

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
4. Februar 2016 (04.02.2016)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2016/015802 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61N 1/36 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2015/001279

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Juni 2015 (25.06.2015)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2014 010 882.1 27. Juli 2014 (27.07.2014) DE

(71) Anmelder: CERBOMED GMBH [DE/DE]; Henkestrasse
91, 91052 Erlangen (DE).

(72) Erfinder: ZSCHAECK, Thomas; Obere Dorfstrasse 5b,
90427 Nürnberg (DE). FRENKEL, Wolf Gerhard;
Schnurrenbühl 23, 72514 Inzigkofen-Engelswies (DE).
HYCA, Martin; Burgbergstrasse 94d, 91054 Erlangen
(DE). HARTLEP, Andreas; Albrecht-Duerer-Ring 13,
83607 Holzkirchen (DE).

(74) Anwalt: GOSDIN, Michael; Adam-Stegerwald-Strasse 6,
97422 Schweinfurt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

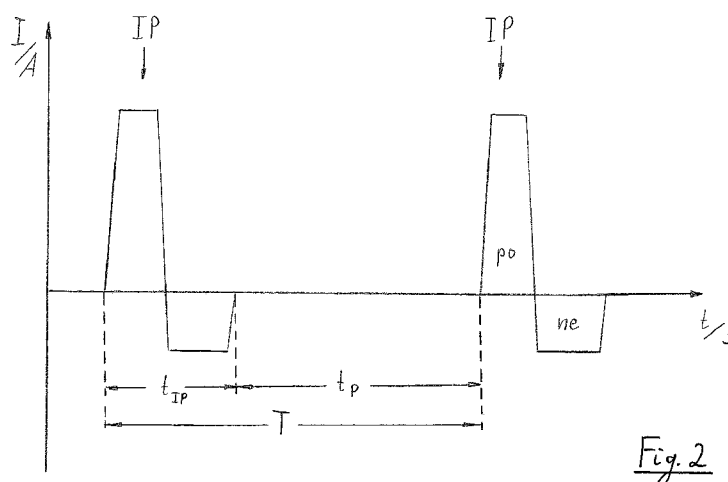
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG,
KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: DEVICE FOR APPLYING A TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL STIMULATION SIGNAL

(54) Bezeichnung : VORRICHTUNG ZUR AUFBRINGUNG EINES TRANSKUTANEN ELEKTRISCHEN
STIMULATIONSREIZES



(57) Abstract: The invention relates to a device for applying a transcutaneous electric stimulation signal to the surface of a section of the human ear which has a number of electrodes, wherein the device comprises a control unit which is designed to introduce a stimulation current (I) flowing via the electrodes according to a predetermined progression of the stimulation current (I) over time (t). In order to enable effective treatment of certain disease patterns via transcutaneous vagus nerve stimulation, the invention provides that the stimulation device generates currents with periodically repeating current intensity (I), wherein the frequency ($f = 1/T$) of the repeating currents lies between 0.5 Hz and 2 Hz.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2016/015802 A1



Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Aufbringung eines transkutanen elektrischen Stimulationsreizes auf die Oberfläche eines Abschnittes des menschlichen Ohrs, die eine Anzahl Elektroden aufweist, wobei die Vorrichtung eine Steuerungseinrichtung umfasst, die zur Einleitung eines über die Elektroden fließenden Stimulationsstroms (I) gemäß einem vorgegebenen Verlauf des Stimulationsstroms (I) über der Zeit (t) ausgebildet ist. Um eine effektive Behandlung bestimmter Krankheitsbilder per transkutaner Vagusnervstimulation zu ermöglichen, sieht die Erfindung vor, dass die Stimulationseinrichtung in der Stromstärke (I) periodisch wiederkehrende Ströme erzeugt, wobei die Frequenz ($f = 1/T$) der wiederkehrenden Ströme zwischen 0,5 Hz und 2 Hz liegt.

5 **Vorrichtung zur Aufbringung eines transkutanen**
elektrischen Stimulationsreizes

10 Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Aufbringung eines transkutanen elektrischen Stimulationsreizes auf die Oberfläche eines Abschnittes des menschlichen Ohrs, die eine Anzahl Elektroden aufweist, wobei die Vorrichtung eine Steuerungseinrichtung umfasst, die zur Einleitung eines über die Elektroden fließenden Stimulationsstroms gemäß einem vorgegebenen Verlauf des Stimulationsstroms über der Zeit ausgebildet ist.
15

Es ist generell bekannt, durch invasive und non-invasive Reizung der Nerven Einfluss auf deren neurophysiologische und neuroelektrische Qualität und damit auf die Funktion der stimulierten Nerven zu nehmen. Hierdurch können
20 verschiedene Krankheitszustände behandelt werden. Es existieren zahlreiche Vorrichtungen sowohl zur invasiven als auch zur non-invasiven Stimulation.

Die vorliegende Erfindung stellt auf die Methode der transkutanen elektrischen Nervenstimulation ab. Bei diesem Verfahren werden Impulsströme verschiedener Stromformen, Amplituden, Impulsdauern und Frequenzen durch die Haut hindurch an verschiedenen Nerven appliziert und
25 verändern deren Statusparameter in vorteilhafter Weise.

Eine Vorrichtung der eingangs genannten Art ist aus der **DE 10 2010 054 165 B3** bekannt. Hier ist eine Vorrichtung zur transkutanen Stimulation des Vagusnervs des menschlichen Körpers beschrieben, deren Elektrodenkopf mit zwei Elektroden im Bereich der Cymba conchae angeordnet wird; eine solche
5 Positionierung der Elektroden hat sich als vorteilhaft erwiesen. Der Bereich der Cymba conchae ist dabei der Bereich der Concha des Ohres, der oberhalb des Crus helicis liegt; er wird auch als Hemiconcha superior bezeichnet. Unterhalb des Crus helicis nach unten erstreckt sich dann der Bereich des Cavum conchae.

