

(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2004-511314

(P2004-511314A)

(43) 公表日 平成16年4月15日(2004.4.15)

(51) Int.Cl.⁷

A61N 2/00

F I

A61N 1/42

Z

テーマコード (参考)

4C106

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 88 頁)

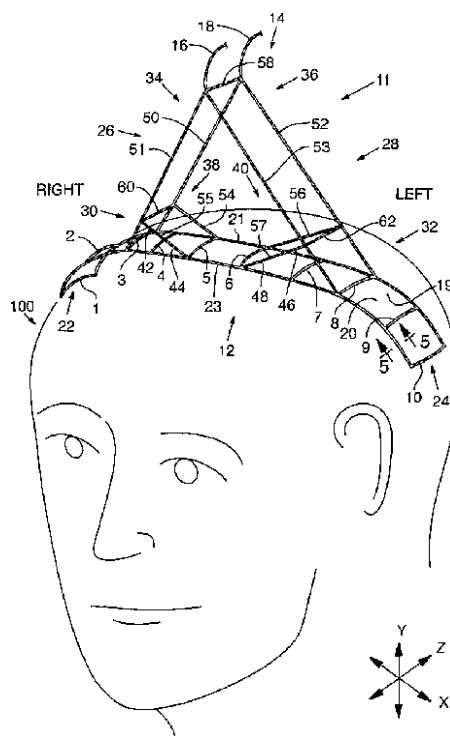
(21) 出願番号 特願2002-535740 (P2002-535740)
 (86) (22) 出願日 平成13年10月19日 (2001.10.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年4月21日 (2003.4.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/050737
 (87) 国際公開番号 W02002/032504
 (87) 国際公開日 平成14年4月25日 (2002.4.25)
 (31) 優先権主張番号 60/242, 297
 (32) 優先日 平成12年10月20日 (2000.10.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 300008988
 アメリカ合衆国
 アメリカ合衆国 メリーランド 2085
 2-3804, ロックビル, エグゼキュー
 ティブ プールバード 6011, スイ
 ト 325, オフィス オブ テクノロジ
 ー トランスファー, ナショナル イン
 ティチュエツ オブ ヘルス
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100108774
 弁理士 橋本 一憲
 (72) 発明者 ザンジェン エイブラハム
 アメリカ合衆国 メリーランド州 ボル
 テイモア クレイラン ロード 3302
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 磁気刺激のためのコイルおよびそれを用いる方法

(57) 【要約】

経頭蓋磁気刺激 (TMS) 装置として用いてもよい磁気刺激装置 (11) およびその使用方法を開示する。刺激装置は、フレーム、部分的に環状または卵形の基部 (12) を有する電導性のコイル、および外側に突出する拡張部 (14) を含む。フレームは、柔軟なまたは展性の材料であってもよく、非電導性であってもよい。電導性コイルは、フレームにカップリングした電導性材料 (針金のような) の一つまたはそれ以上の巻線を含んでもよい。コイルは、電源に電氣的に接続されている。装置 (11) は、被験者の頭部 (100) 上のような被験者の身体に隣接または接触して配置してもよい。装置は、心血管もしくは神経生理学的病態のような特定の生理的病態を治療するために、または身体の生理学を調べるためにヒトについて用いてもよい。この装置は、薬物耽溺およびうつ病のような脳の深部領域に関連した神経生理学的病態を研究または治療するために有用である。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下を含む、被験者の身体の部分の外部に配置して、体内に電流を誘導するために操作可能な磁気刺激装置：

被験者の身体の部分に向けられる凹面の第一の側面を有し、かつ第一の側面とは反対の第二の側面から外側に突出した拡張部を有する、部分的に環状または卵形の基部を有した電導性コイルであって、部分的に卵形の基部が第一および第二の末端を有し、かつ長さの軸と幅の軸とを有する、電導性コイル。

【請求項 2】

フレームをさらに含む、請求項 1 記載の磁気刺激装置。

10

【請求項 3】

コイルがフレームに関連した巻線を含む、請求項 2 記載の磁気刺激装置。

【請求項 4】

拡張部が基部に対して中心からずれた位置に存在する、請求項 1 記載の磁気刺激装置。

【請求項 5】

基部が長さの軸に沿って拡張する弓状構造を含む、請求項 1 記載の磁気刺激装置。

【請求項 6】

基部が約 10 ～ 約 50 cm の長さの軸に沿って弓の長さを有している、請求項 5 記載の磁気刺激装置。

【請求項 7】

基部が約 20 ～ 約 30 cm の長さの軸に沿って弓の長さを有している、請求項 5 記載の磁気刺激装置。

20

【請求項 8】

基部が幅の軸に沿って拡張する弓状構造を含む、請求項 1 記載の磁気刺激装置。

【請求項 9】

基部が約 2 ～ 約 15 cm の範囲で幅の軸に沿って弓の長さを有している、請求項 8 記載の磁気刺激装置。

【請求項 10】

基部が約 5 cm の幅の軸に沿って弓の長さを有している、請求項 9 記載の磁気刺激装置。

【請求項 11】

基部の凹面の第一の側面が被験者の頭蓋と相補的になるように形成される、請求項 1 記載の磁気刺激装置。

30

【請求項 12】

拡張部が、基部の長さの軸に沿って空間的に離れた位置で基部に接続される内部末端の第一の組を有する第一および第二の伸長要素を含み、要素の残りの部分が基部から離れて拡張し、互いに収束する、請求項 1 記載の磁気刺激装置。

【請求項 13】

それぞれの伸長要素が約 10 ～ 約 15 cm の長さを有する、請求項 12 記載の磁気刺激装置。

【請求項 14】

第一の伸長要素の内部末端が部分的に卵形の基部の第一の末端に隣接する基部に接続され、第二の伸長要素の内部末端が基部の第二の末端に隣接する基部に接続される、請求項 12 記載の磁気刺激装置。

40

【請求項 15】

第一の伸長要素の内部末端から部分的卵形の基部の第一の末端までの距離が、第二の伸長要素の内部末端から基部の第二の末端までの距離より短い、請求項 14 記載の磁気刺激装置。

【請求項 16】

第一の要素、第二の要素、および基部が三角形を規定する、請求項 12 記載の磁気刺激装置。

50

【請求項 17】

第一の要素の内部末端と基部とが約 60° の第一の内角を形成し、第二の要素の内部末端と基部とが約 60° の第二の内角を形成する、請求項 16 記載の磁気刺激装置。

【請求項 18】

拡張部が第一および第二の伸長ブレースを含み、それぞれのブレースが、第一および第二の末端を有し、第一のブレースの第一の末端が第一の伸長要素の内部末端に隣接してカップリングし、第一のブレースの第二の末端が基部にカップリングし、第二のブレースの第一の末端が第二の伸長要素の内部末端に隣接してカップリングし、第二のブレースの第二の末端が基部にカップリングする、請求項 12 記載の磁気刺激装置。

【請求項 19】

ブレースの第二の末端が伸長要素の第一の末端のあいだで基部にカップリングする、請求項 18 記載の磁気刺激装置。

【請求項 20】

第一のブレース要素、第一の伸長要素、および基部が三角形を規定し、第二のブレース要素、第二の伸長要素、および基部が三角形を規定する、請求項 19 記載の磁気刺激装置。

【請求項 21】

コイルが複数の巻線を含む、請求項 1 記載の磁気刺激装置。

【請求項 22】

コイルの長さの実質的な部分が基部を含む、請求項 1 記載の磁気刺激装置。

【請求項 23】

基部を含むコイル部分の大部分が、基部の幅の軸に対して実質的に平行に向けられる、請求項 22 記載の磁気刺激装置。

【請求項 24】

コイルが脳の深部領域内の電場を誘導するための手段を含む、請求項 1 記載の磁気刺激装置。

【請求項 25】

拡張部を少なくとも部分的に封入する遮へい物をさらに含む、請求項 1 記載の磁気刺激装置。

【請求項 26】

基部にカップリングしたクッションをさらに含む、請求項 1 記載の磁気刺激装置。

【請求項 27】

コイルに電氣的に接続した電源をさらに含む、請求項 1 記載の磁気刺激装置。

【請求項 28】

以下を含む、被験者の身体の部分の外部に配置して、体内に電流を誘導するために操作可能な磁気刺激装置：

コイルが基部と拡張部とを含み、拡張部が基部部分から外側に放射状に突出する伸長した拡張要素を含む、電導性コイル。

【請求項 29】

フレームをさらに含む、請求項 28 記載の磁気刺激装置。

【請求項 30】

コイルが、フレームに関連した巻線を含む、請求項 29 記載の磁気刺激装置。

【請求項 31】

基部が長さの軸と幅の軸とを有し、基部の少なくとも一部が、その長さの軸に沿って実質的に弓状であるか、またはその幅の軸に沿って実質的に弓状である、請求項 28 記載の磁気刺激装置。

【請求項 32】

基部が、部分的に環状または卵形であり、その長さの軸に沿って実質的に弓状であり、かつその幅の軸に沿って実質的に弓状である、請求項 31 記載の磁気刺激装置。

【請求項 33】

基部が、複数の縦方向に拡張して側方に空間のあるフレーム部材を含む、請求項 31 記載

10

20

30

40

50

の磁気刺激装置。

【請求項 3 4】

縦方向に拡張して側方に空間のあるフレーム部材の少なくとも 2 つが実質的に平行でない方向である、請求項 3 3 記載の磁気刺激装置。

【請求項 3 5】

拡張部が複数の拡張要素を含む、請求項 2 8 記載の磁気刺激装置。

【請求項 3 6】

少なくとも 2 つの拡張要素が互いに隣接して基部にカップリングしている、請求項 3 5 記載の磁気刺激装置。

【請求項 3 7】

拡張部が互いに角度をなして配置される、請求項 3 6 記載の磁気刺激装置。

【請求項 3 8】

複数の拡張要素が複数の拡張要素の少なくとも二つの群を含み、同じ群の拡張要素は互いに隣接して基部にカップリングされる、請求項 3 5 記載の磁気刺激装置。

【請求項 3 9】

拡張要素が、実質的に平行な空間的に離れた伸長拡張フレーム部材の対を含み、それぞれの拡張フレーム部材が内部末端と外部末端とを有し、拡張フレーム部材の内部末端が基部にカップリングし、拡張フレーム部材の外部末端が横行スパーサーフレーム部材に連結している、請求項 3 5 記載の磁気刺激装置。

【請求項 4 0】

拡張部を少なくとも部分的に封入する遮へい物をさらに含む、請求項 2 8 記載の磁気刺激装置。

【請求項 4 1】

コイルに電氣的に接続した電源をさらに含む、請求項 2 8 記載の磁気刺激装置。

【請求項 4 2】

基部が、被験者の頭蓋に相補的となるように形成された凹面の第一の側面を有する、請求項 2 8 記載の磁気刺激装置。

【請求項 4 3】

コイルが脳の深部領域内で電場を誘導するための手段を含む、請求項 2 8 記載の磁気刺激装置。

【請求項 4 4】

以下の段階を含む神経生理学的病態を治療する方法：

神経生理学的病態を有する被験者を特定する段階；

コイルが、

第一および第二の末端を有し、かつ長さの軸と幅の軸とを有する部分的に卵形の基部であって、被験者の身体の部分に向けられる凹面の第一の側面を有し、かつ第一の側面とは反対の第二の側面から外側に突出した拡張部を有する、部分的に環状または卵形の基部；および；または

放射状に伸長した拡張要素を拡張部に含む基部および拡張部

のいずれかを含む、電導性コイルを提供する段階；

コイルを被験者の頭骨の外側に配置する段階；ならびに

コイルを活性化して被験者の脳の深部領域を刺激する段階。

【請求項 4 5】

病態が神経生理学的障害である、請求項 4 4 記載の方法。

【請求項 4 6】

神経生理学的障害が臨床性うつ病、非臨床性うつ病、ジステミア、双極性障害、薬物耽溺、物質乱用、不安障害、強迫性障害、またはパーキンソン病である、請求項 4 4 記載の方法。

【請求項 4 7】

以下の段階を含む、被験者の脳を非侵襲的に刺激する方法：

10

20

30

40

50

被験者を選択する段階；および

部分的に環状または卵形のコイルを有する経頭蓋磁気刺激装置を用いて被験者の脳を経頭蓋的に磁氣的に刺激する段階。

【請求項 48】

脳の機能を位置決めし、かつ特徴づける段階をさらに含む、請求項 47 記載の方法。

【請求項 49】

以下の段階を含む、被験者の脳を非侵襲的に刺激する方法：

被験者を選択する段階；および

放射状に伸長する拡張要素を拡張部にさらに含む、基部と拡張部とを含むコイルを有する経頭蓋磁気刺激装置を用いて被験者の脳を経頭蓋的に磁氣的に刺激する段階。

10

【請求項 50】

脳の機能の位置を特定および特徴を調べる段階をさらに含む、請求項 49 記載の方法。

【請求項 51】

以下の段階を含む、脳を研究する方法：

被験者を選択する段階；

既定の作業を行うように被験者に指示する段階；

コイルが基部と拡張部とをさらに含み、基部が部分的に環状もしくは卵形の形状を含むか、または拡張部が放射状に伸長した拡張要素を含む、コイルを含む経頭蓋磁気刺激装置を用いて被験者の脳を経頭蓋的に磁氣的に刺激する段階、および

脳の活性を測定する段階。

20

【請求項 52】

以下の段階を含む、心血管病態を治療または研究する方法：

心血管病態を有するリスクがある被験者を特定する段階；

コイルが、

第一および第二の末端を有し、かつ長さの軸と幅の軸とを有する部分的に卵形の基部であって、被験者の身体の部分に向けられる凹面の第一の側面を有し、かつ第一の側面とは反対の第二の側面から外側に突出した拡張部を有する、部分的に環状または卵形の基部；および；または

放射状に伸長した拡張要素を拡張部に含む基部および拡張部

のいずれかを含む、電導性コイルを提供する段階；

30

コイルを被験者の身体の外部に配置する段階；ならびに

コイルを活性化して被験者を刺激する段階。

【請求項 53】

心血管病態が心血管事象を含む、請求項 52 記載の方法。

【請求項 54】

心血管事象が卒中である、請求項 53 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

分野

本発明は、磁気刺激、特に経頭蓋磁気刺激のためのコイル、より詳しくは脳の深部領域を刺激することができる経頭蓋磁気刺激に関する。

40

【0002】

背景

電磁石はほとんどの生体組織において電場を誘導することができる。経頭蓋磁気刺激（TMS）は、運動機能、視覚、言語、および脳の障害を含むヒト脳の局面を研究するための研究ツールとして広く用いられている。さらに、特に精神科において磁気刺激装置を治療的に用いることが現在研究されている。

【0003】

生体組織の磁気刺激は、刺激される組織に隣接して配置された針金のような電導性材料のコイルの中に短い大電流パルスを通過させることによって得てもよい。磁場は、電束が磁

50

気コイルの平面に対して垂直に通過する電気パルスによって形成される。この磁場は次に、電導性媒体において電場を誘導することができる。動物の脳は電導性媒体であり、TMSでは、誘導された電場が脳のニューロンを刺激する。しかし、電磁コイルは、筋肉のような他の電導性組織を刺激するために身体の他の部分の上に配置してもよい。

【0004】

機能的な磁気コイルは、円形、8の字型、四角形、花弁形、らせん形、および「スlinky（slinky）」コイルを含む多様な形状で作製してもよい。例えば、カルドウェル（Caldwell, J.）「磁気刺激装置の設計、磁気モーター刺激の最適化：基本原理と臨床経験（Optimizing Magnetic Stimulator Design, Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience）」、1991、238～48（レビー（Levy, W. J.）ら編）；チーママン（Zimmermann, K. P.）およびシンプソン（Simpson, R. K.）、Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 101:145～52（1996）；米国特許第6,066,084号、（エドリッチ（Edrich）ら）を参照のこと。コイルには、変換材料のコイル以外の特徴が含まれてもよい。例えば、米国特許第6,086,525号（ダベイ（Davey）ら）、および国際公開公報第98/06342号（エプスタイン（Epstein）ら）は、強磁性材料、好ましくはバナジウムパーメンジールのコア周囲に巻き付けたコイルで形成される磁気刺激装置を開示している。しかし、そのようなコイルは非常に重く、製造するには高価となりうる。

【0005】

既知のコイルを用いるTMSは、頭骨の表面に近い脳の領域を刺激できることが示されているが、これらの既知コイルによって形成された磁場は一般的に、磁場の強度を大きく増加させなければ、脳の深部に貫通しない。しかし、磁場の強さまたは強度を増加させることには、生理的損傷および急発作を引き起こすリスクがある。

【0006】

脳の深部領域には側坐核が含まれ、これは、報酬回路において主要な役割を果たし、コカインの投与に反応して活性化されることが知られている脳の部分である。さらに、内側、前前頭、または帯状皮質を側坐核と結ぶ神経線維は、報酬および動機付けにおいて何らかの役割を果たしており、側坐核の活性化も同様に、快楽作用を引き起こす可能性がある。

【0007】

TMSに用いられる既知のコイル（例えば、8の字コイル）は、脳の皮質領域、主にコイル中心部より下の皮質領域に影響を及ぼす。しかし、これらの既知のコイルによって形成される電場の強度は、コイルから離れる距離が大きくなるにつれて非常に急速に低下する。したがって、既知のコイルを用いて脳の深部領域を刺激するためには、コイルによって頭骨（およびしばしば脳）を侵襲するか、または高い強度の電場を用いるかのいずれかを必要とすると思われる。侵襲性の技法はしばしば、被験者または患者に疼痛または不快感を引き起こし、たいていの場合患者は嫌がるであろう。高い強度の電場はてんかん発作またはその他の神経学的問題を引き起こす可能性がある。その上、高い強度の電場は、脳の特定の深部領域を刺激するよりむしろ被験者の脳全体に汎発性の影響を及ぼす可能性があり、他の有害な副作用を引き起こす可能性がある。さらに、既知のコイル設計では最大の電場強度が制限されうる。

【0008】

したがって、非侵襲性のTMSの際に頭骨外に配置した場合に、脳の深部領域を刺激することができる磁気コイルが必要である。

【0009】

概要

本発明は、磁気刺激のためのコイルに関する。コイルは、被験者の身体の外に配置してもよく、そのように配置した場合、その被験者の体内で電流を誘導するように操作することができる。磁気コイルは、経頭蓋磁気刺激（TMS）装置として用いてもよく、側坐核の

ような脳の深部領域を刺激することができる。

【0010】

装置は、フレームと電導性コイルとを含み、部分的に環状または卵形の基部と、外側に突出する拡張部とを有してもよい。部分的環状または卵形の基部は、通常、被験者の身体の方向を向いた凹面の第一の側面を有する。拡張部は基部の第二の側面から拡張する（すなわち、凹面の第一の側面から離れて）。フレームは柔軟なまたは展性の材料であってもよく、電導性コイルは、フレームにカップリングした電導性材料（針金のような）を一つまたはそれ以上の巻線を含んでもよい。コイルは、電源に電氣的に接続される。

【0011】

特定の態様は、脳のような生体組織内で電場を形成するために、約10～約100ボルト /メートルまたはそれ以上の範囲で、約10,000アンペア / 100マイクロ秒またはそれ以上の範囲の電流変化率を生じることができる電源を用いる。コイルは、一般的に約1000マイクロ秒持続する一つまたはそれ以上の電流パルスによって活性化してもよい。

【0012】

装置は、被験者（動物のような）の身体に隣接して、または接触して配置してもよい。特定の態様において、装置はヒト被験者の頭部の上に配置する。しかし、装置は被験者の身体の如何なるところにも配置することが可能であり、例えばそのような組織内で電場を誘導することによって、その被験者の身体の一つの組織または多数の組織を磁氣的に刺激するために用いられるであろう。装置を被験者の頭骨外部に配置する場合、装置は、頭骨周囲の様々な方向に配置してもよい。

【0013】

装置は、第一の末端、第二の末端、長さの軸および幅の軸を有する基部を有する。いくつかの態様において、基部の構造はそれぞれの軸に沿った弓状構造を含む。この弓状構造（長さの軸と幅の軸の双方に沿って）は、一般的に装置を用いる身体の部分の外形と相補的であり、一般的に環状または卵形の形状を含む。

【0014】

基部の全体的な長さ（長さの軸に沿って測定）は、被験者の体格および装置を配置する身体的位置に応じて、特定の被験者またはクラスの被験者に適合させることができる。基部の長さの軸に沿う弓状構造の長さが約26 cmである装置は、装置を被験者の頭骨に対して外部に配置する場合、ほとんどの成人について用いるために適していることが判明した。さらに、部分的に環状または卵形の基部の全体的な幅（幅の軸に沿って測定）は、被験者の体格および装置を配置する身体的位置に応じて、特定の被験者またはクラスの被験者に適合させることができる。成人ヒト被験者に関して、装置を被験者の頭骨の外部に配置する場合、幅の軸に沿った弓状構造の長さは約5 cmの範囲であってもよい。

【0015】

拡張部は、部分的に環状または卵形の基部を通して電流が戻ってくるための帰路を提供する。いくつかの態様において、拡張部は、基部におけるコイルの部分によって生じる磁場に対する抵抗または干渉を減少させるために、基部に放射状に拡張する最小の数の成分を有する。特定の態様は、三角形または上方に収束する拡張部を用いることによってこの目的を達成する。しかし、拡張部は、拡張部が少ない放射状成分を提供し、基部においてコイルによって形成される磁場の干渉を減少させる限り、弓形または半球形のような三角形以外の形状であってもよい。

【0016】

もう一つの態様において、拡張部は、基部の部分から放射状に外側に突出する伸長した要素の形で個々に帰路の集団を含む。例えば、拡張部は、扇風機様のパターンに配列した多数の帰路（個々の針金に対応する）を含んでもよい。そのような態様において、個々の帰路は選択的に、前方または後方方向に枝分かれしてもよい。

【0017】

コイルは電気変換器として機能する金属の帯または針金のような電導性材料の一つまたは

それ以上の巻線を含む。いくつかの態様において、巻線はフレームに関連している。例えば、針金はフレームが電導性でない限り、フレームに沿って並べる、載せる、周囲を巻く、または内側に配置してもよい。他の態様において、フレームそのものがコイルである。装置コイルはまた、抵抗器およびコンデンサーのような他の電氣的成分を含んでもよい。

【0018】

磁気刺激装置はまた、被験者に面する基部の第一の側面に隣接して配置されるクッションを含んでもよい。装置はまた、フレームおよびコイルを覆うプラスチックまたはゴムのようないくつかの非電導性材料を含んでもよく、何らかの柔軟なまたは展性の材料で形成されたフレームを用いてもよい。特定の態様は、ユーザーがコイルをよりよく並べることができるように、そしてコイルの何らかの部分が被験者の体表面に接して存在することができるように、柔軟なまたは展性の基部を用いる。 10

【0019】

装置は、被験者の身体の多様な方面および如何なる部分においても用いることができる。神経組織および筋肉組織（しかしこれらに限定されない）を含む如何なる伝導組織も、装置によって刺激してもよい。

【0020】

装置は、神経生理学的病態のような特定の生理的病態を治療するためにヒトに用いてもよい。例えば、装置は、薬物耽溺およびうつ病のような脳の深部領域に関連した神経生理学的病態を調べるまたは治療するために用いてもよい。

