(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2009-513248
(P2009-513248A)
(43)公表日　**平成21年4月2日(2009.4.2)**

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード（参考）
A61N　1/36　(2006.01)	A61N　1/36	4C053

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 27 頁）

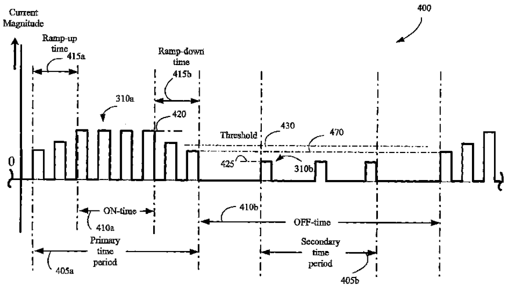
(21)出願番号　特願2008-537760(P2008-537760)
(86)(22)出願日　平成18年10月16日(2006.10.16)
(85)翻訳文提出日　平成20年6月18日(2008.6.18)
(86)国際出願番号　PCT/US2006/040328
(87)国際公開番号　WO2007/053288
(87)国際公開日　平成19年5月10日(2007.5.10)
(31)優先権主張番号　11/260,951
(32)優先日　平成17年10月28日(2005.10.28)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　508025585
サイバーロニックス，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国　７７０５８　テキサス，ヒューストン，サイバ　ーロニックス　ブールバード　１００
(74)代理人　110000394
特許業務法人岡田国際特許事務所
(72)発明者　アームストロング，ランドルフ，ケー
アメリカ合衆国　７７０５９　テキサス，ヒューストン，グレンシャノン　１６８０７

最終頁に続く

(54)【発明の名称】医療装置用の複数の信号モードの提供

(57)【要約】
方法、システム及び装置が、埋め込み型医療装置などの医療装置用の複合刺激モードを提供するために提示されている。方法は一次期間に患者の神経に第１の電気信号を印加する事を含む。方法は、第１の電気信号が印加されない二次期間に患者の神経に第２の電気信号を印加することをさらに含む。二番目の電気信号は、第１の電気信号に関する治療効果を改善する及び／又は副作用を低減する低レベルの刺激を加える事ができる。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
医療装置を用いて患者の標的身体領域へと神経刺激信号を伝える方法であって、
一次期間中に第１の複数のパラメータによって規定される第１の電気信号を患者の前記標的身体領域へ印加すること、及び
前記第１の電気信号が印加されない二次期間の少なくとも一部において患者の前記標的身体領域に第２の複数のパラメータで規定される第２の電気信号を印加すること
を有する方法。
【請求項２】
前記第１及び第２の複数のパラメータが電流量、パルス幅、頻度、パルス周期、オンタイム及びオフタイムの少なくとも一つをそれぞれ有しており、第２の電気信号を印加することが、
前記第１の複数のパラメータの同一のパラメータより小さい前記第２の複数のパラメータの少なくとも一つのパラメータの値を有する電気信号を印加すること
をさらに有する請求項１の方法。
【請求項３】
前記第１の複数のパラメータが電流量、パルス幅、頻度、パルス周期、オンタイム及びオフタイムを有しており、前記第２の電気信号が前記第１の電気信号の前記オフタイムの少なくとも一部の間に加えられる請求項１の方法。
【請求項４】
第２の電気信号を印加することが、
前記二次期間の所定部分において前記第２の電気信号を印加すること
を更に有する請求項１の方法。
【請求項５】
前記二次期間の前記所定部分が、前記一次期間が開始する前に終了する請求項４の方法。
【請求項６】
前記所定部分がほぼ前記二次期間全体である請求項５の方法。
【請求項７】
前記第１の複数のパラメータが第１の頻度を有しており、前記第２の複数のパラメータが前記第１の頻度より少ない第２の頻度を有する請求項１の方法。
【請求項８】
前記第１のパラメータが第１の電流量を有しており、前記第２の複数のパラメータが前記第１の電流量より小さい第２の電流量を有する請求項１の方法。
【請求項９】
前記医療装置をオフにするために信号を検出すること、並びに
指示に応じて、前記第１の電気信号をオフにすること及び前記第２の電気信号を印加すること
を更に含む請求項１の方法。
【請求項１０】
前記第２の電気信号が標的閾値より下である請求項１の方法。
【請求項１１】
前記標的閾値が副作用の閾値より下である請求項１０の方法。
【請求項１２】
前記第２の電気信号を印加することが、前記第１の刺激信号が印加される前記二次期間の少なくとも一部の間に前記信号を印加することを更に有する請求項１の方法。
【請求項１３】
検出された身体パラメータに応じて前記第１の複数のパラメータの少なくとも一つのパラメータをプログラム可能に調整することを更に有する請求項１の方法。
【請求項１４】

前記一次期間及び前記二次期間の少なくとも一つがランダム期間を有する請求項１の方法。

【請求項１５】

前記第１及び第２の複数のパラメータがそれぞれオンタイムを有しており、前記第１の電気信号の前記オンタイムが前記第２の電気信号の前記オンタイムより短い請求項１の方法。

【請求項１６】

前記第２の電気信号が、前記第１の電気信号によって生じる治療効果の改善及び前記第１の電気信号に関連する副作用の低減からなる群から選択される効果を生じる請求項１の方法。

【請求項１７】

前記第２の電気信号が患者の知覚レベルより低い請求項１０の方法。

【請求項１８】

前記標的身体領域が患者の脳神経である請求項１の方法。

【請求項１９】

前記第１の電気信号を印加すること及び前記第２の電気信号を印加することの前記段階を変更することを更に有する請求項１の方法。

【請求項２０】

前記第２の複数のパラメータが電流量、パルス幅、オンタイム及びオフタイムを有しており、前記電流量、前記パルス幅、前記オンタイム及び前記オフタイムの少なくとも一つが規定範囲内においてランダムに変化する請求項１の方法。

【請求項２１】

前記電流量及び前記パルス幅の両方がパルスバースト内でランダムに変化し、各パルスの前記電流量は０．２５から１．５０ミリアンペアの範囲内のある範囲内においてランダムに変化し、各パルスの前記パルス幅は５０マイクロ秒から７５０マイクロ秒の範囲内のある範囲内でランダムに変化する請求項２０の方法。

【請求項２２】

病気の患者を治療するための神経刺激装置であって、

患者の選択された神経に伝達するための第１及び第２の電気信号を生じるための刺激発生器、及び

前記刺激発生器に操作可能に接続されているコントローラ

を有しており、前記コントローラは一次期間中に患者の選択された神経に前記第１の電気刺激信号を加え、且つ前記第１の電気刺激信号がオフである二次期間の少なくとも一部の間に患者の選択された神経に前記第２の電気刺激信号を加えるようになっている神経刺激装置。

【請求項２３】

医療装置を用いた電気神経刺激治療を施すための方法であって、

第１の期間中に患者の神経に第１の電気信号を加えること、及び

前記第１の電気信号がオフである第２の期間中に患者の神経に第２の電気信号を加えること

を有する方法。

【請求項２４】

前記第２の電気信号が前記第１の電気信号と比べて低レベルの刺激をもたらす請求項２３の方法。

【請求項２５】

前記第１の電気信号を加えること及び前記第２の電気信号を加えることの前記段階を変えることを更に有する請求項２３の方法。

【請求項２６】

前記第２の電気信号が、前記第１の電気信号によって生じる治療効果の改善及び前記第１の電気信号に関連する副作用の低減からなる群から選択される効果を生じる請求項２３

の方法。

【請求項２７】

前記第１及び前記第２の複数のパラメータがオンタイムをそれぞれ有しており、前記第１の電気信号の前記オンタイムが前記第２の電気信号の前記オンタイムより短い請求項２３の方法。

【請求項２８】

前記第２の電気信号が、患者の知覚レベルより低いレベルで神経の電気的活動を調節する請求項２９の方法。

【請求項２９】

患者の脳神経に電気信号を与える方法であって、少なくとも電流量、オンタイム及びオフタイムを有する複数のパラメータによって規定される電気信号を与えることを特徴としており、前記電気信号は、電気信号がオンタイム期間中に与えられ且つオフタイム期間中に与えられない繰り返しサイクル中で与えられ、改善が第２の電気信号を与えること、及び前記オフタイム期間の少なくとも一つの間に前記第２の電気信号を加えることを有する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は概して医療装置、特に患者の症状を治療可能な医療装置を用いるバックグラウンド信号を提供するための方法、装置及びシステムに関連する。

【背景技術】

【０００２】

人間の脳は頭蓋骨の頭蓋腔に位置しており、監督役を果たす中枢神経系（ＣＮＳ）を制御する。中枢神経系は、一般に適切な管理に必要な電気及び／又は神経活動の拠点である。例えば、適切に制御された電気又は神経活動は、人間の脳に様々な精神的及び肉体的機能を恒常的に維持させることができる。異常な電気及び／又は神経活動は、中枢及び末梢神経系における様々な疾患及び障害に関連する。薬理療法又は外科的治療に加えて、そのような疾患及び障害に対する可能な処置には、身体組織の電気刺激のための患者への医療装置の移植を含む。特に、患者の神経組織に繋がれた一つ以上の電極に治療用電気信号を印加することによって、埋め込み型医療装置（ＩＭＤ）は標的神経組織部位を電気的に刺激することができる。この刺激は神経の疾患、症状又は異常を治療するために用いることができる。

【０００３】

治療用電気信号は、電気信号を体の神経構造、より詳細には迷走神経などの脳神経に電気信号を印加するために用いることができる。前記信号は神経における求心性活動電位を誘起し、結果的に神経を上って脳に向かっていく神経信号の流れを増大させるために用いることができる。また（若しくはその代わりに）、迷走神経上の遠心性信号によって刺激される多くの組織のような患者の一つ以上の身体構造において、信号は神経反応を調節するために遠心性活動電位を生じることができる。最後に、治療用電気信号は同様に若しくは更に神経活動を阻害し、神経インパルスが神経を上る又は下るのを防ぐために用いることができる。本明細書中で用いられる場合、「刺激する」及び「調節する」の用語は相互に置換可能であり、その効果が求心性活動電位、遠心性活動電位、及び／又は活動電位の阻害を含んでいるか否かに関わらず、（電気、磁性又は化学刺激を含んでもよい）信号の標的身体領域への伝達を指す。迷走神経の治療用電気刺激はてんかん及びうつ病を治療するために用いられてきた。てんかんの治療のための迷走神経刺激（ＶＮＳ）療法は、参照によって文献援用されている米国特許第４，７０２，２５４号、第４，８６７，１６４号及び第５，０２５，８０７号を含む多数の米国特許に記載されている。

