

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6209514号
(P6209514)

(45) 発行日 平成29年10月4日 (2017. 10. 4)

(24) 登録日 平成29年9月15日 (2017. 9. 15)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 B 5/0476 (2006. 01)

A 6 1 B 5/04 3 2 2

A 6 1 B 5/05 (2006. 01)

A 6 1 B 5/05 A

請求項の数 16 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願2014-520791 (P2014-520791)
 (86) (22) 出願日 平成24年7月19日 (2012. 7. 19)
 (65) 公表番号 特表2014-525787 (P2014-525787A)
 (43) 公表日 平成26年10月2日 (2014. 10. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/IL2012/050262
 (87) 国際公開番号 W02013/011515
 (87) 国際公開日 平成25年1月24日 (2013. 1. 24)
 審査請求日 平成27年5月20日 (2015. 5. 20)
 (31) 優先権主張番号 61/509, 651
 (32) 優先日 平成23年7月20日 (2011. 7. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 514016371
 エルミンダ リミテッド
 イスラエル, 4 6 5 8 6 1 6 ヘルズリ
 ア, ハミンハラ ストリート 1 6
 (74) 代理人 100103816
 弁理士 風早 信昭
 (74) 代理人 100120927
 弁理士 浅野 典子
 (72) 発明者 ゲヴァ, アミール, ビー.
 イスラエル, 6 9 6 2 1 3 1 テルーア
 ヴィヴ, マックス ブロッド ストリー
 ト 4/9
 (72) 発明者 レビエス, アミット
 イスラエル, 3 0 5 3 7 2 4 ビンヤミ
 ナ, ハサビル ストリート 4
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脳震盪を推定するためのシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験者の脳震盪の可能性を推定するためのシステムであって、前記システムは、データ
 処理装置を含み、前記データ処理装置は、

神経生理学的データを受信するステップと、

前記データにおける活動関連の特徴を識別するステップと、

複数のノードを有する被験者特有の脳ネットワーク活動 (BNA) パターンを構築する
 ステップであって、各ノードが前記活動関連の特徴のうちの1つの特徴を表し、かつ各対
 のノードに連結度重みが割り当てられて成るステップと、

前記構築されたBNAパターンと被験者に特有のベースラインBNAパターンとの間の
 比較を表すBNAパターン類似度を算出するステップと、

前記BNAパターン類似度に応答して脳震盪の可能性を評価するステップと
 を行なうように構成されている、システム。

【請求項 2】

前記ベースラインBNAパターンは、正常な脳機能を有すると識別された1群の被験者
 を特徴付ける群BNAパターン、および脳震盪を有すると識別された1群の被験者を特徴
 付ける群BNAパターンから成る群から選択される群BNAパターンに基づく、請求項1
 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記データ処理装置は、前記被験者特有のBNAの構築および前記BNAパターン類似

10

20

度の算出を少なくとも1回繰り返すステップを行なうように構成されており、各々の被験者特有のBNAは、被験者の同一神経生理学的データを使用するが異なる参照データまたはモデルに基づいて構築され、各々の被験者特有のBNAは、異なる脳状態に関連付けられるベースラインBNAパターンと比較され、前記評価は少なくとも2つのBNAパターン類似度に応答して行われる、請求項1に記載のシステム。

【請求項4】

少なくとも1つのベースラインBNAパターンは、正常な脳機能を有すると識別された1群の被験者を特徴付け、少なくとも1つのベースラインBNAパターンは、脳震盪を有すると識別された1群の被験者を特徴付ける、請求項3に記載のシステム。

【請求項5】

前記データ処理装置は、少なくとも前記BNAパターン類似度に基づいて震盪指数を決定するステップを行なうように構成されている、請求項1～4のいずれかに記載のシステム。

【請求項6】

前記データ処理装置は、異なる期間に対応する幾つかのBNAパターンを構築するステップと、前記BNAパターンを時間軸上に表示するステップとを行なうように構成されている、請求項1～5のいずれかに記載のシステム。

【請求項7】

前記データ処理装置は、少なくとも前記BNAパターン類似度に応答して脳状態に関する予後情報を抽出するステップを行なうように構成されている、請求項1～6のいずれかに記載のシステム。

【請求項8】

前記活動関連の特徴を識別するステップは、被験者の神経生理学的データにおける特徴および前記特徴間の関係を識別するステップと、前記特徴および前記特徴間の関係を参照神経生理学的データの特徴および特徴間の関係と比較するステップとをさらに含む、請求項1～7のいずれかに記載のシステム。

【請求項9】

前記参照神経生理学的データは、1群または部分群の被験者から取得したデータ、同一被験者から以前に取得した履歴データ、および神経生理学的モデルから合成したデータから成る群から選択されたデータに対応する、請求項8に記載のシステム。

【請求項10】

前記ノードはデータ特性のベクトルのクラスタを表し、前記連結度重みは、(i)対応するクラスタ対におけるベクトルの個数、(ii)前記対応するクラスタ対におけるベクトルの個数間の変動性、(iii)前記対応するクラスタ対の各クラスタに関連付けられる時間窓の幅、(iv)前記対応するクラスタ対を分離する潜時差、(v)前記対応するクラスタ対に関連付けられる信号の振幅、(vi)前記対応するクラスタ対に関連付けられる信号の周波数、および(vii)前記クラスタを規定する空間窓の幅、から成る群から選択された少なくとも1つのクラスタ特性に基づいて算出された重み指数を含む、請求項1～9のいずれかに記載のシステム。

【請求項11】

前記神経生理学的データは、治療前、治療中、および/または治療後に取得したデータを含む、請求項1～10のいずれかに記載のシステム。

【請求項12】

被験者の脳震盪の可能性を推定するためのシステムであって、前記システムは、データ処理装置を含み、前記データ処理装置は、

神経生理学的データを受信するステップと、

前記データにおける活動関連の特徴を識別するステップと、

複数のノードを有する第1の被験者特有の脳ネットワーク活動(BNA)パターンを構築するステップであって、各ノードが前記活動関連の特徴のうちの1つの特徴を表し、各対のノードに連結度重みが割り当てられ、前記被験者特有のBNAパターンが脳震盪に関

10

20

30

40

50

連付けられて成るステップと、

前記第1のBNAパターンと脳震盪に対応すると注釈された第1のベースラインBNAパターンとの間の比較を表す第1のBNAパターン類似度を算出するステップと、

前記類似度を、被験者の以前に構築された被験者特有のBNAパターンと前記第1のベースラインBNAパターンとの間の比較を表す第1の記録された類似度と比較するステップと、

前記記録された類似度と前記算出された類似度との間の差異に応答して脳震盪の可能性を評価するステップと

を行なうように構成されている、システム。

【請求項13】

前記データ処理装置は、

正常な脳機能に関連付けられた第2の被験者特有のBNAパターンを構築するステップと、

前記第2のBNAパターンと正常な脳機能に対応すると注釈された第2のベースラインBNAパターンとの間の比較を表す第2のBNAパターン類似度を算出するステップと、

前記第2の類似度を、被験者の以前に構築された被験者特有のBNAパターンと前記第2のベースラインBNAパターンとの間の比較を表す第2の記録された類似度と比較するステップとを行なうように構成されており、

前記評価が、前記第2の記録された類似度と前記第2の算出された類似度との間の差異にも応答して行われる、請求項12に記載のシステム。

【請求項14】

前記システムは、複数の測定装置をさらに含み、前記測定装置のそれぞれは、低レベルの認知課題および高レベルの認知課題から成る群から選択された課題を被験者が実行するかあるいは実行を概念化する前、途中、および/または後に、被験者の脳から前記神経生理学的データを取得するために、被験者の頭皮の複数の異なる場所に配置されることができ、請求項1～13のいずれかに記載のシステム。

【請求項15】

データ処理装置によって読み出されたときに、データ処理装置に神経生理学的データを受信させ、データ処理装置に前記データにおける活動関連の特徴を識別させ、データ処理装置に複数のノードを有する被験者特有の脳ネットワーク活動(BNA)パターンを構築させ、ただし、各ノードが前記活動関連の特徴のうちの1つの特徴を表し、かつ各対のノードに連結度重みが割り当てられており、データ処理装置に前記構築されたBNAパターンと被験者に特有のベースラインBNAパターンとの間の比較を表すBNAパターン類似度を算出させ、データ処理装置に前記BNAパターン類似度に応答して脳震盪の可能性を評価させる、プログラム命令を格納したコンピュータ可読媒体を備える、コンピュータソフトウェア製品。

【請求項16】

データ処理装置によって読み出されたときに、データ処理装置に神経生理学的データを受信させ、データ処理装置に前記データにおける活動関連の特徴を識別させ、データ処理装置に複数のノードを有する第1の被験者特有の脳ネットワーク活動(BNA)パターンを構築させ、ただし、各ノードが前記活動関連の特徴のうちの1つの特徴を表し、各対のノードに連結度重みが割り当てられ、前記被験者特有のBNAパターンが脳震盪に関連付けられており、データ処理装置に前記第1のBNAパターンと脳震盪に対応すると注釈された第1のベースラインBNAパターンとの間の比較を表す第1のBNAパターン類似度を算出させ、データ処理装置に前記類似度を、被験者の以前に構築された被験者特有のBNAパターンと前記第1のベースラインBNAパターンとの間の比較を表す第1の記録された類似度と比較させ、データ処理装置に前記記録された類似度と前記算出された類似度との間の差異に応答して脳震盪の可能性を評価させる、プログラム命令を格納したコンピュータ可読媒体を備える、コンピュータソフトウェア製品。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2011年7月20日に出願した米国仮特許出願第61/509651号の優先権の利益を主張し、その内容は、その全体を参考として本明細書中に組み入れられる。

【0002】

2011年1月18日に出願した特許協力条約出願PCT/IL2011/000055の内容は、本明細書中に完全に述べられているかのように参考として本明細書中に組み入れられる。

【0003】

本発明は、その一部の実施形態では、神経生理学に関し、さらに詳しくは、脳震盪の可能性を推定するための方法およびシステムに関するが、それらに限定されない。

【背景技術】

【0004】

一般的に脳震盪または単に「震盪」として知られる軽度外傷性脳損傷(mTBI)とは、脳に損傷を引き起こす頭部の傷害のことである。それは頭部への直接的接触から発生することが最も多いが、間接的損傷(例えば頭部のむち打ち症または乱暴な揺さぶり)からも生じることがあり得る。

【0005】

脳は高密度の血管網で覆われた柔らかいゼリー状構造であり、何十億もの神経細胞および複雑な相互連結線維を含む。脳は、頭蓋骨内に収容されかつ脳脊髄液内に支持された、良好な被保護身体部分である。頭部外傷、例えば頭部への直接衝撃または頭部の急速な運動は、脳を頭蓋骨に衝突反動させ、潜在的に脳の構造および血管の断裂および擦れを引き起こし、結果的に脳における神経細胞の電気的活動の機能を妨げ、かつ脳内のメッセージの通常の流れを遮断する。頭部外傷は、柔らかい神経組織を伸張断裂させる複数の剪断損傷を引き起こし、かつ脳の微小血管からの複数の出血点を引き起こすことがあり得る。

【0006】

一度脳損傷を受けたことのある個人は、二度目に脳損傷を受ける危険性が高く、その後に損傷を受け易くなる。重症度に関係なく、二度目の脳の損傷は、短期間内に受けた場合、生命を脅かすことがあり得る。一連の震盪による追加的リスクは、早老症およびアルツハイマー病を含む。

【0007】

フットボール、ホッケー、およびサッカーのような様々なスポーツに、頭部への衝撃による脳震盪の懸念が存在する。そのような身体的活動中に、個人の頭部または他の身体部分はしばしば頭部への直接接触を受け、その結果、頭部または身体部分自体の運動のみならず、個人の頭蓋骨および脳への衝撃が生じる。直線方向および回転方向の頭部の加速に対する脳の反応についてはまだ不明な点が多く、特定の衝撃力と損傷との間の相応関係は、特に破局的損傷または致命傷を生じるレベルより低いレベルの衝撃力を繰返し受けることによって引き起こされる損傷に関してはなおさらである。

【0008】

外傷性脳損傷の後、神経生理学的活動は変化し、その結果、損傷後の初期段階にニューロンの興奮性亢進を生じる。脳外傷および震盪の患者の電気生理学的解析は1970年代に初めて報告された。外傷後脳波のコヒーレンスの解析により、びまん性軸索損傷を検出かつ定量化されることが提案された。

【0009】

脳損傷を識別するための方法は、当該技術分野において公知である。

【0010】

米国特許第7720530号明細書は、被験者の現場診断を行って震盪の有無および重症度を決定するための方法を開示している。EEG信号は被験者から取得される。信号は、検出された信号のノイズを除去し、ノイズ除去後の信号から特徴を抽出し、抽出された

10

20

30

40

50

特徴を分類するための判別関数を作成し、かつ分類された特徴に基づいて震盪の有無および重症度を検出する、非線形信号処理アルゴリズムを用いて処理される。

【 0 0 1 1 】

米国特許出願公開第 2 0 1 0 0 0 2 2 9 0 7 号明細書は、E E G 信号の位相同期が脳損傷の位置を示すことを教示している。

【 0 0 1 2 】

行動機能をその根底にある局在的脳活動に関連付けることを目的として離散的関与領域を識別し、あるいはフロー解析を実行する一般的技術もまた公知である。

【 0 0 1 3 】

米国特許第 6 7 9 2 3 0 4 号明細書は、マスコミュニケーション評価のための方法およびシステムを開示している。認知課題が中央制御サイトから複数の遠隔テストサイトへインターネットを介して送信される。課題に応答して、遠隔サイトにおける被験者の脳の反応が記録され、インターネットを介して中央制御サイトへ返送される。次いで中央制御サイトは、選択されたサイトの各々における被験者について脳活動のばらつきを算出する。

10

【 0 0 1 4 】

米国特許出願公開第 2 0 0 4 0 0 5 9 2 4 1 号明細書は、脳の生理学的不均衡を分類かつ治療するための方法を開示している。1組の解析脳信号を被験者から得るために神経生理学的技術が使用され、該信号から1組のデジタルパラメータが決定される。デジタルパラメータは、種々の療法応答性プロファイルに定量的にマッピングされる。被験者の信号およびパラメータは、無症候性および症候性参照集団に關係するデータベースに含まれる神経生理学的な集約情報と比較され、該比較を使用して治療の推奨が行われる。治療反応パターンは、罹患被験者の臨床治療に功を奏することにつながる従属変数として相互に関連付けられる。

20

【 0 0 1 5 】

国際公開第 2 0 0 7 / 1 3 8 5 7 9 号は、神経心理学的フローパターンの知識ベースを確立するための方法を記載しており、その内容を参照によって本書に援用する。多数の研究グループから特定の行動過程についての信号を入手し、特定の行動機能に關与する活動源を突き止める。その後、脳の活動パターンの組を識別し、神経心理学的解析を使用して、突き止められたソースおよび識別されたパターンを解析する。解析は、可能性のある経路の識別および順位付けを含む。次いで1組のフローパターンを形成し、それを知識ベースとして利用する。次いで知識ベースを、順位付けされた経路の数を減少させるための制約条件として使用する。

