

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4414591号
(P4414591)

(45) 発行日 平成22年2月10日(2010.2.10)

(24) 登録日 平成21年11月27日(2009.11.27)

(51) Int.Cl.

A 61 B 5/05 (2006.01)

F 1

A 61 B 5/05

A

請求項の数 15 (全 50 頁)

(21) 出願番号	特願2000-508064 (P2000-508064)	(73) 特許権者	301003333 セントロ ナシオナル デ インペスチガ シオネス シエンティフィカス (クニク) キューバ国、シウダド デ ラ ハバナ、 プラヤ、キュバナカン、アベニタ 25 ナンバー 15819
(86) (22) 出願日	平成10年8月24日(1998.8.24)	(74) 代理人	100066692 弁理士 浅村 皓
(65) 公表番号	特表2001-514031 (P2001-514031A)	(74) 代理人	100072040 弁理士 浅村 肇
(43) 公表日	平成13年9月11日(2001.9.11)	(74) 代理人	100094673 弁理士 林 銘三
(86) 國際出願番号	PCT/CU1998/000006	(74) 代理人	100091339 弁理士 清水 邦明
(87) 國際公開番号	W01999/010816		
(87) 國際公開日	平成11年3月4日(1999.3.4)		
審査請求日	平成17年8月18日(2005.8.18)		
(31) 優先権主張番号	87/97		
(32) 優先日	平成9年8月22日(1997.8.22)		
(33) 優先権主張国	キューバ(CU)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】脳および心臓の一次電流の断層撮影システムおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

外部電気および生磁気センサ・アレイと1組の解剖および医学画像を用いて、脳または心臓のいずれかから発する信号から一次電流(P E C)の断層写真を取得する方法であつて、

a) 前記センサ・アレイからの出力信号を測定し、共通時間tの間の観察を定義し、EEG/EKGを $o_1(t)$ 、MEG/MKGを $o_2(t)$ でそれぞれ示し、その結果、電子生理学的信号

 \mathfrak{J}_1

10

に対して時点の格子を指定する時点 t_l , $l=1, \dots, N^1_t$ にて定義したベクトル時系列を求めるステップと、

b) 既定の共通身体基準系(「共通基準系」)における各センサの位置および方位を定義する1組のデカルト座標として、センサ位置の格子を指定するステップであつて、前記格子を、EEG/EKGおよびMEG/MKGに対して、それぞれ、

\aleph_1 および \aleph_2

で示すステップと、

c) 解剖画像を選択し、前記基準系において、その構成ボクセルのデカルト座標を、立体導体

\mathfrak{R}_V

10

の格子として指定するステップと、

d)

\mathfrak{R}_V

の各点 r_v について、所与の組織種別「s」に属するボクセルの確率 $p(s, r_v)$ を指定し、これによって解剖地図を定義するステップと、

e) 前記立体導体の格子の各点 r_v に、最も高い確率を有する組織種別を命名するステップであって、

20

$$s_v = \arg \max_v (p(s, r_v))$$

である、ステップと、

f) 前記立体導体

\mathfrak{R}_V

30

の格子の各点 r_v に、組織名 s_v に対応する導電率値を指定するステップであって、前記値を、導電性プロファイル と呼ばれる、既定の 1 組の導電性から取り込む、ステップと、

g) 励起可能な組織（脳における灰白質または心臓における心筋層）を示すラベル「b」を選択し、

- ・各点 r_v 每の励起可能組織の確率 $p(b, r_v)$ 、
- ・前記確率が非ゼロとなる N_g 個の点 r_g の集合、

\mathfrak{R}_g

40

・

\mathfrak{R}_g

上で定義される確率関数 $p_g = p(b, r_g)$

を定義するステップと、

h) ベクトル境界要素法によって、誘導電界 K_1 および磁界 K_2 マトリクスを計算し、

\aleph_1 , \aleph_2 , \aleph_g および \aleph_ν

が与えられたときに、以下の式が成立し、

$o_1(t) = K_1 f_1(t)$, $o_2(t) = K_2 f_2(t)$ 、ここで、 $f_1(t)$ および $f_2(t)$ は P E C を示すために相互交換可能に用いられる、ステップと、

i) 使用可能などきに、以下の関数様式、 $o_3(t)$, $o_4(t)$ および $o_5(t)$ をそれぞれ定義する機能的磁気共鳴 (f M R I) 、ポジトロン放出断層写真 (P E T) 、および単一光子放出計算断層写真 (S P E C T) の画像の 1 つ以上を選択するステップと、

j) 選択した各関数画像について、前記共通基準系において、1組のデカルト座標として、ボクセル位置の格子を指定するステップであって、前記格子を、 f M R I 、 P E T 、および S P E C T に対して、それぞれ、

\aleph_3 , \aleph_4 , および \aleph_5

で示す、ステップと、

k) 選択した各機能画像 m をサンプルした時点 t_l , $l=1, \dots, N^m_t$ の格子を指定するステップであって、前記格子を f M R I 、 P E T 、および S P E C T に対して、それぞれ、

\mathfrak{I}_3 , \mathfrak{I}_4 , および \mathfrak{I}_5

で示す、ステップと、

1)

\aleph_ν および \mathfrak{I}_m

上で定義した m 番目の画像様式 ($m=3, 4, 5$) に関連する理想的な関数指示子 $f_m(t)$ を、変換 $o_m(t) = (K_m * f_m)(t)$ にしたがって修正し、

・ $f_m(t)$ の空間解像度を、

\aleph_ν

のそれから

\aleph_m

のそれに減少させ、

・ $f_m(t)$ の時間解像度を、

\mathfrak{I}_l

のそれから

\mathfrak{I}_m

のそれに減少させるステップと、
m)

\mathfrak{R}_g および \mathfrak{I}_m

10

上で定義した神経または心臓組織活性化 $a(t)$ が、変換 $f_m(t) = (H_m \cdot a)(t)$ にしたがって、m 番目の画像様式 ($m=1, 2, 3, 4, 5$) に関連する生理学的プロセスを生成するということを決める生理的演算子 H_m を計算するステップと、

n) 全ての観察した m に対する全ての $f_m(t)$ および $a(t)$ の合同推定によって、P E C の推定値を計算するステップであって、前記推定が、

- i. 任意の初期値を $f_m(t)$ および $a(t)$ に割り当てるステップと、
 - ii. $f_m(t)$ および $a(t)$ の値を繰り返し修正するステップと、
 - iii. $f_m(t)$ および $a(t)$ の値が同時に、
 - ・危険度関数によって認定された小さな誤差で $o_m(t)$ を構築するとき、および
 - ・所与のベソフ空間において小さなノームを有するときに増加する確率尺度 p を計算するステップと、
 - iv. 尺度 p が増加しなくなるまでステップ iii を継続するステップと、
- から成る、ステップと、
- o) $m(t)$ から、以下の量を計算するステップ ($m(t) = f_m(t)$ 、 $m=1, 2, 3, 4, 5$ 、および $a(t) = a(t)$ を定義する) と、
 -

$r_i \in \mathfrak{R}_g$

20

に対する $m(t)$ の大きさを定量化するベクトル $s^m = \{s^m_i\}$ 、

・脳または心臓領域 B の、領域 C から来る活動に影響されない領域 A に対して及ぼされる影響を定量化する値

30

$I_{B \rightarrow A/C}$

p) 前記 o) のステップにおいて得られた大きさおよび影響が、所与の基準群 G の典型である確率 $p_G(s^m_i)$ および

40

$p_G(I_{i \rightarrow j}^m)$

を計算するステップと、

q) カラー・スケールによって $p_G(s^m_i)$ および

$p_G(I_{i \rightarrow j}^m)$

の値をコード化し、該コードを、選択した解剖画像に重ね合わせて表示し、選択した有意

50

レベル未満の値を、0を境に除外して、PECの断層撮影に対する統計的パラメータ・マップを得ることによって、統計的に有意な領域を強調するステップと、から成る方法。

【請求項2】

請求項1記載の方法において、前記共通基準系は、タライラック(talairach)座標系である、方法。

【請求項3】

請求項1記載の方法において、前記解剖地図は、以下の変種の1つにしたがって得られる、方法。

a) 以下の形式、コンピュータ化軸方向断層写真(CAT)、磁気共鳴画像(MRI)、凍結切開術(cryotomy)によって得た頭部の死後断面等のいずれか1つである、研究対象の特定の被験者について得られた解剖画像の組織確率の抽出による。前記地図は、個別解剖地図と呼ばれる。 10

b) 被験者の立体導体の剛性または柔軟性変形により、正常または病的な解剖画像のサンプルから組織確率分布を得た、標準立体導体格子に対する可能な限り最良の対応を保証する。前記地図は、確率解剖地図と呼ばれる。

【請求項4】

請求項1記載の方法において、ベクトル境界要素法による前記誘導電界および磁界の計算は、

a) 請求項1-bにおいて定義したように、EEG/EKGおよびMEG/MKG様式 20

\mathbf{N}_1 および \mathbf{N}_2

に対するセンサの位置を指定するステップと、

b) 発生立体

\mathfrak{R}_g

30

および立体導体

\mathfrak{R}_v

の格子における位置 r_g および r_v を指定するステップと、

c) 近似を用い、組織ラベルの各集合が、導電率値が一定であるN個の埋め込み領域の集合 $=\{1, \dots, N\}$ を構成するように、請求項1-gにおいて定義したように、前記導電率プロファイルを指定するステップと、

d) 以下の式の線形代数系 $Dc=c - c$ によって、領域を限定する表面に属する立体導体 40

\mathfrak{R}_v

の格子の各点 r_v 上におけるオーム電流密度 $j_{kv}=j_k(r_v)$ および

$$\mathbf{j}_{kv}^\omega = \mathbf{j}_k(\mathbf{r}_v, \omega)$$

50

を数値的に計算するステップであって、 $c=(c_1, \dots, c_N)$ であり、E E G / E K G に対して前記 $c_k=\{j_{kv}, V=1, \dots, N_{k,k+1}\}$ またはM E G / M K G に対して、

$$c_k = \{j_{kv}, V=1, \dots, N_{k,k+1}\}$$

であり、 $N_{k,k+1}$ は、領域 k および $k+1$ を分離する表面に属する数値点 r_v であり、前記マトリクス Γ および D は、

$$\Gamma = \frac{1}{4\pi} \begin{pmatrix} \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)}{\sigma_1} \Gamma_{11} & \frac{(\sigma_2 - \sigma_3)}{\sigma_2} \Gamma_{12} & \dots & \Gamma_{1N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)}{\sigma_1} \Gamma_{21} & \frac{(\sigma_2 - \sigma_3)}{\sigma_2} \Gamma_{22} & \dots & \Gamma_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)}{\sigma_1} \Gamma_{N1} & \frac{(\sigma_2 - \sigma_3)}{\sigma_2} \Gamma_{N2} & \dots & \Gamma_{NN} \end{pmatrix} \quad 10$$

$$D = \begin{pmatrix} \alpha_1 \mathbf{I}_{N_{1,2}} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & & \vdots \\ \vdots & \ddots & & 0 \\ 0 & \dots & 0 & \alpha_N \mathbf{I}_{N_{N,N}} \end{pmatrix}; \quad 20$$

として定義され、ここで、

$$\alpha_j = \frac{(2\sigma_j + \sigma_{j+1})}{3\sigma_j} \quad 30$$

$$\Gamma_{jk} = \begin{pmatrix} \Gamma_1^k(r_{1j}) & \dots & \Gamma_{N_{k,k+1}}^k(r_{1j}) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \Gamma_1^k(r_{N_{j,j+1}}^j) & \dots & \Gamma_{N_{k,k+1}}^k(r_{N_{j,j+1}}^j) \end{pmatrix};$$

であり、 r_{ij}^j は、 j 番目の表面に属する

$$\mathfrak{R}_V$$

の i 番目の点を示し、

$$c_\infty = (c_\infty^1; \dots; c_\infty^N)$$

E E G / E K G に対して、

$$\mathbf{c}_\infty^k = \left\{ \mathbf{j}_{kV}^\infty, V = 1, \dots, N_{k,k+1} \right\}$$

M E G / M K G に対して、

$$\mathbf{c}_\infty^k = \left\{ \mathbf{j}_{kV}^{\omega\infty}, V = 1, \dots, N_{k,k+1} \right\}$$

であり、大きさ

10

$$\mathbf{j}_{kV}^\infty = \mathbf{j}_{k\infty}(\mathbf{r}_V)$$

および

$$\mathbf{j}_{kV}^{\omega\infty} = \mathbf{j}_{k\infty}(\mathbf{r}_V, \omega)$$

は、以下の式

20

$$\mathbf{j}_{k\infty}(\mathbf{r}) = -\frac{I_{er}}{4\pi} \nabla \cdot (g(\mathbf{r}, \mathbf{r}_e) - g(\mathbf{r}, \mathbf{r}_r))$$

$$\mathbf{j}_{k\infty}(\mathbf{r}, \omega) = \frac{i\omega}{4\pi} \sum_{k=1}^N (\sigma_k - \sigma_{k+1}) \oint_{S_{k,k+1}} g(\mathbf{r}, \mathbf{r}') \cdot (\mathbf{n}_k(\mathbf{r}') \times \mathbf{b}_c(\mathbf{r}', \omega)) d\mathbf{r}'^2$$

から評価され、

30

$\mathbf{b}_c(\mathbf{r}', \omega)$ が、無限および同質立体導体内の單一コイルを通過する低周波数交流電流によって発生する磁界であり、

関数

$$\Gamma_n^k(\mathbf{r}) = \int_{\Delta_n^k} \nabla' g(\mathbf{r}, \mathbf{r}') \cdot d\mathbf{r}'^2 - \int_{\Delta_n^k} \nabla' g(\mathbf{r}, \mathbf{r}') \circ d\mathbf{r}'^2$$

において、 $g(\mathbf{r}_g, \mathbf{r}')$ は無限ドメインのグリーン関数である、ステップと、

e) 相反定理を用いることによって、I P H C の各コンパートメントにおいて、誘導電界および磁界を計算するステップであって、先端電極「er」において、

40

$$\mathbf{k}_{eg} = -\frac{\mathbf{j}_j(\mathbf{r}_g)}{\sigma_j I_{er}}$$

コイル「co」において

$$\mathbf{k}_{eg} = -\frac{\mathbf{j}_j(\mathbf{r}_g, \omega)}{i\omega\sigma_j I_c(\omega)\Delta S_c}$$

であり、以下の式を用いることによって、発生立体

$$\mathfrak{R}_g$$

10

の格子のあらゆる点 \mathbf{r}_s においてオーム電流密度を評価するステップと、

$$\text{誘導電界: } \mathbf{j}_j(\mathbf{r}_g) = \mathbf{j}_{k\infty}(\mathbf{r}_g) - \frac{1}{4\pi} \sum_{k=1}^N \frac{(\sigma_k - \sigma_{k+1})}{\sigma_k} \sum_{V=1}^{N_{k,k+1}} \Gamma_V^k(\mathbf{r}_g) \mathbf{j}_{kV}$$

$$\text{誘導磁界: } \mathbf{j}_j(\mathbf{r}_g, \omega) = \mathbf{j}_{k\infty}(\mathbf{r}_g, \omega) - \frac{1}{4\pi} \sum_{k=1}^N \frac{(\sigma_k - \sigma_{k+1})}{\sigma_k} \sum_{V=1}^{N_{k,k+1}} \Gamma_V^k(\mathbf{r}_g) \mathbf{j}_{kV}^\omega$$

f) 各センサ (E E G / E K G 、 $e=1, \dots, N_e$ および M E G / M K G 、 $c=1, \dots, N_c$) に対する前記マトリクスの行、および発生立体

$$\mathbf{r}_g \in \mathfrak{R}_g$$

の格子の各点に対する列を指定する、誘導電界 $K_1 = \{k^t_{eg}\}$ および誘導磁界 $K_2 = \{k^t_{cg}\}$ マトリクスを計算するステップと、

から成る方法。

【請求項 5】

請求項 1 記載の方法において、 m 番目の相様式 ($i=3, 4, 5$) に関連する合算演算子 K_m を、

$$(K_m * f_m)(t) = \sum_{t_l \in \mathfrak{J}} \sum_{\mathbf{r}_g \in \mathfrak{R}_g} w_m(g, l) K_m(\mathbf{r}_g, t, t_l) f_m(\mathbf{r}_g, t_l)$$

