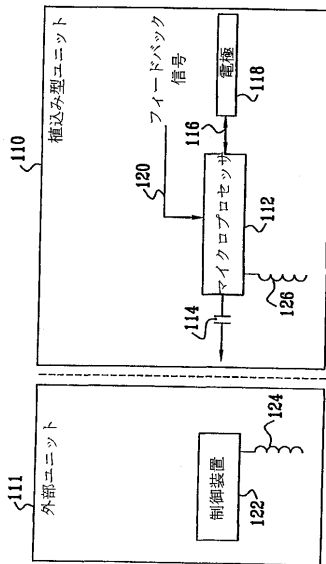
【 図 7 】



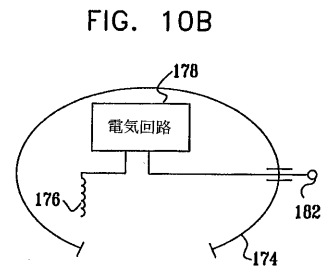
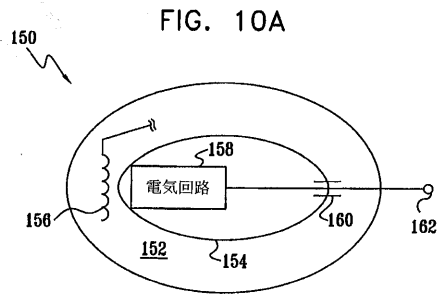
【 図 8 】



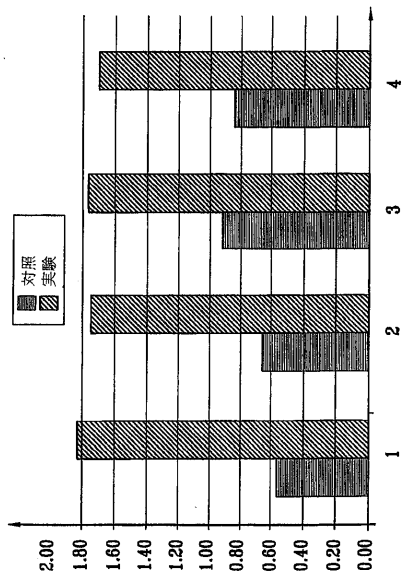
【 図 9 】



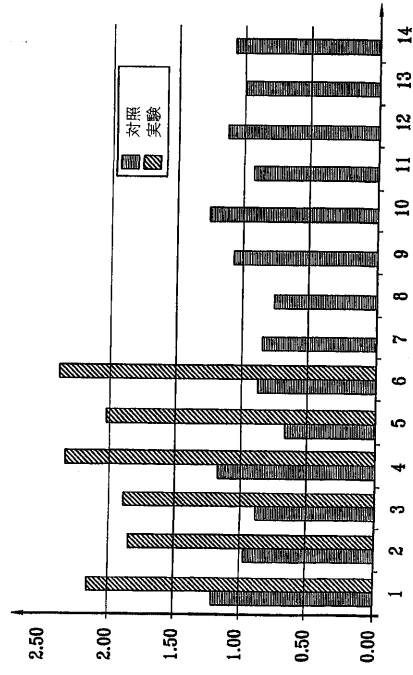
【 図 10 】



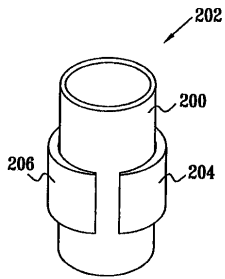
【図 1 1】



【図 1 2】



【図 1 3】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



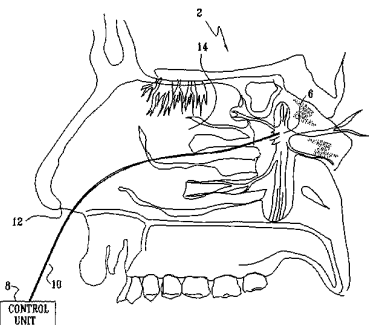
(43) International Publication Date
15 November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/85094 A2

- (51) International Patent Classification: A61K
 - (21) International Application Number: PCT/IL01/00402
 - (22) International Filing Date: 7 May 2001 (07.05.2001)
 - (25) Filing Language: English
 - (26) Publication Language: English
 - (30) Priority Data: 60/203,172 8 May 2000 (08.05.2000) US
 - (71) Applicant (for all designated States except US): BRAINS-GATE LTD. [IL/LI]; Hanotea Street 10, 73160 Moshav Mazor (IL).
 - (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): SHALEV, Alon [IL/LI]; Moshe Shapira Street 2, 45729 Raanana (IL). GROSS, Yossi [IL/LI]; Hanotea Street 10, 73160 Moshav Mazor (IL).
 - (74) Agents: SANFORD T. COLB & CO. et al.; P.O. Box 2273, 76122 Rehovot (IL).
 - (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
 - (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: METHOD AND APPARATUS FOR STIMULATING THE SPHENOPALATINE GANGLION TO MODIFY PROPERTIES OF THE BBB AND CEREBRAL BLOOD FLOW



(57) Abstract: Apparatus for modifying a property of a brain of a patient is provided, including one or more electrodes (7), adapted to be applied to a site selected from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) (6) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG. A control unit (8) is adapted to drive the one or more electrodes to apply a current to the site capable of inducing (a) an increase in permeability of a blood-brain barrier (BBB) of the patient, (b) a change in cerebral blood flow of the patient, and/or (c) an inhibition of parasympathetic activity of the SPG.



WO 01/85094 A2

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

METHOD AND APPARATUS FOR STIMULATING THE SPHENOPALATINE
GANGLION TO MODIFY PROPERTIES OF THE BBB AND CEREBRAL BLOOD
FLOW

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates generally to medical procedures and electronic devices. More specifically, the invention relates to the use of electrical devices for implantation in the head, for example, in the nasal cavity. The invention also relates to apparatus and methods for administering drugs, for treating stroke and migraine, and for improving cerebral blood flow.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 The blood-brain barrier (BBB) is a unique feature of the central nervous system (CNS) which isolates the brain from the systemic blood circulation. To maintain the homeostasis of the CNS, the BBB prevents access to the brain of many substances circulating in the blood.

15 The BBB is formed by a complex cellular system of endothelial cells, astroglia, pericytes, perivascular macrophages, and a basal lamina. Compared to other tissues, brain endothelia have the most intimate cell-to-cell connections: endothelial cells adhere strongly to each other, forming structures specific to the CNS called "tight junctions" or zonula occludens. They involve two opposing plasma membranes which form a
20 membrane fusion with cytoplasmic densities on either side. These tight junctions prevent cell migration or cell movement between endothelial cells. A continuous uniform basement membrane surrounds the brain capillaries. This basal lamina encloses contractile cells called pericytes, which form an intermittent layer and probably play some role in phagocytosis activity and defense if the BBB is breached. Astrocytic end feet, which cover
25 the brain capillaries, build a continuous sleeve and maintain the integrity of the BBB by the synthesis and secretion of soluble growth factors (e.g., gamma-glutamyl transpeptidase) essential for the endothelial cells to develop their BBB characteristics.

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

Because of the BBB, certain non-surgical treatments of the brain based upon systemic introduction of compounds through the bloodstream have been ineffective or less effective. For example, chemotherapy has been relatively ineffective in the treatment of CNS metastases of systemic cancers (e.g., breast cancer, small cell lung cancer, lymphoma, and germ cell tumors), despite clinical regression and even complete remission of these tumors in non-CNS systemic locations. The most important factors determining drug delivery from blood into the CNS are lipid solubility, molecular mass, and electrical charge. A good correlation exists between the lipid solubility of a drug, expressed as the octanol/water partition coefficient, and the drug's ability to penetrate or diffuse across the BBB. This is particularly relevant for drugs with molecular weights smaller than 600 Da. The normal BBB prevents the passage of ionized water soluble drugs with a molecular weight greater than 180 dalton (Da). Most currently-available effective chemotherapeutic agents, however, have a molecular weight between 200 and 1200 Da. Therefore, based both on their lipid solubilities and molecular masses, the passage of many agents is impeded by the BBB.

In addition to transcellular diffusion of lipophilic agents, there are several specific transport mechanisms to carry certain molecules across the brain's endothelial cells. Specific transport proteins exist for required molecules, such as glucose and amino acids. Additionally, absorptive endocytosis and transcytosis occur for cationized plasma proteins. Specific receptors for certain proteins, such as transferrin and insulin, mediate endocytosis and transport across the cell.

Non-surgical treatment of neurological disorders is generally limited to systemic introduction of compounds such as neuropharmaceuticals and other neurologically-active agents that might remedy or modify neurologically-related activities and disorders. Such treatment is limited, however, by the relatively small number of known compounds that pass through the BBB. Even those that do cross the BBB often produce adverse reactions in other parts of the body or in non-targeted regions of the brain.

There have been a number of different studies regarding efforts to cross the BBB -- specifically, with regard to overcoming the limited access of drugs to the brain. Such efforts have included, for example, chemical modification, development of more hydrophobic analogs, or linking an active compound to a specific carrier. Transient opening of the BBB in humans has been achieved by intracarotid infusion of hypertonic

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

mannitol solutions or bradykinin analogs. Also, modulation of the P-glycoprotein, whose substrates are actively pumped out of brain cells into capillary lumens, has been found to facilitate the delivery of drugs to the brain. However, due to the inherent limitations of each of the aforementioned procedures, there is still a need for more generic, effective, and predictable ways to cross the BBB.

It would also be desirable to develop controllable means for modulating cerebral blood flow. Many pathological conditions, such as stroke, migraine, and Alzheimer's disease, are significantly affected or exacerbated by abnormal cerebral blood flow.