【０００４】

患者に迷走神経刺激を施すために、神経刺激装置を患者の体の標的場所に移植することができる。そのような神経刺激装置システムは、迷走神経に連結された一つ以上の電極を

備えた導線に接続された電気信号発生器を有する。

【０００５】

しかしながら、治療されている個々の患者又は個々の疾患によって、ＶＮＳ療法の効果は著しく変わるであろう。例えば、治療の効かないてんかん及びうつ病に対するＶＮＳの効果は、顕著に改善した患者群の第１の割合として法則化される。患者群の第２の割合はいくらかの改善を有すると特徴付けられるであろう。患者群の残りの割合はほとんど又は全く改善しないであろう。ある種の治療に対してＶＮＳ療法の効果を改善する必要がある。さらに、懸案事項には刺激中のあらゆる副作用を減少させる事が含まれる。

【０００６】

神経刺激は多種多様な神経疾患を治療する可能性を示してきたが、神経刺激によって治療できる疾患の幅を増大させる必要がある。

【特許文献１】米国特許第4,573,481号明細書

【特許文献２】米国特許第4,702,254号明細書

【特許文献３】米国特許第4,867,164号明細書

【特許文献４】米国特許第4,979,511号明細書

【特許文献５】米国特許第5,025,807号明細書

【特許文献６】米国特許第5,154,172号明細書

【特許文献７】米国特許第5,531,778号明細書

【特許文献８】米国特許出願第11/193,520号明細書

【特許文献９】米国特許出願第11/193,842号明細書

【発明の開示】

【０００７】

ある面において、本発明は医療装置用の複数の刺激モードを提供するための方法を有する。前記方法は一次期間中に患者の神経に第１の信号を印加することを含む。さらに、その方法は第１の信号が印加されていない二次期間中に患者の神経に第２の信号を印加することを含む。ある実施形態においては、第１の信号は電気信号であり、第２の信号は第１の信号とは異なる電気信号である。前記神経には患者の迷走神経のような脳神経が含まれてもよい。

【０００８】

別の面において、神経刺激装置が病気にかかっている患者を治療するために提供される。神経刺激装置は、患者の選択された神経に伝達するための第１及び第２の電気信号を発するための電気信号発生器を有する。神経刺激装置は電気信号発生器に操作可能なように接続されたコントローラを更に有する。コントローラは一次期間中に患者の選択された神経に第１の電気信号を印加し、第１の電気信号がオフである二次期間中に患者の選択された神経に第２の電気信号を印加するようになっているであろう。

【０００９】

更に別の面においては、医療装置用の複数の刺激モードを提供する方法は、第１の期間中に患者の神経に治療用刺激信号を印加することを含む。その方法は、第１の期間に続く第２の期間中に非治療モードに入り、非治療モード中の第２の期間の少なくとも一部においてバックグラウンド刺激信号を印加することを更に含む。

【００１０】

本発明の別の面においては、医療装置用の複数の刺激モードを提供する方法は、第１の期間中に患者の神経に第１の刺激信号を印加することを含む。さらに、前記方法は非治療モード中の第２の期間の少なくとも一部においてバックグラウンド刺激信号を印加することを含む。

【００１１】

或いは、本発明の別の面において、医療装置用の複数の刺激モードを提供する方法は、一次治療期間中に第１の電気信号を、第１の電気信号が印加されていない二次治療期間中に第２の電気信号を用いる刺激期間中に患者の神経を調節することを含む。第１及び第２の信号は、求心性活動電位、遠心性活動電位、又は内在性活動電位（すなわち、外部から

印加された信号によって誘起されていない活動電位）を阻害する信号を生じる信号を含んでも良い。

【００１２】

本発明は添付図面に関する以下能説明を参照する事によって理解されるであろう。添付図面において、参照番号は同様の構成要素を示す。

【００１３】

本発明は様々な変更及び代替形態になりやすいが、その具体的な実施形態が図面によって示されており、本明細書中に詳細に記載されている。しかしながら、具体的な実施形態の本明細書中における説明は本発明を開示されている特定の形態に限定する事を意図していないことが理解されるべきであり、反対に、その意図することは、添付されている請求項によって規定されるように本発明の精神及び範囲内に位置する全ての改良物、同等物及び代替物を網羅する事である。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１４】

本発明の例示的な実施形態が本明細書中において説明されている。明確さに関しては、実際の実施に係る全ての特徴がこの明細書中において説明されているわけではない。そのような実際の実施形態の開発において、多数の実施特異的な決定が設計特異的な目的を達成するためになされなければならない。それは一つの実施から別の実施において変化するであろう。おそらく複雑であり時間が掛かるものの、それにもかかわらずそのような開発努力は、この開示の利益を得る当業者にとって日常的に行われるであろうことが理解されるであろう。

【００１５】

神経刺激は、パルスバーストとして知られる別々の刺激期間におけるパルス状の電気信号として通常は伝達され、パルスバーストは複数のパラメータによって規定される一連の制御された電気パルスを構成する。その信号は電気パルス発生器によって生じ、リード線／電極アセンブリを介して神経に印加されるであろう。信号を規定するパラメータは電流量、パルス幅、パルス頻度、オンタイム及びオフタイムを含み、オンタイム中の規定量の前又は後において電流量中の信号が徐々に増加する（ランプアップ）又は減少する（ランプダウン）オンタイムの直前及び直後の任意のランプアップ及びランプダウン期間を有する。従来技術の実施形態においては、パラメータは一定の非ランダム値にプログラムされているであろう。

【００１６】

非限定的な実施例として、電気信号はプログラムされており、非ランダムで一定の電流、例えばミリアンペア、プログラムされた頻度、例えば３０Ｈｚ、プログラムされたパルス幅、例えば５００マイクロ秒、プログラムされた電流極性、例えば電極１２５－１から電極１２５－２への電流フロー（図１）、一定時間、例えば３０秒を有することができる。刺激信号が伝達される時間（例における３０秒）は本明細書においてオンタイムと呼ばれる。パルスバーストは、例えば５分である別の時間によって隣接するバーストから通常は分離されている。刺激信号の伝達間の時間（例における５分）は本明細書中においてオフタイムと呼ばれる。ランプアップ及びランプダウン期間が所定期間（通常はパルスバーストの最初の数秒又は数パルス）にわたって設定されることで、全振幅におけるバーストの最初のパルスを有することに時々関連する不快感を回避する事ができる。傾斜する信号は所定の非ランダムな態様で通常は増加または減少し、パルスバーストのオンタイム部分は一定及び非ランダムの両方である。また、複数の類似し隣接しているパルスからパルスの間隔によって決めされる頻度は、湾曲した（swept）又はランダムに設定された値を採用することが周知であるにも関わらず、ほぼ一定の値である。パルスからパルスの間隔は、本明細書中においてパルス周期と呼ばれ、パルス周期は隣接するパルス周期から独立しており、一方で定義によると頻度は複数の類似の隣接パルス周期を必要とする点において頻度と区別されている。

【００１７】

オンタイム及び（存在するのであれば）ランプアップ及びランプダウン時間を含む第１の電気信号の組み合わせた信号期間は、これ以降において一次期間と呼ばれる。ランプアップ又はランプダウンが設けられていない実施形態においては、一次期間はオンタイムと同一である。一次期間には信号が印加されないオフタイム期間が通常は後に続いており、神経は印加された第１の電気信号から回復することができる。オフタイム期間の経過後に、第１の電気信号が、シグナルの無い別のオフタイム期間が後に続く別の一次期間において再び神経に印加される。このプロセスはシステムをプログラミングするヘルスケア提供者によって変更されるまで繰り返されるであろう。オンタイムと一次期間とは一緒に神経刺激システムのデューティーサイクルを有する。

【００１８】

本発明のある実施形態は、第１の電気信号が神経において電気的活動（すなわち求心性及び遠心性活動電位）を調節する第１の期間中に医療装置から患者の神経に第１の電気信号を印加するために提供される。第１の電気信号の後には、神経が休息する及び／又は第１の電気信号から回復することができる第２の期間中に神経に印加される第２の電気信号が続く。第２の電気信号は、神経に外部からの求心性若しくは遠心性活動電位を発生させる、又は神経において内在的な信号を阻害するには不十分な閾値下の信号であろう。或いは、それは求心性及び／又は遠心性活動電位を生じる若しくは内在的な信号を阻害する事ができる調節信号を有するであろう。第２の電気信号が閾値下の信号である第２の期間は、神経における電気的活動が内在的な電気的活動のみを有する非刺激期間である。しかしながら、閾値下の信号又は調節信号が第２の期間中に印加されるか否かにかかわらず、第２の電気信号は、第１の電気信号からの神経線維の回復を促進するか、神経において（外部から誘導される）更なる電気的活動を生じるか、又はその両方によって第１の電気信号の所望される治療効果を強化及び／又は補完することを目的とする。

【００１９】

医療装置は、第１の期間中に印加された第１の信号の治療効果を維持するために、第２の期間中に神経における電気的活動を調節するための電気信号を提供することができる埋め込み型医療装置であってもよい。本発明のある実施形態は、一次期間中に患者の神経に第１の電気信号を加え、第１の電気信号が患者の神経に印加されていない二次期間中に第２の電気信号を加える方法、装置及びシステムを提供する。ある実施形態においては、神経は脳神経、より好ましくは迷走神経を含む。一次期間は（任意のランプアップ及びランプダウン期間を有する）パルスバーストが神経に印加される期間を指す。二次期間は、一次期間において印加されたパルスバーストの刺激から神経が通常は回復できる期間を指す。二次期間中に神経の電気的活動を調節することによって、第２の電気的信号は二次期間中に第１の電気信号の治療効果を維持又は増強するであろう。このようにして、第２の電気信号は疾患又は症状を治療するために神経刺激装置などのＩＭＤから迷走神経（脳神経Ｘ）などの神経にバックグラウンド刺激を加える。

【００２０】

本発明の実施形態は、第１の信号のオフタイムの一部を含むことができる二次期間中に低レベル、例えばほぼ患者に感知できないレベルで第２の電気信号を加えるために用いられるであろう。第１の信号のオフタイム中に加えられた第２の電気信号は、これ以降において「バックグラウンド」刺激又は調節と呼ばれるであろう。例えば、ＩＭＤは一次期間中に印加された第１の電気信号に加えて、第１の期間のオフタイム中に第１の電気信号と比べて低減された頻度、電流、又はパルス幅を有する第２の電気信号を印加するであろう。理論に拘束されること無く、バックグラウンド電気信号は、治療効果を減少せずに一つ以上の副作用を低減するのに十分なレベルまで第1の電気信号が下げられることを可能にするであろう。