によって定義し、その単純局所平均を、

$$w_m(g, l) = \frac{1}{N_g + N_l}.$$

40

を指定することによって求める、方法。

【請求項 6】

請求項 1 記載の方法において、所与の被験者に対する P E C $f_1(t)$ の推定は、

a) 以下の変数集合に初期値を割り当てるステップと、

1 .

$$\mathfrak{R}_g$$

の各点 \mathbf{r}_g に対する組織活性化

50

$$\mathbf{a}(t) = \left[\mathbf{a}(\mathbf{r}_g, t) \right]_{\mathbf{r}_g \in \mathfrak{R}_g}$$

2 .

$$\mathfrak{R}_g$$

の各点 \mathbf{r}_g に対する関数指示子

10

$$\mathbf{f}_m(t) = \left[\mathbf{f}_m(\mathbf{r}_g, t) \right]_{\mathbf{r}_g \in \mathfrak{R}_g}$$

ここで、

$$\mathbf{f}(t) = \left[\mathbf{f}_m(t) \right]_{1 \leq m \leq M}$$

は、被験者について得られた測定様式の総計を示す。

20

3 . 活性化 \mathbf{a} のハイパーアラメータ。

4 . 関数指示子

$$\Theta_{\beta} = \left[\Theta_{\beta_m} \right]_{1 \leq m \leq M}$$

の固有ノイズのハイパーアラメータ。

5 . 計器ノイズ

$$\Theta_{\epsilon} = \left[\Theta_{\epsilon_m} \right]_{1 \leq m \leq M}$$

30

のハイパーアラメータ。

b) 以下の乗法項から成る後驗確率を計算するステップと、

$$\begin{aligned}
 P(\mathbf{a}(t), \Theta_a, \mathbf{f}(t), \Theta_{\beta}, \Theta_{\epsilon} | \mathbf{o}(t)) \propto & \\
 & \prod_{m=1}^M l_{\mathbf{o}_m} \left(\mathbf{o}_m(t) - (\mathbf{K}_m * \mathbf{f}_m)(t) \mid \Theta_{\epsilon_m} \right) \times \\
 & \prod_{m=1}^M \pi_{\mathbf{f}_m} \left(\mathbf{f}_m(t) - (\mathbf{H}_m \bullet \mathbf{a})(t) \mid \Theta_{\beta_m} \right) \times \\
 & \prod_{m=1}^M \left\{ \pi_{\Theta_{\epsilon_m}}(\Theta_{\epsilon_m}) \cdot \pi_{\Theta_{\beta_m}}(\Theta_{\beta_m}) \right\} \times \\
 & \pi_{\mathbf{a}}(\mathbf{a}(t) | \Theta_a) \times \pi_{\Theta_a}(\Theta_a)
 \end{aligned}$$

40

1) 各様式 m に対する尤度項

$$l_{\mathbf{o}_m}$$

50

$$l_{\Theta_m} \left(\mathbf{o}_m(t) - (\mathbf{K}_m * \mathbf{f}_m)(t) \middle| \Theta_{\epsilon_m} \right)$$

2) 関数指示子の先驗確率

$$\pi_{\Theta_m} \left(\mathbf{f}_m(t) - (\mathbf{H}_m \bullet \mathbf{a})(t) \middle| \Theta_{\beta_m} \right)$$

3) 活性化 $\mathbf{a}(t) \mid \Theta_a$ の先驗確率

4) 活性化

$$\pi_{\Theta_a} \left(\Theta_a \right)$$

のハイパーパラメータに対する先驗確率

5) 関数指示子

$$\pi_{\Theta_{\beta_m}} \left(\Theta_{\beta_m} \right)$$

10

20

の固有ノイズのハイパーパラメータに対する先驗確率

6) 計器ノイズ

$$\pi_{\Theta_{\epsilon_m}} \left(\Theta_{\epsilon_m} \right)$$

のハイパーパラメータに対する先驗確率、

c) 後驗確率の最大値に達するまで、パラメータモデルのパラメータ $\mathbf{a}(t), \Theta_a, \mathbf{f}(t),$

30

$$\Theta_{\beta},$$

Θ_e を繰り返し修正するステップであって、以下の方式

1 . パラメータの部分集合に対して

$$P \left(\mathbf{a}(t), \Theta_a, \mathbf{f}(t), \Theta_{\beta}, \Theta_e \mid \mathbf{o}(t) \right)$$

を連続的に最大化しつつ、他の全てを固定して維持する、「繰り返し条件付き最大化」 (I C M) 、

2 . パラメータの部分集合に対して、

$$P \left(\mathbf{a}(t), \Theta_a, \mathbf{f}(t), \Theta_{\beta}, \Theta_e \mid \mathbf{o}(t) \right)$$

を連続的に最大化しつつ、他のパラメータをその気体値に固定する、「予測最大化」 (E M) 、

3 . モンテ・カルロ・マルコフ・チェーン法 (M C M C) によって求めた、

40

$$P(a(t), \Theta_a, f(t), \Theta_b, \Theta_e | o(t))$$

の分散のモードを選択する、の1つにしたがって前記修正を行うステップと、から成る方法。

【請求項7】

請求項6記載の方法において、 $f_1(t)$ の推定に対する電気生理的観察 $o_m(t)$ 、 $m=1,2$ は、以下の組み合わせ、EEGのみ、MEGのみ、EEGおよびMEGの合同のいずれか1つから成る、方法。

10

【請求項8】

請求項6記載の方法において、
 ・前記関数画像 $o_m(t)$ 、 $m=3,4,5$ のいずれも $f_1(t)$ の推定に用いないか、あるいは、
 ・以下の組み合わせ、fMRIのみ、PETのみ、SPECTのみ、fMRIおよびSPECT、fMRIおよびSPECT、PETおよびSPECTのいずれか1つにおいて、これらの尺度の一部を用いる、
 のいずれかである、方法。

【請求項9】

請求項6記載の方法において、尤度

20

$$l_{o_m}(o_m(t) - (K_m * f_m)(t) | \Theta_{e_m})$$

の計算は、

- a) 非ガウス尤度を評価する特定的な目的のために、不多項式危険度または一般化多項式危険度 $R_x[x|_x]$ のいずれかの使用を選択するステップと、
 b) 不一致ベクトル $=o_m(t) - (K_m * f_m)(t)$ を計算するステップと、
 c) ハイパー・パラメータ

30

$$\Theta_{e_m}$$

の関数として、を再調整するステップと、

- d) の危険度、

$$R_x^C[\Delta | \Theta_x]$$

を計算するステップと、

- e)

40

$$l_{o_m}(\Delta | \Theta_{e_m}) = \exp(-B R_x^C[\Delta | \Theta_x])$$

を計算するステップであって、Bは予め選択した定数である、ステップと、から成る、方法。

【請求項10】

請求項6記載の方法において、関数指示子に対する先駆確率

$$\pi_{f_m} \left(\mathbf{f}_m(t) - (\mathbf{H}_m \bullet \mathbf{a})(t) \middle| \Theta_{\beta_m} \right)$$

の計算は、

a) 推定関数指示子の平滑性を定義する目的で、ベソフ空間 $B^m_{n,s}$ のインデックス・インデックス m, n, s を選択するステップであって、唯一ではないが特定的な選択が、 $m=1, n=1, s=1$ であり、「バンプの代数」を定義する、ステップと、

b) 不一致ベクトル

$$\Delta = \mathbf{f}_m(t) - (\mathbf{H}_m \bullet \mathbf{a})(t)$$

10

を計算するステップと、

c) ハイパーパラメータ

$$\Theta_{\beta_m}$$

の関数として Δ を再調整するステップと、

d) $B^m_{n,s}$ における Δ のノーム、

$$\|\Delta\|_{B^m_{n,s}}$$

20

を計算するステップであって、該計算を実行する際、最初に Δ を、

$$\Delta = \sum_k F_k \cdot \psi_k$$

として拡張し、次いで

$$\|\Delta\|_{B^m_{n,s}} \approx \sum_k a_k \cdot \|F_k\|^m$$

30

を計算し、 ψ_k は原子の辞書に属する、ステップと、

e)

$$\pi_{f_m} \left(\Delta \middle| \Theta_{\beta_m} \right) = \exp \left(-C \cdot \|\Delta\|_{B^m_{n,s}} \right)$$

を計算するステップであって、 C は予め選択した定数である、ステップと、
から成る、方法。

40

【請求項 11】

請求項 6 記載の方法において、前記活性化 $a(t) \mid_{\beta_m}$ の先駆確率の計算は、

a) 確率地図 $h(p_x)$ の非減少関数 $h(\cdot)$ を計算するステップと、

b) 請求項 10 において指定したように、ノーム

$$\|\mathbf{a}(t)\|_{B^m_{n,s}}$$

を計算するステップと、

c)

50

$$\pi_a(\mathbf{a}(t)|\Theta_a) = \exp\left(-D - h(p(s, \mathbf{r}_g)) - E \|\mathbf{a}(t)\|_{B_{n,s}^m}\right)$$

を計算するステップであって、D および E は予め選択した定数である、ステップと、から成る、方法。

【請求項 1 2】

請求項 6 記載の方法において、前記 PEC に対する先駆確率は、次の特定的形態をなす、方法。

$$\pi_{f_1}(f_1(t) - (H_1 \cdot a)(t) | \Theta_{\beta_1}) = \pi_1(f_1(t) - M a(t) | \Theta_1) \pi_2(\mu | \Theta_2)$$

ここで、 π_1 および π_2 は、請求項 1 0 におけるように指定した先駆確率であり、

$$M = \begin{bmatrix} \mu_1 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & \mu_2 & \cdots & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \mu_1 & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & \cdots & \mu_{N_g-1} & 0 \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & \mu_{N_g} \end{bmatrix}, \quad \mu = \begin{bmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \\ \cdots \\ \mu_{N_g} \end{bmatrix}$$

ここで、 μ_g は、

$$R_g$$

の各点に対する PEC の方位である。

【請求項 1 3】

請求項 6 記載の方法において、請求項 1 2 において定義した先駆確率 $\pi_2(\mu | \Theta_2)$ は、次の式のいずれかによって計算する、方法。

$$\pi_2(\mu | \Theta_2) = \exp\left(-\|\Lambda_s \cdot \mu \cdot \Lambda_m\|_{B_{n,s}^m}\right)$$

ここで、 $\Lambda_s \cdot \mu \cdot \Lambda_m$ は、

$$R_g$$

の各点において強制される平滑性の度合いを指定する対角行列であり、 $\Lambda_m = W \cdot P$ 、ここで、W は予め指定した重み行列、P は全ての r_g に対して p_s を含む対角行列である。

$$\pi_2(\mu_g | \Theta_2) = p_g \cdot N(0, \sigma_A^2) + (1 - p_g) \cdot N(0, \sigma_B^2)$$

の周辺分布の連続評価による。 $N(0, \sigma^2)$ は、平均ゼロ、および標準偏差 σ の单变量ガウス分布であり、

$$\sigma_A^2$$

および

$$\sigma_B^2$$

は、方位の予測変動に関して、それぞれ、大きくおよび小さくなるように選択された定数 10
である。

【請求項 1 4】

請求項 6 記載の方法において、周波数ドメインにおいて $\mathbf{o}_1(t)$ および / または $\mathbf{o}_2(t)$ に対する計算を行う際に、

- ・電気信号をフーリエ変換し、 t はここでは周波数を示すこと、
- ・

$$l_{\mathbf{o}_m} \left(\mathbf{o}_m(t) - (\mathbf{K}_m * \mathbf{f}_m)(t) \middle| \Theta_{\mathbf{e}_m} \right) = \mathbf{N}_R^{2,p} \left(\mathbf{0}, \Sigma_{\mathbf{e}} \right)$$

ここで、

20

$$\mathbf{N}_R^{2,p} \left(\mu_{\mathbf{x}}, \Sigma_{\mathbf{x}} \right)$$

は、平均および分散 ($\mu_{\mathbf{x}}, \Sigma_{\mathbf{x}}$) を有する多変量実ガウス分布を示すこと、

$$\pi_{\mathbf{f}_m} \left(\mathbf{f}_m(t) - (\mathbf{H}_m * \mathbf{a})(t) \middle| \Theta_{\beta_m} \right) = \mathbf{N}_R^{2,p} \left(\mathbf{0}, \mathbf{0} \right), \mathbf{H}_m = \mathbf{I}$$

は識別マトリクスであること、

30

$$\pi_{\mathbf{a}} \left(\mathbf{a}(t) \middle| \Theta_{\mathbf{a}} \right) = \mathbf{N}_R^{2,p} \left(\mathbf{0}, \Sigma_{\mathbf{a}} \right)$$

$$\pi_{\Theta_{\mathbf{a}}} \left(\Theta_{\mathbf{a}} \right) = \left\| \Sigma_{\mathbf{a}} \right\|^{-\alpha/2} \exp \left(- \frac{1}{2} \text{Tr} \left(\mathbf{Q} \Sigma_{\mathbf{a}}^{-1} \right) \right)$$

複素 Wishart 行列に対する自然共役先驗分布であり、 \mathbf{Q} および \mathbf{Q} は、以前の知識に応じて
予め指定されていること、

40

$$\pi_{\Theta_{\beta_m}} \left(\Theta_{\beta_m} \right)$$

および

$$\pi_{\Theta_{\mathbf{e}_m}} \left(\Theta_{\mathbf{e}_m} \right)$$

50

は、不適正な前(prior)を定義する定数であること、
を指定する、方法。

【請求項 15】

請求項 1 記載の方法であり、更にその o) のステップにおいて、
脳または心臓領域 B の、領域 C から来る活動に影響されない領域 A に対して及ぼされる
影響を定量化する値

$$I_{B \rightarrow A/C}$$

の計算は、

a) 領域 A、B、C を、発生立体から選択した任意のボクセル

$$\mathbf{r}_i \in \mathfrak{R}_g$$

の集合として定義するステップと、

b) ベクトル値時系列 $\mathbf{a}(t)$ を集合 A に属する全てのボクセルに対する $a_m(t)$ の値、 $\mathbf{b}(t)$ を集合 B に属する全てのボクセルに対する $b_m(t)$ の値、 $\mathbf{c}(t)$ を集合 C に属する全てのボクセルに対する $c_m(t)$ の値として定義するステップと、

c) マトリクス

$$\mathbf{A}_t = [\mathbf{a}(t), \mathbf{a}(t-1), \dots, \mathbf{a}(t-k), \dots, \mathbf{a}(t-p)]$$

$$\mathbf{B}_t = [\mathbf{b}(t), \mathbf{b}(t-1), \dots, \mathbf{b}(t-k), \dots, \mathbf{b}(t-p)]$$

$$\mathbf{C}_t = [\mathbf{c}(t), \mathbf{c}(t-1), \dots, \mathbf{c}(t-k), \dots, \mathbf{c}(t-p)].$$

を定義するステップと、

d) マトリクス

$$\Gamma_t (\mathbf{A}_t / \{ \ } . \mathbf{C}_t) = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_t \\ \mathbf{C}_t \end{bmatrix}$$

$$\Gamma_t (\mathbf{A}_t / \mathbf{B}_t . \mathbf{C}_t) = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_t \\ \mathbf{B}_t \\ \mathbf{C}_t \end{bmatrix}$$

を定義するステップと、

a)

$$\Sigma_\gamma (\Gamma_t (\mathbf{A}_t | \{ \ } . \mathbf{C}_t)) = \frac{1}{N_t} \sum_{t=1}^{N_t} \boldsymbol{\varepsilon}_t (\Gamma_t (\mathbf{A}_t | \{ \ } . \mathbf{C}_t)) \circ \boldsymbol{\varepsilon}_t (\Gamma_t (\mathbf{A}_t | \{ \ } . \mathbf{C}_t))$$

を計算するステップであって、

$$\varepsilon_t \left(\Gamma_t \left(\mathbf{A}_t | \{ \cdot \} . \mathbf{C}_t \right) \right) = \mathbf{a}(t) - \sum_{k=1}^p \alpha_k \mathbf{a}(t-k) - \sum_{k=1}^s \chi_k \mathbf{c}(t-k)$$