10

Dabei ist es typisch, periodische Stromsequenzen über die Elektroden auf den Vagusnerv aufzugeben, wobei mit relativ hohen Frequenzen von mindestens 25 Hz, teilweise auch mit erheblich höheren Frequenzen gearbeitet wird.

15 Zum diesbezüglichen Stand der Technik wird auf die **US 2005/0165460 A1**, auf die **DE 10 2010 022 026 A1**, auf die **DE 10 2011 009 528 A1** und auf die **US 2006/0064139 A1** hingewiesen.

Es hat sich dabei herausgestellt, dass für manche Krankheitsbilder hiermit
20 kein zufriedenstellender Erfolg erreichbar ist. Hierbei ist insbesondere an die Behandlung von Migräne gedacht, die mit herkömmlichen Stimulationsvorrichtungen manchmal nicht effektiv behandelbar ist.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die **A u f g a b e** zugrunde, eine
25 Vorrichtung der eingangs genannten Art bereitzustellen, mit der es möglich wird, eine effektive Behandlung bestimmter neurologischer Krankheitsbilder per transkutaner Vagusnervstimulation zu ermöglichen.

Die Lösung dieser Aufgabe durch die Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass die Stimulationseinrichtung in der Stromstärke periodisch wiederkehrende Ströme erzeugt, wobei die Frequenz der wiederkehrenden Ströme zwischen 0,5 Hz und 2 Hz liegt.

5

Die Frequenz der wiederkehrenden Ströme liegt dabei bevorzugt zwischen 0,75 Hz und 1,25 Hz.

Die periodisch wiederkehrenden Ströme sind bevorzugt biphasisch, d. h. der Strom weist positive und negative Teile auf.

10

Die Stimulationseinrichtung erzeugt dabei bevorzugt Stromimpulse einer vorgegebenen zeitlichen Dauer, die durch stromfreie Phasen getrennt sind. Die Dauer der Stromimpulse liegt dabei bevorzugt zwischen 100 μ s und 1.000 μ s, vorzugsweise zwischen 200 μ s und 300 μ s.

15

Die Amplitude des Stimulationsstroms liegt bevorzugt zwischen 0,02 mA und 8,0 mA, bevorzugt zwischen 0,02 mA und 5,0 mA.

Die Maximalwerte des Stroms der Stromimpulse können zumindest über eine vorgegebene Zeit ansteigend sein. Demgemäß steigen die einzelnen Stromimpulse rampenförmig an.

20

Der Funktionsverlauf der Stromimpulse ist bevorzugt rechteckförmig oder trapezförmig.

25

Eine weitere Fortbildung sieht vor, dass die Stimulationseinrichtung nach Erzeugung einer Anzahl Stromimpulse einer vorgegebenen zeitlichen Dauer über eine sich anschließende vorgegebene Pausenzeit keinen Strom auf die

Elektroden aufgibt. Hierbei ist bevorzugt vorgesehen, dass die Zeit, in der die Anzahl Stromimpulse erzeugt wird, zu der Zeit, in der kein Strom auf die Elektroden aufgegeben wird, in einem Verhältnis zwischen 1 : 1 bis 1 : 100 steht. Somit kann also vorgesehen werden, dass nach einer Anzahl von
5 Stromstößen der genannten Art und mit der erwähnten Frequenz eine stimulationsfreie Pausenzeit eingehalten wird. Dabei kann beispielsweise eine Stimulation über 5 Sekunden erfolgen, woraufhin eine stimulationsfreie Pausenzeit von mehreren Minuten erfolgt (bei einer Pausenzeit von 8 Minuten läge das genannte Verhältnis dann beispielsweise bei ca. 1 : 100). Die
10 Auslösung weiterer Stromstöße kann natürlich beispielsweise auch direkt durch den Patienten erfolgen, der zu gegebener Zeit Einzel-Bursts (s. unten) veranlasst.

Demgemäß kann zusammengefasst gesagt werden, dass sich folgender
15 transkutaner Stimulationsstrom als besonders vorteilhaft erwiesen hat, um insbesondere eine Therapie bei Migräne zu ermöglichen:

Der Pulsstrom (Amplitude des Stimulationsstroms) liegt bevorzugt zwischen 0,02 und 8,0 mA, wobei ein biphasischer Impuls eingesetzt wird. Die
20 Pulsbreite liegt bevorzugt zwischen 100 μ s und 1.000 μ s (bevorzugt bei 250 μ s), die Frequenz zwischen 0,01 Hz und 10 Hz (bevorzugt bei 1 Hz).

Eingesetzt werden auch vorzugsweise Burst-Zyklen (also Bündel von einzelnen Stromstößen) mit intermittierender Stimulation; die Burst-Zyklen
25 können dabei intermittierend mit an- und abschwellender Stimulation erfolgen.

Es hat sich herausgestellt, dass bestimmte neurologische Erkrankungen besonders gut auf transkutan aurikulär applizierte Stimulationsströme im eher

niedrigen Frequenzbereich ansprechen. Hier sei vor allem Migräne als Krankheitsbild genannt.

Insofern betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von Migräne mit der genannten Ausbildung des transkutanen Stimulationsstroms.

In der Zeichnung ist ein Ausführungsbeispiel der Erfindung dargestellt. Es zeigen:

- 10 Fig. 1 schematisch den Verlauf des Stimulationsstroms über der Zeit,
Fig. 2 einen vergrößerten Ausschnitt aus dem Verlauf gemäß Fig. 1,
Fig. 3 eine Aufstellung primärer und sekundärer Behandlungsergebnisse bei Migräne und
15 Fig. 4 eine Ergebnisübersicht über die Wirkung der erfindungsgemäßen Behandlung bei Migräne.