The following references, which are incorporated herein by reference, may be useful:

Delepine L, Aubineau P, "Plasma protein extravasation induced in the rat dura mater by stimulation of the parasympathetic sphenopalatine ganglion," *Experimental Neurology*, 147, 389-400 (1997)

Hara H, Zhang QJ, Kuroyanagi T, Kobayashi S, "Parasympathetic cerebrovascular innervation: An anterograde tracing from the sphenopalatine ganglion in the rat," *Neurosurgery*, 32, 822-827 (1993)

Jolliet-Riant P, Tillement JP, "Drug transfer across the blood-brain barrier and improvement of brain delivery," *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 13, 16-25 (1999)

Kroll RA, Neuwelt EA, "Outwitting the blood brain barrier for therapeutic purposes: Osmotic opening and other means," *Neurosurgery*, 42, 1083-1100 (1998)

Sanders M, Zuurmond WW, "Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: A 12-70 month follow-up evaluation," *Journal of Neurosurgery*, 87, 876-880 (1997)

Syelaz J, Hara H, Pinard E, Mraovitch S, MacKenzie ET, Edvinsson L, "Effects of stimulation of the sphenopalatine ganglion on cortical blood flow in the rat," *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 8, 875-878 (1988)

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

Van de Waterbeemd H, Camenisch G, Folkers G, Chretien JR, Raevsky OA, "Estimation of blood brain barrier crossing of drugs using molecular size and shape and hydrogen bonding descriptors," *Journal of Drug Targeting*, 6, 151-165, (1998)

5 Suzuki N, Hardebo JE, Kahrstrom J, Owman C, "Selective electrical stimulation of postganglionic cerebrovascular parasympathetic nerve fibers originating from the sphenopalatine ganglion enhances cortical blood flow in the rat," *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 10, 383-391 (1990)

10 Suzuki N, Hardebo JE, Kahrstrom J, Owman CH, "Effect on cortical blood flow of electrical stimulation of trigeminal cerebrovascular nerve fibres in the rat," *Acta Physiol. Scand.*, 138, 307-315 (1990)

OBJECTS OF THE INVENTION

It is an object of some aspects of the present invention to provide improved methods and apparatus for delivery of compounds to the brain, particularly through the BBB.

15 It is also an object of some aspects of the present invention to provide such methods and apparatus as can be employed to deliver such compounds through the BBB with a minimally invasive approach.

20 It is a further object of some aspects of the present invention to provide such methods and apparatus as can facilitate delivery of large molecular weight compounds through the BBB.

It is yet a further object of some aspects of the present invention to provide cost-effective methods and apparatus for delivery of compounds through the blood-brain-barrier.

25 It is still a further object of some aspects of the present invention to provide improved methods and apparatus for remedying or modifying neurological activities and disorders via delivery of compounds through the blood-brain-barrier.

It is also a further object of some aspects of the present invention to modulate cerebral blood flow.

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

It is an additional object of some aspects of the present invention to provide improved methods and apparatus for treating stroke.

It is yet an additional object of some aspects of the present invention to provide improved methods and apparatus for treating migraine.

5 It is still an additional object of some aspects of the present invention to provide improved methods and apparatus for treating neurological diseases (for example, Alzheimer's disease), whose prognosis and evolution of pathological symptoms are influenced by cerebral blood flow.

10 It is also an object of some aspects of the present invention to provide implantable apparatus which affects a property of the brain, without actually being implanted in the brain. In particular, the apparatus may be implanted in the nasal cavity.

These and other objects of the invention will become more apparent from the description of preferred embodiments thereof provided hereinbelow.

SUMMARY OF THE INVENTION

15 In preferred embodiments of the present invention, an electrical stimulator drives current into the sphenopalatine ganglion (SPG) or into neural tracts originating or reaching the SPG. Typically, the stimulator drives the current in order to control and/or modify SPG-related behavior, e.g., in order to induce changes in cerebral blood flow and/or to modulate permeability of the blood-brain barrier (BBB). These embodiments may be used
20 in many medical applications, such as, by way of illustration and not limitation, (a) the treatment of cerebrovascular disorders such as stroke, (b) the treatment of migraine headaches, or (c) the facilitation of drug transport across the BBB.

25 It is to be appreciated that, whereas preferred embodiments of the present invention are described with respect to driving current into the SPG or into neural structures directly related thereto, the scope of the present invention includes driving current into other sites in the brain which upon stimulation modulate cerebral blood flow or modulate permeability properties of the BBB, as appropriate for a given application.

It is also to be appreciated that electrical "stimulation," as provided by preferred embodiments of the present invention, is meant to include substantially any form of

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

current application to designated tissue, even when the current is configured to block or inhibit the activity of nerves.

It is further to be appreciated that implantation and stimulation sites, methods of implantation, and parameters of stimulation are described herein by way of illustration and not limitation, and that the scope of the present invention includes other possibilities
5 which would be obvious to someone of ordinary skill in the art who has read the present patent application.

It is yet further to be appreciated that while preferred embodiments of the invention are generally described herein with respect to electrical transmission of power
10 and electrical stimulation of tissue, other modes of energy transport may be used as well. Such energy includes, but is not limited to, direct or induced electromagnetic energy, RF transmission, ultrasonic transmission, optical power, and low power laser energy (via, for example, a fiber optic cable).

It is additionally to be appreciated that whereas preferred embodiments of the present invention are described with respect to application of electrical currents to tissue,
15 this is to be understood in the context of the present patent application and in the claims as being substantially equivalent to applying an electrical field, e.g., by creating a voltage drop between two electrodes.

The SPG is a neuronal center located in the brain behind the nose. It consists of
20 parasympathetic neurons innervating the middle cerebral and anterior cerebral lumens, the facial skin blood vessels, and the lacrimal glands. Activation of this ganglion is believed to cause vasodilation of these vessels. A second effect of such stimulation is the opening of pores in the vessel walls, causing plasma protein extravasation (PPE). This effect allows better transport of molecules from within these blood vessels to surrounding tissue.

The middle and anterior cerebral arteries provide the majority of the blood supply
25 to the cerebral hemispheres, including the frontal and parietal lobes in their entirety, the insula and the limbic system, and significant portions of the following structures: the temporal lobes, internal capsule, basal ganglia and thalamus. These structures are involved in many of the neurological and psychiatric diseases of the brain, and preferred
30 embodiments of the present invention are directed towards providing improved blood supply and drug delivery to these structures.

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

There is also some animal evidence for the presence of SPG-originated parasympathetic innervation in the posterior cerebral and basilar arteries. Consistent with the assumption that this is also the case in humans, many regions of the human brain are within the reach of treatments provided by preferred embodiments of the present invention, as described hereinbelow.

Currently the SPG is a target of manipulation in clinical medicine, mostly in attempted treatments of severe headaches such as cluster headaches. The ganglion is blocked either on a short-term basis, by applying lidocaine, or permanently, by ablation with a radio frequency probe. In both cases the approach is through the nostrils. In some preferred embodiments of the present invention, similar methods for approaching the SPG are utilized, to enable the electrical stimulation or electrical blocking thereof.

According to a preferred embodiment of the instant invention, a method and apparatus are provided to enhance delivery of therapeutic molecules across the BBB by stimulation of the SPG and/or its outgoing parasympathetic tracts and/or another parasympathetic center. The apparatus typically stimulates the parasympathetic nerve fibers of the SPG, thereby inducing the middle and anterior cerebral arteries to dilate, and also causing the walls of these cerebral arteries walls to become more permeable to large molecules. In this manner, the movement of large pharmaceutical molecules from within blood vessels to the cerebral tissue is substantially increased. Preferably, therefore, this method can serve as a neurological drug delivery facilitator, without the sacrifices in molecular weight required by techniques of the prior art. In general, it is believed that substantially all pharmacological treatments aimed at cerebral cells for neurological and psychiatric disorders are amenable for use with these embodiments of the present invention. In particular, these embodiments may be adapted for use in the treatment of disorders such as brain tumors, epilepsy, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, schizophrenia, depression, stress, anxiety, and any other CNS disorders that are directly or indirectly affected by changes in cerebral blood flow or by BBB permeability changes.

Advantageously (and even in the absence of BBB permeability changes), patients with these and other disorders are generally helped by the vasodilation secondary to stimulation of the SPG, and the resultant improvement in oxygen supply to neurons and other tissue. For some applications, this treatment is given on a long-term basis, e.g., in the

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

chronic treatment of Alzheimer's patients. For other applications, the treatment is performed on a short-term basis, e.g., to minimize the damage following an acute stroke event and initiate neuronal and therefore functional rehabilitation.

5 Blocking of nerve transmission in the SPG or in related neural tracts is used in accordance with some preferred embodiments of the present invention to treat or prevent migraine headaches.

There is therefore provided, in accordance with a preferred embodiment of the present invention, apparatus for modifying a property of a brain of a patient, including:

10 one or more electrodes, adapted to be applied to a site selected from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG; and

a control unit, adapted to drive the one or more electrodes to apply a current to the site capable of inducing an increase in permeability of a blood-brain barrier (BBB) of the patient.

15 There is also provided, in accordance with a preferred embodiment of the present invention, apparatus for modifying a property of a brain of a patient, including:

one or more electrodes, adapted to be applied to a site selected from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG; and

20 a control unit, adapted to drive the one or more electrodes to apply a current to the site capable of inducing an increase in cerebral blood flow of the patient.

There is further provided, in accordance with a preferred embodiment of the present invention, apparatus for modifying a property of a brain of a patient, including:

25 one or more electrodes, adapted to be applied to a site selected from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG; and

a control unit, adapted to drive the one or more electrodes to apply a current to the site capable of inducing a decrease in cerebral blood flow of the patient.