いずれの A および C についても、 α_k および χ_k は、

$$E_{A|\{ \cdot \}, C} = \sum_{t=1}^{N_t} \left(\varepsilon_t \left(\Gamma \left(\mathbf{A} | \{ \cdot \} . \mathbf{C} \right) \right) \circ \varepsilon_t \left(\Gamma \left(\mathbf{A} | \{ \cdot \} . \mathbf{C} \right) \right) \right) K_h \left(\left\| \Gamma \left(\mathbf{A} | \{ \cdot \} . \mathbf{C} \right) - \Gamma_t \left(\mathbf{A}_t | \{ \cdot \} . \mathbf{C}_t \right) \right\| \right)$$

を最小化することによって推定され、

10

$$K_h(x) = \exp \left(-\frac{1}{2} \frac{\|x\|^2}{h} \right);$$

p , s および h は交差妥当化によって選択される、ステップと、
b)

$$\Sigma_\gamma \left(\Gamma_t \left(\mathbf{A}_t | \mathbf{B}_t . \mathbf{C}_t \right) \right) = \frac{1}{N_t} \sum_{t=1}^{N_t} \varepsilon_t \left(\Gamma_t \left(\mathbf{A}_t | \mathbf{B}_t . \mathbf{C}_t \right) \right) \circ \varepsilon_t \left(\Gamma_t \left(\mathbf{A}_t | \mathbf{B}_t . \mathbf{C}_t \right) \right)$$

20

を計算するステップであって、

$$\varepsilon_t \left(\Gamma_t \left(\mathbf{A}_t | \mathbf{B}_t . \mathbf{C}_t \right) \right) = \mathbf{a}(t) - \sum_{k=1}^p \alpha_k \mathbf{a}(t-k) - \sum_{k=1}^q \beta_k \mathbf{b}(t-k) - \sum_{k=1}^s \chi_k \mathbf{c}(t-k)$$

いずれの A、B および C についても、 α_k 、 β_k および χ_k は、

$$E_{A|B,C} = \sum_{t=1}^{N_t} \left(\varepsilon_t \left(\Gamma \left(\mathbf{A} | \mathbf{B} . \mathbf{C} \right) \right) \circ \varepsilon_t \left(\Gamma \left(\mathbf{A} | \mathbf{B} . \mathbf{C} \right) \right) \right) K_h \left(\left\| \Gamma \left(\mathbf{A} | \mathbf{B} . \mathbf{C} \right) - \Gamma_t \left(\mathbf{A}_t | \mathbf{B}_t . \mathbf{C}_t \right) \right\| \right)$$

30

を最小化することによって推定され、

$K_h(x)$ は、請求項 1 5 の前記 c) のステップと同様に定義され、

p , q および s は交差妥当化によって選択される、ステップと、

c) 影響尺度

$$I_{B \rightarrow A/C} = \ln \left(\frac{\left| \Sigma_\gamma \left(\Gamma_t \left(\mathbf{A}_t | \{ \cdot \} . \mathbf{C}_t \right) \right) \right|}{\left| \Sigma_\gamma \left(\Gamma_t \left(\mathbf{A}_t | \mathbf{B}_t . \mathbf{C}_t \right) \right) \right|} \right)$$

40

を計算するステップと、
から成る方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、脳の神経細胞および心臓の筋肉細胞によって生成される一次電流 (P E C : Primary Electric Current) の断層撮影映像を得るためのシステムおよび方法から成る。

【0002】

50

(背景)

当技術分野で使用する句および用語について、本発明では次のように定義することとする。

ベクトルは太い小文字で示し、行列は太い大文字で示す。 1_N は、1のN次元ベクトルであり、 1_n は次数nの単位行列を示す。 \otimes は、行列クロネッカーパイ积 (matrix Kronecker product) を示し、 $\cdot *$ はアダマール積を示し、 \circ はベクトル間の二進積 (diadic product) を示す。 x が行列またはベクトルの場合、 x^t は x の転置を示し、 x^* は x の転置共役を示す。 x に適用される演算 $\text{vech}(X)$ は、 X の列を有するベクトルを形成し、繰り返し要素または問題の文脈で一定と考えられるものを除去することから成る。

一次電流 (PEC) $j_p(r, t)$ は、位置 r および時点 t における神経または心臓細胞群のシナプス後活動 (post-synaptic activity) の空間的および時間的平均によって得られる微視的な大きさである。

立体的導体 v : 研究対象の身体、頭部または胸部の内側領域。

発生立体 g : PEC が発生する v の部分集合であり、脳または心臓から成る。

立体的導体の格子 R_v : N_v 点の離散群 r_v 。

発生立体の格子 R_g : N_g 点の離散群 r_g 。

分析間隔 $S = [0, T]$ は、時点 0 に任意に固定した基準から時点 T までとして定義した期間。

【数3】 PEC 断層撮影画像 (TPEC) : 点 $r_g \in \Omega_g$ および各時点 $t \in S$ で定義されたベクトル $j(t) = [j_p(r_g, t)]_{1 \leq g \leq N_g}$ 。

【0003】

電子脳撮影図 (EEG : electroencephalogram) および心電図 (ECG : electro-cardiogram) : 頭部および胸部上の位置 r_c (記録電極) および r_f (基準) において、身体上に配置した一対の電極に生ずる電圧差 $V_{er}(t)$ を測定することによって得られる時系列。 $V_{er}(t)$ は、身体の N_e 部位で測定される。この種の測定ベクトルを $v(t)$ で示す。

磁気脳撮影図 (MEG : magneto-encephalogram) および磁気心電図 (MKG : magneto-cardiogram) : 単純コイルの中心 r_c における磁界密度ベクトルの、それを含む面に対して垂直なベクトル n_c 上の投影 $b_{cn}(t)$ を測定することによって得られる時系列。これらの単純コイルは、1群の磁気流検出変換器によって、超電導量子干渉装置 (dc SQUID : dc Superconducting Quantum Interference Device) に接続される。この種の測定のベクトルを、 $b(t)$ で示す。

解剖学的画像 : コンピュータ断層撮影装置 (CAT)、磁気共鳴画像 (MRI)、凍結切開術 (cryotomy) を用いた頭部の死後断面のような身体に関する構造情報を提供する医学的画像の一種。

解剖図解 : 頭部または胸部の基準系における、それぞれ、脳または心臓の解剖画像。脳に対する基準系の特定のインスタンス (instance) が、Talairach 国際系である。解剖図解の可能な形式には次のものがある。

研究対象の個々の構造画像 (図 1)。

確率 : 所与の母集団における解剖画像の正常または異常形態学の個体内変異性 (variability) を要約した複合統計画像 (valdes P. and Biscay R. The statistical analysis of brain images. In: Machinery of the Mind, E. Roy Hohn et al. (ed.), (1990), Birkhäuser, pp. 405 - 434; Collins DL, Neelin P, Peter TM, Evans

10

20

30

40

50

AC (1994) Automatic 3D registration of MR volumetric data in standardized talairach space. J Comput Assist Tomogr 18(2); 192-205; Evans AC, Collins DL, Mills SR, Brown ED, Kelly RL, Peters TM (1993) 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. Proc. IEEE-nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference: 1813-1817; Evans, A.C., Collins, D.L., Neelin, P., Mac Donald, D., Kambei, M., and Marret, T.S. (1994) Three dimensional correlative imaging: Applications in human brain mapping. In R. Thatcher, M. Hallett, T. Zeffiro, E. Roy John and M. Huerta (Eds.) Functional neuroimaging technological foundations, Academic Press).

【0004】

機能的画像：機能的磁気共鳴 (fMRI)、ポジトロン放出断層撮影 (PET) および単一光子放出断層撮影 (SPECT) のような、血行動態体物質代謝 (hemodynamics corporal metabolism) に関する情報を提供する医学的画像の一種。

【数4】 $\text{観察 } o(t) = [o(t)_m]_{1 \leq m \leq M}$ TPEC の構築に用いる異なる様式 (EEG, MEG および機能的画像) の M 回の測定から成る群。全ての測定は、選択した解剖図解の基準系に基づく。 EEG / EKG ($o_1(t)$) および / または MEG / MKG ($o_2(t)$) ならびにオプションとして、 fMRI, PET, および SPECT ($o_m(t)$, $m > 2$) は常に $o(t)$ に含まれ、これらの観察は座標 y_m に対して定義される。ここで、 m は様式 m の測定空間である。

ランダム変数のベクトルの多变量 Z 変換

【数5】

$x = \{u_x, \dots\}$ その平均ベクトル、および

母集団共分散行列 (matrix of population covariance) は、 $z^x = (x - \mu_x) \cdot \Sigma_x^{-\frac{1}{2}}$ と定義する。
この最後の式において、 x の二乗根の 1 つを選択し、これが完全な範囲のものでない場合、疑似逆数 (pseudoinverse) を用いる。 x が次元 1 である場合、その Z

【数7】 変換は、単純な式 $z^x = \frac{x - \mu_x}{\sigma_x}$ を有する。

一般化ガウス分布 $N_t^{k,p}(\mu_x, \Sigma_x)$: に比例する確率密度。ここで、 k は

$$【数8】 \exp(-\beta \|x - \mu_x\|_{\Sigma_x}^p)$$

【数9】

$$\|x - \mu_x\|_{\Sigma_x}^p = |z_x|^p$$

分散の次元、 p は指数 におけるノームの次数、 β は比例定数、 t は数値
【数10】 変数型 (R は実数、 C は複素数) である。例えば、 $x \sim N_R^{2,p}(\mu_x, \Sigma_x)$ の表記は、 x が

多变量実ガウス分布からのサンプルであることを表現するために用いられる。

関数空間 (functional space) : 共通の特性を有する関数の集合 (Triebel, H. 1990. Theory of Function Spaces I)

10

20

30

40

50

I, Basel; Birkhauser)。関数空間におけるメンバシップを用いて、考慮対象のT P E Cにおける所望の特性を指定する。関数空間は、原子の組み合わせから成ると考えられる。

【数11】

原子の辞書(Dictionary of Atoms)：関数空間の全要素が $f = \sum_k F_k \cdot \psi_k$ して表現

可能となるような、特性を有する原子の集団。ここで、 ψ_k は原子である。その例には Wavelets (Meyer, Y. 1992. Wavelets and Operators. Cambridge: Cambridge University Press)、複素指数のフーリエ・ベース (Fourier base)、一般化関数の空間におけるディラック・デルタ (Dirac delta) の集団等がある。メガ辞書 (megadictionary) は、数個の原子の辞書の合体である。

【0005】

【数12】

ベソフ空間 (Besov Space) $B_{n,s}^m(\Omega \rightarrow R^n)$ ：空間 Ω 上で定義され、トリプル (m, n, s) によって指定される平滑度を有する R^n 内の値を取る関数の集合 (Triebel, H. 1990. Theory of Function Spaces II. Basel, Birkhauser)。いずれの所与の

関数 f も $B_{n,s}^m$ に属するという要件は、メトリック $\|f\|_{B_{n,s}^m} = \|f\|_{B_{n,s}^m} = \sum_k a_k \cdot \|F_k\|^m$ するべ

ナリゼーション (penalization)、即ち、原子の重み付け組み合わせのノームによって、強制される (Devore R. A. and Popov V. (1988) Interpolation of Besov Spaces. Transactions of the American Mathematical Society 305, 397-414)。これらの空間は、制御可能な程度の空間不均質性を有する関数のモデリングを可能にする。特定の事例として、次のものがある。

(次数 m の導関数に対して) 最大平滑度のソボレフ空間 (Sobolev

【数13】

Space) $B_{2,2}^m = H^m$ 。

20

30

共通フレームワークにおける点源 (双極子) および分散源双方のモデリングを

【数14】

可能にする「バンプの代数」 $B_{1,s}^1$ (meyer Y. (1992) Wavelets and Operators. Cambridge: Cambridge University Press)。基準群：所与のT P E C画像に対してメンバシップが確率されるべき基準群から成る。古典的定量電気生理学 (qEEG / qECG)

本発明の先行技術として、多変量統計分析をEEGおよびECGに適用することによって、脳および心臓の異常状態の定量化およびその検出を目的とするために行われた研究がある。これらの方法は、電気脳撮影法および定量的心電図 (それぞれ、qEEGおよびqECGと省略する) として知られている。qEEGのシステムおよび方法は、米国特許第4,846,190号、第4,913,160号、第5,282,474号、第5,083,571号に記載されており、qECGの方法は、米国特許第4,974,598号に記載されていた。これらの特許は以下のことを詳細に説明する。

複数のセンサによるEEGおよび/またはECG ($v(t)$) の記録。

オプションとして、元々記録されている $v(t)$ を分析する代わりに、時系列 $s(t)$ 、外部イベントのマーカ、に対する $v(t)$ の相互共分散の算出によって、予め処理してある系列 (PPS) を得る。EEGの場合、 $s(t)$ は、ある種の刺激が検査対象に与えられた時点を示す、一連のディラック・デルタ関数として見なすことができる。得られる時系列は、平均誘発電位 (AEP) として知られている。ECGの場合、 $s(t)$ は、ECG

40

50

G 自体の R 波の発生を報せることができ、得られる P P S は平均 E K G (A E K G) である。

【 0 0 0 6 】

これらの時系列からの記述パラメータ (D P) の抽出。これらは、通常および異常生理学的活動における変動を反映するように設計された、記録時系列の統計的要約である。

前述の特許では、 E E G に対して指定される D P は、広帯域周波数スペクトルにおける平均であり、これら D P の基礎変換も含まれる。広帯域スペクトル分析 (B B S A) の D P は、形式的に次のように定義される。 S o () を V (t) のフーリエの係数のクロススペクトルまたは分散および共分散行列とする。 D P - B B S A は、

【 0 0 0 5 】 $\int_{a}^{b} s_{o,ij}(\omega) d\omega$ であり、ここで a および b は、広帯域の限度を指定し、 $s_{o,ij}(w)$ は、行列 S o () の要素 i , j である。

10

先に引用した特許では、 A E P および A E K G に対する D P は、カーフネン・レーブ・ベース (K a r h u n e n - L o e v e b a s e s) の係数として定義される。これらのパラメータは、要因分析負荷 (F a c t o r i a l A n a l y s i s l o a d i n g) として知られている。

引用した特許では、 D P の変換を行い、そのガウス性 (g a u s s i a n i t y) を保証する。

【 0 0 0 6 】 この発明の記載では、変換 $x \sim N_x^{2,p}(\mu_x, \Sigma_x)$ 後、汎用変換スカラー DP を記号 $x = T(DP)$

20

で示し、ベクトルを表記 $x = T(DP)$ で示す。

先に引用した特許では、母集団平均 μ_x に対する標準偏差 σ_x の単位で測定した偏差として D P を表現する単一変量 z 变換によって、 D P の比較を通常の変異性に対して行う。規範的データベースに基づく z_x の算出において、診断対象ではない変異性を発生する隨伴性変異 (被験者の年齢の場合のように) の効果は、等分散的多項式回帰によって除去される。

脳および心臓局所マップ (T M) の構築。これらの T M では、ノームに対する被験者の偏差度を、カラー・スケールによってコード化する。 T M は、センサの測定間に補間される画像であり、頭部または胸部の概略的な二次元投影図を表わす。

同様の被験者群を、その D P 値にしたがって規定するためのクラスタ分析の使用 (米国特許第 5 , 0 8 3 , 5 7 1 号) 。

30

線形判別分析を用いて、検査対象の被験者を、診断群、即ち、その D P の既定値に基づくクラスタ分析によって予め定義されている診断群に属するものとして分類する (米国特許第 5 , 0 8 3 , 5 7 1 号) 。