20 In Fig. 1 ist dargestellt, wie der Verlauf des Stimulationsstroms I über der Zeit t aussehen kann. Zu erkennen ist zunächst ein Zyklus Z , wobei während des Zyklus Z eine Anzahl von Stromimpulsen IP von der Steuerung der Stimulationsvorrichtung ausgelöst wird. Die Stimulationsvorrichtung muss hier nicht weiter erwähnt werden, da sie als solche hinlänglich bekannt ist. Zu
25 den vorbekannten Vorrichtungen, die im Zusammenhang mit dem vorliegenden Konzept eingesetzt werden können, sei ausdrücklich auf die **DE 10 2010 054 165 B3** der Patentinhaberin Bezug genommen wird, wo sich nähere Erläuterungen finden. Die Vorrichtung ist demnach ausgebildet, um im Bereich des Vagusnervs am Ohr der die Vorrichtung benutzenden Person

angebracht zu werden. Damit kann eine transkutane Stimulation des Vagusnervs vorgenommen werden.

In Fig. 1 ist zu erkennen, dass nach dem Zyklus Z eine Pausenzeit eingehalten wird, an den sich ein weiterer Zyklus Z anschließt (bzw. weitere Zyklen Z), von dem in Fig. 1 allerdings nur die ersten beiden Stromimpulse dargestellt sind. Der Stimulationsstrom I hat gemäß dem Ausführungsbeispiel einen trapezförmigen Verlauf über der Zeit t. Dabei sind die sich periodisch wiederholenden einzelnen Stromimpulse IP eine Periodendauer T voneinander beabstandet, so dass sich für die Anregung eine Frequenz $f = 1/T$ ergibt, die gemäß dem Kern der vorgeschlagenen Vorgehensweise bevorzugt (mit der genannten Bandbreite) bei ca. 1 Hz liegt.

Dem steht nicht entgegen, dass die Amplituden des Stimulationsstroms I über die einzelnen Stromimpulse IP nicht zwingend gleich bleiben. Es kann – wie in Fig. 1 dargestellt – ein ansteigender Verlauf, d. h. ein „ramp-up“, zu Beginn des Zyklus Z erfolgen.

Für zwei aufeinander folgende Stromimpulse IP, die eine gleiche Höhe des Stimulationsstroms I vorsehen, ist in Fig. 2 eine vergrößerte Darstellung skizziert. Zu sehen ist, dass die biphasisch ausgebildete Stromform (d. h. neben einem positiven Bereich p_o ist ein negativer Bereich n_e vorgesehen) trapezförmig ausgestaltet ist, wobei der Stimulationsstrom I über eine Dauer t_{IP} des Stromimpulses fließt. Hieran schließt sich eine stromfreie Phase an, die eine Dauer von t_p hat. Die gesamte Pulsbreite des Stromimpulses IP beträgt also t_{IP} . Hieraus lässt sich unter Betrachtung zweier aufeinander folgender Stromimpulse IP die Periodendauer T und hieraus wiederum die Frequenz $f = 1/T$ bestimmen, die generell zwischen 0,01 Hz und 10 Hz liegen soll, besonders bevorzugt indes bei ca. 1 Hz.

Da die bevorzugte Dauer t_{IP} eines Stromimpulses bei nur ca. 250 μ s liegt, ist ersichtlich, dass die Darstellung in den Figuren keinesfalls maßstäblich ist.

- 5 Während ein trapezförmiger oder rechteckförmiger Stromverlauf bevorzugt ist, kann dieser auch anders gewählt werden. Dies kann bis hin zu einem sinusförmigen Verlauf des Stimulationsstroms erfolgen, der dann mit der genannten Frequenz über die Elektroden aufgegeben wird.
- 10 Während also im Stand der Technik bislang mit Anregungsfrequenzen gearbeitet wird, die bei der transkutanen Stimulation des Vagusnervs zumeist in der Größenordnung von Millisekunden liegt (beispielsweise bei einer Pulsperiode von 40 ms, entsprechend einer Frequenz von 25 Hz), sieht die vorliegende Idee vor, dass hier größenordnungsmäßig andere Bereiche zum
- 15 Einsatz kommen, nämlich Pulsperioden bevorzugt von 1.000 ms, entsprechend einer Frequenz von 1 Hz.

Der genannte Wertebereich hat vorliegenden Studien zufolge eine hohe Wirksamkeit in der prophylaktischen Behandlung chronischer Migräne

20 gezeigt.

Dies ergibt sich insbesondere aus den Darstellungen, die in den Figuren 3 und 4 dargestellt sind.

- 25 Es wurde versucht festzustellen, mit welchen transkutanen Stimulationsreizen das Krankheitsbild der Migräne besonders wirkungsvoll behandelt werden kann. Hierzu hat die Anmelderin umfassende Studien durchgeführt.

Das Ziel der Studie war der Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit der transkutanen Stimulation des aurikulären Vagusnervs (t-VNS) bei der Behandlung der chronischen Migräne.

- 5 Hierzu wurde eine monozentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie durchgeführt. Nach einem Monat Vorbeobachtung wurden die an chronischer Migräne leidenden Patienten randomisiert zugeteilt, entweder zu einer 25 Hz- oder 1 Hz-Stimulation des sensorischen vagalen Hautareals (Cymba Conchae) am linken Ohr. Mit einem batteriebetriebenen Handgerät
10 wurde über 4 Stunden täglich während 3 Monaten stimuliert. Verglichen wurden die Kopfschmerztage per 28 Tage zwischen dem Ausgangsbefund und dem letzten Behandlungsmonat. Mithilfe eines Fragebogen "Headache Impact Test (HIT-6)" und "Migraine Disability Assessment (MIDAS)" wurde zusätzlich die durch Kopfschmerzen bedingte Behinderung der Patienten im
15 täglichen Leben bestimmt.

