

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7048598号

(P7048598)

(45)発行日 令和4年4月5日(2022.4.5)

(24)登録日 令和4年3月28日(2022.3.28)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 B 5/377(2021.01)

A 6 1 B 5/377

A 6 1 B 5/372(2021.01)

A 6 1 B 5/372

A 6 1 B 10/00 (2006.01)

A 6 1 B 10/00

H

A 6 1 N 2/04 (2006.01)

A 6 1 N 2/04

請求項の数 14 (全36頁)

(21)出願番号 特願2019-523608(P2019-523608)

(86)(22)出願日 平成29年10月25日(2017.10.25)

(65)公表番号 特表2020-503084(P2020-503084  
A)

(43)公表日 令和2年1月30日(2020.1.30)

(86)国際出願番号 PCT/IL2017/051163

(87)国際公開番号 WO2018/078619

(87)国際公開日 平成30年5月3日(2018.5.3)

審査請求日 令和2年10月21日(2020.10.21)

(31)優先権主張番号 62/412,598

(32)優先日 平成28年10月25日(2016.10.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73)特許権者 315000456

ブレインズウェイ リミテッド

イスラエル国 9 7 7 7 5 1 8 エルサレ

ム ピー・オー・ピー 4 5 1 6 9 ハ

ルトゥム ストリート 1 9

(73)特許権者 519150614

エルミンダ リミテッド

イスラエル国、4 6 7 3 3 1 4 ヘルツ

リーヤ、ピーオービー 1 2 9 4 1、マ

スキット ストリート 1 4

(73)特許権者 519152146

ピージーエヌ テクノロジーズ リミテッド

イスラエル国、8 4 1 0 5 0 1 ベエル

シェバ、ピーオービー 6 5 3、アドヴ

ァンスド テクノロジーズ パーク ビル

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 治療結果を予測するための装置および方法

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

電気生理信号検出電極および経頭蓋磁気刺激デバイスとともに用いるための装置であって、当該装置は：

出力デバイスと；

コンピュータプロセッサとを有し、該コンピュータプロセッサは：

前記経頭蓋磁気刺激デバイスを駆動して、複数の経頭蓋磁気刺激のつながりを被験体に適用することによって、前記経頭蓋磁気刺激デバイスを駆動して、複数の経頭蓋磁気刺激のパルスの前記被験体に適用するように構成されており；

前記電気生理信号検出電極を用いて前記被験体の電気生理信号を検出するように構成されており；

前記の複数のつながりのうちの所定のものの間の、連続する経頭蓋磁気刺激パルスの間の、前記の複数の経頭蓋磁気刺激のパルスのうちの1つを前記被験体に適用する所定の期間に検出された前記電気生理信号の一部にตอบสนองして、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての前記被験体の治療の結果を予測するように構成されており；かつ、予測された結果にตอบสนองして出力デバイス上に出力を生成するように構成されている、前記装置。

## 【請求項 2】

前記コンピュータプロセッサが、経頭蓋磁気刺激を用いたうつ病についての前記被験体の治療の結果を予測することによって、前記の所定の治療法を用いた前記神経精神疾患

についての前記被験体の治療の前記結果を予測するように構成されている、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記コンピュータープロセッサが、経頭蓋磁気刺激を用いた A D H D についての前記被験体の治療の結果を予測することによって、前記の所定の治療法を用いた前記神経精神疾患についての前記被験体の治療の前記結果を予測するように構成されている、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記コンピュータープロセッサが、前記被験体の脳波記録信号を検出することによって、前記被験体の前記電気生理信号を検出するように構成されている、請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 5】

前記コンピュータープロセッサがさらに、前記被験体が課題を実行している間に前記被験体の脳波記録 ( E E G ) 信号を検出するように構成されており、かつ、前記コンピュータープロセッサが、前記被験体の前記電気生理信号と、前記被験体が前記課題を実行している間に検出された前記被験体の前記 E E G 信号の成分とに基づいて、前記の所定の治療法を用いた前記神経精神疾患についての前記被験体の治療の前記結果を予測するように構成されている、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 6】

前記コンピュータープロセッサがさらに、前記電気生理信号に基づいて脳ネットワーク活動パターンを構築するように構成されており、かつ、前記コンピュータープロセッサが、前記脳ネットワーク活動パターンに基づいて前記の所定の治療法を用いた前記神経精神疾患についての前記被験体の治療の前記結果を予測するように構成されている、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の装置。

20

【請求項 7】

前記コンピュータープロセッサがさらに、前記脳ネットワーク活動パターンを、被験体のグループから獲得される電気生理信号に基づくグループの脳活動ネットワークパターンと比較することによって脳ネットワーク活動パターン類似性スコアを計算するように構成されており、かつ、前記コンピュータープロセッサが、前記脳ネットワーク活動パターン類似性スコアに基づいて前記の所定の治療法を用いた前記神経精神疾患についての前記被験体の治療の前記結果を予測するように構成されている、請求項 6 に記載の装置。

30

【請求項 8】

前記コンピュータープロセッサが、参照神経精神データを用いて脳ネットワーク活動パターンを構築することによって、前記脳ネットワーク活動パターンを構築するように構成されており、前記参照神経精神データは、被験体のグループから獲得される電気生理信号であって各電気生理信号が最初の経頭蓋磁気刺激のパルスとともに適用される前記電気生理信号である、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 9】

( A ) 前記コンピュータープロセッサが、脳ネットワーク活動パターンであって：複数のノードを含み、各ノードは、参照神経精神データの特徴および参照神経精神データの特徴の間の関係に対する前記電気生理信号における特徴の比較および前記電気生理信号における特徴の間の関係の比較を表しており；かつ、ノードの各ペアに割り当てられた連結重みを含む、前記脳ネットワーク活動パターンを構築することによって、前記脳ネットワーク活動パターンを構築するように構成されており、かつ、

40

( B ) 前記コンピュータープロセッサが、脳ネットワーク活動パターンであって、各ノードがデータ特性のベクトルのクラスターを表し、かつ、それぞれのノードのうちのそれぞれ 1 つの前記連結重みが、前記のそれぞれのノードの対によって表されるクラスターの対を説明する少なくとも 1 つのクラスター特性を表す前記脳ネットワーク活動パターンを

50

構築することによって、前記脳ネットワーク活動パターンを構築するように構成されている、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 10】

前記コンピュータプロセッサがさらに、検出された電気生理信号内の所定の周波数帯のパワーを計算するように構成されており、かつ、前記コンピュータプロセッサが、前記の所定の周波数帯の前記パワーに少なくとも部分的に应答して前記の所定の治療法を用いた前記神経精神疾患についての前記被験体の治療の前記結果を予測するように構成されている、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 11】

前記コンピュータプロセッサがさらに、前記の検出された電気生理信号内の 1 つ以上の追加の周波数帯のパワーを計算するように構成されており、かつ、前記コンピュータプロセッサが、前記の所定の周波数帯の前記パワーと前記の 1 つ以上の追加の周波数帯の前記パワーとの組み合わせに基づいて、前記の所定の治療法を用いた前記神経精神疾患についての前記被験体の治療の前記結果を予測するように構成されている、

請求項 10 に記載の装置。

【請求項 12】

前記コンピュータプロセッサが、前記被験体の脳波記録信号を検出することによって、前記被験体の前記電気生理信号を検出するように構成されており、

前記コンピュータプロセッサが、検出された脳波記録信号内の低いガンマ帯のパワーを計算することによって、前記の検出された電気生理信号内の前記の所定の周波数帯の前記パワーを計算するように構成されており、

前記コンピュータプロセッサがさらに、前記の検出された脳波記録信号内のアルファ帯のパワーを計算するように構成されており、かつ、

前記コンピュータプロセッサが、前記の検出された脳波記録信号内の前記の低いガンマ帯の前記パワーと前記の検出された脳波記録信号内の前記アルファ帯の前記パワーとの組み合わせに基づいて、前記の所定の治療法を用いた前記神経精神疾患についての前記被験体の治療の前記結果を予測するように構成されている、

請求項 10 に記載の装置。

【請求項 13】

出力デバイス、電気生理信号検出電極および経頭蓋磁気刺激デバイスとともに用いるためのコンピュータソフトウェア製品であって、当該コンピュータソフトウェア製品は、非一時的であるコンピュータで読み取り可能な媒体を含んでおり、該媒体の中にはコンピュータ命令が格納されており、該命令は、コンピュータによって読み取られた時に該コンピュータが下記のステップを実行することを引き起こし、該ステップは：

前記経頭蓋磁気刺激デバイスを駆動して、1 つ以上の経頭蓋磁気刺激のつながりを被験体に適用することによって、前記経頭蓋磁気刺激デバイスを駆動して、1 つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルスを前記被験体に適用するステップ；

前記電気生理信号検出電極を用いて、前記被験体の電気生理信号を検出するステップ；

所定のつながり内の、連続する経頭蓋磁気刺激パルスの中の、前記の 1 つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルスのうちの 1 つを前記被験体に適用する所定の期間に検出された前記電気生理信号の一部に应答して、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての前記被験体の治療の結果を予測するステップ；および、

予測された結果に应答して前記出力デバイス上に出力を生成するステップである、

前記コンピュータソフトウェア製品。

【請求項 14】

前記コンピュータプロセッサが、所定のつながり内の、連続する経頭蓋磁気刺激パルスの中の、前記の 1 つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルスのうちの 1 つを前記被験体に適用する 1 ～ 1000 ms の間に検出された電気生理信号の一部に应答して、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての前記被験体の治療の結果を予測するように構成されている、

請求項 1 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本願は、「治療結果の予測 (Predicting therapy outcome)」と題する、2016 年 10 月 25 日付け出願の、Alyagon への米国仮特許出願第 62 / 412 , 598 号 (参照によって本明細書に組み込まれる) からの優先権を主張する。

【0002】

発明の実施形態の分野

本発明のいくつかの応用例は、経頭蓋磁気刺激とともに用いるための装置および方法に関し、いっそう具体的には、経頭蓋磁気刺激を用いて疾患の治療の結果を予測するための装置および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

経頭蓋磁気刺激 (TMS) は、ヒトの脳の態様を研究するための研究ツールとして広く用いられており、かつ、近年では治療的神経精神医学におけるツールとして用いられてきた。組織に隣接して配置された導電性材料に電流を通すことによって生成された磁場を用いて、生物学的組織が刺激を受ける。磁場は、脳細胞における電気伝導を引き起こし、結果として活動電位の生成を引き起こす。

【0004】

磁気刺激は、患者の頭皮上に配置されたコイルによって送達または生成され、脳内で神経刺激を誘導する。深部経頭蓋磁気刺激は、うつ病およびその他の神経精神障害 (自閉症、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、嗜癮行為 (喫煙、摂食障害および薬物中毒を含む)、精神分裂病、パーキンソン病などのような) の治療に用いられるものとして記載される。例えば、国際公開第 02 / 32504 号パンフレット (参照によって本明細書に組み込まれる) には、深部経頭蓋磁気刺激を実行するためのデバイスが記載されている。そこに記載されたデバイスは基部と延長部とを有し、該基部は電流フローの個別の経路のための個別の巻線を有し、かつ、該延長部は脳のその他の領域の不要な刺激を最少化するように設計されている。

【0005】

減少した右前頭前皮質の興奮性は、注意欠陥多動傷害 (ADHD) に関係があるとされている。その高い有病率にも関わらず、ADHD について利用可能な治療は、多くの患者にとって耐え得るものではない。

【発明の概要】

【0006】

実施形態の概要

本発明のいくつかの応用例によれば、1 つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルス (例えば、1 つ以上の経頭蓋磁気刺激のつながり) が被験体に適用される。例えば、被験体は、ADHD に苦しむ被験体であってもよい。1 つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルスのうちの 1 つを被験体に適用する所定期間内で、被験体の電気生理信号 (典型的には、脳波記録 (EEG) 信号) が検出される。それに少なくとも部分的に応答して、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果が、典型的にはコンピュータプロセッサを利用して予測される。

【0007】

本発明のいくつかの応用例については、被験体の脳波記録 (EEG) 信号が検出される。検出された EEG 信号内の所定の周波数帯のパワーが計算される。例えば、低いガンマ周波数帯 (例えば、約 30 Hz ~ 約 40 Hz の帯) のパワーが計算されてもよい。いくつかの応用例については、低いガンマ周波数帯は、アルファ周波数帯 (例えば、約 8 Hz ~

10

20

30

40

50

約 15 Hz の帯) のような異なる周波数帯のパワーによって分割されることによって標準化される。所定の周波数帯のパワーに少なくとも部分的に基づいて、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果が予測される。

【0008】

いくつかの応用例については、EEG 信号において活動に関連する特徴が識別され、かつ、かかる特徴に基づいて脳ネットワーク活動 (BNA) パターンが構築される。脳ネットワーク活動パターンは、典型的には、複数のノード (各ノードは活動に関連する特徴のうちのある特徴を表す) と、それぞれのノードの対に割り当てられた連結重み (connectivity weight; 接合性の重み) とを含んでいる。

【0009】

いくつかの応用例については、経頭蓋磁気刺激のパルスは、EEG システムへと (または、EEG 信号を受け取り、かつ、処理するプロセッサへと) 伝えられ、かつ、脳における誘発応答を識別するのに用いられる。いくつかの応用例については、誘発応答は、活動に関連する特徴を識別し、かつ、脳ネットワーク活動パターンを構築するのに用いられる。

【0010】

いくつかの応用例について、脳ネットワーク活動パターンのノードは、データ特性のベクトルのクラスターを表す。本発明のいくつかの応用例によれば、各クラスターのデータ特性の各ベクトルは、異なる被験体から取得されたデータに対応する。代替的には、データ特性のすべてのベクトルは、同一の被験体からであるが、別個の経頭蓋磁気刺激の刺激に応答して取得されたデータに対応する。

【0011】

本発明のいくつかの応用例によれば、連結重みは、(i) 対応するクラスターの対におけるベクトルの数; (ii) 対応するクラスターの対における多数のベクトルの間の可変性; (iii) 対応するクラスターの対の各クラスターと関連付けられた時間ウィンドウの幅; (iv) 対応するクラスターの対を分離するレイテンシーの差 (レイテンシーは、経頭蓋磁気刺激パルスが適用された時間に関連する); (v) 対応するクラスターの対と関連付けられた信号の振幅; (vi) 対応するクラスターの対と関連付けられた信号の周波数; および (vii) クラスターを定める空間ウィンドウの幅からなる群より選択される少なくとも 1 つのクラスター特性に基づいて計算される重み指数を有する。

【0012】

したがって、本発明のいくつかの応用例によれば、電気生理信号検出電極および経頭蓋磁気刺激デバイスとともに用いるための装置が提供され、当該装置は:

出力デバイスと;

コンピュータプロセッサとを含んでおり、該コンピュータプロセッサは:

経頭蓋刺激デバイスを駆動して、1 つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルスを被験体に適用するように構成されており;

1 つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルスのうちの 1 つを被験体に適用する所定の期間内で、電気生理信号検出電極を用いて、被験体の電気生理信号を検出するように構成されており; それに少なくとも部分的に応答して、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測するように構成されており; かつ、