【 0 0 0 7 】

被験者の、選択した時点において実行した彼自身の以前の状態に対する、統計的距離の測定。これは、被験者の物理的状態に関する情報を提供する。例えば、次のような状態である。手術中、集中治療中、または病理学の評価に対する評価中 (米国特許第 4 , 5 4 5 , 3 8 8 号、第 4 , 8 1 5 , 4 7 4 号、第 4 , 8 4 4 , 0 8 6 号および第 4 , 8 4 1 , 9 8 3 号) 。これらの方法の有用性は、いくつかの研究において確認されている (J o h n , E . R . ; H a r m o n y , T . V a l d e s - S o s a a n d P . (1 9 8 7 b) ; T h e u s e s o f s t a t i s t i c s i n e l e c t r o p h y s i o l o g y . I n : G e v i n s , A . S . a n d R e m o n d , A . (E d s) , H a n d b o o k o f E l e c t r o e n c e p h a l o g r a p h y a n d C l i n i c a l N e u r o p h i s i o l o g y . R e v i s e d S e r i e s . V o l u m e 1 , E l s e v i e r , T h e N e t h e r l a n d s , 4 9 7 - 5 4 0 a n d H o n , E . R . ; P r i c h e p , L . S . a n d E a s t o n , P . (1 9 8 7 a) ; N o r m a t i v e d a t a b a s e s a n d n e u r o m e t r i c s . B a s i c c o n c e p t s , m e t h o d s a n d r e s u l t s o f n o r m c o n s t r u c t i o n . I n : G e v i n s , A . S . a n d R e

40

50

mond, A. (Eds), *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. Revised Series, Volume 1, Elsevier, The Netherlands, 449 - 496). しかしながら、これらの方には次のような制約がある。

【0008】

DP-BBSAは、EEGの多種類の活動の定量化には、記述パラメータとして不十分である。これは、周波数帯域の平均化に起因する解像度の損失によるものであり、その結果診断における感度および特定性の損失を招く (Szava, S.; Valdes, P.; Biscay, R; Galan, L.; Bosch, J.; Clark, I. and Jimenez, J. C.: *High Resolution Quantitative EEG Analysis*. *Brain Topography*, Vol. 6, Nr. 3, 1994, pp. 211 - 219)。

TMの使用によるDP群の分析は、変数間の高い相関性によって阻害される。この困難を克服するために、Galan et al. (Galan, L; Biscay, R; Valdes, P.; Neira, L. and Virues T. (1994); *Multivariate Statistical Brain Electromagnetic Mapping*, *Brain Topography*, vol 7, 10.1)は、多変量Z変換の使用により、多変量TMを導入した。

TMの正常性 (normality) の評価は、マップの多点に対する多数の比較によって生ずるタイプI誤差の制御の必要性を考慮せずに、単一変量統計によって行う。これによって、誤った異常検出の確率が、制御不可能なレベルに上昇する。

被験者の統計的分類の手順は、 $\mathbf{x} \sim N_R^{2,p}(\mu_x, \Sigma_x)$ という想定に基づいている。これは、

群間の判断境界は線形であり、余りに狭すぎることを意味する。加えて、最高の分類パワーによるDPの選択に最適な手順が適用されていない。

磁気測定b(t)の使用は、V(t)によって提供される情報にこれらが追加の情報を付加するという事実にも拘らず、含まれていない。

生理学的情報の分析は、j(t)に関する推論は全くなく、v(t)に限定されている。したがって、これらの方法には、TPECの様式を較正するものはない。これらは、単に、神経/心臓PECの発生器およびセンサ間に介挿された被験者の組織によって歪められた後に、身体の表面上のj(t)の投影を分析するに過ぎない。実際、PECおよびEEG/MEG/EKG/MKG間の関係は、頭部および胸部の導体特性に左右される（例えば、幾何学的形状、導電性、電気および磁気浸透性等）

脳および心臓多変量統計マップ

これらの制約の一部は、Pedro Valdes-Sosa et al. の米国特許第5,282,474号によって克服された。この特許では、脳および心臓の異常な活動の評価のために、以下の革新技術によって、統計的方法を用いることを主張する。

オプションの生理学的情報源として、b(t)を追加する。続いて、v(t)およびb(t)双方から得られたDPの使用が、qEEGおよびqEKGの定義に含まれる。

時系列s(t)の追加成分が、被験者自身の自発的または非自発的反応から得られるような、より一般的な形式の外部イベント、またはそれら自体の分析o(t)から得られるもののマーカの形態で含まれる。かかる呼び処理によって導出される系列を、o(t)から導出されるイベント関連成分(ERC)と命名する。

【0009】

機能的空間・時間ベースのテンソル積におけるERCの拡張。これらは、フーリエの基礎だけでなく、生理学的プロセスの記述において柔軟性を高める別のDP集合間のウェーブレット（非統計的プロセスの記述のため）も含む。

高次統計モーメントおよび異なるパラメトリック時系列モデルの使用による、これらDPを含めて纏める。特に、線形自己回帰の係数が含まれる。

10

20

30

40

50

離散フーリエの一変形による全周波数に対する $\sigma(\cdot)$ の使用において一貫性のある高解像度区間分析 (H R S A) の D P としての導入。

D P の大域最大および大域最小の経験的確率分布に基づくカラー・スケールの T M における導入。このスケールは、偽りの異常検出の確率の効果的な制御を行う。

この特許において導入された脳活動評価に対する改善が、例示されている。

5才から97才までのキューバ人に対する H R S A のノームの構築による (Valdes , P. ; Biscay , R. ; Galan , L. ; Bosch , L. ; Szava , S. ; and Virues , T. : High Resolution Spectral EEG norms for topography , Brain Topography , 1990 , vol . 3 , pp . 281 - 283 and Valdes , P. ; Bosch , J. ; Serius of it Banks , R. ; Hernandez , J. L. ; Pascual , R. and Biscay , R. , Frequency domain models for the EEG . Brain Topography , 1992a , vol . 4 , pp . 309 - 319) 。 10

D P - H R S A が、神経学および精神学的病理学の検出に対して、D P - B B S A よりも高い感度および特定性を達成することを示すことによる (Szava , S. ; Valdes , P. ; Biscay , R. ; Galan , L. ; Bosch , J. ; Clark , I. and Jimenez , J. C. : High Resolution Quantitative EEG Analysis , Brain Topography , Vol . 6 , Nr . 3 , 1994 , pp . 211 - 219) 。 20

しかしながら、この先に引用した特許において用いられた $\sigma(t)$ の D P の構築は、D P - H R S A のようなパラメトリック・モデルに限定される。静止および線形確率的信号、または限られた種類の非線形を有する信号に対する $\sigma(t)$ にのみ完全な記述がある。かかる D P のある種の被験者の EEG の研究の不適格性 (特に、癲癇の患者) は、 Hernandez , Valdes - Sosa and Vila によって例証された (Hernandez , J. L. , Valdes , P. A. , and Vila , P. (1996) EEG spike and wave modeled by stochastic limit cycle , NeuroReport , 7 : 2246 - 2250) 。

q E E G 方法および q E K G は、これらは T P E C の真の変異体ではないという理由のために、 $j(t)$ の推定値には適用されない。 30

【 0010 】

脳および心臓一次電流の断層撮影法

全種類の断層撮影法におけるように、 T P E C の進展の開始点は、観察データを推定対象量に関係付けるモデルの確率であり、このモデルは直接問題 (Direct Problem) として知られている。 T P E C では、直接問題は、いかにして $\sigma(t)$ を $j(t)$ から発生するかを過程する。このモデルは、2つの成分を有する。

仮定する立体的導体、即ち、頭部および胸部の導電特性の特定モデル、特にそれらの幾何学的形状、導電性、電気および磁気浸透性等。

$j(t)$ に対して仮定したモデル、またはソース・モデル。 40

立体的導体の特性は、電気 $k^E(r)$ および磁気 $k^M(r)$ リード・フィールド (L F) において要約される。これらは、 P E C $j_p(r, t)$ 、 $v_{er}(t)$ および $b_{en}(t)$ 間直接的な関係を確率する、最初の種類のフレドホルム型積分方程式のカーネルである。

【 数 18 】

$$V_{er}(t) = \int_{\Omega_v} \mathbf{k}^E(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{j}_p(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r}^3 \quad (1)$$

$$b_{er}(t) = \int_{\Omega_v} \mathbf{k}^M(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{j}_p(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r}^3 \quad (2)$$

式(1)および(2)において表現される項の離散化により、直接問題の以下の式が得られる。

$$o(t) = K \cdot j(t) + e(t) \quad (3)$$

10

【0011】

【外2】

ここで、Kは離散化したLFであり、 $e(t) \sim N^{k,p}(0, \Sigma_{EE})$ は、測定時にセンサにおいて混入した誤差である。

古典的なグリーン定式化の代わりに、LFを用いて直接問題を定式化することにより、Rush and Driscoll (Rush S. and Driscoll D. A. EEG electrode sensitivity - an application of reciprocity. IEEE Trans. on Biomed. Eng., vol. BME-16, pp. 15-22, 1969) および Plonsey (Plonsey R. Capability and limitations of electrocardiography and magnetocardiography, IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. BME-19, no. 3, pp. 239-244, 1972) によれば、注目に値する利点が得られた。これは、主に、PECに対する特定のモデルを想定せずに、頭部および胸部の導電特性全てが、これらの大きさで抄録することができるからである。しかしながら、身体における導電性は、非均質であり、異方性であることは周知であり (Hoeftzell P. B. and Dykes R. W. Conductivity in the somatosensory cortex of the cat. Evidence for cortical anisotropy, Brain Research, 117, pp. 61-82, 1979)、実際にはLFの算出を非常に複雑化する。しかしながら、区域を較正する各組織種別毎に、導電性を一定および等方性と見なせば、大幅な簡略化が可能である (Schwan H. P. and Kay C. F. The conductivity of living tissues, Ann. N. Y. Acad. Sci., vol. 65, pp. 1007-1013, 1957)。この立體的導体のモデルは、等方性個別均質立體的導体 (IPHC: Isotropic and Piecewise Homogeneous Volume Conductor) と命名されている。一般に、2種類のモデルIPHCが頭部および胸部に用いられている。

球体：異なる区域が同心球であることを定義する表面を指定する最も単純なモデル。このモデルでは、Kを評価する明示的な式が存在する。このモデルは、評価が簡単であるが、主に頭部の時間領域に対してはあまり正確でない。

現実：区域の表面が、解剖図解から得られる。このモデルのために、Fletcher et al. (Fletcher D. J., Amir A., Jewett D. L. and Fein G. Improve method for the calculation of potentials in a realistic head shape model. IEEE trans. Biomed. Eng., vol. 42, no. 11, pp. 1094-1104, 1995) および Oostendorp and Oosterom (Oostendorp T. and van Oosterom A. The potential distribution generated by surface electrodes in homogeneo

20

30

30

40

40

50

us volume conductive of arbitrary shape. IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. BME-38, pp. 409-417, 1991) によってモデル数値方法が開発されている。しかしながら、この手順は、センサを付勢することによって生成される区域を制限する表面上の電位差の計算に対する境界要素法 (BEM: boundary element method) に基づいている。

式

【数19】

$$R_o = \|o(t) - K \cdot j(t)\|_{\Sigma_{EE}}^{p_o}$$

(4)

10

は、ノーム p_o における直接問題の関数である。

【数20】

$l(o(t) | j(t), \Sigma_{EE}) = C_0 \exp[-R_j]$ は、式(3)に対応する尤度として定義され、 C_0 は密度の正規化の定数である。以下では、特に述べない限り、 $p_o = 2$ とする。

【0012】

TPEC の中心的な目的は、(4) の最小化による $j(t)$ の推定であり、これは「逆問題」である。一般に、(4) は一意の解がないことは周知である。何故なら、同時電気および磁気測定が可能な場合でも、LF 演算子は非自明なヌル空間を有するからである。

20

PEC の推定が可能なのは、一連の制約を強要する $j(t)$ に対するモデルの形式で、先驗的情報に寄与する場合のみである。これらは、以下のように分類することができる。

外因的：所望の解の、他の種類の神経画像から提供される情報との適合性を要求することからなる。脳の解剖学的神経画像の典型的な要件は、

頭部をモデル化する球状立体的導体の内側のみで $j(t)$ を推定すること、

$j(t)$ を、被験者の皮質面に限定し、前記皮質に垂直に方位付けすること、である (Dale, A. M., and Sereno and M. I., J. Cognit. Neurosci., 1993, 5:2, pp. 162-176)。

内因性：活性化組織の形状および面積範囲に関する要件からなる。モデルとデータの適合性を維持しつつ（簡素性）、活性化面積をできるだけ小さくすることが必要である。空間 $j(t)$ における形状のばらつきについては、この要件は、最小の平滑度（現双極子に対応するディラック・デルタの集合体）から、最大限平滑な関数までの範囲を取る。

30

前述の条件は全て、2つの等価な方法で、解に強要される。

規制化：(4) に、非負関数 $R_j = R_j(j(t) | \cdot)$ を追加し、最小化する。

$$R_0 + \lambda \cdot R_j(j(t) | \Theta) \quad (5)$$

【0013】

ベイズの推定：後駆分布 (a posteriori distribution) を最大化する

【数21】

40

$$P(j(t), \Sigma_{EE} | o(t)) \propto l(o(t) | j(t), \Sigma_{EE}) \cdot \pi(j(t) | \Theta) \quad (6)$$

ここで、 $(j(t) | \cdot) = C_j \exp[-R_j]$ は、 $j(t)$ の先見確率である。

$o(t)$ の発生器を推定するために開発された異なる方法における基本的な差は、 $j(t)$ に対して指定されたモデルにある。これらについて以下のように見直しを行う。

$R_j(j(t) | \cdot)$ が $N_g < \infty$ を保証する関数である場合、 ∞ が定数であれば、式(4) の解の一意性が保証される。 $j(t)$ に対するこのクラスのモデルは、現双極子 (current dipole) と命名されている (Scherg, M. and Ebersole, J. S. (1993); Models of Brain Sources, Brain Topography, Vol. 5, Nr. 4, pp. 419-423)

50

。

【数22】

$$j(r, t) = \sum_{g=1}^{N_g} \alpha_g(t) \mu_g(t) \delta(r - r_g) \quad (7)$$

ここで、 $\alpha_g(t)$ は、発生器 g の活動であり、 $\mu_g(t)$ はその方位である。この種のモデルは、米国特許第4,949,725号、第5,285,385号、題意5,524,086号、および第5,361,774号に記載されていた。これらのモデルの利点は、次の通りである。

これらは、小さな領域群が PEC を生成し、全てが小さい範囲であるという状況をモデル化するには有効である。 10

形式化によって、単純な最小二乗推定方法が得られる。

得られる推定値の DP の集合は非常にコンパクトであり、現双極子各々の位置および方位から成る。

モデルの単純さのため、PEC のこのモデルの推定に追加の制約を加えるのは容易である (Scherg, M. and Ebersole, J. S. (1993); Models of Brain Sources. Brain Topography, Vol. 5, Nr. 4, pp. 419-423)。例えば、 $\alpha_g(t)$ にある程度の平滑度を強要することができ、 $\mu_g(t) = \mu_g$ という要件は、時間に依存しない。これらの要件は、推定 DP を安定化する。 20

【0014】

しかし、論じた双極子モデルには、以下の制約がある。

PEC (N_g) の可能な発生器数が大きすぎると、この種のモデルは、オペレータの手動介入を頻繁に必要とする。この場合、逆問題も誤って解決されることになる。実際、これらのモデルは、 N_g を決定するための統計的な手法を含まない。

PEG を発生する組織の異なる領域が広い区域に分散している場合、双極子モデルは、実際の領域の質量重心に位置する等価双極子を推定し、したがってアーチファクトが生ずる。 30

$\alpha_g(t)$ の平滑度は、スプライン基準 (spline basis) の使用によって強要され、活動の広さの可能な形態を、ソボレフ関数空間 $W^2(L^2)$ (二時導関数積分可能ルーベーグ) に属することに限定する。

この種のモデルは、AEP または AEG を記述するためにのみ用いられてきた。

この発生器のモデルは、立体的導体の球または現実モデルを用いて適用されている。しかしながら、LF 方法論は用いられてなく、現実的な場合には、数値アルゴリズムの使用が必要となる。これらは各繰り返し毎に BEM の工程の評価を必要とするので、あまり実用的でない。

TPEC は、Valedes-Sosa et al. の米国特許第5,307,807号において、最初に提案され、医学的画像の新たな様式に地位を与えた。この発明は、以下の革新によって、神経 / 心臓 PEC の発生器の広さ、方位および導電性の三次元マップを作成する方法およびシステムから成る。 40

身体内の内側の三次元格子上で $j(t)$ の推定を実行する。

CRE の PEC の DP を検討する。

他の種類の構造的医学画像から得られる情報を用いて、被験者身体の導電特性を特定する。また、これを用いて、PEC を既定する格子の空間範囲を既定し (したがって、PEC を推定する可能な部位を制限する)、PEC の方位を判定する。被験者の身体幾何学的特性は、パラメトリック・モデルの使用により、定量的に PTEC に組み込まれる。