30 There is still further provided, in accordance with a preferred embodiment of the present invention, apparatus for modifying a property of a brain of a patient, including:

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

one or more electrodes, adapted to be applied to a site selected from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG; and

5 a control unit, adapted to drive the one or more electrodes to apply a current to the site capable of inhibiting parasympathetic activity of the SPG.

Preferably, the one or more electrodes are adapted for a period of implantation in the patient greater than about one month.

10 In a preferred embodiment, the apparatus includes a wire, adapted to connect the control unit to the one or more electrodes, wherein the control unit is adapted to drive the one or more electrodes from a position external to the patient.

Alternatively or additionally, the control unit is adapted to drive the one or more electrodes by wireless communication from a position external to the patient. In a preferred embodiment, the apparatus includes an electromagnetic coupling, adapted to couple the control unit and the one or more electrodes. Alternatively or additionally, the control unit is adapted to be in electro-optical communication with the one or more electrodes. Further alternatively or additionally, the control unit is adapted to be in electro-acoustic communication with the one or more electrodes. Still further alternatively or additionally, the control unit is adapted to be implanted in a nasal cavity of the patient.

20 Preferably, the one or more electrodes are adapted to be implanted in a nasal cavity of the patient. For some applications, at least one of the one or more electrodes includes a flexible electrode, adapted for insertion through a nostril of the patient and to extend therefrom to the site.

The apparatus preferably includes at least one biosensor, adapted to measure a physiological parameter of the patient and to generate a signal responsive thereto. The control unit, in turn, is preferably adapted to modify a parameter of the applied current responsive to the signal. As appropriate, the biosensor may include one or more of the following:

- a blood flow sensor.
- a temperature sensor.
- 30 • a chemical sensor.
- an ultrasound sensor.
- transcranial Doppler (TCD) apparatus.

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

- laser-Doppler apparatus.
- a systemic blood pressure sensor.
- an intracranial blood pressure sensor.
- a detecting element adapted to be fixed to a cerebral blood vessel, and wherein the control unit is adapted to analyze the signal to detect an indication of a change in blood pressure indicative of a clot.
- a kinetics sensor (in this case, the control unit is typically adapted to analyze the signal to detect an indication of a change in body disposition of the patient).
- an electroencephalographic (EEG) sensor.
- a blood vessel clot detector.

In a preferred embodiment, the control unit is adapted to configure the current so as to facilitate uptake of a drug through the BBB when the permeability of the BBB is increased.

- Alternatively or additionally, the control unit is adapted to configure the current so as to increase a diameter of a blood vessel and allow an embolus that is located at a site in the blood vessel to move from the site in the blood vessel.

Further alternatively or additionally, the control unit is adapted to drive the one or more electrodes to apply the current responsive to an indication of stroke.

- Still further alternatively or additionally, the control unit is adapted to drive the one or more electrodes to apply the current responsive to an indication of migraine of the patient.

There is also provided, in accordance with a preferred embodiment of the present invention, a method for modifying a property of a brain of a patient, including:

- selecting a site from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG; and
- applying a current to the site capable of inducing an increase in permeability of a blood-brain barrier (BBB) of the patient.

There is additionally provided, in accordance with a preferred embodiment of the present invention, a method for modifying a property of a brain of a patient, including:

- selecting a site from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG; and

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

applying a current to the site capable of inducing an increase in cerebral blood flow of the patient.

There is yet additionally provided, in accordance with a preferred embodiment of the present invention, a method for modifying a property of a brain of a patient, including:

5 selecting a site from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG; and

applying a current to the site capable of inducing a decrease in cerebral blood flow of the patient.

10 There is still additionally provided, in accordance with a preferred embodiment of the present invention, a method for modifying a property of a brain of a patient, including:

selecting a site from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG; and

applying a current to the site capable of inhibiting parasympathetic activity of the SPG.

15 For some applications, the one or more electrodes are adapted for a period of implantation in the patient less than about one week.

There is further provided, in accordance with a preferred embodiment of the present invention, vascular apparatus, including:

20 a detecting element, adapted to be fixed to a blood vessel of a patient and to generate a signal responsive to energy coming from the blood vessel; and

a control unit, adapted to analyze the signal so as to determine an indication of an embolus in the blood vessel.

25 Preferably, the detecting element includes an energy transmitter and an energy receiver. For example, the energy transmitter may include an ultrasound transmitter or a transmitter of electromagnetic energy.

There is yet further provided, in accordance with a preferred embodiment of the present invention, a method for detecting, including:

fixing a detecting element to a blood vessel of a patient;

generate a signal responsive to energy coming from the blood vessel; and

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

analyzing the signal so as to determine an indication of an embolus in the blood vessel.

The present invention will be more fully understood from the following detailed description of the preferred embodiments thereof, taken together with the drawings, in
5 which:

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 is a schematic pictorial view of a fully implantable stimulator for stimulation of the SPG, in accordance with a preferred embodiment of the present invention;

Fig. 2 is a schematic pictorial view of another stimulator for stimulation of the
10 SPG, in accordance with a preferred embodiment of the present invention;

Fig. 3 is a schematic block diagram illustrating circuitry for use with the stimulator shown in Fig. 1, in accordance with a preferred embodiment of the present invention;

Fig. 4 is a schematic block diagram illustrating circuitry for use with the stimulator shown in Fig. 2, in accordance with a preferred embodiment of the present invention;

15 Figs. 5A and 5B are schematic illustrations depicting different modes of operation of stimulators such as those shown in Figs. 1 and 2, in accordance with preferred embodiments of the present invention;

Fig. 6 is a schematic illustration of a mode of operation of the stimulators shown in Figs. 1 and 2, synchronized with a drug delivery system, in accordance with a preferred
20 embodiment of the present invention;

Fig. 7 is a schematic block diagram illustrating circuitry for use with the stimulator shown in Fig. 1, where the stimulator is driven by an external controller and energy source using a modulator and a demodulator, in accordance with a preferred embodiment of the present invention;

25 Fig. 8 depicts sample modulator and demodulator functions for use with the circuitry of Fig. 7, in accordance with a preferred embodiment of the present invention;

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

Figs. 9, 10A, and 10B are schematic diagrams illustrating further circuitry for use with implantable stimulators, in accordance with respective preferred embodiments of the present invention;

5 Figs. 11 and 12 are bar graphs showing experimental data collected in accordance with a preferred embodiment of the present invention; and

Fig. 13 is a schematic illustration of a sensor for application to a blood vessel, in accordance with a preferred embodiment of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

10 Fig. 1 is a schematic pictorial view of a fully-implantable stimulator 4, for stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) 6 or other parasympathetic site of a patient, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. In Fig. 1, a human nasal cavity 2 is shown, and stimulator 4 is implanted adjacent to SPG 6. Branches of parasympathetic neurons coming from SPG 6 extend to the middle cerebral and anterior cerebral arteries (not shown). Preferably, one or more relatively short electrodes 7 extend
15 from stimulator 4 to contact or to be in a vicinity of SPG 6 or of nerves innervating SPG 6 (e.g., postganglionic parasympathetic trunks thereof).

For some applications, stimulator 4 is implanted on top of the bony palate, in the bottom of the nasal cavity. Alternatively or additionally, the stimulator is implanted at the lower side of the bony palate, at the top of the oral cavity. In this instance, one or more
20 flexible electrodes 7 originating in the stimulator are passed through the palatine bone or posterior to the soft palate, so as to be in a position to stimulate the SPG or its parasympathetic tracts. Further alternatively or additionally, the stimulator may be directly attached to the SPG and/or to its postganglionic parasympathetic trunk(s).

For some applications, stimulator 4 is delivered to a desired point within nasal
25 cavity 2 by removably attaching stimulator 4 to the distal end of a rigid or slightly flexible introducer rod (not shown) and inserting the rod into one of the patient's nasal passages until the stimulator is properly positioned. As appropriate, the placement process may be facilitated by fluoroscopy, x-ray guidance, fine endoscopic surgery (FES) techniques or by any other effective guidance method known in the art, or by combinations of the
30 aforementioned. Preferably, the ambient temperature and/or cerebral blood flow is

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

measured concurrently with insertion. The cerebral blood flow may be measured with, for example, a laser Doppler unit positioned at the patient's forehead or transcranial Doppler measurements. Verification of proper implantation of the electrodes onto the appropriate neural structure may be performed by activating the device, and generally simultaneously monitoring cerebral blood flow.

The passage of certain molecules from cerebral blood vessels into the brain is hindered by the BBB. The endothelium of the capillaries, the plasma membrane of the blood vessels, and the foot processes of the astrocytes all impede uptake by the brain of the molecules. The BBB generally allows only small molecules (e.g., hydrophilic molecules of molecular weight less than about 200 Da, and lipophilic molecules of less than about 500 Da) to pass from the circulation into the brain.

In accordance with a preferred embodiment of the present invention, parasympathetic activation induced by current from stimulator 4 overcomes the resistance to trans-*BBB* molecular movement generated by the endothelium of the cerebral capillaries and the plasma membrane. For some applications, therefore, stimulator 4 may be used to transiently remove a substantial obstacle to the passage of drugs from the blood to the brain. For example, the stimulator may cyclically apply current for about two minutes, and subsequently have a rest period of between about 1 and 20 minutes.