30

【 0 0 1 6 】

国際公開第 2 0 0 9 / 0 6 9 1 3 4 号、第 2 0 0 9 / 0 6 9 1 3 5 号、および第 2 0 0 9 / 0 6 9 1 3 6 号は、被験者が刺激を形成する課題および/または行為を実行する前後に、神経生理学的データを収集する技術を記載しており、それらの内容を参照によって本書に援用する。刺激はデータの特徴を規定するために使用され、データは規定された特徴に従って分解される。その後、特徴を解析してデータ内の1つ以上のパターンを決定する。データ内の1つ以上の重要な特徴を突き止めるために、分解はクラスタリングを使用することができ、このときクラスタの集合が活動ネットワークを形成する。脳における特定の病理および/または治療の効果をシミュレーションするために使用することのできる神経モデルを規定するために、データパターンを解析することができる。

40

【 0 0 1 7 】

追加の背景技術として、米国特許出願公開第 2 0 0 5 0 1 7 7 0 5 8 号明細書がある。それは、同一または異なる場所の2人以上の被験者から、彼らが共通する刺激の組にさらされたときの脳波測定値を収集、解析、かつ比較するシステムを開示している。彼らの脳波測定値を用いて被験者の適合性を検討し、隠れた情報を発見または検証する。

【 発明の概要 】

【 0 0 1 8 】

本発明の一部の実施形態の態様では、被験者の脳から取得した神経生理学的データから

50

脳震盪の可能性を推定する方法を提供する。該方法は、データにおける活動関連の特徴を識別するステップと、複数のノードを有する被験者特有の脳ネットワーク活動（BNA）パターンを構築するステップであって、各ノードが活動関連の特徴のうちの1つの特徴を表し、かつ各対のノードに連結度重みが割り当てられて成るステップと、構築されたBNAパターンと被験者に特有のベースラインBNAパターンとの間の比較を表すBNAパターン類似度を算出するステップと、BNAパターン類似度に応答して脳震盪の可能性を評価するステップとを含む。

【0019】

本発明の一部の実施形態では、ベースラインBNAパターンは、正常な脳機能を有すると識別された1群の被験者を特徴付ける群BNAパターンに基づく。

10

【0020】

本発明の一部の実施形態では、ベースラインBNAパターンは、脳震盪を有すると識別された1群の被験者を特徴付ける群BNAパターンに基づく。

【0021】

本発明の一部の実施形態では、方法は、被験者特有のBNAの構築およびBNAパターン類似度の算出を少なくとも1回繰り返すステップを含む。

【0022】

本発明の一部の実施形態では、各々の被験者特有のBNAは、被験者の同一神経生理学的データを使用するが異なる参照データまたはモデルに基づいて構築され、各々の被験者特有のBNAは、異なる脳状態に関連付けられるベースラインBNAパターンと比較され、評価は少なくとも2つのBNAパターン類似度に応答して行われる。

20

【0023】

本発明の一部の実施形態では、少なくとも1つのベースラインBNAパターンは、正常な脳機能を有すると識別された1群の被験者を特徴付け、少なくとも1つのベースラインBNAパターンは、脳震盪を有すると識別された1群の被験者を特徴付ける。

【0024】

本発明の一部の実施形態では、方法は、少なくともBNAパターン類似度に基づいて震盪指数を決定するステップを含む。

【0025】

本発明の一部の実施形態では、方法は、異なる期間に対応する幾つかのBNAパターンを構築するステップと、該BNAパターンを時間軸上に表示するステップとを含む。

30

【0026】

本発明の一部の実施形態では、方法は、少なくともBNAパターン類似度に応答して脳状態に関する予後情報を抽出するステップを含む。

【0027】

本発明の一部の実施形態では、方法は、被験者の神経生理学的データにおける特徴および特徴間の関係を識別するステップと、該特徴および特徴間の関係を参照神経生理学的データの特徴および特徴間の関係と比較し、それによって活動関連の特徴を識別するステップとを含む。

【0028】

本発明の一部の実施形態では、参照神経生理学的データは、1群または部分群の被験者から取得したデータに対応する。

40

【0029】

本発明の一部の実施形態では、参照神経生理学的データは、同一被験者から以前に取得した履歴データに対応する。

【0030】

本発明の一部の実施形態では、参照神経生理学的データは、神経生理学的モデルから合成したデータを含む。

【0031】

本発明の一部の実施形態では、参照データの特徴および特徴間の関係は、少なくとも1

50

つの事前注釈付き B N A パターンとして提供される。

【 0 0 3 2 】

本発明の一部の実施形態では、ノードはデータ特性のベクトルのクラスタを表し、連結度重みは、(i) 対応するクラスタ対におけるベクトルの個数、(i i) 対応するクラスタ対におけるベクトルの個数間の変動性、(i i i) 対応するクラスタ対の各クラスタに関連付けられる時間窓の幅、(i v) 対応するクラスタ対を分離する潜時差、(v) 対応するクラスタ対に関連付けられる信号の振幅、(v i) 対応するクラスタ対に関連付けられる信号の周波数、および(v i i) クラスタを規定する空間窓の幅、から成る群から選択された少なくとも 1 つのクラスタ特性に基づいて算出された重み指数を含む。

【 0 0 3 3 】

本発明の一部の実施形態では、神経生理学的データは、治療前、治療中、および / または治療後に取得したデータを含む。

【 0 0 3 4 】

本発明の一部の実施形態では、方法は、少なくともベースライン B N A パターンおよび治療前に取得したデータに基づいて構築した被験者特有の B N A パターンを用いて算出された B N A パターン類似度を、少なくともベースライン B N A パターンおよび治療後に取得したデータに基づいて構築した被験者特有の B N A パターンを用いて算出した B N A パターン類似度と比較することによって、治療の効果を評価するステップを含む。

【 0 0 3 5 】

本発明の一部の実施形態では、方法は、治療前に取得したデータに対応する B N A パターンを、治療中および / または治療後に取得したデータに対応する B N A パターンと比較することによって、治療の効果を評価するステップを含む。

【 0 0 3 6 】

本発明の一部の実施形態では、治療は活性薬剤を使用する薬理的治療を含む。

【 0 0 3 7 】

本発明の一部の実施形態では、活性薬剤は、スコボラミン、ケタミン、メチルフェニデート、ドネペジル、フィソスチグミン、タクリン、フルオキセチン、カルバマゼピン、アマンタジン、アポモルフィン、プロモクリプチン、レボドパ、ベルゴリド、ロピニロール、セレギリン、トリヘキシフェニジル、アトロピン、スコボラミン、グリコピロレート、バクロフェン、ジアゼパム、チザニジンおよびダントロレンから成る群から選択される。

【 0 0 3 8 】

本発明の一部の実施形態では、治療はプラセボ剤を使用したプラセボ治療をも含み、方法は、プラセボ治療中および / またはプラセボ治療後に取得したデータに対応する B N A パターンを、薬理的治療中および / または薬理的治療後に取得したデータに対応する B N A パターンと比較することによって、薬理的治療の効果を評価することを含む。

【 0 0 3 9 】

本発明の一部の実施形態では、治療は外科的介入を含む。

【 0 0 4 0 】

本発明の一部の実施形態では、治療はリハビリ治療を含む。

【 0 0 4 1 】

本発明の一部の実施形態では、治療は光線療法を含む。

【 0 0 4 2 】

本発明の一部の実施形態では、治療は高圧療法を含む。

【 0 0 4 3 】

本発明の一部の実施形態では、治療は、神経フィードバック、E M G バイオフィードバック、E E G 神経フィードバック、経頭蓋磁気刺激 (T M S) および直接電極刺激から成る群から選択された少なくとも 1 つの治療を含む。

【 0 0 4 4 】

本発明の一部の実施形態の態様では、被験者の脳から取得した神経生理学的データから脳震盪の可能性を推定する方法を提供する。該方法は、データにおける活動関連の特徴を

10

20

30

40

50

識別するステップと、複数のノードを有する第1の被験者特有の脳ネットワーク活動（BNA）パターンを構築するステップであって、各ノードが活動関連の特徴のうちの1つの特徴を表し、各対のノードに連結度重みが割り当てられ、被験者特有のBNAパターンが脳震盪に関連付けられて成るステップと、第1のBNAパターンと脳震盪に対応すると注釈された第1のベースラインBNAパターンとの間の比較を表す第1のBNAパターン類似度を算出するステップと、該類似度を、被験者の以前に構築された被験者特有のBNAパターンと第1のベースラインBNAパターンとの間の比較を表す第1の記録された類似度と比較するステップと、記録された類似度と算出された類似度との間の差異に応答して脳震盪の可能性を評価するステップとを含む。

【0045】

10

本発明の一部の実施形態では、方法は、正常な脳機能に関連付けられた第2の被験者特有のBNAパターンを構築するステップと、第2のBNAパターンと正常な脳機能に対応すると注釈された第2のベースラインBNAパターンとの間の比較を表す第2のBNAパターン類似度を算出するステップと、第2の類似度を、該被験者の以前に構築された被験者特有のBNAパターンと第2のベースラインBNAパターンとの間の比較を表す第2の記録された類似度と比較するステップとを含み、ここでも第2の記録された類似度と第2の算出された類似度との間の差異に応答して評価が行われる。

【0046】

本発明の一部の実施形態では、方法は、低レベルの認知課題および高レベルの認知課題から成る群から選択された課題を被験者が実行するかあるいは実行を概念化する前、途中、および/または後に、被験者の脳から神経生理学的データを取得するステップを含む。

20

【0047】

本発明の一部の実施形態の態様では、神経生理学的データを受信し、および上に概説しかつ任意選択的に以下でさらに詳述する方法を実行するように構成されたデータ処理装置を備える、脳震盪の可能性を推定するためのシステムを提供する。

【0048】

本発明の一部の実施形態の態様では、データ処理装置によって読み出されたときに、データ処理装置に神経生理学的データを受信させ、および上に概説しかつ任意選択的に以下でさらに詳述する方法を実行させる、プログラム命令を格納したコンピュータ可読媒体を備える、コンピュータソフトウェア製品を提供する。

30

【0049】

本発明の一部の実施形態の態様では、ADHDの可能性を評価する方法を提供する。該方法は、被験者の脳から取得した神経生理学的データにおける活動関連の特徴を識別するステップと、各々が活動関連の特徴のうちの1つの特徴を表すノードを複数有する脳ネットワーク活動（BNA）パターンを構築するステップと、構築されたBNAパターンとベースラインBNAパターンとの間の比較を表すBNAパターン類似度を算出するステップとを含み、ベースラインBNAパターンは主に、デルタ、シータ、およびアルファ周波数帯域から成る群から選択された1つ以上の周波数帯域で、複数の前頭中心部位で、約100msから約200msの特徴時間窓内に、かつ/またはデルタ周波数帯域で、複数の後頭部、頭頂部、および前頭中心部で、約300msから約600msの特徴時間窓内に、事象関連電位を表すノードを有し、ここで、予め定められた閾値より高いBNAパターン類似度は、被験者がADHDである可能性を示す。

40

【0050】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的用語および/または科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載される方法および材料と類似または同等である方法および材料を本発明の実施または試験において使用することができるが、例示的な方法および/または材料が下記に記載される。矛盾する場合には、定義を含めて、本特許明細書が優先する。加えて、材料、方法および実施例は例示にすぎず、限定であることは意図されない。

【0051】

50

本発明の実施形態の方法および／またはシステムを実行することは、選択されたタスクを、手動操作で、自動的にまたはそれらを組み合わせて実行または完了することを含んでいる。さらに、本発明の方法および／またはシステムの実施形態の実際の機器や装置によって、いくつかの選択されたステップを、ハードウェア、ソフトウェア、またはファームウェア、あるいはオペレーティングシステムを用いるそれらの組合せによって実行できる。

【 0 0 5 2 】

例えば、本発明の実施形態による選択されたタスクを実行するためのハードウェアは、チップまたは回路として実施されることができる。ソフトウェアとして、本発明の実施形態により選択されたタスクは、コンピュータが適切なオペレーティングシステムを使って実行する複数のソフトウェアの命令のようなソフトウェアとして実施されることができる。本発明の例示的な実施形態において、本明細書に記載される方法および／またはシステムの例示的な実施形態による１つ以上のタスクは、データ処理装置、例えば複数の命令を実行する計算プラットフォームで実行される。任意選択的に、データ処理装置は、命令および／またはデータを格納するための揮発性メモリ、および／または、命令および／またはデータを格納するための不揮発性記憶装置（例えば、磁気ハードディスク、および／または取り外し可能な記録媒体）を含む。任意選択的に、ネットワーク接続もさらに提供される。ディスプレイおよび／またはユーザ入力装置（例えば、キーボードまたはマウス）も、任意選択的にさらに提供される。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 5 3 】

本明細書では本発明のいくつかの実施形態を単に例示し添付の図面を参照して説明する。特に詳細に図面を参照して、示されている詳細が例示として本発明の実施形態を例示考察することだけを目的としていることを強調するものである。この点について、図面について行う説明によって、本発明の実施形態を実施する方法は当業者には明らかになるであろう。

【 0 0 5 4 】

【図 1】図 1 は、本発明の種々の例示的な実施形態に係る、脳震盪の可能性を推定するのに適した方法のフローチャート図である。

【 0 0 5 5 】

【図 2 A】図 2 A は、本発明の一部の実施形態に係る、１群の被験者の活動関連の特徴を識別するための手順を記載するフローチャート図である。

【 0 0 5 6 】

【図 2 B】図 2 B は、本発明の一部の実施形態に係る、脳活動特徴間の関係を決定するための手順の略図である。

【 0 0 5 7 】

【図 2 C - E】図 2 C ~ E は、図 2 B に示す手順を使用して、本発明の一部の実施形態に従って構築された B N A パターンの略図である。

【 0 0 5 8 】

【図 3】図 3 は、本発明の一部の実施形態に係る、神経生理学的データから抽出することのできる脳ネットワーク活動（B N A）パターンの代表例を示す略図である。

【 0 0 5 9 】

【図 4】図 4 は、脳震盪指数を提示するために本発明の一部の実施形態に従って使用することのできるグラフ式表現の図である。

【 0 0 6 0 】

【図 5】図 5 は、本発明の一部の実施形態に係る、脳震盪の可能性を推定するのに適した別の方法のフローチャート図である。

【 0 0 6 1 】

【図 6 A】図 6 A は、注意力テスト中に神経生理学データを収集して、震盪を患った被験者に対して実行された実験の結果を示す。

【図 6 B】図 6 B は、注意力テスト中に神経生理学データを収集して、震盪を患った別の被験者に対して実行された実験の結果を示す。

【図 6 C】図 6 C は、注意力テスト中に神経生理学データを収集して、震盪を患ったさらに別の被験者に対して実行された実験の結果を示す。

【 0 0 6 2 】

【図 7 A】図 7 A は、ワーキングメモリテスト中に神経生理学データを収集して、図 6 A の場合と同じ被験者に対してそれぞれ実行された実験の結果を示す。

【図 7 B】図 7 B は、ワーキングメモリテスト中に神経生理学データを収集して、図 6 B の場合と同じ被験者に対してそれぞれ実行された実験の結果を示す。

【図 7 C】図 7 C は、ワーキングメモリテスト中に神経生理学データを収集して、図 6 C の場合と同じ被験者に対してそれぞれ実行された実験の結果を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【 0 0 6 3 】