予測された結果に応答して出力デバイス上に出力を生成するように構成されている。

【0013】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、経頭蓋磁気刺激を用いたうつ病についての被験体の治療の結果を予測することによって、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測するように構成されている。

【0014】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、経頭蓋磁気刺激を用いたうつ病性障害についての被験体の治療の結果を予測することによって、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測するように構成されている。

【0015】

10

20

30

40

50

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、経頭蓋磁気刺激を用いたADHDについての被験体の治療の結果を予測することによって、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測するように構成されている。

【0016】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、1つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルスの中の1つを被験体に適用する所定の期間内で被験体の脳波記録信号を検出することによって、被験体の電気生理信号を検出するように構成されている。

【0017】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、所定の治療法を用いて治療されることに対する被験体の応答時間を予測することによって、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測するように構成されている。

10

【0018】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、所定の治療法を用いて治療されることに応答して、被験体の神経精神疾患の改善率を予測することによって、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測するように構成されている。

【0019】

いくつかの応用例では：

コンピュータプロセッサはさらに、被験体が課題 (task ; タスク・作業) を実行する間に被験体の脳波記録 (EEG) 信号を検出するように構成されており、かつ、コンピュータプロセッサは、被験体の電気生理信号と、被験体が課題を実行している間に検出された被験体のEEG信号の成分とに基づいて、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測するように構成されている。

20

【0020】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、経頭蓋刺激デバイスを駆動して、1つ以上の経頭蓋磁気刺激のつながりを被験体に適用することによって、経頭蓋刺激デバイスを駆動して、1つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルスを被験体に適用するように構成されている。

【0021】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、1つ以上の経頭蓋磁気刺激のつながりのうちの1つが被験体に適用されている間に被験体の電気生理信号を検出することによって被験体の電気生理信号を検出するように構成されている。

30

【0022】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、被験体に適用されている経頭蓋磁気刺激のつながりの間に被験体の電気生理信号を検出することによって、被験体の電気生理信号を検出するように構成されている。

【0023】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサはさらに、電気生理信号に基づいて、脳ネットワーク活動パターンを構築するように構成されており、かつ、コンピュータプロセッサは、脳ネットワーク活動パターンに基づいて、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測するように構成されている。

40

【0024】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサはさらに、脳ネットワーク活動パターンを、被験体のグループから獲得された電気生理信号に基づくグループ脳ネットワーク活動パターンと比較することによって、脳ネットワーク活動パターン類似性スコアを計算するように構成されており、かつ、コンピュータプロセッサは、脳ネットワーク活動パターン類似性スコアに基づいて、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測するように構成されている。

【0025】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、脳ネットワーク活動パターンであって：

50

複数のノード（各ノードは、電気生理信号における特徴および特徴間の関係の、参照神経精神データの特徴および特徴間の関係との比較を表す）を含んでおり；かつ、それぞれのノードの対に割り当てられた連結重みを含んでいる前記脳ネットワーク活動パターンを構築することによって、脳ネットワーク活動パターンを構築するように構成されている。

【0026】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、被験体のグループから獲得された電気生理信号を参照神経精神データとして用いて脳ネットワーク活動パターンを構築することによって、脳ネットワーク活動パターンを構築するように構成されている。

【0027】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、被験体のグループから獲得された電気生理信号（それぞれ、経頭蓋磁気刺激の初期パルスとともに適用される）を参照神経精神データとして用いて脳ネットワーク活動パターンを構築することによって、脳ネットワーク活動パターンを構築するように構成されている。

【0028】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、脳ネットワーク活動パターン（各ノードは、データ特性のベクトルのクラスターを表し、かつ、各ノードのそれぞれの連結重みは、前記のそれぞれのノードの対によって表されたクラスターの対を説明する少なくとも1つのクラスター特性を表す）を構築することによって、脳ネットワーク活動パターンを構築するように構成されている。

【0029】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、脳ネットワーク活動パターン（少なくとも1つのクラスター特性が、クラスターの対を分離するレイテンシーの差を含んでいる）を構築することによって、脳ネットワーク活動パターンを構築するように構成されている。

【0030】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサはさらに、検出された電気生理信号内の所定の周波数帯のパワーを計算するように構成されており、かつ、コンピュータプロセッサは、所定の周波数帯のパワーに少なくとも部分的に応答して、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測するように構成されている。

【0031】

いくつかの応用例では：

コンピュータプロセッサはさらに、検出された電気生理信号内の1つ以上の追加の周波数帯のパワーを計算するように構成されており、かつ、

コンピュータプロセッサは、所定の周波数帯のパワーと1つ以上の追加の周波数帯のパワーとの組み合わせに基づいて、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測するように構成されている。

【0032】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、所定の周波数帯のパワーと1つ以上の追加の周波数帯のうちの1つのパワーとの割合に基づいて、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測するように構成されている。

【0033】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、1つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルスのうちの1つを被験体に適用する所定の期間内に被験体の脳波記録信号を検出することによって、被験体の電気生理信号を検出するように構成されている。

【0034】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、検出された脳波記録信号内の低いガンマ帯のパワーを計算することによって、検出された電気生理信号内の所定の周波数帯のパワーを計算するように構成されている。

【0035】

10

20

30

40

50

いくつかの応用例では：

コンピュータプロセッサはさらに、検出された脳波記録信号内のアルファ帯のパワーを計算するように構成されており、かつ、

コンピュータプロセッサは、検出された脳波記録信号内の低いガンマ帯のパワーと検出された脳波記録信号内のアルファ帯のパワーとの組み合わせに基づいて、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測するように構成されている。

【0036】

いくつかの応用例では、コンピュータプロセッサは、検出された脳波記録信号内の低いガンマ帯のパワーおよび検出された脳波記録信号内のアルファ帯のパワーの割合に基づいて、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測するように構成されている。

10

【0037】

本発明のいくつかの応用例によれば、出力デバイス、電気生理信号検出電極および経頭蓋磁気刺激デバイスとともに用いるためのコンピュータソフトウェア製品がさらに提供され、当該コンピュータソフトウェア製品は、非一時的であるコンピュータで読み取り可能な媒体を含んでおり、該媒体の中にはプログラム命令が格納されており、該命令は、コンピュータによって読み取られた時にコンピュータが下記のステップを実行することを引き起こし、該ステップは：

経頭蓋刺激デバイスを駆動して、1つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルス将被験体に適用するステップ；

20

1つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルスのうちの1つ将被験体に適用する所定の期間内で、電気生理信号検出電極を用いて、被験体の電気生理信号を検出するステップ；

それに少なくとも部分的に応答して、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測するステップ；および、

予測された結果に応答して出力デバイス上に出力を生成するステップである。

【0038】

本発明のいくつかの応用例によれば、方法が提供され、当該方法は：

1つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルス将被験体に適用すること；

1つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルスのうちの1つ将被験体に適用する所定の期間内で、被験体の電気生理信号を検出すること；

30

検出された電気生理信号に少なくとも部分的に応答して、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測することを含んでいる。

【0039】

本発明は、図面とともに考慮される、その実施形態の以下の詳細な説明からいっそう完全に理解されるであろう：

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】図1は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、経頭蓋磁気刺激(TMS)デバイスであって、被験体の脳波記録(EEG)信号のような被験体の電気生理信号が電極を用いて検出される間にTMS将被験体に適用する前記経頭蓋磁気刺激デバイスの概略図である。

40

【図2】図2は、本発明のいくつかの応用例にしたがい実行される、各タイプの経頭蓋磁気刺激コイルを用いた右前頭前皮質の刺激に対するADHD患者の応答を示す棒グラフである。

【図3】図3A、図3Bおよび図3Cは、本発明のいくつかの応用例にしたがって計算された、各指標に対するADHD患者の偏差値と健康な被験体の偏差値との間の相関関係を示すグラフである。

【図4】図4は、本発明のいくつかの応用例にしたがう被験体の治療内EEG記録を示しており、そこから2秒のセグメントがサンプリングされている。

【図5】図5は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、深部経頭蓋磁気刺激が適用され

50



た A D H D 患者についての、( a ) 患者の偏差値に対する改善と ( b ) 初回治療セッションにおいて記録された 2 秒間隔の E E G サンプルの各周波数成分のパワーとの間の相関関係の程度を示すグラフである。

【図 6】図 6 A、図 6 B および図 6 C は、A D H D 患者の偏差値に対する改善と、それぞれシャムコイル (図 6 A)、8 の字コイル (図 6 B) および d T M S コイル (図 6 C) を用いて治療された患者について治療の初日に記録された治療内 E E G のアルファ周波数帯のパワーとの間の関係を示すグラフである。

【図 7】図 7 A、図 7 B および図 7 C は、A D H D 患者の偏差値に対する改善と、それぞれシャムコイル (図 7 A)、8 の字コイル (図 7 B) および d T M S コイル (図 7 C) を用いて治療された患者について治療の初日に記録された治療内 E E G のベータ周波数帯のパワーとの間の関係を示すグラフである。

10

【図 8】図 8 A、図 8 B および図 8 C は、A D H D 患者の偏差値に対する改善と、それぞれシャムコイル (図 8 A)、8 の字コイル (図 8 B) および d T M S コイル (図 8 C) を用いて治療された患者について治療の初日に記録された治療内 E E G の低いガンマ周波数帯のパワーとの間の関係を示すグラフである。

【図 9】図 9 A、図 9 B および図 9 C は、A D H D 患者の偏差値に対する改善と、それぞれシャムコイル (図 9 A)、8 の字コイル (図 9 B) および d T M S コイル (図 9 C) を用いて治療された患者について治療の初日に記録された治療内 E E G の低いガンマ周波数帯のパワーの、E E G 記録のアルファ周波数帯のパワーに対する割合との間の関係を示すグラフである。

20

【図 10 A】図 10 A は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、E E G データから抽出され得る脳ネットワーク活動 ( B N A ) パターンの代表的な例を示す概略図である。

【図 10 B - E】図 10 B は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、各被験体の E E G 信号内の各単一事象が起きる時間の描写を示している。図 10 C、図 10 D および図 10 E は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、ノードの対と、対応する脳ネットワーク活動パターンの縁部とのそれぞれの例を示している。

【図 11】図 11 A は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、d T M S が適用された大うつ病性障害患者についての、( a ) d T M S 治療の 4 週間後の大うつ病性障害患者の患者のハミルトンうつ病評価尺度 (「H D R S」) に対する改善と、( b ) 治療の初日において治療の開始前に記録された対における単発のパルスと第 2 のパルスとの間の差に対応する長期皮質性抑制 T M S 誘発電位 ( L I C I - T E P ) 偏向値との間の相関関係の程度を示すグラフである。図 11 B は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、d T M S が適用された大うつ病性障害患者についての、( a ) d T M S 治療の 4 週間後の患者の H D R S に対する改善と、( b ) 治療の初日において治療の開始前に記録された単発のパルスによって生成された L I C I - T E P 偏向値との間の相関関係の程度を示すグラフである。

30

【図 12】図 12 A および図 12 B は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、d T M S が適用された大うつ病性障害患者についての、( a ) T M S 治療の 4 週間後の患者の H D R S 測定値に対する改善と、( b ) 初回治療セッションにおいて治療の開始前に示された E E G 電極において記録された 13 秒間隔の E E G サンプルの周波数成分のパワーと間の相関関係の程度を示すグラフであり、図 12 A は電極位置 F 7 における高周波 ( 20 ~ 40 H z ) に対応し、かつ、図 12 B は電極位置 F 7 における低いガンマ波 ( 30 ~ 40 H z ) に対応する。

40

【図 13】図 13 A は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、( a ) 治療の 3 週間後の大うつ病性障害患者の H D R S に対する改善率と、( b ) 治療の開始前に記録され、かつ、健康な被験体の脳ネットワーク活動と比較された単発のパルス T E P によって生成された患者の脳ネットワーク活動類似性スコアとの間の関係を示すグラフである。図 13 B は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、( a ) 大うつ病性障害患者の脳ネットワーク活動と比較された、単発のパルス T E P によって生成された大うつ病性障害患者の脳ネットワーク活動の類似性スコアと、( b ) 患者の H D R S と間の関係を示すグラフである。

【図 14】図 14 A および図 14 B は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、( a ) 大

50

うつ病性障害患者の d T M S 治療の開始後、患者の H D R S における治療前基準線から各改善率までの時間と、( b ) 治療開始前に各 E E G 電極において記録された 1 3 秒間隔の E E G サンプルの各周波数成分のパワーとの間の関係を示すグラフである。

【図 1 5】図 1 5 A、図 1 5 B および図 1 5 C は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、コンピュータプロセッサによって実行されるステップを示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 4 1 】

実施形態の詳細な説明

ここで図 1 を参照すると、該図は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、経頭蓋磁気刺激 ( T M S ) デバイス 1 0 であって、T M S を被験体 1 2 に適用する前記経頭蓋磁気刺激  
デバイス 1 0 の概略図であり、前記適用は、被験体の電気生理信号 ( 例えば、被験体の脳  
波記録 ( E E G ) 信号 ) が電極 1 4 を用いて検出される間に行われる。典型的には、T M  
S デバイスと電極とは、1 つ以上のコンピュータプロセッサ 1 6 に作動可能に連結さ  
れる。さらに典型的には、ユーザーは、1 つ以上のユーザーインターフェースデバイスを  
介してコンピュータプロセッサにデータを入力し、かつ / または、コンピュータプ  
ロセッサからデータを受け取る。例えば、図 1 に示されているように、コンピュータ  
プロセッサは、モニター 1 8 のような出力デバイスを介してユーザーに対する出力を生  
成してもよい。

10

【 0 0 4 2 】

本発明のいくつかの応用例によれば、被験体に 1 つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルス ( 例  
えば、複数のパルスを含むパルスのつながり ) が適用される。例えば、被験体は、注意欠  
多動障害 ( A D H D ) に苦しむ被験体であってもよい。1 つ以上の経頭蓋磁気刺激のパル  
スのうちの 1 つが被験体に適用された所定の期間内に、被験体の電気生理信号 ( 典型的  
には、脳波記録 ( E E G ) 信号 ) が検出される。それに少なくとも部分的に応答して、所  
定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果が予測される。

20

【 0 0 4 3 】

経頭蓋磁気刺激 ( T M S ) パルスは、本技術分野で知られている任意のプロトコルにした  
がって適用されてもよく、該プロトコルは、反復 T M S、長期皮質性抑制 ( L I C I )、  
短期皮質性抑制 ( S I C I )、対側皮質性サイレントピリオド ( C S P )、2 連発 T M S  
および反復 2 連発 T M S として公知であるプロトコルの 1 つ以上を含むが、それらに限定  
されない。本技術分野で知られている任意の市販の T M S デバイスが利用されてもよい。