【0021】

装置を用いる方法の一つの態様は、神経生理学的病態を有する被験者を特定する段階；上記の電導性コイルを提供する段階（すなわち、被験者の身体の部分に向けられた凹面の第一の側面を有する部分的に環状または卵形の基部を有する）；コイルを被験者の頭骨の外側に配置する段階；コイルを電源に接続する段階；およびコイルを活性化して被験者の脳の深部領域を刺激する段階を含む。装置は、脳の他の領域に及ぼす深部脳刺激の影響を調べるために、磁気共鳴画像（MRI）または陽電子射出断層撮影（PET）のような脳の造影法と併用して用いてもよい。多くの態様は、被験者の脳を非侵襲的に刺激することを含む。 20

【0022】

いくつかの態様において、電磁パルスの列を被験者に投与する。パルスの列は、一定期間にわたって与えられる適当数の個々のパルスを含んでもよい。パルスの数および周波数は変化してもよい。特定の態様は、約20～約30 Hzの範囲の周波数を用いる。パルスの列を、約20～約30秒のような一定期間与えてもよい。磁気パルスの複数の列を1回のセッションで与えてもよい。被験者が特定の病態を有する場合、臨床改善が得られるまで多数の治療セッションを行ってもよい。 30

【0023】

詳細な説明

本明細書において、単数形「一つの（a）」、「一つの（an）」、および「それ（the）」は、本文がそうでないことを明らかに明記していない限り、複数形と共に単数形の双方を意味する。例えば、「一つのコイル」という用語には、単数または複数のコイルが含まれ、「少なくとも一つのコイル」という句と同等であると見なすことができる。 40

【0024】

本明細書において用いられるように、「含む（comprises）」という用語は、「含む（includes）」ことを意味する。

【0025】

本発明は、被験者の身体の一部の外部に配置した場合にその被験者の体内に電流を誘導するように操作することができる磁気刺激のためのコイルに関する。特定の態様において、磁気コイルは経頭蓋磁気刺激（TMS）のために用いてもよい。被験者の頭骨の外部に配置した場合、装置は、側坐核のような脳の深部領域を含む被験者の脳を刺激することができる。この装置を用いる方法には、臨床的または非臨床的うつ病、物質の乱用、および薬 50

物耽溺のような神経生理学的病態を治療することが含まれる。

【0026】

図1は、装置の一つの態様を示す。装置11は、フレームと電導性コイルとを含み、これらは部分的に環状または卵形の基部12、および外側に突出する拡張部14を含む。いくつかの態様において、電導性材料で構成されたフレームのような、フレームそのものが電導性コイルである。しかし、他の態様において、フレームは柔軟なまたは展性の材料であり、これは特定の応用に合わせて所望の形状に成形してもよく、電導性コイルは、フレームに沿って配置した、フレームに載せた、周囲を巻いた、または内部に配置するように、フレームに関連した電導性材料の一つまたはそれ以上の巻線を含む。

【0027】

コイルは、図1の電線16、18によるように電源（示していない）に接続する。他の態様は、類似の電線によって電源に類似の接続を用いてもよい。

【0028】

コイルは、金属のような如何なる電導性材料で構成してもよい。特定の態様は、銅、アルミニウム、または他の電導性材料で構成された針金を含むコイルを有する。電源は、他の磁気コイルについても利用できる電源のような如何なる適当な市販の電源であってもよい。そのような電源の例には、アメリカ、ミネソタ州、ミネアポリスのメトロニック社が製造する磁気刺激装置の様々なモデルと共に販売されている電源（例えば、マグプロ（MagPro）、マグライトコンパクト（MagLite Compact））、またはアメリカ、ニューヨーク州ニューヨークのマグスチム社US、LLCが製造している磁気刺激装置の様々なモデルと共に販売されている電源（例えば、マグスチムモデル200（Magstim Model 200）、マグスチムモデル220、マグスチムモデル250、バイスチム（Bistim）、マグスチムラピッド（Magstim Rapid）、マグスチムクアドロパルス（Magstim Quadro Pulse））が含まれる。

【0029】

特定の態様は、約10～約数百ボルト/メートルの範囲の電場を生じるために、コイルのインダクタンスに応じて約10,000アンペア/100マイクロ秒またはそれ以上の範囲の電流変化率を生じることができる電源を用いる。コイルは、それぞれのパルスが約2000マイクロ秒まで持続する一つまたはそれ以上の電流パルスによって活性化してもよい。特定の態様において、パルスの長さは持続が約1000マイクロ秒である。

【0030】

脳組織のような神経組織を刺激する場合、最大電流およびパルスの最初の電流の上昇時間は、パルスの長さに大きく依存する。これらのパラメータは、電气的パルスを生じるために用いる電源およびコイルのインダクタンスに大きく左右される。いくつかの態様において、コイルを一回巻くと約10マイクロヘンリーのインダクタンスが得られる。市販の電源（上記）は、約1000マイクロ秒のパルス長を有するコイルにおいて電气的パルスを生じることができる。しかし、パルス長は、回路の静電容量および/または抵抗、および/またはコイルのインダクタンスおよび/または抵抗を変化させることによって、変化させてもよい。

【0031】

部分的に環状または卵形の基部12は、被験者の身体の部分に向けられる凹面の第一のまたは外側の側面19、または第一の側面19とは反対側20の第二のまたは内側の側面20を有する。拡張部14は、この第二の側面から外側に、基部から離れるように拡張する。

【0032】

装置は、被験者の身体に隣接して、または接して配置してもよい。図1は、ヒト被験者の頭部100の上に装置11を配置したものを表す。しかし、装置は、被験者の身体の如何なる場所に配置することも可能で、例えばそのような組織内で電場を誘導することによって、その被験者の身体の組織を磁氣的に刺激するために用いられる。さらに、被験者は、ヒトを含む哺乳類のような如何なる動物であってもよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 3 】

装置を被験者の頭骨の外部に配置する場合、装置は、頭骨周囲の様々な方向に配置してもよい。例えば、図 1 は、頭骨の上部に配置した装置 1 1 を示している。装置 1 1 は、被験者の前頭を横切って頭骨の背部に配置することができ、または頭骨の如何なる場所にも配置することができる。しかし、装置は、基部 1 2 の凹面の側面 1 9 を被験者の身体に面するように装置 1 1 を配置すると、被験者の体内で有効に電場を誘導する。

【 0 0 3 4 】

図 1 に絵で示す装置 1 1 は、第一の末端 2 2 と第二の末端 2 4 とを有する部分的に環状または卵形の基部 1 2 を有する。これら 2 つの末端 2 2、2 4 のあいだを拡張する線は、基部 1 2 の長さに沿った長さの軸を定義する。基部 1 2 は、図 3 にさらに示すように、その長さの軸に沿って実質的に弓形、半円形、または半卵形を有する。基部 1 2 はまた、その長軸に対して垂直に拡張する幅の軸を有する。この幅の軸は、図 4 にさらに示すように、実質的に弓形、半円形、または半卵形を有する。このように、図 1 に写真で示す基部 1 2 は、その長さの軸に沿って拡張する弓状構造と、その幅の軸に沿って拡張する弓状構造とを含む。

10

【 0 0 3 5 】

図に示した態様において、その長さおよび幅の軸の双方に沿った弓状構造は、装置を用いる身体の一部の外形と相補的である。図に示した態様において、装置は、被験者の頭骨の側面から側面および前面から後面の弓状形状に適合する。

【 0 0 3 6 】

基部 1 2 の大きさは、回転の程度または長さの距離に関して記述することができる。基部 1 2 の長さの軸は、約 2 7 0 ° 未満で拡張するように、約 3 6 0 ° 未満に拡張する。例えば、図 1 および 3 に示す装置の基部 1 2 の長さの軸は、約 1 8 0 ° 回転して拡張する。基部の全体的な長さ（長さの軸に沿って測定した場合）は、被験者の体格、および装置を配置する体内の場所に応じて特定の被験者またはクラスの被験者に適合させることができる。装置のいくつかの態様は、基部の長さの軸に沿って約 1 0 ~ 約 5 0 c m の範囲の長さの弓状構造を有する。成人のヒト被験者に関して、装置は、基部の長さの軸に沿って約 2 0 ~ 約 3 0 c m の範囲の長さの弓状構造を有してもよい。基部の長さの軸に沿って長さ約 2 6 c m の弓状構造を有する装置は、装置を被験者の頭骨の外部に配置する場合、ほとんどの成人に用いるために十分であることが判明した。

20

30

【 0 0 3 7 】

長さの軸と同様に、基部 1 2 の幅の軸は、約 2 7 0 ° 未満、約 1 8 0 ° 未満、または約 9 0 ° 未満に拡張するように、3 6 0 ° 未満に拡張する。例えば、図 1 および 4 に示す装置の基部 1 2 の幅の軸は、約 4 5 ° 回転して拡張する。

【 0 0 3 8 】

さらに、基部の全体的な幅（幅の軸に沿って測定した場合）は、被験者の体格、および装置を配置する体内の場所に応じて、特定の被験者または被験者のクラスに適合させることができる。装置のいくつかの態様は、幅の軸に沿って約 2 ~ 約 1 5 c m の範囲の長さの弓状構造を有する。成人ヒト被験者の場合、装置を被験者の頭骨の外部に配置する場合、装置は、幅の軸に沿って約 5 c m の範囲の弓状構造を有してもよい。

40

【 0 0 3 9 】

基部の大きさ - 長さの軸または幅の軸のいずれかに沿った回転の程度、または長さの距離で測定した場合 - は、基部が実質的に環状または卵形のままである限り、特定の被験者または使用方法に適合するように改変することができる。例えば、基部 1 2 の凹面の第一の側面 1 9 は、被験者の頭蓋と相補的となるように成形することができる。

【 0 0 4 0 】

拡張部 1 4 は、基部 1 2 へのおよび基部 1 2 からの電流路を提供する。図 1 ~ 4 に示す態様において、拡張部は、被験者の脳における表面荷電のような、被験者の組織における表面荷電の形成を減少させるために、基部の放射状に伸長する 2 つの成分を有する。この表面荷電は、基部のコイル部分によって形成される電場の強度を妨害または減少させうる。

50

図 1 の態様は、三角形または上方に収束する拡張部 1 4 を用いることによってこの目的を達成する。拡張部 1 4 は、第一および第二の伸長要素 2 6、2 8 を含む。要素は、基部 1 2 の長さの軸に沿って空間的に離れた位置で基部 1 2 に接続される第一の組の内部末端 3 0、3 2 を有する。図 1 において、第一の伸長要素 2 6 は、基部 1 2 の第一の末端 2 2 に隣接する基部 1 2 に接続した第一の内部末端 3 0 を有し、第二の伸長要素 2 8 は、基部 1 2 の第二の末端 2 4 に隣接する基部 1 2 に接続する第一の内部末端 3 2 を有する。これらの要素 2 6、2 8 の残りの部分 3 4、3 6 は、基部 1 2 から離れるように拡張して、互いに収束する。

【0041】

図 1 の態様において、第一および第二の内部末端 3 0、3 2 は、基部 1 2 の中心部を通して連結されて、三角形の形状を形成する。この三角形を図 3 においてさらに説明する。しかし、拡張部は、拡張部が少ない放射状成分を提供して、基部 1 2 のコイルによって產生された電場の干渉を減少させる限り、三角形以外の形状であってもよい。例えば、三角形の拡張部 1 4 は、拡張部 1 4 において電気コンダクターを通して電流を流れさせ、図 1 および 3 に絵で示したヒトの頭骨のような、被験者の身体の部分に実質的に接する方向で基部 1 2 に達する。拡張部と被験者の身体の部分とのあいだの類似の実質的に接線の関係は、他の形状を有する拡張部によって同様に得てもよい。

【0042】

拡張部は、異なる要素よりむしろ一体型の要素を含んでもよい。例えば、図 1 および 3 に説明した態様と類似の装置は、二つの異なる伸長要素 2 6、2 8 よりむしろ一体型拡張要素を用いて作製することができると思われる。拡張部はまた、三つまたはそれ以上の要素を含んでもよい。さらに、拡張部は、基部上の中心に配置してもよく、または基部に対して中心からずれて配置してもよい。

【0043】

三角形の拡張部を用いる場合（一体型要素または複数の要素で構成されるかによらず）、この三角形の部分は、三つの内角を含むと考えられる。例えば、図 1 に示される拡張部（上記）は、第一の要素 2 6 の内部末端 3 0 と基部 1 2 とによって形成された第一の角、第二の要素 2 8 の内部末端 3 2 と基部 1 2 とによって形成された第二の内角、および二つの要素 2 6、2 8 の残りの部分 3 4、3 6 によって形成された第三の角を有する。これらの三つの角は、測定した場合に同等または異なる角度であってもよい。多くの態様において、角は全て約 90°未満であり、いくつかの態様において、角度は全て約 75°未満である。特定の態様において、三角形は三つの角度のそれぞれが約 60°である二等辺三角形に近似する。しかし、第一および第二の角度は、部分的に環状の基部が何らかの弓状構造を提供するために、60°未満であってもよい。例えば、図 3 に示される三角形の拡張部 1 4 は、それぞれが約 60°である三つの内角を有する。図 3 の第三の角度が 60°であっても、第一および第二の内角は基部 1 2 の上方の弓状構造のためになお 60°未満となると思われる。

【0044】

拡張部はまたブレースを含んでもよい。ブレースは、何らかの構造的安定性を提供して、拡張部を支える可能性があり、コイルの中を電流が通過する際のいくつかの別の経路となる可能性がある。例えば、図 1 に説明した装置 1 1 の拡張部 1 4 は、第一および第二の伸長ブレース 3 8、4 0 を有し、それぞれのブレースは第一の末端 4 2、4 6 および第二の末端 4 4、4 8 を有する。第一のブレース 3 8 の第一の末端 4 2 は、第一の伸長要素 2 6 の内部末端 3 0 に隣接してカップリングして、第一のブレース 3 8 の第二の末端 4 4 は基部 1 2 にカップリングする。第二のブレース 4 0 の第一の末端 4 6 は、第二の伸長要素 2 8 の内部末端 3 2 に隣接してカップリングして、第二のブレース 4 0 の第二の末端 4 8 は基部 1 2 にカップリングする。この特定の態様において、ブレース 3 8、4 0 は、伸長要素 2 6、2 8 のそれぞれの内部末端 3 0、3 2 のあいだで基部 1 2 にカップリングする。この特定の態様において、ブレース 3 8、4 0、伸長要素 2 6、2 8、および基部 1 2 も同様に三角形の形状を定義する。しかし、その他の態様では、ブレースを伸長要素および

／または基部の異なる部分にカップリングさせてもよく、またはそのようなブレースを全く含めなくてもよい。

【 0 0 4 5 】

図 1 に示した態様において、基部は、実質的に平行、弓状、伸長した、縦方向に伸長した、側面方向に空間を有するフレーム部材 2 1 および 2 3 の対を含む。これらの正確な構造を図 3 に示す。縦方向のフレーム部材 2 1 および 2 3 のあいだに拡張して相互接続するのは、10 個の伸長した弓形の横方向のフレーム部材 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 である。図 1 に認められるように、部材 1 ~ 10 は、縦方向のフレーム部材 2 1 と 2 3 の長さに沿って空間的に離れており、縦方向のフレーム部材 2 1 および 2 3 にその反対側の末端でカップリングして、一般的に右方向に伸長する。弓状の横行フレーム部材 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 は、基部 1 2 の全体的な長さおよび弓状の横行フレーム部材の数に応じて、約 1 mm ~ 約 5 cm のような如何なる適した距離互いに空間的に離れていてもよい。二つの隣接する弓状の横行フレーム部材 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 間の距離は、他の二つの弓状の横行フレーム部材 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 のあいだの距離と同じであってもよく、または異なってもよい。特定の態様において、弓状の横行フレーム部材 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 は、距離約 1 cm 互いに離れている。

10

【 0 0 4 6 】

しかし、もう一つの態様において、縦方向に拡張して側方に空間のあるフレーム部材 2 1 と 2 3 は、その全体の長さに沿って実質的に平行ではない。この平行でない方向は、基部に沿った横行要素の長さを変化させることによって行ってもよい。例えば（そして限定されない）、基部の第一の末端近傍の横行要素は、基部の第二の末端近傍の横行要素より短くてもよい。

20

【 0 0 4 7 】

拡張要素 2 6 は、伸長した、実質的に平行な空間的に離れた拡張フレーム部材 5 0 と 5 1 の対を含む。拡張要素 2 8 には、伸長した実質的に平行な空間的に離れた拡張フレーム部材 5 2 と 5 3 の対が含まれる。部材 5 1 および 5 3 の下位末端は、縦方向のフレーム部材 2 3 上の空間的に離れた位置でカップリングして、部材 5 0 および 5 2 の末端の下位対は、縦方向のフレーム部材 2 1 上の空間的に離れた位置でカップリングする。三つのスペーサ部材 5 8、6 0、および 6 2 は、そのあいだに選択された空間を維持するためにフレーム部材 5 0、5 1、5 2、5 3 のあいだに拡張する。

30

【 0 0 4 8 】

ブレース 3 8 には、その上部末端でフレーム部材 5 0 および 5 1 に、そしてその下位末端で縦方向のフレーム部材 2 1 および 2 3 にそれぞれカップリングし伸長して側方に空間のある要素 5 4 と 5 5 の対が含まれる。同様に、ブレース 4 0 には、その上部末端の組で拡張フレーム部材 5 2 および 5 3 に、そしてその下位末端で縦方向のフレーム部材 2 1 および 2 3 にそれぞれカップリングし伸長して側方に空間のある要素 5 6 および 5 7 が含まれる。

【 0 0 4 9 】

図 1 ~ 4 に説明した態様には、基部から放射状に拡張して拡張部 1 4 を形成する最小数の成分が含まれる。もう一つの態様において、拡張部 1 4 には、下記により詳細に説明するように、図 8 ~ 11 に説明した態様のような放射状に拡張するより多数の成分が含まれる。

40

【 0 0 5 0 】

上記のように、装置は、フレームと電導性のコイルとを含む。いくつかの態様において、フレームそのものがコイルとして機能してもよい。しかし、他の態様において、コイルは装置の一部として異なる構造を含み、多数のコイルさえ含んでもよい。下記により詳細に考察するように、図 2 は、図 1 に示した態様について可能性がある一つのコイルの形状に関する電気回路図である。

【 0 0 5 1 】

50

特定の態様において、コイルは金属製の針金のような電導性材料の一つまたはそれ以上の巻線を含む。これらの巻線は電気交換器を含む。これらの態様において、巻線はフレームに関連する；例えば、巻線を形成する針金がフレームの如何なる電導性部分にも接しない限り、針金をフレームに沿って並べる、フレームに載せる、またはフレームの内側に配置してもよい。そのような形状を図5に示し、これは図1に示した基部12を通しての断面図を示す。

【0052】

図5において、例としてのフレーム要素64および電導性針金66は、プラスチックまたはゴムのような絶縁材料68によって周囲を取り囲まれて示される。フレームが電導性材料で構成される場合、針金66はフレーム要素64とは空間的に離れている必要があり、絶縁材料68の層によってフレーム要素64と離れていてもよい。さらに、図1に示した態様の基部12または伸長部14の他の部分を通しての断面図は、フレーム上の巻きの配置に応じて、複数の針金を示す。いくつかの態様において、巻線は、伸長要素、ブレース要素、またはその双方に関連している。特定の態様において、巻線は各伸長要素および各ブレース要素に関連している。

10

【0053】

図2は、図1に示した態様における電導性針金と電流とを示す電気図の略図である。図2において、A-JおよびAA-JJと呼ばれる点は、基部に関連しており、点Q-Vは拡張部分に関連している。点UおよびVは電源によって生じた電流の電気的入力に対応する（示していない）。図2の回路図を手引きとして用いると、図1の態様に関してどのようにコイルを構築すべきかを理解することができる。例えば、図1によって示される装置11は、10個の伸長した弓状の横行フレーム部材1~10に沿って基部の弓の幅方向に拡張する1~10と番号をつけた巻線10個を有するコイルを含みうると考えられる。表1は、巻線のそのような配置を要約する。

20

【0054】

【表1】

巻線の番号	経路
1	V-R-H-I-J-JJ-II-HH-Q-U
2	V-R-H-I-II-HH-Q-U
3	V-R-H-HH-Q-U
4	V-R-F-G-GG-FF-Q-U
5	V-R-F-FF-Q-U
6	V-T-E-EE-S-U
7	V-T-E-D-DD-EE-S-U
8	V-T-C-CC-S-U
9	V-T-C-B-BB-CC-S-U
10	V-T-C-B-A-AA-BB-CC-S-U

30

【0055】

しかし、装置のもう一つの態様は、10個以上または10個未満の巻線を有するコイルを含むと考えられる。さらに、巻線はそれぞれの巻線に関して異なる針金のような単一の針金または複数の針金を含みうる。いくつかの態様において、異なる巻線は異なる数の針金を有してもよい。いくつかの態様において、コイルの異なる巻線は連続して接続される。しかし、もう一つの態様において、巻線は平行に接続される。または図1および2によって説明される装置は、コイルが適当な回路を含む限り、電導性フレームを含むコイルのような1回の巻線を含むコイルによって形成されうると考えられる。

40

【0056】

図2の回路図によって示される装置コイルは変換器で構成される。しかし、装置はまた、図2に示す回路のような適当な回路を生じるために、抵抗器、インダクター、またはコン

50

デンサのような他の電気成分を含んでもよい。他の電気成分が特定の態様に関して必要であるか否かは、用いる発生装置の種類、回路を流れる電流の周波数、アンペア数、および電圧；変換器の抵抗；ならびに回路を活性化するタイミング（しかしこれらに限定されない）を含む、いくつかの要因に依存すると思われる。

【0057】

図1および2によって示される特定の態様は、2つの主な部分を含むコイルを有する：すなわち、部分的に環状または卵形の基部12に関連した部分と、拡張部14に関連した部分。この態様において、基部を含むコイルの部分の長さはいくつかの横行フレーム要素1～10にコイルに関連させることによって基部の幅の軸と実質的に平行な方向を向く。コイルのこれらの横行片は、図2における回路図の断面1～10に対応する（すなわち、経路A-A、B-B、C-C、．．．H-H、I-I、およびJ-J）。そのような態様において、基部の中を流れる電流の有意な部分がこれらの片の中を流れ、したがって、図1に示す参考z軸に実質的に沿った方向を向く。さらに、図3および4に示すように、基部に関連したコイルの部分は、被験者の頭骨の表面に対して相補的に接する。特定の態様において、横行フレーム要素1～10に関連した（すなわち、基部の幅の軸と実質的に平行な）コイルの全長は、基部に関連したコイルの残りの長さ（すなわち、基部の長さの軸に対して実質的に平行な残りの長さ）より長い。これらの態様において、基部を流れる電流の大部分は、図1に示す参照z軸に実質的に沿った方向を向く。

10

【0058】

装置はまた、被験者に面する基部12の第一の側面または下面19に隣接して配置されるクッションを含んでもよい。布、フォーム、またはゴムのような適した材料で形成されるクッションは、装置を被験者に用いる場合に、被験者にとってさらに快適な方法を提供する可能性がある。さらに、図5に示すように、装置はまた、フレームとコイルとを覆うプラスチックまたはゴムのようないくつかの非電導性材料を含んでもよい。