【0015】

他の種類の機能的医学画像から得られる研究対象被験者の物質代謝に関する情報を、 $j(t)$ を推定する格子を更に限定するために使用する。

モデル化される発生器は、個別ソース (双極子) を含むだけでなく、個別発生器よりも広 50

さが大きい場合、背景発生器ノイズを記述する発生器を拡散する。

C R E の発生器に周波数ドメイン推定を導入する、特に、発生器の相互スペクトル行列 $S_j(\cdot)$ を導入する。この特許において導入される脳活動の評価に対する改良は、後に、限局性神経病変がある被験者における異常電気活動の原初に関する研究によって検証された。例えば、Harmony, T. ; Fernandez-Bouzas, A. ; Marosi, E. ; Fernandez, T. ; Valdes, P. ; Bosch, J. ; Riera, J. ; Rodrigues, M. ; Reyes, A. ; Silva, J. ; Alonso, M. and Sanchez, J. M. (1995) : Frequency Source Analysis in Patents with Brain Lesions, Brain Topography, vol 8, No. 2 を参照されたい。
10 しかしながら、前述の臨床研究およびその他 (Valdes, P. ; Carballo, J. A. ; Alvarez, A. ; Diaz, G. F. ; Biscay, R. ; Perez, M. C. ; Szava, S. ; Virues, T. and Quesada, M. E. : qEEG into public Health System, Brain Topography, Vol. 4, Nr. 4, 1992b, pp. 259 - 266) によって、米国特許第 5,282,474 号および第 5,307,807 号に記載されている発明は、TPEC の方法論の一層の完成度のために必要な以下の面を考慮していなかった。

米国特許第 5,282,474 号に記載されている統計的手順は、TPEC における使用に拡張されていなかった。即ち、TPEC のサンプル空間は、4 次元空間時間多様体上で定義された確率場であり、したがってこの分析のためには、特別な方法が必要であるが、前記特許ではそれが考慮されていなかった。
20

米国特許 5,282,474 号において実験的隨伴変数の影響を排除するために用いられている回帰方法は、パラメトリック大域多項式型のものである。これらは、電気生理学的データには典型的な多重スケールにおける変動を記述するためには、十分な柔軟性がない。

米国特許第 5,307,807 号の場合、規制化源のみが、パラメータを検討する双極子数の制御から成る。これは、 $N_g < \infty$ を保証する関数 $R_j(j(t) | \cdot)$ の暗示的な使用であり、あまり柔軟性がなく、頻繁な人手の介入を必要とする。

米国特許第 5,307,807 号の場合、発生器の活動を観察可能な信号に関係付ける直接問題に対する解が、解剖的デコンボリューション (anatomical deconvolution) によって得られる。この方法は、発生器の一般的な構成には適合せず、最適解に対する不正確な数値近似に過ぎない。
30

【0016】

米国特許第 5,307,807 号の場合、被験者の身体の幾何学的形状を特徴付けるために採用されたパラメトリック記述は、関数形態の定量的記述の使用に基づいており、固体内の形態的変異性を適切に記述する程十分な柔軟性がない。即ち、この方法は、研究対象の特定の被験者の構造的画像の獲得が望ましくない場合や実用的でない場合には、確率的解剖情報を含むことができない。

米国特許第 5,307,807 号の場合、他の画像様式から得られる物質代謝情報は、アクティブな双極子が許される領域に対する制約として一体化されるに過ぎない。したがって、この情報は、統計的に最適な推定手順には用いられない。
40

前述の 2 つの特許の公表以降、一連の研究が現れ、先に概要を説明した問題を完全には解決していないものの、本発明において主張する解法の洗練化には寄与している。次に、関連のある開発を、それらの利点および不適当性の評価と共に列挙する。

今日まで全ての TPEC の構築において用いられてきた DP は、生データか、または当該データから導出した十分な統計であり、殆ど常に時間または周波数ドメインにおける低次統計モーメント (lower order statistical moment) の一部である。最近の研究 (Hernandez, J. L. , Valdes, P. A. , and Villa, P. (1996) EEG spike and wave model
50

ed by to stochastic limit cycle, Nero Report, 7: 2246 - 2250) は、神経および心臓組織の質量の特徴である、動的な活動、特に非線形性の記述を可能にする EEG / MEG / EKG / MKG の時間的シーケンスのための柔軟な非パラメトリック記述の必要性を論証する。

【数23】^{事例} 事例 $R_j(j(t)\Theta) = \|j(t)\|_{\Sigma_{jj}}^{p_j}$ は、古典的な規則化を含み、活性化した区域が拡張可能な $J(t)$ のモデルを、平滑な輪郭で、可能にする。即ち、線形分布解法は、各時点

【数24】^t 毎に別個に $j(t)$ を推定することに限定される。これらは、 $R(t) \sim N_R^{k, p_0}(0, \Sigma_{EE})$ および $j(t) \sim N_R^{k, p_j}(0, \Sigma_{jj})$ と仮定し、 p_0 および $p_j = 2$ である。その結果、一般的な TPEC の推定器は、スプライン型解として定式化される。¹⁰

(Riera, J. J., Aubert, E., Valdés, P., Casanova, R. and Lins, O. Discrete Spline Electric-Magnetic Tomography (DSPET) based on Realistic Neuronatony, proceedings of The Tenth International Conference on Biomagnetism, BIOMAG 96, Santa Fe, New Mexico, February 1996 に記載されている)。ここでは、解の平滑度は、行列 Σ_{jj} によって指定される。PEC の推定器は、この場合、以下の明示的な表現を有する。²⁰

【数24】

$$\hat{j}(t) = \Sigma_{jj} \cdot K' \cdot (K \cdot \Sigma_{jj} \cdot K' + \Sigma_{EE})^{-1} \cdot v(t) \quad (8)$$

【0017】

この TPEC 系統において最も重要な代表物は、 $\Sigma_{EE} = \Sigma_{EE}^2$ と仮定することによって特徴付けられる。ここで、 Σ_{EE}^2 は、同一種類のセンサに共通な分散である。異なる線形解が、以下に示すように仮定することによって、 Σ_{jj} によって特徴付けられる。

【数25】 $\Sigma_j = \sigma_j^2 \cdot I_{3N_j}$ に対する最小ノーム TPEC (MN)。この解は、発生器の構成

が、最尤度と適合性のある最小エネルギーを有することを要件とする (Wang, J. Z., Williamson, S. J. and Kaufman, L. Magnetic source images determined by lead-field analysis: the unique minimum-norm least squares estimation, IEEE trans. Biomed. Eng., 39, 7, 665 - 667, 1992)。この方法は、空間的に広がった推定値を生成し、正しく個別のソースを特定できない。この方法論の変異体が、米国特許第 5,228,443 号において紹介されている。³⁰

重み付き最小ノーム TPEC (WMN), $\Sigma_j = \sigma_j^2 \cdot W^{-2} \otimes I_3$ ここで、行列

$$W = \text{diag}(w_i)$$

【数27】

$$w_i = \sqrt{\sum_{d=1}^{N_d} |K|_{i,d}^2}$$

W は対角であり、重みを含む。これらは、センサ付近に集中する解の、分散解が有するバイアスを中和する (George, J. S., P. S. Lewis, H. A. Schlitt, L. Kaplan, I. and C. C. Wood (1993) Strategies for source space limitation in tomographic inverse procedures, In: Proc. 9th Int. Conf. On Biomagnetism, Vienna)。この方法は、偽性表在

解を回避するが、精度高く個別のソースを特定できない。

【0018】

低解像度電気断層撮影法 (LORETA)。

【数28】

$$\Sigma_j = \sigma_j^2 \cdot (A_m \cdot L^2 \cdot A_m)^{-1} \otimes I_3$$

$A_m = W$, $L_3 = L \otimes I_3$, L は、離散化ラプラスアンの行列である。この解は、尤度項と適合する最大の空間平滑度を求める (Pascual-Marqui, R. D., 1994. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain, Int. J. Psychophysiol. 18: 49-65. LORETA)。この方法は、脳または心臓のあらゆる部分においても、単一の点源を高精度に突き止める。LORETAは、EEGの発生器の相互スペクトルの推定に拡張されている。Casanova et al. による論文を参照されたい (Casanova, R., Valdes P., Garcia F. M., Aubert E., Riera, J. J., Korin W. and Lins O. Frequency domain distributed inverse solutions. To appear in the proceedings of the Tenth International Conference on Biomagnetism, BIOMAG 96, Santa Fe, New Mexico, February 1996)。これは、以下の推定器に基づく。

【数29】

$$S_j^{\frac{1}{2}}(\omega) = \Sigma_j \cdot K^t \cdot (K \cdot \Sigma_j \cdot K^t + \Sigma_E)^{-1} \cdot S_v^{\frac{1}{2}} \quad (9)$$

しかしながら、(9)では、完全なベイズ・モデルには対応しない。何故なら、先驗確率は、 $j(t)$ に対して指定されるのであり、 j に対してではないからである。

場合によっては、追加の制約を加えて、米国特許第4,977,896号に記載されている、周知の Backus and Gilbert 解を得ることができる。

これらスプライン法は全て、整数 q について、ソボロフ空間 $H^q(L^2)$ に対する $j(t)$ のメンバシップを指定する。双極子型のPECの推定は許されないので、これは制約がきつ過ぎる。実際、レイリー限界は有効であり、近隣の点源を判別する不可能性を述べる。加えて、この限界は、「ゴースト」解の出現の原因であり、線形方法による解の限界のためのアーチファクトと干渉する。

【0019】

広がりが少ない解を求めて、何人かの著者が $j(t)$ の非線形推定器を提案している。その中でも、1) Matsuura and Okabe (Matsuura L. and Okabe Y. (1995) Selective Minimum-Norm Solution of the Biomagnetic Inverse Problem. IEEE Trans. BME Vols. 43 no. 6 pp. 608-615) は、逆問題を定義する一般化ガウス分布において、 p_0 および p_j を変動させ、その結果、逆解を非線形に推定しなければならないという結果を得た。2) Gorodnitsky and Bhaskar (Gorodnitsky, I. and Bhaskar D. R. 1997. Sparse signal reconstruction from limited data using FOCUSS: a reweighted minimum norm algorithm. IEEE Trans. Signal Proc. Vol. 45 (3) pp 600-616) は、式(5)の推定器を繰り返し適用し、前回のステップにおいて推定した $j(t)$ 値に比例して各格子点に重み付けすることを提案した。双方の提案は、アルゴリズム的に、センサ数に等しい数の個別発生器に収束し、したがって実際には、双極子嵌め合い (dipole fit) の更

30

40

50

に精巧な形態となる。その結果、これらは、これらの双極子モデルと、空間的に分散された点源を推定できないという欠陥を共有する。

Philips et al. (Philips JW, Leahy RM and Mosher JC. MEG based imaging of focal neuronal current sources. (1997). IEEE Trans Medical Imaging, Volume 16: 338 - 348) は、モデル(6)に次の関数(functional)を導入した。

【数30】

$$R_j(j(t)\Theta) = \|\psi(t)\|_{\Sigma_{\psi}}^{\rho_{\psi}} + V(z(t)) \quad (10)$$

10

ここで、 $j(t) = \psi(t) \cdot (z(t) \otimes I_3)$ である。この関数は、 Σ_{ψ} のメトリックにおいて (t) の平滑度を欠くという欠点がある。また、これは、近傍 ζ_1 (その発散はパラメータ Q および重み ζ_i によって制御される) に集中するアクティブな Z_j (重み ζ_1 によって制御される) が殆どないことという追加の要件も強要する。これは、以下の項によって得られる。

【数31】

$$V(z(t)) = \sum_{i=1}^{N_t} \left\{ \alpha_i \cdot Z_i(t) + \beta_i \cdot \left[\sum_{i \in \zeta_i} (Z_i(t) - Z_i(t))^2 \right]^{\rho} \right\} \quad (20)$$

20

得られるベイズ階層モデルは、「平均場アニーリング」(Mean Field Annealing) の方法を用いることによって、推定される。このモデルは、潜在的には非常に柔

軟であるが、 $\Sigma_{\psi} = \sigma_{\psi}^2 \cdot W^{-2} \otimes I_3$ という場合についてのみ記載しているに過ぎない。

前述の方法には、各 t に対して $j(t)$ が独立であるという暗示的な想定の使用に等しい、 $j(t)$ の時間依存性をモデル化するものは全くない。この想定は、統計的な推定値においてかなりの変移を生ずる原因となり得る。

数多くの研究によって $o(t)$ 画像の処理が達成され、時として他の神経画像様式によって寄与された情報も考慮に入れているが、 $j(t)$ の推定およびその後の使用を目的として有するものはないことを述べるべきであろう。これは、フィンランド特許第 925,461 号、および米国特許第 5,331,970 号の場合である。これらの特許は、TPEC を得ることを目的としているので、この技術の分析には、これらの形式の先行技術は含まれていない。

【0020】

(発明の説明)

本発明の目的は、 $o(t)$ に基づいて $j(t)$ の推定値を算出するシステムおよび方法を提供することであり、前記推定値は TPEC として示す。脳の研究に言及すると、具体的には脳の一次電流の断層撮影法では、その手順を (TPECc) として示し、心臓の場合、心臓一次電流の断層撮影法 (TPECk) として示す。

30

マップは、a) この制約のために解剖図解を用いて電気活動を発生する高い確率を有する構造に対する解の制約、および b) 解が、ペソフ型、またはメガ辞書によって定義される、予め指定した関数空間に属することを強要することに基づく EEG / MEG / EKG / MKG 問題の逆解である。このマップまたはその部分集合が検査群に属することの確率を判定する。この限定のために、マップの空間的および時間的相関をモデル化すると共に、実験的共変数 (covariate) への依存性もモデル化する。得られた確率を疑似カラー・スケールでコード化し、それらの双方向三次元視覚化のために解剖図解上に重ね合わせる。逆問題の解決および視覚化のために用いられる図解は、個々の構造的神経画像、確率的図解、または確率的図解から個々の形態学 (morphology) への可塑的

40

50

変形とすることができます。

【0021】

したがって、本発明の態様の1つは、脳(TPECc)および心臓(TPECk)の一次電流断層撮影法(TPEC)システムから成り、

脳(TPECc)および心臓(TPECk)の一次電流断層撮影(TPEC)システムであって、以下の要素、即ち、

・被験者身体に近接して配置され、増幅サブシステムに接続された複数の外部電界および
/磁界センサであって、TPECcの場合被験者の頭蓋骨に近接して配置され、TPEC
kの場合被験者の胸部に近接して配置される、センサと、

・前置増幅器と電子増幅器とから成り、センサが検出した信号を記録し、そのアナログ/ディジタル変換のために信号の予備調整を行う増幅サブシステムと、

・増幅信号を二進数o(t)のシーケンスに変換し、該シーケンスを、制御ユニット(CU)として機能する汎用ディジタル・コンピュータのメモリに格納するアナログ/ディジタル変換サブシステムであって、TPECcの場合、電気センサから得た時系列は電気脳撮影図(EEG)であり、一方TPECkの場合、電気センサから得た時系列は心電図(EKG)であり、磁気センサから得た時系列が磁気心臓記録図(MKG)である、アナログ/ディジタル変換サブシステムと、

・CUに結合され、脳または心臓の解剖図解の頭部および胸部それぞれの基準系への入力、ならびに、当該図解に記載されている組織に関連する導電性値、電気および磁気浸透性の入力を可能にする外部ディジタル記憶サブシステムであって、脳の基準系の特定でかつ排他的でないインスタンスが、Talairach国際系である、外部ディジタル記憶サブシステムと、

・CUに結合された外部ディジタル記憶サブシステムであって、CUが、機能的磁気共鳴撮像(fMRI)、ポシトロン放出断層撮影(PET)および単一光子放出断層撮影光子(SPECT)のような他の生物物理的手順によって得られた被験者の脳または心臓の機能的状態の画像の入力を可能とし、機能画像が、頭部または胸部の基準系において定義される、外部ディジタル記憶サブシステムと、