30

【 0 0 4 4 】

本発明のいくつかの応用例については、患者の E E G 信号が検出される。検出された E E  
G 信号内の所定の周波数帯のパワーが計算される。例えば、低いガンマ周波数帯 ( 例  
えば、約 3 0 H z ( 例えば、 $30\text{ Hz} \pm 5\text{ Hz}$  ) ~ 約 4 0 H z ( 例えば、 $40\text{ Hz} \pm 5\text{ Hz}$  )  
の帯 ) が計算されてもよい。いくつかの応用例については、低いガンマ周波数帯は、アル  
ファ周波数帯 ( 例えば、約 8 H z ( 例えば、 $8\text{ Hz} \pm 2\text{ Hz}$  ) ~ 約 1 5 H z ( 例えば、 $15\text{ Hz} \pm 3\text{ Hz}$  ) の帯 ) のような異なる周波数帯のパワーによって分割されることによ  
って標準化される。所定の周波数帯のパワーに少なくとも部分的に応答して、所定の治療  
法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果が予測される。

40

【 0 0 4 5 】

T M S のパルスは、E E G システムへと ( または、E E G 信号を受け取り、かつ、処理す  
るコンピュータプロセッサ ( 例えば、コンピュータプロセッサ 1 6 ) へと ) 伝  
えられ得る。いくつかのかかる応用例については、E E G 信号は、事象関連電位 ( E R P  
s ) または事象関連磁場 ( E R F s ) のような事象関連測定値を抽出するために分析され  
る。これら測定値は、脳における誘発応答を定め得、かつ、誘発応答は、活動に関連する  
特徴を識別し、かつ、脳ネットワーク活動パターンを構築するのに用いられ得る。いく  
つかの応用例については、E E G 信号におけるタイムスタンプが T M S パルスによって提供  
される刺激と同期されて、応答のタイムラインを確立し、かつ、このタイムラインに応  
答性よくデータの特徴を抽出する。典型的には、E E G 信号の収集が進行中であり、信号が

50

TMS 刺激の前、最中および／または後で継続的に収集されるようになっているが、必ずしもそうである必要はない。

【0046】

いくつかの応用例については、EEG 信号は獲得直後に分析され（「オンライン分析」）、かつ／または、それは記録および格納され、その後で分析される（「オフライン分析」）。

【0047】

ここで図2を参照すると、該図は、それぞれ（a）深部経頭蓋磁気刺激（dTMS）コイル、（b）8の字経頭蓋磁気刺激（TMS）コイルおよび（c）シャムTMSコイルを用いた右前頭前皮質の刺激に対するADHD患者の応答を示す棒グラフである。ADHD患者は、コナーズの成人ADHD評価尺度のような標準試験を用いて、ADHDに苦しんでいると識別された。

10

【0048】

図2の棒グラフの最も左の棒は、dTMSコイルを用いた15名のADHD患者のグループの治療の結果を示している。患者は、例えば、Zangenへの米国特許第7,407,478号明細書、Zangenへの米国特許第8,608,634号明細書および／またはZangenへの米国特許公開第2014/0235928号明細書（これら文献はすべて、参照によって本明細書に組み込まれる）に記載のdTMSを適用するように構成されたコイルを用いて刺激を与えられた。3週間にわたって、15日の治療セッションが各患者に適用され、治療は各週5日のセッションにわたって適用された。各患者に適用された1日の治療のそれぞれにおいて、右前頭前皮質に40の刺激のつながりが適用された。つながりのそれぞれは2秒の期間を有し、かつ、各つながりの間には20秒のつながりの間の間隔が存在した。刺激は、18Hzの周波数において適用された。

20

【0049】

図示されているように、平均して、dTMS刺激は、患者の偏差値（偏差値は、コナーズの成人ADHD評価尺度にしたがって測定された）に対して8の改善をもたらした。上記の結果は、0.05より小さいp値を有した。

【0050】

図2の棒グラフの中央の棒は、8の字刺激コイルを用いた11名のADHD患者のグループの治療の結果を示している。患者は、上記のプロトコルと概して同様である治療プロトコルを用いて治療された。図示されているように、8の字コイルを用いた刺激は、dTMSコイルを用いて刺激を与えられた患者について測定されたものよりも低い患者の偏差値に対する平均的な改善をもたらした。

30

【0051】

図2の棒グラフの最も右の棒は、シャムTMSコイルを用いた12名のADHD患者のグループの治療の結果を示している。患者は、上記のプロトコルと概して同様である治療プロトコルを用いて治療された。図示されているように、シャムコイルを用いた刺激は、dTMSコイルを用いて刺激を与えられた患者について測定されたものよりも低い患者の偏差値に対する平均的な改善をもたらした。

【0052】

40

図2に示されている結果は、dTMSを右前頭前皮質に適用することが、少なくとも何名かのADHD患者にとって適切な治療であるだろうことを示している。

【0053】

上記の治療とともに、EEG記録が、治療の初日および最終日の前、最中ならびに後で患者から取られた。さらに、EEG記録は、（a）ストップシグナル課題（SST）の最中、および、（b）8の字コイルを用いて右前頭前皮質に適用された単発のTMSパルスに続いて、取られた。

【0054】

ここで図3A～図3Cを参照すると、該図は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、ADHD患者の偏差値および健康な患者の偏差値ならびに各指標の間の相関関係を示すグラ

50

フである。

【0055】

基準線において（すなわち、反復TMSが適用される前）、ADHD患者の事象関連電位が、ストップシグナル課題の最中に記録された。対照として、健康な被験体の事象関連電位もまた、同様のストップシグナル課題の最中に記録された。成功したストップおよび失敗したストップの両方について、健康な被験体のものと比較したADHD患者の事象関連電位の成分の振幅の間に差が存在することが見出された。例えば、ストップシグナル課題の最中に記録されたN200およびP300成分の実質的にいっそう低い振幅が、健康な被験体と比較してADHD患者において明らかであった。

【0056】

ここで図3Aを参照すると、該図は、ADHD患者および健康な被験体の両方の偏差値と、患者／被験体によって実行された失敗したストップシグナル課題の最中に記録されたP300振幅との間の関係を示すグラフである。P300振幅は、前頭中央および頭頂電極を用いて記録された。図示されているように、偏差値とP300振幅の間には相関関係が存在し、相関係数は $-0.51$ である。

【0057】

上記に加えて、8の字コイルを用いてADHD患者および健康な被験体の右前頭前皮質にTMSの単発のパルスが適用され、その後で患者／被験体のEEG信号が記録された。ADHD患者のTMS誘発電位は、健康な被験体のものより低いことが見出された。

【0058】

ここで図3Bを参照すると、該図は、ADHD患者および健康な被験体の両方の偏差値と、TMS誘発電位（「TEP」）との関係を示すグラフである。図示されているように、偏差値とTMS誘発電位の間には相関関係が存在し、相関係数は $-0.39$ である。（図3Bでは、ADHD患者および健康な被験体の両方の偏差値とTMS誘発電位との相関関係が正であるように見えるが、これはなぜなら、TMS誘発電位が負であり、かつ、TMS誘発電位を測定するのに対数目盛が用いられたからであることが注目される。）

【0059】

ここで図3Cを参照すると、該図は、ADHD患者および健康な被験体の両方の偏差値と、予測されたADHD症状スコアとの間の相関関係を示すグラフであり、予測されたスコアは、多重回帰モデルにおける、（a）患者／被験体によって実行された失敗したストップシグナル課題の最中に記録されたP300振幅（図3Aに示されている）および（b）患者／被験体のTMS誘発電位（図3Bに示されている）に基づいている。図示されているように、偏差値とADHD指標の間には実質的な相関関係が存在し、相関係数は $0.61$ である。

【0060】

図3A～図3Cに示されている結果を考慮すると、本発明のいくつかの応用例については、ADHDに苦しんでいることが疑われる被験体にTMSが適用される。典型的には、TMSは、少なくとも患者の右前頭前皮質に適用される。TMS刺激の後に続く所定の時間の間隔において、患者のEEGが検出される。TMS誘発EEG信号の特性に少なくとも部分的に応答して、被験体がADHDに苦しんでいるか否かが判定され、かつ／または、被験体のADHDスコアが計算される。いくつかの応用例については、TMS誘発電位に加えて、被験体によって実行されるストップシグナル課題の最中に事象関連電位が測定される。（a）TMS誘発EEG信号の特性および（b）ストップシグナル課題の最中に測定された事象関連電位の成分に少なくとも部分的に応答して、被験体がADHDに苦しんでいるか否かが判定され、かつ／または、被験体のADHDスコアが計算される。

【0061】

ここで図4を参照すると、該図は、本発明のいくつかの応用例にしたがう被験体の治療内EEG記録を示している。記録は、ADHDを有する被験体由来であり、かつ、図2を参照して上記で説明された刺激プロトコルにしたがって被験体がdTMSを受け取っている間に記録された。上記のように、1日の治療のそれぞれにおいて、被験体の右前頭前皮質

10

20

30

40

50

に40の刺激のつながりが適用された。つながりのそれぞれは2秒の期間を有し、かつ、つながりのそれぞれの間に20秒のつながりの間の間隔が存在した。上記治療の最中、被験体からのEEG測定値が記録された。

【0062】

つながりの間の間隔からのEEG記録は、2秒のセグメントにわたってサンプリングされた。2秒のセグメントは、EEG信号に対するdTMS刺激の直接的アーチファクトの効果を減少させるために、先のTMSのつながりの終了から少なくとも1秒が経過した後でサンプリングされた。図4はかかるサンプリングの例を示しており、2秒のセグメントが、先のTMSのつながりの終了後約1秒でサンプリングされるものとして示されている。(図4に示されている2秒の間隔は先のdTMSのつながりの終了後1秒で開始するものとして示されているが、下記で説明されるEEGサンプルの特性もまた、つながりの間の間隔内ではあるが、先のdTMSのつながりの終了からいっそう多くの時間が経過した後でサンプリングされたサンプルによって示された。)

10

【0063】

図2を参照して上記されたように、15日間、ADHD患者にTMSが適用された(dTMSコイル、8の字コイルまたはシャムコイルを用いて)。患者の治療内EEG信号は、TMSが適用された日のうちの初日、8日目および15日目に記録された。図4に示されているように、治療中EEG信号の2秒間隔のセクションがサンプリングされ、かつ、サンプルがスペクトル的に分析され、サンプル内の各周波数成分のパワーが計算されるようになっていた。治療の終了時、TMS治療に対する患者の応答性を測定するために、患者の偏差値が測定された。治療に対する患者の応答性は、その後、最初の治療セッションにおいて記録された(すなわち、治療の初日に適用されたTMSの最中に記録された)2秒間隔のEEGサンプルの各周波数成分のパワーと比較された。

20

【0064】

ここで図5を参照すると、該図は、dTMSが適用されたADHD患者についての、(a)患者の偏差値に対する改善と、(b)最初の治療セッションにおいてFC4 EEG電極において記録された2秒間隔のEEGサンプルの各周波数成分のパワーとの間の相関関係の程度を示すグラフである。図示されているように、最初の治療セッションにおいて記録された2秒間隔のEEGサンプルの多くの周波数成分と患者の偏差値に対する改善との間には相関関係が存在する。EEG信号(そこからサンプルが採られ、かつ、スペクトル的に分析された)は3週間の治療の過程の最初のセッションにおいて記録されたが、図5に示されているグラフは、サンプルの特定の周波数成分と、3週間の治療の過程後に測定された治療に対する患者の応答性との間に相関関係が存在することを示していることが注目される。

30

【0065】

図5に示されているグラフは、被験体へのTMSの適用後、所定の期間内に記録された被験体の電気生理信号が、所定の治療法を用いて所定の神経精神疾患について被験体を治療することに対する被験体の応答性の指標として役立つであろうことを示している。したがって、本発明のいくつかの応用例については、コンピュータプロセッサ16(図1)は、経頭蓋磁気刺激デバイス10を駆動して、1つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルス(例えば、1つ以上の経頭蓋磁気刺激のつながり)を被験体に適用する。1つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルスのうちの1つを被験体に適用する所定の期間内で、コンピュータプロセッサは、電気生理信号検出電極14を用いて、被験体の電気生理信号を検出する。そのことに少なくとも部分的に応答して、コンピュータプロセッサは、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測する。いくつかの応用例については、コンピュータプロセッサは、予測された結果に応答して、出力デバイス(モニター18のような)上に出力を生成する。例えば、ADHDに苦しむ患者のEEG信号が、TMSもしくはdTMSのつながりの被験体への適用後、または、TMSもしくはdTMSのつながりの被験体への適用の最中に所定期間、記録されてもよい。そのことに応答して、TMSまたはdTMSを用いてADHDについて患者を治療することに対する患者の

40

50

応答性が予測される。

【 0 0 6 6 】

E E G スペクトル分析では、ほぼ  $8 \text{ Hz}$  (例えば、 $8 \text{ Hz} \pm 2 \text{ Hz}$ ) ~ ほぼ  $15 \text{ Hz}$  (例えば、 $15 \text{ Hz} \pm 3 \text{ Hz}$ ) の周波数範囲は、アルファ帯として記載され、ほぼ  $15 \text{ Hz}$  (例えば、 $15 \pm 3 \text{ Hz}$ ) ~ ほぼ  $30 \text{ Hz}$  (例えば、 $30 \text{ Hz} \pm 5 \text{ Hz}$ ) の範囲は、ベータ帯として記載され、かつ、ほぼ  $30 \text{ Hz}$  (例えば、 $30 \pm 5 \text{ Hz}$ ) ~ ほぼ  $100 \text{ Hz}$  (例えば、 $100 \text{ Hz} \pm 10 \text{ Hz}$ ) の周波数範囲は、ガンマ帯として記載される。これらカテゴリー分類は、図 5 に示されているグラフ上に示されている。本願の文脈内では、ほぼ  $30 \text{ Hz}$  (例えば、 $30 \pm 5 \text{ Hz}$ ) ~ ほぼ  $40 \text{ Hz}$  (例えば、 $40 \text{ Hz} \pm 5 \text{ Hz}$ ) の周波数範囲は、低いガンマ帯としてさらにカテゴリー分類される。

10

【 0 0 6 7 】

ここで図 6 A ~ 図 6 C を参照すると、該図は、A D H D 患者の偏差値に対する改善と、それぞれシャムコイル (図 6 A)、8 の字コイル (図 6 B) および d T M S コイル (図 6 C) を用いて治療された患者についての、上記のようにサンプリングされた、治療の初日に F C 4 E E G 電極において記録された治療内 E E G のアルファ周波数帯のパワーとの間の関係を示すグラフである。

【 0 0 6 8 】

ここで図 7 A ~ 図 7 C も参照すると、該図は、A D H D 患者の偏差値に対する改善と、それぞれシャムコイル (図 7 A)、8 の字コイル (図 7 B) および d T M S コイル (図 7 C) を用いて治療された患者についての、上記のようにサンプリングされた、治療の初日に F C 4 E E G 電極において記録された治療内 E E G のベータ周波数帯のパワーとの間の関係を示すグラフである。

20

【 0 0 6 9 】

追加的に図 8 A ~ 図 8 C を参照すると、該図は、A D H D 患者の偏差値に対する改善と、それぞれシャムコイル (図 8 A)、8 の字コイル (図 8 B) および d T M S コイル (図 8 C) を用いて治療された患者についての、上記のようにサンプリングされた、治療の初日に F C 4 E E G 電極において記録された治療内 E E G の低いガンマ周波数帯のパワーとの間の関係を示すグラフである。