20

【0059】

装置はまた、拡張部14の一つまたはそれ以上の要素周囲に配置された遮へい物またはスクリーン（分かりやすくするために示していない）を含んでもよい。この遮へい物またはスクリーンは、電気が拡張部14においてコイルの部分の中を流れる場合に形成される磁場を阻害または遮断することができる。拡張部によって形成される磁場は、基部12におけるコイルの部分によって形成される磁場を妨害しうるため、拡張部14によって形成される磁場を遮へいすれば、基部12によって形成された磁場による干渉を減少させることができ、したがって、基部12の磁場によって電導性媒体において誘導された電場の強度を増加することができる。唯一の非制限的な例として、下記の実施例3および図12～13は、拡張部14の帰路を遮へいする効果を示している。磁場を阻害することができる如何なる適したスクリーンまたは遮へい物も用いてもよいが、いくつかの態様において、磁場を効率的に遮へいすることが知られているミューメタル（ μ metal）のような金属をスクリーンとして用いる。スクリーンは、拡張部14の要素の一つ、いくつか、または全ての周囲を取り巻くミューメタルの被覆；拡張部14によって形成された磁場および電場が基部12によって形成された場を妨害しないようにする拡張部14内に間欠的に配置された金属の平らな円板；または拡張部14を実質的に封じ込める封入物（しかしこれらに限定されない）を含む如何なる適した大きさまたは形状であってもよい。この遮へいは、拡張部によって生じた磁気の流れを遮へい物にそらせて、このように、基部部分によって形成された場の干渉を減少させる。

30

40

【0060】

装置のもう一つの態様を、ヒトの頭部100に配置した図8～10の11Aに示す。第一の態様（図1～4）と多くの多くの方面で類似のように、このもう一つの態様は、基部12Aと拡張部14Aとを有し、この場合、基部12Aは第一の末端22Aおよび第二の末端24Aを有し、その長さおよび幅の軸に沿って実質的に弓状の半円形、または半卵形を有する。しかし、この態様において、拡張部14Aには、放射状に拡張した伸長要素26、28ではなく、放射状に伸長した複数の拡張要素110、112、114、．．．1

50

58、160を有する(図1、3および4を参照のこと)。この態様には、26個の放射状に拡張する伸長した拡張要素110、112、114、...158、160が含まれるが、もう一つの態様は、異なる数のそのような伸長した拡張要素を用いてもよい。説明したように、放射状に拡張する伸長要素110、112、114、...158、160は、4つの扇様のグループ170、172、174、176に集められ、伸長要素134および136は、側方要素180および182によって接続される。

【0061】

図9に示すように、伸長要素110、112、114、...158、160は、破線で示すように、基部12Aから実質的に直交して拡張してもよく、または角度でこの直交方向から斜めになっていてもよい。中心からはずれる程度()は、約45°未満、または約30°未満のような、基部のいずれかの側面に対して60°までであってもよい。特定の態様において、中心からはずれる程度は約20°である。伸長要素の全て、いくつかは中心からはずれていてもよく、または中心からはずれなくてもよい。いくつかの態様において、もう一つの伸長要素は中心からはずれている。例えば、伸長要素112、116、120、...156、160は、中心から20°はずれていてもよいが、伸長要素110、114、118、...154、158は基部12Aと実質的に直交した方向であってもよい。

10

【0062】

図1、3および4に示した拡張部分と同様に、図8～9に示した拡張部は、一体型の要素または複数の成分の構築物であってもよい。

20

【0063】

図1、3および4に示した基部12と同様に、図8～9に示した基部12Aは、実質的に平行な弓状で伸長して縦方向に伸長して側方に空間があるフレーム部材21Aおよび23Aの対を含む。縦方向のフレーム部材21Aと23Aのあいだを拡張し、相互接続するのは、26個の伸長した弓状の横行フレーム部材210、212、214、...258、260である。

【0064】

表面荷電の量、および刺激される被験者の体内のより深部組織に及ぼす表面荷電の影響は、放射状の成分を含む電気成分の全体的な長さおよび位置に依存する。この態様では、図1～4に示す態様と比較すると、そのような放射状要素の全体的な長さは減少して、被験者の身体からのその距離は増加する。言い換えれば、基部に関連するコイルの全長に対する基部から放射状に拡張するコイルの全長の比は、図1～4に示した態様のような他の態様における対応する比より小さい。

30

【0065】

他の拡張要素の例である図9に示す拡張要素を参照すると、これは、伸長した実質的に平行な空間的に離れた伸長拡張フレーム部材310および312の対を含み、それぞれのフレーム部材は側方に空間のあるフレーム部材21Aおよび23Aの一つに接続している。310のような拡張フレーム部材の第一の末端は、フレーム部材21A上の空間的に離れた位置に接続するが、312のような拡張フレーム部材の第一の末端は、フレーム部材23Aの空間を隔てた位置に接続する。310および312のような拡張フレーム部材の第二の、または外側の末端は、314のような横行スペーサーフレーム部材によって連結される。

40

【0066】

この第二の態様において、基部12Aには、第一の態様の横行要素1～10個と比較して(図1を参照)、26個の横行要素210、212、214、...258、260(これは「小片」と呼んでもよい)が含まれる。この第二の態様の拡張部14Aには、4つの扇様集団170、172、174、176に分けられる26個の伸長要素110、112、114、...158、160が含まれる。これらの伸長要素110、112、114、...158、160は、特定の横行要素210、212、214、...258、260に隣接する位置で基部12にカップリングする。例えば、図8に示すように

50

、伸長要素 110、112、114、116、118 および 120 は横行要素 222 に隣接する基部 12A にカップリングする；伸長要素 122、124、126、128、130、132、および 134 は、横行要素 226 に隣接する基部 12A にカップリングする；伸長要素 136、138、140、142、144、146、および 148 は、横行要素 244 に隣接する基部 12A にカップリングする；ならびに伸長要素 150、152、154、156、158、160 は、横行要素 248 に隣接する基部 12A にカップリングする。しかし、もう一つの態様において、それぞれの伸長要素は、異なる配置で基部にカップリングしてもよい。それぞれの伸長要素は、単一の横行要素に隣接する基部にカップリングしてもよく、または異なる数の伸長要素をひとまとめにして、特定の横行要素に隣接する基部にカップリングしてもよい。例えば（そして制限なく）、伸長要素の対を 1 つおきの横行要素に隣接する基部にカップリングさせてもよく、または多数の伸長要素の群を 6 個の個々の横行要素に隣接する基部にカップリングさせてもよい。

10

【0067】

個々の扇状の 170、172、174、および 176 内の伸長要素 110、112、114、...、158、160 は、互いに規則的に空間的に離れて、または互いに角度をつけて配置してもよい。例えば（そして制限なく）、図 8 に示すように、扇状の 170 および 176 の伸長要素は、互いに空間的に離れているかまたは約 8° の角度をなすが、扇状の 172 および 174 の伸長要素は、互いに空間的に約 6° 離れて存在する。

【0068】

第一の態様におけるように、縦方向に拡張して側方に空間のあるフレーム部材 21A および 23A は、互いに実質的に平行な方向を向いてもよく、または非平行方向に配置してもよい。

20

【0069】

図 11 は、図 8 に示す態様の巻線の中を流れる電流の略図であり、参照数値は図 8 ~ 10 に示す特定の構造に対するこれらの巻線に相関する。図 11 は、真の意味での回路図ではない - この図は単に、個々のコイルの巻線が回路を含む、コイルの個々の巻線から装置のコイルがどのように形成されるかを示しているに過ぎない。分かりやすくするために、装置全体の一部のみを示す。さらに、図 11 は、電流の唯一の例としての非制限的なパターンを示す。他の態様は、巻線の配置が異なるために異なるパターンの電流を示す可能性があり、特定の態様において、巻線は連続して接続され、基部の小片の中を通過する（すなわち側方フレーム部材のあいだの基部の横行要素に関連した巻線の中を流れる）電流は、同じ方向を流れる。

30

【0070】

図 11 に示すように、電流の方向は、基部 12A の 26 個の小片の全てにおいて同じであり（図 8 ~ 10 に示す）、側方フレーム部材 23A から側方フレーム部材 21A の方向に流れる。一般的に、コイルのこの部分への電流は Z に到達して、 I_2 まで移動し、小片 $J_2 - J_1$ 、 $K_2 - K_1$ 、 $L_2 - L_1$ 、および $M_2 - M_1$ の中を流れる。それぞれの小片（ $A_2 - A_1$ 、 $B_2 - B_1$ 、...、 $M_2 - M_1$ ）は、扇様グループ 170、172、174、176 の一つの伸長要素 110、112、114、...、158、160 の中を通過する帰路を有する。例えば、小片 $J_2 - J_1$ の帰路は伸長要素 140 であってもよい（図 11 には示していない）。そうすれば I_2 への電流は小片 $H_2 - H_1$ の中を流れて I_1 に達する。ここから、電流は拡張部を上昇して W に達し、次に X に達した後（W - X の線は、2 つの伸長要素 148、および 150 の接続部を表す）、 G_2 に達した後小片 $F_2 - F_1$ 、 $E_2 - E_1$ 、 $D_2 - D_1$ 、 $C_2 - C_1$ 、 $B_2 - B_1$ 、 $A_2 - A_1$ の中を通過して G_2 に戻る。小片 $F_2 - F_1$ 、 $E_2 - E_1$ 、 $D_2 - D_1$ 、 $C_2 - C_1$ 、 $B_2 - B_1$ 、 $A_2 - A_1$ のそれぞれは、伸長要素 150 ~ 160 からなる扇様集団 176 の伸長要素の中を通る帰路を有する。例えば、小片 $F_2 - F_1$ の帰路を、図 8 ~ 9 の伸長要素 260 に対応する $G_1 - U - V - G_2$ 路によって示す。その他の小片（例えば、 $E_2 - E_1$ 、 $D_2 - D_1$ 、 $C_2 - C_1$ ）は、 $G_2 - G_1$ 小片に固定された他の伸長要素（図 11 には示していない）の中を通る帰路を有する（すなわち、図 8 ~ 9 に示す扇様集団 176 の一部である伸長要素

40

50

）。小片および帰路の中を流れた後、電流は G_1 に達して、 W に至り（示した矢印に対して別の巻線を通して）、 X に達して I_2 に戻り、その後 I_1 に達して、 Y を通して装置のもう一方の末端（示していない）に戻る。

【0071】

電流の帰路は、小片の反対方向に存在するが、基部 12 A に関連するコイルのこれらの帰路（すなわち、横行要素 210、212、214、... 258、260 に沿って）は、拡張部 14 A の図 9 に示す 314 のような横行スペーサーフレーム部材に帰路を関連させることによって基部 12 A から物理的に空間的に離れている。小片と帰路のあいだの物理的距離は、約 1 cm、5 cm、10 cm、またはそれ以上のような如何なる適した距離であってもよい。特定の態様において、帰路は少なくとも約 5 cm の距離小片から離れている；例えば、図 9 に示すように、横行要素 210 の基部 12 A におけるコイルの部分と、横行スペーサーフレーム部材 314 に沿ったコイルの帰路のあいだの物理的距離は少なくとも約 5 cm である。

10

【0072】

図 1 ~ 4 に示した第一の態様と同様に、この第二の態様には、例えば、基部 12 A を被験者の頭骨の形状に適合させるために柔軟性または展性の材料で構成されたフレームを含んでもよく、被験者にさらに快適な方法を提供するために基部 12 A の下側に隣接して配置されたクッションを含んでもよい。さらに、装置は、拡張部 14 A の磁場を阻害または遮断する遮へい物またはスクリーンを含んでもよい。

【0073】

このように、図 1 ~ 4 および 8 ~ 10 に示す態様のよう、基部 12 A および拡張部 14 A の成分は、電気変換器であるフレーム要素を用いることによって、または変換器（針金のような）をフレームに関連させることによって（図 5 に示し、上記のように）電気コイルを形成してもよい。拡張部 14 A は、基部 12 A の中を流れる電流のための帰路となる。第一の態様の場合のように（図 1 ~ 4 ）、この第二の態様の拡張部 14 A は、被験者の体組織に及ぼすその電気的作用を減少させるために、帰路の中を流れる電流を被験者から離れて配置する。コイルが電導性材料（例えば、金属帯または針金）の一つまたはそれ以上の巻線を含む態様では、針金およびフレーム要素は図 5 に示す構造を示してもよい。

20

【0074】

上記の装置は、多様な方面において、そして被験者の身体の如何なる部分にも用いることができる。神経組織および筋肉組織（しかしこれらに限定されない）を含む如何なる電導性の組織も、装置によって刺激してもよい。装置は、被験者の身体を貫通することができる様々な磁場を作製して、これが身体の電導性組織内で電場を誘導することができる。これらの誘導された電場はそのような電導性組織を刺激する可能性がある。例えば、装置は、脳において認められる場合のように、中枢神経系を含むニューロンを含む、被験者の体内のニューロンを脱分極させることができる。

30

【0075】

装置は、如何なる適当な被験者について用いてもよい。例えば、装置は、神経生理もしくは心血管病態のような特定の生理条学的病態を治療もしくは調べるために、または身体の生理学を研究するためにヒトについて用いてもよい。装置はまた、イヌ、ネコ、齧歯類、または霊長類のような哺乳類を含む他の種類の動物についても同様に用いてよい。

40

【0076】

磁気刺激は血流を変化させることができるため、装置は、被験者の身体の様々な組織において心血管病態を研究または治療するために用いてもよい。例えば、図 1 に示す装置を、卒中を有するリスクがある被験者等の被験者の脳内の血流をモニターまたは調節するために TMS 応用において用いてもよい。さらに、装置は、卒中または血管のその他の遮断のような心血管事象後の再還流の際の血流をモニターまたは調節するために用いてもよい。装置は、心臓、肺、腎臓、肝臓、および脊髄のような脳以外の身体の部分、組織、または臓器に関連した心血管病態を研究または治療するために用いてもよい。

【0077】

50

この装置は、脳の深部領域に関連した神経生理学的病態を研究または治療するために用いてもよい。「神経生理学的病態」は、臨床性うつ病、非臨床性うつ病、ジステミア (dyssthemia)、双極性障害、薬物耽溺、物質乱用、不安障害、強迫性障害、またはパーキンソン病 (しかしこれらに限定されない) のような病的な神経生理学的病態または神経生理学的障害であってもよい。装置はまた、薬物耽溺、またはアルコール依存症のような他の物質乱用のような耽溺を治療するためにも有用である。

【0078】

脳の深部領域には、側坐核が含まれ、腹側被蓋核；小脳扁桃；ならびに内側、前前頭、および帯状皮質のような他の構造が含まれてもよい。前前頭および帯状皮質は、密な神経線維によって側坐核につながっており、これらの線維は、物質の乱用および薬物耽溺において重要な神経生理学的役割を果たしていることが知られている。したがって、これらの深部神経線維を刺激することは、そのような神経生理学的病態を治療するために装置を用いる一つの方法である。

10

【0079】

装置コイルによって形成された磁場の焦点は、基部を変化させることによって変更してもよい。例えば、基部の幅を狭くすれば、磁場は狭まり、このようにより狭い組織領域を刺激することができる。さらに、基部の幅を狭めると、コイルによって生じる磁場の深さが減少すると思われる。したがって、十分に焦点が狭められたコイルは、選択した身体領域を刺激することができる。例えば、図1～5に具体化し、それに従って配置したコイルは、基部の下脳および冠状縫合断面の深部領域を刺激することができるが、脳の前頭または後頭葉は刺激しないと思われる。しかし、被験者の頭骨の異なる部分 (例えば、頭骨の基部、被験者の頭の後ろを包み込む部分) にコイルを配置すると、脳の異なる部分 (例えば、後頭葉) が刺激される可能性がある。

20

【0080】

装置を用いる一つの態様は、神経生理学的病態を有する、または有するリスクがある被験者を特定する段階；上記の電導性コイル (すなわち、凹面の第一の側面が被験者の身体の一部に向けられている部分的に環状または卵形の基部を有する) を提供する段階；コイルを被験者の頭骨の外部に配置する段階；コイルに電源を接続する段階；およびコイルを活性化して被験者の脳の深部領域を刺激する段階を含む。

【0081】

装置はまた、神経生理学的病態を有する被験者を特定する段階および電導性コイル (上記の通り) を提供する段階によって神経生理学的病態を治療するために用いてもよい。コイルを被験者の頭骨の外部に配置して、コイルを活性化して被験者の脳の深部領域を刺激する。特定の態様において、コイルは、凹面の第一の側面が被験者の身体の一部に向けられる部分的に環状または卵形の基部部分を有し、第一の側面と反対側の第二の側面から外側に突出する拡張部分を有する。もう一つの態様において、コイルは基部部分と拡張部分とを有し、拡張部は、放射状に伸長した拡張要素を含む。

30

【0082】

もう一つの態様は、被験者を特定する段階；上記の電導性コイルを提供する段階、コイルを被験者の頭骨の外部に配置する段階；コイルに電源を接続する段階；コイルを活性化して、被験者の脳の深部領域を刺激する段階；ならびに脳の機能の位置を特定して特徴を調べる段階を含む。例えば、コイルは、脳の他の領域に及ぼす深部脳刺激の影響を調べるために、磁気共鳴画像 (MRI) または陽電子射出断層撮影 (PET) のような脳の造影法と併用して用いることができると思われる。さらに、被験者に、話す、読む、書く、または眠る (しかしこれらに限定されない) を含む何らかの作業を行うように指示してもよい。例えば、脳において関連する神経回路を調べるために、腕または脚のような特定の身体部分を動かすように被験者に指示することができる。もう一つの例として、視覚に関連した脳の神経回路を調べるために、被験者に、異なる強さの光、または異なる形状を見るように指示することができる。さらに、より高等な脳の機能を調べるために、被験者に何らかの数学的作業を行うように指導することができる。もう一つの例として、コイルは、

40

50

ヨガ、瞑想、または祈りのような個人的な精神的習慣の影響を調べるために脳の造影と併用して用いてもよい。

【0083】

さらにもう一つの態様は、被験者の脳を非侵襲性に刺激することを含む。「非侵襲性に」とは、脳の深部領域を含む被験者の脳を、被験者の頭骨の外部に配置した装置コイルによって刺激することができることを意味する。言い換えれば、脳の深部領域を含む被験者の脳は、口のような被験者の頭の開口部にコイルを配置せずに、または外科的技法によって被験者の頭骨にコイルを導入せずに刺激することができる。

【0084】

いくつかの態様において、電磁パルスの列を被験者に投与する。持続が約50～2000マイクロ秒である個々のパルスがコイルによって産生され、パルス長は、刺激される組織、特定のコイルの構築もしくは形状、または被験者の生理的病態（しかしこれらに限定されない）を含む様々な要因に従って変更してもよい。約1000マイクロ秒という持続は神経組織を刺激することができる。

【0085】

パルスの列は、一定期間にわたって与えられる適当数の個々のパルスを含んでもよい。いくつかの態様において、約1～約100パルスの列を与える。特定の態様は、100個未満、75個未満、25個未満、または25～50、10～75、5～100、5～25、25～75、または75～100個のような特定の範囲内の多数のパルスを用いる。もう一つの態様では、75、60、50、40、25、10、5、1、または1～100個の如何なる特定数のパルスが用いられる。

【0086】

パルスは数と共に周波数が変化してもよい。特定の態様は、約1～約100 Hzの範囲の周波数を用いるが、他の態様は、約5～約60 Hz、またはより詳しくは約20～約30 Hzのパルスを用いる。さらに、パルスの列内のパルスを異なる周波数で与えてもよい。

【0087】

いくつかの態様において、より間隔の狭いパルスを作製することができる2つまたはそれ以上の刺激チャンネルをコイルに接続してもよい。そのような態様において、パルス間の間隔は、持続が1ミリ秒またはそれ以上であってもよい。多数の刺激チャンネルを用いると、脳の異なる領域を刺激するために異なる強度または周波数を用いることによって脳の示差刺激を行うことができると思われる。

【0088】

パルスの列は、約1～約120秒のような特定の期間与えてもよい。特定の態様は、約2～約60秒間の期間、より詳しくは約20～約30秒の期間、電磁パルスの列を与えることを含む。パルス間の遅延は変化してもよいが、特定の態様には期間が類似した遅延を用いる。

【0089】

被験者の特定の病態を治療または研究するこの方法の態様はまた、セッションのあいだに電磁パルスの列（または複数の列）を与えることを含んでもよい。完全な治療もしくは試験療法は無期限に行ってもよく、または1～8週間、2～7週間、3～6週間、4～5週間、1週間未満、もしくは8週間以上のような一定期間にわたって約1～約30セッションのような特定の回数のセッションを含んでもよい。もう一つの態様では、1回のセッションを用いる。

【0090】

複数の列は列内間隔を有してもよい。特定の態様は、約5～約240秒、約20～約180秒、または約60～約120秒を測定する列内間隔を有する。ちょうど一つの非制限的な例として、複数の電磁パルス列を以下のように与えてもよい：50パルスの列を60秒間；列のあいだの間隔は40秒間；20パルスの列を120秒間；列のあいだの間隔は30秒間；30パルスの列を60秒間；列のあいだの間隔は10秒間；30パルスの列を9

0 秒間。

【0091】

被験者が、神経生理学的病態のような特定の病態を有する場合、セッションは臨床改善が認められるまで継続してもよい。例えば、被験者は臨床的うつ病を有するヒトであって、治療は、被験者が臨床的うつ病に関する試験を行わなくなるまで持続してもよい。もう一つの例として、被験者は薬物耽溺を有するヒトであって、治療はその人が自身の薬物渴望を管理できるまで特定の回数のセッションを継続してもよい。

【0092】

パルスの回数、列の長さ、および列のあいだの間隔は、被験者の生理的病態；被験者の特徴；治療または調べるべき病態；コイルの構築；電磁パルスを作製するために用いられる発生装置または電源の種類；または用いる発生装置もしくは電源の数（しかしこれらに限定されない）を含む様々な要因に従って変化してもよい。

【0093】

実施例

以下の実施例は、本発明の詳しい特徴を説明するために提供される。本発明の範囲は、これらの実施例によって示される特徴に制限されるべきでない。

【0094】

実施例1 経頭蓋磁気刺激コイルの検討

コイルは、本発明に従って深部脳刺激のために設計した。

【0095】

深部脳領域を刺激するためのTMSコイルを開発するために、いくつかの要因を検討した。TMS刺激の場合、短い強い電流を針金のコイルに通過させなければならず、それによって時間と共に変化する磁場（B）が得られる。磁場（B）に対して垂直な方向を有し、ベクトルポテンシャル（A（r））の時間-変化率に比例する電場（E）が、磁場（B）内のあらゆる点で形成される。磁場（B）によって誘導された電場（E）は、興奮性の神経細胞において活動電位を誘導し、特定の閾値を超えた電場（E）が形成されれば、次に神経回路の活性化が起こる。得られた誘導電流は電場（E）の大きさに比例する。

【0096】

以下の式により、位置rにおけるベクトルポテンシャルA（r）は、針金（I）における電流Iに関連する：

$$A(r) = \frac{\mu_0 I}{4\pi} \int \frac{dl'}{|r-r'|} \quad (1)$$

式中、 $\mu_0 = 4 \times 10^{-7} \text{ T m / A}$ はフリースペースの透過性、Tはテスラ、mはメートル、およびAはアンペアである。dl'の積分は針金の長さに対してであり、dl'は針金の要素、r'は針金の要素の位置を示すベクトルである。