本発明は、その一部の実施形態では、神経生理学に関し、さらに詳しくは、脳震盪の可能性を推定するための方法およびシステムに関するが、それらに限定されない。

【 0 0 6 4 】

本発明の少なくとも 1 つの実施形態を詳しく説明する前に、本発明は、その適用において、下記の説明に示されるか、および / または図面および / または実施例において例示される構成要素および / または方法の構成および配置の細部に必ずしも限定されないことを理解しなければならない。本発明は他の実施形態が可能であり、または様々な方法で実施または実行されることが可能である。

20

【 0 0 6 5 】

外傷性脳損傷 (T B I) はしばしば、3 つのパラメータ、すなわち、1) 意識の変化の質および長さ、2) 健忘症 (記憶喪失) の長さ、および 3) グラスゴー昏睡尺度 (G C S) に基づいて、軽度、中等度、および重度の T B I に分類される。伝統的に、脳損傷は、意識変化の長さが 2 0 分未満であり、記憶喪失が 2 4 時間以下であり、かつ G C S スコアが 1 3 より高い場合に、震盪 (m T B I) と分類される。

【 0 0 6 6 】

本発明者らは、震盪のための実用的な診断ツールはまだ得られておらず、震盪の徴候および症状は往々にして非常に微妙であって、検知することが難しいので、上記基準を用いてさえも震盪を診断することが困難である、と認識している。加えて、多くの震盪の症例は他の損傷によって、または損傷の周囲の事象によって曇らされ、正確な診断をさらに混乱させる。本発明者らは、一般的慣行では、震盪が過小診断または誤診され、結果的に、認知障害、心理社会的問題、および二次性合併症、例えば鬱病をはじめとする潜在的長期影響を患者にもたらすことを見出した。

30

【 0 0 6 7 】

診断支援手段の欠如は運動競技環境では特に明らかであり、子供や青少年の反復損傷につながることもあり得る。

【 0 0 6 8 】

本発明者らは、神経生理学的データを用いて震盪の可能性を推定するのに適した技術を考案した。震盪はスポーツ関連の損傷によることが最も一般的であり、したがってスポーツ関連の脳損傷の懸念はかつてないほど高まっている。しかし、震盪は高齢人口でも最高値を示す。したがって、本実施形態は、スポーツ活動に携わる成人または若年被験者のみならず、高齢被験者 (例えば 6 0 歳超) に対しても、脳震盪の可能性を評価することに関する。

40

【 0 0 6 9 】

図 1 は、本発明の種々の例示的实施形態に係る、神経生理学的データから脳震盪の可能性を推定するのに適した方法のフローチャート図である。別途規定しない限り、本書で下述する操作は、同時に、または多くの組合せもしくは実行順序で逐次的に実行することができることを理解されたい。特に、フローチャート図の順序は、限定とみなすべきではな

50

い。例えば、以下の説明またはフローチャート図に特定の順序で現れる2つ以上の操作は、異なる順序で（例えば逆順に）または実質的に同時に実行することができる。加えて、下述する幾つかの操作は随意であり、実行しなくてもよい。

【0070】

操作の少なくとも一部は、データ処理システムによって、例えばデータを受信し、かつ下述する操作を実行するように構成された、専用回路または汎用コンピュータによって、実現することができる。

【0071】

本実施形態の方法を実現するコンピュータプログラムは一般的に、フロッピー（登録商標）ディスク、CD-ROM、フラッシュメモリデバイス、およびポータブルハードドライブのような、しかしそれらに限らない配布媒体で、ユーザへ配布することができる。コンピュータプログラムは、配布媒体からハードディスクまたは類似の中間記憶媒体へコピーすることができる。コンピュータプログラムは、コンピュータを本発明の方法に従って作動するように構成し、コンピュータ命令をそれらの配布媒体またはそれらの中間記憶媒体のいずれかからコンピュータの実行メモリ内へロードすることによって実行することができる。これらの操作は全て、コンピュータシステム技術の当業者には周知である。

【0072】

本実施形態の方法は、多くの形で具体化することができる。例えば、該方法は、方法操作を実行するためのコンピュータなどの有形媒体上で具体化することができる。該方法は、方法操作を実行するためのコンピュータ可読命令を含むコンピュータ可読媒体上で具体化することができる。該方法はまた、有形媒体上でコンピュータプログラムを実行するように、またはコンピュータ可読媒体上で命令を実行するように構成されたデジタルコンピュータ能力を有する電子装置で具体化することもできる。

【0073】

解析対象の神経生理学的データは、研究対象の被験者の脳から直接取得した任意のデータとすることができる。「直接」取得したデータとは、それが脳組織自体の電氣的、磁氣的、化学的、または構造的特徴を示すという意味である。神経生理学的データは、単一被験者の脳から直接取得したデータ、または複数の被験者（例えば研究群）の複数の脳からそれぞれ、必ずしも同時にではなく、直接取得したデータとすることができる。

【0074】

複数の脳からのデータの解析は、単一の脳に対応するデータの各部分について、下述する操作を個別に実行することによって行うことができる。しかし、一部の操作は2つ以上の脳に対して集散的に実行することができる。したがって、別途明記しない限り、単数形の「被験者」または「脳」の言及は、必ずしも個々の被験者のデータの解析を意味するものではない。単数形の「被験者」または「脳」の言及は、数人の被験者のうちの1人に対応するデータ部分の解析をも含んでおり、その解析は他の部分にも同様に適用することができる。

【0075】

データは、取得直後に解析することができ（「オンライン解析」）、あるいは記録および保存しておき、後で解析することができる（「オフライン解析」）。

【0076】

本発明に適した神経生理学的データ型の代表的な例として、脳波図（EEG）データ、脳磁図（MEG）データ、コンピュータ断層撮影（CAT）データ、ポジトロン放出断層撮影（PET）データ、磁気共鳴撮像（MRI）データ、機能的MRI（fMRI）データ、超音波データ、単光子放出コンピュータ断層撮影（SPECT）データ、脳コンピュータインターフェース（BCI）データ、および神経レベルにおける神経プロテアーゼからのデータがあるが、それらに限定されない。任意選択的に、データは、2つ以上の異なる型のデータの組み合わせを含む。

【0077】

本発明の種々の例示的实施形態では、神経生理学的データは、被験者の頭皮上の複数の

10

20

30

40

50

異なる部位にそれぞれ配置した複数の測定装置を用いて収集した信号に関連付けられる。これらの実施形態では、データ型はE E GまたはM E Gデータであることが好ましい。測定装置は、電極、超電導量子干渉素子(S Q U I D)などを含むことができる。そのような各部位で取得されるデータの部分は「チャンネル」とも呼ばれる。一部の実施形態では、神経生理学的データは、脳組織自体の中に配置した複数の測定装置を用いて収集した信号に関連付けられる。これらの実施形態では、データ型は、皮質脳波記録(E C o G)データとしても公知である侵襲性E E Gデータであることが好ましい。

【0078】

任意選択的に、かつ好ましくは、神経生理学的データは、少なくとも被験者が課題および/または行為を実行する前後に収集する。本発明の一部の実施形態では、神経生理学的データは、少なくとも被験者が、課題を実際には実行しておらず、課題および/または行為を概念化する前後に収集する。これらの実施形態は、被験者が課題および/または行為を実際に実行することを妨げる、例えば脳卒中のような種々の脳損傷に応じて見られるような、何らかの種類の身体障害および/または認知障害を患っている場合に有用である。それでもなお、これらの実施形態は、希望するならばどんな被験者にも使用できる。

【0079】

課題および/または行為(実際に実行されたか、それとも概念化されたかにかかわらず)に関連付けられた神経生理学的データは、事象関連尺度、例えば事象関連電位(E R P)または事象関連電場(E R F)として使用することができる。課題および/または行為(実際に実行されたか、それとも概念化されたかにかかわらず)は単数または複数の刺激に応答することが好ましく、データの取得を刺激と同期化して応答のタイムラインを確立し、このタイムラインに応答してデータ特徴を抽出する。典型的には、課題および/または行為の実行または概念化の前、途中、および後に神経生理学的データを連続的に収集するように、データ収集は継続的に行われるが、必ずしもそうでなくてもよい。

【0080】

様々な種類の課題、低レベルおよび高レベル両方の認知課題および/または行為が予想される。課題/行為は単一、逐次的、または継続的であることができる。継続的な低レベルの認知課題/行為の例として、映画を見ることが挙げられるが、それに限定されない。単一の低レベルの認知課題/行為の例として、可聴信号(例えば単純な音)を被験者に提供することが挙げられるが、それに限定されない。逐次的な低レベルの認知課題/行為の例として、可聴信号を繰返し再生することが挙げられるが、それに限定されない。反復課題の場合、被験者は最終的に順化され、あまり注意を払わなくなる(慣れとして知られる過程)ことが認識されるが、脳からの反応は依然として存在する。高レベルの認知課題/行為の例として、高い音が聞こえたらボタンを押すように被験者に要求する、いわゆる「決行/中止課題」が挙げられるが、それに限定されない。ここで、低い音が聞こえた場合、被験者はボタンを押してはならない。この課題は当業界で公知であり、多くの認知研究で使用されている。

【0081】

刺激および刺激応答の多くのプロトコルは当業界で公知であり、それらは全て本発明の一部の実施形態によって企図されている。刺激応答神経心理学的テストとして、ストループ課題、ウィスコンシンカード仕分けテストなどが挙げられるが、それらに限定されない。刺激のみに基づくテストとしては、ミスマッチ陰性電位、脳幹誘発応答聴力検査(B E R A)などが挙げられるが、それらに限定されない。また、サッカー解析、運動関連電位(M R P)、Nバック記憶課題、および他の作業記憶課題、例えばスタンバーグ記憶課題、「シリアルセブン(serial seven)」テスト(100から7飛びで逆算する)、ボズナー注意課題などのような、しかしそれらに限らない、応答のみに基づくテストも考えられる。

【0082】

本発明の範囲を、刺激、課題、および/または行為に関連付けられる神経生理学的データのみに限定するつもりはないことを理解されたい。本発明の実施形態は、自発的脳活動

10

20

30

40

50

を表す神経生理学的データにも適用することができる。また、特定の活動中に神経生理学的データを取得するが、取得が刺激と同期しない実施形態も考えられる。

【0083】

ここで図1を参照すると、方法は10で始まり、任意選択的に、かつ好ましくは11に進み、そこで神経生理学的データが受信される。データは被験者から直接記録することができ、あるいは例えばデータが格納されたコンピュータ可読記憶媒体のような外部ソースから受信することができる。

【0084】

該方法は12に進み、そこで、活動関連の特徴を識別するように、データの特徴間の関係が決定される。これは、当業界で公知のいずれかの手順を用いて行うことができる。例えば、国際公開第2007/138579号、第2009/069134号、第2009/069135号、および第2009/069136号に記載された手順を使用することができ、これらの内容を参照によって本書に援用する。本発明の一部の実施形態に従って12を実行するのに適した手順の詳細説明を以下で、図2Aに関連して記載する。

【0085】

概して、活動関連の特徴の抽出はデータの多次元解析を含んでおり、ここでデータは、データの空間的特徴および非空間的特徴を抽出するために解析される。

【0086】

空間的特徴は、それぞれのデータが取得される位置を表すことが好ましい。例えば、空間的特徴は、被験者の頭皮上の測定装置（例えば電極、SQUID）の位置を含むことができる。

【0087】

さらに、神経生理学的データが生成される脳組織内の位置を空間的特徴から推定する実施形態も考えられる。これらの実施形態では、例えば低分解能電磁気断層撮影法（LORETA）を含むことのできるソース位置推定手順が使用される。本実施形態に適したソース位置推定手順は、参照により援用する上述の国際公開特許に記載されている。本実施形態に適した他のソース位置推定手順は、Greenblatt et al., 2005, 「Local Linear Estimators for the Bioelectromagnetic Inverse Problem」, IEEE Trans. Signal Processing, 53(9): 5430、Sekihara et al., 「Adaptive Spatial Filters for Electromagnetic Brain Imaging (Series in Biomedical Engineering)」, Springer, 2008、およびSekihara et al., 2005, 「Localization bias and spatial resolution of adaptive and non-adaptive spatial filters for MEG source reconstruction」, NeuroImage 25: 1056に見られ、それらの内容を参照により本書に援用する。

【0088】

さらに、空間的特徴から上皮質表面上の位置を推定する実施形態が考えられる。これらの実施形態では、被験者の頭皮上の位置で収集されたデータは、頭皮電位分布を上皮質表面へマッピングするように処理される。そのようなマッピングのための技術は当業界で公知であり、文献では皮質電位撮像法（CPI）または皮質ソース密度（CSD）と呼ばれる。本実施形態に適したマッピング技術は、Kayser et al., 2006, 「Principal Components Analysis of Laplacian Waveforms as a Generic Method for Identifying ERP Generator Patterns: I. Evaluation with Auditory Oddball Tasks」, Clinical Neurophysiology 117(2): 348、Zhang et al., 2006, 「A Cortical Potential Imaging St

10

20

30

40

50

udy from Simultaneous Extra - and Intra - cranial Electrical Recordings by Means of the Finite Element Method」, Neuroimage, 31 (4):1513、Perrin et al., 1987, 「Scalp Current Density Mapping: Value and Estimation from Potential Data」, IEEE transactions on biomedical engineering, BME - 34 (4):283、Ferree et al., 2000, 「Theory and Calculation of the Scalp Surface Laplacian」, www.cs.uoregon.edu/members/ferree/tutorials/SurfaceLaplacian、およびBabiloni et al., 1997, 「High resolution EEG: a new model - dependent spatial deblurring method using a realistically - shaped MR - constructed subject's head model」, Electroencephalography and clinical Neurophysiology 102:69に見られる。

【0089】

上記の実施形態のいずれにおいても、空間的特徴は、必要に応じて、離散的または連続空間座標系を使用して表すことができる。座標系が離散的である場合、座標系は、典型的には測定装置の位置（例えば頭皮上、上皮質表面上、大脳皮質上または脳内深部の位置）に対応する。座標系が連続的である場合、座標系は、頭皮もしくは上皮質表面の近似形状、またはそれらの何らかの標本抽出バージョンを表すことが好ましい。標本抽出された表面は、三次元空間内の点の集合であって該表面のトポロジを描くのに十分である、ポイントクラウドによって表すことができる。連続座標系の場合、空間的特徴は、測定装置の位置間の区分的補間法によって得ることができる。区分的補間法は、表面全体に平滑解析関数または1組の平滑解析関数を利用することが好ましい。

【0090】

本発明の一部の実施形態では、非空間的特徴は各空間的特徴に対し個別に得られる。例えば、非空間的特徴はチャンネル毎に個別に得ることができる。空間的特徴が連続的である場合、非空間的特徴は、連続体上の1組の離散点に対して得ることが好ましい。典型的には、この離散点の組は少なくとも区分的補間法に使用される点を含むが、標本抽出バージョンの表面上の他の点を含むこともできる。

【0091】

非空間的特徴は、取得時間に従ってデータをセグメント化することによって得られる時間的特徴を含むことが好ましい。セグメント化により複数のデータセグメントが得られ、各データセグメントは、それに対応するエポックの間中、取得される。エポックの長さは、神経生理学的データの型を特徴付ける時間分解能に依存する。例えばEEGまたはMEGデータの場合、典型的なエポックの長さはほぼ1000msである。