【００２１】

本発明のある実施形態においては、第１及び第２の期間が少なくとも部分的に重複しており、第２の電気刺激信号が第１の期間の少なくとも一部において印加されるであろう。さらに特定の実施形態においては、第２の期間は部分的にのみ第１の期間に重複しており

、第２の電気刺激信号は第１の期間の一部において印加され、第１の信号が印加されない期間中において継続される。この種類の刺激はこれ以降において「重複」刺激又は調節と呼ばれる。本発明における重複及び／又はバックグラウンド刺激の実施形態は、刺激治療の効果を増大させ、副作用を減少させ、及び／又は高レベルの刺激に対する第１の信号の許容性を増大させることができる。患者の体の一部に信号を加えるために患者の体に移植可能である典型的なＩＭＤは、本発明の一つの実例たる実施形態に基づいて以下で説明されている。図１Ａ－１Ｄは、本発明の一つ以上の実施形態を実施するための模式化された埋め込み型医療システム１００を図示している。図１Ａ－１Ｄは、リード線１２２に接続するためのヘッダー１１６（図１Ｃ）を有するケース又はシェル１２１（図１Ａ）を備えた本体１１２を有する電気信号発生器を図示している。電気信号発生器１１０は、ペースメーカーパルス発生器用の移植措置と同様に、（図１Ｂにおいて点線１４５で示されるように）皮膚の直下に移植手術によって形成された患者の胸のポケットまたは穴の中に移植される。

【００２２】

好ましくは一対の電極を有する神経刺激電極アセンブリ１２５は、好ましくは（一つのワイヤが一対の電極のそれぞれの電極用である）一対のリード線ワイヤを有する絶縁された導電性リード線アセンブリ１２２の遠端に導電的に接続されている。リード線アセンブリ１２２はケース１２１上のヘッダー１１６（図１Ｃ）においてコネクタにその近端で導電的に接続されている。電極アセンブリ１２５は患者の首又は別の箇所、例えば患者の横隔膜付近において迷走神経１２７に外科的に接続されることができる。他の脳神経は、同様に電気的な神経刺激信号を伝達するために利用することができる。好ましくは、電極アセンブリ１２５は、ブララに対して１９８６年３月４日に与えられた米国特許第4,573,481号に記載された一対の電極のような一対の双極刺激電極１２５－１、１２５－２（図１Ｄ）を有する。適切な電極アセンブリがモデル３０２電極アセンブリとしてテキサス州ヒューストンのサイバーロニックス社から購入可能である。しかしながら、多くの電極のデザインが本発明に用いることができることを当業者は理解するであろう。二つの電極は迷走神経の周囲に巻き付けられていることが好ましく、リーズ　Ｓ　テリー　Ｊｒ．に１９９０年１２月２５日に与えられた米国特許第4,979,511号に開示されるようならせん型固定綱１２８によって電極アセンブリ１２５は神経１２７に固定されることができる。リード線アセンブリ１２２は、胸及び首の動きに伴う柔軟性を保持しつつ、縫合接合１３０によって隣接する組織に固定される。

【００２３】

ある実施形態においては、（上述したブララの特許に詳細に説明されている）大きさを自己調整する柔軟な電極アセンブリ１２５のオープンらせん設計が神経への機械的な外傷を最低限にし、神経との体液交換を可能にする。電極アセンブリ１２５は、神経の形状に一致し、神経に対する大きな刺激接触領域を許容することによって、低い刺激の閾値を提供することが好ましい。構造的に、電極アセンブリ１２５は、プラチナ、イリジウム、プラチナ－イリジウム合金、及び／又はそれらの酸化物などの導電性材料製の二つの電極リボン（図示しない）を有する。電極リボンは、二つのらせん電極１２５－１及び１２５－２（図１Ｄ）の弾性体部分の内面に別々に連結されており、それは三回転らせんアセンブリの二つのらせんループを有するであろう。リード線アセンブリ１２２は二つの異なるリード線ワイヤ又は共軸ケーブルを有し、その二つの導電性部材はそれぞれ導電性電極リボンの一つに接続されている。電極１２５－１及び１２５－２にリード線ワイヤ又はケーブルを接続する一つの適切な方法は、他の周知の接続手法が使用可能であるとしても、米国特許第5,531,778号において開示されているようなスペーサアセンブリを有する。

【００２４】

各ループの弾性体部分はリシコンラバーで構成されていることが好ましく、（通常は電極を有さない）第３のループ１２８は電極アセンブリ１２５に対して固定綱１２８として機能する。

【００２５】

本発明のある実施形態においては、眼球運動検出電極１３３（図１Ｂ）のようなセンサが、筋肉の運動又は実際の眼球運動を検出するのに適した場所において眼窩の外周又はその近くに移植されるであろう。電極１３３は、カテーテル又は他の適切な手段（図示しない）を介して移植されており且つネック１０及び胸部組織を通って電気信号発生器１１０のヘッダー１１６にあごの線に沿って伸びているリード線１３４に電気的に接続されることができる。本発明のシステムに含まれている場合、検出電極１３３は、以下においてより詳細に説明されるように治療される疾患を表すパターン中にレム（ＲＥＭ）を検出するために用いることができる。検出された疾患の兆候は能動的刺激を開始するために用いることができる。

【００２６】

能動的刺激を開始するために、他のセンサ装置を代替的又は追加的に用いることができる。再度図１Ｂを参照すると、ＥＥＧ検出電極１３６は任意に移植されて頭蓋において離間関係に配置され、移植され且つ頭皮及びこめかみに沿って延びているリード線１３７に接続されており、その後に眼球運動電極のリード線１３４に対して上述したのと同じ経路に沿って且つ同じように電気信号発生器１１０に接続されている。代替形態において、温度感知要素及び／又は心拍数センサ要素が能動的刺激を開始するために用いることができる。

【００２７】

能動的刺激の実施形態とは対照的に、本発明の他の実施形態は、治療伝達を開始するために、プログラムされたオン／オフデューティーサイクルに従ってセンサを用いることなく迷走神経に連続的、周期的又は断続的な電気信号を伝達するために受動的刺激を利用する。受動的及び能動的刺激の両者は、本発明による単一のＩＭＤによって組み合わせられ、又は伝達されることができる。片方又は両方のモードは、観察下にある特定の患者の場合において診断された特定の疾患を治療するのに適しているであろう。

【００２８】

電気信号発生器１１０は、米国議会図書館の登録著作権を有する本出願の譲受人によって著作権が主張されている形式のプログラム用ソフトウェア又は本明細書中における記載に基づく他の適切なソフトウェアを利用する外部コンピュータ１５０、及びコンピュータ１５０（図１Ａ）とパルス発生器１１０との間の周波数比（ＲＦ）通信を促進するためのプログラム用ワンド１５５によってプログラム可能である。ワンド１５５及びソフトウェアは発生器１１０との非侵襲性通信を許容し、それは後者が移植された後に行われる。ワンド１５５は内部バッテリによって電力供給されており、通信のための十分な電力を表示するための「パワーオン」ライトを備えていることが好ましい。別の表示灯を、データ伝達がワンドと発生器との間で行われていることを示すために設けることができる。

【００２９】

刺激療法を施す事によって、電気信号発生器１１０は疾患又は病気を治療する事ができる。本発明の方法及び装置に用いるのにほぼ適した形状の神経刺激装置は、例えば本出願と同一の譲受人に譲渡されている米国特許第5,154,172号において開示されている。そのような神経刺激装置の購入可能な例はニューロサイバーネティック　プロステーシス（ＮＣＰ（Ｒ）、本出願の譲受人であるテキサス州ヒューストンのサイバーロニックス社）である。電気信号発生器１１０によって生じる電気信号のある種のパラメータは、埋め込み型電気医療装置にとって従来のように外部プログラマなどによってプログラム可能である。

【００３０】

ここで図２を参照すると、本発明のある例示的な実施形態に基づくＩＭＤ２００及び外部ユーザーインターフェース（Ｉ／Ｆ）２７０を図示するブロック図が提供されている。ＩＭＤ２００は神経組織のような身体組織に電気刺激を加えるために用いられることで、てんかん、うつ病、及び過食症などの様々な疾患を治療することができる。ＩＭＤ２００は、神経筋の、神経精神の、認知の、自律神経の、感覚の異常及び他の病気を治療するために使用する事ができる。

【００３１】

ＩＭＤ２００は、図１において示されるようなリード線アセンブリ１２２などの様々なリード線に接続されることができる。ＩＭＤ２００からの電気信号は、リード線１２２を介して電極アセンブリ１２５に付随する刺激電極に伝達されるであろう。さらに、センサが用いられている場合、センサ電極からの信号はリード線１２２、１３４及び／又は１３７などによってＩＭＤ２００へと伝送されるであろう。

【００３２】

ＩＭＤ２００は、ＩＭＤ２００の動作の様々な面を制御する事ができるコントローラ２１０を有することができる。コントローラ２１０は、人体の少なくとも一つの標的部分に治療電気信号を伝達するための内部データ及び／又は外部データを含む治療データ２１２を受信できる。例えば、コントローラ２１０は外部にいるオペレータから手動での指示を受信でき、又はそれはＩＭＤ２００にプログラムされている若しくは内蔵されている内部演算及びプロトコルに基づいて刺激を実行することができる。コントローラ２１０はＩＭＤ２００のほぼ全ての機能に関与できることが好ましい。

【００３３】

コントローラ２１０は、プロセッサ２１５、メモリ２１７、及び本開示の利益を有する当業者に従来周知である他の構造物などの様々な部品を有することができる。プロセッサ２１５は、ソフトウェアコンポーネントの様々な実行が行える一つ以上のマイクロコントローラ、及びマイクロプロセッサなどを有することができる。メモリ２１７は、治療データ２１２及び多くの種類のデータ（例えば、内部データ、外部データの指示、ソフトウェアのコード、ステータスデータ、及び診断データなど）が蓄積及び検索できる様々な記憶領域を有するであろう。メモリ２１７は、ランダムアクセスメモリ（ＲＡＭ）、ダイナミックランダムアクセスメモリ（ＤＲＡＭ）、電気的に消去可能な書き込み可能な読み出し専用メモリ（ＥＥＰＲＯＭ）、フラッシュメモリなどを有するであろう。ある実施形態においては、メモリ２１７はＲＡＭ及びフラッシュメモリ部品を有することができる。