【 0 0 7 0 】

さらに図 9 A ~ 図 9 C を参照すると、該図は、( a ) A D H D 患者の偏差値に対する改善と、( b ) それぞれシャムコイル (図 9 A)、8 の字コイル (図 9 B) および d T M S コイル (図 9 C) を用いて治療された患者についての、治療の初日に F C 4 E E G 電極において記録され、上記のようにサンプリングされ、かつ、デシベルスケールを用いてアルファ周波数帯のパワーによって標準化された治療内 E E G の低いガンマ周波数帯のパワーとの間の関係を示すグラフである。

30

【 0 0 7 1 】

患者が d T M S コイルを用いて治療される時 (図 6 C、図 7 C および図 8 C に示されているグラフに対応する)、各周波数帯において、治療の初日における周波数帯のパワーと、治療から生じる患者の偏差値に対する改善との間にある程度の相関関係が存在することが観察されるであろう。対照的に、患者がシャム T M S コイルまたは 8 の字 T M S コイルを用いて治療される時 (図 7 A ~ 図 7 B、図 7 A ~ 図 7 B および図 8 A ~ 図 8 B に示されているグラフに対応する)、各周波数帯において、治療の初日における周波数帯のパワーと、治療から生じる患者の偏差値に対する改善との間に実質的な相関関係は存在しない。

40

【 0 0 7 2 】

さらに、図 9 C を図 6 C、図 7 C および図 8 C と比較することによって、d T M S コイルを用いて刺激を与えられる場合、( a ) 低いアルファ帯のパワーによって標準化された低いガンマ帯のパワーによって示された偏差値に対する改善の相関関係は、( b ) アルファ帯 (図 6 C)、ベータ帯 (図 7 C) および低いガンマ帯 (図 8 C) のものと比べて比較的強いことが観察されるであろう。

【 0 0 7 3 】

50

上記の実験の最中、シャムコイルの効果を控除することによって標準化される時、概して、d T M Sコイルを用いた刺激が、刺激の後に続くE E G記録が、前頭前皮質領域においてアルファパワーに対して高い割合の低いガンマパワー（例えば、4 d Bまで）を有することを引き起こすことが観察された。8の字コイルを用いた刺激もまた、脳の特定の領域においてアルファパワーに対して高い割合の低いガンマパワーが存在することを引き起こしたが、効果は、d T M Sを用いて刺激を与えられた患者によって示されたものより低かった。

#### 【0074】

上記の実験結果に基づき、本発明のいくつかの応用例については、コンピュータプロセッサ16は、E E G電極を用いて被験体のE E G信号を検出する。コンピュータプロセッサは、検出されたE E G信号内の所定の周波数帯のパワーを計算する。所定の周波数帯のパワーに少なくとも部分的に応答して、コンピュータプロセッサは、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測する。いくつかの応用例については、コンピュータプロセッサは、予測された結果に応答して、出力デバイス（モニター18のような）上に出力を生成する。例えば、A D H Dに苦しむ患者のE E G信号が記録されてもよい（例えば、d T M Sを被験体に適用した後で）。所定の周波数帯（例えば、アルファ帯または低いガンマ帯）のパワーが計算され、かつ、それに応答して、d T M Sを用いてA D H Dについて患者を治療することに対する患者の応答性が予測される。いくつかの応用例では、数学的演算を用いて、2つ以上の周波数帯のパワーが組み合わせられ、かつ/または、操作される。いくつかの応用例については、所定の周波数帯のパワーが、所定の周波数帯のパワーを異なる周波数帯のものによって分割することによって標準化される。例えば、低いガンマ周波数帯が、アルファ周波数帯のような異なる周波数帯のパワーによって分割されることによって標準化されてもよい。代替的または追加的には、異なる数学的演算を用いて、2つ以上の周波数帯のパワーが組み合わせられ、かつ/または、操作されてもよい。

#### 【0075】

図6A～図6C、図7A～図7C、図8A～図8Cおよび図9A～図9Cを参照して記載された結果は、d T M Sを用いた治療に対するA D H D患者の応答性が、治療の初日におけるE E G記録のF C 4電極からの記録に基づいて予測されるであろうことを示すことが注目される。しかしながら、上記実験の過程の最中、F C 4電極位置以外のE E G電極の位置においても、治療に対する患者の応答性と、治療の初日におけるE E G信号の周波数帯のパワーとの間に相関関係があるように見えることが観察された。さらに、この効果は、d T M Sコイルを用いるだけでなく8の字コイルを用いた治療の最中に観察された。したがって、本発明の範囲は、必要な変更を加えて、任意の位置にて、任意のタイプの経頭蓋磁気刺激パラメーターと、E E G感知を含む任意のタイプの電気生理感知とを用いて、本明細書に記載の装置および技術を用いることを含む。

#### 【0076】

本発明のいくつかの応用例については、コンピュータプロセッサ16は、電極14を用いて被験体の電気生理信号（典型的には、脳波記録（R R G）信号）を検出する。いくつかの応用例については、E E G信号において活動に関連する特徴が識別され、かつ、これら特徴に基づいて、脳ネットワーク活動（B N A）パターンが構築される。脳活動ネットワークに少なくとも部分的に応答して、コンピュータプロセッサは、所定の治療法を用いた神経精神疾患についての被験体の治療の結果を予測する。いくつかの応用例については、コンピュータプロセッサは、予測された結果に応答して出力デバイス（ディスプレイのような）上に出力を生成する。

#### 【0077】

図10Aを参照して、脳ネットワーク活動パターンの概念が、いっそう良好に理解され得、該図は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、T M S誘発E E G信号から抽出されてもよい脳ネットワーク活動パターン20の代表例である。脳ネットワーク活動パターン20は複数のノード22を有し、各ノードは活動に関連する特徴を表す。例えば、あるノード

10

20

30

40

50

ドが、特定の位置における、かつ、特定の時間ウィンドウまたはレイテンシーの範囲内の、必要に応じて特定の範囲の振幅を有する特定の周波数帯（必要に応じて、2つ以上の特定の周波数帯）を表し得る。

【0078】

ノード22のうちのいくつかが縁部24によって接続され、各縁部は、各縁部の端部におけるノードの間の因果関係を表す。したがって、脳ネットワーク活動パターンは、ノードと縁部とを有するグラフとして表される。本発明のいくつかの応用例では、脳ネットワーク活動パターンは、複数の別個のノードを有し、データの特徴に関する情報はノードによってのみ表され、かつ、特徴の間の関係に関する情報は、縁部によってのみ表される。

【0079】

図10Aは、頭皮のテンプレート26内の脳ネットワーク活動パターン20を示し、ノードと脳葉（前頭葉28、中心葉30、頭頂葉32、後頭葉34および側頭葉36）との間の位置の関係を示している。脳ネットワーク活動パターンにおけるノードは、それらの種々の特性によってラベル付けされ得る。所望されれば、色符号化または形状符号化による視覚化技術もまた採用され得る。例えば、特定の周波数帯に対応するノードが1つの色または形状を用いて表示され得、かつ、別の周波数帯に対応するノードが別の色または形状を用いて表示され得る。例えば、赤いノードがデルタ波に対応するように用いられてもよく、かつ、緑のノードがシータ波に対応するように用いられてもよい。図10Aに示されているように、「赤い」ノードが実線の黒い円で示されており、かつ、「緑の」ノードが外円によって取り囲まれた実線の黒い円で示されている（そのうち、図10には3つが存在する）。

【0080】

脳ネットワーク活動パターン20は、単一の被験体または被験体のグループもしくは下位グループの脳活動を記載し得る。単一の被験体の脳活動を記載した脳ネットワーク活動パターンは、本明細書では被験体特有の脳ネットワーク活動パターンと呼ばれ、かつ、被験体のグループまたは下位グループの脳活動を記載した脳ネットワーク活動パターンは、本明細書ではグループの脳ネットワーク活動パターンと呼ばれる。

【0081】

脳ネットワーク活動パターン20が被験体特有の脳ネットワーク活動パターンである時、所定の被験体のデータから抽出されたベクトルのみが、かかる被験体についての脳ネットワーク活動パターンを構築するのに用いられる。したがって、各ノードは多次元空間における点に対応し、したがって、脳における活動事象を表す。脳ネットワーク活動パターン20がグループの脳ネットワーク活動パターンである時、いくつかのノードは多次元空間における点のクラスターに対応し得、したがって、パターンは被験体のグループまたは下位グループにおいて一般的である活動事象を表す。グループの脳ネットワーク活動パターンの統計学的性質に起因して、グループの脳ネットワーク活動パターンにおけるノードの数（本明細書では「オーダー」と呼ばれる）および/または縁部の数（本明細書では「サイズ」と呼ばれる）は、典型的には、被験体特有の脳ネットワーク活動パターンのオーダーおよび/またはサイズより大きい、必ずしもそうである必要はない。

【0082】

グループの脳ネットワーク活動パターンを構築するための例として、図10Bに示されている簡略化されたシナリオが考慮され、「セグメント」が被験体のグループまたは下位グループにおける異なる被験体に対応する。グループのEEG信号は、この例では、位置Aおよび位置Bと関連付けられた2つの単一事象を含む。これら事象はそれぞれ、多次元空間においてクラスターを形成する。本発明のいくつかの応用例では、各クラスター（本明細書では、クラスターAおよびクラスターBと呼ばれる）は、グループの脳ネットワーク活動パターンにおけるノードによって表される。2つのクラスターAおよびクラスターBは、活動に関連する特徴として識別される。なぜなら、これらクラスター内にかかる関係についての基準に合格するいくつかの個別の点が存在するからである（以下でより詳細に説明されるように、この例では、被験体番号4および被験体番号5の対）。したがって

10

20

30

40

50



、本発明のいくつかの応用例については、クラスター A およびクラスター B に対応するノードは、縁部によって接続される。図 10C には、結果として生じるグループの脳ネットワーク活動パターンの簡略化された図が示されている。

【0083】

被験体特有の脳ネットワーク活動パターンが、典型的には、被験体から収集された EEG 信号の特徴および被験体から収集された EEG 信号の特徴の間の関係を、参照データ（いくつかの応用例については、グループの EEG 信号に対応する）の特徴および参照データの特徴の間の関係と比較することによって構築される。かかる応用例については、被験体の信号と関連付けられた点および被験体の信号と関連付けられた点の間の関係が、グループのデータと関連付けられたクラスターおよびグループのデータと関連付けられたクラスターの間の関係と比較される。例えば、図 10B に示されている簡略化されたシナリオ（「セグメント」が被験体のグループまたは下位グループにおける異なる被験体に対応する）を考慮されたい。クラスター A は被験体番号 3 からの貢献を含まず、かつ、クラスター B は被験体番号 6 からの貢献を含まない。なぜなら、これら被験体について、各点が時間ウィンドウ基準に合格していないからである。したがって、いくつかの応用例については、被験体特有の脳ネットワーク活動パターンが被験体番号 3 について構築される時、それは位置 A に対応するノードを含まず、かつ、被験体特有の脳ネットワーク活動パターンが被験体番号 6 について構築される時、それは位置 B に対応するノードを含まない。他方、位置 A および位置 B の両方が、被験体番号 1、被験体番号 2、被験体番号 4 および被験体番号 5 のうちのいずれかについて構築された被験体特有の脳ネットワーク活動パターンにおけるノードとして表される。各点が活動に関連する特徴の対として受け入れられたかかる被験体については（例えば、この例では、被験体番号 4 および被験体番号 5 に対応する、互いからの所定の時間間隔内で起こる事象に起因して）、対応するノードは縁部によって接続される。図 10D には、かかる場合についての被験体特有の脳ネットワーク活動パターンの簡略化された図が示されている。

【0084】

ノードが 2 つのみであるこの簡略化された例について、図 10D の被験体特有の脳ネットワーク活動パターンは、図 10C のグループの脳ネットワーク活動パターンに類似することに注目されたい。ノードのいっそう大きい数については、グループの脳ネットワーク活動パターンのオーダーおよび/またはサイズは、言及されたように、典型的には、被験体特有の脳ネットワーク活動パターンのオーダーおよび/またはサイズより大きい。被験体特有の脳ネットワーク活動パターンとグループの脳ネットワーク活動パターンとの間のさらなる相違点が、下記でさらに詳述されるように、縁部によって表された活動に関連する特徴の間の関係の程度によって示され得る。

【0085】

点が活動に関連する特徴の対として見られることが拒絶された被験体（この例では、被験体番号 1 および被験体番号 2）については、対応するノードは、縁部によって接続されていない。図 10E には、かかる場合についての被験体特有の脳ネットワーク活動パターンの簡略化された図が示されている。

【0086】

しかしながら、被験体特有の脳ネットワーク活動パターンを構築するための上記技術は、特定の被験体の信号と被験体のグループのデータとの間の関係の点から記載されているが、いくつかの応用例については、被験体特有の脳ネットワーク活動パターンが単一の被験体から取得された EEG 信号からのみ構築され得るので、このことは必ずしも必要ではないことが理解されるべきである。かかる応用例については、波形特性のベクトルが、時間的に離れた TMS 刺激について別々に抽出されて、点のクラスターを定め、クラスター内の各点は、上記でさらに詳述されたように、異なる時間に適用された刺激に対する応答に対応する。かかる応用例における被験体特有の脳ネットワーク活動パターンを構築するための手順は、典型的には、上記のグループの脳ネットワーク活動パターンを構築するための手順に概して類似する。しかしながら、すべての信号が単一の被験体から収集される

10

20

30

40

50

ので、脳ネットワーク活動パターンは被験体特有である。

【 0 0 8 7 】

したがって、いくつかの応用例によれば、2つのタイプのうちの1つである被験体特有の脳ネットワーク活動パターンが生成される：特定の被験体についてのグループの脳ネットワーク活動パターンの表明である、被験体のグループまたは下位グループに対する特定の被験体の関連付けを記載した第1タイプと、特定の被験体のデータを、被験体を被験体のグループまたは下位グループに関連付けることなく記載した第2タイプ。前者のタイプの脳ネットワーク活動パターンは、本明細書では関連付けられた被験体特有の脳ネットワーク活動パターンと呼ばれ、かつ、後者のタイプの脳ネットワーク活動パターンは、本明細書では関連付けられていない被験体特有の脳ネットワーク活動パターンと呼ばれる。

10

【 0 0 8 8 】

関連付けられていない被験体特有の脳ネットワーク活動パターンについては、典型的には、誘発応答のセットに対して分析が実行される。典型的には、データはその後で平均化され、かつ、データの単一のベクトルが生成される。他方、グループの脳ネットワーク活動パターンについては、グループの各被験体のデータは、典型的には平均化され、その後でデータのベクトルへと変えられる。

【 0 0 8 9 】

関連付けられていない被験体特有の脳ネットワーク活動パターンが、典型的には、特定の被験体について固有である（被験体特有の脳ネットワーク活動パターンが構築される時に）一方で、被験体が異なるグループに対して異なる関連付けを有していてもよいので、同一の被験体が1つより多い関連付けられた被験体特有の脳ネットワーク活動パターンによって特徴付けられてもよいことが注目される。例えば、健康な被験体のグループと、全員が同一の脳障害に苦しむ健康でない被験体のグループとを考慮されたい。さらに、それらグループの1つに属していてもよく、属していなくてもよい被験体Yを考慮されたい。本発明の各応用例にしたがい、被験体Yについてのいくつかの被験体特有の脳ネットワーク活動パターンのうちの1つ以上が生成されてもよい。