【0092】

他の非空間的特徴はデータ分解技術によって得ることができる。本発明の種々の例示的实施形態では、分解は、各空間的特徴の各データセグメント毎に個別に行われる。したがって、特定のデータチャンネルに対し、分解は、例えばこの特定のチャンネルの各データセグメントに（例えば、最初に第1エポックに対応するセグメントに、次いで第2エポックに対応するセグメントに、等々）逐次的に適用される。そのような逐次的分解は他のチャンネルに対しても同様に行われる。

【0093】

神経生理学的データは、データ内のピークのパターンを識別することによって、またはより好ましくは、例えばウェーブレット解析のような、しかしそれに限定されない波形解析によって、分解することができる。本発明の一部の実施形態では、ピークの識別は、ピークの時空間的近傍の定義付けを伴う。近傍は、ピークが位置する空間領域（二次元また

10

20

30

40

50

は三次元)、および/またはピークが発生する期間であると定義することができる。各ピークに対して時空間近傍が関連付けられるように、空間領域および期間の両方を定義することが好ましい。そのような近傍を定義する利点は、時間および/または空間におけるデータの拡散構造に関する情報が得られることである。近傍の(各寸法に関する)大きさは、ピークの特性に基づいて決定することができる。例えば、一部の実施形態では、近傍の大きさはピークの半値全幅(FWHM)に等しい。近傍の他の定義も、本発明の範囲から除外されない。

【0094】

波形解析は、波形を共に作り上げる信号ピークの複数の重複する組に波が分解されるようにフィルタリング(例えば、帯域通過フィルタリング)を伴うことが好ましい。任意選択的に、フィルタ自体が重複することができる。

10

【0095】

神経生理学的データがEEGデータを含む場合、フィルタリング中に以下の周波数帯域の1つ以上を使用することができる。すなわち、デルタ帯域(典型的には約1Hz~約4Hz)、シータ帯域(典型的には約3~約8Hz)、アルファ帯域(典型的には約7~約13Hz)、低ベータ帯域(典型的には約12~約18Hz)、ベータ帯域(典型的には約17~約23Hz)、および高ベータ帯域(典型的には約22~約30Hz)。ガンマ帯域(典型的には約30~約80Hz)のような、しかしそれに限らず、より高い周波数帯域も考えられる。

【0096】

20

波形解析の後、時間(潜時)、周波数、および任意選択的に振幅のような、しかしそれらに限らない波形特徴を抽出することが好ましい。これらの波形特徴を離散値として入手し、それによって個々の波形特徴を成分とするベクトルを形成することが好ましい。離散値を使用すると、その後の解析のためのデータ量が減少するので、有利である。統計的正規化(例えば、標準スコアによるか、あるいは任意の統計的モーメントを使用することによる)のような、しかしそれに限らず、他の低減技術も考えられる。正規化はノイズを低減するために使用することができ、また、該方法を2人以上の被験者から取得したデータに適用する場合、および/または測定装置と脳との間のインターフェースが異なる患者間で、もしくは単一被験者の異なる部位間で変化する場合に有用である。例えば、統計的正規化は、EEG電極間に不均一なインピーダンス整合が存在する場合に有用になり得る。

30

【0097】

特徴の抽出の結果、空間的特徴(例えばそれぞれの電極または他の測定装置の位置)ならびにセグメント化および分解から得られた1つ以上の非空間的特徴をベクトルの成分として含む複数のベクトルが得られる。これらのベクトルの各々はデータの特徴であり、何らかの関係(例えば2つのベクトルが1つのベクトルに関連付けられる位置からもう1つのベクトルに関連付けられる位置への情報の流れに整合するような因果関係)に従う特徴を持つ任意のベクトル対は、2つの活動関連の特徴を構成する。

【0098】

したがって、抽出されたベクトルは多次元空間を画定する。例えば、成分が位置、時間、および周波数を含む場合、ベクトルは三次元空間を画定し、成分が位置、時間、周波数、および振幅を含む場合、ベクトルは四次元空間を画定する。より高次の次元も本発明の範囲から除外されない。

40

【0099】

解析が1人の被験者の神経生理学的データに適用される場合、データの各特徴は、ベクトルによって画定される多次元空間内の1つの点として表され、各組の活動関連の特徴は1組の点として表され、その組の任意の点は、その組内の1つ以上の他の点から時間軸に沿って特定の距離(本書では以下「潜時差」ともいう)内に存在するように構成される。

【0100】

解析が1群または部分群の被験者から取得した神経生理学的データに適用される場合、データの特徴は、上述した多次元空間内の離散点のクラスタとして表すことが好ましい。

50

解析が単一被験者の神経生理学的データに適用される場合にも、点のクラスタを定義することができる。これらの実施形態では、波形特徴のベクトルは、被験者に与えられた個別の刺激に対して個別に抽出され、それによって多次元空間内の点のクラスタが定義され、このときクラスタ内の各点は異なる時点に適用された刺激への応答に対応する。個別の刺激は、任意選択的に、かつ好ましくは同一または類似の刺激の1組の反復提示、または必ずしも同一ではないが同型の1組の刺激（例えば1組の必ずしも同一ではない視覚刺激）を形成することが好ましい。異なる時点に異なる刺激を使用することは、本発明の範囲から除外されない。

【0101】

上記の提示を組み合わせ、データを複数の被験者から収集し、被験者の1人以上について、波形特徴のベクトルを時間の離れた刺激（つまり、個別の時点に適用される刺激）に対し個別に抽出することも考えられる。これらの実施形態では、クラスタは、異なる被験者に対応する点のみならず、分離した刺激への応答に対応する点をも含む。例えば、データを被験者10人から収集し、データ取得中に各被験者に5回の刺激を提示する場合について考察する。この場合、データセットは、各々が1回の刺激に対する1人の被験者の応答に対応する、 $5 \times 10 = 50$ 個のデータセグメントを含む。したがって、多次元空間内の1クラスタ内に、各々がデータセグメントの1つから抽出された特徴の1つのベクトルを表す 5×10 個までの点を含むことができる。

【0102】

複数の被験者の特徴および/または単一被験者に提示された刺激への複数の応答の特徴のいずれを表すかに関係なく、所与の空間軸に沿ったクラスタの幅は、対応するデータ特徴（時間、周波数等）の活動窓の大きさを表す。代表的例として、時間軸に沿ったクラスタの幅について考察する。任意選択的に、該方法でそのような幅を使用して、事象が複数の被験者にまたがって発生する潜時範囲を表すことが好ましい。同様に、周波数軸に沿ったクラスタの幅は、複数の被験者にまたがって発生する事象の発生を示す周波数帯域を表するために使用できる。位置軸（例えば、2D位置マップに対応するデータのための2つの位置軸、および3D位置マップに対応するデータのための3つの位置軸）に沿ったクラスタの幅は、事象が複数の被験者にまたがって発生する1組の隣接する電極を画定するために使用することができ、振幅軸に沿ったクラスタの幅は、多数の被験者にまたがる事象の発生を示す振幅範囲を画定するために使用することができる。

【0103】

1群または部分群の被験者について、活動関連特徴は以下のように識別することができる。時間軸に沿った単一クラスタは、上述の通り、クラスタの幅によって画定された時間窓内に発生する単位事象に相当するものとして識別することが好ましい。この窓を、任意選択的に、何らかの外れ点を排除するように幅狭化し、それによってそれぞれのデータ特徴を特徴付ける潜時範囲を画定し直すことが好ましい。時間軸に沿った一連のクラスタにおいて、その中の各クラスタが特定の制約範囲の（時間軸に沿った）幅を有する場合、クラスタ間の連結度関係に従うクラスタを識別するためにパターン抽出手順を実行することが好ましい。概して、そのような手順は、十分な数の点間の結合度関係がクラスタ間に存在するクラスタ対をクラスタ全体で探索することができる。

【0104】

パターン抽出手順は、密度ベースのクラスタリング手順、最近傍ベースのクラスタリング手順などをはじめ、それらに限らず、任意の種類のクラスタリング手順を含むことができる。本実施形態に適した密度ベースのクラスタリング手順は、Cao et al., 2006, 「Density-based clustering over an evolving data stream with noise」, Proceedings of the Sixth SIAM International Conference on Data Mining, Bethesda, Maryland, p. 328 - 39に記載されている。本実施形態に適した最近傍ベースのクラスタリング手順は、[R. O. Duda, P. E. Hart and D. G. Stork, 「Pa

10

20

30

40

50

tern Classification」(2nd Edition), A Wiley-Interscience Publication, 2000]に記載されている。最近傍ベースのクラスタリング手順を使用する場合、クラスタを識別し、その後、クラスタ間の時空間距離に基づいてクラスタを集めてメタクラスタを形成する。したがって、メタクラスタとは識別されたクラスタの集まりである。これらの実施形態では、メタクラスタはデータの特徴であり、活動関連の特徴はメタクラスタの間で識別される。

【0105】

図2Aは、本発明の一部の実施形態に係る、1群の被験者の活動関連の特徴を識別するための手順12を記載するフローチャート図である。手順12は40で始まり、41に進み、そこで孤立クラスタが識別される。本実施形態では、多次元空間の特定の射影でクラスタを識別する部分空間クラスタリング、および多次元空間全体でクラスタを識別する全空間クラスタリングの両方が考えられる。計算時間の観点からは部分空間クラスタリングの方が好ましく、特徴の普遍性の観点からは全空間クラスタリングの方が好ましい。

10

【0106】

部分空間クラスタリングの1つの代表的例は、予め定められた各周波数帯域および予め定められた各空間的位置について別々に、時間軸に沿ってクラスタを識別することを含む。識別は、任意選択的に、移動する時間窓と予め定められた一定の窓幅とを特徴とすることが好ましい。EEGデータの典型的な窓幅は、デルタ帯域の場合、約200msである。解析から小さいクラスタを除外しないように、任意選択的に、1クラスタ内の点の最小個数に制約が加えられる。典型的には、X点未満のクラスタ(Xは群内の被験者の約80%に等しい)は除外される。点の最小個数は手順中に更新することができる。初期組のクラスタを規定した後、時間窓の幅を低下させることが好ましい。

20

【0107】

部分空間クラスタリングの別の代表的実施形態は、予め定められた各周波数帯域について別々に行うことが好ましい、時空間部分空間におけるクラスタの識別を含む。この実施形態では、抽出された空間的特徴は連続空間座標系を用いて、例えば上で詳述した通り測定装置の位置間の区分的補間法によって、表される。こうして、各クラスタは時間窓のみならず空間領域とも関連付けられる。ここで空間領域は測定装置の位置を中心としてもよく、しなくてもよい。一部の実施形態では、少なくとも1つのクラスタは、測定装置の位置以外の位置を中心とする空間領域に関連付けられる。時空間部分空間は典型的には1つの時間次元および2つの空間次元を持つ三次元であり、各クラスタは時間窓、および例えば頭皮表面、上皮質表面等の形状に対応する表面における二次元空間領域に関連付けられる。また、四次元時空間も考えられ、その場合、各クラスタは時間窓および、少なくとも部分的に脳内部に対応する体積における三次元空間領域に関連付けられる。

30

【0108】

部分空間クラスタリングの別の代表的例は、周波数時空間部分空間におけるクラスタの識別を含む。この実施形態では、予め定められた各周波数帯域について別々にクラスタを探索するのではなく、該方法は、予め定められていない周波数でもクラスタの識別を可能にする。したがって、周波数は部分空間における連続座標とみなされる。時空間部分空間の実施形態と同様に、抽出された空間的特徴は連続空間座標系を用いて表される。したがって、各クラスタは時間窓、空間領域、および周波数帯域に関連付けられる。空間領域は上で詳述した通り、二次元または三次元とすることができる。一部の実施形態では、少なくとも1つのクラスタは、測定装置の位置以外の位置を中心とする空間領域に関連付けられ、少なくとも1つのクラスタは、デルタ、シータ、アルファ、低ベータ、ベータ、高ベータ、およびガンマ帯域のうちの2つ以上の周波数を含む周波数帯域に関連付けられる。例えばクラスタは、デルタ帯域の一部とシータ帯域の一部、またはシータ帯域の一部とアルファ帯域の一部、またはアルファ帯域の一部と低ベータ帯域の一部等に跨る周波数帯域に関連付けることができる。

40

【0109】

手順12は任意選択的に42に進むことが好ましく、そこで1対のクラスタが選択され

50

る。該手順は任意選択的に43に進むことが好ましく、そこで選択された対に示された各被験者について、任意選択的に、対応する事象間の潜時差（差がゼロの場合を含む）が算出される。手順は44に進み、そこで、予め定められた閾値範囲（例えば0～30ms）外の潜時差が拒絶される一方、予め定められた閾値範囲内の潜時差が受け入れられるように、算出された潜時差に制約が加えられる。手順は決定45に進み、そこで手順は、受け付けた差の数が十分に大きいか（すなわち、ある数を超えるか、例えば群内の被験者の80%超か）否かを決定する。受け付けた差の数が十分に大きくない場合、手順は46に進み、そこで手順はクラスタ対を受け入れ、それを1対の活動関連の特徴として識別する。受け付けた差の数が十分に大きい場合、手順は47に進み、そこで手順はその対を拒絶する。本実施形態の手順は46または47から42に戻る。

10

【0110】

データ特徴間の関係を決定しかつ活動関係の特徴を識別するための例証的例を、図2Bに示す。該例証は、時間および位置を含む二次元空間に対する射影に関して提示される。本例は、空間的特徴が離散的であって、クラスタの識別が、予め定められた各周波数帯域および予め定められた各空間位置について別々に、時間軸に沿って行なわれる実施形態の場合である。当業者は、この説明を他の次元、例えば周波数、振幅等に対し、いかに適応させるかが分かるであろう。図2Bは、1から6までの番号で示された6人の被験者から（または異なる時間に6つの刺激を受けた単一の被験者から）データを収集するシナリオを示す。提示を明確にするために、異なるデータセグメントのデータ（例えば異なる被験者から、または異なる時間の刺激に対して同一被験者から収集されたデータ）は、「データセグメント番号」と表記された縦軸に沿って分離される。各セグメントに対し、白丸は、「A」と表記された1つの特定位置で（測定装置、例えばEEG電極を用いて）記録された事象を表し、黒丸は「B」と表記された別の特定位置で記録された事象を表す。

20

【0111】

時間軸は、例えば被験者に刺激が与えられた時点から測定された、それぞれの事象の潜時を表す。事象の潜時を本書では $t^{(i)}_A$ および $t^{(i)}_B$ と表記する。ここで i はセグメント指数（ $i=1, \dots, 6$ ）であり、AおよびBは位置を表す。提示を明確にするために、潜時は図2Bには示されていないが、本書に記載する詳細を提供された当業者は、図面に潜時をいかに追加するかが分かるであろう。