【００３４】

また、ＩＭＤ２００は電気信号発生器２２０も有するであろう。信号発生器２２０は様々な電気神経刺激信号を発生及びリード線を介して一つ以上の電極に伝達する事ができる。多数のリード線アセンブリ１２２がＩＭＤ２００に接続されているであろう。治療はコントローラ２１０からの指示に基づいて電気信号発生器２２０によってリード線に伝達されるであろう。電気信号発生器２２０は、刺激信号発生器及び実施される刺激の種類に関する指示を受信する他の回路のような様々な回路を有することができる。電気信号発生器２２０は、リード線にわたって制御された電流の神経刺激信号を伝達する事ができる。ある実施形態においては、制御された電流の神経刺激信号は患者の神経組織に対する処方された又は所定の電流を指すであろう。

【００３５】

また、ＩＭＤ２００はバッテリ２３０を有するであろう。バッテリ２３０は、刺激の伝達を含むＩＭＤ２００の稼働のための電力を供給するために、一つ以上のセル、電圧調整器などを有するであろう。バッテリ２３０はある実施形態においては再充電可能である電力供給源を有するであろう。バッテリ２３０は電子回路の稼働及び刺激機能を含むＩＭＤ２００の稼動のために電力を供給する。ある実施形態におけるバッテリ２３０は、リチウム／塩化チオニルのセル、又はより好ましくはリチウム／モノフッ化物炭素（ＬｉＣＦｘ）のセルを有するであろう。例えば高電荷密度コンデンサのような他の種類の電源もバッテリ２３０の代わりに（若しくは追加して）用いることができることが当業者にとっては明らかになるであろう。

【００３６】

またＩＭＤ２００は、ＩＭＤ２００と様々な装置との間の通信を円滑にできる通信インターフェース（Ｉ／Ｆ）２６０を有することもできる。通信インターフェース２６０は、外部ユーザーインターフェース２７０へ電気信号の伝達及び外部ユーザーインターフェース２７０から電気信号の受信を行うことができる。外部ユーザーインターフェース２７０

は手持ち装置、好ましくは手持ちコンピュータ又はＰＤＡであっても良く、又は電子通信及びプログラムできる他の装置を代わりに有しても良い。

【００３７】

外部ユーザーインターフェース２７０は、ＩＭＤ２００の様々なモジュール及び刺激パラメータをプログラムできるプログラミング装置２７０ａを有することができる。ある実施形態において、プログラミング装置２７０ａはデータ取得プログラムを実行することができる。プログラミング装置２７０ａは、医師などの医療専門家によって例えば医者の診療室などの基地局で制御する事ができる。プログラミング装置２７０ａは、その動作をプログラムして制御するためにＩＭＤ２００に様々なパラメータ及びプログラムソフトウェアをダウンロードすることができる。プログラミング装置２７０ａは、ＩＭＤ２００からの様々な状態の症状及び他のデータを受信及びアップロードすることもできる。

【００３８】

通信ユーザーインターフェース２６０は、ハードウェア、ソフトウェア、ファームウェア、及び／又はそれらの組み合わせを有することができる。外部ユーザーインターフェース２７０と通信ユーザーインターフェース２６０との間の通信は、図２において線２７５によって大まかに示されるように非侵襲、ワイヤレス又は他の種類の通信を介して行われるであろう。様々なソフトウェア及び／又はファームウェアアプリケーションが、外部ユーザーインターフェース２７０にプログラミングしてＩＭＤ２００と通信するために、プログラミング装置２７０ａにロードされるであろう。ある実施形態においては、外部ユーザーインターフェース２７０は、ワシントン州レッドモンドのマイクロソフト社によって販売されているウィンドウズ（登録商標）ＣＥオペレーティングシステムによって制御されているであろう。

【００３９】

本発明のある面においては、神経刺激システムが、一次期間及びオフタイムを含む複数のパラメータを有する第１の電気信号を発生させ、第１の電気信号を神経に印加する。第１の電気信号のオフタイム中に、システムは第２の電気信号を生じ、第２の信号を神経に伝達する。ある実施形態においては、第１及び第２の電気信号の両方がパルス状の電気信号であり、電流量、パルス幅、及び頻度によって更に規定される。第２の電気信号の電流量、パルス幅及び頻度の少なくとも一つが、第１の電気信号のものより小さい事が好ましい。ある実施形態における第２の電気信号の頻度は、第１の電気信号の頻度の１０パーセントより小さい。ある実施形態における第２の電気信号の電流は、第１の電気信号の電流量の７５％より少ない。ある実施形態における第２の電気信号のパルス幅は、第２の電気信号のパルス幅の大きさの７５％より小さい。

【００４０】

本発明の別の面においては、神経刺激システムが一次期間及びオフタイムによって規定される第１の電気信号を発する。また、システムは（第２の信号用のオンタイム及び任意のランプアップ及びランプダウン信号を有する）二次期間と二番目のオフタイムを有する第２の電気信号を提供する。第２の電気信号の二次期間の少なくとも一部は、第１の電気信号のオフタイム中に生じる。より特別な実施形態においては、第２の電気信号が、もっぱら第１の電気信号のオフタイム中に生じるオンタイムを有する。さらに特別な実施形態においては、第２の電気信号のオンタイムが第１の電気信号のオフタイムと同一である。さらにより特別な実施形態においては、第２の電気信号のオフタイムが第１の電気信号の一次期間と同一である。

【００４１】

図３を参照すると、第１の電気信号３１０ａを発するための第１の刺激ユニット３０５ａと、第２の電気信号３１０ｂを発するための第２の刺激ユニット３０５ｂと、を有する図２の電気信号発生器２２０の詳細な実施形態が示されている。別の実施形態（図示しない）においては、電気信号発生器２２０は単一の刺激ユニットから第１及び第２の電気信号３１０ａ、３１０ｂの両方を発することができるであろう。様々な種類の刺激信号が、第１及び第２の電気信号３１０ａ、３１０ｂを規定する別々のパラメータ設定に基づき異

なる信号の特徴を備えた第１及び第２の刺激ユニット３０５ａ、３０５ｂによってそれぞれ発せられるであろう。両方のパラメータ設定が外部ユーザーインターフェース２７０によってＩＭＤ２００にプログラム可能であることが好ましい。第１及び第２の電気信号３１０ａ、３１０ｂを含む病気の治療用合成電気信号のある実施例が図４に図示されており、これ以降において説明されている。

【００４２】

図４は、本発明のある例示的な実施形態に基づいて、第１及び第２の電気信号３１０ａ、３１０ｂを含む合成電気刺激信号４００の模式図を示している。図２において示されたＩＭＤ２００は、患者の神経を刺激するための合成刺激信号４００を発生させるために電気信号発生器２２０を用いることができる。例えば、埋め込み型医療装置１００はランプアップ時間４１５ａ、治療オンタイム４１０ａ及びランプダウン時間４１５ｂを含む一次期間４０５ａの間に第１の電気信号３１０ａを発して神経に印加するであろう。第２の電気信号３１０ｂは、第１の信号３１０ａのオフタイム４１０ｂの少なくとも一部に相当する二次期間４０５ｂの間に神経に印加される。ある実施形態においては、神経又は神経の一部が迷走神経のような選択された脳神経を含むであろう。第１及び第２の電気信号３１０ａ、３１０ｂを含む刺激信号４００を印加する事によって、埋め込み型医療装置１００は疾患又は病気を治療するために患者に所望される治療を施すことができるであろう。

【００４３】

患者の神経又は脳を調整するために、第１の電気信号３１０ａの一次期間４０５ａは、電流量中において増加するパルス状の信号が提供されるランプアップ時間４１５ａ、パルス状の一定の電流を有するオンタイム時間４１０ａ、及び電流は強度が低下するランプダウン時間４１５ｂなどの一つ以上のサブ期間を有することができる。図４において示されるように、第２の電気信号３１０ｂは第１の電気信号３０１ａと比較して低減した電流量と頻度とを備えた一定の電流信号を有するであろう。第１の電気信号３１０ａ及び第２の電気信号３１０ｂの両方が複数の非ランダムパラメータによって規定されるように図４において示されており、それぞれランドルフ　Ｋ　アームストロングの名前で出願され、本出願の譲受人に譲渡された共に係属中の米国特許出願第11/193,520号（患者を治療するための医療装置を用いた内因性神経活動の増強）及び第11/193,842号（内因性神経活動を増強するための医療装置）においてより完全に説明されているように、第１及び第２の電気信号のいずれか又は両方の一つ以上のパラメータがランダム化されている。これによって、‘５２０及び‘８４２出願のそれぞれの全体は参照によって本明細書中に文献援用されている。

【００４４】

図４を再び参照すると、ＩＭＤ２００は第１の電気信号３１０ａのオフタイム４１０ｂの所定部分である二次期間の間に第２の電気信号３１０ｂを印加することができる。ある実施形態においては、所定部分は一次期間４０５ａが開始する前に終了する、すなわち、第２の電気信号３１０ｂは第１の電気信号３１０ａのオフタイム４１０ｂの一部のみの間に印加されるであろう。別の実施形態においては、所定部分はほぼ第１の電気信号３１０ａの全オフタイム４１０ｂであろう。図４において示されていない代替形態においては、以下において説明されるように二次期間４０５ｂは一次期間４０５ａに部分的に重複しており、第１の電気信号３１０ａは第２の電気信号３１０ｂに重複しているであろう。

【００４５】

電気信号発生器２２０は、第１の電気信号３１０ａと比べて低い頻度を有する第２の電気信号３１０ｂを提供するであろう。或いは、第２の電気信号３１０ｂは第１の電気信号３１０ａと比べて小さな電流量を有するであろう。理論に縛られること無く、第１の電気信号３１０ａのオフタイム４１０ｂの間に第２の電気信号３１０ｂを提供する事は、第１の信号３１０ａの開始に先立って神経を調節することによって、第１の信号の間に感じられる不快感を低減することができる。

【００４６】

ある実施形態においては、第２の信号（例えば電流量、頻度、パルス幅、及び二次期間

の長さ自体）を規定する一つ以上のパラメータが、ＩＭＤ２００が関係する身体パラメータを検出するフィードバックシステムの一部として決定されるであろう。身体パラメータセンサはＩＭＤ２００の主要な治療刺激機能をしっかりとオフにするための指示を与え、ＩＭＤ２００はそれに応じて第１の電気信号３１０ａの一部又は複数の対応するパラメータとして第２の電気信号を規定する一つ以上のパラメータを設定することによって、第２の電気信号３１０ｂが所定の閾値４３０以下のレベル４２５で提供されるであろう。設定された閾値４３０は副作用レベル以下であろう。従って、ＩＭＤ２００は、二次期間４０５ｂ中にＩＭＤ２００の治療刺激機能を完全にオフにする代わりに、出力レベル４２０を副作用レベル以下に下げるオプションを提供することができる。別の実施形態においては、第２の電気信号３１０ｂを規定するパラメータはフィードバック信号によって決定されないであろう。