It is hypothesized that two neurotransmitters play an important role in this change in properties of the *BBB* -- vasoactive intestinal polypeptide (*VIP*) and nitric oxide (*NO*). (*Acetylcholine* may also be involved.) *VIP* is a short peptide, and *NO* is a gaseous molecule. *VIP* is believed to be a major factor in facilitating plasma protein extravasation (*PPE*), while *NO* is responsible for vasodilation. For some applications, stimulator 4 is adapted to vary parameters of the current applied to the *SPG*, as appropriate, in order to selectively influence the activity of one or both of these neurotransmitters. For example, stimulation of the parasympathetic nerve at different frequencies can induce differential secretion -- low frequencies cause secretion of *NO*, while high frequencies (e.g., above about 10 Hz) cause secretion of peptides (*VIP*).

For other applications, a constant level DC signal, or a slowly varying voltage ramp is applied, in order to block parasympathetic neural activity in affected tissue. Alternatively, similar results can be obtained by stimulating at a rate higher than about 10

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

Hz, because this tends to exhaust neurotransmitters. Thus, stimulator 4 may be configured to induce parasympathetic electrical block, in order to cause vasoconstriction by mimicking the overall effect of chemical block on the SPG. This vasoconstrictive effect may be used, for example, to controllably prevent or reverse the formation of migraine
5 headaches. This technique of electrical treatment of migraines stands in contrast to methods of the prior art, in which pharmacological agents such as lidocaine are used to induce SPG block.

Fig. 2 is a schematic illustration of a stimulator control unit 8 positioned external to a patient's body, in accordance with a preferred embodiment of the present invention.
10 At least one flexible electrode 10 preferably extends from control unit 8, through a nostril 12 of the patient, and to a position within the nasal cavity 14 that is adjacent to SPG 6.

It is to be understood that electrodes 7 (Fig. 1) and 10 may each comprise one or more electrodes, e.g., two electrodes, or an array of microelectrodes. For applications in which stimulator 4 comprises a metal housing that can function as an electrode, then
15 typically one electrode 7 is used, operating in a monopolar mode. Regardless of the total number of electrodes in use, typically only a single or a double electrode extends to SPG 6. Other electrodes 7 or 10 or a metal housing of stimulator 4 are preferably temporarily or permanently implanted in contact with other parts of nasal cavity 2.

Each of electrodes 7 and/or 10 preferably comprises a suitable conductive material,
20 for example, a physiologically-acceptable material such as silver, iridium, platinum, a platinum iridium alloy, titanium, nitinol, or a nickel-chrome alloy. For some applications, one or more of the electrodes have lengths ranging from about 1 to 5 mm, and diameters ranging from about 50 to 100 microns. Each electrode is preferably insulated with a physiologically-acceptable material such as polyethylene, polyurethane, or a co-polymer
25 of either of these. The electrodes are preferably spiral in shape, for better contact, and may have a hook shaped distal end for hooking into or near the SPG. Alternatively or additionally, the electrodes may comprise simple wire electrodes, spring-loaded "crocodile" electrodes, or adhesive probes, as appropriate.

In a preferred embodiment of the invention, each one of electrodes 7 and/or 10
30 comprises a substantially smooth surface, except that the distal end of each such electrode is configured or treated to have a large surface area. For example, the distal tip may be

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

porous platinized. Alternatively or additionally, at least the tip of electrode 7 or 10, and/or a metal housing of stimulator 4 includes a coating comprising an anti-inflammatory drug, such as beclomethasone sodium phosphate or beclomethasone phosphate. Alternatively, such an anti-inflammatory drug is injected or otherwise applied.

5 Fig. 3 is a schematic block diagram illustrating circuitry comprising an implanted unit 20 and an external unit 30, for use with stimulator 4 (Fig. 1), in accordance with a preferred embodiment of the present invention. Implanted unit 20 preferably comprises a feedback block 22 and one or more sensing or signal application electrodes 24. Implanted unit 20 typically also comprises an electromagnetic coupler 26, which receives power
10 and/or sends or receives data signals to or from an electromagnetic coupler 28 in external unit 30.

External unit 30 preferably comprises a microprocessor 32 which receives an external control signal 34 (e.g., from a physician or from the patient), and a feedback signal 36 from feedback block 22. Control signal 34 may include, for example,
15 operational parameters such as a schedule of operation, patient parameters such as the patient's weight, or signal parameters, such as desired frequencies or amplitudes of a signal to be applied to the SPG. If appropriate, control signal 34 can comprise an emergency override signal, entered by the patient or a healthcare provider to terminate stimulation or to modify it in accordance with a predetermined program. Microprocessor
20 32, in turn, preferably processes control signal 34 and feedback signal 36 so as to determine one or more parameters of the electric current to be applied through electrodes 24. Responsive to this determination, microprocessor 32 typically generates an electromagnetic control signal 42 that is conveyed by electromagnetic coupler 28 to electromagnetic coupler 26. Control signal 42 preferably corresponds to a desired current
25 or voltage to be applied by electrodes 24 to SPG 6, and, in a preferred embodiment, inductively drives the electrodes. The configuration of couplers 26 and 28 and/or other circuitry in units 20 or 30 may determine the intensity, frequency, shape, monophasic or biphasic mode, or DC offset of the signal (e.g., a series of pulses) applied to designated tissue.

30 Power for microprocessor 32 is typically supplied by a battery 44 or, optionally, another DC power supply. Grounding is provided by battery 44 or a separate ground 46. If appropriate, microprocessor 32 generates a display signal 38 that drives a display block

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

40 of external unit 30. Typically, but not necessarily, the display is activated to show feedback data generated by feedback block 22, or to provide a user interface for the external unit.

5 Implanted unit 20 is preferably packaged in a case made of titanium, platinum or an epoxy or other suitable biocompatible material. Should the case be made of metal, then the case may serve as a ground electrode and, therefore, stimulation typically is performed in a monopolar mode. Alternatively, should the case be made of biocompatible plastic material, two electrodes 24 are typically driven to apply current to the SPG.

10 For some applications, the waveform applied by one or more of electrodes 24 to designated tissue (e.g., the SPG) comprises a waveform with an exponential decay, a ramp up or down, a square wave, a sinusoid, a saw tooth, a DC component, or any other shape known in the art to be suitable for application to tissue. Alternatively or additionally, the waveform comprises one or more bursts of short shaped or square pulses -- each pulse preferably less than about 1 ms in duration. Generally, appropriate waveforms and parameters thereof are determined during an initial test period of external unit 30 and
15 implanted unit 20. For some applications, the waveform is dynamically updated according to measured physiological parameters, measured during a period in which unit 20 is stimulating the SPG, and/or during a non-activation (i.e., standby) period.

20 In the case of migraine treatment, the waveform may take the form of a slowly varying shape, such as a slow saw tooth, or a constant DC level, intended to block outgoing parasympathetic messaging.

Fig. 4 is a schematic block diagram of circuitry for use, for example, in conjunction with control unit 8 (Fig. 2), in accordance with a preferred embodiment of the present invention. An external unit 50 comprises a microprocessor 52 supplied by a
25 battery 54 or another DC power source. Grounding may be provided by battery 54 or by a separate ground 56. Microprocessor 52 preferably receives control and feedback signals 58 and 68 (analogous to signal 34 and 36 described hereinabove), and generates responsive thereto a stimulation signal 64 conveyed by one or more electrodes 66 to the SPG or other tissue. Typically, but not necessarily, feedback signal 68 comprises
30 electrical feedback measured by one or more of electrodes 66 and/or feedback from other sensors on or in the patient's brain or elsewhere coupled to the patient's body. If

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

appropriate, microprocessor 52 generates a display signal 60 which drives a display block 62 to output relevant data to the patient or the patient's physician. Typically, some or all of electrodes 66 are temporarily implanted in the patient (e.g., following a stroke), and are directly driven by wires connecting the external unit to the implanted unit.

5 Fig. 5A is a graph schematically illustrating a mode of operation of one or more of the devices shown in Figs. 1-4, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. Preferably, the effect of the applied stimulation is monitored by means of a temperature transducer at the SPG or elsewhere in the head, e.g., in the nasal cavity. As shown in Fig. 5A for a step (ON/OFF) mode of stimulation, stimulation of the SPG or
10 related tissue is initiated at a time T1, and this is reflected by a measurable rise in temperature (due to increased blood flow). Once the temperature rises to a predetermined or dynamically-varying threshold (e.g., 37 °C), stimulation is terminated (time T2), responsive to which the temperature falls. As appropriate, when the temperature drops to a designated or dynamically-determined point, the stimulation is reinitiated (time T3).
15 Preferably, suitable temperatures or other physiological parameters are determined for each patient so as to provide the optimal treatment. If appropriate, control instructions may also be received from the patient, e.g., to initiate stimulation upon the onset of a migraine headache.

20 Fig. 5B is a graph schematically illustrating a mode of operation of one or more of the devices shown in Figs. 1-4, in accordance with another preferred embodiment of the present invention. In this embodiment, the amplitude of the waveform applied to the SPG is varied among a continuous set of values (S1), or a discrete set of values (S2), responsive to the measured temperature, in order to achieve the desired performance. It will be appreciated that other feedback parameters measured in the head (e.g., intracranial
25 pressure and/or cerebral blood flow), as well as measured systemic parameters (e.g., heart rate) and subjective patient inputs (e.g., migraine pain = 3/5) may be used in conjunction with or separately from temperature measurements, in order to achieve generally optimal performance of the implanted apparatus.

30 Fig. 6 is a graph schematically illustrating a mode of operation of one or more of the devices shown in Figs. 1-4, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. In this embodiment, a drug is administered to the patient at a constant rate, e.g., intravenously, prior to the initiation of stimulation of the SPG at time T1.

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

Advantageously, this prior generation of heightened concentrations of the drug in the blood tends to provide relatively rapid transfer of the drug across the BBB and into the brain, without unnecessarily prolonging the enhanced permeability of the BBB while waiting for the blood concentration of the drug to reach an appropriate level.