【0112】

位置AおよびBの各々に対し、時間窓が規定される。 t_A および t_B と表記されたこれらの時間窓は、時間軸に沿ったクラスタの幅に対応し、それらは希望に応じて同一とするか、あるいは互いに異なることができる。また、2つの単位事象の間に潜時差窓 t_{AB} も規定される。この窓は、時間軸に沿ったクラスタ間（例えばクラスタの中心間）の分離に対応する。窓 t_{AB} は、破線セグメントおよび実線セグメントを有する区間として図示される。破線セグメントの長さは窓の下限を表し、区間の全長は窓の上限を表す。

30

t_A 、 t_B 、および t_{AB} は、AおよびBで記録された事象の対を活動関連の特徴として受け入れるか否かを決定するための基準の一部である。

【0113】

時間窓 Δt_A および Δt_B を使用して、群内の単位事象を識別することが好ましい。図示する通り、セグメント番号1、2、4、および5の各々では、どちらの事象もそれぞれの時間窓内に含まれる（これは数学的には次のように記述することができる： $t^{(i)}_A \in \Delta t_A$ 、 $t^{(i)}_B \in \Delta t_B$ 、 $i=1, 2, 4, 5$ ）。他方、セグメント番号3では、Aで記録された事象は Δt_A の範囲内に含まれない（ $t^{(3)}_A \notin \Delta t_A$ ）が、Bで記録された事象は Δt_B の範囲内に含まれ（ $t^{(3)}_B \in \Delta t_B$ ）、かつセグメント番号6では、Aで記録された事象は Δt_A の範囲内に含まれる（ $t^{(6)}_A \in \Delta t_A$ ）が、Bで記録された事象は Δt_B の範囲内に含まれない（ $t^{(6)}_B \notin \Delta t_B$ ）。したがって、位置Aについては、単位事象はセグメント番号1、2、4、5、および6から得られたデータ点のクラスタと規定され、位置Bについては、単位事象はセグメント番号1～5から得られたデータ点のクラスタと規定される。

40

【0114】

50

潜時差窓 Δt_{AB} を使用して、活動関連の特徴を識別することが好ましい。本発明の種々の例示的实施形態では、各セグメントの潜時差 $\Delta t_{AB}^{(i)}$ ($i=1, 2, \dots, 5$) を潜時差窓 Δt_{AB} と比較する。本発明の種々の例示的实施形態では、(i) 対の特徴の各々が単位事象に属し、かつ (i i) 対応する潜時差が Δt_{AB} の範囲内に含まれる場合、1 対の特徴は活動関連対として受け入れられる。図 2 B の略図では、セグメント番号 4 および 5 から記録された対の各々は、これらのセグメントの各々について両方の基準が満たされるので、1 対の活動関連の特徴として受け入れられる ($\Delta t_{AB}^{(i)} \in \Delta t_{AB}$, $t_{AB}^{(i)} \in \Delta t_{AB}$, $t_{AB}^{(i)} \in \Delta t_{AB}$, $i=4, 5$)。セグメント番号 1~3 から記録された対は、 $\Delta t_{AB}^{(1)}$ 、 $\Delta t_{AB}^{(2)}$ 、および $\Delta t_{AB}^{(3)}$ の各々が Δt_{AB} の範囲内に含まれない ($\Delta t_{AB}^{(i)} \notin \Delta t_{AB}$, $i=1, 2, 3$) ので、潜時差基準に合格しない。したがって、これらの対は拒絶される。本実施形態では、セグメント番号 6 から得られた対は潜時差基準に合格するが、時間窓基準には合格できない ($\Delta t_{AB}^{(6)} \notin \Delta t_{AB}$) ので、この対は拒絶されることに注目されたい。

10

【0115】

本発明の種々の例示的实施形態において、手順は、2 つ以上の異なる位置で発生するデータの同時事象に対応する対をも受け入れる。そのような事象は互いに因果関係を示すものではない (位置間に情報の流れが無いので) が、対応する特徴は該方法によってマーキングされる。特定の理論に拘束されることなく、本発明者らは、データの同時事象は、該方法によって識別されないが、別の事象と因果関係があると、考えている。例えば、同じ物理的刺激が脳の 2 つ以上の位置で同時事象を引き起こすことがあり得る。

【0116】

20

46 で受け入れられた活動関連の特徴の識別された対は、特徴空間内で複合パターンを構築するための基本的構成要素として使用することのできる基本パターンとして取り扱うことができる。本発明の種々の例示的实施形態では、該方法は 48 に進み、そこで 2 対以上の活動関連の特徴が結合され (例えば連結され)、3 つ以上の特徴のパターンが形成される。連結のための基準は、ベクトルによって明示される対の特性間の類似度とすることができる。例えば一部の实施形態では、2 対の活動関連の特徴は、それらが共通の特徴を有する場合に連結される。記号を用いてこれを次のように体系的に表すことができる。対「A B」および対「B C」は共通の特徴として「B」を有しており、連結されて複合パターン A B C を形成する。

【0117】

30

連結された特徴の組は二値化処理手順を受けることが好ましい。例えば、群内の被験者の X % 以上が連結組に含まれる場合、その組は受け入れられ、群内の被験者の X % 未満が連結組に含まれる場合、その組は拒絶される。閾値 X の典型値は約 80 である。

【0118】

したがって、3 つ以上の特徴の各パターンは、集合のいずれのクラスタも集合内の 1 つ以上の他のクラスタから特定の潜時差内に含まれるように規定された、クラスタの集合に対応する。全てのクラスタ対が分析されると、手順 12 は終着点 49 に進み、そこで手順は終了する。

【0119】

再び図 1 を参照すると、13 で被験者特有の脳ネットワーク活動 (BNA) パターンが構築される。該方法についてさらに詳述する前に、BNA パターンの一般概念を説明する。

40

【0120】

図 3 は、本発明の一部の実施形態に係る、神経生理学的データから抽出することのできる BNA パターン 20 の代表的例である。BNA パターン 20 は、各々が活動関連の特徴の 1 つを表す複数のノード 22 を有する。例えば、ノードは、特定の位置における特定の時間窓または潜時範囲内の、任意選択的に特定の振幅範囲の特定の周波数帯域 (任意選択的に 2 つ以上の特定の周波数帯域) を表すことができる。

【0121】

ノード 22 の中にはエッジ 24 によって接続されるものがあり、エッジは各々、それぞ

50

れのエッジの両端のノード間の因果関係を表す。したがって、BNAパターンはノードおよびエッジを有するグラフとして表される。本発明の種々の例示的实施形態では、BNAパターンは複数の離散ノードを含み、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、特徴間の関係に関する情報はエッジによってのみ表される。

【0122】

図3は、頭皮のテンプレート26内にBNAパターン20を示し、ノードの位置を脳の様々な葉（前頭葉28、中心葉30、頭頂葉32、後頭葉34、および側頭葉36）に関連付けることを可能にする。BNAパターン内のノードは、それらの様々な特徴によって標識することができる。希望するならば、色符号化または形状符号化による視覚化技術を使用することもできる。例えば、特定の周波数帯域に対応するノードは、1つの色または形状を使用して表示することができ、別の周波数帯域に対応するノードは別の色または形状を使用して表示することができ、図3の代表的例では、2つの色が提示されている。赤色のノードはデルタ波に対応し、緑色のノードはシータ波に対応する。

【0123】

例示されたパターン20のようなBNAパターンは、単一被験者または1つの群もしくは部分群の被験者の脳活動を表すことができる。単一被験者の脳活動を表すBNAパターンを本書では被験者特有のBNAパターンと呼び、1つの群または部分群の被験者の脳活動を表すBNAパターンを本書では群BNAパターンと呼ぶ。

【0124】

BNAパターン20が被験者特有のBNAパターンである場合、それぞれの被験者のデータから抽出されたベクトルだけを使用して、BNAパターンが構築される。したがって、各ノードは多次元空間内の1点に対応し、したがって脳内の1つの活動事象を表す。BNAパターン20が群BNAパターンである場合、一部のノードは多次元空間内の点のクラスタに対応することができ、したがって被験者の群または部分群内で優勢な活動事象を表す。群BNAパターンの統計的性質のため、群BNAパターン内のノードの数（本書では「位数」という）および/またはエッジの数（本書では「サイズ」という）は典型的には、被験者特有のBNAパターンの位数および/またはサイズより大きい、必ずしもそうとは限らない。

【0125】

群BNAパターンを構築するための単純な例として、図2Bに例示した単純化されたシナリオについて考察する。ここで「セグメント」は、被験者群または部分群における異なる被験者に対応する。群データは本例では、位置AおよびBに関連付けられる2つの単位事象を含む。これらの事象の各々が、多次元空間内のクラスタを形成する。本発明の種々の例示的实施形態では、本書でクラスタAおよびBと呼ばれるクラスタの各々が、群BNA内の1つのノードによって表される。2つのクラスタAおよびBは、これらのクラスタ内にはそのような関係の基準に合格する個々の点が幾つか（本例では第4および第5被験者の対）存在するので、活動関連の特徴として識別される。したがって、本発明の種々の例示的实施形態では、クラスタAおよびBに対応するノードはエッジによって接続される。結果的に得られる群BNAパターンの簡略図を図2Cに示す。

【0126】

群BNAパターンは数人の被験者の脳活動を表すので、それは典型的には状態、特性、所属等に関する何らかの共通分類項を持つ被験者群または部分群に対して構築される。そのような群BNAパターンは、群分類に従って注釈を付けることができる。

【0127】

本書では、注釈情報に関連付けられるBNAパターンを表すために、用語「注釈付きBNAパターン」を使用する。注釈情報はBNAパターンとは別個に（例えばコンピュータ可読媒体上の別個のファイルに）保存することができる。注釈情報は、BNAパターン全体を特定の脳関連障害または状態に対応するものと識別する、大域的注釈であることが好ましい。したがって、例えば注釈情報は特定の障害または状態の有無またはレベルに関係することがあり得る。また、注釈情報が被験者に適用された治療に関連する特定の脳関連

10

20

30

40

50

障害または状態に関係する実施形態も考えられる。例えば、BNAパターンは、治療済み脳関連障害に対応すると注釈することができる。そのようなBNAパターンには、投薬量、期間、および治療後の経過時間を含め、治療の特徴を注釈することもできる。BNAパターンは、任意選択的に、未治療の脳関連障害に対応すると注釈することができることが好ましい。

【0128】

本書で使用する場合、用語「治療」は、状態の進行を抑制、実質的に阻止、緩徐化、または逆行させること、状態の臨床的もしくは審美的症状を実質的に改善すること、または状態の臨床的もしくは審美的症状の出現を実質的に防止することを含む。治療は、薬理的、外科的、放射線、リハビリテーションなどをはじめ、それらに限らず、侵襲性および非侵襲性両方の任意の種類 of 介入を含むことができる。

10

【0129】

代替的に、または追加的に、BNAパターンは特定の個人群（例えば特定の性別、種族的出身、年齢群等）に対応すると識別することができ、この場合、注釈情報はこの個人群の特性に関係する。本発明の一部の実施形態では、注釈情報は、BNAパターンにおける幾つかの位置のノードを特定の障害、状態、および/または群を示すものと識別する、局所的注釈を含む。

【0130】

群BNAパターンとは異なり、被験者特有のBNAパターン内のノードは全て、それぞれの被験者のデータから抽出したベクトルに基づく。被験者特有のBNAパターンは任意選択的に、それぞれの被験者から収集したデータの特徴および特徴間の関係を参照データの特徴および特徴間の関係と比較することによって構築することが好ましい。参照データは、群データ、および/または単一被験者、好ましくは解析対象の同一被験者のデータ、および/または例えば神経生理学的モデルを用いて収集した合成データを含むことができる。

20

【0131】

参照データが群データを含む場合、被験者のデータに関連付けられる点および点間の関係が、群のデータに関連付けられるクラスタおよびクラスタ間の関係と比較される。例えば図2Bに示す単純化されたシナリオについて考察する。ここで「セグメント」は、被験者群または部分群における異なる被験者に対応する。クラスタAは第3被験者からの寄与を含まず、クラスタBは第6被験者からの寄与を含まない。それは、これらの被験者では、それぞれの点が時間窓基準に合格することができないためである。したがって、本発明の種々の例示的实施形態では、第3被験者について被験者特有のBNAパターンが構築される場合、それは位置Aに対応するノードを含まず、かつ第6被験者について被験者特有のBNAパターンが構築される場合、それは位置Bに対応するノードを含まない。他方、第1、第2、第4、および第5被験者のいずれかについて構築された被験者特有のBNAパターンでは、位置AおよびBが両方ともノードとして表される。

30

【0132】

それぞれの点が1対の活動関連の特徴として受け入れられた被験者（本例では第4および第5被験者）の場合、対応するノードをエッジによって接続することが好ましい。そのような事例の被験者特有のBNAパターンの簡略図を図2Dに示す。

40

【0133】

ノードが2つだけのこの単純化された例の場合、図2Dの被験者特有のBNAは図2Cの群BNAに類似していることが注目される。より大きい数のノードの場合、群BNAパターンの位数およびサイズは典型的には、既述の通り、被験者特有のBNAパターンの位数および/またはサイズより大きい。被験者特有のパターンと群BNAパターンとの間のさらなる差異は、以下でさらに詳述する通り、エッジによって表される活動関連の特徴間の関係度によって明示することができる。

【0134】

それぞれの点が拒絶された被験者（本例では第1および第2被験者）の場合、対応する

50

ノードをエッジによって接続しないことが好ましい。そのような事例の被験者特有の B N A パターンの簡略図を図 2 E に示す。

【 0 1 3 5 】

参照データが単一被験者のデータを含む場合、上で詳述した通り、クラスタ内の各点が異なる時間に加えられた刺激に対する応答に対応するクラスタの点を画定するために、波形特性のベクトルが時間の離れた刺激に対して個別に抽出される。これらの実施形態で被験者特有の B N A パターンを構築するための手順は、上述した群 B N A パターンを構築するための手順と同じであることが好ましい。しかし、全てのデータは単一被験者から収集されるので、B N A パターンは被験者特有のものになる。

【 0 1 3 6 】

したがって、本実施形態では、2 種類の被験者特有の B N A パターンが考えられる。第 1 の種類は、特定被験者について群 B N A パターンを明示する、被験者群または部分群に対する特定の被験者の関連性を表すものであり、第 2 の種類は、被験者を被験者群または部分群に関連付けることなく、特定の被験者のデータを表すものである。前者の B N A パターンを本書では関連被験者特有の B N A パターンと呼び、後者の B N A パターンを本書では非関連被験者特有の B N A パターンと呼ぶ。

【 0 1 3 7 】

非関連被験者特有の B N A パターンでは、単一刺激の反復提示の組に対して、すなわち 1 組の単一テストに対して、任意選択的に、好ましくはデータを平均化してそれをデータの単一ベクトルに変換する前に、解析を実行することが好ましい。他方、群 B N A パター