【００４７】

ある実施形態においては、第２の電気信号３１０ｂと第１の電気信号３１０ａとを別々に発生させることによって、ＩＭＤ２００が一次期間４０５ａの少なくとも一部の間に第２の電気信号３１０ｂを重複させる。ＩＭＤ２００は、検出された身体パラメータに基づいてそれぞれの時間中に第１の電気信号３１０ａ及び／又は第２の電気信号３１０ｂの一つ以上のパラメータをプログラム可能なように調節するであろう。

【００４８】

図３及び図４を同時に参照すると、第２のユニット３０５ｂは第２の電気信号３１０ｂを提供する事によって、第１の信号３１０ａのオフタイム４１０ｂの少なくとも一部の間において、二次期間４０５ｂ間の第１の電気信号３１０ａと比べて低レベルの信号を印加することができる。二次期間の間に第２の電気信号３１０ｂを提供するために、第２の刺激ユニット３０５ｂはプログラム可能なパラメータデータを含む治療データ２１２を用いることができる。ある代替形態（図示しない）においては、二次期間４０５ｂが第１の電気信号のオフタイム４１０ｂを上回っているであろう。別の実施形態においては、二次期間４０５ｂは第１の電気信号３１０ａのオフタイムと同じであろう。更に別の実施形態においては、二次期間４０５ｂはオフタイム４１０ｂ又はオンタイム４１０ａより大幅に短いであろう。

【００４９】

ＩＭＤ２００は、第２の電気信号３１０ｂの二次期間及びオフタイムと同様に、第１の電気信号３１０ａの一次期間４０５ａ（ランプアップ、オンタイム及び／又はランプダウンの時間を含む）及びオフタイム４１０ｂをプログラム可能に変更することによって、多種多様な合成電気信号４００を提供することができる。ＩＭＤ２００は、第１又は第２の電気信号に関する少なくとも一つのパラメータを選択的に変更することによって、第１及び／又は第２の電気信号３１０ａ、３１０ｂの一つ以上のパラメータ（例えば電流量、パルス周期、極性、及びパルス幅など）を調節できる。

【００５０】

ＩＭＤ２００は、神経の受容体を調節する頻度における第２の刺激信号３１０ｂによって神経を刺激できる。例えば、患者の脳神経のような神経は刺激されることによって、二次期間４０５ｂ中における第１の電気信号３１０ａの治療効果を維持する事ができる。ＩＭＤ２００は、二次期間４０５ｂの間に患者の知覚レベル４７０以下に第２の電気信号３１０ｂを維持する閾値レベル下において神経を刺激することができる。同時に、第２の電気信号３１０ｂは刺激治療の効果の向上、副作用の低減、及び／又は高レベルの刺激に対する許容性の向上などのメリットを提供することができる。

【００５１】

ここで図５を参照すると、本発明のある例示的な実施形態に基づくＩＭＤ２００からの第１及び第２の電気信号を提供する方法のフローチャート図が提供されている。ブロック５００において、ＩＭＤ２００は一次電気信号に加えてバックグラウンド電気刺激が与えられるバックグラウンド刺激モードに入るであろう。最初にＩＭＤ２００は、ブロック５０５において示されるように患者の病状に作用するバックグラウンド刺激治療を施すか否

かを示す治療データ２１２入力を受信する事ができる。例えば、ＩＭＤ２００は治療データ２１２を受信する事によって、患者の病状に作用する刺激治療を施すことができ、治療は一次期間及び二次期間中における刺激を含むであろう。治療データ２１２を用いることによって、ＩＭＤ２００はブロック５１０に示されるように第１及び第２の電気信号３１０ａ、３１０ｂを規定するであろう。第１及び第２の電気信号３１０ａ、３１０ｂを規定することは、信号に関する他のパラメータ（例えば電流量、パルス周期、極性、及びパルス幅など）に加え、一次及び二次期間４０５ａ及び４０５ｂを規定することを含むであろう。

【００５２】

ブロック５１５における第１の期間、すなわち一次期間４０５ａ中に患者の神経に治療刺激信号を印加するために、ＩＭＤ２００は第１の電気信号３１０ａを与えるであろう。決定ブロック５２０におけるチェックが刺激又は治療のための一次期間４０５ａが過ぎたか否かを決定する。一次期間４０５ａが経過した場合、ＩＭＤ２００はブロック５２５において第２の電気信号３１０ｂを与える。一次期間が経過していない場合、ＩＭＤ２００は一次期間４０５ａが終了するまで第１の電気信号３１０ａを与え続ける。すなわち、ＩＭＤ２００は第１の期間に続く第２の期間の間に非治療又は二次治療モードに入ることができる。二次治療モードにおいて、ＩＭＤ２００は第２の期間の少なくとも一部の間に第２の電気信号を含むバックグラウンド刺激信号を印加する事ができる。

【００５３】

決定ブロック５３０におけるチェックは、二次期間４０５ｂが過ぎたか否かを決定する。二次時間４０５ｂが経過した場合、ＩＭＤ２００はブロック５３５において第１及び第２の電気信号を繰り返すであろう。二次期間４０５ｂが終了していない場合、ＩＭＤ２００は二次期間４０５ｂが終了するまで第２の電気信号３１０ｂを提供し続ける。

【００５４】

或いは別の実施形態においては、治療データ２１２に基づいて、ＩＭＤ２００が刺激治療の所定の治療時間全体にわたって、一次期間４０５ａの間においては第１の電気信号３１０ａによって、及び二次期間４０５ｂの間においては第２の電気信号３１０ｂによって患者の神経を刺激することができる。特別な実施形態においてＩＭＤ２００は、ランダム値を含む少なくともひとつのパラメータを伴う電流量、パルス周期、極性、及び／又はパルス幅などの複数のパラメータによって規定されるパルス状の電気信号を第２の電気信号３１０ｂが有するように電気神経刺激治療を患者に施すことができる。この実施形態においては、ＩＭＤ２００は所定の限度内において二次期間の間に隣接するパルスの電流量、パルス周期、極性、及び／又はパルス幅をランダムに変更する事ができる。より特別な実施形態においては、第２の電気信号３１０ｂにおける電気パルスの電流量及びパルス幅の両方が二次期間４０５ｂの間にランダムに変化することができる。ある実施例では、各パルスの電流量は０．２５から１．５０ミリアンペアの間でランダムに変化し、各パルスのパルス幅は５０マイクロ秒から７５０マイクロ秒の間でランダムに変化することができる。

【００５５】

電気信号発生器２２０は、患者の選択された神経の選択された部分に伝達するための第１及び第２の電気信号３１０ａ及び３１０ｂを発することができる。電気信号発生器２２０に操作可能に接続されているコントローラ２１５は、一次期間４０５ａの間に患者の選択された神経に第１の電気信号３１０ａを印加するようになっているであろう。コントローラ２１５は、第１の電気刺激信号３１０ａがオフである二次期間４０５ｂの間に患者の選択された神経に第２の電気刺激信号３１０ｂを印加することができる。

【００５６】

このようにして、ＩＭＤ２００は、選択された神経に適用される電気信号発生器２２０からの電気パルスの所定の順序に従って、患者の選択された神経の選択された部分を刺激することができる。病気に作用するために、ＩＭＤ２００は二次期間４０５ｂの間に第１の電気信号３１０ａと比べて低減された治療刺激を加える事ができる。ＩＭＤ２００は、

治療データ２１２に基づいてある頻度における第２の電気信号３１０ｂによって患者の神経を刺激することができ、前記頻度は、二次期間４０５ｂの間において治療効果を維持し、及び／又は第１の電気信号３１０ａに関連する副作用を除去又は低減するために役立つ。

【００５７】

第１及び第２の電気信号３１０ａ、３１０ｂは、複数のパラメータ、例えば電流量、パルス周期、極性、及び／又はパルス幅に基づいて決定することができる。第２の電気信号３１ｂは、二次期間４０５ｂの間に患者の知覚レベル４７０より下である閾値レベル下で神経の一部を刺激することができる。

【００５８】

図６を参照すると、図２の埋め込み型医療装置を用いた重複刺激を加えるための方法の実施形態のフローチャート図が提供されている。この実施形態においては、ＩＭＤ２００は重複するように第１及び第２の電気信号３１０ａ、３１０ｂを用いることができる。バックグラウンド刺激モードを開始することができる（ブロック５００）。決定ブロック６００におけるチェックが、一次及び二次期間４０５ａ、４０５ｂが刺激又は治療療法のために示されているか否かを決定する。治療データ２１２が、少なくとも部分的に重なっている一次及び二次期間４０５ａ、４０５ｂによる重複刺激モードを示す場合には、第１の刺激ユニット３０５ａがブロック６１０において示されるように第１の電気信号３１０ａを提供し続ける。重複刺激が指示されない場合には、ブロック６０５に示されるようにＩＭＤ２００は重複刺激モードから出ることができる。ある実施形態においては、重複刺激モードから出る時に、ＩＭＤ２００が図５において説明されたバックグラウンド刺激モードを実行する。

【００５９】

再び図６を参照すると、決定ブロック６１５におけるチェックが第１の電気信号３１０ａとの第２の電気信号３１０ｂの重複を開始するか否かを決定するであろう。一次及び二次期間４０５ａ、４０５ｂが重複する重複刺激開始点に到達すると、第２の刺激ユニット３０５ｂはブロック６２０に示されるように第２の電気信号３１０ｂを印加し始める。電気信号／時間を重複し始める時間が到来していない場合は、ブロック６１０に示されるようにＩＭＤ２００は第１の電気信号３１０ａのみを印加し続けるであろう。

【００６０】

決定ブロック６２５におけるチェックは、第１及び第２の電気信号３１０ａ、３１０ｂの重複期間の終わりに到達したか否かを確認することができる。重複期間の終わりに到達すると、ブロック６３５に示されるように第１の電気信号３１０ａは停止される。逆に、重複期間が終了していない場合、ブロック６３０に示されるようにＩＭＤ２００は第１の電気信号３１０ａに第２の電気信号３１０ｂを重ね続ける。重複期間が過ぎるまでこの処理は続くであろう。

【００６１】

重複期間が終了して第１の電気信号３１０ａが停止されたことの決定に続いて、決定ブロック６４０において、ＩＭＤ２００は第１の電気信号３１０ａを第２の電気信号３１０ｂに重ね始めるか否かを決定する。一次及び二次期間４０５ａ、４０５ｂが重複する重複刺激開始点に到達すると、ブロック６４５において示されるように第１の刺激ユニット３０５ａは第１の電気信号３１０ａを印加し始める。そうでなければ、決定ブロック６４０において、ＩＭＤ２００はブロック６２０に図示されるように第２の電気信号３１０ｂのみを印加し続けるであろう。