Das Ergebnis ist in Figur 3 in Form der dort dargestellten Tabelle zu sehen: Von den 46 randomisierten Patienten beendeten 40 die Studie („per protocol“). In der „per protocol“-Analyse erfuhren die Patienten der 1 Hz-
20 Gruppe eine signifikant größere Reduktion der Kopfschmerztage per 28 Tage als die Patienten in der 25 Hz-Gruppe (-7.0 ± 4.6 vs. -3.3 ± 5.4 Tage, $p = 0.035$). 29,4 % der Patienten in der 1 Hz-Gruppe profitierten von einer Reduktion der Kopfschmerztage $\geq 50\%$, verglichen mit nur 13,3 % bei der 25 Hz-Gruppe. Die Werte für die Fragebogen HIT-6 und MIDAS verbesserten
25 sich ebenfalls signifikant, und zwar in beiden Gruppen, ohne Gruppendifferenz.

Es wurden keine auf die Behandlung zurückzuführenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse registriert.

Hieraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass die Behandlung der chronischen Migräne durch t-VNS mit 1 Hz sicher und effektiv ist. Die mittlere Reduktion von Kopfschmerztagen nach 12 Wochen Behandlung war höher als diejenige, die in der Literatur für andere Neurostimulationsmethoden berichtet wird.

In Figur 3 sind Änderungen angegeben zwischen der 4-wöchigen Vorbeobachtungszeit und den letzten 4 Wochen der 12-wöchigen Behandlungsperiode. Eingetragen sind Mittelwerte, Standardabweichung und das 95 %-Konfidenzintervall. Bei der Analyse der Responder sind die Anzahl der Patienten und der Prozentsatz von der jeweiligen Gruppe vermerkt. Signifikante Differenzen sind fett gedruckt. Die Anzahl der Patienten ist in Klammern angegeben, sofern unterschiedlich von der Gesamtgruppe.

15

Primäre Zielvariablen: Änderung bei den Kopfschmerztagen pro 28 Tage, MIDAS (Migraine Disability Assessment) und HIT (Headache Impact Test).

Dieses Ergebnis ist noch einmal in Figur 4 illustriert: Hier ist auf der Abszisse des dargestellten Graphen die Behandlungszeit in Wochen dargestellt und auf der Ordinate die Kopfschmerztage pro Monat.

Klar zu erkennen ist, dass bei der erfindungsgemäßen Stimulation mit 1 Hz (unterer Kurvenverlauf) im Vergleich mit derjenigen mit 25 Hz (oberer Kurvenverlauf) eine signifikante Verbesserung über der Behandlungszeit auftritt. Während zu Beginn der Behandlung die Anzahl der Kopfschmerztage im Falle chronischer Migräne bei 19,1 Tagen bzw. 19,2 Tagen liegt, verändert sich dies mit zunehmender Zeit zusehends: Nach 12 Behandlungswochen sinkt die Anzahl der Kopfschmerztage bei der Behandlung mit 25 Hz auf

15,9, während die Anzahl der Kopfschmerztage bei der Behandlung mit 1 Hz wesentlich stärker auf 12,2 abfällt.

Demgemäß ist mit der anspruchsgemäßen Stimulation in überraschender
5 Weise eine signifikante Verbesserung der Behandlung chronischer Migräne
mittels transkutaner Stimulation des Vagusnervs möglich, da die Stimulation
mit dieser Frequenz ursprünglich nur als unwirksame Scheinstimulation
intendiert war.

Bezugszeichenliste:

| | | |
|----|----------|-----------------------------|
| 5 | IP | Stromimpuls |
| | I | Stimulationsstrom |
| | t | Zeit |
| | f | Frequenz (s^{-1}) |
| 10 | T | Periodendauer (s) |
| | t_{IP} | Dauer des Stromimpulses |
| | t_P | Dauer der stromfreien Phase |

5

Patentansprüche:

1. Vorrichtung zur Aufbringung eines transkutanen elektrischen Stimulationsreizes auf die Oberfläche eines Abschnittes des menschlichen Ohrs, die eine Anzahl Elektroden aufweist, wobei die Vorrichtung eine Steuerungseinrichtung umfasst, die zur Einleitung eines über die Elektroden fließenden Stimulationsstroms (I) gemäß einem vorgegebenen Verlauf des Stimulationsstroms (I) über der Zeit (t) ausgebildet ist,

15

dadurch gekennzeichnet,

- dass die Stimulationseinrichtung in der Stromstärke (I) periodisch wiederkehrende Ströme erzeugt, wobei die Frequenz ($f = 1/T$) der wiederkehrenden Ströme zwischen 0,5 Hz und 2 Hz liegt.

20

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Frequenz ($f = 1/T$) der wiederkehrenden Ströme zwischen 0,75 Hz und 1,25 Hz liegt.

25

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die periodisch wiederkehrenden Ströme biphasisch sind.

4. . Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet,
dass die Stimulationseinrichtung Stromimpulse (IP) einer vorgegebenen
5 zeitlichen Dauer (t_{IP}) erzeugt, die durch stromfreie Phasen (t_P) getrennt
sind.

5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Dauer
10 (t_{IP}) der Stromimpulse (IP) zwischen 100 μ s und 1.000 μ s, vorzugsweise
zwischen 200 μ s und 300 μ s, liegt.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,
15 dass die Amplitude des Stimulationsstroms (I) zwischen 0,02 mA und
8,0 mA, bevorzugt zwischen 0,02 mA und 5,0 mA liegt.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet,
20 dass die Maximalwerte des Stroms (I) der Stromimpulse (IP) zumindest
über eine vorgegebenen Zeit ansteigend sind.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet,
25 dass der Funktionsverlauf der Stromimpulse (IP) rechteckförmig oder
trapezförmig ist.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Stimulationseinrichtung nach Erzeugung einer Anzahl Stromimpulse (IP) einer vorgegebenen zeitlichen Dauer über eine sich anschließende vorgegebene Pausenzeit keinen Strom auf die Elektroden aufgibt.