【 0 1 3 8 】

非関連被験者特有の B N A パターンは一般的に、(被験者特有の B N A パターンが構築された時点で) 特定の被験者に特有であるが、被験者は異なる群に対して異なる関連性を有することがあるので、同一被験者が 2 つ以上の関連被験者特有の B N A パターンによって特徴付けられる場合があることが注目される。例えば健常被験者群および全員が同一脳障害を患っている非健常被験者群について考察する。さらに、これらの群の 1 つに属するかあるいは属さない可能性のある被験者 Y について考察する。本実施形態では、被験者 Y について幾つかの被験者特有の B N A パターンが考えられる。第 1 の B N A パターンは、被験者 Y のみから収集されたデータから構築されるので、既述の通りこの被験者に一般的に特有である非関連被験者特有の B N A パターンである。第 2 の B N A パターンは、被験者 Y のデータと健常群のデータとの間の関係に関して構築される関連被験者特有の B N A パターンである。第 3 の B N A パターンは、被験者 Y のデータと非健常群のデータとの間の関係に関して構築される関連被験者特有の B N A パターンである。これらの B N A パターンの各々が、被験者 Y の状態を評価するのに有用である。第 1 の B N A パターンは、B N A パターンを事前に構築された非関連被験者特有の B N A パターンと比較することが可能になるので、例えば被験者の脳機能の変化を経時的にモニタリングする(例えば脳の可塑性等をモニタリングする)のに有用になり得る。第 2 および第 3 の B N A パターンは、被験者 Y とそれぞれの群との間の関連性レベルを決定し、それによって被験者の脳障害の可能性を決定するのに有用になり得る。

【 0 1 3 9 】

また、被験者特有の B N A パターンを構築するために使用される参照データが、同一被験者から以前に取得した履歴データに対応する実施形態も考えられる。これらの実施形態は、B N A パターンが 1 群の被験者の代わりに同一被験者の履歴に関連付けられることを除いては、関連被験者特有の B N A パターンに関して上述した実施形態に類似している。

【 0 1 4 0 】

さらに、参照データが、しばらく後の時点で同一被験者から取得されたデータに対応する実施形態も考えられる。これらの実施形態は、先の時点で取得したデータが後の時点で取得したデータに進展するか否かを調査することを可能にする。特定の非限定例として、

同一被験者に対する数回の治療セッション、例えばN回のセッションの事例がある。最初の数回の治療セッション（例えばセッション1からセッション $k_1 < N$ まで）で取得したデータは、中間セッション（例えばセッション $k_2 > k_1$ からセッション $k_3 > k_2$ まで）に対応する第1の関連被験者特有のBNAパターンを構築するための参照データとして使用することができ、最後の数回の治療セッション（例えばセッション k_4 からセッションNまで）で取得したデータは、上述した中間セッションに対応する第2の関連被験者特有のBNAパターンを構築するための参照データとして使用することができる。ここで $1 < k_1 < k_2 < k_3 < k_4$ である。同一被験者のそのような2つの関連被験者特有のBNAパターンは、治療の初期段階から治療の後期段階へのデータの進展を決定するために使用することができる。

10

【0141】

さらに、参照データが神経生理学的モデルから合成されたデータを含む実施形態が考えられる。モデルは、脳の特定の状態に対する脳の様々な機能領域間の予想される時空間フローパターンに関する事前知識に基づくことができる。

【0142】

神経生理学的モデルは、十分に大きい標本サイズから収集したトレーニング用神経生理学的データを処理し、かつ統計解析および/または機械学習技術を使用して予測モデルを構築することによって、構築することができる。トレーニング用神経生理学的データのソースは、脳内の神経系の活動に関する情報を提供する任意の種類とすることができる。代表的例として、EEGデータ、MEGデータ、CATデータ、PETデータ、MRIデータ、fMRIデータ、超音波データ、SPECTデータ、BCIデータ、および神経系レベルの神経プロテアーゼからのデータが挙げられるが、それらに限定されない。任意選択的に、モデルは2つ以上の異なる種類のデータの組合せに基づいて構築される。トレーニングセットは文献データも含むことができる。

20

【0143】

トレーニングセットは任意選択的に、限定ではないが、少なくとも1つの対照群、および類似の挙動、例えば病理学的状態のため特定の仕方で行われる病理学的行為もしくは活動、または被験者に実行するように要求される非病理学的行為をする少なくとも1つの標的群の被験者を含む、様々な研究群の被験者からコンパイルすることができる。本発明の一部の実施形態に適した神経生理学的モデルを生成するための技術は、本願と同一譲受人に譲渡され、その内容全体を参照によって本書に援用する国際公開第2009/069135号に見られる。

30

【0144】

トレーニングセットに適合することのできる幾つかのモデルを構築し、例えばモデルがトレーニングセットに適合する見込みを反映する見込み評価によってスコアを付けることができる。最も高いスコアを有する単一または複数のモデルを選択し、参照データとして使用する合成神経生理学的データを生成するためのコンピュータ化エンジンとして使用することができる。

【0145】

本発明の種々の例示的实施形態では、選択されたモデルは、研究対象の被験者に関する入力を受け取り、それに応答して、そのような被験者から得られると予想される合成神経生理学的データを生成する。選択されたモデルは任意選択的に、被験者が属すると予想される分類群に関する入力、および参照として要求される合成データの型に関する要求をも受け取ることが好ましい。

40

【0146】

代表的例として、接触スポーツ活動に頻繁に携わる解析対象の被験者について考慮する。脳震盪に関連付けられる被験者特有のBNAを構築することが望まれていると仮定する。この例示的状况で、選択されたモデルは、被験者が属する分類群（例えば年齢、性別、およびスポーツの種類）に関する入力のみならず、特定の分類群の脳震盪の状態に特徴的な合成データを生成する要求をも受け取ることが好ましい。神経生理学的モデルによって

50

生成された合成データは、本実施形態の方法によって関連被験者特有のBNAを構築するための参照データとして使用される。既述の通り、同一被験者が2つ以上の関連被験者特有のBNAを持つことがあり得る。したがって、モデルはさらに、例えば分類群に関する入力を、正常な脳機能に特徴的な合成データを生成する要求と共に受け取ることができる。後者の合成データは本実施形態の方法で、正常な脳機能に関連付けられる被験者特有のBNAを構築するための参照データとして使用することができる。

【0147】

構築されたBNAパターンにおける各ノード対（または同等に各エッジ）に対し、任意選択的に連結度重みパターンを割り当て、それによって重み付きBNAパターンを提供することが好ましい。連結度重みは図2Cおよび図2Dならびに図3で、2つのノードを接続するエッジの厚さによって提示される。例えばより厚いエッジはより高い重みに対応することができ、より細いエッジはより低い重みに対応することができる。

10

【0148】

本発明の種々の例示的实施形態では、連結度重みは、次のクラスタ特性の少なくとも1つに基づいて算出された重み指数WIを含む。すなわち、(i)対応するクラスタ対に関連する被験者の数であって、被験者の数が多いほど大きい重みが割り当てられる、(ii)対の各クラスタ内の被験者数間の差（対の「弁別レベル」という）であって、弁別レベルが低いほど大きい重みが割り当てられる、(iii)対応するクラスタの各々に関連付けられる時間窓の幅（例えば図2Aの t_A および t_B を参照）であって、窓が狭いほど大きい重みが割り当てられる、(iv)2つのクラスタ間の潜時差（図2Aの t_{AB} を参照）であって、窓が狭いほど大きい重みが割り当てられる、(v)対応するクラスタに関連付けられる信号の振幅、(vi)対応するクラスタに関連付けられる信号の周波数、および(vii)クラスタを規定する空間窓の幅（座標系が連続している実施形態における）。特性(i)および(ii)を除き、どのクラスタ特性でも、平均値、中央値、上限値、下限値、およびクラスタ全体の分散のような、しかしそれらに限らず、特性の1つ以上の統計観測量を使用することが好ましい。

20

【0149】

群BNAパターンまたは非関連被験者特有のBNAパターンの場合、連結度重みは、クラスタ特性に基づいて算出される重み指数WIに等しいことが好ましい。

【0150】

関連被験者特有のBNAパターンの場合、1対のノードの連結度重みは、重み指数WIのみならず、SIと表記される1つ以上の被験者特有の量および対特有の量にも基づいて、割り当てられることが好ましい。そのような量の代表的事例を以下に提示する。

30

【0151】

本発明の種々の例示的实施形態では、関連被験者特有のBNAパターンの1対のノードに対して、WIをSIと組み合わせることによって算出された連結度重みが割り当てられる。例えば、関連被験者特有のBNAパターン内の対の連結度重みは、 $WI \cdot SI$ によって求めることができる。所与の1対のノードに2つ以上の量（例えばN個の量）が算出された場合、この対に2つ以上の連結度重み、例えば $WI \cdot SI_1$, $WI \cdot SI_2$, ..., $WI \cdot SI_N$ が割り当てられる。ここで SI_1 , SI_2 , ..., SI_N は、N個の算出量である。代替的に、または追加的に、例えば平均化、乗算等によって、所与の対の全ての連結度重みを組み合わせることができる。

40

【0152】

量SIは、例えば被験者特有の対と対応するクラスタとの間の関係の特徴付ける統計的スコアとすることができる。統計的スコアは、平均からの偏差、絶対偏差、標準スコア等をはじめ、それらに限らず、任意の種類とすることができる。統計的スコアを算出する対象の関係は、潜時、潜時差、振幅、周波数等をはじめ、それらに限らず、重み指数WIを算出するために使用される1つ以上の特性に関するものとすることができる。

【0153】

潜時または潜時差に関する統計的スコアを本書では同期スコアと呼び、 SI_s と表記す

50

る。したがって、本発明の一部の実施形態に係る同期スコアは、(i) 対応するクラスタの群平均潜時と相対的に、被験者について得られた点の潜時（例えば上記例では $t^{(i)}_A$ および $t^{(i)}_B$ ）、および / または (ii) 2つの対応するクラスタ間の群平均潜時差と相対的に、被験者について得られた2つの点間の潜時差（例えば $t^{(i)}_{AB}$ ）の統計的スコアを算出することによって得ることができる。

【0154】

振幅に関する統計的スコアを本書では振幅スコアと呼び、 SI_a と表記する。したがって、本発明の一部の実施形態に係る振幅スコアは、対応するクラスタの群平均振幅と相対的に、被験者について得られた振幅の統計的スコアを算出することによって得られる。

【0155】

周波数に関する統計的スコアを本書では周波数スコアと呼び、 SI_f と表記する。したがって、本発明の一部の実施形態に係る周波数スコアは、対応するクラスタの群平均周波数と相対的に、被験者について得られた周波数の統計的スコアを算出することによって得られる。

【0156】

位置に関する統計的スコアを本書では位置スコアと呼び、 SI_l と表記する。これらの実施形態は、上で詳述した通り、連続座標系を使用する実施形態では特に有用である。したがって、本発明の一部の実施形態に係る位置スコアは、対応するクラスタの群平均位置と相対的に、被験者について得られた位置の統計的スコアを算出することによって得られる。

【0157】

他の特性に関する統計的スコアの計算は、本発明の範囲から除外されない。

【0158】

以下で、本発明の一部の実施形態に係る、量 SI を計算するための技術について説明する。

【0159】

SI が同期スコア SI_s である場合、計算は任意選択的に、電極対が存在するならば、それによって設定される時空間制約に適合する離散時間点 ($Time_{subj}$) に基づくことが好ましい。これらの実施形態では、これらの点の時間を、領域毎に群パターンに關与する離散点の時間の平均および標準偏差 ($Time_{pat}$) と比較して、領域同期スコア SI_{s_r} を提供することができる。次いで、例えば対を成す2つの領域の領域同期スコアを平均することによって、同期スコア SI_s を算出することができる。公式としてこの手順を次のように記述することができる。

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

【0160】

振幅スコア SI_a は任意選択的に、同様の仕方で計算することが好ましい。最初に、個々の被験者の離散点の振幅 (Amp_{subj}) を、領域毎に群パターンに關与する離散点の振幅の平均および標準偏差 (Amp_{pat}) と比較して、領域振幅スコア SI_{a_r} を提供する。次いで、例えば対を成す2つの領域の領域振幅スコアを平均することによって、振幅スコアを算出することができる。

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

【0161】

次いで、1つ以上のBNAパターン類似度 S をBNAパターンのノードの重み付き平均として、次のように算出することができる。

$$Ss = \frac{\sum_i (W_i * SI s_i)}{\sum_i W_i}$$

$$Sa = \frac{\sum_i (W_i * SI a_i)}{\sum_i W_i}$$

$$Sf = \frac{\sum_i (W_i * SI f_i)}{\sum_i W_i}$$

$$Sl = \frac{\sum_i (W_i * SI l_i)}{\sum_i W_i}$$

10

20

【 0 1 6 2 】

公式として、追加類似度 S_c を次のように計算することができる。

$$Ic = \frac{\sum_i (W_i * SI c_i)}{\sum_i W_i},$$

ここで $SI c_i$ は、対 i が被験者のデータ内に存在すれば 1 となり、そうでなければ 0 となる二値量である。

【 0 1 6 3 】

30

本発明の一部の実施形態では、量 SI は記録された活動間の相関値を含む。一部の実施形態では、相関値は、対に関連付けられる 2 つの位置で特定の被験者に対して記録された活動間の相関を表し、一部の実施形態では、相関値は、対に関連付けられた位置のいずれかで特定の被験者に対して記録された活動と、同じ位置で記録された群活動との間の相関を表す。一部の実施形態では、相関値は活動間の因果関係を表す。

【 0 1 6 4 】

因果関係のような相関値を計算するための手順は、当業界で公知である。本発明の一部の実施形態では、グレンジャー (Granger) 理論を採用する [Granger C W J, 1969, 「Investigating Causal Relations By Econometric Models And Cross Spectral Methods」, *Econometrica*, 37 (3) : 242]。本実施形態に適した他の技術は、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 Thickn

40

50

ess 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に見られ、これら全部の内容を参照によって本書に援用する。

【0165】

BNAパターンに割り当てられる連結度重みは、連続変数として（例えば連続範囲を有する関数を用いて）、または離散変数として（例えば離散範囲を有する関数を用いて、またはルックアップテーブルを用いて）計算することができる。いずれの場合も、連結度重みは3つ以上の可能な値を有することができる。したがって、本発明の種々の例示的实施形態では、重み付きBNA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つのエッジを有し、各々に異なる連結度重みが割り当てられる。

【0166】

被験者特有のBNAパターンが構築された後、それをコンピュータモニタのような表示装置、またはプリンタに送信することができる。代替的に、または追加的に、BNAパターンはコンピュータ可読媒体に送信することができる。

【0167】

再び図1を参照すると、該方法は14に進み、そこで被験者特有のBNAパターン（例えばパターン20）が、同一被験者に特有のベースラインBNAパターンと比較される。ベースラインBNAパターンは、同一被験者について異なる時間に、例えばより早い時間に構築されたパターンとすることができる。13で構築されたBNAパターンおよびベースラインBNAは両方とも、同一被験者群または部分群に対する特定の被験者（異なる時間であるにもかかわらず）の関連性を表すことが好ましい。本発明の種々の例示的实施形態では、構築されたBNAパターンおよびベースラインBNAパターンは両方とも、脳震盪に関連付けられる被験者特有のBNAパターンである。代替的に、構築されたBNAパターンおよびベースラインBNAパターンは両方とも、正常な脳機能に関連付けられる被験者特有のBNAパターンとすることができる。

【0168】

本発明の一部の実施形態では、2つ以上の被験者特有のBNAパターンが最終的に構築されるように、該方法は12または13に戻る。これらの実施形態は、2つ以上の関連性を利用することを可能にする。したがって、各々の被験者特有のBNAは異なる参照データまたはモデルに基づいて、しかし被験者の同一神経生理学的データを用いて構築され、各々の被験者特有のBNAは、異なる脳状態に関連付けられた異なるベースラインBNAと比較される。