【００６２】

決定ブロック６５０におけるチェックは、第１及び第２の電気信号３１０ａ、３１０ｂの重複期間の終わりに到達したか否かを確認する。重複期間の終わりに到達すると、ブロック６５５に示されるように第２の電気信号３１０ｂは停止される。重複期間の終わりに到達していない場合、ブロック６５２において示されるようにＩＭＤ２００は第２の電気信号３１０ｂ上に第１の電気信号３１０ａを重ね続ける。

【００６３】
図７Ａ－７Ｃを参照すると、波状のある実施形態が本発明における使用に適したパルス状の第１の電気信号３１０ａを図示している。その図は主に複数のパラメータに対する専門用語を明確にするために提示されており、パラメータは、電流量、パルス幅、パルス周期（すなわち、隣接するパルスの開始点間の時間間隔）及びパルス極性を含むパルス状の電気信号を規定するために用いることができ、また、パルス状の電気信号を発するために電気信号発生器２２０によって用いられるであろう。他のパラメータ（図示しない）は非連続の信号において信号オンタイムと信号オフタイムとを含む。本発明の実施形態において、電圧振幅、電流量、パルス幅、パルス周期、パルス極性、及び（非連続信号用の）信号オンタイム及び信号オフタイムの少なくとも一つが、所定範囲内のランダム値を有する。治療に基づいて所望される刺激を電気信号発生器２２０から発するための所定範囲の例が図７Ａ－７Ｃを参照して説明される。図７Ａ－７Ｃは、理想的な説明において、ＩＭＤ２００の出力部分によって電極アセンブリ１２５へと伝達されるパルス状の出力信号波形の一般的な性質を図示している。一つ以上のバイアスパラメータが電気信号発生器２２０によってランダムに発せられる事によって、所定範囲内で変化するパルス状の電気信号を発することができる。

【００６４】
本明細書中で用いられる場合、連続信号は、明確なオンタイム及びオフタイムを持たない電気信号を指す。連続信号は明確なオンタイム及びオフタイムを有さず、一定若しくはランダムなパルス周期若しくは頻度を有するパルス信号、又は（電流量及び極性などの他のパラメータが信号内で変化可能であるとしても）電流フローに中断の無い純粋に連続する信号のいずれかとして伝達されるであろう。本明細書中で用いられる場合、非パルス信号は、オンタイム時間中の電流フローが電流フローの無い短時間（通常はミリ秒又は秒）によって分離されるパルス信号から区別されるような、電流がオンタイム時間中常に伝達されている信号を指す。非パルス信号は、プログラムされた又はランダムなオンタイム及び（例えば刺激された神経組織に対する回復期／不応期を許容するための）オフタイムに従って伝達されるであろうことが認識されるべきである。しかしながら、オンタイム時間が各オンタイム時間内の電流フローに中断を有さなければ、信号は本明細書中で用いられる非パルス信号のままである。

【００６５】
図７Ａは、本発明の実施形態によって提供される例示的なパルス状の電気刺激信号を図示する。電気刺激信号は、オンタイム及びオンタイムによって規定される非連続信号であっても良いし、分離したパルスバーストの無い連続信号（すなわち、明確なオンタイム及びオフタイムを有さない信号）であっても良い。或いは、電気刺激信号は、刺激期間中に電流の中断の無い（連続又は非連続であることが可能な）非パルス信号を有することができる。連続又は非連続のいずれであっても、ある実施形態においては、一つ以上の刺激信号パラメータが一つのパルス列中において特定のパルス（パルス－トゥーパルスランダム化）のために、また或いは隣接するパルス列中のパルス（バースト－トゥーバーストランダム化）のためにランダムに変更される信号を発明は有する。バースト－トゥーバーストランダム化は、オンタイム及び／又はオフタイムのみの変更を含むことができ、その場合、各パルスは電圧、電流、パルス幅、パルス周期又は頻度で規定されるように非ランダムであることができるが、隣接パルスバーストの期間又はそれらを分離する間隔がランダムな時間間隔を有することができる。

【００６６】
特に、図７Ａが示すように、ＩＭＤ２００によって提供されるパルス状の電気刺激電流信号における電気信号パルスは、それぞれ第１、第２及び第３のランダム振幅を有するパルスによって示されるように電流振幅中で、及び／又はそれぞれ第１、第２及び第３のランダムパルス幅を有するパルスによって図示されるようにパルス幅中でランダムに変化することができる。例えば、パルスの電流量はランダムであり、且つ任意の荷電平衡によって－８．０ミリアンペア（ｍＡ）から８．０ミリアンペアの範囲内で任意に規定された範

囲内、例えば－３．０から３．０ミリアンペア又は０．２５から１．５ミリアンペアで変化することができる。同様にパルス幅はランダムであり、且つ１マイクロ秒から１秒の範囲内で任意に規定された範囲内、例えば５０から７５０マイクロ秒、又は２００から５００マイクロ秒で変化することができる。

【００６７】

電流量及びパルス幅に加えて、図７Ａはある実施形態におけるパルス極性が、水平なゼロの電流線より上にピークを有するパルスによって示される第１の極性と、ゼロの電流線より下のピークによって示される第２の反対の極性との間でランダムに変化することができることを更に示す。便宜的に、図７Ａは特定のパルスに対する全ての荷電平衡要素を省略している。しかしながら、各パルスが受動的又は能動的な荷電平衡要素を含むことができることが理解されるであろう。図７Ａは、第１、第２及び第３のランダムパルス周期を有する隣接するパルス対によって図示されるように、電気パルスのパルス周期もランダムに変化しうることを更に示す。例えば、パルスのパルス周期がランダムであり、１ミリ秒から１秒の範囲内で任意に規定された範囲、例えば５０マイクロ秒から２００ミリ秒においてランダムであり、ランダムに変化し得る。

【００６８】

図７Ａにおいて示されていないものの、オフタイム及びオンタイムによって規定される非連続電気刺激信号のために、オンタイム及びオフタイムの一方又は両方が規定された範囲内でランダムに変化することができる。例えば、パルスバースト（又は非パルス信号）を規定するオンタイムは、１秒から２４時間の範囲内において任意に規定される範囲内でランダムであり且つランダムに変化することができ、パルスバースト又は非パルス信号を規定するオフタイムも同様に１秒から２４時間の範囲内で任意に規定される範囲内においてランダムであり且つランダムに変化することができる。

【００６９】

図７Ａがパルス電気刺激信号用のパラメータのランダム化を示しているものの、パラメータの同様のランダム化が非パルス電気バイアス信号に施されることができる。特に、パルス幅又はパルス間隔によって規定されていないものの、非パルス信号が一つ以上の電流振幅及び電流極性によって規定されるにも関わらず、非連続非パルス信号は更にオンタイム及びオフタイムによって規定される事もできる。一つ以上の前述のパラメータは、上記のパルス信号のために説明されたものと同様に、非パルス信号に対してランダム化されることができる。

【００７０】

図７Ｂは、第１及び第２の電気信号３１０ａ、３１０ｂが第１の時間中にランダム化信号を、第２の時間中に非ランダム化信号を有することができる。第１及び第２の電気信号３１０ａ、３１０ｂの一方又は両方のための刺激パラメータはパルスートゥーパルスバイアスにランダム値を有しており、ランダム及び／又は周期的な時間間隔に渡る規定範囲内において変化することができるが、そうでなければ非ランダムである。例えば、パルス周期、振幅、パルス幅、極性、及び／又はそれらの組み合わせは、１秒から２４時間の範囲である第１の時間間隔のための規定範囲内でランダムに変化することができる。一つ以上の刺激パラメータは、第１の時間中に第１及び第２の周期的な範囲においてランダムに変更可能である。例えば、パルス周期は５０マイクロ秒から７５０マイクロ秒の値で３０秒間ランダムに変更可能である。第２の時間において、パルス周期は非ランダム値、例えば１分間に５００マイクロ秒を有するであろう。別の実施形態においては、ランダム化パラメータの範囲は二つに分かれた範囲を有することができる。例えば電流量は、０．２５から０．７５ミリアンペアの範囲内及び同様に１．２５から１．５０ミリアンペアの範囲内においてパルスートゥーパルス基準で変化可能であろう。従って、電流は０．７６ミリアンペアから１．２４ミリアンペアを含む値を除く０．２５ミリアンペアと１．５０ミリアンペアとの間のあらゆる値を有することができる。そのような二つに分かれた範囲のランダム化は、ある種の患者に対して効果的であろうし、本発明の範囲内であると考えられる。

【００７１】
ＩＭＤ２００によって提供されるランダム化電気刺激電流信号は、励起するための特定組織を対象にするため、（以下において説明される）様々な電極の選択的な稼動を行う事に向けられるであろう。ＩＭＤ２００によって提供される例示的なランダム化電気刺激電流パルス信号が図７Ａにおいて図示されており、ランダムに変化しているパルス信号の極性が図示されている。ある実施形態においては、ランダムに変化する極性は特定組織を標的にするために電極を変更する事と併せて用いる事もできる。

【００７２】
図７Ｃは、振幅の変化及び極性の変化に相当する様々なランダムフェーズを提供する例示的なランダム化電気信号パルスを図示する。上述のように、パルスのフェーズは、ゼロアンペアの電流レベルを含む様々な形状及び電流レベルをランダムにとることができる。ある実施形態においては、ゼロの電流を有するフェーズは一つのパルスの二つの電流伝達フェーズ間の時間遅延として用いることができる。

【００７３】
より具体的には、図７Ｃは、ランダム化電気信号パルスを図示しており、それは第１の荷電Ｑ１に関連する第１のランダム振幅を有する第１フェーズと、第２の荷電Ｑ２に関連する第２のランダム振幅に相当する第２フェーズとを有する。図７Ｃにおいて図示されている信号において、第２の荷電Ｑ２は第１の荷電Ｑ１の負の値にほぼ等しい。従って、荷電Ｑ１及びＱ２は相互に平衡化しており、荷電の能動的及び／又は受動的な平衡の必要性を減じている。故に、図７Ｃにおいて図示されている信号パルスは荷電が平衡化されており、ランダム化された電気信号パルスである。能動的及び／又は受動的な荷電の平衡化を行う必要性を減じることは、充放電の低減からの節電、及び回路の必要性の減少などの様々な利点を付与することができる。例えば、第１及び／又は第２の電気信号３１０ａ、３１０ｂを印加することは、電気信号由来の電気荷電を平衡化するための一連の荷電平衡化されたパルス（すなわち、パルスバースト）を加えることを含むであろう。パルスの電流量は－８．０ミリアンペアから８．０ミリアンペアの範囲内において任意に規定された範囲内でランダムであり、且つ変化することができるか、非ランダムであり、且つプログラム可能に規定されている。