20

【 0 0 9 0 】

第1の脳ネットワーク活動パターンが、関連付けられていない被験体特有の脳ネットワーク活動パターン（言及されたように、概して、この被験体について固有である）である。なぜなら、それは、被験体Yからのみのデータから構築されるからである。第2の脳ネットワーク活動パターンが、被験体Yのデータと健康なグループのデータとの間の関係という点で構築された、関連付けられた被験体特有の脳ネットワーク活動パターンである。第3の脳ネットワーク活動パターンが、被験体Yのデータと健康でないグループのデータとの間の関係という点で構築された、関連付けられた被験体特有の脳ネットワーク活動パターンである。これら脳ネットワーク活動パターンはそれぞれ、被験体Yの症状を評価するのに有用である。第1の脳ネットワーク活動パターンは、例えば、経時的に被験体の脳機能における変化をモニタリングする（例えば、脳の可塑性などをモニタリングする）のに有用であり得る。なぜなら、それは、脳ネットワーク活動パターンと、先行して構築された、関連付けられていない被験体特有の脳ネットワーク活動パターンとの比較を可能にするからである。第2および第3の脳ネットワーク活動パターンは、被験体Yと各グループとの間の関連付けのレベルを判定し、そのことによって被験体についての脳障害の可能性を判定するのに有用であり得る。

30

40

【 0 0 9 1 】

いくつかのさらなる応用例については、被験体特有の脳ネットワーク活動パターンを構築するのに用いられる参照データは、同一の被験体から先行して獲得された履歴データに対応する。かかる応用例は、脳ネットワーク活動パターンが被験体のグループと関連付けられるのではなく同一の被験体の履歴と関連付けられることを除いて、関連付けられた被験体特有の脳ネットワーク活動パターンの生成に関して上記された応用例に概して類似する方式で実行される。

【 0 0 9 2 】

50

いくつかの応用例については、いくぶん後の時点で同一の被験体から獲得されるデータに対応する参照データが用いられる。かかる応用例は、早い時点で獲得されるデータが後の時点で獲得されるデータへと進展するか否かを調査することを可能にする。具体的かつ非限定的な例が、同一の被験体についてのいくつかの治療セッション（例えば、 $N$ 回のセッション）の場合である。最初のいくつかの治療セッション（例えば、セッション $1 \sim$ セッション $k$   $1 < N$ ）において獲得されるデータが、中間セッション（例えば、セッション $k$   $2 > k$   $1 < k$   $3 > k$   $2$ ）に対応する第1の関連付けられた被験体特有の脳ネットワーク活動パターンを構築するための参照データとして用いられ得、かつ、最後のいくつかの治療セッション（例えば、セッション $k$   $4 \sim$ セッション $N$ ）において獲得されるデータが、上記中間セッションに対応する第2の関連付けられた被験体特有の脳ネットワーク活動パターンを構築するための参照データとして用いられ得る（ここで、 $1 < k$   $1 < k$   $2 < k$   $3 < k$   $4$ ）。同一の被験体についての2つのかかる関連付けられた被験体特有の脳ネットワーク活動パターンが、治療の前期から治療の後期へのデータ進展を判定するのに用いられ得る。

10

#### 【0093】

いくつかの応用例については、複数セッションの治療期間にわたって被験体のグループのそれぞれにTMSパルスが適用される。いくつかのかかる応用例については、最初のセッション（例えば、各セッションが異なる日に起きる時は初日）においてグループの被験体から取得されるEEG信号から、参照となるグループの脳ネットワーク活動パターンが構築され、かつ、典型的には、単発のパルスTEPに基づいている。本願の発明者らは、最初のセッションの最中の単発のパルスTEPが脳に対する限界効果を有し、かかるパルス後に取得されるEEG信号が、治療されていない被験体に対応するものとして考慮され得るようになっていいることを見出した。参照となるグループの脳ネットワーク活動パターンは、グループにおける被験体のうちの1名以上についての、グループに対する特定の被験体の関連付けまたは関連付けの欠如を記載した、関連付けられた被験体特有の脳ネットワーク活動パターンを構築するための基準として用いられ得る。かかる関連付けられた被験体特有の脳ネットワーク活動パターンは、1つ以上の後に続くセッションにおいても特定の被験体について構築され得、そのことによって、最初のセッションの最中の単発のパルスTEPの効果に対する治療の効果を示す。

20

#### 【0094】

典型的には、脳ネットワーク活動パターンにおけるノードの各対に（または、同等に、脳ネットワーク活動パターンにおける各縁部に）連結重みが割り当てられ、そのことによって、重み付きの脳ネットワーク活動パターンが提供される。連結重みは、2つのノードを接続する縁部の厚さによって、図10A、図10Cおよび図10Dに表されている。例えば、いっそう厚い縁部がいっそう高い重みに対応し得、かつ、いっそう薄い縁部がいっそう低い重みに対応し得る。

30

#### 【0095】

いくつかの応用例については、連結重みは、次のクラスター特性のうちの少なくとも1つに基づいて計算される重み指数を含んでおり、該クラスター特性は、(i) 対応するクラスターの対に参加している被験体の数（被験体のいっそう大きい数について、いっそう大きい重みが割り当てられる）；(ii) 対の各クラスターにおける被験体の数の間の差（対の「区別レベル」と呼ばれる）（いっそう低い区別レベルについて、いっそう大きい重みが割り当てられる）；(iii) 対応するクラスターのそれぞれと関連付けられた時間ウィンドウの幅（例えば、図10Bにおける  $t_A$  および  $t_B$  を参照）（いっそう幅の狭いウィンドウについて、いっそう大きい重みが割り当てられる）；(iv) 2つのクラスターの間のレイテンシーの差（例えば、図10Aにおける  $t_{AB}$  を参照）（いっそう幅の狭いウィンドウについて、いっそう大きい重みが割り当てられる）；(v) 対応するクラスターと関連付けられた信号の振幅；(vi) 対応するクラスターと関連付けられた信号の周波数；および(vii) クラスターを定める空間ウィンドウの幅（座標系が連続的である応用例について）である。特性(i)および特性(ii)を除くクラスター特

40

50

性のいずれかについて、平均値、中央値、上限値、下限値およびクラスター全体にわたる分散を含むがそれらに限定されない、1つ以上の特性の統計学的観測量が典型的には用いられる。

【0096】

グループの脳ネットワーク活動パターンまたは関連付けられていない被験体特有の脳ネットワーク活動パターンについては、連結重みは、典型的には、クラスター特性に基づいて計算される重み指数に等しい。

【0097】

関連付けられた被験体特有の脳ネットワーク活動パターンについては、ノードの対の連結重みは、好ましくは、重み指数 ( $W I$  で示されている) ならびに1つ以上の被験体特有および対特有の量 ( $S I$  で示されている) に基づいて割り当てられる。かかる量の代表的な例が、以下で提供される。

【0098】

本発明のいくつかの実施形態では、関連付けられた被験体特有の脳ネットワーク活動パターンのノードの対が、 $W I$  を  $S I$  と組み合わせることによって計算される連結重みを割り当てられる。例えば、関連付けられた被験体特有の脳ネットワーク活動パターンにおける対の連結重みは、 $W I \cdot S I$  によって与えられ得る。いくつかの応用例については、ノードの所定の対について複数の量 (例えば、 $N$  個の量) が計算される時、対は、1つより多い連結重みを割り当てられ得る (例えば、 $W I \cdot S I_1$ 、 $W I \cdot S I_2$ 、 $\dots$ 、 $W I \cdot S I_N$  であり、ここで、 $S I_1$ 、 $S I_2$ 、 $\dots$ 、 $S I_N$  は  $N$  回計算された量である)。代替的または追加的には、所定の対のすべての連結重みが、例えば、平均化すること、掛けることなどによって組み合わせられる。

【0099】

量  $S I$  は、例えば、被験体特有の対と対応するクラスターとの間の関係の特徴付ける統計学的スコアであり得る。統計学的スコアは任意のタイプであり得、平均からの偏差、絶対偏差、標準スコアなどを含むが、それらに限定されない。統計学的スコアが計算される関係は、レイテンシー、レイテンシーの差、振幅、周波数などを含むがそれらに限定されない、重み指数を計算するのに用いられる1つ以上の特性に関し得る。

【0100】

レイテンシーまたはレイテンシーの差に関する統計学的スコアは、本明細書では同期スコアと呼ばれ、かつ、 $S I_s$  で示される。したがって、( $i$ ) 対応するクラスターのグループ平均レイテンシーに対する、被験体について取得された点のレイテンシー (例えば、上記の例では  $t(i)_A$  および  $t(i)_B$ )、および/または、( $i, i$ ) 2つの対応するクラスターの間のグループ平均レイテンシーに対する、被験体について取得された2つの点の間のレイテンシーの差 (例えば、 $t(i)_A - t(i)_B$ ) についての統計学的スコアを計算することによって、本発明のいくつかの応用例にしたがう同期スコアが取得される。

【0101】

振幅に関する統計学的スコアは、本明細書では振幅スコアと呼ばれ、かつ、 $S I_a$  で示される。したがって、対応するクラスターのグループ平均振幅に対する、被験体について取得された振幅についての統計学的スコアを計算することによって、本発明のいくつかの応用例にしたがう振幅スコアが取得される。

【0102】

周波数に関する統計学的スコアは、本明細書では周波数スコアと呼ばれ、かつ、 $S I_f$  で示される。したがって、対応するクラスターのグループ平均周波数に対する、被験体について取得された周波数についての統計学的スコアを計算することによって、本発明のいくつかの応用例にしたがう周波数スコアが取得される。

【0103】

位置に関する統計学的スコアは、本明細書では位置スコアと呼ばれ、かつ、 $S I_l$  で示される。かかるスコアを用いることは、典型的には、上記で詳述されたような連続的な座標系が採用される応用例のために有用である。したがって、対応するクラスターのグループ

10

20

30

40

50

平均位置に対する、被験体について取得された位置についての統計学的スコアを計算することによって、本発明のいくつかの応用例にしたがう位置スコアが取得される。

【 0 1 0 4 】

その他の特性に関する統計学的スコアの計算は、本発明の範囲から排除されない。

【 0 1 0 5 】

以下は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、量  $SI$  を計算するための技術の説明である。

【 0 1 0 6 】

$SI$  が同期スコア ( $SI_s$ ) である時、計算は、典型的には、そのようなものが存在すれば電極対によって設定された時空的制約と一致する別個の時点 ( $Time_{subj}$ ) に基づく。これら応用例では、これら点の時間は、各領域について、グループパターンに参加している別個の点の時間 ( $Time_{pat}$ ) の平均および標準偏差と比較されて、領域的同期スコア  $SI_{sr}$  が提供される。同期スコア  $SI_s$  は、その時、例えば対における2つの領域の領域的同期スコアを平均化することによって計算され得る。正式には、この手順は、次のように書き表せられ得る：

【 0 1 0 7 】

【数 1】

$$SI_{sr} = 0.5 + \frac{std(Time_{pat})}{2 * (abs(\overline{Time_{pat}} - Time_{subj}) + std(Time_{pat}))}; SI_s = \frac{1}{r} \sum SI_{sr} \quad 20$$

【 0 1 0 8 】

振幅スコア  $SI_a$  は、典型的には、同様の方式で計算される。まず、個別の被験体の別個の点の振幅 ( $Amp_{subj}$ ) が、各領域について、グループパターンに参加している別個の点の振幅 ( $Amp_{pat}$ ) の平均および標準偏差と比較されて、領域的振幅スコア  $SI_{ar}$  が提供される。振幅スコアは、その時、例えば、対における2つの領域の領域的振幅スコアを平均化することによって計算され得る：

【 0 1 0 9 】

【数 2】

$$SI_{ar} = 0.5 + \frac{std(Amp_{pat})}{2 * (abs(\overline{Amp_{pat}} - Amp_{subj}) + std(Amp_{pat}))}; SI_a = \frac{1}{r} \sum SI_{ar} \quad 30$$

【 0 1 1 0 】

1つ以上の脳ネットワーク活動パターン類似性  $S$  が、その時、次のように、脳ネットワーク活動パターンのノード全体にわたる重み付きの平均として計算され得る：

【 0 1 1 1 】

【数 3】

10

20

30

40

50

$$S_s = \frac{\sum_i (W_i * SI_{s_i})}{\sum_i W_i}$$

10

$$S_a = \frac{\sum_i (W_i * SI_{a_i})}{\sum_i W_i}$$

20

$$S_f = \frac{\sum_i (W_i * SI_{f_i})}{\sum_i W_i}$$

30

$$S_l = \frac{\sum_i (W_i * SI_{l_i})}{\sum_i W_i}$$

【 0 1 1 2 】

正式には、追加の類似性  $S_c$  が、次のように計算され得る：

【 0 1 1 3 】

【 数 4 】

$$I_c = \frac{\sum_i (W_i * SI_{c_i})}{\sum_i W_i}$$

40

【 0 1 1 4 】

式中、 $SI_{c_i}$  は 2 値の量であり、被験体のデータ中に対  $i$  が存在すれば 1 に等しく、そうでなければ 0 に等しい。

50

## 【0115】

本発明のいくつかの応用例では、量S Iは、記録された活動の間の相関値を含む。いくつかの応用例については、相関値は、対と関連付けられた2つの位置において特定の被験体について記録された活動の間の相関関係を説明し、かつ、いくつかの応用例については、相関値は、対と関連付けられた位置のいずれかにおいて特定の被験体について記録された活動と、同一の位置において記録されたグループ活動との間の相関関係を説明する。いくつかの応用例については、相関値は、活動の間の因果関係を説明する。

## 【0116】

いくつかの応用例については、本技術分野で知られている因果関係のような相関値を計算するための手順が用いられる。いくつかの応用例については、グレンジャー理論が採用される（例えば、Granger C W J, 1969, "Investigating Causal Relations By Econometric Models And Cross-Spectral Methods," *Econometrica*, 37(3): 242（参照によって本明細書に組み込まれる）に記載のもののような）。かかる応用例に適したその他の技術が、Durka et al., 2001, "Time-frequency microstructure of event-related electroencephalogram desynchronisation and synchronisation," *Medical & Biological Engineering & Computing*, 39: 315; Smith Bassett et al., 2006, "Small-World Brain Networks" *Neuroscientist*, 12: 512; He et al., 2007, "Small-World Anatomical Networks in the Human Brain Revealed by Cortical Thickness from MRI," *Cerebral Cortex* 17: 2407; および De Vico Fallani et al., "Extracting Information from Cortical Connectivity Patterns Estimated from High Resolution EEG Recordings: A Theoretical Graph Approach," *Brain Topogr* 19: 125 に記載されており；それらすべての文献の内容は参照によって本明細書に組み込まれる。