【0097】

針金（それぞれ、B_A および E_A）における電流から生じる磁場および電場は、以下の式によってベクトルポテンシャル（A）に関連する：

$$B_A = \nabla \times A(r) \quad (2)$$

式中、 ∇ は回転であり、および

$$E_A = -\frac{\partial A(r)}{\partial t} \quad (3)$$

式中、tは時間である。

【0098】

これらの等式において、電流（I）は、時間に対して変化する唯一の変数である。したがって、電場E_Aは以下のように記述することができる：

$$E_A = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{\partial I}{\partial t} \int \frac{dl'}{|r-r'|} = C \int \frac{dl'}{|r-r'|} \quad (4)$$

と共に

$$C = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{\partial I}{\partial t}$$

【 0 0 9 9 】

脳組織は伝導特性を有するが、空気および頭骨はほぼ完全な絶縁体であるために、ベクトルポテンシャルは、脳表面での電荷の蓄積を誘導すると考えられる。この表面荷電（ E ）は、もう一つの電場（ E ）の起源であり、以下のように表現することができる：

$$E = -$$

式中、 ∇^2 は発散であり、 ϕ は表面静電荷電によって生じたスカラーポテンシャルである。

【 0 1 0 0 】

脳組織における総電場（ E ）は、これら 2 つの場のベクトルの総和である：

$$E = E_A + E \quad (6)$$

表面の静電場（ E ）は、一般的に誘導場（ E_A ）に反対する。その結果、静電場（ E ）の強度が増加すると、総電場（ E ）の強度が減少する。しかし、產生される表面荷電の量（したがって、 E の程度）はコイルの方向に相関する。

【 0 1 0 1 】

電場（ E ）が頭骨の外部に配置されたコイルによって形成されれば、その場の特定の部分は、被験者の頭骨に平行または接線方向に存在し、電場（ E ）の他の部分は被験者の頭骨に垂直に存在すると考えられる。垂直の成分は、脳の表面で表面荷電（ E ）を誘導すると考えられる。表面荷電（ E ）の大きさが増加すれば、電場（ E ）の垂直な部分の大きさは減少する。十分に大きい表面荷電（ E ）は、場の垂直な部分を完全に打ち消し、そのため、場（ E ）全体の平行な部分のみが残ると思われる。例えば、トフツ（Tofts, P. S.）、Phys. Med. Biol. 35:1119~28 (1990)；トフツ（Tofts, P. S.）およびブランストン（Branstion, N. M.）、Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 81:238~9 (1991)を参照のこと。場の垂直な部分がこのように打ち消されるのは、適当な境界条件でのマクスウェル等式の直接的な結果である。

【 0 1 0 2 】

表面荷電（ E ）が実際に存在すれば、頭骨の外部に配置されたコイルによって形成された総電場（ E ）の平行な成分が、組織内の強度を減少させる。例えば、平坦な均一な容量コンダクターとしての脳の単純なモデルの場合、表面の場は組織に対して垂直に配置された環状コイルに由来する場全体の強度を、表面に対して垂直で、コイルの中心を通過する線に沿って 42% 減少させること（すなわち、コイルは組織に対してその端部に配置される）が報告されている。ロス（Roth, B. J.）ら、Muscle Nerve. 13:734~41 (1990)；トフツ（Tofts, P. S.）およびブランストン（Branstion, N. M.）、Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 81:238~9 (1991)を参照のこと。

【 0 1 0 3 】

このように、如何なるコイルによって形成された垂直な電場が増加すると、より多くの表面荷電が誘導され、このように、組織における電場全体が減少する。したがって、深部脳の領域を刺激することができるコイルは、誘導された場の垂直な成分が減少して表面に平行な方向に有意な場の強度を生じる。図 1 ~ 5 に示す態様は、実質的に環状または卵形の基部を用いることによって、これらの目的を達成するが、この場合、長さおよび幅の軸に沿ったコイルの部分は、ヒト被験者の頭骨に対して平行に存在する。

【 0 1 0 4 】

実施例 2 既知のコイル設計との比較

10

20

30

40

50

本発明に従って作製された既知のコイルは、皮質または末梢神経を刺激することができるが、そのような既知コイルによって誘導された電場はコイルからの距離が増加するにつれて減少する。例えば、直径 9.2 cm の円形の既知のコイルによって誘導された電場は、生理食塩液を満たした体積コンダクターを用いて測定した。コイルは体積の表面に対して平行に配置した（すなわち、コイルは、体積に対してそれを端部に置くよりむしろ、体積に対して可能な限り平坦に置く）。マカビー（MacCabe, P. J.）ら、Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 76:131~41 (1990) を参照のこと。コイルから 2.5 cm の距離で誘導された場は、コイルから 0.5 cm の距離で誘導された場の 60% 未満であった。その上、コイルから 4.0 cm の距離で誘導された場は、コイルから 0.5 cm の距離で誘導された場の 40% 未満であった。同上。

【0105】

8 の字コイルの場合、場の強度はより急速に減少する。例えば、8 の字コイルは、それぞれが直径 4.8 cm でコンダクター表面に平行に向いた（すなわち、平坦に配置される）2 つの環を有し、コイルの中心から 2.5 cm で場を誘導したが、これはコイルの中心から 0.5 cm で場の約 30% であった。同上。類似の結果は、誘導された電場の数学的計算においても得られた。コーエン（Cohen, L. G.）ら、Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 75:350~7 (1990) を参照のこと。環状または 8 の字コイルの列を頭骨に平行に配置して用いれば、場合によっては、皮質の場の焦点性を改善することができるが、多数のコイルは、コイルからの距離が増加しても場の強度のこの減少を相殺しないと考えられる。ルオネン（Ruohonen, J.）およびイルモニエミ（Ilmoniemi, R. J.）、Med. Biol. Eng. Comput. 38:297~301 (1998) を参照のこと。

【0106】

環状コイルを頭骨表面に垂直に配置すると（すなわち、頭骨に対してコイルを端部に立てる）、頭骨表面に対してコイルを平行に配置した場合と比較して、表面での場の強度と比較して、深部での場の百分率の強度が増加した。トフツ（Tofts, P. S.）、Phys. Med. Biol. 35:1119~28 (1990)；トフツ（Tofts, P. S.）およびブランストン（Branstetter, N. M.）、Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 81:238~9 (1991)）。しかし、脳の表面および深部領域の双方において、頭骨表面に対して垂直に配置したコイルは、頭骨表面に対して主として垂直な場を生じ、このように、より大きい表面荷電（E）を生じるため、脳の表面および深部領域の双方における場の絶対的な大きさは、表面での荷電の蓄積のために減少する（実施例 1 に記述の通り）。

【0107】

「スリンキーコイル」と呼ばれるもう一つのコイルは、8 の字コイルと環状コイルのあいだの中間の方向におけるいくつかの巻線からなる。レン（Ren, C.）ら、IEEE Trans. Biomed. Engineering, 42:918~25 (1995)；チーママン（Zimmermann, K. P.）およびシンプソン（Simpson, R. K.）、Electroencephal. Clin. Neurophysiol., 101:145~52 (1996) を参照のこと。被験者の頭骨の表面に配置すると、スリンキーコイルはコイルの中心近傍の脳の表面ではより大きい場の大きさとより大きい焦点性を生じる可能性があるが、環状および 8 の字コイルと同様に、スリンキーコイルは一般的に脳の深部領域を刺激するために十分な距離で電場を誘導しない。

【0108】

本発明のコイルは、球状のコンダクターにおいて電場の分布のコンピューターシミュレーションを用いて他のコイルと比較した。コンピューターシミュレーションは、マテマチカプログラム（ウルフラム（Wolfram）、1999）を用いて行った。これらのシミュレーションにおいて、被験者の頭骨を、半径 7 cm の球状の均一な体積コンダクターと

して形成した。球状の体積内部の特定の点での誘導された電場 (E_A) および静電表面場 (E) を、イートン (Eaton) によって紹介された方法を用いていくつかのコイル形状に関して計算した。イートン (Eaton, H.), Med. Biol. Engineering and Computing, 30: 433~440 (1992)。

【0109】

シミュレーションにより、垂直の電流成分を有するコイル形状において、表面荷電が蓄積されると、全体的な場の強度が減少する。表面静電場が存在すれば、如何なる点でも全体的な場の強度が減少するのみならず、距離が増加するにつれて、全体的な場の相対的強度の有意な減少に至る (表面での全体的な場の強度と比較して)。

【0110】

図6は、頭部に対して垂直に配置した直径 $D = 5.5$ cm の一巻きの環状コイルの誘導電場 (四角) および総電場 (三角) の z 成分に関する場の強度 E (V/m で測定) のプロットである。誘導および総電場の z 成分は、その中心でコイルに対して接線方向に存在する成分である。電場は、ボルト/メートルで測定し、全ての計算における電流変化率は $I/t = 10000$ アンペア/100 マイクロ秒として得た。これらの成分を、コイルの中心を通過する表面に対して垂直な中心線に沿ってコイルからの距離の関数としてプロットする。

【0111】

比較目的のために、図6のグラフはまた、「ワンストリップ」コイルと呼ばれる図1および2に示した1回巻いたコイル (例えば、巻線番号5) によって形成された全体的な場の強度の z 成分を示す。上記のように、 z 成分は、その中心で小片に対して接線方向に存在する電場成分を意味する。頭骨表面近傍のワンストリップコイルの部分は、頭骨の表面に対して実質的に平行に存在し、このように、表面荷電はほとんど、または全く誘導されない。このように、全体的な場の強度は主として誘導された場の強度を表す。

【0112】

図7は、それぞれの巻線が1本の針金である「ヘセドコイル」と呼ばれる図1および2 (すなわち全て10個の巻線) によって示される完全なコイルとワンストリップコイルの場の強度を比較するグラフである。このグラフから示されるように、ヘセドコイルのこのバージョンは、コイルから6 cm の距離で約60 V/m の誘導電場を生じることができ、このように脳におけるこれらの深さでのニューロンに関する閾値活動電位を超えることができる。巻線のいくつかまたは全てにおいて、より多くの針金を有するヘセドコイルの態様は、そのような距離でより強い電場を生じる可能性がある。

【0113】

実施例3 第二の態様の分析

実施例1および2と同様に、図8~10に示すコイルの第二の態様を、脳の深部領域の刺激能に関して分析した。

【0114】

半径7 cm の電導性球を仮定して、上記のようにマテマチカプログラムを用いて、理論的コンピューター計算を行った。さらに、モデル頭骨内部の異なるスポットにおける z 方向における電場を測定するためにピックアッププローブを用いて、ガラスで構築され、生理食塩液を満たしたヒトの頭骨のモデルの測定 (平均直径: 15 cm \times 18 cm \times 23 cm) を行った。全ての測定および計算に関して、電流変化率は10000 アンペア/100 マイクロ秒として得られた (これは標準的な市販の電気刺激装置内のほぼ最大電源である)。場はボルト/メートルで記述する。

【0115】

理論的計算によれば、脳内の最大電場は、図8に示すように横行要素260の中心部に隣接していることが判明した。この理論的計算は、モデル脳の測定によって確認した。この領域は最大電場を表すため、脳内の特定の深さでの場の強度の百分率をこの位置と比較して測定した。モデル脳を用いて、ピックアッププローブは、横行要素260と210との中心のあいだの線に沿って移動し、理論的モデルを用いて類似の測定を行った。

10

20

30

40

50

【0116】

図11および12に示すように、モデル脳（図11および12における「模型脳」として示され、チャート上の白丸で表す）において誘導された実際の電場は、理論的計算値（チャート上の黒丸で表す）と比較してわずかに低かった。図11は、実際の場の強度を示すグラフであるが、図12は、脳の皮質における最大の場の百分率として表した場の強度を示す。脳の皮質における最大の場は、横行要素260から1cmで測定され、これは図12における「小片26」として同定される。

【0117】

コイルの特定の距離での理論的に予測された場の強度と、実際に測定された場の強度のあいだの非常にわずかな相違は、用いた実際のコイルが完全に柔軟なフレームを有しなかったこと、したがって横行要素210、212、214、...258、260の必ずしも全てがモデル頭骨表面に対して厳密に平行に配置されていないという事実による可能性がある。さらに、用いた装置の拡張部は、隣接する伸長要素110、112、114、...158、160のあいだの間隔がより狭いことから、図8～10に示した態様とは異なる。

10

【0118】

金属片によって拡張部の回収路を遮へいする効果の理論的計算も同様に行った（これらの測定は既存のモデルについては行わなかった）。図11～12に示すように、帰路周囲に（すなわち、拡張部を形成するフレーム要素のいくつかまたは全ての周囲に）金属製のスクリーンを置くと、コイルのこれらの部分によって誘導された磁場を含むことができ、したがって、コイルの基部によって誘導される電場による干渉を減少させる。さらに、これらの計算によって、そのような遮へいが、脳における如何なる場所でも誘導された全体的な場を増加させるのみならず、脳の皮質における表面の場の強度と比較して特定の深さでの場の強度を増加させることが示される。

20

【0119】

本発明は、少なくとも2つの態様と結びつけて記述しているが、本発明の範囲は、如何なる特定の態様にも制限されないと解釈される。その代わりに、開示の説明および実施例は、全ての変更、改変、および同等物を含むと解釈され、それらは、特許請求の範囲によって定義される本発明の精神および範囲に含まれると考えられる。

【図面の簡単な説明】

30

【図1】ヒトの頭部に配置した装置の一つの態様の透視図を示す。

【図2】図1に示す装置において具体化した磁気コイルの電気図である。

【図3】図1の装置の前面図を示す。

【図4】図1の装置の側面図を示す。

【図5】図1に示した装置を5-5の線で切った断面の拡大図を示す。

【図6】図1および2において説明した態様における、コイルを1回巻いた既知コイルの、電場強度を比較するグラフである。

【図7】図1および2において説明した態様においてコイルを1回巻いた場合、および完全に巻いた場合の電場強度を比較するグラフである。

【図8】ヒトの頭部に配置した装置の第二の態様の透視図である。

40

【図9】図8の装置の前面図である。

【図10】図8の装置の側面図である。

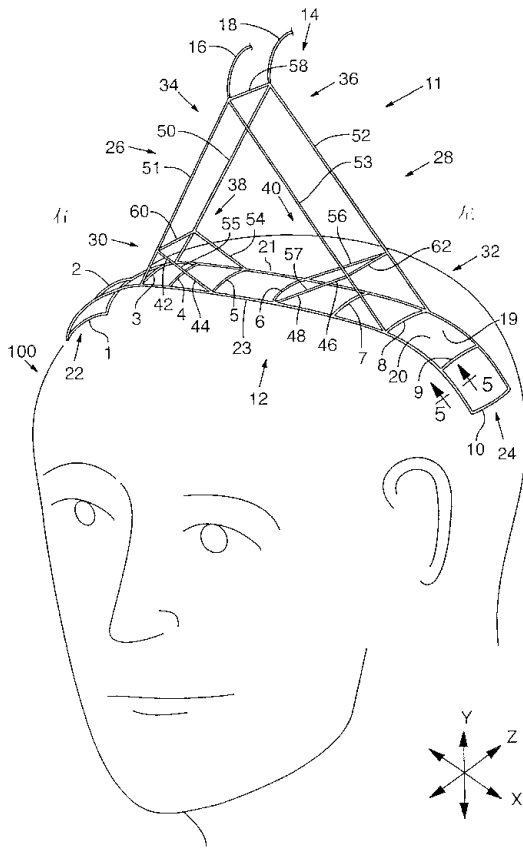
【図11】図8～9に示した装置の巻線の中を通る電流の部分図である。

この略図は電流回路図ではない。分かりやすくするために、放射状に拡張する要素のごくいくつかを示す。

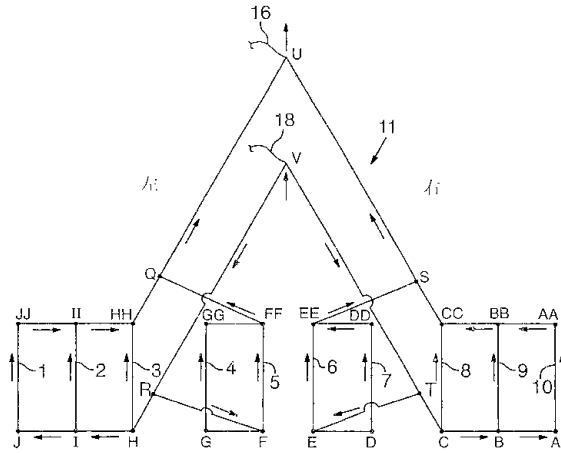
【図12】図8～10に示した態様の電場強度の理論的計算値と実際の測定値とを比較するグラフである。

【図13】図8～10に示した態様に関して、脳皮質における最大電場強度と比較した、電場強度の理論的計算値と実際の測定値とを比較するグラフである。

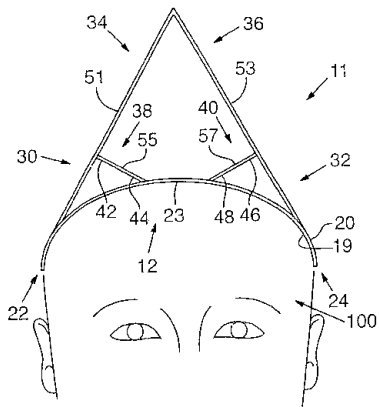
【 図 1 】



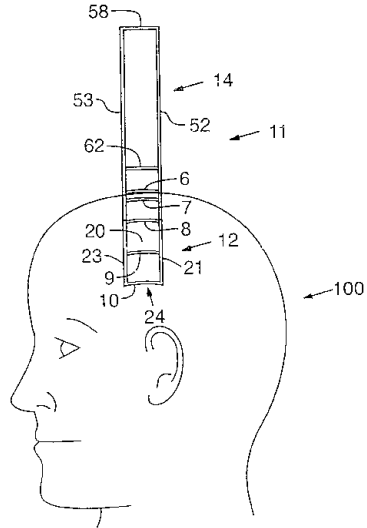
【 図 2 】



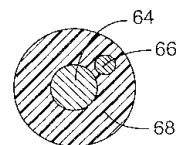
【 図 3 】



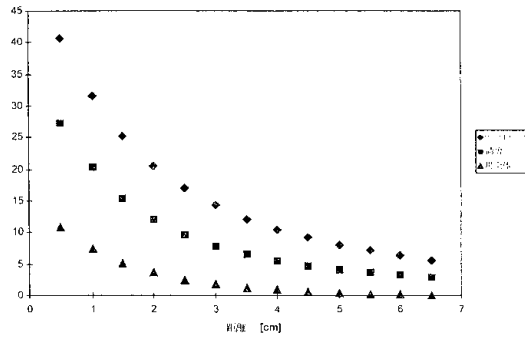
【 図 4 】



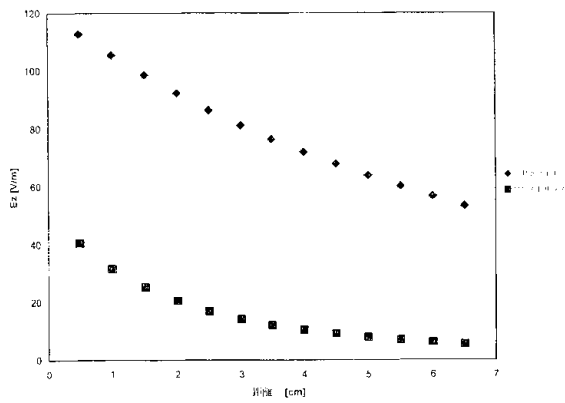
【 図 5 】



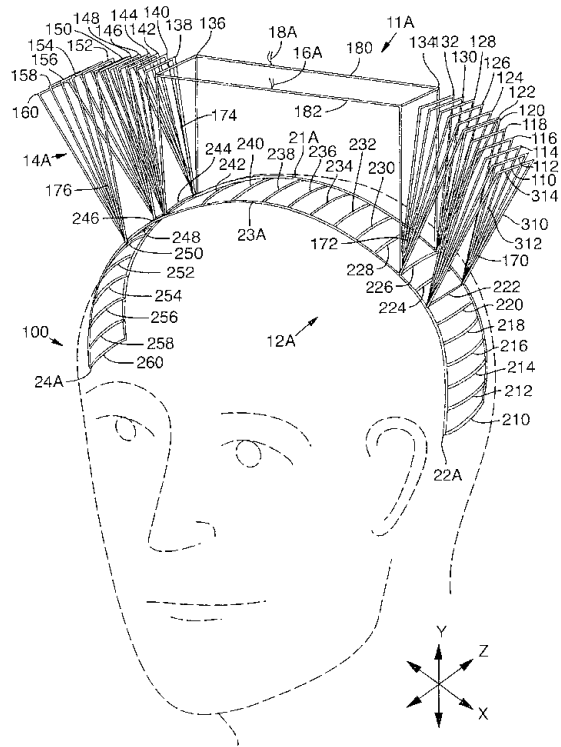
【図 6】



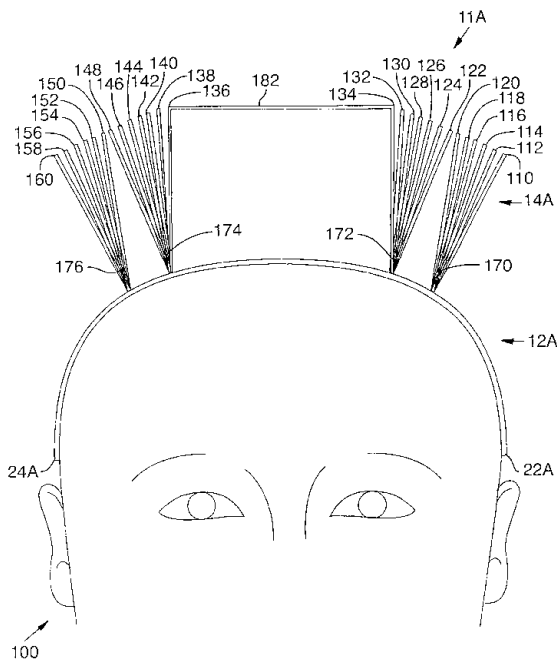
【図 7】



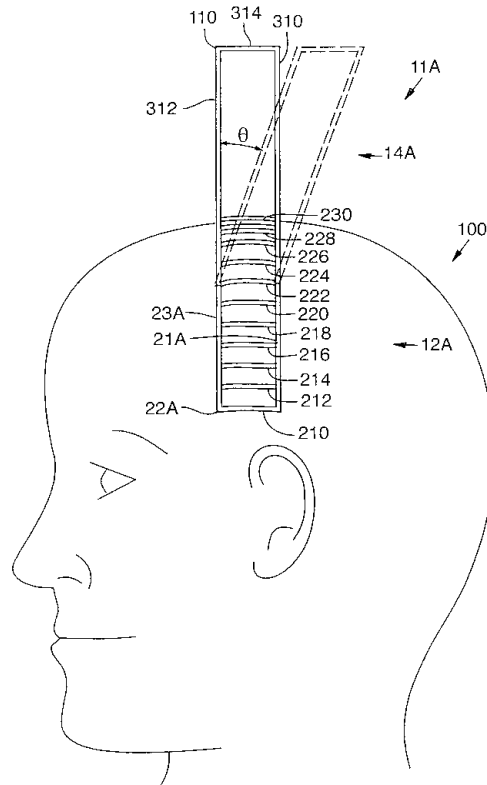
【図 8】



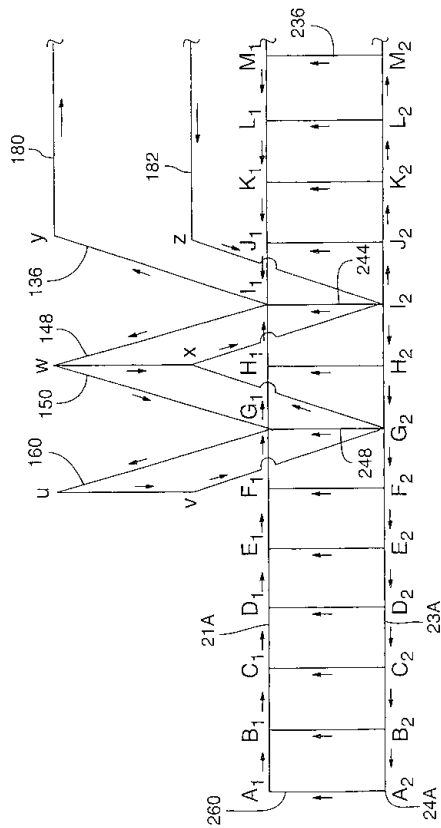
【図 9】



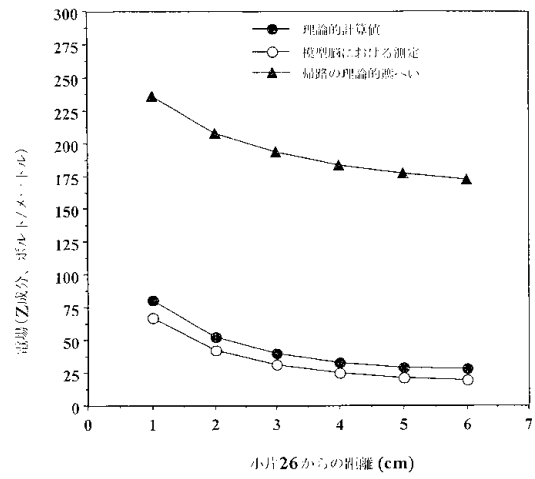
【図 10】



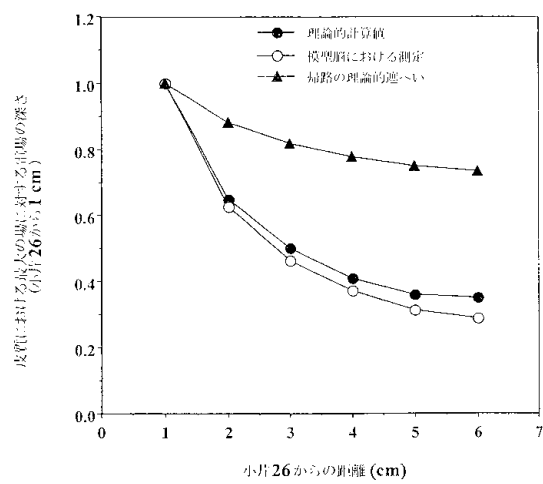
【図 1 1】



【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
25 April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/32504 A2