5 Alternatively, for some applications it is desirable to give a single injection of a bolus of the drug shortly before or after initiation of stimulation of the SPG. Typically, combined administration and stimulation schedules are determined by the patient's physician based on the biochemical properties of each drug targeted at the brain.

10 Fig. 7 is a schematic block diagram showing circuitry for parasympathetic stimulation, which is particularly useful in combination with the embodiment shown in Fig. 1, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. An external unit 80 preferably comprises a microprocessor 82 that is powered by a battery 84 and/or an AC power source. Microprocessor 82 is grounded through battery 84 or through an optional ground 86.

15 In a typical mode of operation, an external control signal 88 is input to microprocessor 82, along with a feedback signal 108 from one or more biosensors 106, which are typically disposed in a vicinity of an implanted unit 100 or elsewhere on or in the patient's body. Responsive to signals 88 and 108, microprocessor 82 preferably generates a display signal 89 which drives a display 90, as described hereinabove. In
20 addition, microprocessor 82 preferably processes external control signal 88 and feedback signal 108, to determine parameters of an output signal 92, which is modulated by a modulator 94. The output therefrom preferably drives a current through an electromagnetic coupler 96, which inductively drives an electromagnetic coupler 98 of implanted unit 100. A demodulator 102, coupled to electromagnetic coupler 98, in turn,
25 generates a signal 103 which drives at least one electrode 104 to apply current to the SPG or to other tissue, as appropriate.

Preferably, biosensor 106 comprises implantable or external medical apparatus including, for example, one or more of the following:

- a blood flow sensor,
- 30 • a temperature sensor,
- a chemical sensor,

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

- an ultrasound sensor,
- transcranial Doppler (TCD) apparatus,
- laser-Doppler apparatus,
- a systemic or intracranial blood pressure sensor (e.g., comprising a piezoelectric crystal fixed to a major cerebral blood vessel, capable of detecting a sudden blood pressure increase indicative of a clot),
- a kinetics sensor, comprising, for example, an acceleration, velocity, or level sensor (e.g., a mercury switch), for indicating body dispositions such as a sudden change in body attitude (as in collapsing),
- an electroencephalographic (EEG) sensor comprising EEG electrodes attached to, or implanted in, the patient's head, for indicating changes in neurological patterns, such as symptoms of stroke or migraine,
- a blood vessel clot detector (e.g., as described hereinbelow with reference to Fig. 13), or
- other monitors of physiological quantities suitable for carrying out the objects of this or other embodiments of the present invention.

Fig. 8 is a schematic illustration showing operational modes of modulator 94 and/or demodulator 102, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. The amplitude and frequency of signal 92 in Fig. 7 can have certain values, as represented in the left graph; however, the amplitude and frequency are modulated so that signal 103 has different characteristics.

Fig. 9 is a schematic illustration of further apparatus for stimulation of the SPG, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. In this embodiment, substantially all of the processing and signal generation is performed by circuitry in an implanted unit 110 in the patient, and, preferably, communication with a controller 122 in an external unit 111 is performed only intermittently. The implanted unit 110 preferably comprises a microprocessor 112 coupled to a battery 114. Microprocessor 112 generates a signal 116 that travels along at least one electrode 118 to stimulate the SPG. A feedback signal 120 from a biosensor (not shown) and/or from electrode 118 is received by microprocessor 112, which is adapted to modify stimulation parameters responsive

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

thereto. Preferably, microprocessor 112 and controller 122 are operative to communicate via electromagnetic couplers 126 and 124, in order to exchange data or to change parameters. Further preferably, battery 114 is inductively rechargeable by electromagnetic coupling.

5 Fig. 10A is a schematic illustration of a stimulator 150, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. Preferably, substantially all of the electronic components (including an electronic circuit 158 having a rechargeable energy source) are encapsulated in a biocompatible metal case 154. An inductive coil 156 and at least one electrode 162 are preferably coupled to circuit 158 by means of a feed-through
10 coupling 160. The inductive coil is preferably isolated by an epoxy coating 152, which allows for higher efficiency of the electromagnetic coupling.

Fig. 10B is a schematic illustration of another configuration of an implantable stimulator, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. Preferably, substantially all of the electronic components (including an inductive coil 176
15 and an electronic circuit 178 having a rechargeable energy source) are encapsulated in a biocompatible metal case 174. One or more feed-throughs are preferably provided to enable coupling between at least one electrode 182 and the electronic circuit, as well as between inductive coil 176 and another inductive coil (not shown) in communication therewith.

20 With reference to Figs. 10A and 10B, the energy source for electronic circuits 158 and 178 may comprise, for example, a primary battery, a rechargeable battery, or a super capacitor. For applications in which a rechargeable battery or a super capacitor is used, any kind of energizing means may be used to charge the energy source, such as (but not limited to) standard means for inductive charging or a miniature electromechanical energy
25 converter that converts the kinetics of the patient movement into electrical charge. Alternatively, an external light source (e.g., a simple LED, a laser diode, or any other light source) may be directed at a photovoltaic cell in the electronic circuit. Further alternatively, ultrasound energy is directed onto the implanted unit, and transduced to drive battery charging means.

30 Figs. 11 and 12 are bar graphs showing experimental results obtained during rat experiments performed in accordance with a preferred embodiment of the present

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

invention. A common technique in monitoring bio-distribution of materials in a system includes monitoring the presence and level of radio-labeled tracers. These tracers are unstable isotopes of common elements (e.g., Tc, In, Cr, Ga, and Gd), conjugated to target materials. The chemical properties of the tracer are used as a predictor for the behavior of other materials with similar physiochemical properties, and are selected based on the particular biological mechanisms that are being evaluated. Typically, a patient or experimental animal is placed on a Gamma camera, or target tissue samples can be harvested and placed separately into a well counter. For the purpose of the present set of experiments which were performed, the well counter method was chosen due to its higher sensitivity and spatial resolution. A series of experiments using ⁹⁹Tc-DTPA (DTPA molecule conjugated to a 99-Technetium isotope) were performed. The molecular weight of ⁹⁹Tc-DTPA is 458 Da, its lipophilicity is negative, and its electric charge is +1. These parameters are quite similar with pharmacological agents used in standard chemotherapy, such as tamoxifen, etoposide and irinotecan.

Figs. 11 and 12 show results obtained using ⁹⁹Tc-DTPA penetration assays using ordinary brain sampling techniques (Fig. 11) and peeled brain techniques (Fig. 12). The x-axis of each graph represents different experimental runs, and the y-axis of each graph is defined as: [(hemisphere radioactivity) / (hemisphere weight)] / [(total injected radioactivity) / (total animal weight)]. The results obtained demonstrate an average 2.5-fold increase in the penetration of ⁹⁹Tc-DTPA to the rat brain. It is noted that these results were obtained by unilateral stimulation of the SPG. The inventors believe that bilateral SPG stimulation will approximately double drug penetration, relative to unilateral SPG stimulation.

In both Fig. 11 and Fig. 12, some animals were designated as control animals, and other animals were designated as test animals. In each group, the left and right hemispheres were tested separately, and the height of each bar represents, for a given animal and a given hemisphere, the normalized level of radioactivity as defined above. Thus, Fig. 11 shows results from a total of four test hemispheres and four control hemispheres. Fig. 12 shows results from six test hemispheres and fourteen control hemispheres. The juxtaposition of control and test bars in the bar graphs is not meant to imply pairing of control and test hemispheres.

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

Fig. 13 is a schematic illustration of acoustic or optical clot detection apparatus 202, for use, for example, in providing feedback to any of the microprocessors or other circuitry described hereinabove, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. The detection is preferably performed by coupling to a major blood vessel 200 (e.g., the internal carotid artery or aorta) a detecting element comprising an acoustic or optical transmitter/receiver 206, and an optional reflecting surface 204. Natural physiological liquids may serve as a mediating fluid between the device and the vessel. Preferably, the transmitter/receiver generates an ultrasound signal or electromagnetic signal which is reflected and returned, and a processor evaluates changes in the returned signal to detect indications of a newly-present clot. Alternatively, a transmitter is placed on side of the vessel and a receiver is placed on the other side of the vessel. In either case, for some applications, more than one such apparatus 202 are placed on the vessel, in order to improve the probability of successful clot detection for possible estimation of the clot's direction of motion within the vessel, and to lower the false alarm (i.e. false detection) rate.

Embodiments of the present invention have many medical applications. For example, chemotherapeutic drugs need to pass into cerebral tissue in order to treat brain tumors. Most of the chemotherapeutic drugs have molecular weights of 200-1200 Da, and thus their transport through the blood-brain barrier (BBB) is highly restricted. To overcome the impedance of the BBB, an intracarotid infusion of high osmotic load has been used in the prior art in order to open the tight junctions of the BBB for a very short period (e.g., 25 minutes), during which the medications are given. This procedure is not simple -- it is invasive, requires general anesthesia, requires subsequent intensive care, and is in any case relatively expensive. For these reasons, such intracarotid infusions are used only in very few healthcare facilities, even though some reports claim a substantial improvement in life expectancy in patients receiving chemotherapy in this manner.

Preferably, embodiments of the present invention which facilitate increased trans-BBB drug delivery, and therefore more efficient chemotherapy, also enable a reduction or elimination of the need for radiotherapy. It is noted that such irradiation of the brain is indicated in the literature to be a significant cause of long-term cognitive and other deficits.

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

The better delivery of drugs, as provided in accordance with a preferred embodiment of the present invention, is also a factor in the treatment of other disorders, such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and other neurological diseases. For some applications, the trans-BBB delivery of various growth factors is facilitated using the techniques described herein. Growth factors are typically large molecules that stimulate the growth of neurons, and may be used to treat degenerative disorders, such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and Motor Neuron Diseases (e.g., Lou Gehrig's disease).