## 【0117】

各応用例によれば、脳ネットワーク活動パターン全体にわたって割り当てられた連結重みは、連続変数（例えば、連続範囲を有する関数を用いて）として、または、離散変数（例えば、離散的な範囲を有する関数を用いて、もしくは、早見表を用いて）として計算される。典型的には、連結重みは、2つより多い考え得る値を有し得る。したがって、本発明のいくつかの応用例によれば、重み付きの脳ネットワーク活動パターンは、少なくとも3つ、または少なくとも4つ、または少なくとも5つ、または少なくとも6つの縁部を有し、各縁部は、異なる連結重みが割り当てられる。

## 【0118】

典型的には、一旦脳ネットワーク活動パターンが構築されると、それはモニター18のような表示デバイスまたはプリンター（図示せず）に送信される。代替的または追加的には、脳ネットワーク活動パターンは、コンピューターで読み取り可能な媒体へと送信される。

## 【0119】

いくつかの応用例については、特定の被験体の被験体特有の脳ネットワーク活動パターンが、先行して構築された脳ネットワーク活動パターン（例えば、単発のパルスTMS誘発電位（TEP）に基づいて最初のセッションにおいてグループの被験体から取得されたEEG信号から構築された参照となるグループの脳ネットワーク活動パターン）と比較される。必要に応じて、被験体特有の脳ネットワーク活動パターンにスコアが割り当てられる。かかるスコアは、例えば、脳ネットワーク活動パターン類似性スコアSであり得る。

被験体特有の脳ネットワーク活動パターンが参照となるグループの脳ネットワーク活動パターンに基づいて構築される時（すなわち、被験体特有の脳ネットワーク活動パターンが、特定の被験体についての、参照となるグループの脳ネットワーク活動パターンの表明である時）、2つの脳ネットワーク活動パターンの中の脳ネットワーク活動パターン類似性スコアSは、典型的には、被験体特有の脳ネットワーク活動パターンの連結重みの値に基づいて計算される。例えば、脳ネットワーク活動パターン類似性は、被験体特有の脳ネットワーク活動パターン全体にわたって連結重みを平均化することによって取得されてもよい。

#### 【0120】

被験体特有の脳ネットワーク活動パターンにおけるノードの各対について1つより多いタイプの連結重みが割り当てられる時、平均化は、典型的には、各タイプの連結重みについて別々に脳ネットワーク活動パターン全体にわたって実行される。典型的には、平均値のうちの1つ以上が組み合されて（例えば、足されて、掛けられて、平均化されて、など）、組み合された脳ネットワーク活動パターン類似性が提供される。代替的には、平均値の代表（例えば、最も大きいもの）が、脳ネットワーク活動パターン類似性として定められる。

10

#### 【0121】

いくつかの応用例については、脳ネットワーク活動パターン類似性は、グループに対する被験体の会員レベルを定量的に説明するスコアとして用いられる。かかるスコアは、脳ネットワーク活動スコアと呼ばれる。単発のパルスT E Pに基づいて最初のセッションにおいて取得されたE E G信号から構築されたグループの脳ネットワーク活動パターンの上記の例では、それは、概して治療されていない被験体のグループとして考慮されるグループに対する被験体の会員レベル（または会員の地位の欠如）を説明する。かかる応用例は、典型的には、被験体についてのセッション全体にわたるT M Sの進展した効果を判定するのに有用である。

20

#### 【0122】

いくつかの応用例については、脳ネットワーク活動スコアは、連続変数または離散変数として表現される。典型的には、類似性は、2値ではない数字である。換言すれば、2つの脳ネットワーク活動パターンが類似であるか非類似であるかを判定するのではなく、典型的には、2つの脳ネットワーク活動パターンが類似であるか非類似であるかの程度が計算される。例えば、類似性は、百分率、0と1との間の整数ではない数字（例えば、0が完全な非類似性に対応し、1が脳ネットワーク活動パターンとそれ自体のとの間の比較に対応する）などとして表現され得る。

30

#### 【0123】

したがって、本発明のいくつかの応用例については、少なくとも1つの脳ネットワーク活動パターン類似性が計算され、該類似性は、脳ネットワーク活動パターンと先行して注記された脳ネットワーク活動パターンとの間の類似性を説明する。

#### 【実施例】

#### 【0124】

ここで、次の実施例を参照すると、該実施例は、上記の説明とともに、本発明のいくつかの応用例を非限定的な様式で示している。

40

#### 【0125】

本発明のいくつかの応用例にしたがって実行された実験では、4週間にわたって20回の刺激セッションにおいて、d T M S治療が施された。刺激は、10 H zにて左前頭前皮質全体にわたって実行され、かつ、1 H zにて右前頭前皮質全体にわたって実行された。10 H zの刺激は、20パルスの2秒のつながり（つながりの間の間隔は15秒）を用いて送達され、その最中に1 H zの刺激が適用された。E E Gは、治療の開始前、その後5セッション毎（すなわち、セッション1、セッション6およびセッション11）、その後最後のセッションの後の週の日のうちの1日に記録された。各d T M S治療は、デュアルチャンネルd T M S治療の25 . 5分の刺激を含んでいた。

50



## 【 0 1 2 6 】

この実施例に記載された結果は、30名の健康な被験体および24名のうつ病性障害患者から取得された。

## 【 0 1 2 7 】

ここで図11Aを参照すると、該図は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、dTMSが適用されたうつ病性障害患者についての、(a) TMS治療の4週間後の患者のハミルトンうつ病評価尺度(「HDRS」)に対する改善と、(b)治療の初日において治療の開始前に記録された対における単発のパルスと第2のパルスとの間の差に対応する長期皮質性抑制TMS誘発電位(LICI-TEP)偏向値との間の相関関係の程度を示すグラフである。図11Aのx軸上にプロットされた偏向値は、最初のセッションにおいて治療の開始前に、電極F3におけるTMSパルス後60~140記録された対における単発のパルスTEPと第2のパルスのTEPの間の差分波形(DIFF)の陰性偏向値である。図11Aに示されているデータについては、21項目の質問票(HDRS-21)が用いられた。相関係数は0.473であり、対応する確率は0.03である。

10

## 【 0 1 2 8 】

図11Aにおける相関関係によれば、dTMS治療の開始前に記録されたいっそう小さい差分波形を有するうつ病性障害患者は、dTMS治療に応答するいっそう良好な可能性を有する。類似の関係が、陽性偏向値についても取得され得る。

## 【 0 1 2 9 】

ここで図11Bを参照すると、該図は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、dTMSが適用されたうつ病性障害患者についての、(a) dTMS治療の4週間後の患者のHDRSに対する改善と、(b)治療の初日において治療の開始前に記録された単発のパルスによって生成されたLICI-TEP偏向値との間の相関関係の程度を示すグラフである。図11Bのx軸上にプロットされた偏向値は、最初のセッションにおいて治療の開始前に、電極FC6におけるTMSパルス後140~300ms記録された単発のパルスTEP偏向値(領域)である。図11Bに示されているデータについては、21項目の質問票(HDRS-21)が用いられた。相関係数は0.402であり、対応する確率は0.07である。

20

## 【 0 1 3 0 】

図11Bにおける相関関係によれば、dTMS治療の開始前に記録されたいっそう大きいTEPを有するうつ病性障害患者は、dTMS治療に応答するいっそう良好な可能性を有する。

30

## 【 0 1 3 1 】

治療中EEG信号の13秒間隔のセクションがサンプリングされ、かつ、サンプルがスペクトル的に分析され、サンプル内の各周波数成分のパワーが計算されるようになっていた。治療の終了時、dTMS治療に対する患者の応答性を測定するために、患者のHDRSが測定された。治療に対する患者の応答性は、その後、最初の治療セッションにおいて治療の開始前に記録された13秒間隔のEEGサンプルの各周波数成分と比較された。

## 【 0 1 3 2 】

ここで図12Aおよび図12Bを参照すると、該図は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、dTMSが適用されたうつ病性障害患者についての、(a) TMS治療の4週間後の患者のHDRSに対する改善と、(b)最初の治療セッションにおいて治療の開始前に電極位置F7において記録された、13秒間隔のEEGサンプルの各周波数成分のパワーとの間の相関関係の程度を示すグラフであり、図12Aは電極位置F7における高周波(20~40Hz)に対応し、かつ、図12Bは、電極位置F7における低いガンマ波(30~40Hz)に対応する。図示されているように、最初の治療セッションにおいて記録された13秒間隔のEEGサンプルの周波数成分の両方と、患者のHDRSに対する改善との間には相関関係が存在する。相関関係は、電極F7における高周波数領域(20~40Hz)において負であり(相関係数は-0.65)、このことは、TMS治療の開始時においていっそう低い左前頭骨の高周波パワーを有する患者が、治療に対するいっそ

40

50

う大きい応答性を示したことを意味する。相関関係は、電極 F 7 における低いガンマ領域 ( 3 0 ~ 4 0 H z ) においても負であり ( 相関係数は - 0 . 6 4 )、このことは、T M S 治療の開始時においていっそう低い左前頭骨のガンマパワーを有する患者が、治療に対するいっそう大きい応答性を示したことを意味する。両方の相関関係が、統計学的に有意であった ( 図 1 2 A および図 1 2 B について示されたデータについての可能性は 0 . 0 0 1 より小さい )。

【 0 1 3 3 】

E E G 信号 ( それからサンプルが採られ、かつ、スペクトル的に分析された ) は、4 週間の治療の過程の最初の治療セッションにおいて記録されたが、図 1 2 A ~ 図 1 2 B に示されているグラフは、サンプルの特定の周波数成分のパワーと、4 週間の治療の過程後に測定された治療に対する患者の応答性との間に相関関係が存在することを示していることが注目される。

10

【 0 1 3 4 】

それぞれのグループの脳ネットワーク活動パターンが、健康な被験体および大うつ病性障害患者の両方に T M S パルス ( 単発、対の ) が適用された後で獲得された E E G 信号から構築された。さらに、被験体特有の脳ネットワーク活動パターンが構築され、かつ、被験体特有の脳ネットワーク活動パターンの脳ネットワーク活動類似性スコアが計算された。

【 0 1 3 5 】

図 1 3 A は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、( a ) 3 週間の治療後の大うつ病性障害患者の H D R S に対する改善率と、( b ) 治療の開始前に記録され、かつ、健康な被験体の脳ネットワーク活動と比較された単発のパルス T E P によって生成された患者の脳ネットワーク活動類似性スコアとの間の関係を示すグラフである。相関係数は 0 . 7 7 5 2 6 8 であり、対応する可能性は 0 . 0 0 5 1 であり、かつ、被験体の数は 1 1 である。図 1 3 A に示されているデータについては、2 1 項目の質問票 ( H D R S - 2 1 ) が用いられた。グラフは、健康な被験体に対して高い脳ネットワーク活動類似性スコアを取得した患者が d T M S 治療から最も大きい利益を示したこと、および、脳ネットワーク活動スコアが d T M S 治療に対する大うつ病性障害患者の応答性を成功裡に予測することを示している。類似の相関関係が、対のパルス T M S 刺激における第 2 のパルスの後に取得された E E G 信号から構築された参照となるグループの脳ネットワーク活動パターンを用いて取得され、このことは、脳ネットワーク活動に基づいて T M S 治療応答性を予測することが 1 つのタイプの T M S パルスのみに限定されないことを示している。

20

30

【 0 1 3 6 】

図 1 3 B も参照すると、該図は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、( a ) 大うつ病性障害患者の脳ネットワーク活動と比較した、単一のパルス T E P によって生成された大うつ病性障害患者の脳ネットワーク活動の類似性スコアと、( b ) 患者の H D R S との間の関係を示すグラフである。図 1 3 B に示されたデータの相関係数は 0 . 8 5 3 5 5 4 であり、対応する可能性は 0 . 0 0 1 7 である。図 1 3 B に示されているデータについては、1 7 項目の質問票 ( H D R S - 1 7 ) が用いられた。

【 0 1 3 7 】

類似性スコアは、3 週間の治療後に生成された患者の脳ネットワーク活動パターンに基づいて生成され、かつ、患者の H D R S もまた、同一の時点で測定された。図 1 3 B に示された関係によって示されているように、時間における所定の瞬間において、大うつ病性障害患者の脳ネットワーク活動と比較した、患者の脳ネットワーク活動の類似性スコアと、患者の H D R S との間に相関関係が存在する。図 1 3 B に示されているデータは、所定の神経精神疾患に苦しむ患者の脳ネットワーク活動が、標準モデルを用いて等級分けされた彼らの症状の代替物として、または、それに加えて、彼らの症状の重篤度を測定するのに用いられ得ることを示している。例えば、図 1 3 B に示されているデータに基づいて、H D R S 質問票を用いて大うつ病性障害患者を等級分けすること ( 典型的には、時間のかかる手順である ) の代替物として、または、それに加えて、患者の脳ネットワーク活動が測定され得、かつ、患者が彼らの脳ネットワーク活動に基づいて等級分けされ得る ( 例え

40

50

ば、彼らの脳ネットワーク活動を、健康な被験体のグループのもの、または、健康でない被験体のグループのものと比較することによって)。

【0138】

ここで図14Aおよび図14Bを参照すると、該図は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、(a) 大うつ病性障害患者のdTMS治療の開始後、患者のHDRSにおける治療前基準線から各改善率までの時間と、(b) 治療開始前に各EEG電極で記録された13秒間隔のEEGサンプルの各周波数成分のパワーとの間の関係を示すグラフである。具体的には、図14Aは、患者が、治療の初日に治療の開始前に適用されたTMSパルスにตอบสนองして電極FT8において記録された低いガンマパワー(30~40Hz)に対して、彼らの治療前HDRSに対して彼らのHDRSにおける40パーセントの改善に到達するまで、EEG訪問数をプロットする。40パーセントのHDRS改善までにかかる時間と、低いガンマパワーとの間の相関関係は負であり、相関値は-0.63であり、このことは、TMS治療前にいっそう低い右前側頭骨の低いガンマパワーを有する患者が、治療に対していっそうゆっくりとした応答を示したことを示している。

10

【0139】

図14Bは、患者が、治療の初日において治療の開始前に適用されたTMSパルスにตอบสนองして電極T8において記録されたデルタ(1~4Hz):ベータ(12~30Hz)のパワー比に対して、彼らの治療前HDRSに対して彼らのHDRSにおける50パーセントの改善に到達するまで、EEGの数をプロットする。50パーセントのHDRS改善までにかかる時間と、デルタ:ベータのパワー比との間の相関関係は正であり、相関値は0.83であり、このことは、TMS治療前にいっそう低い右側頭骨のデルタ:ベータのパワー比を有する患者が、治療に対していっそう速い応答を示したことを示している。図14Aおよび図14Bの両方において示された相関関係は、統計学的に有意である( $p < 0.001$ )。

20

【0140】

図14Aおよび図14Bに示されている結果によれば、治療開始前に取得されたEEGパワースペクトル密度関数は、HDRSを用いて測定されたように、治療に対する応答までの時間と高度に相関がある。したがって、本発明のいくつかの応用例によれば、たとえ被験体の治療の開始前であっても、被験体に1つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルスが適用される。被験体に1つ以上の経頭蓋磁気刺激のパルスのうちの1つを適用する所定の期間内で、被験体の電気生理信号(例えば、被験体のEEG)が検出される。検出された電気生理信号に少なくとも部分的にตอบสนองして、所定の治療法を用いて神経精神疾患について被験体を治療(または少なくとも部分的に治療)するのにかかる時間が予測される。代替的または追加的には、治療にตอบสนองする被験体の疾患における改善の割合が予測される。いくつかの応用例については、特定の周波数帯のパワー密度が測定され、かつ、予測はそれに応答性よく行われる。代替的または追加的には、2つ以上の周波数帯のパワー密度の間の関係(例えば、比)が検出され、かつ、予測はそれに応答性よく行われる。