- (51) International Patent Classification: **A61N 2/00**
- (21) International Application Number: **PCT/US01/50737**
- (22) International Filing Date: 19 October 2001 (19.10.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/242,297 20 October 2000 (20.10.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA**, as represented by **THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES, THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH** [US/US]; Office of Technology Transfer, 6011 Executive Boulevard, Suite #325, Rockville, MD 20852 (US).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **ZANGER, Abraham** [IL/US]; 3302 Charn Road, Baltimore, MD 21215 (US); **WISE, Roy, A.** [US/US]; 305 East Highland Road, Baltimore, MD 21218-1107 (US); **HALLET, Mark** [US/US]; 5147 Westford Avenue, Bethesda, MD 20816-1413 (US); **MIRANDA, Pedro, C.** [PT/PT]; Rua Ponta Hecaga, 10 58sq., P 1600 581 Lisbon (PT); **ROTH, Yiftach** [IL/IL]; 13 Barkai Street, 52376 Ramat-Gan (IL).
- (74) Agent: **HARDING, Taunya, M.**, Klauquist, Sparkman, LLP, One World Trade Center, Suite 1600, 121 SW Salmon Street, Portland, OR 97204 (US).
- (81) Designated States (national): **AB, AG, AL, AM, AN, 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, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NZ, PH, 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), **Eurosim** patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TT, 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, GQ, 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.*

WO 02/32504 A2

(54) Title: **COIL FOR MAGNETIC STIMULATION AND METHODS FOR USING THE SAME**

(57) Abstract: A magnetic stimulator, which may be used as a transcranial magnetic stimulation (TMS) device, and a method for its use are disclosed. The stimulator comprises a frame and an electrically conductive coil having a partially toroidal or ovate base and an outwardly projecting extension portion. The frame may be a flexible or malleable material and may be non-conductive. The electrically conductive coil may comprise one or more windings of electrically conductive material (such as a wire) coupled to the frame. The coil is electrically connected to a power supply. The device may be placed adjacent to or in contact with the body of a subject, such as on the head of a subject. The device may be used on humans for treating certain physiological conditions, such as cardiovascular or neuropsychological conditions, or for studying the physiology of the body. This device is useful in studying or treating neuropsychological conditions associated with the deep regions of the brain, such as drug addiction and depression.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-1-

**COIL FOR MAGNETIC STIMULATION
AND METHODS FOR USING THE SAME****FIELD**

5 This invention relates to coils for magnetic stimulation, particularly transcranial magnetic stimulation, and more particularly to transcranial magnetic stimulation capable of stimulating deep regions of the brain.

BACKGROUND

10 Electromagnets are capable of inducing electric fields in most biological tissues. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is widely used as a research tool to study aspects of the human brain, including motor function, vision, language, and brain disorders. Additionally, therapeutic uses of magnetic stimulation devices, particularly in psychiatry, currently are being investigated.

15 Magnetic stimulation of biological tissue may be accomplished by passing a brief, high-current electric pulse through a coil of electrically conductive material, such as a wire positioned adjacent tissue to be stimulated. A magnetic field is produced by the electric pulse with lines of flux passing perpendicularly to the plane of the magnetic coil. This magnetic field, in turn, can induce an electric field in a
20 conductive medium. An animal brain is a conductive medium and in TMS, the induced electric field stimulates the neurons of the brain. However, an electromagnetic coil may be placed over other parts of the body to stimulate other electrically conductive tissues, such as muscle.

Functional magnetic coils may be produced in a variety of shapes including
25 circles, figure-8's, squares, petals, spirals, and "slinky" coils. See, e.g. Caldwell, J., *Optimizing Magnetic Stimulator Design, Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience*, 1991, 238-48 (ed. Levy, W.J., et al.); Zimmermann, K. P., and Simpson, R. K., *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 101:145-52 (1996); U.S. Pat. No. 6,066,084 (Edrich et al.). The coils may include
30 features other than a coil of a transducing material. For example, U.S. Pat. No. 6,086,525 (Davey et al.) and WO 98/06342 (Epstein et al.) disclose magnetic stimulators made from coil windings around a core of ferromagnetic material,

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-2-

preferably vanadium permendur. However, such coils can be quite heavy and expensive to manufacture.

5 TMS using known coils has been shown to be able to stimulate the regions of the brain close to the surface of the skull, but magnetic fields produced by these known coils generally do not penetrate deeply into the brain, unless the intensity of the magnetic field is greatly increased. However, increasing the strength or intensity of the magnetic field carries a risk of causing physiological damage and seizures.

10 The deep regions of the brain include the nucleus accumbens, a portion of the brain that plays a major role in rewarding circuits and is known to be activated in response to doses of cocaine. Additionally, neuronal fibers connecting the medial, prefrontal, or cingulate cortex with the nucleus accumbens have a role in reward and motivation, and activation of the nucleus accumbens also may cause hedonic effects.

Known coils used for TMS (e.g., a figure eight coil) affect the cortical regions of the brain, primarily the cortical region under the center of the coil. However, the intensities of the electric fields produced by these known coils decrease very rapidly with increasing distance from the coil. Therefore, stimulating deep regions of the brain using known coils would require either invading the skull (and often the brain) with the coil, or using a high intensity electric field. Invasive techniques often cause the subject or patient to experience pain or discomfort, and would usually be avoided by the patient. High intensity electric fields may cause epileptic seizures or other neurological problems. Moreover, high intensity electric fields may cause generalized effects throughout a subject's brain, rather than stimulating a specific deep region of the brain, and may cause other harmful side effects. Additionally, the maximum field intensity can be limited by known coil designs.

25 Therefore, a need exists for a magnetic coil capable of stimulating the deep regions of the brain when placed outside the skull during non-invasive TMS.

SUMMARY

30 The present invention relates to a coil for magnetic stimulation. The coil may be placed externally of a body part of a subject and, when so placed, is operable to induce electric currents within the body of that subject. The magnetic coil may be

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-3-

used as a transcranial magnetic stimulation (TMS) device and is capable of stimulating the deep regions of the brain, such as the nucleus accumbens.

The device comprises a frame and an electrically conductive coil, which may have a partially toroidal or ovate base and an outwardly projecting extension portion.

- 5 The partially toroidal or ovate base has a concave first side that is usually directed toward the body of the subject. The extension portion extends from the second side of the base (i.e., away from the concave first side). The frame may be a flexible or malleable material, and the electrically conductive coil may comprise one or more windings of electrically conductive material (such as a wire) coupled to the frame.
- 10 The coil is electrically connected to a power supply.

- Particular embodiments use a power supply capable of producing a rate of current change in the range of about 10,000 amperes per 100 microseconds or higher to produce an electric field within the biological tissue, such as the brain, in a range from about 10 to about 100 volts per meter or higher. The coil may be activated by
- 15 one or more pulses of electric current, with a pulse generally lasting about 1000 microseconds.

- The device may be placed adjacent to or in contact with the body of a subject (such as an animal). In particular embodiments, the device is placed on top of the head of a human subject. However, the apparatus could be placed anywhere on the
- 20 body of a subject and used to magnetically stimulate a tissue or multiple tissues of that subject's body, such as by inducing electric fields within such tissues. If the device is placed externally to the skull of the subject, the device may be placed in various orientations around the skull.

- The device has a base portion with a first end, a second end, a length axis, and a width axis. In some embodiments, the configuration of the base comprises an arch along each axis. This arch configuration (along both the length and width axes) is generally complementary to the external shape of the body part with which the device is used, and comprises a generally toroidal or ovate shape.
- 25

- The overall length of the base (as measured along the length axis) can be adapted to a particular subject or class of subjects, depending on the size of the subject and location on the body where the device will be placed. A device with an
- 30 arch length along the length axis of the base of about 26 centimeters has been found

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-4-

suitable for use with most adult humans, if the device is to be placed externally to the skull of the subject. Additionally, the overall width of the partially toroidal or ovate base (as measured along the width axis) can be adapted to a particular subject or class of subjects, depending on the size of the subject and location on the body where the device will be placed. For adult human subjects, the device may have an arch length along the width axis in the range of about 5 centimeters, if the device is to be placed externally of the skull of the subject.

The extension portion provides a return path for the flow of electricity through the partially toroidal or ovate base. In some embodiments, the extension has a minimal number of components extending radially of the base in order to reduce opposition to or interference with the magnetic fields produced by the coil portions in the base. A particular embodiment accomplishes this objective by using a triangular, or upwardly converging, extension. However, the extension may form shapes other than triangular - such as arcuate, or hemispherical—so long as the extension provides reduced radial components and reduces interference with the magnetic fields produced by the coil in the base.

In alternative embodiments, the extension comprises a collection of individual return paths in the form of elongated elements projecting radially outwardly from the base portion. For example, the extension may include a number of return paths (corresponding to individual wires) arranged in a fan-like pattern. In such embodiments, the individual return paths optionally may be offset in a forward or rearward direction.

The coil comprises one or more windings of an electrically conductive material, such as a metal band or wires that function as electrical transducers. In some embodiments, the windings are associated with the frame. For example, wire may be run alongside of, mounted to, wound around, or placed inside the frame, so long as the frame is not electrically conductive. In other embodiments, the frame itself is the coil. The device coil also may comprise other electrical components, such as resistors and capacitors.

The magnetic stimulator also may include a cushion placed adjacent to the first side of the base, which faces the subject. The device also may comprise some nonconductive material, such as plastic or rubber, that encases the frame and coil,

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-5-

and may employ a frame made from some flexible or malleable material. Particular embodiments use a flexible or malleable base in order to allow the user to better align the coil and allow some portions of the coil to lie tangential to the body surface of the subject.

5 The device can be used in a variety of ways and on any part of subject's body. Any conductive tissue, including (but not limited to) nervous tissue and muscle tissue, may be stimulated by the device.

10 The device may be used on humans for treating certain physiological conditions, such as neurophysiological conditions, or for studying the physiology of the body. For example, the device may be used to study or treat neurophysiological conditions associated with the deep regions of the brain, such as drug addiction and depression.

15 One embodiment of the method for using the device comprises identifying a subject suffering a neurophysiological condition; providing an electrically conductive coil as described above (i.e., having a partially toroidal or ovate base with a concave first side to be directed toward a body part of the subject); placing the coil external to the subject's skull; electrically connecting a power supply to the coil; and activating the coil to stimulate the deep region of the subject's brain. The device may be used in combination with brain imaging, such as magnetic resonance
20 imaging (MRI) or positron emission tomography (PET), to study the effect of deep brain stimulation on other regions of the brain. Many embodiments comprise non-invasively stimulating a subject's brain.

25 In some embodiments, a train of electromagnetic pulses is administered to the subject. The pulse train may comprise an appropriate number of individual pulses administered over a certain period of time. The number and frequency of pulses may vary. Certain embodiments use a frequency range of about 20 to about 30 Hz. The train of pulses may be administered during a certain period of time, such as from about 20 to about 30 seconds. Plural trains of magnetic pulses also may be administered at a single session. If the subject is suffering a specific condition,
30 multiple treatment sessions may be conducted until clinical improvement occurs.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-6-

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 illustrates a perspective view of one embodiment of the device placed on the head of a human.

FIG. 2 illustrates an electrical diagram for a magnetic coil embodied in the device shown in FIG. 1.

FIG. 3 illustrates a frontal view of the device of FIG. 1.

FIG. 4 illustrates a side view of the device of FIG. 1.

FIG. 5 illustrates an enlarged cross-section through the device shown in FIG. 1, taken at line 5-5.

FIG. 6 is a graph comparing field strengths of a known coil with a single winding of the coil in the embodiment illustrated in FIGS. 1 and 2.

FIG. 7 is a graph comparing the field strengths of a single winding and the entire set of windings of the coil in the embodiment illustrated in FIGS. 1 and 2.

FIG. 8 is a perspective view of a second embodiment of the device placed on the head of a human.

FIG. 9 is a frontal view of the device of FIG. 8.

FIG. 10 is a side view of the device of FIG. 8.

FIG. 11 is a partial schematic of the flow of electricity through the windings of the device illustrated in FIGS. 8-9. This schematic is not an electrical circuit diagram. For clarity, only a few of the radially extending elements are shown.

FIG. 12 is a graph comparing theoretical calculations and actual measurements of electric field strength for the embodiment illustrated in FIGS. 8-10.

FIG. 13 is a graph comparing theoretical calculations and actual measurements of electric field strength, relative to the maximal field strength in the brain cortex, for the embodiment illustrated in FIGS. 8-10.

DETAILED DESCRIPTION

As used herein, the singular forms of "a," "an," and "the," refer to both the singular as well as plural, unless the context clearly indicates otherwise. For example, the term "a coil" includes singular or plural coils and can be considered equivalent to the phrase "at least one coil."

As used herein, the term "comprises" means "includes."

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-7-

The present invention relates to a coil for magnetic stimulation that, when placed externally of a body part of a subject, is operable to induce electric currents within the body of that subject. In particular embodiments, the magnetic coil may be used for transcranial magnetic stimulation (TMS). If placed outside the skull of a subject, the device is capable of stimulating the brain of the subject, including the deep regions of the brain, such as the nucleus accumbens. Methods for using this device include treating neurophysiological conditions, such as clinical or non-clinical depression, substance abuse, and drug addiction.

FIG. 1 shows one embodiment of the device. The device 11 comprises a frame and an electrically conductive coil having a partially toroidal or ovate base 12 and an outwardly projecting extension portion 14. In some embodiments, the frame itself is the electrically conductive coil, such as a frame composed of electrically conductive material. In other embodiments, however, the frame is a flexible or malleable material, which may be configured to a desired shape for a specific application, and the electrically conductive coil comprises one or more windings of electrically conductive material associated with the frame, such as being run alongside of, mounted to, wound around, or placed inside the frame.

The coil is electrically connected to a power supply (not shown), such as by electrical leads 16, 18 in FIG. 1. Other embodiments may employ a similar connection to a power supply via similar electrical leads.

The coil may be composed of any electrically conductive material, such as metal. Particular embodiments have coils comprising wire made of copper, aluminum, or other electrically conductive material. The power supply may be any appropriate commercially available power supply, such as the power supplies available for use with other magnetic coils. Examples of such power supplies include those sold with various models of magnetic stimulators produced by Medtronic, Inc. of Minneapolis, MN, USA (e.g., MagPro, MagLite Compact), or power supplies sold with various models of magnetic stimulators produced by Magstim Company US, LLC, of New York, NY, USA (e.g., Magstim Model 200, Magstim Model 220, Magstim Model 250, BiStim, Magstim Rapid, Magstim QuadroPulse).

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-8-

Particular embodiments use a power supply capable of producing a rate of current change in the range of about 10,000 ampere per 100 microseconds or higher, depending on coil inductance, to produce an electric field in a range from about 10 to about several hundred volts per meter. The coil may be activated by one or more pulses of electric current, with each pulse lasting up to about 2000 microseconds. In particular embodiments, the pulse length is about 1000 microseconds in duration.

For stimulating nerve tissue, such as brain tissue, maximal current and the rise of time of the current at the beginning of the pulse largely determine the pulse length. These parameters largely depend on the power supply used to generate the electrical pulse and the inductance of the coil. In some embodiments, one turn of the coil has an inductance of about 10 microhenri. A commercially available power supply (described above) can generate an electrical pulse in the coil having a pulse length of about 1000 microseconds. However, the pulse length may be altered by changing the capacitance and/or resistance in the circuit, and/or the inductance or resistance of the coil.

The partially toroidal or ovate base 12 has a concave first, or outer, side 19, which is directed toward the body part of the subject, and a second, or inner, side 20 opposite first side 19. The extension portion 14 extends outwardly from this second side 20 and away from the base.

The device may be placed adjacent to or in contact with the body of a subject. FIG. 1 illustrates placement of the device 11 on the top of the head 100 of a human subject. However, the apparatus could be placed anywhere on the body of a subject and used to magnetically stimulate tissues of that subject's body, such as by inducing electric fields within such tissues. Additionally, the subject may be any animal, such as a mammal including a human.

If the device is placed externally of the skull of the subject, the device may be placed in various orientations around the skull. For example, FIG. 1 shows the device 11 placed on top of the skull. The device 11 could be placed at the back of the skull, across the subject's forehead, or elsewhere on the skull. However, the device 11 effectively induces electric fields within the body of a subject when the device 11 is placed with the concave side 19 of the base 12 facing the body of the subject.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-9-

The device 11 pictured in FIG. 1 has a partially toroidal or ovate base 12 with a first end 22 and a second end 24. A line extending between these two ends 22, 24 defines a length axis along the length of the base 12. The base 12 has a substantially arcuate, semi-circular or semi-ovate shape along its length axis, as further illustrated in FIG. 3. The base 12 also has a width axis extending perpendicular to its length axis and this width axis has a substantially arcuate, semi-circular or semi-ovate shape as further illustrated in FIG. 4. Thus, the base 12 pictured in FIG. 1 comprises an arch extending along its length axis and an arch extending along its width axis.

10 In the illustrated embodiment, the arch configurations along both the length and width axes are complementary to the external shape of the body part with which the device is to be used. In the illustrated embodiment, the device conforms to the side-to-side and front-to-back arch shape of a subject's skull.

The extent of the base 12 can be described in terms of degrees of rotation or distance in length. The length axis of the base 12 extends less than about 360 degrees, such as extending less than about 270 degrees. For example, the length axis of the base 12 of the device illustrated in FIGS. 1 and 3 extends about 180 degrees in rotation. The overall length of the base (as measured along the length axis) can be adapted to a particular subject or class of subjects, depending on the size of the subject and where on the body the device will be placed. Some embodiments of the device have an arch length along the length axis of the base in a range of from about 10 to about 50 centimeters. For adult human subjects, the device may have an arch length along the length axis of the base in a range of from about 20 to about 30 centimeters. A device with an arch length along the length axis of the base of about 25 26 centimeters has been found sufficient for use with most adult humans, if the device is to be placed externally to the skull of the subject.

Similar to the length axis, the width axis of the base 12 extends less than 360 degrees, such as extending less than about 270 degrees, less than about 180 degrees, or even less than about 90 degrees. For example, the width axis of the base 12 of the device illustrated in FIGS. 1 and 4 extends about 45 degrees in rotation.

30 Additionally, the overall width of the base (as measured along the width axis) can be adapted to a particular subject or class of subjects, depending on the

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-10-

size of the subject and where on the body the device will be placed. Some embodiments of the device have an arch length along the width axis in a range of from about 2 to about 15 centimeters. For adult human subjects, the device may have an arch length along the width axis in the range of about 5 centimeters, if the device is to be placed externally to the skull of the subject.

The extent of the base—whether measured in degrees of rotation about, or distance in length along, either the length axis or width axis—can be adapted to fit a particular subject or method of use, so as long as the base remains substantially toroidal or ovate. For example, the concave first side 19 of the base 12 can be configured to be complementary to the cranium of a subject.

The extension 14 provides a path for the flow of electricity to and from the base 12. In the embodiment illustrated in FIGS. 1-4, the extension has two components extending radially of the base in order to reduce creation of a surface charge in the subject's tissue, such as a surface charge on the brain of the subject. This surface charge can interfere with and reduce the strength of the electric field produced by the coil portions in the base. The embodiment of FIG. 1 accomplishes this objective by using a triangular, or upwardly converging, extension 14. The extension 14 comprises first and second elongated elements, 26, 28. The elements have a first set of inner ends 30, 32 connected to the base 12 at positions spaced apart along the length axis of the base 12. In FIG. 1, the first elongated element 26 has a first inner end 30 connected to the base 12 adjacent to the first end 22 of the base 12, and the second elongated element 28 has a first inner end 32 connected to the base 12 adjacent to the second end 24 of the base 12. The remainder portions 34, 36 of these elements 26, 28 extend away from the base 12 and converge toward each other.

In the embodiment of FIG. 1, the first and second inner ends 30, 32 are interconnected through a central portion of base 12 to form a triangular shape. This triangular shape is further illustrated by FIG. 3. However, the extension may form shapes other than triangular—such as arcuate or hemispherical—so long as the extension provides reduced radial components and reduces interference with the electric fields produced by the coil in the base 12. For example, the triangular extension portion 14 allows the current flow through electrical conductors in the

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-11-

extension portion 14 to reach the base 12 at an orientation substantially tangential to the body part of the subject, such as the skull of the human pictured in FIGS. 1 and 3. A similar substantially tangential relationship between the extension portion and the body part of the subject may be accomplished by extension portions having other shapes as well.

The extension portion also may comprise a unibody element, rather than separate elements. For example, a device similar to the embodiment illustrated in FIGS. 1 and 3 could be made using a unibody extension element rather than the two separate elongated elements 26, 28. The extension portion also may comprise three or more elements. Additionally, the extension may be centered over the base, or placed off-center relative to the base.