【0169】

本発明の代表的例では、該方法は、脳震盪に関連付けられる第1の関連被験者特有のBNAパターン、および正常な脳機能に関連付けられる第2の被験者特有のBNAパターンを構築する。構築された各BNAパターンは、それぞれのベースラインBNAパターンと比較される。特に、第1のBNAパターンは、脳震盪に関連付けられたベースラインBNAパターンと比較され、第2のBNAパターンは、正常な脳機能に関連付けられたベースラインBNAパターンと比較される。

【0170】

本発明の一部の実施形態に係るBNAパターン間の比較は、定量的であることが好ましい。これらの実施形態では、BNAパターン間の比較は、BNAパターン類似度を計算することを含む。BNAパターン類似度は任意選択的に、BNAパターンの連結度重みの値に基づいて計算することが好ましい。例えば、BNAパターン類似度は、被験者特有のBNAパターン全体で連結度重みを平均化することによって得ることができる。2種類以上

の連結度重みが B N A パターン 20 内の各ノード対に割り当てられる場合、連結度重みの種類毎に別々に、B N A パターン全体で平均化を実行することが好ましい。任意選択的に、1 つ以上の平均値を結合して（例えば加算、乗算、平均化等）、複合 B N A パターン類似度を提供することができる。代替的に、平均値の代理（例えば最大値）を B N A パターン類似度として規定することができる。

【0171】

類似度は連続変数または離散変数として表すことができる。本発明の種々の例示的实施形態では、類似度は非二値数である。換言すると、2 つの B N A パターンが類似しているかそれとも相違しているかを決定するのではなく、該方法は、2 つの B N A パターンの類似または相違の度合を計算する。例えば、類似度は百分率、0 から 1 の間の非整数（例えば 0 は完全な相違に対応し、1 は B N A パターンとそれ自体との間の類似に対応する）などで表すことができる。

10

【0172】

同一被験者について幾つかの被験者特有の B N A パターンを得る実施形態では、被験者特有の B N A パターンの各々に対応するベースライン B N A パターンと比較することが好ましい。該方法は任意選択的に、互いに最もよく合致する B N A パターンの対を選択することが好ましい。任意選択的に、該方法は、比較される B N A パターンの各対にスコアを割り当てる。そのようなスコアは、上で詳述した通り、例えば 1 つ以上の B N A パターン類似度 S とすることができる。したがって、本発明の種々の例示的实施形態では、52 は、B N A パターン 20 とベースライン B N A パターンとの間の類似度を表す少なくとも 1 つの B N A パターン類似度 S の計算を含む。

20

【0173】

B N A パターン類似度は、それぞれの群に対する被験者のメンバーシップレベルを定量的に表す、分類スコアとして使用することができる。この実施形態は、同一被験者に対し、異なる群データを用いて 2 つ以上の被験者特有の B N A パターンが構築される場合に特に有用であり、そこで各々の群に対する被験者のメンバーシップレベルを評価するために、分類スコアを使用することができる。したがって、構築された各々の被験者特有の B N A パターンは、それぞれの被験者特有のベースライン B N A パターンとの比較に加えて、またはその代わりに、群 B N A パターンと比較することができる。

【0174】

30

方法は 15 に進み、そこで、算出された類似度に応答して脳震盪の可能性が評価される。例えば、少なくとも部分的に、得られた類似度に基づいて震盪指数を計算することができる。震盪指数は、類似度自体とすることができ、あるいは類似度に基づいて算出することができる。例えば、脳震盪に関連付けられた B N A パターン間に高レベルの類似度が得られた場合、該方法は、被験者が脳震盪を起こしている可能性が高いというレポートを発行することができる。

【0175】

震盪に関連付けられた B N A パターン間、および正常な脳機能に関連付けられた B N A パターン間の両方で比較が行なわれた場合、両方の類似度レベルを評価に使用することができる。例えば、それぞれの類似度レベルを $S_{\text{concussion}}$ および S_{normal} と表記する（ここで $S_{\text{concussion}}$ および S_{normal} は両方とも 0 から 1 の間である）と、震盪指数 $I_{\text{concussion}}$ は次のように算出することができる。

40

$$I_{\text{concussion}} = (S_{\text{concussion}} + (1 - S_{\text{normal}})) / 2.$$

上記の式の変形は本発明の範囲から除外されない。

【0176】

可能性を評価した後、希望に応じて、それをコンピュータ可読媒体または表示装置または印刷装置に送信することができる。例えば、震盪指数をユーザにスケールバー上でグラフによって提示することができる。そのようなグラフによる提示の代表的な例を図 4 に示す。

50

【0177】

類似度レベルは任意選択的に、特定の被験者の予後指標としても使用できることが好ましい。特に、類似度レベルの経時的変化の観察を予後指標として使用することができる。例えば、正常ベースラインに対する類似度のレベルが経時的に増加する場合、増加率を予後指標として使用することができる。

【0178】

したがって、該方法は任意選択的に、16で、算出された類似度に応答して予後情報を抽出することが好ましい。ベースラインBNAパターンに対して、任意選択的に、かつ好ましくは、治療の特徴、例えば投薬量、期間、および治療後の経過時間と共に、治療に関する注釈情報を関連付けることもできる。構築されたBNAパターンをそのような種類のベースラインBNAパターンと比較することにより、被験者の治療に対する応答性および/またはその特定の被験者に対する治療の有効性に関する情報を提供することができる。そのような比較は任意選択的に、特定の治療に関連して予後情報を抽出するために使用できることが好ましい。そのようなベースラインBNAパターンを補完するに相補的なBNAパターンは、未治療の脳関連障害に対応すると注釈されたBNAパターンである。任意選択的に、該方法はBNAパターン20を、治療済み脳関連障害に対応すると注釈された少なくとも1つのベースラインBNAパターン、および未治療の脳関連障害に対応すると注釈された少なくとも1つのベースラインBNAパターンと比較することが好ましい。

10

【0179】

予後情報は、希望に応じてコンピュータ可読媒体または表示装置または印刷装置に送信することができる。

20

【0180】

該方法は17で終了する。

【0181】

本実施形態のBNAパターンの比較技術はまた、脳機能の改善を誘発するために使用することもできる。本発明の一部の実施形態では、関連被験者特有のBNAパターンは、高レベルの認知テスト中に一般的に実時間で被験者に対し構築される。被験者には、構築されたBNAパターンまたはその何らかの代理を提示し、それらをフィードバックとして使用することができる。例えば、認知活動の結果、被験者のBNAパターンが健常群の特徴的なBNAパターンに類似するようになってきた場合、被験者へのそのような結果の提示を被験者は肯定的なフィードバックとして使用することができる。逆に、認知活動の結果、被験者のBNAパターンが脳障害群の特徴的なBNAパターンに類似するようになってきた場合、被験者へのそのような結果の提示を被験者は否定的なフィードバックとして使用することができる。任意選択的に、ニューロフィードバックと併せてBNAパターンの実時間解析を利用することにより、外部刺激電極を用いた皮質刺激の改善を達成できることが好ましい。

30

【0182】

図5は、本発明の種々の例示的实施形態に係る、神経生理学的データから脳震盪の可能性を推定するのに適した別の方法のフローチャート図である。該方法は10で始まり、任意選択的に11に進むことが好ましく、そこで、上で詳述した通り、神経生理学的データを受け取る。該方法は12に進み、そこで活動関連の特徴を識別するためにデータの特徴間の関係が決定され、さらに13に進み、そこで、上で詳述した通り、被験者特有のBNAパターンが構築される。本実施形態では、被験者特有のBNAパターンは、群データまたは合成データである参照データを使用して構築される。構築された被験者特有のBNAは脳震盪に関連付けられる。

40

【0183】

該方法は51に進み、そこで被験者特有のBNAパターン（例えばパターン20）は、脳震盪に対応すると注釈された群BNAパターンと比較される。比較は、上述の通り、BNAパターン類似度を計算するように実行することができる。該方法は52に進み、そこで類似度は、同一被験者の以前に構築された被験者特有のBNAパターンと同一群BNA

50

パターンとの間の比較を表す記録された類似度と比較される。該方法は53に進み、そこで、記録された類似度と算出された類似度との間の差に応答して、脳震盪の可能性が評価される。したがって、上述の方法50と上記方法10との間の相違は、方法50では評価が、必ずしも被験者特有のBNAパターンの変化に基づくのではなく、算出された類似度の観察された変化に基づいて行なわれることである。別の相違は、使用されるベースラインBNAパターンの種類である。方法10では、ベースラインBNAパターンは被験者特有のパターンであることが好ましい。方法50では、ベースラインBNAパターンは群BNAパターンである。

【0184】

52から方法は任意選択的に、12または13に戻って、別の被験者特有のBNAパターンを構築することが好ましい。例えば、該方法は、13で正常な脳機能に関連付けられる被験者特有のBNAパターンを構築し、51でそれを正常な脳機能に対応すると注釈された群BNAパターンと比較して、第2の類似度レベルを提供することができる。該方法は次いで、52で第2の類似度をそれぞれの第2の記録された類似度と比較することができる。これらの実施形態では、評価はまた、第2の記録された類似度と第2の算出された類似度との間の相違にも基づく。例えば、脳震盪に対応する類似度が経時的に増加し、かつ正常な脳機能に対応する類似度が経時的に減少した場合、該方法は、被験者が震盪を起こしている可能性が高いと評価することができる。

【0185】

方法50は任意選択的に16に進むことが好ましく、そこで、上で詳述した通り、算出された類似度に応答して予後情報が抽出される。

【0186】

該方法は57で終了する。

【0187】

方法10および50は組み合わせることもできる。これらの実施形態では、被験者特有のパターンは、被験者特有のベースラインおよび注釈付き群ベースラインの両方と比較される。各比較は脳震盪の可能性に関するさらなる評価をもたらす。得られた評価は全て、希望に応じて、コンピュータ可読媒体または表示装置または印刷装置に送信することができる。

【0188】

本発明の一部の実施形態の態様では、神経生理学的データを解析するためのシステムを提供する。該システムは、神経生理学的データを受信し、かつ本書に記載した操作の少なくとも一部を実行するように構成された、データ処理装置、例えば専用回路または汎用コンピュータを備える。

【0189】

本発明の一部の実施形態の態様では、注意欠陥多動性障害(ADHD)の可能性を評価する方法を提供する。該方法は、被験者の脳から取得した神経生理学的データ内の活動関連の特徴を識別するステップと、BNAパターンを構築するステップと、構築されたBNAパターンとADHDのベースラインBNAパターンとの間の比較を表すBNAパターン類似度を算出するステップとを含む。活動関連の特徴の識別および/またはBNAパターンの構築は、脳震盪の可能性を推定するための方法に関して上述したのと同様に行うことができる。代替的に、または追加的に、活動関連の特徴の識別および/またはBNAパターンの構築は、国際出願PCT/IL2011/000055号の教示に従うことができ、その内容を参照によって本書に援用する。

【0190】

本発明の種々の例示的实施形態では、ADHDのベースラインBNAパターンは主に、デルタ、シータ、およびアルファ周波数帯域から成る群から選択された1つ以上の周波数帯域で、複数の前頭中心部位で、約100msから約200msの特徴時間窓内に、事象関連電位を表すノードを有する。本発明の一部の実施形態では、ADHDのベースラインBNAパターンは主に、デルタ周波数帯域で、複数の後頭部、頭頂部、および前頭中心部

10

20

30

40

50

で、約 300 ms から約 600 ms の特徴時間窓内に、事象関連電位を表すノードを有する。

【0191】

構築された BNA パターンと ADHD のベースライン BNA パターンとの間の BNA 類似度を算出した後、それを可能性の評価に使用することができる。例えば、予め定められた閾値より高い BNA パターン類似度は、被験者が ADHD である可能性を示すことができる。

【0192】

可能性は任意選択的に、少なくとも部分的に、構築された BNA パターンと ADHD のベースライン BNA パターンとの間の類似度に基づいて、ADHD 指数を決定することによって抽出することが好ましい。ADHD 指数は類似度自体とすることができ、あるいは類似度に基づいて算出することができる。本発明の種々の例示的实施形態では、ADHD 指数は、構築された BNA パターンと異常と注釈された BNA パターンとの間の類似度、および構築された BNA パターンと ADHD のベースライン BNA パターンとの間の類似度に基づいて算出される。例えば、前者の類似度を S_{normal} と表記し、かつ後者の類似度を S_{ADHD} と表記する（ここで S_{normal} および S_{ADHD} は両方とも 0 から 1 の間である）と、ADHD 指数 I_{ADHD} は次のように算出することができる。

$$I_{ADHD} = (S_{ADHD} + (1 - S_{normal}))/2.$$

上記の式の変形は本発明の範囲から除外されない。

【0193】

脳障害指数をユーザにスケールバー上でグラフによって提示することができる。ADHD の症例のそのようなグラフによる提示の代表的な例を図 38 に示す。

【0194】

本明細書中で使用される用語「約」は、 $\pm 10\%$ を示す。

【0195】

用語「例示的」は、本明細書では「例 (example, instance 又は illustration) として作用する」ことを意味するために使用される。「例示的」として記載されたいかなる実施形態も必ずしも他の実施形態に対して好ましいもしくは有利なものとして解釈されたりかつ／または他の実施形態からの特徴の組み入れを除外するものではない。

【0196】

用語「任意選択的」は、本明細書では、「一部の実施形態に与えられるが、他の実施形態には与えられない」ことを意味するために使用される。本発明のいかなる特定の実施形態も対立しない限り複数の「任意選択的」な特徴を含むことができる。

【0197】

用語「含む／備える (comprises, comprising, includes, including)」、「有する (having)」、およびそれらの同根語は、「含むが、それらに限定されない (including but not limited to)」ことを意味する。

【0198】

用語「からなる (consisting of)」は、「含み、それらに限定される (including and limited to)」ことを意味する。

【0199】

表現「から本質的になる (consisting essentially of)」は、さらなる成分、工程および／または部分が、主張される組成物、方法または構造の基本的かつ新規な特徴を実質的に変化させない場合にだけ、組成物、方法または構造がさらなる成分、工程および／または部分を含み得ることを意味する。

【0200】

本明細書中で使用される場合、単数形態（「a」、「an」および「the」）は、文

10

20

30

40

50

脈がそうでないことを明確に示さない限り、複数の参照物を包含する。例えば、用語「化合物 (a c o m p o u n d) 」または用語「少なくとも 1 つの化合物」は、その混合物を含めて、複数の化合物を包含し得る。

【 0 2 0 1 】

本開示を通して、本発明の様々な態様が範囲形式で提示され得る。範囲形式での記載は単に便宜上および簡潔化のためであり、本発明の範囲に対する柔軟性のない限定として解釈すべきでないことを理解しなければならない。従って、範囲の記載は、具体的に開示された可能なすべての部分範囲、ならびに、その範囲に含まれる個々の数値を有すると見なさなければならない。例えば、1 ~ 6 などの範囲の記載は、具体的に開示された部分範囲（例えば、1 ~ 3、1 ~ 4、1 ~ 5、2 ~ 4、2 ~ 6、3 ~ 6 など）、ならびに、その範囲に含まれる個々の数値（例えば、1、2、3、4、5 および 6）を有すると見なさなければならない。このことは、範囲の広さにかかわらず、適用される。