5

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Zeit, in der die Anzahl Stromimpulse (IP) erzeugt wird, zu der Zeit, in der kein Strom auf die Elektroden aufgegeben wird, in einem Verhältnis zwischen 1 : 1 bis 1 : 100 steht.

10

15

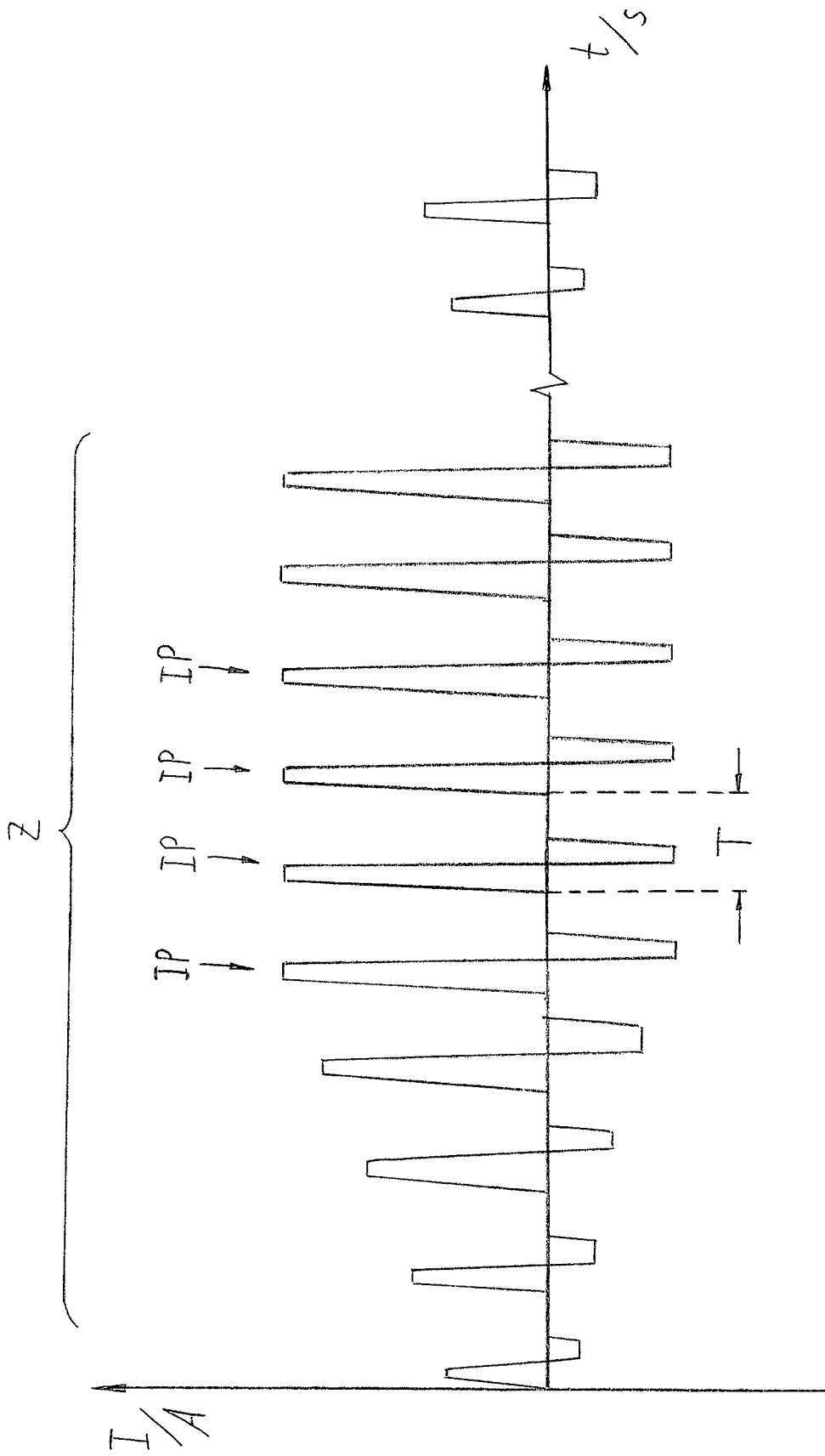


Fig. 1

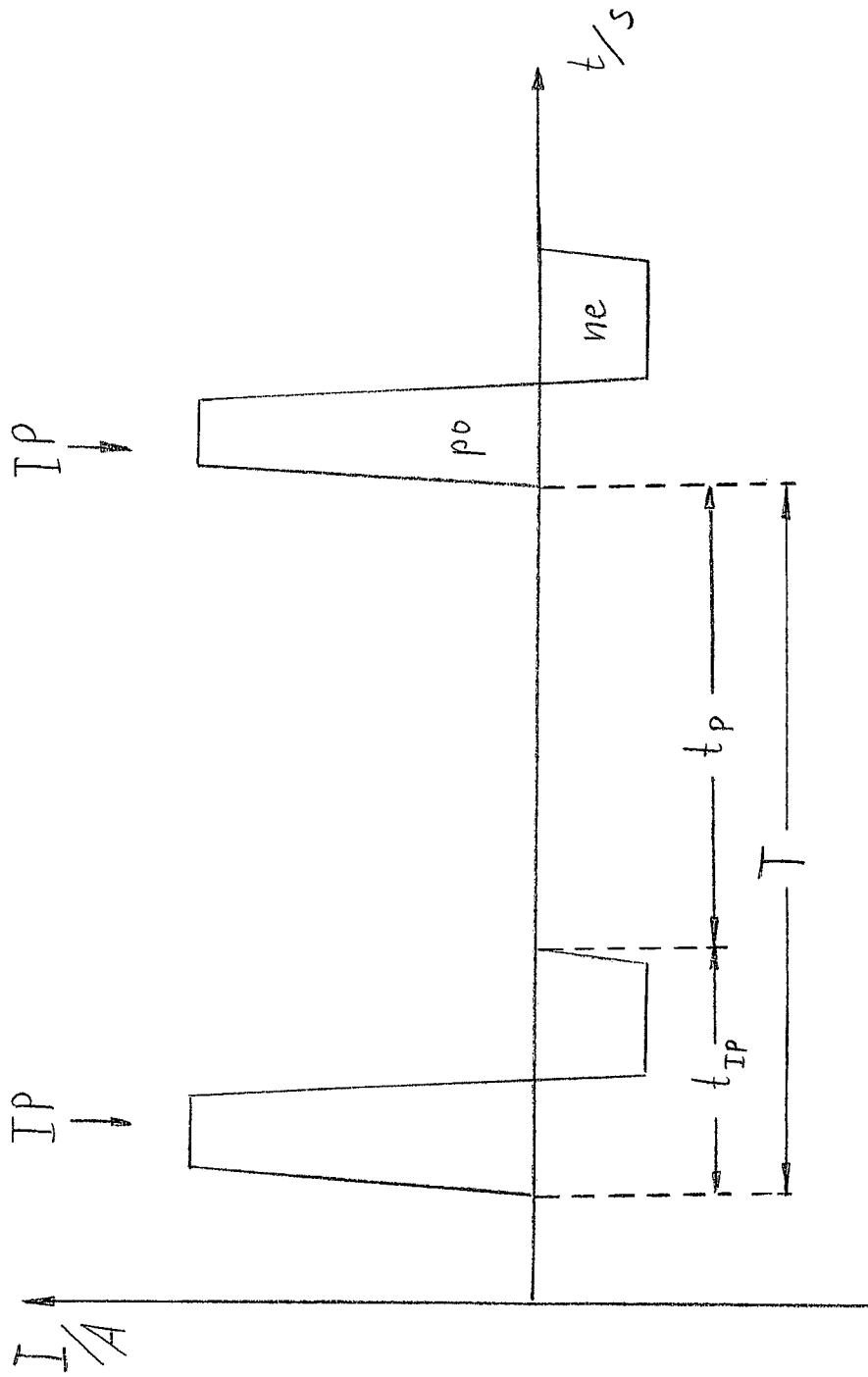


Fig. 2

| | Intention-to-treat-Analyse | | | Per Protocol-Analyse | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | 1 Hz (n=22) | 25 Hz (n=24) | Gruppen- vergleich | 1 Hz (n=17) | 25 Hz (n=22) | Gruppen- vergleich |
| Änderung Kopfschmerztagel/ 28 Tage | -5.6±5.0 (-5.9; -0.5) | -3.0±5.3 (-8.5; -3.2) | F[42] = 2.94 p = 0.094 | -7.0±4.6 (-9.6; -4.1) | -3.3±5.4 (-5.9; -0.4) | F[35] = 4.82 p = 0.035 |
| Responder (50% Reduktion der Kopfschmerztagel) | 5 (22.7) | 3 (12.5) | OR = 2.44 p = 0.29 | 5 (29.4) | 3 (13.6) | OR = 3.21 p = 0.18 |