30

【0141】

ここで図15A、図15Bおよび図15Cを参照すると、該図は、本発明のいくつかの応用例にしたがう、コンピュータプロセッサによって実行されるステップを示すフローチャートである。

40

【0142】

図15Aに示されているように、かつ、上記の説明によれば、いくつかの応用例については、ステップ40において、コンピュータプロセッサは、TMSデバイス10(図1)を駆動して、所定の神経精神疾患に苦しむ被験体に1つ以上のTMSパルスを適用する。ステップ42では、コンピュータプロセッサは、1つ以上のパルスが適用された後に続く被験体信号の電気生理信号を検出する。例えば、被験体のEEGは、電極14(図1に示されている)を用いて検出されてもよい。いくつかの応用例については、1つ以上の所定の電極において記録されたEEGが検出される。ステップ44では、コンピュータプロセッサは、検出された電気生理信号に応答性よく、所定の治療を用いた被験体

50

の治療の結果を予測する。図 1 4 A および図 1 4 B に示されているデータによれば、いくつかの応用例については、ステップ 4 4 の一部として、コンピュータプロセッサは、被験体に適用されている所定の治療に応答して、被験体の疾患が所定の量だけ改善するまでにかかる時間および / または患者の疾患における改善の割合を予測する。

【 0 1 4 3 】

図 1 5 B に示されているフローチャートは、概して、図 1 5 A のものに類似する。しかしながら、1 5 B に示されているフローチャートは、本発明のいくつかの応用例にしたがう、追加ステップ 4 6 および 4 8 を含んでいる。いくつかの応用例については、ステップ 4 6 に示されているように、検出された電気生理信号内の 1 つ以上の所定の周波数帯のパワー密度が測定される。ステップ 4 8 (破線の四角形で示されているように、任意選択的である)では、2 つ以上の周波数帯のパワー密度が組み合される。典型的には、2 つ以上の周波数帯のパワー密度の間の関係 (例えば、比) が計算される。いくつかの応用例については、ステップ 4 6 および / またはステップ 4 8 に応答して、ステップ 4 4 (所定の治療法を用いた治療に対する患者の応答が予測される) が実行される。

【 0 1 4 4 】

図 1 5 C に示されているフローチャートは、概して、図 1 5 A のものに類似する。しかしながら、1 5 B に示されているフローチャートは、本発明のいくつかの応用例にしたがう、追加ステップ 5 0 および 5 2 を含んでいる。いくつかの応用例について、ステップ 5 0 では、例えば本明細書で上記した技術を用いて、検出された電気生理信号に基づいて被験体の脳ネットワーク活動パターンが構築される。いくつかの応用例について、ステップ 5 2 (破線の四角形で示されているように、任意選択的である)では、例えば被験体の脳ネットワーク活動パターンを、健康な被験体のグループのパターンまたは所定の神経精神疾患に苦しむグループのパターンのようなグループのパターンと比較することによって、被験体の脳ネットワーク活動パターンについて類似性スコアが計算される。いくつかの応用例については、ステップ 5 0 および / またはステップ 5 2 に応答して、ステップ 4 4 (所定の治療法を用いた治療に対する患者の応答が予測される) が実行される。

【 0 1 4 5 】

T M S のパルスのつながりが被験体に適用されるいくつかの応用例が本明細書に記載されてきたが、本発明の範囲は、必要な変更を加えて、本明細書に記載された一般的技術にしたがって、治療に対する被験体の応答を予測するために、T M S の単発のパルスに対する電気生理的応答を用いることを含んでいる。T M S パルスのつながりが適用された後の所定の時間において被験体の E E G 信号が測定されるいくつかの応用例が本明細書に記載されてきたが、本発明の範囲は、必要な変更を加えて、本明細書に記載された一般的技術にしたがって、治療に対する被験体の応答を予測するために、所定の経頭蓋磁気刺激パルスに続く種々の時点において測定された電気生理的応答を用いることを含んでいる。例えば、所定のつながりのセットおよびつながりの間の間隔を用いて T M S プロトコルが適用される時、E E G 記録 (またはその他の電気生理的記録) が、次の時のいずれかにおいて測定されてもよい:

- 1 . T M S パルスのうちの 1 つの後の所定の期間 (例えば、パルスの適用後、1 m s より長く、かつ / もしくは、1 0 m s より短い (例えば、1 m s と 1 0 m s との間の) 期間またはパルスの適用後、1 0 m s より長く、かつ / もしくは、1 0 0 m s より短い (例えば、1 0 m s と 1 0 0 m s との間の) 期間またはパルスの適用後、1 0 0 m s より長く、かつ / もしくは、1 秒より短い (例えば、1 0 0 m s と 1 秒との間の) 期間)。
- 2 . 所定のつながり内の、連続する T M S パルスの間。
- 3 . つながりの間の間隔の最中 (例えば、つながりの適用後、1 秒より長く、かつ / または、2 0 秒より短い (例えば、1 秒と 2 0 秒との間の) )。

【 0 1 4 6 】

いくつかの応用例については、必要な変更を加えて、本明細書に記載された一般的技術にしたがって、T M S の適用に対してそれぞれの時間に記録された複数の電気生理的測定値が、数分にわたって、もしくは、全 T M S セッションにわたって平均化され (または、

そうでなければ組み合わせられ)、かつ、治療に対する被験体の応答がそれに応答性よく予測される。

【0147】

概して、本発明の範囲は、任意の形態のTMS構成(例えば、dTMSコイルを用いて、または、8の字コイルを用いたTMS)ならびに任意の形態の刺激プロトコル(例えば、単発のパルス、対のパルス、単発のつながり、および、多数のつながりを含む)を用いること、ならびに、患者にTMSが適用されている最中またはその後で記録された患者の電気生理信号(例えば、患者のEEG)の成分に基づいて、様々な種類の治療(TMS治療、dTMS治療、薬理学的治療、行動もしくは心理治療、深部脳刺激(DBS)治療、電気痙攣療法(ECT)治療およびその他の治療を含む)に対する患者の応答性を予測することを含んでいる。

10

【0148】

さらに、いくつかの応用例については、TMSパルス(またはパルスのつながり(単数)もしくはつながり(複数))の適用の後に続いて記録された患者の電気生理信号の成分の分析は、特定の課題の最中の患者の電気生理信号と組み合わせられ、かつ、組み合わせられたニューロマーカ(例えば、比またはその他の任意の数学的組み合わせ)は、治療に対する応答について予測するものとして用いられる。治療に対する応答の予測のための電気生理的記録の使用に加えて、本発明に記載された電気生理的記録は、診断、疾患解析、疾患重篤度の評価および/または健康な被験体と神経精神疾患に苦しむ被験体との間の区別に用いられてもよい。

20

【0149】

本願の発明者らは、ADHD患者および大うつ病性障害患者について観察された上記の効果に類似する効果が、うつ病およびその他の神経精神障害(双極性障害、自閉症、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、嗜癖行為(喫煙、過食および薬物中毒を含む)、精神分裂病、パーキンソン病、アルツハイマー病、強迫性障害( OCD)、てんかんなどのような)のようなその他の疾患に苦しむ患者について顕著に見られると仮定する。したがって、本発明の範囲は、必要な変更を加えて、上記疾患のいずれか1つに苦しむ患者に本明細書に記載の装置および方法を適用することを含んでいる。

【0150】

用語「患者」および「被験体」は、本願において交換可能に用いられることが注目される。

30

【0151】

本明細書に記載された発明の応用例は、コンピューターもしくは任意の命令実行システムによって、もしくは、それに関連して用いられるプログラムコードを提供するコンピューターが使用可能な媒体またはコンピューターで読み取り可能な媒体(例えば、非一時的であるコンピューターで読み取り可能な媒体)からアクセス可能であるコンピュータープログラム製品の形態をとり得る。この説明の目的のために、コンピューターが使用可能な媒体またはコンピューターで読み取り可能な媒体が、命令実行システム、装置もしくはデバイスによって、もしくは、それに関連して用いられるプログラムを有し、格納し、通信し、伝播し、または、輸送し得る任意の装置であり得る。媒体は、電子的、磁氣的、光学的、電磁氣的、赤外線もしくは半導体システム(もしくは装置もしくはデバイス)または伝播媒体である。典型的には、コンピューターが使用可能な媒体またはコンピューターで読み取り可能な媒体は、非一時的であるコンピューターが使用可能な媒体またはコンピューターで読み取り可能な媒体である。

40

【0152】

コンピューターで読み取り可能な媒体の例としては、半導体または固体メモリー、磁気テープ、リムーバブルコンピューターディスク、ランダムアクセスメモリー(RAM)、リードオンリーメモリー(ROM)、固い磁気ディスクおよび光ディスクが挙げられる。光ディスクの現行の例としては、コンパクトディスク読み取り専用メモリー(CD-ROM)、コンパクトディスク読み取り/書き込み(CD-R/W)およびDVDが挙げられる。いくつかの応用例については、クラウド格納が用いられる。

50

## 【 0 1 5 3 】

プログラムコードの格納および／または実行に適したデータ処理システムは、システムバスを通してメモリー素子に直接的または間接的に連結された少なくとも1つのプロセッサを含むであろう。メモリー素子は、プログラムコードの実行の最中に採用されるローカルメモリーと、バルクストレージと、キャッシュメモリー（実行中にバルクストレージからコードが引き出されなければならない回数を減らすために少なくともいくつかのプログラムコードの一時的格納を提供する）とを含み得る。システムは、プログラム格納デバイス上で革新的な命令を読み取り、かつ、これら命令にしたがって本発明の実施形態の方法論を実行し得る。

## 【 0 1 5 4 】

プライベートまたはパブリックネットワークを介在させることを通してプロセッサがその他のプロセッサまたはリモートプリンターまたは格納デバイスに連結されるようになることを可能にするために、プロセッサにネットワークアダプターが連結されてもよい。モデム、ケーブルモデムおよびイーサネットカードは、現在利用可能なタイプのネットワークアダプターのうちの少数に過ぎない。

## 【 0 1 5 5 】

本発明の作動を実行するためのコンピュータプログラムコードは、オブジェクト指向プログラム言語（Java、Smalltalk、C++などのような）および従来の手続的プログラム言語（Cプログラム言語または類似のプログラム言語）を含む、1つ以上のプログラム言語の任意の組み合わせで書かれていてもよい。

## 【 0 1 5 6 】

本明細書に記載の技術は、コンピュータプログラム命令によって実装され得ることが理解されるであろう。これらコンピュータプログラム命令は、機械を製造するために、汎用コンピュータ、専用コンピュータまたはその他のプログラム可能なデータ処理装置のプロセッサに提供されてもよく、コンピュータまたはその他のプログラム可能なデータ処理装置を介して実行される該命令が、本願に記載されたフローチャートおよび／またはアルゴリズムにおいて特定される機能／行動を実装するための手段を作り出すようになっている。これらコンピュータプログラム命令はまた、特定の方式で機能するようにコンピュータまたはその他のプログラム可能なデータ処理装置に命令し得る、コンピュータで読み取り可能な媒体（例えば、非一時的であるコンピュータで読み取り可能な媒体）に格納されていてもよく、コンピュータで読み取り可能な媒体に格納された命令が、本明細書に記載のアルゴリズムを実装する命令手段を含む製品を生産するようになっている。コンピュータプログラム命令はまた、コンピュータまたはその他のプログラム可能なデータ処理装置上にローディングされて、一連の作動ステップがコンピュータまたはその他のプログラム可能なデータ処理装置上で実行されてコンピュータが実装された工程を作り出してもよく、コンピュータまたはその他のプログラム可能なデータ処理装置上で実行される命令が、本願に記載されたアルゴリズムにおいて特定される機能／行動を実装するための工程を提供するようになっている。

## 【 0 1 5 7 】

本明細書に記載のコンピュータプロセッサは、典型的には、専用コンピュータを生産するようというコンピュータプログラム命令でプログラミングされたハードウェアデバイスである。例えば、本明細書に記載のアルゴリズムを実行するようにプログラミングされる時、コンピュータプロセッサは、典型的には、専用の治療結果予測コンピュータプロセッサとして作用する。典型的には、コンピュータプロセッサによって実行される本明細書に記載の作動は、現実の物理的物品であるメモリーの物理状態を変化させて、用いられるメモリーの技術に基づいて、異なる磁気極性、電荷などを有するようになる。

## 【 0 1 5 8 】

本発明のいくつかの実施形態の範囲は、次の特許出願のいずれか1つに記載された方法および装置を、本願に記載されたものと組み合わせることを含む：

Z a n g e n への国際公開第 1 4 / 1 2 8 6 3 1 号パンフレット ;  
Z a n g e n への国際公開第 1 4 / 1 2 8 6 3 2 号パンフレット ;  
Z a n g e n への国際公開第 1 4 / 1 2 8 6 3 0 号パンフレット ;  
P e l l への国際公開第 1 3 / 1 2 1 3 5 9 号パンフレット ;  
Z a n g e n への国際公開第 0 6 / 1 3 4 5 9 8 号パンフレット ;  
Z a n g e n への米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 2 4 9 3 5 2 号明細書 ;  
Z a n g e n への米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 2 3 5 9 2 8 号明細書 ;  
Z a n g e n への米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 2 3 5 9 2 7 号明細書 ;  
Z a n g e n への米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 2 3 5 9 2 6 号明細書 ;  
Z a n g e n への米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 7 8 6 9 2 号明細書 ; および  
S h a h a f への国際公開第 2 0 1 1 / 0 8 6 5 6 3 号パンフレット。

10

【 0 1 5 9 】

上記出願はそれぞれ、参照によって本明細書に組み込まれる。

【 0 1 6 0 】

本発明は上記で具体的に示され、かつ、記載されたものに限定されないことが当業者によって把握されるであろう。むしろ、本発明の範囲は、上記に記載された種々の特徴の組み合わせおよび下位の組み合わせの両方、ならびに、上記の説明を読んだ当業者が想起する先行技術にはないその変形および修正を含んでいる。