Another preferred application of the present invention includes facilitating drug delivery across the BBB in order to treat inflammation in the brain, e.g., for cases of infectious diseases of the brain in immunocompromised patients. Similarly, medications to treat AIDS may be more effectively administered to sites in the brain through the BBB, when appropriate, through the use of methods and apparatus described herein. A further application of some embodiments of the present invention includes the delivery through the BBB of viruses that are agents of gene therapy (e.g., for treating Parkinson's disease). Similarly, methods and apparatus described herein may be used for metabolic disorders of the brain, such as GM2 gangliosidosis.

Another aspect of some preferred embodiments of the invention relates to the modulation of cerebral blood flow. Roughly 750,000 Americans suffer strokes each year. Stroke is the United States' third leading cause of death, killing about 160,000 Americans every year. More than 3 million people in the United States have survived strokes, of whom more than 2 million suffer crippling paralysis, speech loss and lapses of memory. About 85% of strokes are ischemic, i.e., a blood vessel is occluded and its territory is deprived of oxygen supply. A cerebral region that is totally deprived of blood supply is surrounded by a second region of partial lack of supply, whose vitality is at risk. This second region is one of the main targets of some embodiments of the invention -- stimulation of the SPG will dilate its vessels and significantly improve that region's likelihood of survival. If the intervention is given early enough in the event (e.g., a few hours post-stroke), it might help also the core region of the stroke, as the thrombus is not yet organized, and dilation of the vessels may reintroduce blood supply to the tissue. Alternatively, SPG stimulation may allow the clot to move from a big vessel to a small vessel, and thus deprive blood supply only from a much smaller volume of the brain

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

(which would, in any case, have probably been deprived of blood supply had the clot remained in place).

Population-based studies have shown that about 5% of men and 16% of women suffer migraine attacks. Over 80% of these people suffer some degree of headache-related disability. Parasympathetic block (in contrast to stimulation) is known to cause vasoconstriction. An embodiment of the present invention uses electrical means to induce the vasoconstrictive effect and treat migraine. For example, it may use techniques to block nerve messaging, such as applying a slowly-varying voltage, or in some cases, a constant level DC voltage.

Alzheimer's disease is becoming a major source of disability and financial load with the increase in life expectancy. In recent years, vascular factors have been considered prominent in the pathophysiology of the disease. Current therapy is generally concentrated along one line -- cholinomimetic medications, which can, at most, slow down the deterioration of cognitive function in patients. SPG stimulation, as provided in accordance with a preferred embodiment of the present invention, is believed to increase blood flow and oxygen supply to the brain, and therefore help these patients. For this use, permanent stimulators may be implanted in the nasal cavity, for long-term intermittent stimulation.

It will be appreciated by persons skilled in the art that the present invention is not limited to what has been particularly shown and described hereinabove. Rather, the scope of the present invention includes both combinations and subcombinations of the various features described hereinabove, as well as variations and modifications thereof that are not in the prior art, which would occur to persons skilled in the art upon reading the foregoing description. For example, elements which are shown in a figure to be housed within one integral unit may, for some applications, be disposed in a plurality of distinct units. Similarly, apparatus for communication and power transmission which are shown to be coupled in a wireless fashion may be, alternatively, coupled in a wired fashion, and apparatus for communication and power transmission which are shown to be coupled in a wired fashion may be, alternatively, coupled in a wireless fashion.

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

CLAIMS

1. Apparatus for modifying a property of a brain of a patient, comprising:
one or more electrodes, adapted to be applied to a site selected from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract
5 originating in or leading to the SPG; and
a control unit, adapted to drive the one or more electrodes to apply a current to the site capable of inducing an increase in permeability of a blood-brain barrier (BBB) of the patient.
2. Apparatus for modifying a property of a brain of a patient, comprising:
10 one or more electrodes, adapted to be applied to a site selected from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG; and
a control unit, adapted to drive the one or more electrodes to apply a current to the site capable of inducing an increase in cerebral blood flow of the patient.
- 15 3. Apparatus for modifying a property of a brain of a patient, comprising:
one or more electrodes, adapted to be applied to a site selected from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG; and
a control unit, adapted to drive the one or more electrodes to apply a current to the
20 site capable of inducing a decrease in cerebral blood flow of the patient.
4. Apparatus for modifying a property of a brain of a patient, comprising:
one or more electrodes, adapted to be applied to a site selected from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG; and
25 a control unit, adapted to drive the one or more electrodes to apply a current to the site capable of inhibiting parasympathetic activity of the SPG.
5. Apparatus according to any one of claims 1-4, wherein the one or more electrodes are adapted for a period of implantation in the patient greater than about one month.

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

6. Apparatus according to any one of claims 1-4, and comprising a wire, adapted to connect the control unit to the one or more electrodes, wherein the control unit is adapted to drive the one or more electrodes from a position external to the patient.
7. Apparatus according to any one of claims 1-4, wherein the control unit is adapted to drive the one or more electrodes by wireless communication from a position external to the patient.
8. Apparatus according to claim 7, and comprising an electromagnetic coupling, adapted to couple the control unit and the one or more electrodes.
9. Apparatus according to claim 7, wherein the control unit is adapted to be in electro-optical communication with the one or more electrodes.
10. Apparatus according to claim 7, wherein the control unit is adapted to be in electro-acoustic communication with the one or more electrodes.
11. Apparatus according to any one of claims 1-4, wherein the control unit is adapted to be implanted in a nasal cavity of the patient.
12. Apparatus according to any one of claims 1-4, wherein the one or more electrodes are adapted to be implanted in a nasal cavity of the patient.
13. Apparatus according to any one of claims 1-4, wherein at least one of the one or more electrodes comprises a flexible electrode, adapted for insertion through a nostril of the patient and to extend therefrom to the site.
14. Apparatus according to any one of claims 1-4, and comprising at least one biosensor, adapted to measure a physiological parameter of the patient and to generate a signal responsive thereto, wherein the control unit is adapted to modify a parameter of the applied current responsive to the signal.
15. Apparatus according to claim 14, wherein the biosensor comprises a blood flow sensor.
16. Apparatus according to claim 14, wherein the biosensor comprises a temperature sensor.
17. Apparatus according to claim 14, wherein the biosensor comprises a chemical sensor.

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

18. Apparatus according to claim 14, wherein the biosensor comprises an ultrasound sensor.
19. Apparatus according to claim 14, wherein the biosensor comprises transcranial Doppler (TCD) apparatus.
- 5 20. Apparatus according to claim 14, wherein the biosensor comprises laser-Doppler apparatus.
21. Apparatus according to claim 14, wherein the biosensor comprises a systemic blood pressure sensor.
22. Apparatus according to claim 14, wherein the biosensor comprises an intracranial
10 blood pressure sensor.
23. Apparatus according to claim 22, wherein the intracranial blood pressure sensor comprises a detecting element adapted to be fixed to a cerebral blood vessel, and wherein the control unit is adapted to analyze the signal to detect an indication of a change in blood pressure indicative of a clot.
- 15 24. Apparatus according to claim 14, wherein the biosensor comprises a kinetics sensor.
25. Apparatus according to claim 24, wherein the control unit is adapted to analyze the signal to detect an indication of a change in body disposition of the patient.
26. Apparatus according to claim 14, wherein the biosensor comprises an
20 electroencephalographic (EEG) sensor.
27. Apparatus according to claim 14, wherein the biosensor comprises a blood vessel clot detector.
28. Apparatus according to claim 1, wherein the control unit is adapted to configure
25 the current so as to facilitate uptake of a drug through the BBB when the permeability of the BBB is increased.
29. Apparatus according to claim 2, wherein the control unit is adapted to configure the current so as to increase a diameter of a blood vessel and allow an embolus that is located at a site in the blood vessel to move from the site in the blood vessel.
30. Apparatus according to claim 2, wherein the control unit is adapted to drive the
30 one or more electrodes to apply the current responsive to an indication of stroke.

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

31. Apparatus according to claim 4, wherein the control unit is adapted to drive the one or more electrodes to apply the current responsive to an indication of migraine of the patient.
32. A method for modifying a property of a brain of a patient, comprising:
5 selecting a site from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG; and
applying a current to the site capable of inducing an increase in permeability of a blood-brain barrier (BBB) of the patient.
33. A method for modifying a property of a brain of a patient, comprising:
10 selecting a site from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG; and
applying a current to the site capable of inducing an increase in cerebral blood flow of the patient.
34. A method for modifying a property of a brain of a patient, comprising:
15 selecting a site from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG; and
applying a current to the site capable of inducing a decrease in cerebral blood flow of the patient.
35. A method for modifying a property of a brain of a patient, comprising:
20 selecting a site from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG; and
applying a current to the site capable of inhibiting parasympathetic activity of the SPG.
36. A method according to any one of claims 32-35, wherein selecting the site
25 comprises implanting an electrode at the site, designated to remain in the patient for a period greater than about one month.
37. A method according to any one of claims 32-35, wherein selecting the site
30 comprises placing an electrode at the site, and wherein applying the current comprises communicating with the electrode by wired communication from a position external to the patient.