If a triangular extension portion is used (whether a unibody element or comprised of plural elements), this triangular portion will comprise three interior angles. For example, the extension portion illustrated by FIG. 1 (discussed above) has a first angle formed by the inner end 30 of the first element 26 and the base 12, a second interior angle formed by the inner end 32 of the second element 28 and the base 12, and a third angle formed by the remainder portions 34, 36 of the two elements 26, 28. These three angles may be equivalent or different degrees in measurement. In many embodiments, the angles are all less than about 90 degrees, and in some embodiments, the angles are all less than about 75 degrees. In particular embodiments, the triangular shape approximates an isosceles triangle with the three angles each being about 60 degrees. However, the first and second angles may be less than 60 degrees, since the partially toroidal base will provide some arc. For example, the triangular extension portion 14 illustrated in FIG. 3 has three interior angles, each measuring about 60 degrees. If the third angle of FIG. 3 is 60 degrees, the first and second interior angles would still be less than 60 degrees due to the upward arch of the base 12.

The extension portion also may comprise braces. The braces may provide some structural stability and support to the extension portion, and may provide some alternative pathways for electricity flow through the coil. For example, the extension portion 14 of the device 11 illustrated in FIG. 1 has first and second elongated braces 38, 40, each brace having first ends 42, 46 and second ends 44, 48.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-12-

The first end 42 of the first brace 38 is coupled adjacent to the inner end 30 of the first elongated element 26, and the second end 44 of the first brace 38 is coupled to the base 12. The first end 46 of the second brace 40 is coupled adjacent to the inner end 32 of the second elongated element 28 and the second end 48 of the second brace 40 is coupled to the base 12. In this particular embodiment, the braces 38, 40 are coupled to the base 12 between each inner end 30, 32 of the elongated elements 26, 28. In this particular embodiment, the braces 38, 40, elongated elements 26, 28, and base 12 also define triangular shapes. However, other embodiments may have braces coupled to different portions of the elongated elements and/or base, or may not include such braces at all.

In the embodiment illustrated in FIG. 1, the base includes a pair of substantially parallel, arcuate, elongate, longitudinally-extending, laterally spaced frame members 21 and 23. These have the arcuate configuration illustrated in FIG. 3. Extending between and interconnecting longitudinal frame members 21 and 23 are ten elongate, arcuate transverse frame members 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10. As is seen in FIG. 1, members 1-10 are spaced apart along the lengths of longitudinal frame members 21 and 23 and are coupled at their opposite ends to, and extend generally at right angles to, longitudinal frame members 21 and 23. Arcuate transverse frame members 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 may be spaced apart from each other by any suitable distance, such as from about 1 mm to about 5 cm, depending on the overall length of base 12 and the number of arcuate transverse frame members. The distance between two adjacent arcuate transverse frame members 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 may be the same as or different than the distance between two other arcuate transverse frame members 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10. In particular embodiments, arcuate transverse frame members 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 are separated from each other by a distance of about 1 cm.

However, in alternative embodiments, the longitudinally extending laterally spaced frame members, 21 and 23, are not substantially parallel along their entire lengths. This non-parallel orientation may be accomplished by altering the lengths of the transverse elements along the base. For example (and without limitation), the transverse elements near the first end of the base may be shorter than the transverse elements near the second end of the base.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-13-

Extension element 26 includes a pair of elongate, substantially parallel, spaced extension frame members 50 and 51. Extension element 28 includes a pair of elongate, substantially parallel, spaced extension frame members 52 and 53. The lower ends of members 51 and 53 are coupled to spaced apart locations on longitudinal frame member 23 and the lower sets of ends of members 50 and 52 are coupled at spaced apart locations to longitudinal frame member 21. Three spacer members 58, 60, and 62 extend between frame members 50, 51, 52, 53 to maintain a selected spacing therebetween.

Brace 38 includes a pair of elongate, laterally spaced elements 54 and 55 which are coupled at their upper ends to frame members 50 and 51, and at their lower ends to longitudinal frame members 21 and 23 respectively. Similarly, brace 40 includes a pair elongate, laterally spaced elements 56 and 57 coupled at their upper sets of ends to extension frame members 52 and 53 and at their lower ends to longitudinal frame members 21 and 23, respectively.

The embodiment illustrated in FIGS. 1-4 includes a minimal number of components extending radially of the base to form extension 14. In alternative embodiments, extension 14 includes a greater number of radially extending components, such as the embodiment illustrated in FIGS. 8-11, described in more detail below.

As stated above, the device comprises a frame and an electrically conductive coil. In some embodiments, the frame itself may function as the coil. However, in other embodiments, the coil comprises a separate structure as part of the device, and may even include multiple coils. FIG. 2, discussed in more detail below, is an electrical circuit diagram for one possible coil configuration for the embodiment illustrated in FIG. 1.

In particular embodiments, the coil comprises one or more windings of an electrically conductive material, such as a metal wire. These windings comprise electrical transducers. In these embodiments, the windings are associated with the frame, for example, wire may be run alongside of, be mounted to, or placed inside of the frame, so long as the wire forming the windings does not contact any electrically conductive portion of the frame. Such a configuration is shown in FIG. 5, which shows a cross section through the base 12 illustrated in FIG. 1.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-14-

In FIG. 5, an exemplary frame element 64 and conducting wire 66 are shown surrounded by an insulating material 68, such as plastic or rubber. If the frame is made of an electrically conductive material, the wire 66 would need to be spaced apart from the frame element 64, and may be separated from the frame element 64 by a layer of the insulating material 68. Additionally, a cross section through other parts of the base 12 or extension portion 14 of the embodiment illustrated in FIG. 1 might show plural wires, depending on the placement of windings on the frame. In some embodiments, a winding is associated with an elongated element, a brace element, or both. In particular embodiments, a winding is associated with each elongated element and each brace element.

FIG. 2 is a schematic electrical diagram illustrating conducting wires and current flow in the embodiment illustrated in FIG. 1. In FIG. 2, points labeled A-J and AA-JJ are associated with the base, and points Q-V are associated with the extension portion. Points U and V correspond to the electrical inputs for the current produced by the power supply (not shown). Using the circuit diagram of FIG. 2 as a guide, one can understand how a coil might be constructed for the embodiment of FIG. 1. For example, the device 11 illustrated by FIG. 1 could comprise a coil having ten windings numbered 1-10 extending in the arch width direction of the base along the ten elongate, arcuate transverse frame members 1-10. Table 1 summarizes such a placement of windings.

Table 1

Winding No.	Pathway
1	V-R-H-I-J-I-H-H-Q-U
2	V-R-H-I-H-H-Q-U
3	V-R-H-H-Q-U
4	V-R-F-G-G-F-F-Q-U
5	V-R-F-F-Q-U
6	V-T-E-E-E-S-U
7	V-T-E-D-D-B-E-S-U
8	V-T-C-C-C-S-U
9	V-T-C-B-B-B-C-C-S-U
10	V-T-C-B-A-A-B-B-C-C-S-U

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-15-

Alternative embodiments of the device could comprise a coil with more or less than ten windings, however. Furthermore, the windings could comprise a single wire or plural wires, such as separate wires for each winding. In some embodiments, different windings may have different numbers of wires. In some
 5 embodiments, the different windings of the coil are connected in series. However, in alternative embodiments, windings are connected in parallel. Alternatively, the device illustrated by FIGS. 1 and 2 could be produced by a coil comprising a single winding, such as a coil comprising an electrically conductive frame, so long as the coil comprised an appropriate circuit.

10 The device coil illustrated by the FIG. 2 circuit diagram is made up of transducers. However, the device also may comprise other electrical components, such as resistors, inductors, or capacitors to produce an appropriate circuit, such as the circuit illustrated in FIG. 2. Whether other electrical components are necessary for a particular embodiment will depend on several factors including, (but not
 15 limited to): the type of generator used; the frequency, amperage, and voltage of the current passing through the circuit; the resistance of the transducer(s); and the timing of activation of the circuit.

The particular embodiment illustrated by FIGS. 1 and 2 has a coil comprising two major portions: a portion associated with the partially toroidal or
 20 ovate base 12, and a portion associated with the extension portion 14. In this embodiment, the length of the portion of the coil comprising the base is oriented substantially parallel to the width axis of the base by associating the coil with several transverse frame elements 1-10. These transverse strips of the coil correspond to sections 1-10 of the circuit diagram in FIG 2 (i.e., pathways A-AA, B-
 25 BB, C-CC ... H-IIII, I-II, and J-JJ). In such an embodiment, a significant portion of the current flowing through the base flows through these strips and, therefore, is oriented substantially along the reference z-axis shown in FIG. 1. Additionally, as further illustrated by FIGS. 3 and 4, the coil portions associated with the base are complementary and tangential to the surface of the subject's skull. In particular
 30 embodiments, the total length of the coil associated with the transverse frame elements 1-10 (i.e., substantially parallel to the width axis of the base) exceeds the remaining length of the coil associated with the base (i.e., the remaining length

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-16-

substantially parallel to the length axis of the base). In these embodiments, a majority of the current flowing through the base is oriented substantially along the referenced z-axis shown in FIG. 1.

- 5 The device also may comprise a cushion placed adjacent to the first side or underside 19 of the base 12 which faces the subject. A cushion made from suitable material, such as cloth, foam, or rubber, may provide an additional measure of comfort for a subject when the device is used on the subject. Additionally, as illustrated in FIG. 5 the device may also comprise some nonconductive material, such as plastic or rubber, that encases the frame and coil.
- 10 The device also may comprise a shield or screen (not shown, for sake of clarity) placed around one or more elements of the extension portion 14. This shield or screen can inhibit or block the magnetic fields produced when electricity runs through the portions of the coil in extension portion 14. Since the magnetic fields produced by the extension can interfere with the magnetic fields produced by the portions of the coil in base 12, screening the magnetic fields produced by extension portion 14 can reduce the interference with the magnetic fields produced by base 12 and, therefore, increase the strength of the electrical fields induced in a conductive medium by the magnetic fields of base 12. As just one, non-limiting example, Example 3 below, and FIGS. 12-13, show the effects of screening the return paths of
- 15 portions of the coil in base 12, screening the magnetic fields produced by extension portion 14 can reduce the interference with the magnetic fields produced by base 12 and, therefore, increase the strength of the electrical fields induced in a conductive medium by the magnetic fields of base 12. As just one, non-limiting example, Example 3 below, and FIGS. 12-13, show the effects of screening the return paths of extension 14. Any suitable screen or shield capable of inhibiting magnetic fields may be used, though in some embodiments, a metal is used as a screen, such as mu metal, which is known to efficiently screen magnetic fields. The screen may be any suitable size or shape, including (but not limited to), sheaths of mu metal surrounding one, some, or all of the elements of extension 14; a flat disc of metal placed intermittently within extension 14 that would inhibit the magnetic and
- 20 electric fields produced by extension 14 from interfering with those produced by base 12; or an enclosure substantially enclosing extension 14. This shielding diverts the magnetic flux produced by the extension portion to the shielding, thus reducing interference with the fields produced by the base portion.
- 25 An alternative embodiment of the device is illustrated at 11A in FIGS. 8-10 placed on a human head 100. Similar to the first embodiment (FIGS. 1-4) in many ways this alternative embodiment has a base 12A and extension portion 14A, where
- 30

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-17-

base 12A has a first end 22A and second end 24A, and a substantially arcuate, semi-circular or semi-ovate shape along its length and width axes. However, in this embodiment, extension 14A includes a plurality of radially elongated extension elements 110, 112, 114, ... 158, 160, rather than a minimal number of radially extending elongated elements 26, 28 (see FIGS. 1, 3 and 4). This embodiment includes twenty-six radially extending elongated extension elements 110, 112, 114, ... 158, 160, although alternative embodiments may employ a different number of such elongated extension elements. As illustrated, the radially extending elongated elements 110, 112, 114, ... 158, 160 are collected into four fan-like groupings 170, 172, 174, 176, and elongated elements 134 and 136 are connected by lateral elements 180 and 182.

As illustrated in FIG. 9 elongated elements 110, 112, 114, ... 158, 160 may extend substantially orthogonally from base 12A or, as illustrated by the dotted lines, may be offset from this orthogonal orientation at an angle, θ . The degree of offset (θ) may be up to 60 degrees to either side of the base, such as less than about 45 degrees, or less than about 30 degrees. In particular embodiments, the degree of offset is about 20 degrees. Either all, some, or none of the elongated elements may be offset. In some embodiments, alternate elongated elements are offset. For example, elongated elements 112, 116, 120 ... 156, 160 may be offset 20 degrees, while elongated elements 110, 114, 118, ... 154, 158 may be oriented substantially orthogonally to base 12A.

Similar to the extension portion illustrated in FIGS. 1, 3 and 4, the extension illustrated in FIGS. 8-9 may be a unitary element or a construction of plural components.

Similar to base 12 illustrated in FIGS. 1, 3 and 4, base 12A illustrated in FIGS. 8-9 includes a pair of substantially parallel, arcuate, elongate, longitudinally-extending, laterally spaced frame members 21A and 23A. Extending between and interconnecting longitudinal frame members 21A and 23A are twenty-six elongate, arcuate transverse frame members 210, 212, 214, ... 258, 260.

The amount of surface charge, and the influence of that surface charge on the deeper tissues of the subject's body that are stimulated, depends on the overall lengths and locations of the electrical components which contain radial components.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-18-

In this embodiment, the overall length of such radial elements is reduced and their distances from the subject's body are increased, relative to the embodiment shown in FIGS. 1-4. In other words, the ratio of the total length of the coil extending radially from the base to the total length of the coil associated with the base is less than the corresponding ratio in other embodiments, such as the embodiment illustrated in FIGS. 1-4.

Referring to the extension element shown in FIG. 9, which is exemplary of the other extension elements, it includes a pair of elongate, substantially parallel spaced elongate extension frame members 310 and 312, with each frame member connected to one of laterally spaced frame members 21A and 23A. The first ends of the extension frame members, such as 310, are connected to spaced apart locations on frame member 21A, while the first ends of extension frame members, such as 312, are connected to spaced apart locations on frame member 23A. The second, or outer, ends of the extension frame members, such as 310 and 312, are interconnected by transverse spacer frame members, such as 314.

In this second embodiment, base 12A includes twenty-six transverse elements 210, 212, 214, ... 258, 260 (which may be referred to as "stips"), compared to the ten transverse elements 1-10 of the first embodiment (see FIG. 1). Extension 14A of this second embodiment includes twenty-six elongated elements 110, 112, 114, ... 158, 160 grouped into four fan-like collections 170, 172, 174, 176. These elongated elements 110, 112, 114, ... 158, 160 are coupled to base 12 at locations adjacent certain transverse elements 210, 212, 214, ... 258, 260. For example, as illustrated in FIG. 8, elongated elements 110, 112, 114, 116, 118, and 120 are coupled to base 12A adjacent transverse element 222; elongated elements 122, 124, 126, 128, 130, 132 and 134 are coupled to base 12A adjacent transverse element 226; elongated elements 136, 138, 140, 142, 144, 146, and 148 are coupled to base 12A adjacent transverse element 244; and elongated elements 150, 152, 154, 156, 158, 160 are coupled to base 12A adjacent transverse element 248. In alternative embodiments, however, each elongated element may be coupled to the base in a different arrangement. Each elongated element may be separately coupled to the base adjacent a single transverse element, or different numbers of elongated elements may be grouped together and coupled to the base adjacent certain

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-19-

transverse elements. For example (and without limitation), pairs of elongated elements may be coupled to the base adjacent every other transverse element, or groups of multiple elongated elements may be coupled to the base adjacent six individual transverse elements.

5 The elongated elements 110, 112, 114, ... 158, 160 within an individual fan 170, 172, 174, and 176 may be regularly spaced apart from, or angularly disposed relative to, each other. For example (and without limitation), as shown in FIG. 8, the elongated elements of fans 170 and 176 are spaced apart, or angled, from each other by about 8 degrees, while the elongated elements of fans 172 and 174 are
10 spaced apart from each other by about 6 degrees.

As in the first embodiment, the longitudinally-extending laterally spaced frame members, 21A and 23A, may be oriented substantially parallel to each other, or may be placed in a non-parallel orientation.

FIG. 11 is a schematic illustration of current flow through the windings of
15 the embodiment illustrated in FIG. 8, with reference numerals correlating these windings to certain structures illustrated in FIGS. 8-10. FIG. 11 is not a circuit diagram in the true sense—this illustration simply shows how a coil for the device may be made from individual windings of the coil, with each individual winding comprising a circuit. For the sake of clarity, only part of the entire device is shown.
20 Additionally, FIG. 11 illustrates only one exemplary, non-limiting pattern of current flow. Other embodiments may exhibit a different pattern of current flow due to a different placement of windings, and in particular embodiments, the windings are connected in series and current passing through the strips of the base (i.e., flowing through the windings associated with the transverse elements of the base between
25 the lateral frame members) flows in the same direction.

As illustrated in FIG. 11, the direction of electrical current flow is the same in all of the twenty-six strips of the base 12A (illustrated in FIGS. 8-10), flowing in a direction from the lateral frame member 23A to lateral frame member 21A. Generally, current to this portion of the coil arrives at Z_4 , travels down to J_2 , and
30 flows through strips J_2-J_1 , K_2-K_1 , L_2-L_1 , and M_2-M_1 . Each strip (A_2-A_1 , B_2-B_1 , ... M_2-M_1) has a return path through an elongated element 110, 112, 114, ... 158, 160 of one of the fan-like groupings 170, 172, 174, 176. For example, the return path for

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-20-

strip J₂-J₁ may be elongated element 140 (not shown in FIG. 11). The current flow to I₂ then flows through strip H₂-H₁ and to I₁. From here, the current flows up the extension to W, then to X (the line W-X representing the junction of two elongated elements, 148 and 150), then to G₂, then through strips F₂-F₁, E₂-E₁, D₂-D₁, C₂-C₁, B₂-B₁, A₂-A₁, and returns to G₂. Each of strips F₂-F₁, E₂-E₁, D₂-D₁, C₂-C₁, B₂-B₁, A₂-A₁, has a return path through an elongated element of fan-like collection 176 composed of elongated elements 150-160. For example, the return path for strip F₂-F₁ is shown by the G₁-U-V-G₂ path corresponding to elongated element 260 in FIGS. 8-9. Other strips (e.g., E₂-E₁, D₂-D₁, C₂-C₁) have return paths through other elongated elements (not shown in FIG. 11) anchored at the G₂-G₁ strip (i.e., elongated elements that are part of fan-like collection 176, shown in FIG. 8-9). After flowing through the strips and return paths, the current flows to G₁, then to W (through another winding, against the illustrated arrow), on to X, back to I₂, then I₁, and returns to the other end of the device (not shown) via Y.

The return path of current flow is in the opposite direction of the strips, although these return paths of the coil associated with base 12A (i.e., along transverse elements 210, 212, 214, ... 258, 260) are physically spaced apart from base 12A by associating the return paths with transverse spacer frame members, such as 314 in FIG. 9, of extension 14A. The physical distance between the strips and return paths may be any suitable distance, such as about 1 cm, 5 cm, 10 cm, or more. In certain embodiments, the return paths are separated from the strips by a distance of at least about 5 cm; for example, as illustrated in FIG. 9, the physical distance between the portion of the coil in base 12A at transverse element 210 and the return path of the coil along transverse spacer frame member 314 is at least about 5 cm.

Similar to the first embodiment illustrated in FIGS. 1-4, this second embodiment may include a frame made of flexible or malleable material, for example, to conform base 12A to the shape of a subject's skull, and may include a cushion placed adjacent to the underside of base 12A for providing an additional measure of comfort for a subject. Additionally, the device may contain a shield or screen that inhibits or blocks the magnetic fields of extension 14A.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-21-

Thus, as in the embodiment illustrated in FIGS. 1-4 and 8-10, the components of base 12A and extension 14A may form an electrical coil, either by using frame elements that are electrical transducers or associating a transducer (such as a wire) with the frame (e.g., as illustrated in FIG. 5 and discussed above). The extension portion 14A provides a return path for the electricity flowing through the base 12A. As in the first embodiment (FIGS. 1-4), extension portion 14A of this second embodiment places electrical currents flowing through the return paths away from the subject, to reduce their electrical effect on the body tissues of the subject. In embodiments where the coil comprises one or more windings of electrically conductive material (e.g., metal bands or wires), the wire and frame elements may demonstrate the configuration illustrated in FIG. 5.

The device described above can be used in a variety of ways and on any part of a subject's body. Any conductive tissue, including (but not limited to) nervous tissue and muscle tissue, may be stimulated by the device. The device creates a time-varying magnetic field capable of penetrating the body of a subject that, in turn, can induce an electric field within a conductive tissue of the body. These induced electric fields may stimulate such conductive tissues. For example, the device is capable of depolarizing a neuron within the body of the subject, including neuron comprising the central nervous system, such as those found in the brain.

The device may be used on any appropriate subject. For example, the device may be used on humans for treating or studying certain physiological conditions, such as neurophysiological or cardiovascular conditions, or for studying the physiology of the body. The device also may be used in similar ways on other types of animals, including mammals, such as canines, felines, rodents, or primates.

Since magnetic stimulation can alter blood flow, the device may be used for studying or treating cardiovascular conditions in various tissues of a subject's body. For example, the device illustrated in FIG. 1 may be used in TMS applications to monitor or regulate blood flow through the brain of a subject, such as a subject at risk for suffering a stroke. Additionally, the device may be used to monitor or regulate blood flow during reperfusion following a cardiovascular event, such as stroke or other blockage of a blood vessel. The device may be used for studying

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-22-

treating cardiovascular conditions associated with parts, tissues, or organs of the body other than the brain, such as the heart, lungs, kidneys, liver, and spinal cord.

This device may be used to study or treat a neurophysiological condition associated with the deep regions of the brain. A "neurophysiological condition"

5 may be a pathological neurophysiological condition or a neurophysiological disorder, such as (but not limited to): clinical depression, non-clinical depression, dysthemia, bipolar disorder, drug addiction, substance abuse, anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, or Parkinson's disease. The device also is useful for treating addiction, such as drug addiction, or other substance abuse, such as
10 alcoholism.

The deep region of the brain includes the nucleus accumbens, and may include other structures such as the ventral tegmentum; the amygdala; and the medial prefrontal and cingulate cortexes. The prefrontal and cingulate cortexes are connected to the nucleus accumbens by dense neuronal fibers, and these fibers are
15 known to play an important neurophysiological role in substance abuse and drug addiction. Therefore, stimulating these dense neuronal fibers is one way to use the device to treat such neurophysiological conditions.

The focus of magnetic field generated by the device coil may be altered by changing the base. For example, as the width of the base is narrowed, the magnetic
20 field will narrow, thus stimulating a narrower area of tissue. Additionally, narrowing the width of the base will decrease the depth of the field produced by the coil. Therefore a sufficiently focused coil can stimulate selected regions of the body. For example, the coil embodied in FIGS. 1-5, and placed accordingly, is capable of stimulating the deep regions of the brain and the coronal section
25 underneath the base, but would not stimulate the frontal or occipital lobes of the brain. However, if the coil was placed at a different portion of a subject's skull (e.g., at the base of the skull, wrapping behind the subject's head) then a different part of the brain might be stimulated (e.g., the occipital lobe).

One embodiment for using the device comprises identifying a subject
30 suffering, or at risk of suffering, a neurophysiological condition; providing an electrically conductive coil as described above (i.e., having a partially toroidal or ovate base with a concave first side to be directed toward a body part of the subject);

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-23-

placing the coil external to the subject's skull; electrically connecting a power supply to the coil; and activating the coil to stimulate the deep region of the subject's brain.