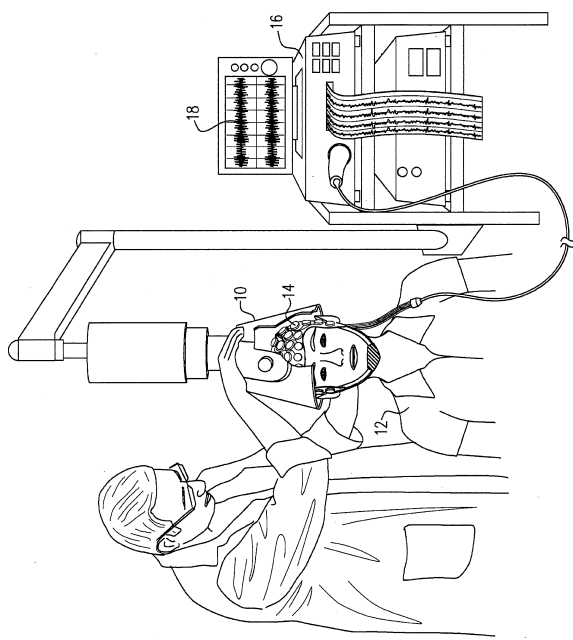
20

30

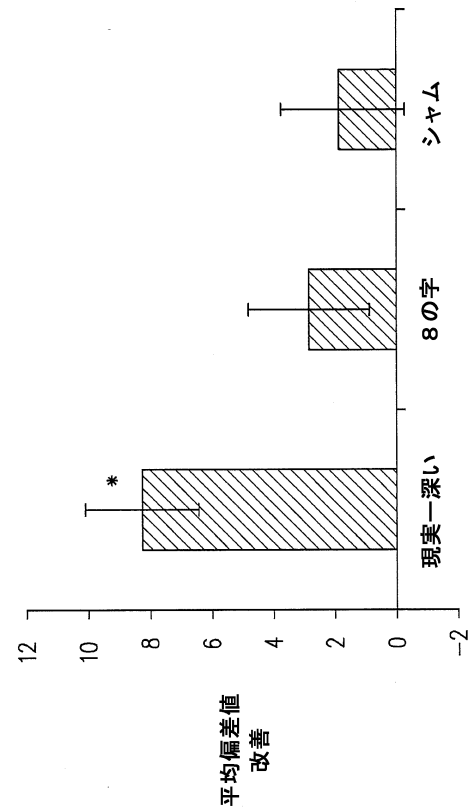
40

50

【図面】  
【図 1】



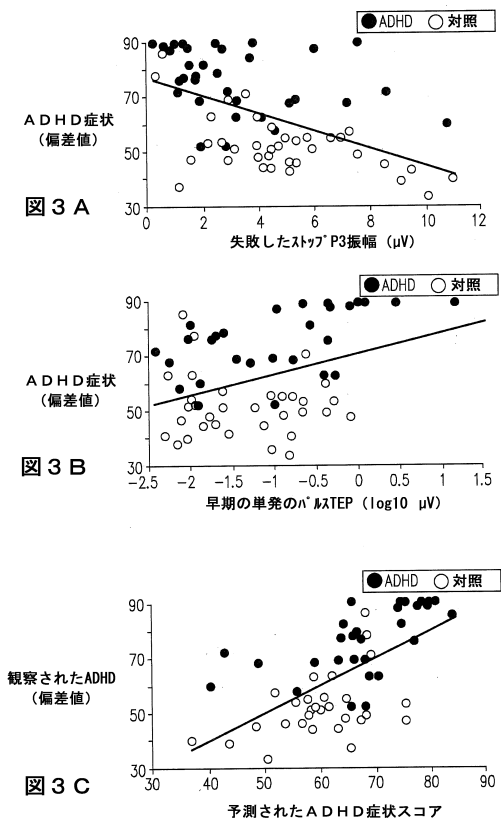
【図 2】



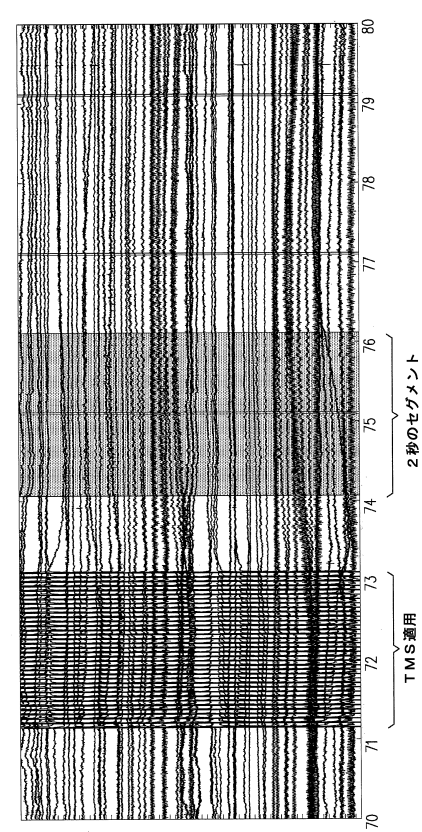
10

20

【図 3】



【図 4】



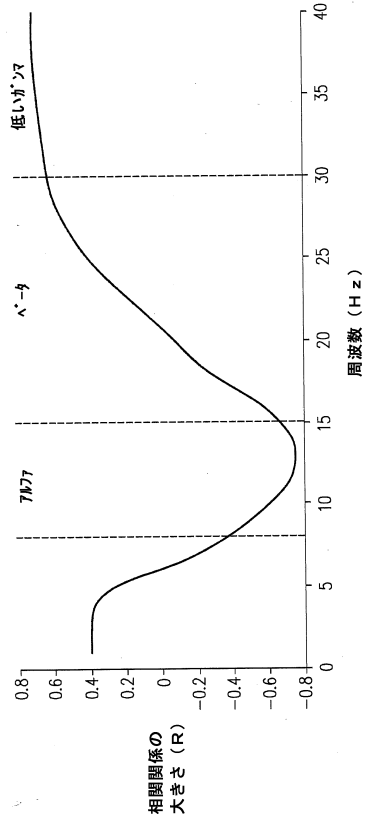
30

40

50



【図 5】



【図 6】

図 6 A

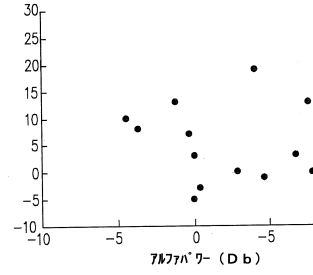


図 6 B

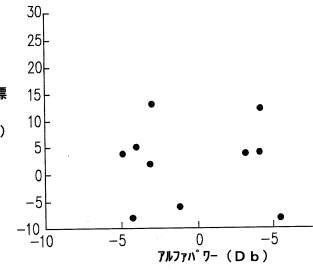
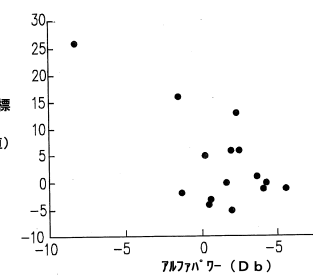


図 6 C



【図 7】

図 7 A

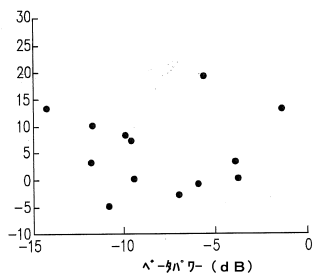


図 7 B

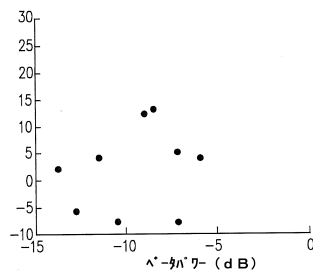
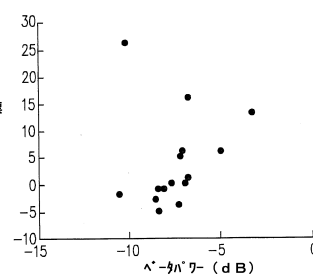


図 7 C



【図 8】

図 8 A

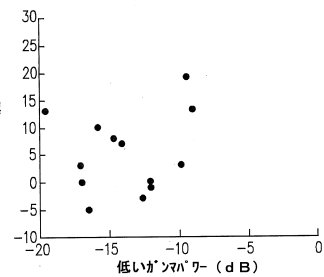


図 8 B

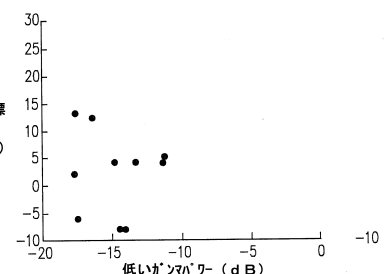
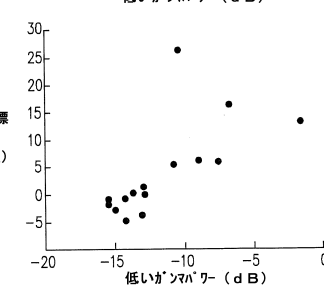


図 8 C



10

20

30

40

50



【図 12】

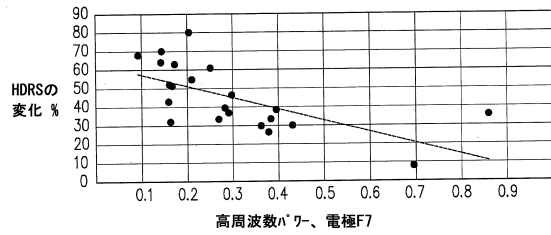


図 12 A

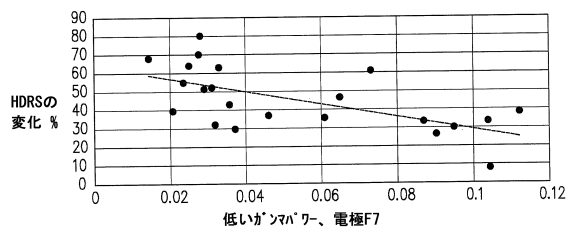


図 12 B

【図 13】

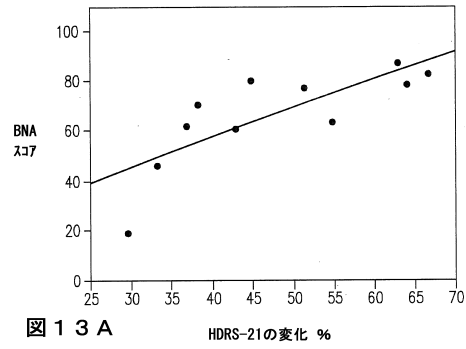


図 13 A

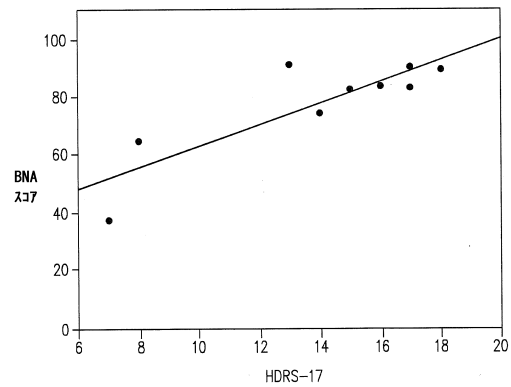


図 13 B

【図 14】

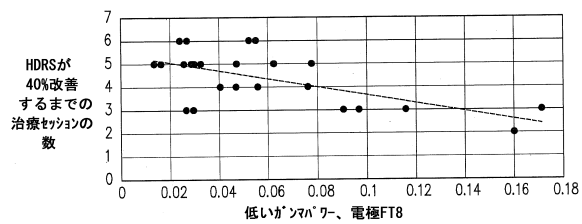


図 14 A

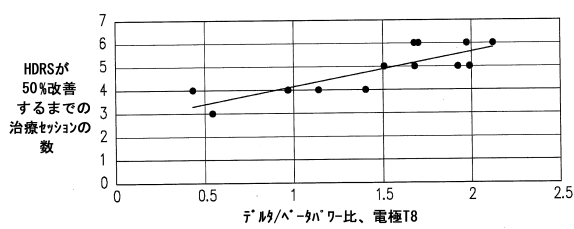


図 14 B

【図 15】

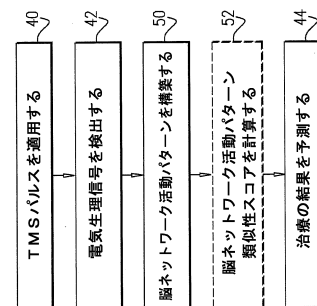


図 15 C

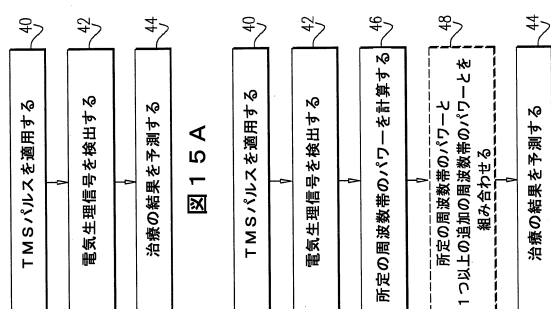


図 15 A

図 15 B

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

- ディング 1、サード フロアー、ザ エナジー ストリート 7 7
- (74)代理人 100080791  
弁理士 高島 一
- (74)代理人 100136629  
弁理士 鎌田 光宜
- (74)代理人 100125070  
弁理士 土井 京子
- (74)代理人 100121212  
弁理士 田村 弥栄子
- (74)代理人 100174296  
弁理士 當麻 博文
- (74)代理人 100137729  
弁理士 赤井 厚子
- (74)代理人 100151301  
弁理士 戸崎 富哉
- (74)代理人 100170184  
弁理士 北脇 大
- (72)発明者 アリヤゴン、ウリ  
イスラエル国、オメル、エーシェル ストリート 4
- (72)発明者 ツァンゲン、アブラハム  
イスラエル国、エルサレム、ミシヨル ハダス 2 3
- (72)発明者 ペル、ギャビー エス .  
イスラエル国、9 3 1 8 4 エルサレム、カタモン、ブルーヤ 1 4 / 2
- (72)発明者 ロス、イフタフ  
イスラエル国、4 4 8 2 7 0 0 レチェリム、レチェリム 5
- (72)発明者 シーガル、ローネン  
イスラエル国、9 3 1 2 2 エルサレム、アヴィグー ストリート 4 4
- (72)発明者 ゲヴァ、アミール  
イスラエル国、6 9 6 2 1 3 1 テル アヴィヴ、マックス ブロード ストリート 4
- (72)発明者 ベレメン、ジヴ  
イスラエル国、6 9 9 8 4 2 3 テル アヴィヴ、ベネ イーフレイム ストリート 2 1 1
- (72)発明者 サデー、ボアズ  
イスラエル国、7 6 2 1 2 レホヴォト、シレニ 1 3
- (72)発明者 シャニ - ヘルシヨコヴィッチ、レヴィタル  
イスラエル国、7 6 8 0 4 マズケレット バトヤ、ハザイト ストリート 2 7
- (72)発明者 ハオア、ドロアー  
イスラエル国、7 6 8 4 2 0 0 ドアー ナ エメク ソレク、キブツ フルダ
- 審査官 樋口 祐介
- (56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 2 9 7 4 3 ( J P , A )  
米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 2 2 4 5 7 1 ( U S , A 1 )  
米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 3 3 8 4 2 4 ( U S , A 1 )  
特表 2 0 1 5 - 5 1 8 3 9 5 ( J P , A )  
特表 2 0 1 5 - 5 3 4 8 5 6 ( J P , A )  
特表 2 0 1 5 - 5 2 1 5 1 7 ( J P , A )
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)  
A 6 1 B 5 / 2 4 - 5 / 3 9 8  
A 6 1 N 2 / 0 0 - 2 / 1 2