| Änderung der Kopfschmerzintensität | -0.1±1.1 (-0.2; 0.9) | 0.2±1.0 (-0.4; 0.7) | F[40] = 0.30 p = 0.58 | 0.02±1.2 (n=15) (-0.4; 0.8) | 0.2±0.1 (-0.2; 0.9) | F[33] = 0.28 p = 0.60 |
| Änderung bzgl. Tagen mit akuter Kopfschmerz- medikation innerhalb 28 Tagen | -2.0±4.2 (-4.2; -0.3) | -1.3±4.4 (-4.4; -0.3) | F[42] = 0.01 p = 0.91 | -2.7±4.5 (-4.7; -0.4) | -1.6±0.1 (-4.7; -0.3) | F[35] < 0.01 p = 0.96 |
| Änderungen beim MIDAS Score | -18.7±28.0 (-36.6; -0.9) | -21.8±54.5 (-39.2; -0.8) | F[42] = 0.01 p = 0.98 | -24.2±29.8 (-43.2; -4.0) | -26.5±53.9 (-42.1; -3.7) | F[35] < 0.01 p = 0.96 |
| Änderungen beim HIT-6 Score | -2.5±6.8 (-6.7; -0.7) | -3.8±5.5 (-7.3; -1.2) | F[42] = 0.12 p = 0.73 | -3.8±7.1 (-7.8; -1.1) | -3.9±5.69 (-7.6; -1.0) | F[35] = 0.01 p = 0.93 |