The device also may be used for treating a neurophysiological condition by identifying a subject suffering a neurophysiological condition and providing an electrically conductive coil (as described above). The coil is placed external to the subject's skull and activated to stimulate the deep region of the subject's brain. In particular embodiments, the coil has a partially toroidal or ovate base portion with a concave first side to be directed toward a body part of a subject and has an extension portion projecting outwardly from a second side opposite the first side. In alternative embodiments, the coil has a base portion and an extension portion, the extension portion comprising a radially elongated extension element;

Another embodiment comprises identifying a subject; providing an electrically conductive coil as described above; placing the coil external to the subject's skull; electrically connecting a power supply to the coil; activating the coil to stimulate the deep region of the subject's brain; and localizing and characterizing brain function. For example, the coil could be used in combination with brain imaging, such as magnetic resonance imaging (MRI) or positron emission tomography (PET), to study the effect of deep brain stimulation on other regions of the brain. Additionally, the subject may be directed to carry out some task, including (but not limited to) speaking, reading, writing, or sleeping. For example, the subject can be directed to move a specific body part, such as an arm or leg, in order to study the relevant neuronal circuits in the brain. As another example, the subject can be directed to look at different intensities of light, or different shapes, in order to study the neuronal circuits of the brain associated with vision. Additionally, the subject can be instructed to perform some mathematical task to study higher brain functions. As another example, the coil may be used in conjunction with brain imaging to study the effects of personal spiritual practices, such as yoga, meditation, or prayer.

Yet another embodiment comprises non-invasively stimulating a subject's brain. "Non-invasively" means the subject's brain, including the deep regions of the brain, can be stimulated with the device coil placed externally of the subject's skull.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-24-

In other words, the subject's brain, including the deep regions of the brain, can be stimulated without placing the coil in an orifice of the subject's head, such as the mouth, or introducing the coil into the subject's skull via a surgical procedure.

In some embodiments, a train of electromagnetic pulses is administered to the subject. Individual pulses measuring from about 50 to about 2000 microseconds in duration are produced by the coil, and the pulse length may be altered according to various factors including (but not limited to) the tissue stimulated, the particular coil construction or shape, or the physiological condition of the subject. A duration of about 1000 microseconds is capable of stimulating nervous tissue.

The train may comprise an appropriate number of individual pulses administered over a certain period of time. In some embodiments, a train of about 1 to about 100 pulses is administered. Specific embodiments employ a number of pulses within a specific range, such as less than 100, less than 75, less than 25, or 25 to 50, 10 to 75, 5 to 100, 5 to 25, 25 to 75, or 75 to 100. Alternative embodiments employ a specific number of pulses, such as 75, 60, 50, 40, 25, 10, 5, 1, or any of 1 to 100.

The pulses may vary in frequency as well as number. Certain embodiments use a frequency range of from about 1 to about 100 Hz, while other embodiments employ pulses of from about 5 to about 60 Hz, or more particularly, from about 20 to about 30 Hz. Additionally, pulses within a train of pulses may be administered at different frequencies.

In some embodiments, two or more stimulator channels may be connected to the coil, which can create close interval pulses. In such embodiments, the inter-pulse interval may be one millisecond or longer in duration. The use of multiple stimulator channels may allow differential stimulation of the brain by using different intensities or frequencies for stimulating different regions of the brain.

The train of pulses may be administered during a certain period of time, such as from about 1 to about 120 seconds. Particular embodiments involve administering the train of electromagnetic pulses during a period of time of from about 2 to about 60 seconds, or more particularly, a period of time of from about 20 to about 30 seconds. The delay between pulses may vary, but certain embodiments use delays of similar duration.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-25-

Embodiments of this method of treating or studying a particular condition of a subject also may involve administering a train (or plural trains) of electromagnetic pulses during a session. The entire treatment or study regimen may be conducted over an indefinite period of time, or may involve a certain number of sessions, such as from about 1 to about 30 sessions, over a certain period of time, such as 1 to 8 weeks, 2 to 7 weeks, 3 to 6 weeks, 4 to 5 weeks, less than one week, or longer than 8 weeks. Alternative embodiments employ a single session.

A plurality of trains may have an intertrain interval of time. Particular embodiments have an intertrain interval measuring from about 5 to about 240 seconds, from about 20 to about 180 seconds, or from about 60 to about 120 seconds. As just one non-limiting example, a plurality of electromagnetic pulse trains may be administered in the following manner: a train of 50 pulses over 60 seconds; an intertrain interval of 40 seconds; a train of 20 pulses over 120 seconds; an intertrain interval of 30 seconds; a train of 30 pulses over 60 seconds; an intertrain interval of 10 seconds; a train of 30 pulses over 90 seconds.

If the subject is suffering a specific condition, such as a neurophysiological condition, then the sessions may last until clinical improvement occurs. For example, the subject might be a human suffering clinical depression and the treatment may last until the subject no longer tests for clinical depression. As another example, the subject might be a human suffering drug addiction, and the treatment might last for a certain number of sessions until the person can manage his or her cravings for the drug.

The number of pulses, train length, and intertrain interval may be varied according to various factors including (but not limited to): the physiological condition of the subject; the characteristics of the subject; the condition being treated or studied; the construction of the coil; the type of generator or power supply used to generate the electromagnetic pulses; or the number of generators or power supplies used.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-26-

EXAMPLES

The following examples are provided to illustrate particular features of the present invention. The scope of the present invention should not be limited to the features illustrated by these examples.

5

Example 1—Considerations for a Transcranial Magnetic Stimulator Coil

A coil was designed for deep brain stimulation in accordance with the present invention.

In order to develop a TMS coil for stimulation of deep brain regions, several factors were considered. For TMS stimulation, a brief, but strong current should be passed through a coil of wire, generating a time-varying magnetic field (B). An electric field (E) is generated at every point within the magnetic field (B), having a direction perpendicular to the magnetic field (B) and proportional to the time-rate of change of the vector potential (A(r)). The electric field (E) induced by the magnetic field (B) induces action potential in excitable neuronal cells, which in turn results in activation of neuronal circuits if an electric field (E) above certain threshold is created. The resulting induced electric currents are proportional to the electric field (E) amplitude.

The vector potential A(r) in position r is related to the current I in a wire (l) by the expression:

$$A(r) = \frac{\mu_0 I}{4\pi} \int \frac{dl}{|r-r'|} \quad (1)$$

Where $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$ Tm/A is the permeability of free space, I is tesla, m is meters, and A is ampere. The integral of dl' is over the wire path, where dl' is an element of wire, and r' is a vector indicating the position of the wire element.

The magnetic and electric fields resulting from the current in the wire (B_A and E_A respectively) are related to the vector potential (A) through the expressions:

30

$$B_A = \nabla \times A(r) \quad (2)$$

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-27-

where $\nabla \times$ is curl, and:

$$E_A = -\frac{\partial A(r)}{\partial t} \quad (3)$$

5

where t is time.

Under these equations, the current (I) is the only variable changing over time. Hence, the electric field E_A can be described as:

$$E_A = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{\partial I}{\partial t} \int \frac{dl'}{|r-r'|} = C \int \frac{dl'}{|r-r'|} \quad (4)$$

10

with

15

$$C = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{\partial I}{\partial t}$$

Since brain tissue has conducting properties, while the air and skull are almost complete insulators, the vector potential will induce accumulation of electric charge at the brain surface. This surface charge (E_Φ) is another source for the electric field (E) and can be expressed as:

20

$$E_\Phi = -\nabla \Phi$$

25 where ∇ is divergence and Φ is the scalar potential produced by the surface electrostatic charge.

The total electric field in the brain tissue (E) is the vectorial sum of these two fields:

$$E = E_A + E_\Phi \quad (6)$$

30

The surface electrostatic field (E_Φ) generally opposes the induced field (E_A). Consequently, as the strength of the electrostatic field (E_Φ) increases, the strength of the total field (E) decreases. However, the amount of surface charge produced (and, hence, the magnitude of E_Φ) correlates to coil orientation.

35

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-28-

If an electric field (E) is generated by a coil placed external to the skull, certain parts of that field will lie parallel or tangential to the skull of the subject, while other parts of the electric field (E) will lie perpendicular to the skull of the subject. The perpendicular components will induce a surface charge (E_s) at the surface of the brain. As the magnitude of surface charge (E_s) increases, the magnitudes of the perpendicular parts of the electric field (E) decrease. A sufficiently large surface charge (E_s) would completely cancel out the perpendicular parts of the field, so only the parallel parts of the total field (E) would remain. See, Tofts, P. S., *Phys. Med. Biol.*, 35:1119-28 (1990); Tofts, P. S. and Branston, N. M., *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 81:238-9 (1991). This cancellation of the perpendicular parts of the field is a direct consequence of Maxwell equations with the appropriate boundary conditions.

If a surface charge (E_s) does exist, the parallel components of the total electric field (E) generated by a coil placed external to the skull diminish in strength within the tissue. For example, it has been reported that, for a simple model of the brain as a flat homogeneous volume conductor, the surface field can reduce the strength of the total field resulting from a circular coil placed perpendicular to the tissue (i.e., the coil is placed on its edge against the tissue) by 42% along a line perpendicular to the surface and passing through the center of the coil. See, Roth, B. J., et al., *Muscle Nerve*, 13:734-41 (1990); Tofts, P. S. and Branston, N. M., *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 81:238-9 (1991).

Thus, as the perpendicular field produced by any coil increases, more surface charge is induced, thus diminishing the total electric field in the tissue. Therefore, coils capable of stimulating deep brain regions produce significant field strength in directions parallel to the surface with reduced perpendicular components of the induced field. The embodiment illustrated in FIGS. 1-5 accomplishes these objectives by employing a substantially toroidal or ovate shaped base—where the coil portions along the length and width axes of the base lie parallel to the skull of the human subject.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-29-

Example 2—Comparison with Known Coil Designs

A coil produced according to the present invention and under the considerations of Example #1 is compared to available known coils with respect to their suitability for activating deep brain regions.

5 Known coils can stimulate cortical or peripheral nerves, but the electric fields induced by such known coils decrease rapidly as distance from the coil increases. For example, the electric field induced by a 9.2 cm diameter circular known coil was measured using a volume conductor filled with saline. The coil was placed parallel to the surface of the volume (i.e., the coil was placed as flat as possible against the volume, rather than placing it edge-on against the volume). See, 10 Maccabee, P. J., et al., *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 76:131-41 (1990). The field induced at a distance of 2.5 cm from the coil was less than 60% of the field induced at a distance of 0.5 cm from the coil. Moreover, the field induced at a distance of 4.0 cm from the coil was less than 40% of the field at induced at a distance of 0.5 cm from the coil. *Id.*

For a figure-8 coil, the field strength decreases more rapidly. For example, a figure-8 coil having two rings, each 4.8 cm in diameter, oriented parallel to (i.e., placed flat against) the conductor surface, induced a field at 2.5 cm from the coil center that was about 30% of the field at 0.5 cm from coil center. *Id.* Similar results 20 were obtained in mathematical calculations of the induced electric field. See Cohen, J. G., et al., *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 75:350-7 (1990). While the use of an array of circular or figure-8 coils placed parallel to the skull can, in some cases, improve the focality of the field at the cortex, multiple coils will not counteract this rate of decrease in field strength with increasing distance from the coil. See Ruohonen, J., and Ilmoniemi, R. J., *Med. Biol. Eng. Comput.*, 38:297-301 (1998).

Placing a circular coil perpendicular to a skull surface (i.e., standing the coil on edge against the skull) may allow increased percentage strength of the field at a depth, relative to the field strength at the surface, compared to placing the coil 30 parallel to (i.e., flat against) the skull surface. Tofts, P. S., *Phys. Med. Biol.*, 35:1119-28 (1990); Tofts, P. S. and Branston, N. M., *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 81:238-9 (1991). However, the absolute magnitude of the field, both

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-30-

at the surface and in deep regions of the brain, is reduced due to accumulation of charge at the surface (as described in Example 1), since a coil placed perpendicular to the skull surface will generate a field largely perpendicular to the skull surface, thus generating a greater surface charge (E_s).

5 Another coil, termed a "slinky coil" is composed of several windings in intermediate orientation between figure 8 coil and a circular coil. See, Ren, C., et al., *IEEE Trans. Biomed. Engineering*, 42:918-25 (1995); Zimmermann, K. P., and Simpson, R. K. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 101:145-52 (1996). If placed on the surface of a subject's skull, a slinky coil may achieve a greater field
10 magnitude and better focality at the brain surface near the coil center, but—like the circular and figure-8 coils— a slinky coil generally does not induce an electric field at a distance sufficient to stimulate the deep regions of the brain.

The coil of the present invention was compared to other coils using computer simulations of electric field distribution in a spherical conductor. The computer
15 simulations were conducted using the *Mathematica* program (Wolfram, 1999). In these simulations, a subject's skull was modeled as a spherical homogeneous volume conductor with radius of 7 cm. The induced electrical field (E_A) and electrostatic surface field (E_s), at specific points inside the spherical volume, were computed for several coil configurations using the method presented by Eaton.
20 Eaton, H., *Med. Biol. Engineering and Computing*, 30:433-40 (1992).

The simulations revealed that, in coil configurations having perpendicular current components, accumulating surface charge diminishes total field strength. The presence of a surface electrostatic field not only reduces the total field strength
at any point, but also leads to significant reduction in the relative strength of the total
25 field (relative to total field strength at the surface) with increasing distance.

FIG. 6 is a plot of field strengths E (measured in V/m) for the z -components of the induced electric field (rectangles) and total electric field (triangles) of a one turn circular coil with diameter of $D=5.5$ cm placed perpendicular to the head. The
30 z -components of the induced and total electric fields are the components lying in a direction tangential to the coil at its center. The electric field was measured in Volt/meter, and the rate of current change in all the calculations was taken as $\partial I/\partial t = 10000$ Amper/100 microseconds. These components are plotted as a function of

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-31-

distance from the coil along a central line perpendicular to the surface that passes through coil center.

For comparison purposes, the FIG. 6 graph also depicts the z-component of the total field strength generated by a single winding (e.g., winding number 5) of the coil illustrated in FIGS. 1 and 2, termed a "onestrip" coil. As above, the z-component refers to the electric field components lying in a direction tangential to the strip at its center. The portions of the onestrip coil near the surface of the skull lie substantially parallel to the surface of the skull and, thus, little or no surface charge is induced. Thus, the total field strength largely represents the strength of the induced field.

FIG. 7 is a graph comparing the field strength of the onestrip coil with the entire coil illustrated by FIGS. 1 and 2 (i.e., all ten windings), termed the "Hesedcoil," where each winding has one wire. As shown by this graph, this version of the Hesedcoil can produce an induced electric field of approximately 60 V/m at a distance of 6 cm from the coil, thus surpassing the threshold activation potential for neurons at these depths in the brain. Embodiments of the Hesedcoil having more wires, in several or all of the windings, may produce stronger electric fields at such distances.

20 Example 3—Analysis of a Second Embodiment

Similar to Examples 1 and 2, a second embodiment of the coil, illustrated in FIGS. 8-10, was analyzed for its ability to stimulate deep regions of the brain.

Theoretical computerized calculations were performed using the *Mathematica* program as described above, assuming a conductive sphere with a radius of 7 cm. Additionally, measurements of a model of the human skull (average diameters: 15cm x 18cm x 23cm), constructed from glass and filled with a saline solution, were performed using a pickup probe for measuring the electric field in the Z direction in different spots within the model skull. For all measurements and calculations, the rate of current change was taken as 10000Amper/100microsec (which is approximately the maximal power output of standard, commercially available electrical stimulators). The field is described in Volt/meter.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-32-

According to the theoretical calculations, the maximal electric field within the brain was found to be adjacent to the middle of transverse element 260, as shown in FIG. 8. This theoretical calculation was confirmed by measurements of the model brain. Since this area represents the maximal electric field, the percentage of field strength at certain depths within the brain was measured relative to this location. Using the model brain, a pickup probe was moved along a line between the centers of transverse elements 260 and 210, and similar measurements were taken using the theoretical model.

As shown in FIGS. 11 and 12, the actual electric field induced in the model brain (designated as the "phantom brain" in FIGS. 11 and 12 and represented by open circle notations on the charts) was slightly lower compared to the theoretical calculations (represented by filled circle notations on the charts). FIG. 11 is a graph showing actual field strength, while FIG. 12 shows field strength expressed as a percentage of the maximal field in the brain cortex. The maximal field in the brain cortex was measured at 1cm from transverse element 260, which is identified as "strip 26" in FIG. 12.

The very slight discrepancies between the theoretically expected field strengths at certain distances from the coil and the actual measured field strengths may have resulted from the fact that the actual coil used did not have a completely flexible frame and, therefore, not all of transverse elements 210, 212, 214, ... 258, 260 would have been positioned strictly parallel to the model skull surface. Additionally, the extension portion of the device used differed from the embodiment illustrated in FIGS. 8-10 by having narrower separations between adjacent elongated elements 110, 112, 114, ... 158, 160.

Theoretical calculations of the effect of screening the return paths of the extension portion with pieces of metal were also performed (though these measurements were not made with the existing model). As shown in FIGS. 11-12, placing a metal screen around the return paths (i.e., around some or all of the frame elements making up the extension portion) can contain the magnetic fields induced by these portions of the coil and, therefore, reduce interference with the electric field induced by the base portion of the coil. Furthermore, these calculations show that such screening would not only increase the total field induced anywhere in the brain,

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-33-

but also increase the strength of the field at certain depths relative to the surface field strength in the cortex of the brain.

5 While the present invention is described in connection with at least two embodiments, the scope of the present invention is not intended to be limited to any particular embodiment. Instead, the descriptions and examples disclosed are intended to cover all alternatives, modifications, and equivalents that may be included within the spirit and scope of the invention as defined by the claims.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-34-

WE CLAIM:

1. A magnetic stimulator for placing externally of a body part of a subject and operable to induce currents within the body, comprising:
 - 5 an electrically conductive coil having a partially toroidal or ovate base with a concave first side to be directed toward a body part of a subject and having an extension portion projecting outwardly from a second side opposite the first side, the partially toroidal base having first and second ends and having a length axis and a width axis.
- 10 2. The magnetic stimulator according to claim 1, further comprising a frame.
3. The magnetic stimulator according to claim 2 where the coil
15 comprises a winding associated with the frame.
4. The magnetic stimulator according to claim 1 where the extension portion is positioned off-center relative to the base.
- 20 5. The magnetic stimulator according to claim 1 where the base comprises an arch extending along the length axis.
6. The magnetic stimulator according to claim 5 where the base has an arch length along the length axis from about 10 to about 50 centimeters.
- 25 7. The magnetic stimulator according to claim 6 where the base has an arch length along the length axis from about 20 to about 30 centimeters.
8. The magnetic stimulator according to claim 1 where the base
30 comprises an arch extending along the width axis.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-35-

9. The magnetic stimulator according to claim 8 where the base has an arch length along the width axis in a range from about 2 to about 15 centimeters.

10. The magnetic stimulator according to claim 9 where the base has an arch length along the width axis of about 5 centimeters.

11. The magnetic stimulator according to claim 1 where the concave first side of the base is configured to be complementary to the cranium of a subject.

12. The magnetic stimulator according to claim 1 where the extension comprises first and second elongated elements having a first set of inner ends connected to the base at positions spaced apart along the length axis of the base, with remainder portions of the elements extending away from the base and converging toward each other.

13. The magnetic stimulator according to claim 12 where each elongated element has a length from about 10 to about 15 centimeters.

14. The magnetic stimulator according to claim 12 where the inner end of the first elongated element is connected to the base adjacent to the first end of the partially toroidal base and the inner end of the second elongated element is connected to the base adjacent to the second end of the base.

15. The magnetic stimulator according to claim 14 where the distance from the inner end of the first elongated element to the first end of the partially toroidal base is less than the distance from the inner end of the second elongated element to the second end of the base.

16. The magnetic stimulator according to claim 12 where the first element, the second element, and the base define a triangle.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-36-

17. The magnetic stimulator according to claim 16 where the inner end of the first element and the base form a first interior angle of about 60 degrees, and the inner end of the second element and the base form a second interior angle of about 60 degrees.

5

18. The magnetic stimulator according to claim 12 where the extension portion comprises first and second elongated braces, each brace having first and second ends, the first end of the first brace coupled adjacent to the inner end of the first elongated element, the second end of the first brace coupled to the base, the first end of the second brace coupled adjacent to the inner end of the second elongated element, the second end of the second brace coupled to the base.

10

19. The magnetic stimulator according to claim 18 where the second ends of the braces are coupled to the base between the first ends of the elongated elements.

15

20. The magnetic stimulator according to claim 19 where the first brace element, the first elongated element, and the base define a triangle, and where the second brace element, the second elongated element, and the base define a triangle.

20

21. The magnetic stimulator according to claim 1 where the coil comprises a plurality of windings.

22. The magnetic stimulator according to claim 1 where a substantial portion of the length of the coil comprises the base.

25

23. The magnetic stimulator according to claim 22 where a majority of the portion of the coil comprising the base is orientated substantially parallel to the width axis of the base.

30

24. The magnetic stimulator according to claim 1 where the coil comprises means for inducing an electric field within the deep region of the brain.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-37-

25. The magnetic stimulator according to claim 1, further comprising a shield at least partially enclosing the extension portion.
- 5 26. The magnetic stimulator according to claim 1, further comprising a cushion coupled to the base.
27. The magnetic stimulator according to claim 1, further comprising a power supply electrically connected to the coil.
- 10 28. A magnetic stimulator for placing externally of a body part of a subject and operable to induce currents within the body, comprising:
an electrically conductive coil, where the coil comprises a base portion and an extension portion, the extension portion comprising an elongated extension
15 element projecting radially outwardly from the base portion.
29. The magnetic stimulator according to claim 28, further comprising a frame.
- 20 30. The magnetic stimulator according to claim 29 where the coil comprises a winding associated with the frame.
31. The magnetic stimulator according to claim 28 where the base has a length axis and a width axis and at least part of the base is substantially arcuate
25 along its length axis or is substantially arcuate along its width axis.
32. The magnetic stimulator according to claim 31 where the base is a partially toroidal or ovate base and is substantially arcuate along its length axis and is substantially arcuate along its width axis.
- 30 33. The magnetic stimulator according to claim 31 where the base comprises plural longitudinally-extending laterally spaced frame members.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-38-

34. The magnetic stimulator according to claim 33 where at least two of the longitudinally-extending laterally spaced frame members are in a substantially non-parallel orientation.
- 5 35. The magnetic stimulator according to claim 28 where the extension portion comprises plural extension elements.
36. The magnetic stimulator according to claim 35 where at least two extension elements are coupled to the base adjacent each other.
- 10 37. The magnetic stimulator according to claim 36 where the extension elements are angularly disposed relative to each other.
- 15 38. The magnetic stimulator according to claim 35 where the plural extension elements comprise at least two groups of plural extension elements, where the extension elements of the same group are coupled to the base adjacent each other.
- 20 39. The magnetic stimulator according to claim 35 where an extension element comprises a pair of substantially parallel spaced elongate extension frame members, each extension frame member having an inner end and an outer end, the inner ends of the extension frame members coupled to the base, the outer ends of the extension frame members interconnected by a transverse spacer frame member.
- 25 40. The magnetic stimulator according to claim 28, further comprising a shield at least partially enclosing the extension portion.
41. The magnetic stimulator according to claim 28, further comprising a power supply electrically connected to the coil.
- 30

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-39-

42. The magnetic stimulator according to claim 28 where the base has a concave first side configured to be complementary to the cranium of a subject.