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

38. A method according to any one of claims 32-35, wherein selecting the site comprises placing an electrode at the site, and wherein applying the current comprises communicating with the electrode by wireless communication from a position external to the patient.
- 5 39. A method according to claim 38, wherein communicating comprises communicating via electromagnetic coupling.
40. A method according to claim 38, wherein communicating comprises communicating via electro-optical coupling.
41. A method according to claim 38, wherein communicating comprises
10 communicating via electro-acoustic coupling.
42. A method according to any one of claims 32-35, wherein applying the current comprises implanting a control unit in a nasal cavity of the patient.
43. A method according to any one of claims 32-35, wherein applying the current comprises implanting one or more electrodes in a nasal cavity of the patient.
- 15 44. A method according to claim 43, wherein implanting comprises inserting a flexible electrode through a nostril of the patient.
45. A method according to any one of claims 32-35, and comprising sensing a physiological parameter of the patient and generating a signal responsive thereto, wherein applying the current comprises modifying a parameter of the applied current responsive to
20 the signal.
46. A method according to claim 45, wherein sensing comprises sensing blood flow of the patient.
47. A method according to claim 45, wherein sensing comprises sensing a temperature of the patient.
- 25 48. A method according to claim 45, wherein sensing comprises sensing presence of a chemical.
49. A method according to claim 45, wherein sensing comprises detecting ultrasonic energy.
50. A method according to claim 45, wherein sensing comprises performing a
30 transcranial Doppler (TCD) technique.

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

51. A method according to claim 45, wherein sensing comprises performing a laser-Doppler technique.
52. A method according to claim 45, wherein sensing comprises sensing systemic blood pressure of the patient.
- 5 53. A method according to claim 45, wherein sensing comprises sensing intracranial blood pressure of the patient.
54. A method according to claim 53, wherein sensing intracranial blood pressure fixing to a cerebral blood vessel a detecting element capable of generating the signal, and analyzing the signal to detect an indication of a change in blood pressure indicative of a
10 clot.
55. A method according to claim 45, wherein sensing comprises sensing a kinetic disposition of the patient.
56. A method according to claim 55, wherein sensing the kinetic disposition comprises detecting an indication of a change in body disposition of the patient.
- 15 57. A method according to claim 45, wherein sensing comprises sensing electroencephalographic (EEG) data.
58. A method according to claim 45, wherein sensing comprises detecting presence of an embolus in a blood vessel of the patient.
59. A method according to claim 32, wherein applying the current comprises
20 configuring the current so as to facilitate uptake of a drug through the BBB when the permeability of the BBB is increased.
60. A method according to claim 33, wherein applying the current comprises configuring the current so as to increase a diameter of a blood vessel and allow an embolus that is located at a site in the blood vessel to move from the site in the blood
25 vessel.
61. A method according to claim 33, wherein applying the current comprises applying the current responsive to an indication of stroke.
62. A method according to claim 35, wherein applying the current comprises applying the current responsive to an indication of migraine of the patient.

WO 01/85094

PCT/IL01/00402

63. A method according to any one of claims 32-35, wherein selecting the site comprises implanting an electrode at the site, designated to remain in the patient for a period less than about one week.
64. Apparatus according to any one of claims 1-4, wherein the one or more electrodes
5 are adapted for a period of implantation in the patient less than about one week.
65. Vascular apparatus, comprising:
a detecting element, adapted to be fixed to a blood vessel of a patient and to generate a signal responsive to energy coming from the blood vessel; and
a control unit, adapted to analyze the signal so as to determine an indication of an
10 embolus in the blood vessel.
66. Apparatus according to claim 65, wherein the detecting element comprises an energy transmitter and an energy receiver.
67. Apparatus according to claim 66, wherein the energy transmitter comprises an ultrasound transmitter.
- 15 68. Apparatus according to claim 66, wherein the energy transmitter comprises a transmitter of electromagnetic energy.
69. A method for detecting, comprising:
fixing a detecting element to a blood vessel of a patient;
generate a signal responsive to energy coming from the blood vessel; and
20 analyzing the signal so as to determine an indication of an embolus in the blood vessel.
70. A method according to claim 69, wherein generating the signal comprises transmitting energy at the blood vessel.
71. A method according to claim 70, wherein generating the signal comprises
25 transmitting ultrasound energy at the blood vessel.
72. A method according to claim 70, wherein generating the signal comprises transmitting electromagnetic energy at the blood vessel.

1/8

FIG. 1

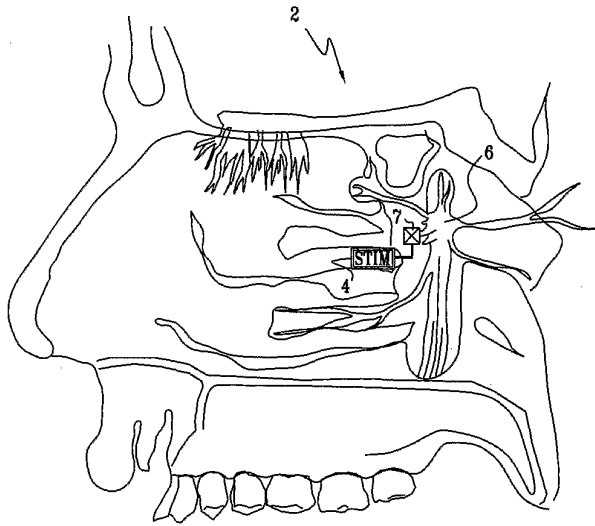


FIG. 2

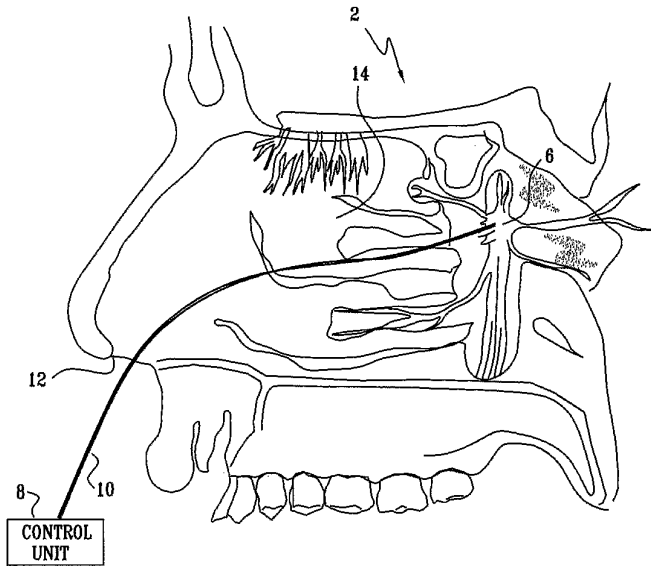


FIG. 3

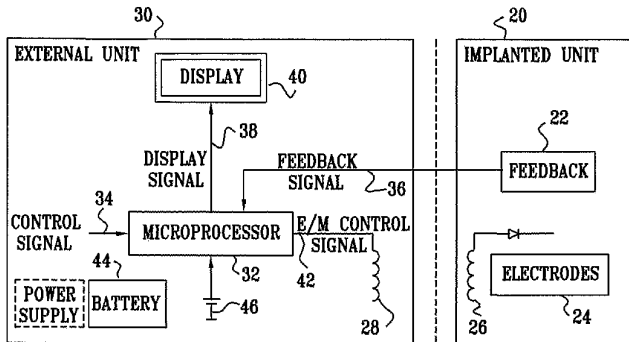
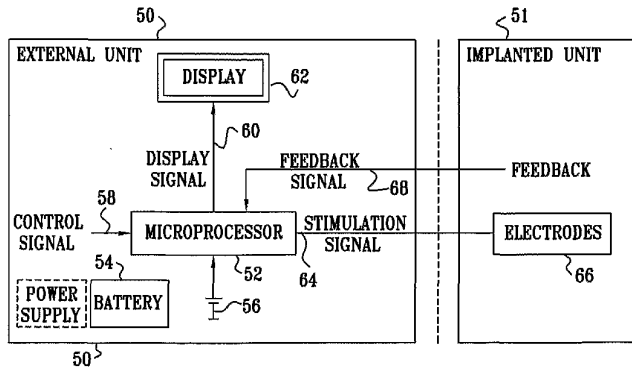


FIG. 4



WO 01/85094

PCT/IL01/00402

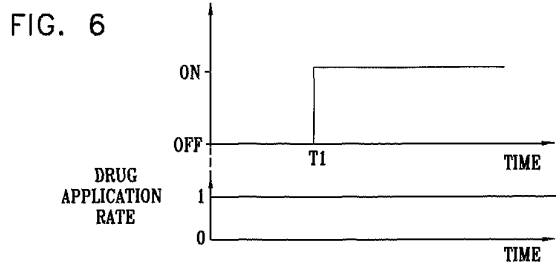
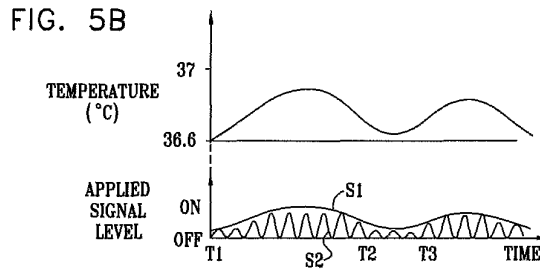
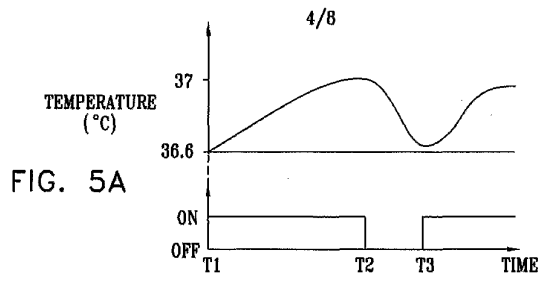