Fig. 3

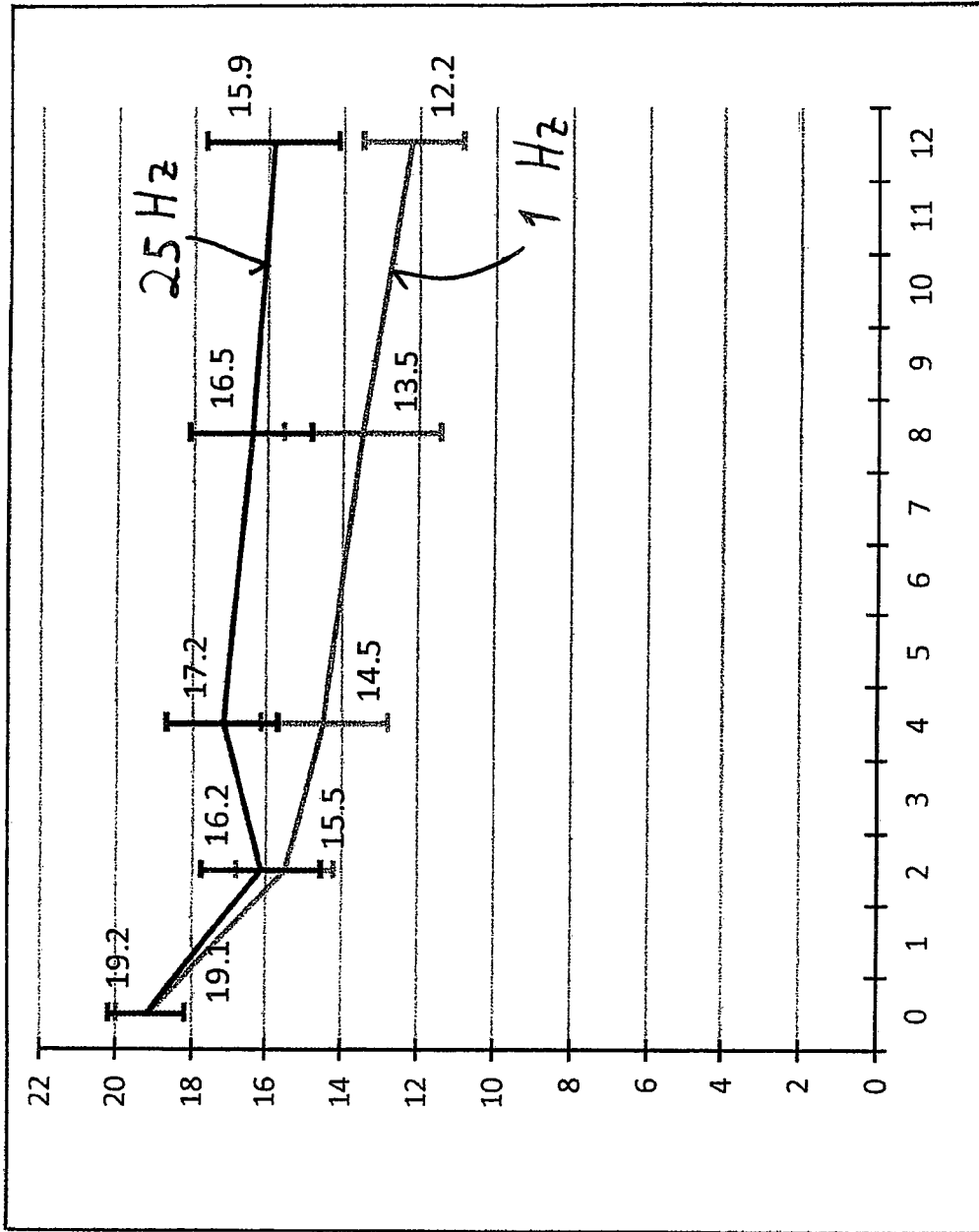


Fig. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/001279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61N1/36
ADD.

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)
A61N

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | WO 2004/000413 A2 (CHUNG JONG-PIL [KR]; KANG SUNG-MIN [KR]; KIM YE-WON [KR]; LEE CHONG-HY) 31 December 2003 (2003-12-31) page 7 - page 9; claim 1; figures 1-2 ----- | 1 |
| X | WO 2012/082960 A2 (UNIV CALIFORNIA [US]; NEUROSIGMA INC [US]; US GOV DEPT OF VETERANS AFF) 21 June 2012 (2012-06-21) paragraphs [0128] - [0146]; figures 8C-1 ----- | 1-10 |
| X | WO 2010/032112 A2 (TO BE FIRST AG [CH]; GREY ROBERT RUSSELL [ZA]) 25 March 2010 (2010-03-25) pages 5-6; figure 1 ----- | 1 |
| X | CA 2 707 351 A1 (MIND ALIVE INC [CA]) 10 December 2011 (2011-12-10) page 7; claim 1 ----- | 1 |
| | -/-- | |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

| | |
|---|---|
| <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"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</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> |
|---|---|

| | |
|--|--|
| Date of the actual completion of the international search 14 September 2015 | Date of mailing of the international search report 15/10/2015 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Gentil, Cédric |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/001279

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 92/08516 A1 (ACUHEALTH PTY LTD [AU]) 29 May 1992 (1992-05-29) the whole document | 1-10 |
| A | ----- US 2007/150027 A1 (ROGERS LESCO L [US]) 28 June 2007 (2007-06-28) claims 1-18 | 1-10 |
| X | ----- CN 101 678 206 A (CONSTANTIN SZELES JOZSEF) 24 March 2010 (2010-03-24) the whole document | 1-10 |
| | ----- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/001279