・ディジタル形態で、センサの座標および被験者の頭部または胸部の外部解剖学的構造の座標を伝達する、センサ位置検出デバイスであって、座標が、頭部または胸部の基準系において定義され、CUに格納されている、センサ位置検出デバイスと、

・CUに接続され、聴覚視覚的刺激、および患者の神経または心臓血管系を刺激する目的のための熱、電気、および磁気パルスを放出する、複数の刺激デバイスと、

・研究対象被験者の運動的、生理学的、および言語的反応(被験者の応答)を測定する、複数のセンサ・デバイスと、

・研究の実施を制御するための命令群(プログラム)が常駐するメモリを有するCUであって、該プログラム動作領域が、既定の設計に応じた刺激デバイスの活性化、EEG/M
EG/EKG/MKGの獲得の制御、センサ位置の決定、研究対象被験者の活動の記録、その他の生物物理学的様式から来る機能画像の獲得、および脳の機能状態の時間的進展の三次元統計的マップを構築するための被験者の研究において獲得した全情報のディジタル処理を含む、CUと、

から成る。

【0022】

加えて、本発明は、前述のシステムと共に用いる算出方法も提供し、以下のステップから成る。

a)センサの座標の解剖図解(図4)の基準系への変換。これは、粘弾性変形(最も一般的には、非線形)の提供によって達成され、被験者の外部解剖学的マーカの座標をCU内に格納されている解剖図解に対応付ける。

b)脳または心臓のいずれかの部分にPECが存在する被験者において生成されるEEG/M
EG/EKG/MKGを予測する線形演算子(電気的カーネルおよび磁気的カーネル)の算出。このカーネルは、電気および磁気相互性の原理を用いて、格子に対して

10

20

30

40

50

算出される。この原理は、電気および磁気 L F 間に線形関係を確立し、センサを低周波の直流または交流で付勢すると、電界が現れる。したがって、この電界は、任意の C E P の出現とは無関係に、心臓または胸部の導電特性全てを要約する。相互性の定理。 r^3 を導体 ν 内部の立体的要素とする。導体内部の位置 r_g における一次電流 $j_p(t)$ r^3 の点源は、頭蓋骨上に位置する電極リードにお

【45】
ける基礎電位 $\delta V_{er}^s(t)$ の差として、そして頭部（図 5）外部の単純なコイルに対し
て垂直な方向の $\delta b_m^s(t)$ の基礎投影として、反映される。受動的状態の下 (PEC

10

が導体内のゼロに等しい）で、以下に明記する 2 つの状況で、導体全体において異なる電界の分布が生ずる。1) E E G では、直流 I_{er} (記録電極を介して導体から出て、基準電極を介して入る) を同じリード電極（図 6 a ）に印加する。この電気相互性の定理によつて、

【数 3 3】

$$\frac{e(r_g) \cdot j_p(t) \delta r^3}{I_{er}} = -\delta V_{er}^s(t)$$

と表わされる。2) M E G では、交流 I_c () (特定の周波数 (0 100) H z) が同じコイル（図 6 b ）を循環する。相互性の定理によつて、

【数 3 4】

$$\frac{e(r_g, \omega) \cdot j_p(t) \delta r^3}{i\omega I_c(\omega) \Delta S_c} = -\delta b_m^s(t)$$

と表わされる。前述の 2 つの状況における電界 $e(r_g)$ および $e(r_g, \omega)$ の算出では、最終的に電気および磁気 L F を得るために計算しなければならない。この算出は、被験者の頭部または胸部を導体として、その実際の物理的特性のモデルに基づいて、実行することができる。有限要素法 (F E M) または有限差分 (F D M) の使用により (Ramirez, S. , Eisenberg, J. Lehr and F. Schoen. Effects of cardiac configuration, paddle placement, and paddle size on defibrillation current distribution: A finite element mode. Med. Biol. Eng. Comput. , vol. 27 , pp. 587 - 594 , 1989 ; Fahy, J. , Kim Y. and Ananthaswamy A. . Optimal electrode configurations for external cardiac pacing and defibrillation: An inhomogeneous study. IEEE Trans. Biomed. Eng. , vol. BEM-34 , pp. 743 - 748 , 1987) 、非均質でありかつ異方性の立体的導体 (Volume Conductor) のモデル化が可

30

【47】
能となる。この場合、 \Re_V は、テトラヘドロンから成る。立体的導体を IHPC と考えると、境界要素法が用いられる (BEM) (Oostendorp T. and van Oosterom A. The potential distribution generated by surface electrodes in homogeneous volume conductive of arbitrary shape. IEEE Trans. Biomed. Eng. , vol. BME-38 , pp. 409 - 417 , 1991) 。この特定の場合、テトラヘドロンは、立体を離散

40

50

化するためにも用いられるが、連続する区分を分離する表面と交差する場合、これらテトラヘドロンは三角形を形成し、これらの表面は格子によって離散化されることが異なる。これらは、空間定数 (spatial constant) まで電位を決定する最の不確実性のために、(物理的視点から) 不良提起問題に至る。一旦電位を算出したなら、次いである形式の数値勾配を用いて、先に明記した状況における電位を算出する。リード・フィールド分析 (LFA) と命名された、Fletcher et al. . によって提案された方法 (Fletcher D. J. , Amir A. , Jewett D. L. , and Fein G. Improve method for calculation of potentials in realistic head shape model. IEEE Trans. Biomed. Eng. , vol 42 , not. 11 , pp. 1094 - 1104 , 1995) も、電位に対する BEM 問題の解法に基づくものである。この方法論の主要な難問は、これら全ての方法から得られた行列が特異であり、したがって特定の解を得るためにには、多収縮の方法 (method of multiple deflation) のしが必要となることである (Lynn M. S. and Timlake W. P. The user of multiple deflations in the numerical solution of singular systems of equations, with application to potential theory. SIAM J. Numer. Anal. , vol. 5 , not. 2 , 1968) 。加えて、皮膚および骨の導電性の比率を増大または減少させると、得られる行列は非常に条件が悪くなる。この条件悪化によって生ずる数値誤差は、分離問題 Hamalainen および Sarvas の定式化を用いることによって減少した (Hamalainen M. S. and Sarvas J. 1989. Realistic conductivity model of the head for interpretation of neuromagnetic dates. IEEE Trans. Biomed. Eng. Vol. 36 , pp 165 - 171) 。これらの方法は全て、双方の状況において発生したオーム電流密度に対するベクトル境界問題の定式化の下でのこれら電界の算出に拡張することができ、 FEM , FDM および BEM のベクトル・バージョンが得られる。スカラー・バージョンとは異なり、式の離散から発する行列は特異ではなく、これにより多収縮の方法の使用が回避される。「疎」悪条件 (導電性間で比率の増減を行う場合) は、ブロック構造の出現によって、前述の行列において反映される。BEM のベクトル・バージョンは、ブロックによる逆を算出することができる。これらの逆は定義されていないので、スカラーの場合には不可能なことである。一例として、ベクトル BEM の場合について、以下に詳細に展開していく。

【0023】

前述の手順から、大規模な代数方程式系が得られる。敷居 (thresholding) の原理に基づく多解分析の使用により、これら膨大な代数方程式系の疎なフォーマットへの変換が可能となり、このようにして、計算コスト及び丸めによって生ずる誤差を大幅に低減することが可能となる (D. M. Bond and S. A. Vaavasis. Fast wavelet transforms for matrices arising from boundary element methods , 1994 and Glowinski R. , Breda T. W. , Wells R. O. and Zhou Z. . Wavelet and finite element solutions for Neumann problem using fictitious domains , 1994) 。

c) 解剖図解の使用による頭部または胸部におけるPEC発生器の存在可能部位の判定等方性個別均質立体的導体という特別な場合では、前述のIPHICは、N個の区分域 (R_1, R_2, \dots, R_N) から成り、これらは交差せず、区分域同士を含まないように配列されている。空気は、 R_{N+1} と定義する。加えて、 R_j は、区分域 R_j における導電性の

値を表わす ($\mathbf{n}_{N+1} = 0$)。表面 $S_{j,j+1}$ は、区分域 R_j および R_{j+1} を分離する境界である。ベクトル $\mathbf{n}_j(\mathbf{r})$ は、当該位置の表面に対する法線 \mathbf{r} を示す(図7)。1)状況(1)に対する各区分域 R_j におけるオーム電流密度 $\mathbf{j}_j(\mathbf{r})$ は、ベクトル境界問題に対応し、第2グリーン・ベクトル方程式に基づいて算出することができる。

【数35】

$$4\pi\mathbf{j}_j(\mathbf{r}) = 4\pi\mathbf{j}_\infty(\mathbf{r}) + \sum_{k=1}^N \frac{(\sigma_k - \sigma_{k+1})}{\sigma_k} \oint_{S_{k,k+1}} (\nabla' \times \mathbf{G}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')) \cdot (\mathbf{n}_k(\mathbf{r}) \times \mathbf{j}_k(\mathbf{r}')) d\mathbf{r}'^2 \quad (11)$$

$$\text{ここで、 } \mathbf{j}_\infty(\mathbf{r}) = -\frac{I_{er}}{4\pi} \nabla \cdot (\mathbf{G}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_e) - \mathbf{G}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_r)) \quad (12)$$

2)状況(2)に対する各区分域 R_j におけるオーム電流密度 $\mathbf{j}_j(\mathbf{r})$ も、ベクトル境界問題に対応し、第2グリーン・ベクトル方程式に基づいて算出することができる。

【数36】

$$4\pi\mathbf{j}_j(\mathbf{r}, \omega) = 4\pi\mathbf{j}_\infty(\mathbf{r}, \omega) + \sum_{k=1}^N \frac{(\sigma_k - \sigma_{k+1})}{\sigma_k} \oint_{S_{k,k+1}} (\nabla' \times \mathbf{G}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')) \cdot (\mathbf{n}_k(\mathbf{r}) \times \mathbf{j}_k(\mathbf{r}', \omega)) d\mathbf{r}'^2 \quad (13)$$

$$\text{ここで、 } \mathbf{j}_\infty(\mathbf{r}, \omega) = \frac{i\omega}{4\pi} \sum_{k=1}^N (\sigma_k - \sigma_{k+1}) \oint_{S_{k,k+1}} \mathbf{G}(\mathbf{r}, \mathbf{r}') \cdot (\mathbf{n}_k(\mathbf{r}') \times \mathbf{b}_c(\mathbf{r}', \omega)) d\mathbf{r}'^2 \quad (14)$$

加えて、無限および均質媒体においてコイルによって生成されるベクトル次回密度は、以下の式によって算出される。

【数37】

$$\mathbf{b}_c(\mathbf{r}, \omega) = \frac{\mu_o I_c(\omega) \Delta S_c}{4\pi} \nabla \times \nabla \times (\mathbf{G}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_c) \cdot \mathbf{n}_c) \quad (15)$$

【0024】

式(11)および(13)は、I P H C の対称性によってラプラス・ベクトル方程式の解に対する変数の分離を可能にする曲線座標系における表現が可能な場合、分析的に解かれれる。それ以外の場合には、これらは、デカルト座標に変換し離散化しなければならない。30(13)において固定周波数 $\omega = \omega_c$ に対して、これらの式は、独立項 $\{ \mathbf{j}_j(\mathbf{r}), \mathbf{j}_j(\mathbf{r}, \omega_c) \}$ において相違するだけであることを注記しておく。一般ベクトル場を $\mathbf{c}_k(\mathbf{r}) = \{ \mathbf{j}_k(\mathbf{r}), \mathbf{j}_k(\mathbf{r}, \omega_c) \}$ と示すことにする。すると、これを独立項 $\mathbf{c}_c(\mathbf{r})$ について書くことができ、この一般ベクトル場は、次の式を満足する。

【数38】

$$\mathbf{c}_j(\mathbf{r}) = \mathbf{c}_\infty(\mathbf{r}) - \sum_{k=1}^N \frac{(\sigma_k - \sigma_{k+1})}{\sigma_k} \mathbf{q}_k(\mathbf{r}) \quad (16)$$

$$\text{ここで、 } \mathbf{q}_k(\mathbf{r}) = -\frac{1}{4\pi} \oint_{S_{k,k+1}} (\nabla' \mathbf{g}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')) \times (\mathbf{n}_k(\mathbf{r}') \times \mathbf{c}_k(\mathbf{r}')) d\mathbf{r}'^2$$

この式に基づくベクトル BEM は、極値 $\mathbf{r} \in S_{j,j+1}$ を算出し、得られる第2形式のフレドホルム形積分方程式を離散化すると、得られる。

$$\mathbf{D}\mathbf{c} = \mathbf{c}_\infty - \Gamma \mathbf{c} \quad (17)$$

ここで、 $\mathbf{c} = (c_1; \dots; c_N)$, $\mathbf{c} = (c_1; \dots; c_N)$ 、行列は、以下の通りである。

【数39】

$$\Gamma = \frac{1}{4\pi} \begin{pmatrix} \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)}{\sigma_1} \Gamma_{11} & \frac{(\sigma_2 - \sigma_3)}{\sigma_1} \Gamma_{12} & \cdots & \Gamma_{1N} \\ \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)}{\sigma_1} \Gamma_{21} & \frac{(\sigma_2 - \sigma_3)}{\sigma_2} \Gamma_{22} & \cdots & \Gamma_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)}{\sigma_1} \Gamma_{N1} & \frac{(\sigma_2 - \sigma_3)}{\sigma_2} \Gamma_{N2} & \cdots & \Gamma_{NN} \end{pmatrix} \quad D = \begin{pmatrix} \alpha_1 I_{N_{1,2}} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \ddots & 0 & \vdots \\ \vdots & 0 & \alpha_{N-1} I_{N_{N-1,N}} & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & I_{N_{N,N+1}} \end{pmatrix}$$

($3N_{j,j+1} \times 1$) ベクトル c_j および c_j は、表面 $S_{j,j+1}$ の三角形の質量の中心における $c_j(r)$ および $c_j(r)$ の評価によって形成される。 c_k は、表面 $S_{k,k+1}$ の三角形の質量の中心の評価によって構築された ($3N_{k,k+1} \times 1$) ベクトルである。 ($3N_{j,j+1} \times 3N_{k,k+1}$) マトリクス Γ_{jk} は、表面 $S_{j,j+1}$ の三角形の質量の中心における $\Gamma_n^k(r)$ の数値評価を含む。 10

【数40】

$$\Gamma_{jk} = \begin{pmatrix} \Gamma_1^k(r_1^j) & \cdots & \Gamma_{N_{k,k+1}}^k(r_1^j) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \Gamma_1^k(r_{N_{j,j+1}}^j) & \cdots & \Gamma_{N_{k,k+1}}^k(r_{N_{j,j+1}}^j) \end{pmatrix}$$

20

$$\text{ここで、 } \Gamma_n^k(r) = \Omega_n^k(r) I_3 - (n_n^k \circ \lambda_n^k(r))$$

【0025】

代数式 (17) の系の解は、系 $c_{e,s,t} = (D + \dots)^{-1} C$ の行列を逆転することによって得られる。この代数式の系は、特異性の問題を有さない。何故なら、オーム電流密度は、いずれの基準を指定することにも依存しないからである。

区分域 R_j の内部の点 r における $c_j(r)$ の値は、表面上で推定した一般ベクトル場を以下の式に代入することによって得られる。

【数41】

$$c_j(r) = c_\infty(r) - \frac{1}{4\pi} \sum_{k=1}^N \frac{(\sigma_k - \sigma_{k+1})}{\sigma_k} \sum_{n=1}^{N_{k,k+1}} \Gamma_n^k(r) c_{n,\infty}^k$$

30

独立項 E E G / M E G

E E G について

注入される電流は、電共に対応する、頭蓋骨上にマークされた三角形全てにおいて一定であると見なすことを念頭に入れて、以下の式を得る。

【数42】

$$c_\infty(r) = \frac{I_{er}}{4\pi} \left(\frac{(r - r_e)}{|r - r_e|^3} - \frac{(r - r_r)}{|r - r_r|^3} \right)$$

40

M E G について

固定周波数 $= c$ において、各三角形において磁界ベクトル密度が一定であり、質量の中心におけるその値に等しいと考えると、以下の式が得られる。

【数43】

$$c_{\infty}(\vec{r}) = j_{\infty}(\vec{r}, \omega_c) = -\frac{i\omega_c}{4\pi} \sum_{k=1}^N (\sigma_k - \sigma_{k+1}) \sum_{n=1}^{N_{k,k+1}} \mathbf{n}_n^k \times \mathbf{b}_{cn}^k \eta_n^k(\vec{r})$$