FIG. 7

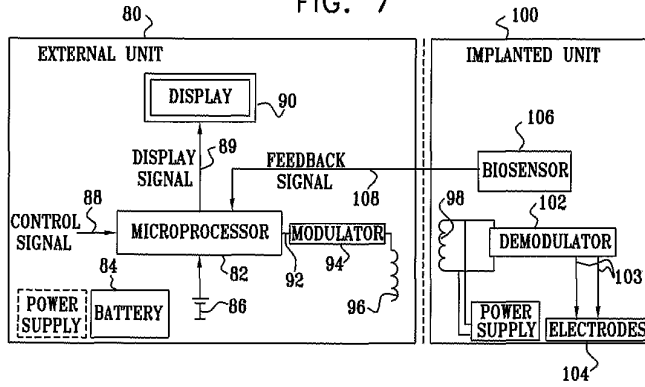
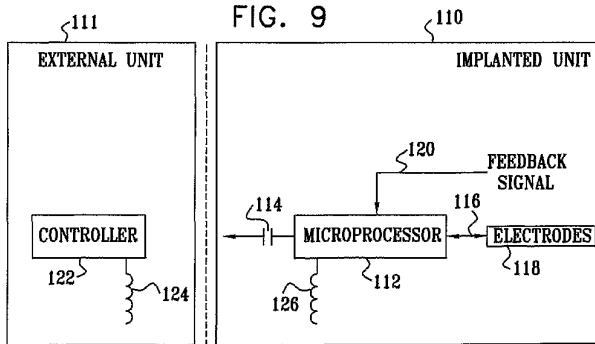


FIG. 8



FIG. 9



WO 01/85094

PCT/IL01/00402

6/8

FIG. 10A

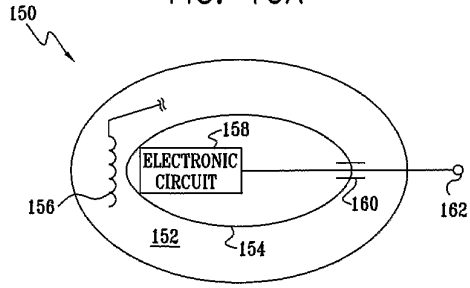
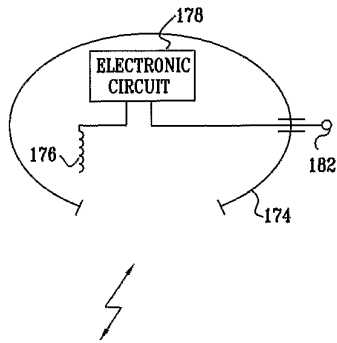
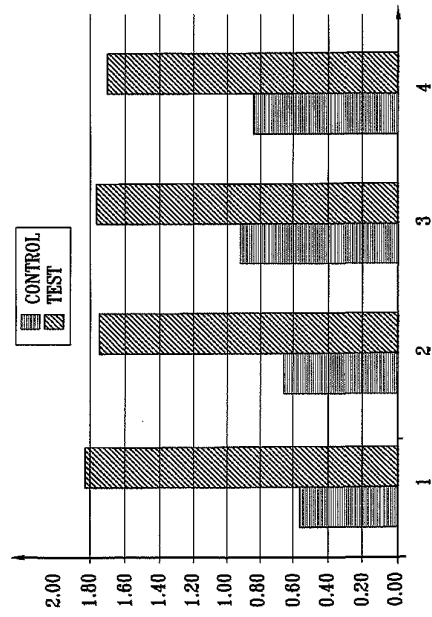


FIG. 10B



7/8

FIG. 11



8/8

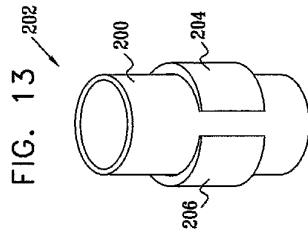
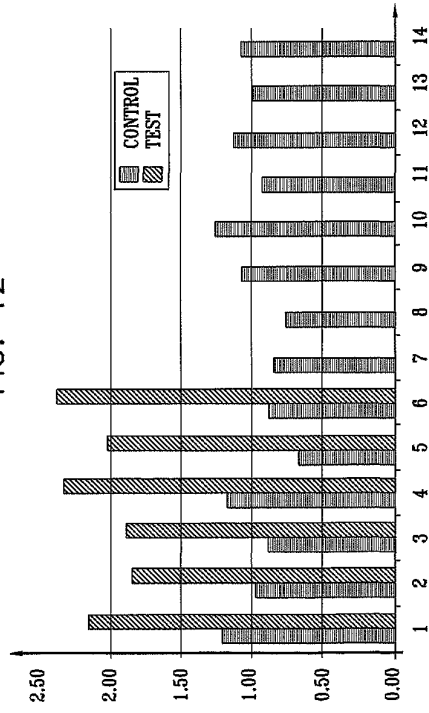


FIG. 12



【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 November 2001 (15.11.2001)

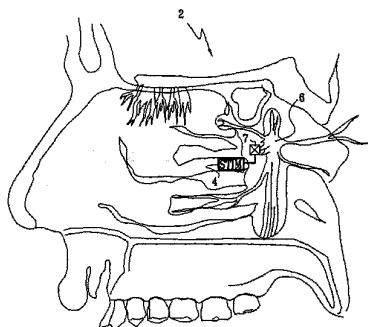
PCT

(10) International Publication Number
WO 01/85094 A3

- (51) International Patent Classification: A61B 10/00
- (21) International Application Number: PCT/IL01/00402
- (22) International Filing Date: 7 May 2001 (07.05.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/203,172 8 May 2000 (08.05.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): BRAINS-GATE LTD. [IL/IL]; Hanotea Street 10, 73160 Moshav Mazor (IL).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): SHALEV, Alon [IL/IL]; Moshe Shapira Street 2, 43729 Raanana (IL). GROSS, Yossi [IL/IL]; Hanotea Street 10, 73160 Moshav Mazor (IL).
- (74) Agents: SANFORD T. COLB & CO. et al.; P.O. Box 2273, 76122 Rehovot (IL).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 28 March 2002

[Continued on next page]

(54) Title: METHOD AND APPARATUS FOR STIMULATING THE SPHENOPALATINE GANGLION TO MODIFY PROPERTIES OF THE BBB AND CEREBRAL BLOOD FLOW



(57) Abstract: Apparatus for modifying a property of a brain of a patient is provided, including one or more electrodes (7), adapted to be applied to a site selected from a group of sites consisting of: a sphenopalatine ganglion (SPG) (6) of the patient and a neural tract originating in or leading to the SPG. A control unit (8) is adapted to drive the one or more electrodes to apply a current to the site capable of inducing (a) an increase in permeability of a blood-brain barrier (BBB) of the patient, (b) a change in cerebral blood flow of the patient, and/or (c) an inhibition of parasympathetic activity of the SPG.



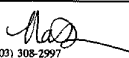
WO 01/85094 A3

WO 01/85094 A3



For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL01/00402
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61B 10/00 US CL : 607/2 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) U.S. : 607/1, 2; 604/54; 424/434 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) NONE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4,886,493 A (YEE) 12 December 1989, see abstract.	1-64
A	US 5,855,907 A (PEYMAN) 05 January 1999, see abstract.	1-64
X	US 4,152,928 A (ROBERTS) 08 May 1979, see entire document.	65-72
X	US 4,319,580 A (COLLEY et al.) 16 March 1982, see entire document.	65-72
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier application or patent published on or after the international filing date *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 *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underscore the principle or theory underlying the invention *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 *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 December 2001 (12.12.2001)		Date of mailing of the international search report 09 JAN 2002
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box 877 Washington, D.C. 20531 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Scott Getzow  Telephone No. (703) 308-2997

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 B 5/0476	A 6 1 B 5/02	3 4 0 Z
A 6 1 B 8/06	A 6 1 B 5/04	3 2 0 A
A 6 1 N 1/36	A 6 1 B 5/02	3 3 7 L

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 グロス、ヨシ

イスラエル モシャブ マゾール 73160、 ハノテア ストリート 10

Fターム(参考) 4C017 AA08 AB10
 4C027 AA03
 4C053 CC10
 4C301 DD01 DD02
 4C601 DD03 DE01

专利名称(译)	用于改善血脑屏障和脑血液性质的三倍前牙状牙龈强度的方法和装置		
公开(公告)号	JP2004508847A	公开(公告)日	2004-03-25
申请号	JP2001581749	申请日	2001-05-07
[标]申请(专利权)人(译)	布雷恩斯盖特有限公司		
申请(专利权)人(译)	脑扫描门有限公司		
[标]发明人	シャレブアロン グロスヨシ		
发明人	シャレブ、アロン グロス、ヨシ		
IPC分类号	A61B5/01 A61B5/022 A61B5/026 A61B5/0295 A61B5/0476 A61B8/06 A61N1/05 A61N1/32 A61N1/36 A61P9/10 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/026 A61B5/4076 A61N1/0546 A61N1/326 A61N1/36082 A61P9/10		
FI分类号	A61N1/05 A61B5/00.101.H A61B8/06 A61N1/36 A61B5/02.340.C A61B5/02.340.Z A61B5/04.320.A A61B5/02.337.L		
F-TERM分类号	4C017/AA08 4C017/AB10 4C027/AA03 4C053/CC10 4C301/DD01 4C301/DD02 4C601/DD03 4C601/DE01		
优先权	60/203172 2000-05-08 US		
其他公开文献	JP4311904B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提供了一种用于改变患者大脑特性的装置，包括一个或多个电极（7），适于应用于选自下组的部位：蝶腭神经节（SPG）（6）患者和源自或导致SPG的神经束。控制单元（8）适于驱动一个或多个电极以将电流施加到能够诱导（a）患者的血脑屏障（BBB）的渗透性增加的部位，（b）改变在患者的脑血流中，和/或（c）抑制SPG的副交感神经活动。