【００７４】
様々な他のパルス形状は、本発明の実施形態によって提示されるランダム化された電気バイアス信号の概念において用いることができ、本発明の範囲及び精神の範囲内に入る。ＩＭＤ２００の使用は多くの神経疾患又は神経精神疾患における迷走神経刺激（ＶＮＳ）療法の効果を改善することができる。ある実施形態においては、第２の電気信号３１０ｂが、第１の電気信号３１０ａのオフタイム４１０ｂの間に、パルスが第１の電気信号３１０ａと同一の一定の電流量及び一定のパルス幅を有するが、５Ｈｚ以下の頻度であるパルスバーストを提供することを含むことができる。別の実施形態においては、第２の電気信号パルスの電流量は患者の知覚閾値より下である。そのような第２の電気信号３１０ｂを提供することによって、第１の電気信号３１０ａの電流量は、効率を減ずることなく不快感を低減しつつ減らす事ができるであろう。多くの従来技術の神経刺激装置は、患者が手動で電気信号を切ることを可能にし、（それは例えば磁石を用いて行うことができ、）通常は望ましくない副作用を避ける事ができる。本発明の実施形態においては、ＩＭＤ２００に完全に電気信号をオフにさせる代わりに、プログラム可能な又は使用者のオプションが、例えば認知閾値より低い低レベルの刺激を含む第２の電気信号３１０ｂを提供することができる。

【００７５】
ある実施形態においては、第１の電気信号３１０ａのオフタイム４１０ｂの間に第２の電気信号３１０ｂを低レベルで提供することは、治療又は措置の効果を著しく低下させる事無く、オフタイム４１０ｂの持続が増大する事を可能にする。オフタイム４１０ｂの持続時間を増大させる事は、ＩＭＤ２００中のバッテリの電力消費の低下をもたらすことができる。別の実施形態において、第２の電気信号３１０ｂを提供することは、第１の電気

信号３１０ａ用のより高い電流量に対する患者の耐性を増大させることができる。別の実施形態においては、第２の電気信号３１０ｂはランプアップ及びランプダウン時間の必要性を低減又は排除することができる。結果的に、本発明の実施形態によるＩＭＤ２００は治療の効果を改善し、医療装置の寿命を増大させ、及び／又は患者の身体における刺激の副作用を低減することができる。

【００７６】

発明は、本明細書の教示の利益を有する当業者にとって明らかである異なるが同等の態様で変更及び実施できるように、上述の特定の実施形態は例示のみである。さらに、以下の請求項において記載されることを除いては、本明細書中において示される構造又は設計の詳細に限定されない。したがって、上記の特定の実施形態は変更又は改良が可能であり、全てのそのような変形体は本発明の範囲及び精神内であると考えられることが明らかである。それ故、本明細書において求められる保護は以下の請求項に記載されている。

【図面の簡単な説明】

【００７７】

【図１Ａ－１Ｄ】本発明のある例示的な実施形態に基づく、患者の身体の一部に刺激を加えるために患者の身体に移植された埋め込み型医療装置の模式図

【図２】本発明のある例示的な実施形態に基づく、埋め込み型医療装置と、埋め込み型医療装置と通信する事で例えば埋め込み型医療装置にプログラムする外部ユーザーインターフェースとのブロック図

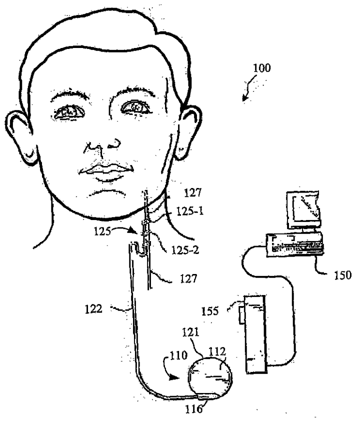
【図３】本発明のある例示的な実施形態に基づく、図２の信号発生器のブロック図

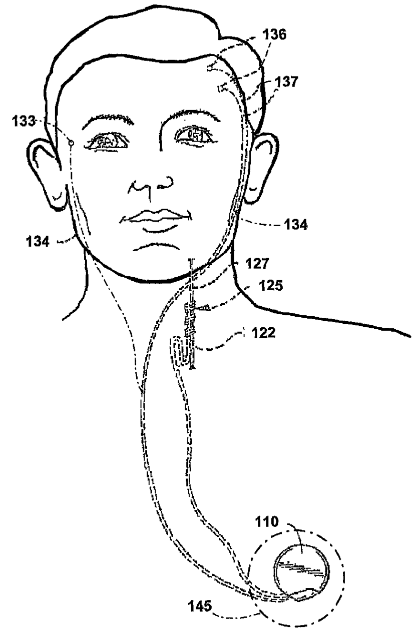
【図４】本発明のある例示的な実施形態に基づく、治療の措置オンタイム及びオフタイム中に図２の埋め込み型医療装置によって迷走神経などの神経に印加される第１の電気信号及び第２の電気信号をそれぞれ含む電気信号の模式図

【図５】本発明のある例示的な実施形態に基づく、バックグラウンド刺激過程のフローチャート図

【図６】本発明のある例示的な実施形態に基づく、図２の埋め込み型医療装置から重複刺激を提供する別の実施形態のフローチャート

【図７Ａ－７Ｃ】本発明のある例示的な実施形態に基づく、刺激を加えるために図１及び２の埋め込み型医療装置によって印加される様々なランダム化電気刺激出力電流信号の模式図


100
127
125-1
125
125-2
127
150
122
155
121
112
110
116


136
137
133
134
134
127
125
122
110
145

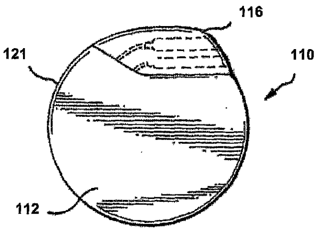
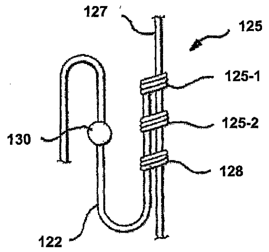
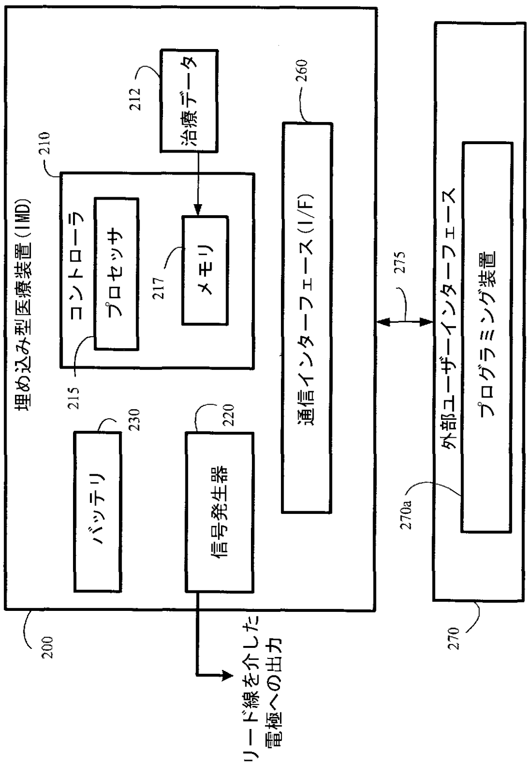

116
121
110
112

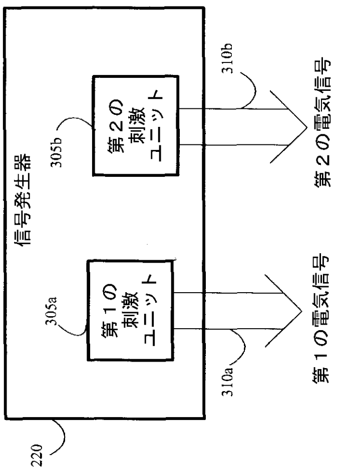
FIGURE 1C


127
125
125-1
130
125-2
128
122

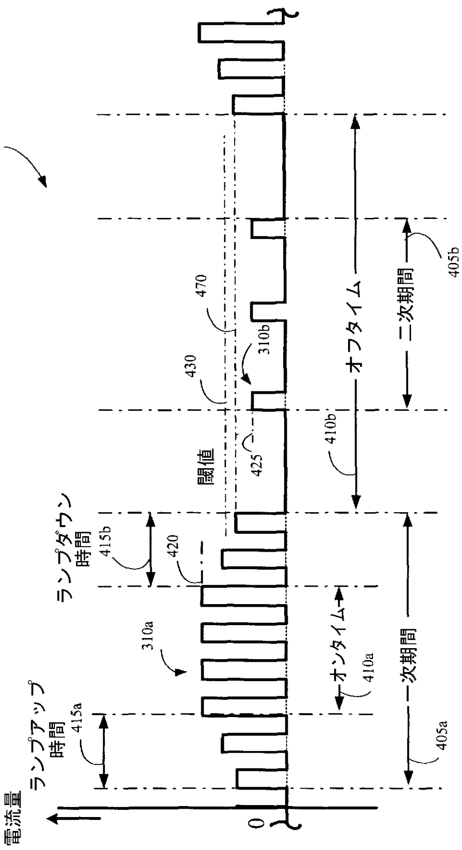
【図２】


埋め込み型医療装置（IMD）
210
コントローラ
プロセッサ
215
217
メモリ
212
治療データ
260
通信インターフェース（I/F）
230
バッテリ
220
信号発生器
275
外部ユーザーインターフェース
プログラミング装置
270a
200
270
リード線を介した
電極への出力

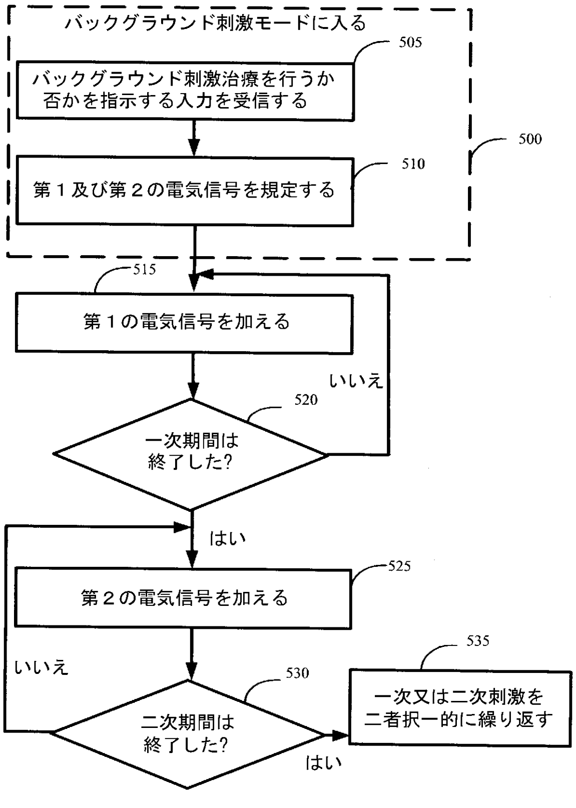
【図３】


信号発生器
第１の刺激ユニット
第２の刺激ユニット
第１の電気信号
第２の電気信号
220
305a
305b
310a
310b

【図４】


400
電流量
0
ランプアップ時間
415a
ランプダウン時間
415b
オンタイム
410a
一次期間
405a
オフタイム
410b
二次期間
405b
閾値
420
425
430
470
310a
310b