10

【 0 2 0 2 】

数値範囲が本明細書中で示される場合には常に、示された範囲に含まれる任意の言及された数字（分数または整数）を含むことが意味される。第 1 の示された数字および第 2 の示された数字「の範囲である / の間の範囲」という表現、および、第 1 の示された数字「から」第 2 の示された数「まで及ぶ / までの範囲」という表現は、交換可能に使用され、第 1 の示された数字と、第 2 の示された数字と、その間のすべての分数および整数とを含むことが意味される。

【 0 2 0 3 】

20

明確にするため別個の実施形態の文脈で説明されている本発明の特定の特徴が、単一の実施形態に組み合わせて提供されることもできることは分かるであろう。逆に、簡潔にするため単一の実施形態で説明されている本発明の各種の特徴は別個にまたは適切なサブコンビネーションで、あるいは本発明の他の記載される実施形態において好適なように提供することもできる。種々の実施形態の文脈において記載される特定の特徴は、その実施形態がそれらの要素なしに動作不能である場合を除いては、それらの実施形態の不可欠な特徴であると見なされるべきではない。

【 0 2 0 4 】

本明細書中上記に描かれるような、および、下記の請求項の節において特許請求されるような本発明の様々な実施形態および態様のそれぞれは、実験的裏付けが下記の実施例において見出される。

30

【実施例】

【 0 2 0 5 】

次に下記の実施例が参照されるが、下記の実施例は、上記の説明と一緒に、本発明を非限定様式で例示する。

【 0 2 0 6 】

この実施例は、震盪によって引き起こされた認知障害のモデルを表す。該モデルは、健常な被験者へのスコポリミンの投与に基づいている。

【 0 2 0 7 】

被験者にスコポリミン 0 . 4 m g およびプラセボ剤を投与した。本実施形態の教示に従って、2 つの群 B N A パターン（プラセボ群用の 1 つの B N A パターン、およびスコポリミン群用の 1 つの B N A パターン）、および幾つかの被験者特有の B N A パターンを構築した。

40

【 0 2 0 8 】

被験者は、聴覚オドボールテストおよびワーキングメモリテストを含む幾つかの課題を実行した。

【 0 2 0 9 】

聴覚オドボール標的検出テストでは、一連の標準刺激内にまれに不規則に発生する聴覚標的刺激に応答するように被験者に要求した。標準刺激は 1 0 0 0 H z の発信音の形をとり、標的刺激は 2 0 0 0 H z の発信音の形をとった。2 つの連続刺激（標準または標的）

50

間の間隔は 1.5 秒であった。各被験者は一連の刺激にさらされ、そのうちの 80 % は標準刺激であり、10 % は標的刺激であった。追加の 10 % は背景音（「新規の刺激」という）であった。

【0210】

ワーキングメモリテストでは、人の顔の画像（「キュー（cue）」という）を記憶するように各被験者に要求した。2 秒後に、被験者に再び人の顔の画像（「プローブ」という）を提示し、プローブがキューと合致するか否かを判定するように要求した。

【0211】

テストおよびデータ取得は、(i) プラセボの投与直後、(ii) 0.4 mg のスコラミンの投与から 1 時間後、および (iii) 薬剤の完全な排出を可能にする 2 週間後の 3 つの時点で行われた。プラセボの投与に続いて取得したデータから構築された BNA をベースライン BNA として使用した。薬剤の効果は一時的であり、したがって本発明者らが震盪のエピソード（薬剤の薬物動態学的影響がピークレベルに達するとき）および回復後（薬剤が被験者からすでに排出されてしまったとき）をシミュレーションすることが可能であった。

10

【0212】

図 6A ~ 図 6C は、3 人の異なる被験者に対応する結果を示す。データはオドボールテスト中に収集した。図 6A ~ 図 6C は各々、正常と注釈された群ベースライン BNA パターン、ならびに (ii) および (iii) の時点に取得した 2 つの被験者特有の BNA パターンを示す。また、対照群の BNA パターンも示す。棒グラフはベースラインに対する類似度レベルを示す。正常範囲は棒グラフに四角で示される。さらに詳しくは、四角は、正常群データから算出される最小有意差 (MID) を表す。MID の範囲外にある、単一被験者の 2 つの量、この事例ではシミュレーションによる震盪の前後の BNA スコアの変化は、有意の変化とみなされる。MID の範囲内の変化は非有意とみなされ、システムのノイズと考えることができる。図示する通り、明確な有意の変化が存在する。

20

【0213】

図 7A ~ 図 7C は、同じ 3 人の被験者に対して実行した実験の結果を示す。データはワーキングメモリテスト中に収集した。図 7A ~ 図 7C の各々は、正常と注釈された群ベースライン BNA パターン、ならびに (ii) および (iii) の時点に取得した 2 つの被験者特有の BNA パターンを示す。また、対照群の BNA パターンも示す。棒グラフはベースラインに対する類似度レベルを示す。図 6A ~ 図 6C に関して上述した通り、正常範囲は棒グラフに四角で示される。

30

【0214】

図 6A ~ 図 6C および図 7A ~ 図 7C に示す通り、正常ベースラインに対する類似度レベルは障害状態では低下し、脳震盪の可能性が高いことを示す。この実施例は、本実施形態の脳震盪の可能性を評価する能力を実証するものである。

【0215】

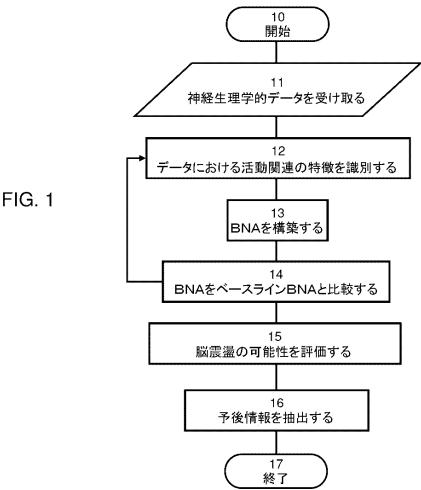
本発明はその特定の実施態様によって説明してきたが、多くの別法、変更および変形があることは当業者には明らかであることは明白である。従って、本発明は、本願の請求項の精神と広い範囲の中に入るこのような別法、変更および変形すべてを包含するものである。

40

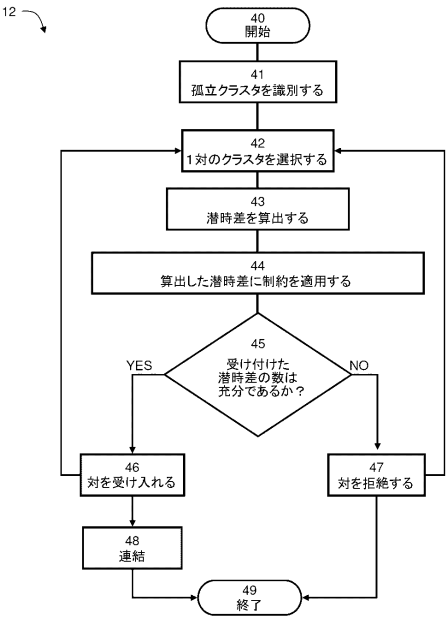
【0216】

本明細書で挙げた刊行物、特許および特許出願はすべて、個々の刊行物、特許および特許出願が各々あたかも具体的にかつ個々に引用提示されているのと同程度に、全体を本明細書に援用するものである。さらに、本願で引用または確認したことは本発明の先行技術として利用できるという自白とみなすべきではない。節の見出しが使用されている程度まで、それらは必ずしも限定であると解釈されるべきではない。

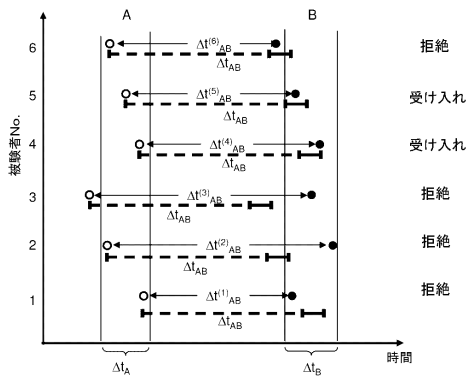
【図 1】



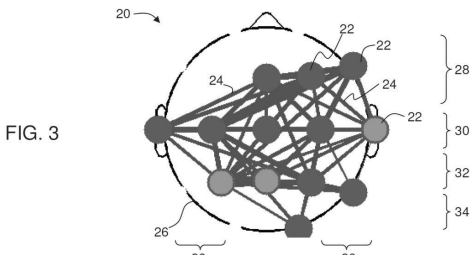
【図 2 A】



【図 2 B】

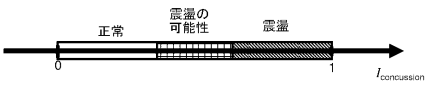
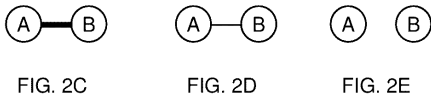


【図 3】



【図 4】

【図 2 C - E】



【図 5】

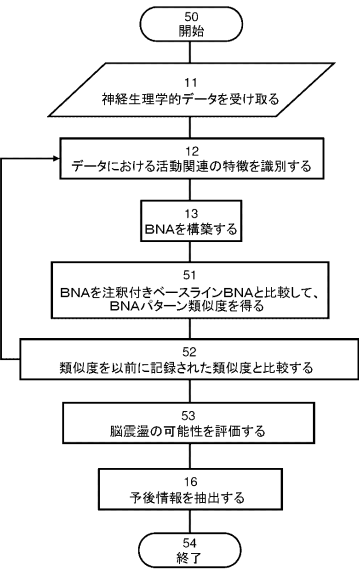


FIG. 5

【図 6 A】

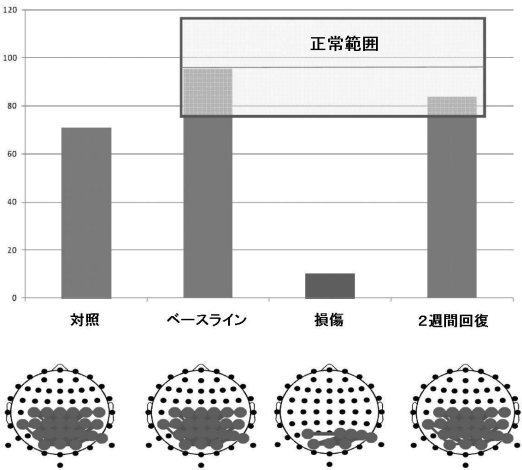


FIG. 6A

【図 6 B】

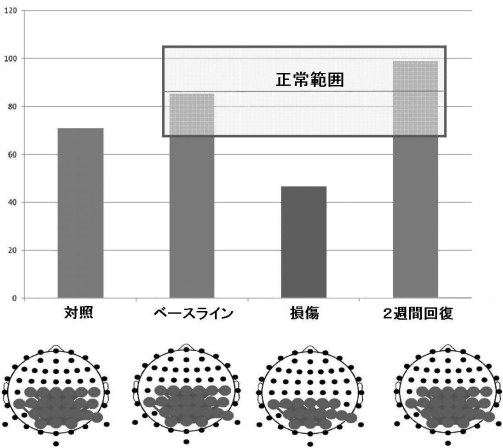


FIG. 6B

【図 6 C】

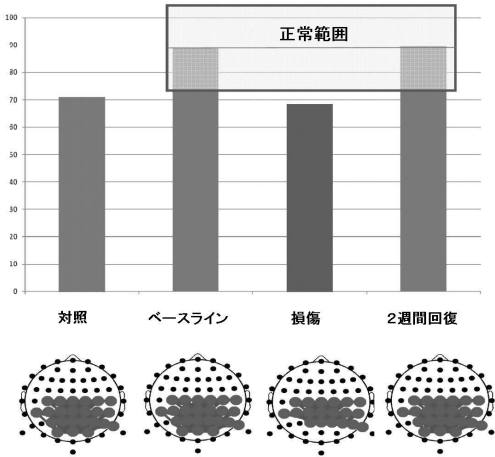


FIG. 6C

【図 7 A】

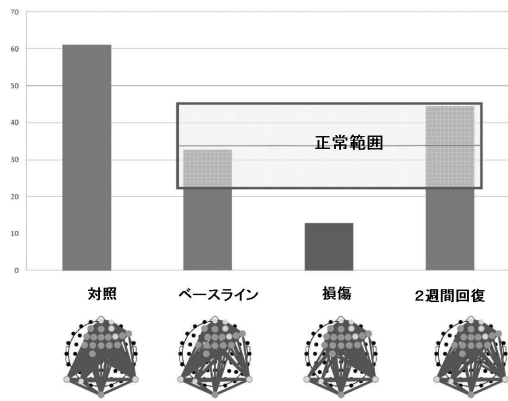


FIG. 7A

【図 7 B】

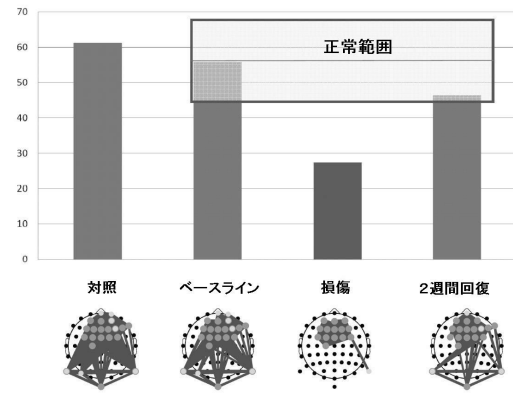


FIG. 7B

【図 7 C】

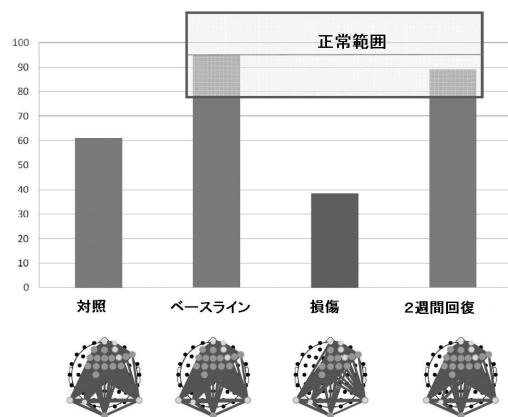


FIG. 7C

フロントページの続き

(72)発明者 ガドット, ロネン

イスラエル, 4486200 ツアー-イガル, カーメル ストリート 46

審査官 佐藤 高之

(56)参考文献 国際公開第2011/086563(WO, A2)

国際公開第2008/005513(WO, A2)

特開2009-095563(JP, A)

国際公開第2009/111426(WO, A1)

国際公開第2007/016149(WO, A2)

米国特許出願公開第2011/0004412(US, A1)

米国特許出願公開第2006/0173510(US, A1)

米国特許出願公開第2009/0264785(US, A1)

米国特許出願公開第2010/0191139(US, A1)

米国特許出願公開第2008/0208073(US, A1)

米国特許出願公開第2005/0165327(US, A1)

国際公開第2009/129279(WO, A1)

国際公開第2005/079332(WO, A2)

国際公開第2007/138579(WO, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/00 - 5/22