ここで、

$$\eta_n^k(\vec{r}) = \int_{\Delta_n^k} \frac{d\vec{r}'^2}{|\vec{r} - \vec{r}'|}$$

各表面を形成する三角形のそれぞれにおける磁界ベクトル密度の横断成分を指定する必要があることに注意されたい。このためには、三角形の質量の中心のそれぞれにおいて、以下に示す式を評価するだけでよい。

【数44】

$$\mathbf{b}_{cn}^k = \mathbf{b}_c(\mathbf{r}_n^k, \omega_c) = \frac{\mu_0 I_c(\omega_c) \Delta S_c}{4\pi} \left(\frac{3\mathbf{n}_c \cdot (\mathbf{r}_n^k - \mathbf{r}_c) \circ (\mathbf{r}_n^k - \mathbf{r}_c)}{|\mathbf{r}_n^k - \mathbf{r}_c|^5} - \frac{\mathbf{n}_c}{|\mathbf{r}_n^k - \mathbf{r}_c|^3} \right)$$

【0026】

逆解の算出

逆問題に対する解は、画像融合に対する階層ペイズ・モデルの定式化に基づく (Hurni, 1996; Mardia, 1996)。モデルの最も基本的なレベルでは、観察不可能な脳または心臓組織の活動の存在 $A(x, t)$ を仮定する。

このモデルは、以下の成分から成る。

・対応する直接問題に基づく各様式 m 每の尤度項 I_{obs}

【数45】

$$\text{obs}(t) = K_m \cdot f_m(t) + e_m(t) \quad (18)$$

式(18)は観察 $\text{obs}(t)$ を関数指示子 $F_m(x, t)$ と関連付け、これらは、画像様式 m の空間的および時間的解像度を捕獲するカーネルである K_m による畳み込みによ

って劣化する。添加の機器誤差 $e_m(t) \sim I_{\text{obs}}(\text{obs}(t) - K_m * f_m(t) \Theta_{e_m})$ を想定する。表記 $f = [f_m]$ を用いることにする。EEG および MEG に対して、 $f_m(t) = j(t)$ であることを注記しておく。

・以下の関係にしたがって脳活動度 $A(x, t)$ に対して調整した、各関数活動 $F_m(x, t)$ 每の先駆確率 f_m

【数47】

$$f_m(t) = H_m \circ A(t) + \beta_m(t) \quad (19)$$

これは、ある機構 H_m にしたがって $A(x, t)$ を投影し、機能指示子を形成する形態を

表わす。関数指示子のランダムな変動 $\beta_m(t) \sim \pi_{t_m}(f_m(t) - H_m \circ A(t) \Theta_{\beta_m})$ も

想定する。表記 $\pi = [\pi_m]_1 \dots \pi_m \dots \pi_M$ を用いることにする。

・脳または心臓活動 $A(t) \sim A(A(t) | A_A)$ の先駆確率 A
・ハイパー・パラメータに対する先駆確率

$$\begin{aligned} A &\sim A(A) \\ m &\sim m(m) \\ e_m &\sim e_m(e_m) \end{aligned}$$

これらの全ては、先駆確率を以下の基礎に導く。

10

20

30

40

50

【数48】

$$\begin{aligned}
 P(A, \Theta_A, f, \Theta_B, \Theta_E | o) \propto & \prod_{m=1}^M l_{o_m}(o_m(t) - K_m * f_m(x, t) | \Theta_{e_m}) \times \\
 & \prod_{m=1}^M \pi_{f_m}(f_m(t) - H_m \circ A(t) | \Theta_{\beta_m}) \times \\
 & \prod_{m=1}^M \{\pi_{\Theta_{e_m}}(\Theta_{e_m}) \cdot \pi_{\Theta_{\beta_m}}(\Theta_{\beta_m})\} \times \\
 & \pi_A(A(t) | \Theta_A)
 \end{aligned} \tag{20} \quad 10$$

【0027】

モデルのパラメータ $A, \Theta_A, f, \Theta_B, \Theta_E$ 全ての推定は、最大方法後驗 (MAP: Maximum method a Posteriori) 方法によって行われる。本発明の実施形態の中には、明示的な推定器が存在するものもある。それ以外では、以下の繰り返し方法の1つによって推定値を得て、初期値として、より単純なモデルまたは単純にランダムな値の推定値とする。

パラメータ $A, \Theta_A, f, \Theta_B, \Theta_E$ の部分集合に対する(20)を連続最大化しつつ、他の全ては固定して維持する「繰り返し条件最大化」(ICM: Iterated Conditional Maximization; Winkler, G. (1995) 20 Image Analysis, Random Fields and Dynamic Carlo Methods Mounts. Springer)。

A. パラメータの部分集合に対する(20)を連続最大し、他のパラメータをその期待値に固定する「期待最大化」(EM: Expectation Maximization; Tanner, 1996)。

B. Monte Carlo Markov Chain methodsによって得られた(20)のMonte Carlo分布のモード選択(MCMC, Tanner M. 1996 Tools for Statistical Inference. Third Edition, Springer)。

定式化(20)の利点は、統計的に最適な方法で、撮像様式によって与えられる情報の異なる時間的および空間的解像度との組み合わせを可能にすることである。各様式に割り当てるべき重みは、自動的に得られる。即ち、EEGおよびMEGを結合すべき、最適な相対重みを見出すことが可能である。

尤度の形式は、危険度の形態で指定する。

【数49】

$$R_{\Theta_{e_m}}[e_m | \Theta_{e_m}] = -\ln[l_{o_m}(e_m(t) | \Theta_{e_m})] + \ln[C_o] \tag{21}$$

以下の表記は、変数 x のあらゆる集合のために導入される。分布の最も重要なパラメータを、平均および共分散の行列 $\mu_x = \{\mu_x, \Sigma_x\}$ とする。すると、

【数50】

$$R_x^p[X | \Theta_x]_{\epsilon, p} = \sum_{i=1}^{N_x} C_{\epsilon, p}[z_i^x]$$

は、次数 p (不感受) の多項式危険度を定義する。

【0028】

【数51】

$$C[y]_{\epsilon,p} = \begin{cases} 0 & |y| \leq \epsilon \\ \frac{z^p}{p} & |y| > \epsilon \end{cases} \quad (22)$$

このクラスの危険度は、先に用いた次数 $p > 1$ のノーマ (L_p) を含む

【数 5 2】

$$R_x^p[x|\Theta_x] = \|x - \mu_x\|_{\Sigma_x}^p = \sum_{i=1}^{N_x} C_{0,p}[z_i^x]. \quad (23)$$

10

加えて、より一般的な危険度 $R_x^c[X|\Theta_x] = \sum_{i=1}^{N_x} C_{c,p,\sigma}[z_i^x]$ も用いる。ここで、

【数 5 4】

$$C[w]_{\epsilon,p,\sigma} = \begin{cases} 0 & |w| \leq \epsilon \\ c_{p,\sigma}(|w| - \epsilon) & |w| > \epsilon \end{cases} \quad \text{and} \quad c_{p,\sigma}(z) = \begin{cases} \sigma^{1-p} \cdot \frac{z^p}{p} & z \leq \sigma \\ z + \left(\frac{1}{p} - 1\right)\sigma & z > \sigma \end{cases} \quad (24)$$

20

この種の危険度は、他の文脈で用いられる多くの特定ケースを含む。 = 0 および $p = 2$ の場合、危険度は、ロバストな推定器を定義する Huber のそれに対応する。 = 0 および = 0 の場合、前述のノーマ L_1 に減少する。最後に、 = 0 の場合、ノーマは Vapnik の不感危険性となる (1995)。

ICM, EM, または MCMC を用いて (20) の MAP 推定器を求めるために、必須のステップは、 $R_0 + \cdot R_j(j(t) | \cdot)$ (式 5) という形式の式の最小化である。

R_0 を

30

【数 5 5】

$$R_x^p[x|\Theta_x]_{\epsilon,p} \text{ または } R_x^c[x|\Theta_x] \text{ と定義し、}$$

【数 5 6】

更に $R_j(j(t) | \Theta)$ を $\|x - \mu_x\|_{\Sigma_x}^p$ と定義する。

【0029】

部分解 (S m o l a, 1996) は、支持ベクトル機構 (S V M : S u p p o r t V e c t o r M e c h a n i s m) による回帰と等価である。二次プログラミング問題として述べた、効率的な最小化を可能にすることの他に、得られる解は、異常値によって汚染されたデータに対しても堅牢である。加えて、推定した P E C は、 K_m の要素の減少数の関数であり、T P E C の簡略化を保証する。

40

E E G および M E G $f_m(t) = j(t)$ 双方について、P E C のモデルを、更に次のように詳細化する。

$$j(r_g, t) = \mu(r_g) \cdot \gamma(r_g, t) + \xi(r_g, t) \quad (25)$$

ここで、 $\mu(r_g)$: $g \in R^3$ は、P E C の発生器の方位の場 (field) であり、

【数57】

$\gamma(x, t): \Omega_g \times \mathbb{S} \rightarrow \mathbb{R}$ は、PECの発生器の強度の場であり、

【数58】 $\xi(t): \Omega_g \times \mathbb{S} \rightarrow \mathbb{R}^3$ は、 $j(t)$ に関連する添加ランダム成分 $\beta_m(x, t)$ である。

前記ランダム成分は、特定の実施形態では一般性の損失がなく、として指定される。式(25)は、脳双極子(式7; Scherg, 1993)に初期に導入された空間時間モデリングをTPECに拡張する。

$$j(t) = M \cdot G(t) + \xi(t)$$

発生器の方位および強度の指定は、以下の先駆確率を定義することによって行い、

【数59】

$$\mu = \text{vech}(M) \sim \pi_\mu(A, B_{n,s}^m(\Omega_g \rightarrow \mathbb{R}^3) \Theta_\mu) \quad (26)$$

$$\gamma(t) \sim \pi_\gamma(A, B_{n,s}^m(\Omega \rightarrow \mathbb{R}) \Theta_\gamma) \quad (27)$$

【0030】

適合性に、脳活動A、およびペソフ空間によって予め定義されている関数平滑度を適用(enforce)する。この場合インデックス(1, 1, s)のペソフ空間を選択する、変数解像度TPEC(VARETA: Variable Resolution TPEC)が得られる。VARETAは、点源発生器および分散源発生器双方の推定を、同じフレームワーク内において可能にする。したがって、これまで存在していた、双方の形式のモデリング間の絶対二分法は、不要となる。VARETAでは、解に適用される平滑性の量が、発生立体内部において点毎に可変であることが可能である。これによって、「可変解像度」と命名された。この可変解像度は、現点源の空間的適応非線形推定値を可能とし、通常の線形分布解に存在する「ゴースト」解を除去する。また、これは、互いに非常に接近している離散源を区別可能な、「超解像度」の達成を可能にする。特に、排他的な実現ではないが、式(26)の先駆確率は、次の通りである。

【数60】

$$1. \quad \log \pi_\mu \propto \|\Lambda_s \cdot \mu \cdot \Lambda_m\|_{B_{n,s}^m} \quad \text{ここで、}\Lambda_s \text{は、格子の各点において強要される}$$

平滑度を指定し、 p_g は対角線に確率が配置され、灰白質が格子点に存在する行列である。

【数61】

$$2. \quad \pi_\mu(\mu|i) = N_R^{3 \cdot Ng, \rho}(0, \Lambda_m \cdot D \cdot Z \cdot D \cdot \Lambda_m) \quad \text{ここで、Dの対角線における値は、格子} \\ \text{に対して定義された指示変数 } i \text{ の値に応じて、大きな値 } \sigma_A^2 \text{ または小さな値}$$

【外注】 σ_A^2 を取り、前記指示子は、活動がある点に認められる場合1の値を取り、それ以外の場合0の値を取る。言い換えると、次のようになるよう、周辺分布に対する混合モデルを得て、

【数62】

$$\pi_\mu(\mu|i) = i \cdot N(0, \sigma_A^2) + (1-i) \cdot N(0, \sigma_B^2)$$

一方、 i は確率 p_g の多項式のサンプルとして得られる。

式(27)に対する同様の式も明らかである。 p_g に対する依存性により、先駆的な我々の知識によって、格子の点に対するPECに、推定器の確率的制約が許されることに注意

10

20

30

40

50

されたい。即ち、 p_g が 0 および 1 の値のみを取る場合、この T P E C の特定に対する制約は、決定論的になる。

【0031】

統計的評価

検査群に対するメンバシップの決定

所与の被験者に対して、一旦 $j(x, t)$ および (x, t) の推定値、およびハイパー・パラメータの推定値を得たならば、D P のベクトルにおいて、これらの選択を構成する。このベクトルは、多数の検査群の 1 つにおいて、非パラメトリック統計の方法を用いて、得られた T P E C が分類可能な否か判定するために用いられる (R i p l e y B . D . (1966) *Pattern Recognition and Neural Networks*. Cambridge University Press)。本発明の異なる実施形態を表わす検査群は、以下の通りである。

・ T P E C 以外の評価基準によって正常と定義された被験者群。これらの群は、データベース内に記憶されている正常な被験者の T P E C の D P のサンプルによって、暗示的に指定される。この場合、統計的分析の目的は、評価された T P E C の D P が健康な被験者から得られる確率を判定することである。

・ T P E C 以外の評価基準によって予め定義されている病変 (pathology) を有すると定義された被験者群は、データベースに記憶されている対象の病変を有する患者の T P E C の D P のサンプルによって暗示的に指定される。この場合、統計的分析の目的は、指定した病気の被験者から T P E C が得られる確率を判定することである。

・ 非監視パターン認識 (Unsupervised Pattern Recognition) の方法によって決定された群。正常および / または病変被験者のサンプルの T P E C の D P の基準は、共通して、対象の生理学的特性を有する。この場合、統計的分析の目的は、生理学的特性を有する被験者から T P E C が得られる確率を判定することである。

・ 研究対象の被験者から以前に得られた T P E C の D P のサンプルから成る群。各分析時毎に D P 群は、ベクトル時系列を構成する。このベクトル時系列の統計的分析の目的は、2 つある。

1. D P の変化に反映される、脳または心臓の所定部分の機能における経時的变化を判定し、例えば、手術の間の脳の状態を監視することも目的とする。

2. 脳または心臓の機能状態を反映する D P のベクトルが、現試験後のある時点において、所与の値集合を得ることの確率について、予測を行うこと。

【0032】

以前の確率の算出のために、発生立体の格子の各点におけるパラメータの各々に対し、各検査群の平均 $\mu_x(v)$ および分散 $\times(v)$ を有する必要がある。これらの平均および分散は、非パラメトリック回帰によって、制御変数 v の関数として表わすことができる (Hastie, T . J . and Tibshirani, R . J . (1990) : Generalized additive models . Chapman and Hall, Pp 18 - 20 ; ISBN 0 - 412 - 34390 - 8 and Fan J . and Gijbels I . Local Polynomial Modeling and its Applications , 1996)。

$$T(x) = \mu_x(v) + \varepsilon_x(v) \quad (28)$$

D P についても、以下の変換を行う。

1. ベクトル x が以前に指定した 1 つの選択 f に近い分布を有することを確認するための、非線形関数 $x = T(DP)$ による目標分布に対する変換。

2. 単一変動変異体を用いた z_x 変換の算出。

3. z_x の全てまたは一部が、予め指定した最大または最小値に達する確率の算出。この算出は、多数の空間的および時間的相関の効果の補正によって実行する。これらは、推定

10

20

30

40

50

プロセスの結果であると共に、脳および心臓の病変の結果でもあり、全体的な影響により、病変状態の識別におけるタイプ1の誤差が増大する。

この問題の複雑性は、四次元多様体上で定義したランダム関数としての z_x の性質にある。3つの次元は空間であり、1つは時間である（一般性を失うことなくそう定義するが、時間次元は、メガ辞書に基づく拡大を意味する場合もあり、したがって、周波数または時間周波数次元を定義する可能性もある）。n次元多様態上における確率プロセスとして定義される、この種のランダム変数のために、統計的方法が開発されている（Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Vandael, A. C., Friston, K. J., and Evans, A. C. (1995) : A unified statistical approximation for determining significant signals in images of cerebral activation. Human Brain Mapping, 4 : 58 - 73）。これら統計的手順は、機能的画像 (fMRI, SPECT, および PET) だけでなく、構造的画像 (CAT, MRI) の研究に適用されている。前述の方法は、未だ EEG / EKG の分野や TPEC には適用されていない。即ち、これらの結果は、 Z_{max} 、（任意形状の）対象領域 C において観察された z の最大値が、所与のスレシホールド U を超過する確率を算出する。