【図５】


バックグラウンド刺激モードに入る
バックグラウンド刺激治療を行うか否かを指示する入力を受信する
505
第１及び第２の電気信号を規定する
510
500
515
第１の電気信号を加える
一次期間は終了した?
520
いいえ
はい
第２の電気信号を加える
525
二次期間は終了した?
530
いいえ
はい
一次又は二次刺激を二者択一的に繰り返す
535

【図６】

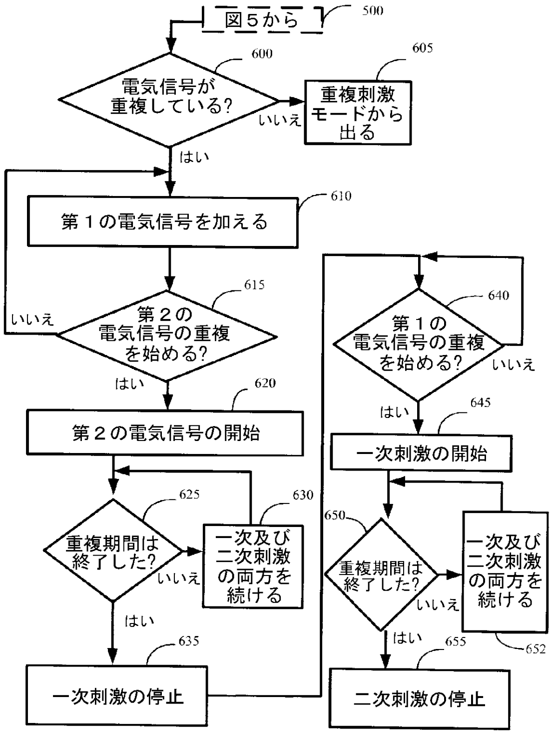
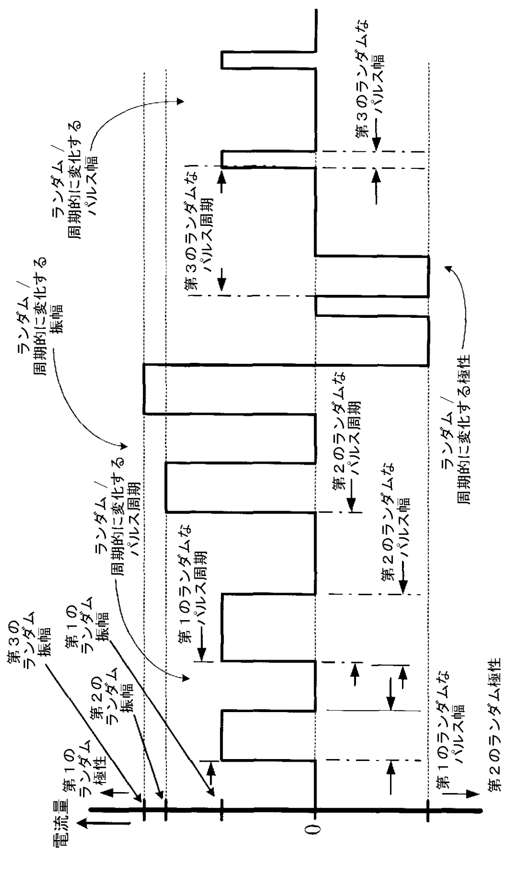
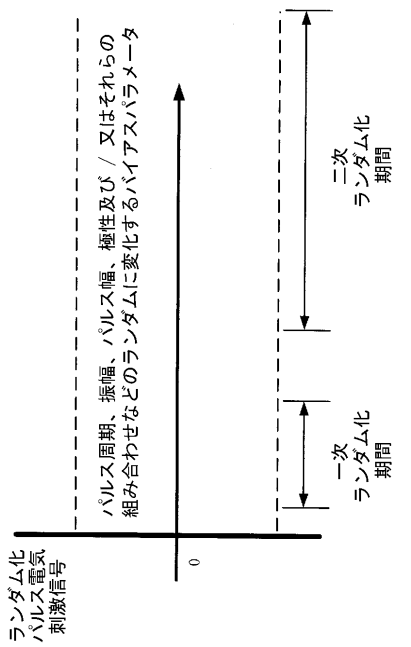


図５から
500
電気信号が重複している?
600
いいえ
重複刺激モードから出る
605
はい
第１の電気信号を加える
610
第２の電気信号の重複を始める?
615
いいえ
はい
第２の電気信号の開始
620
重複期間は終了した?
625
いいえ
一次及び二次刺激の両方を続ける
630
はい
一次刺激の停止
635
第１の電気信号の重複を始める?
640
いいえ
はい
一次刺激の開始
645
重複期間は終了した?
650
いいえ
一次及び二次刺激の両方を続ける
652
はい
二次刺激の停止
655

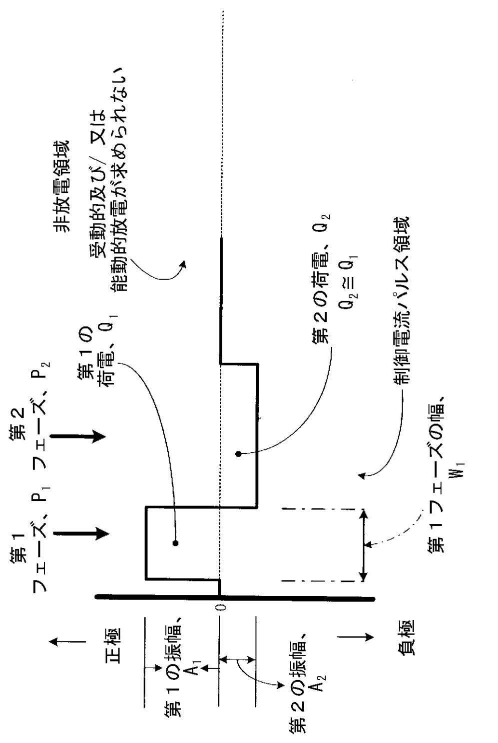
【図７Ａ】


電流量
第１のランダム極性
第２のランダム振幅
第３のランダム振幅
第１のランダム振幅
第１のランダムなパルス周期
ランダム／周期的に変化するパルス周期
ランダム／周期的に変化する振幅
第３のランダムなパルス周期
ランダム／周期的に変化するパルス幅
第３のランダムなパルス幅
第２のランダムなパルス周期
第２のランダムなパルス幅
ランダム／周期的に変化する極性
第１のランダムなパルス幅
第２のランダム極性
0

【図７Ｂ】


ランダム化パルス電気刺激信号
パルス周期、振幅、パルス幅、極性及び／又はそれらの組み合わせなどのランダムに変化するバイアスパラメータ
一次ランダム化期間
二次ランダム化期間
0

【図７Ｃ】


第１フェーズ、P1
第２フェーズ、P2
第１の荷電、Q1
非放電領域
受動的及び／又は能動的放電が求められない
第２の荷電、Q2
Q2≅Q1
制御電流パルス領域
第１フェーズの幅、W1
正極
負極
第１の振幅、A1
第２の振幅、A2
0

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/040328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61N1/36

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 practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 690 974 B2 (ARCHER STEPHEN T [US] ET AL) 10 February 2004 (2004-02-10) column 7, line 3 - column 8, line 55 column 9, line 41 - column 11, line 65 column 19, line 36 - column 20, line 67 figures 1-11,22	22
X	US 6 944 501 B1 (PLESS BENJAMIN D [US]) 13 September 2005 (2005-09-13) column 3, line 6 - column 5, line 11 column 6, line 45 - column 7, line 50 figures 1A-4C,7A-7E	22
X	US 4 949 721 A (TORIU MAMORU [JP] ET AL) 21 August 1990 (1990-08-21) column 3, line 30 - column 4, line 37 column 6, line 58 - column 7, line 65 figures 1,2,5	22

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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

"E" earlier document but 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 understand 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 combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 March 2007	12/03/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fischer, Olivier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/040328

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/154425 A1 (BOVEJA BIRINDER R [US] ET AL) 14 July 2005 (2005-07-14) paragraphs [0017] - [0019], [0074] - [0084], [0093], [0094], [0109] - [0119]; figures 1,12A,12B	22
P,A	US 2006/173493 A1 (ARMSTRONG RANDOLPH K [US] ET AL) 3 August 2006 (2006-08-03) paragraphs [0036] - [0060]; figures 1A-8	22
E	US 2007/027486 A1 (ARMSTRONG RANDOLPH K [US]) 1 February 2007 (2007-02-01) paragraphs [0089] - [0133]; figures 1-5	22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/040328

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 1-21,23-29
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy: independent method claims 1, 23 and 29 pertain to methods for providing electrical neurostimulation therapy to the human body.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/040328

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6690974 B2	10-02-2004	EP 1145736 A2	17-10-2001
		US 6466822 B1	15-10-2002
		US 2002072770 A1	13-06-2002
		US 2002077670 A1	20-06-2002
US 6944501 B1	13-09-2005	EP 1145735 A2	17-10-2001
		US 2005222641 A1	06-10-2005
US 4949721 A	21-08-1990	EP 0354578 A2	14-02-1990
US 2005154425 A1	14-07-2005	NONE	
US 2006173493 A1	03-08-2006	WO 2006083625 A1	10-08-2006
US 2007027486 A1	01-02-2007	NONE	

フロントページの続き

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

(72)発明者　パーニス，スティーブン，エム
アメリカ合衆国　７７５８４　テキサス，パールランド，エッジウッド　ドライブ　３１１０
(72)発明者　スコット，ティモシー，エル
アメリカ合衆国　７７４７９　テキサス，シュガー　ランド，アスコット　メドウ　ドライブ　１６９３１

Ｆターム(参考) 4C053 JJ03　JJ04　JJ21