43. The magnetic stimulator according to claim 28 where the coil
5 comprises means for inducing an electric field within the deep region of the brain.

44. A method of treating a neurophysiological condition, comprising:
identifying a subject suffering a neurophysiological condition;
providing an electrically conductive coil, the coil comprising either
10 a partially toroidal or ovate base portion with a concave first side to be directed toward a body part of a subject and having an extension portion projecting outwardly from a second side opposite the first side, the partially toroidal base having first and second ends and having a length axis and a width axis; and; or
15 a base portion and an extension portion, the extension portion comprising a radially elongated extension element;
placing the coil external to the subject's skull; and
activating the coil to stimulate the deep region of the subject's brain.

20 45. The method according to claim 44 where the condition is a neurophysiological disorder.

46. The method according to claim 44 where the neurophysiological disorder is clinical depression, non-clinical depression, dysthemia, bipolar disorder,
25 drug addiction, substance abuse, anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, or Parkinson's disease.

47. A method of non-invasively stimulating a subject's brain, comprising:
30 selecting a subject; and
transcranially magnetically stimulating the brain of the subject using a transcranial magnetic stimulator having a partially toroidal or ovate coil.

WO 02/32504

PCT/US01/50737

-40-

48. The method according to claim 47, further comprising localizing and characterizing a brain function.

5 49. A method of non-invasively stimulating a subject's brain, comprising:
selecting a subject; and
transcranially magnetically stimulating the brain of the subject using a
transcranial magnetic stimulator having a coil comprising a base portion and an
10 extension portion, the extension portion further comprising a radially elongated extension element.

50. The method according to claim 49, further comprising localizing and characterizing a brain function.

15

51. A method of studying a brain, comprising:
selecting a subject;
directing the subject to perform a predetermined task;
transcranially magnetically stimulating the brain of the subject using a
20 transcranial magnetic stimulator comprising a coil, the coil further comprising a base portion and an extension portion, where either the base comprises a partially toroidal or ovate shape or the extension comprises a radially elongated extension element;
and
measuring the activity of the brain.

25

52. A method of treating or studying a cardiovascular condition, comprising:
identifying a subject at risk of suffering a cardiovascular condition;
providing an electrically conductive coil, the coil comprising either
30 a partially toroidal or ovate base portion with a concave first side to be directed toward a body part of a subject and having an extension portion projecting outwardly from a second side opposite the first

WO 02/32504

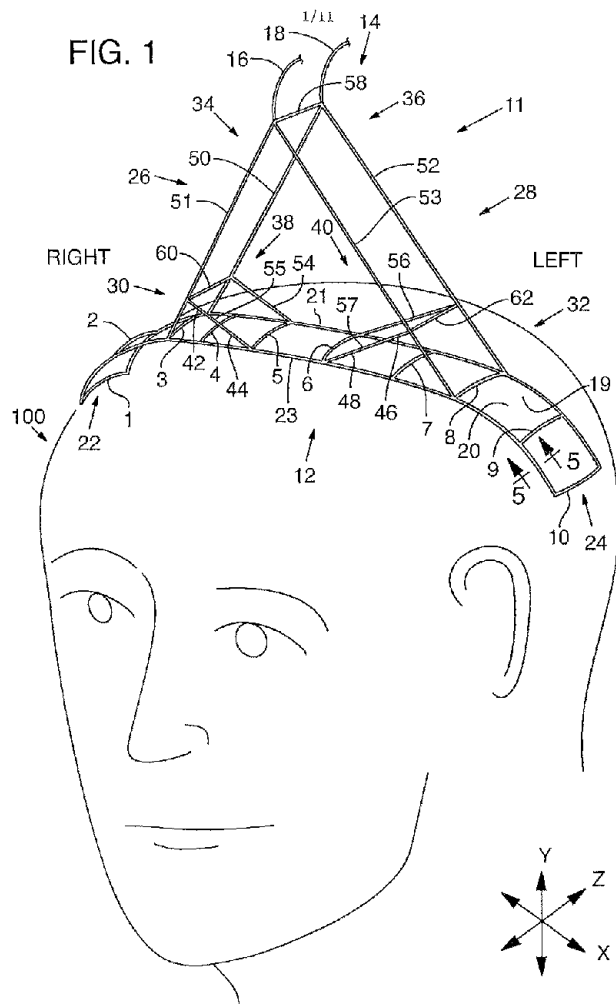
PCT/US01/50737

-41-

- side, the partially toroidal base having first and second ends and having a length axis and a width axis; and; or
a base portion and an extension portion, the extension portion comprising a radially elongated extension element;
- 5 placing the coil external to the subject's body; and
activating the coil to stimulate the subject.
53. The method according to claim 52 where the cardiovascular condition comprises a cardiovascular event.
- 10 54. The method according to claim 53 where the cardiovascular event is a stroke.

WO 02/32504

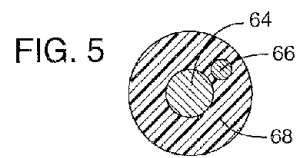
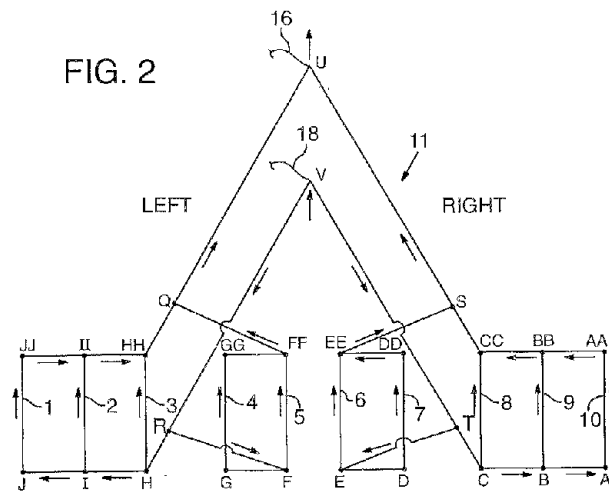
PCT/US01/50737



WO 02/32504

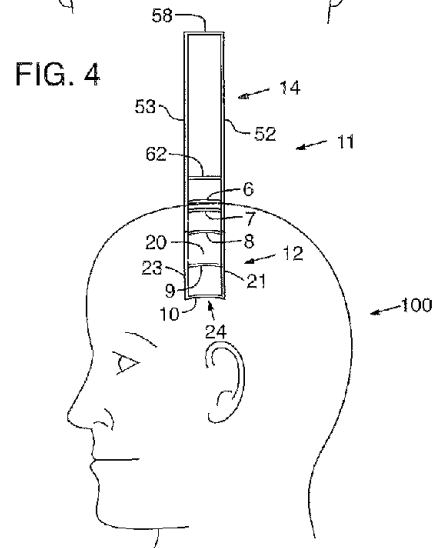
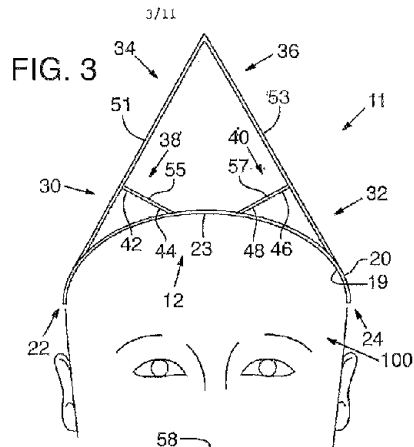
PCT/US01/50737

2/11



WO 02/32504

PCT/US01/50737



WO 02/32504

PCT/US01/50737

4/11

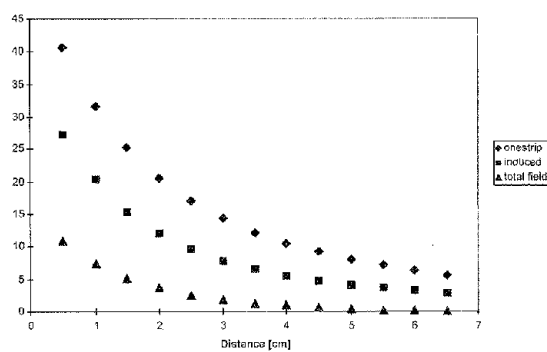


FIG. 6

WO 02/32504

PCT/US01/50737

5/11

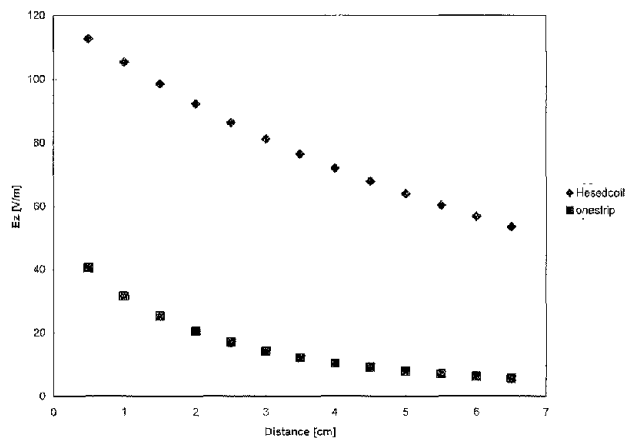


FIG. 7

WO 02/32504

PCT/US01/50737

6/11

FIG. 8

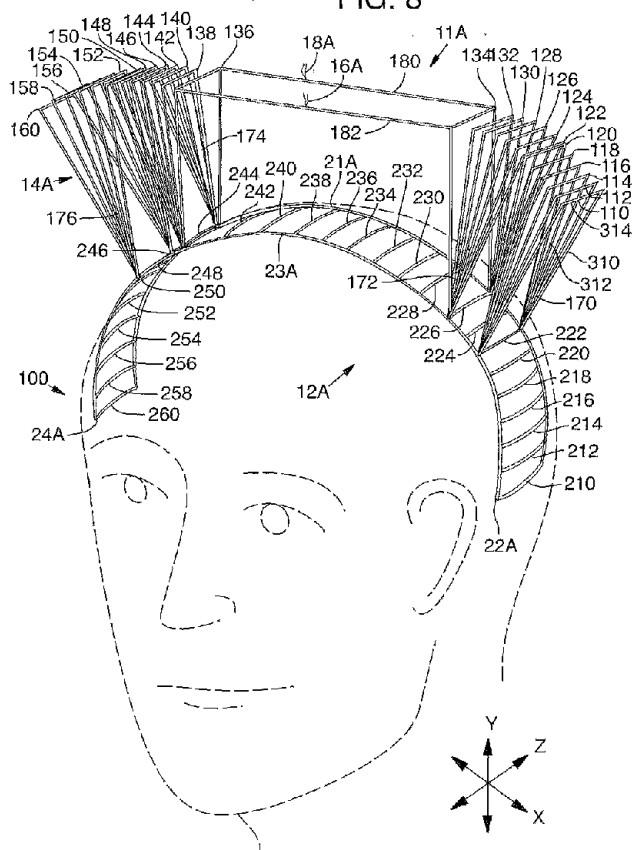
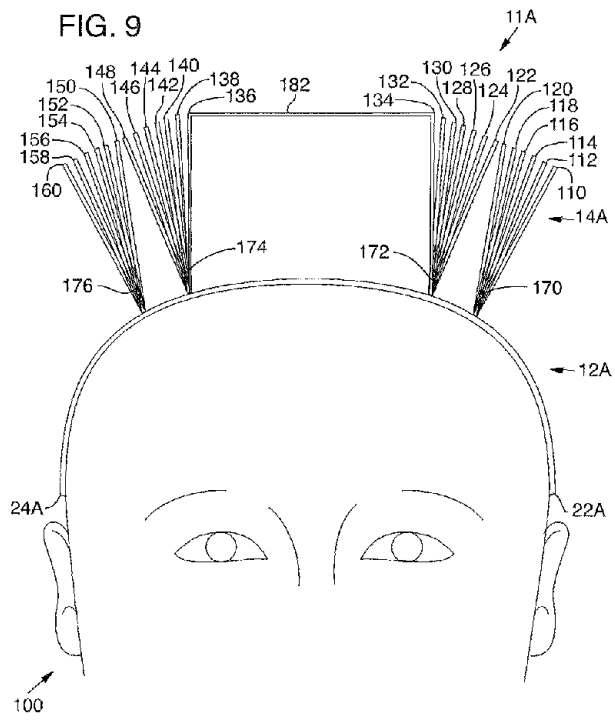


FIG. 9

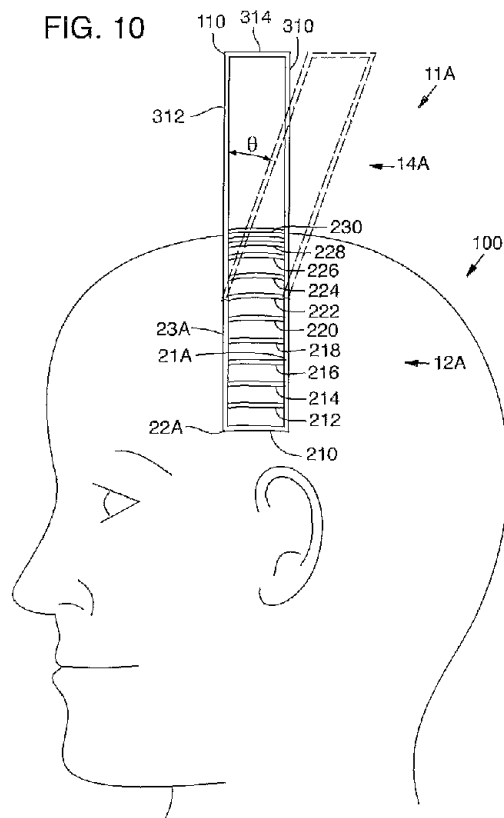


WO 02/32504

PCT/US01/50737

8/11

FIG. 10



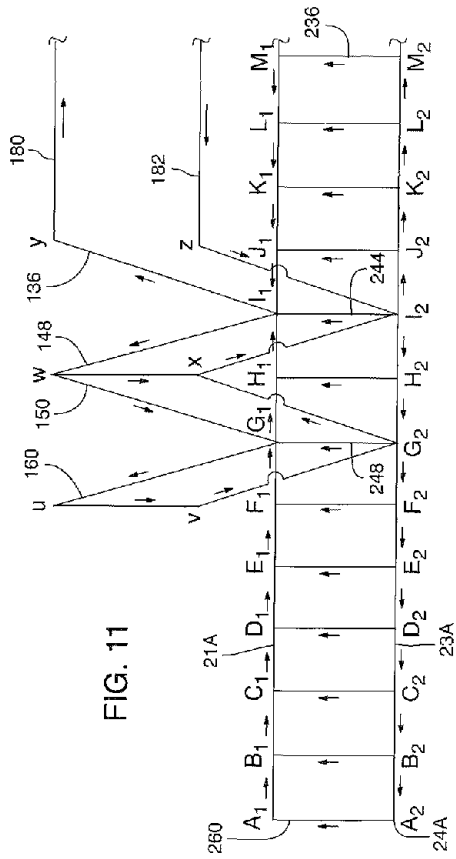


FIG. 11

WO 02/32504

PCT/US01/50737

10/11

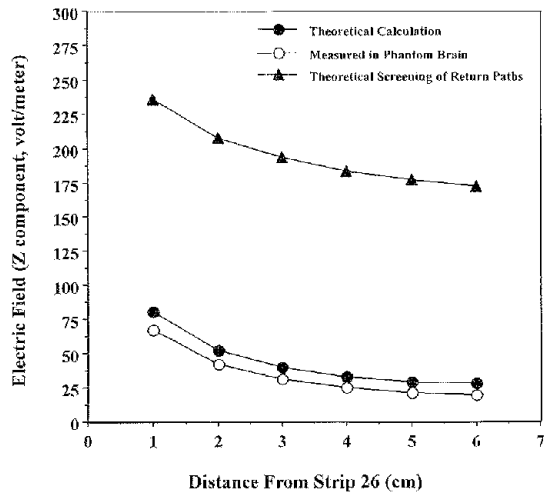


FIG. 12

WO 02/32504

PCT/US01/50737

11/11

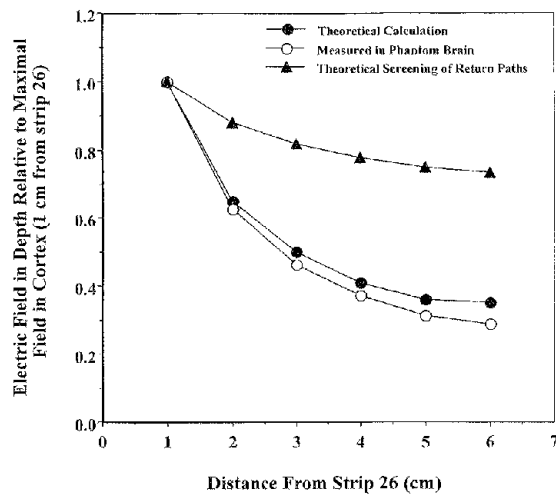


FIG. 13

【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
25 April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/032504 A3

(51) International Patent Classification: A61N 2/02

of Health, Office of Technology Transfer, 6011 Executive
Boulevard, Suite #525, Rockville, MD 20852 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/50737

(22) International Filing Date: 19 October 2001 (19.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

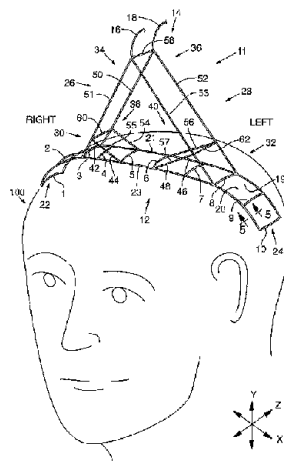
(30) Priority Data:
60/242,297 20 October 2000 (20.10.2000) US(71) Applicant (for all designated States except US): THE
GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF
AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF
THE DEPARTMENT OF HEALTH AND
HUMAN SERVICES [US/US]; The National Institutes

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ZANGER, Abra-
ham [IL/US]; 3302 Clara Road, Baltimore, MD 21215
(US); WISE, Ray, A. [US/US]; 305 East Highfield
Road, Baltimore, MD 21218-1107 (US); HALLET,
Mark [US/US]; 5147 Westward Avenue, Bethesda, MD
20816-1413 (US); MIRANDA, Pedro, C. [PT/PT]; Rua
Peota Bocage, 10 51sq., P-1600-581 Lisbon (PT); ROTH,
Yiftach [IL/IL]; 13 Barkai Street, 52376 Ramat Gan (IL).(74) Agent: HARDING, Tanya, M.; Klarquist, Sparman,
L.L.P. One World Trade Center, Suite 1600, 121 SW Salmon
Street, Portland, OR 97204 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

[Continued on next page]

(54) Title: COIL FOR MAGNETIC STIMULATION

(57) Abstract: A magnetic stimulator (11), which may be
used as a transcranial magnetic stimulation (TMS) device, and
a method for its use are disclosed. The stimulator comprises
a frame and an electrically conductive coil having a partially
toroidal or ovate base (12) and an outwardly projecting extension
portion (14). The frame may be a flexible or malleable material
and may be non-conductive. The electrically conductive coil
may comprise one or more windings of electrically conductive
material (such as a wire) coupled to the frame. The coil is
electrically connected to a power supply. The device (11) may
be placed adjacent to or in contact with the body of a subject,
such as on the head (100) of a subject. The device may be used
on humans for treating certain physiological conditions, such as
cardiovascular or neuropsychological conditions, or for studying
the physiology of the body. This device is useful in studying or
treating neuropsychological conditions associated with the deep
regions of the brain, such as drug addiction and depression.

WO 02/032504 A3

WO 02/032504 A3



CZ, DL, DS, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
 GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC,
 LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
 MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
 SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
 ZA, ZW.

CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD,
 TG).

Published:

with international search report

(88) Date of publication of the international search report:

16 January 2003

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GT, 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, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,

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/US 01/50737
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61N2/02		
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) IPC 7 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 used, where practical, 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.
A	WO 98 06342 A (EPSTEIN CHARLES M ; DAVEY KENT R (US); NEOTOMUS INC (US)) 19 February 1998 (1998-02-19) cited in the application page 6, line 17 -page 8, line 28; figures	1,28,51
A	US 6 066 084 A (EDRICH JOCHEN ET AL) 23 May 2000 (2000-05-23) cited in the application column 4, line 18 -column 5, line 20; figures	1,28,51
A	US 6 086 525 A (EPSTEIN CHARLES M ET AL) 11 July 2000 (2000-07-11) cited in the application column 3, line 27 -column 6, line 40; figures	1,28,51
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document but published on or after the international filing date *C* document which may throw doubts on priority, claiming or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (see specification) *D* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means *E* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *F* 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 *G* 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 *H* 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 *I* document: member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 August 2002		Date of mailing of the international search report 23/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Paludis 2 NL - 2580 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 346-3040, Tx. 31 851 apo nl, Fax (+31-70) 346-3010		Authorized officer Rakotondrajaona, C

Form PCT/ISA210 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/50737
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 4 994 015 A (CADWELL JOHN A) 19 February 1991 (1991-02-19) column 2, line 16 -column 3, line 14; figures -----	1,28,51

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1993)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 01/50737**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.: 44-54
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Diagnostic method practised on the human or animal body (claim 51)
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy (claims 44-50, 52-54)
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(c).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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

 Inventor's name and Application No.
 PCT/US 01/50737

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9806342	A	19-02-1998	AU 735591 B2 12-07-2001
			AU 4158197 A 06-03-1998
			EP 0930849 A1 28-07-1999
			JP 2000504966 T 25-04-2000
			MO 9306342 A1 19-02-1998
			US 5132361 A 17-10-2000
			US 5425852 B1 30-07-2002
US 6056084	A	23-05-2000	CN 1224367 A 28-07-1999
			MO 9740887 A1 06-11-1997
			EP 0906138 A1 07-04-1999
US 6086525	A	11-07-2000	US 5725471 A 10-03-1998
			AU 2021999 A 19-07-1999
			CA 2315861 A1 08-07-1999
			EP 1044034 A1 18-10-2000
			JP 2001526947 T 25-12-2001
			MO 9933816 A1 08-07-1999
			AU 2363499 A 20-05-1999
			AU 700482 B2 07-01-1999
			AU 4245396 A 19-06-1996
			CA 2206054 A1 06-06-1996
			EP 1062988 A2 27-12-2000
			EP 0906136 A1 07-04-1999
			JP 11511661 T 12-10-1999
			MO 9616692 A1 06-06-1996
			US 6132361 A 17-10-2000
			US 6425852 B1 30-07-2002
US 4994015	A	19-02-1991	US 5078674 A 07-01-1992

フロントページの続き

(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,GQ,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,PH,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 ワイズ ロイ エイ .

アメリカ合衆国 メリーランド州 ボルティモア イースト ハイフィールド ロード 305

(72)発明者 ヘイレット マーク

アメリカ合衆国 メリーランド州 ベゼスダ ウェストバード アベニュー 5147

(72)発明者 ミランダ ペドロ

ポルトガル共和国 リスボン 5エスク . 10 リュア ペオタ ポカージ

(72)発明者 ロズ イェフタハ

イスラエル国 ラマート - ガン パーカイ ストリート 13

Fターム(参考) 4C106 AA03 BB24 CC03 FF03 FF04 FF16

【要約の続き】