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date | |
|--|------------------|-------------------------|------------------|------------|
| WO 2004000413 | A2 | 31-12-2003 | AU 2003244244 A1 | 06-01-2004 |
| | | | CN 1662277 A | 31-08-2005 |
| | | | JP 4249129 B2 | 02-04-2009 |
| | | | JP 2006511248 A | 06-04-2006 |
| | | | KR 20040000319 A | 03-01-2004 |
| | | | US 2006064139 A1 | 23-03-2006 |
| | | | WO 2004000413 A2 | 31-12-2003 |
| | | | ----- | |
| WO 2012082960 | A2 | 21-06-2012 | AU 2011343763 A1 | 25-07-2013 |
| | | | CA 2821981 A1 | 21-06-2012 |
| | | | EP 2651496 A2 | 23-10-2013 |
| | | | JP 2014501138 A | 20-01-2014 |
| | | | KR 20140037803 A | 27-03-2014 |
| | | | US 2014135886 A1 | 15-05-2014 |
| | | | WO 2012082960 A2 | 21-06-2012 |
| | | | ----- | |
| WO 2010032112 | A2 | 25-03-2010 | AU 2009294292 A1 | 25-03-2010 |
| | | | CA 2737417 A1 | 25-03-2010 |
| | | | CN 102149427 A | 10-08-2011 |
| | | | EP 2352546 A2 | 10-08-2011 |
| | | | ES 2455493 T3 | 15-04-2014 |
| | | | JP 2012502719 A | 02-02-2012 |
| | | | KR 20110063526 A | 10-06-2011 |
| | | | RU 2011111789 A | 27-10-2012 |
| | | | US 2011178586 A1 | 21-07-2011 |
| | | | WO 2010032112 A2 | 25-03-2010 |
| ----- | | | | |
| CA 2707351 | A1 | 10-12-2011 | NONE | |
| ----- | | | | |
| WO 9208516 | A1 | 29-05-1992 | NONE | |
| ----- | | | | |
| US 2007150027 | A1 | 28-06-2007 | NONE | |
| ----- | | | | |
| CN 101678206 | A | 24-03-2010 | AT 10617 U1 | 15-07-2009 |
| | | | CN 101678206 A | 24-03-2010 |
| | | | EP 2150311 A2 | 10-02-2010 |
| | | | ES 2425065 T3 | 11-10-2013 |
| | | | JP 5615168 B2 | 29-10-2014 |
| | | | JP 2010524519 A | 22-07-2010 |
| | | | US 2010168822 A1 | 01-07-2010 |
| | | | WO 2008128270 A2 | 30-10-2008 |
| ----- | | | | |

| | | |
|---|---|---|
| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61N1/36 ADD. | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE | | |
| Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61N | | |
| Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | WO 2004/000413 A2 (CHUNG JONG-PIL [KR]; KANG SUNG-MIN [KR]; KIM YE-WON [KR]; LEE CHONG-HY) 31. Dezember 2003 (2003-12-31) Seite 7 - Seite 9; Anspruch 1; Abbildungen 1-2 ----- | 1 |
| X | WO 2012/082960 A2 (UNIV CALIFORNIA [US]; NEUROSIGMA INC [US]; US GOV DEPT OF VETERANS AFF) 21. Juni 2012 (2012-06-21) Absätze [0128] - [0146]; Abbildungen 8C-1 ----- | 1-10 |
| X | WO 2010/032112 A2 (TO BE FIRST AG [CH]; GREY ROBERT RUSSELL [ZA]) 25. März 2010 (2010-03-25) Seiten 5-6; Abbildung 1 ----- -/-- | 1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie | | |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts |
| 14. September 2015 | | 15/10/2015 |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter Gentil, Cédric |

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | CA 2 707 351 A1 (MIND ALIVE INC [CA]) 10. Dezember 2011 (2011-12-10) Seite 7; Anspruch 1 ----- | 1 |
| X | WO 92/08516 A1 (ACUHEALTH PTY LTD [AU]) 29. Mai 1992 (1992-05-29) das ganze Dokument ----- | 1-10 |
| A | US 2007/150027 A1 (ROGERS LESCO L [US]) 28. Juni 2007 (2007-06-28) Ansprüche 1-18 ----- | 1-10 |
| X | CN 101 678 206 A (CONSTANTIN SZELES JOZSEF) 24. März 2010 (2010-03-24) das ganze Dokument ----- | 1-10 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/001279

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 2004000413 A2 | 31-12-2003 | AU 2003244244 A1 | 06-01-2004 |
| | | CN 1662277 A | 31-08-2005 |
| | | JP 4249129 B2 | 02-04-2009 |
| | | JP 2006511248 A | 06-04-2006 |
| | | KR 20040000319 A | 03-01-2004 |
| | | US 2006064139 A1 | 23-03-2006 |
| | | WO 2004000413 A2 | 31-12-2003 |
| | | ----- | |
| WO 2012082960 A2 | 21-06-2012 | AU 2011343763 A1 | 25-07-2013 |
| | | CA 2821981 A1 | 21-06-2012 |
| | | EP 2651496 A2 | 23-10-2013 |
| | | JP 2014501138 A | 20-01-2014 |
| | | KR 20140037803 A | 27-03-2014 |
| | | US 2014135886 A1 | 15-05-2014 |
| | | WO 2012082960 A2 | 21-06-2012 |
| | | ----- | |
| WO 2010032112 A2 | 25-03-2010 | AU 2009294292 A1 | 25-03-2010 |
| | | CA 2737417 A1 | 25-03-2010 |
| | | CN 102149427 A | 10-08-2011 |
| | | EP 2352546 A2 | 10-08-2011 |
| | | ES 2455493 T3 | 15-04-2014 |
| | | JP 2012502719 A | 02-02-2012 |
| | | KR 20110063526 A | 10-06-2011 |
| | | RU 2011111789 A | 27-10-2012 |
| | | US 2011178586 A1 | 21-07-2011 |
| | | WO 2010032112 A2 | 25-03-2010 |
| ----- | | | |
| CA 2707351 A1 | 10-12-2011 | KEINE | |
| ----- | | | |
| WO 9208516 A1 | 29-05-1992 | KEINE | |
| ----- | | | |
| US 2007150027 A1 | 28-06-2007 | KEINE | |
| ----- | | | |
| CN 101678206 A | 24-03-2010 | AT 10617 U1 | 15-07-2009 |
| | | CN 101678206 A | 24-03-2010 |
| | | EP 2150311 A2 | 10-02-2010 |
| | | ES 2425065 T3 | 11-10-2013 |
| | | JP 5615168 B2 | 29-10-2014 |
| | | JP 2010524519 A | 22-07-2010 |
| | | US 2010168822 A1 | 01-07-2010 |
| | | WO 2008128270 A2 | 30-10-2008 |
| ----- | | | |