【数63】

$$P_{f,max}(z_{max} > U) \sum_{d=0}^D \rho_{max}(f)_d \cdot R_d(C)$$

$$P_{f,min}(z_{max} < U) \sum_{d=0}^D \rho_{min}(f)_d \cdot R_d(C)$$

10

20

【0033】

ここで、 $\rho_{max}(f)_d$ および $\rho_{min}(f)_d$ は、仮定したランダム場の形式 f に依存し（ガウス、 t , F , χ^2 等）、 R_d 、確率場の FWHM に関して表現した C の幾何学的形状を特徴付ける。

【数64】

$$FWHM = \sqrt{4 \log_2 2 (\det(\Lambda))^{-1/2D}}$$

30

【数65】 ここで、 $\frac{x^2}{2\sigma^2} \Lambda = V$ は、確率場の導関数の分散であり、D は C の次元である。一

般的な場合、以前に表わした確率は、評価対象のランダム場の形式だけではなく、統計的画像の自由度にも依存する。

z_x は以下の方法でプロットする。

・一次元グラフとして、 z_x は、格子の子定点に対する関数としてプロットする。この種のグラフを、TPEC の z 像と呼ぶ。プロットは、TPEC の規範値からの偏差度を示すカラー・コードにしたがって行う。このプロットを、画像の背景を構成する解剖図解に重ね合わせる。

z 画像の統計的評価の明確化のために、以下の変換を定義する。

40

【数66】

$$\begin{cases} z_w = F^{-1}(P_{f,max}(z)) \text{ si } z \geq U_{max} \\ z_w = 0 \text{ si } U_{min} < z < U_{max} \\ z_w = F^{-1}(P_{f,min}(z)) \text{ si } z \leq U_{min} \end{cases}$$

ここで、選択した対象領域は、完全な画像であり、 F^{-1} は逆ガウス分布関数である。 U_{max} , U_{min} は、ユーザが選択する極値であり、可能な選択は、 $U_{min} = -U_{max}$ である。その結果、単一変量ガウス分布に対応する確率のスケールが得られる。この利点は、ユーザが、分布形式 f や対応する自由度を念頭に入れておく必要なく、評価ができる

50

ることである。

【0034】

好適な実施形態の例

周波数ドメインにおけるT P E C

本発明の好適であるが排他的でない実施形態の1つは、EEGのための周波数ドメインにおけるT P E Cである。この実施形態は、個々のMRIを得ることが都合よくなく、したがって確率的脳図解の使用が必要となるという状況に対して進められる。ここでは、個人*i*、セグメント*j*に対するEEGとして観察を行い、

【数67】

$$\mathbf{o}_{i,j}(t) = \kappa_i \cdot \mathbf{v}_{i,j}(t) - \beta_{i,j}(t) \cdot \mathbf{1}_{N_d}, \quad (29)$$

として、モデル化する (Valdes, P. ; Bosch, J. ; Grave de Peralta, R. ; Hernandez, J. L. ; Pascual, R. and Biscay, R. : Frequency domain models for EEG. Brain Topography, 1992a, vol. 4, pp. 309-319)。

言い換えると、観察するEEGは、理想的な記録EEG $\mathbf{v}_{i,j}(t)$ にスカラー係数 j (個別およびランダム) を乗算し、更に基準電極 $\mathbf{1}_{N_d}(t)$ の活動を減算することによる歪みであると仮定する。

視覚検査によって、セグメントは、静止性 (stationarity) および「混合」 (mixing) の仮定に一致することが保証される (Brillinger, D. R. (1975) : Time series

【44】
Date Analysis and Theory.)。これは、セグメントのフーリエ変換 $\mathbf{o}_{i,j}(\omega) \sim N_c^{N_d}(\mathbf{0}, \Sigma_o(\omega))$ を保証する。ここで、 ω は周波数を示し、EEGの相互スペクトルまたは共分散行列は、次のように推定される。

【数68】

$$\mathbf{S}_{o,i}(\omega) = \frac{1}{N_{seg}} \sum_{j=1}^{N_{seg}} \mathbf{o}_{i,j}(\omega) \cdot \mathbf{o}_{i,j}(\omega)^T, \quad (30)$$

Valdes-Sosa (Valdes-Sosa, P. (1984) : Statistical Bases. Chapter 7. Neurometric assessment of brain dysfunction in neurological patients. In: T. Harmony. Functional Neuroscience, vol. 3, Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, New Jersey, pp. 141-254)。その結果、共分散性 $\mathbf{S}_{o,i}(\omega)$ の行列のサンプル推定器は、

【数69】

$$\mathbf{S}_{v,i}(\omega) = \frac{1}{K_i^2} \mathbf{H} \cdot \mathbf{S}_{o,i}(\omega) \cdot \mathbf{H}^T, \quad (31)$$

となる。

【0035】

ここで、 \mathbf{H} はデータを平均基準に変換する中心化行列 (centering matrix) を示し (Mardia KV, Kent JT and Bibby JM. (1979) : Multivariate Analysis. Academic Press Inc. London Ltd.)、 \mathbf{H} の最尤推定器は、Hernandez et al. に記載されている (Hernandez, J. L. ; Valdes, P. ; Biscay, R. ; Virues, T. ; Szava, S. ; Bosch, J. ; Riquenes, A. and Clark, I. (1995) : A Global Sca

10

20

30

40

50

le Factor in Brain Topography. Intern. Journal of Neuroscience, 76: 267-278)。

この場合、主要な対象目的は、 $j_i(\cdot)$ の推定であり、適切な先駆確率を選択することによって行われる。この場合、MAP推定手順は、以下の式を最小化することと等価である。

【数70】

$$\sum_{r=1}^{N_{seg}} ((v_{ir}(\omega) - K \cdot j_{ir}(\omega))^T \cdot \Sigma_{E_i}^{-1}(\omega) \cdot (v_{ir}(\omega) - K \cdot j_{ir}(\omega)) + j_{ir}^T \cdot \Sigma_{J_i}^{-1} \cdot j_{ir}) + (m + N_{seg}) \cdot \ln |\Sigma_{J_i}(\omega)| + \frac{1}{\tau_i^2(\omega)} \operatorname{Tr} \{ \Sigma_{J_i}^{-1}(\omega) \cdot G \} \quad (32)$$

10

これは、繰り返しステップ k について次の計算を行うことによって得られる。

【数71】

$$1. - A_{J_i}(\omega)^{(k)} = \hat{\Sigma}_{J_i}(\omega)^{(k-1)} \cdot K^T \cdot (K \cdot \hat{\Sigma}_{J_i}^{(k-1)} \cdot K^T + \Sigma_{E_i}(\omega))^{-1} \cdot S_i^{\frac{1}{2}}(\omega)$$

$$2. - \hat{\Sigma}_{J_i}(\omega)^{(k)} = \frac{N_{seg} A_{J_i}(\omega)^{(k)} \cdot A_{J_i}(\omega)^{(k)} + \frac{1}{\tau_i^2(\omega)^2} G}{m + N_{seg}}$$

(33)

20

これらのステップは、推定器は収束するまで繰り返される。

式 (32) において、第1項は尤度に対応し、第2項 $\sum_{r=1}^{N_{seg}} j_{ir}(\omega)^T \cdot \Sigma_{J_i}^{-1}(\omega) \cdot j_{ir}(\omega)$

【数72】

は、ハイパーパラメータ行列を有する通常規制項 (usual regularizing term) に対応する。第3項は、ハイパーパラメータ $j_i(\cdot)$ に対する W_i 行列のための先駆自然共役 (natural conjugate a priori) に対応し、

【数73】

$$G = (\Lambda_m \cdot L^T \cdot \Lambda_s^2 \cdot L \cdot \Lambda_m)^{-1} \otimes I_3$$

に比例する。

【0036】

ここで、対角行列 Λ_s は、格子の各点に適用される平滑度を指定し、この場合、灰白質の境界に対してゼロである。 Λ_m は、格子の各点におけるPECの許容可能な大きさを荷重する。

30

40

【数74】 $\Lambda_m = W \cdot \Lambda_G^{\frac{1}{2}}$ ここで、対角行列 Λ_G は、あらゆる正常な脳がその位置に

灰白質を有する確率の推定器を含む。これらの確率は、例えば、Brain 1 の確率図解を用いて求めることができる (Evans, A. C., Collins, D. L., Neelin, P., Mac Donald, D., Kambe, M., and Marrett, T. S. (1994) Three dimensional correlative imaging: Applications in human brain mapping. In R. Thatcher, M. Hallet, T. Zeffiro, E. Roy John and M. Vegetable garden (Eds.) Functional neuroimaging technological f 50

oundations. Academic Press; Mazzuotta J C, Gown TO, Evans AC, Fox P, Lancaster J (1995) A probabilistic atlas of the human brain: Theory and rationale for its development. Neuroimage 2: 89 - 101).

本発明の特定な実施形態では、全ての $\hat{\Sigma}_j(\omega)$ の対角線を DP として取り、 $S_j(\omega)$

として示す。式(28)は、自然対数を T として用い、これら記述パラメータの各々に適用される。周波数による、そして格子の各点毎の平均および分散は、回帰モデルによって予め得られている。

$$\ln(S_{j,i}(\omega)) = \mu_i(\omega; \text{edad}) + \varepsilon_i(\omega; \text{age}) \quad (34)$$

ここで、母集団の平均 $\mu_i(\omega; \text{edad})$ および標準偏差 $\sigma_i(\omega; \text{age})$ が、格子 j の各点および各年齢毎に、異分散的非パラメトリック回帰によって求められる (Hastie, T. J. and Tibshirani, R. J. (1990): Generalized additive models. Chapman and Hall, pp 18 - 20; ISBN 0-412-34390-8; Fan J. and Gijbels. I. Local Polynomial Modeling and its Applications. Chapman and Hall)。すると、完全な $\mu_i(\cdot; \text{edad})$ の集合は、Valdes et al. に記載されている発展表面 (developmental surfaces) の一般化を構成し (Valdes, P.; Biscay, R.; Galan, L.; Bosch, J.; Szava, S.; and Virués, T: High Resolution Spectral EEG norms for topography. Brain Topography, 1990, vol. 3, pp. 281 - 282)、今では TPEC に拡張された。図 9 において、これらの回帰表面 (Cuban Normative EEG Data Base から得た) を観察することができる。図において、発生器格子の数点に対する三次元表面が示されており、z・軸は $\mu_i(\cdot; \text{edad})$ であり、y・軸は周波数であり、x・軸は年齢である。

【0037】

このように $S_j(\cdot)$ から得られた z 値の二次元または三次元プロットは、TPEC の z 画像の一例を構成する。プロットは、算出した画像の規範値からの偏差を示すカラー・コードを用いて行った。このプロットを、画像の背景を構成する Talairach 座標の脳図解上に重ね合わせる。z 画像の統計的評価のために、これらは 4 つの三次元ガウス・ランダム場 (3 空間および 1 周波数次元) のサンプルであると仮定する。この場合、Worsley et al. が記載した定理を適用する (Worsley, K. J., Marrs, S., Neelin, P., Vandal, A. C., Friston, K. J., and Evans, A. C. (1995): A unified statistical approximation for determining significant signals in images of cerebral activation. Human Brain Mapping, 4: 58 - 73)。これは、画像 z の最大または最小が所与の値を取る確率の評価を可能とする。前述の z_w 変換を、単一変量ガウス分布に対応する確率のスケールを得るために選択する。

【0038】

臨床例 1

図 10 a) において、周波数ドメインにおける TPEC の Z 画像を示す。この画像は、27 才の女の患者から得た画像であり、左前頭頂領域に神経膠星状細胞腫が診断された。比較の目的のため、この図には、b) 螺旋 CAT、c) SPECT、およびおよび e) T2 MRI も示す。

臨床例 2

10

20

30

40

50

左 (LCMA) または右 (RCMA) 内側脳動脈の閉塞による、虚血源 (ischemic origin) の脳血管性災害の診断に基づいて、最近入院した 11 人の神経科の患者群を選択した。TCEPc 周波数ドメインおよび CAT を全ての患者に適用した。得られた TPECc-DF の例を図 11 に示す。臨床診断との完全な対応がある。事例 7 では、TPECc-DF が CAT よりも優れており、特定精度に関しては、3 つが等しく、悪いのは 1 つだけであることが認められる。CAT は、今まで、その侵入性にも拘らず、CVA の評価のための、画像選択方法である。

【表 1】

患者	年齢	研究時間	診断	TPECc-DF	CAT
01-図 11 a	48	12	LCMA	有	無
021	75	24.	LCMA	有	無
03	44	48	LCMA	有	無
04	71	24	LCMA	有	無
05	49	48	LCMA	有	無
06	65	22	RCMA	有	無
07-図 11 b	72	16	RCMA	有	無
08r	62	24	RCMA	有	有
09	69	48	LCMA	有	有
10	48	48.	LCMA	有	有
11*	66	24	LCMA	無	有

10

20

【0039】

(x, t) の非線形分析

別の好適であるが限定ではない本発明の実施形態は、時間ドメインにおける TPECc である。この場合、前述の方法を用いて、個々の解剖脳図解を研究対象被験者に有する場合に、活性化している脳領域およびその機能的接続を識別する。一旦 (x, t) を推定したなら、これらを非線形時系列として分析する。(x, t) の値は、非パラメトリック非線形自己回帰モデル (NNAM) を嵌め込むベクトル

【数75】 $\gamma_t = [\gamma(x_i, t)]_{1 \leq i \leq N_g}$ に集合化する。

30

【数 76】

$$\gamma_t = F(\Gamma_t^q, t) + \varepsilon(\Gamma_t^q, t)$$

【数77】

ここで、 $\Gamma_t^q = [\gamma_{t-k}]_{1 \leq k \leq q}$ は、マルコフ系の以前の状態を構成する過去の行列であ

る (q は、含まれる過去の最大次数である)。自己回帰関数 F および共分散の行列、

【外12】

$\varepsilon(\Gamma_t^q, t)$ の $\Sigma_\gamma(\Gamma_t^q, t)$ は、双方とも以前の状態および時点 t に依存する。この理由のため、

本モデルは、非静止的であり、かつ異分散的である。自己回帰関数 F および共分

【外13】 散の行列 $\Sigma_\gamma(\Gamma_t^q, t)$ 双方は、非パラメトリック法を用いて、スプライン (Wahba,

1990)、局部多項式 (Fan J. and Gijbels I., Local Polynomial Modeling and its Applications. Chapman and Hall)、SVM (Smola A., (1996) Regression Estimation with Support Vector Machines. Ph.D. Dissertation Physik Department, Technische Department, Technische

40

50

Universitat Munchen)、またはメガ辞書における回帰の形態で推定する。

【外14】

時系列 γ_t の支援による F の評価により、DP のベクトル x_{γ}^{NL} を発生する。これは、癲癇の EEG における発作性活動の活動の回帰に対する多スペクトル (polyes spectra) によって与えられるものよりも情報量が多いことが例証された生理学的系列 (physiological series) の図解要素 (grapho-element) の形態に関する情報を含む (Hernandez, J. L., Valdes, P. A., and Villa, P. (1996) EEG spike and wave modeled by stochastic limit cycle. NeuroReport, 7: 2246-2250)。ここで、この目的のために単純な線形方法だけでなく、非線形パラメトリック方法

【外15】も用い、 x_{γ}^{NL} によって、EEG のクラスタ分析およびパターン認識を実行する

(Ripley B. D. (1996) Pattern Recognition and Neural Networks. Cambridge University Press)。

【0040】

加えて、F の推定値によって、Geweke (1984) によって導入された影響測定の皮下の非線形および非静止一般化によって、PEC の発生器間における Granger 因果律の推定値の算出が可能となる。A, B, C を t から成る時系列の部分集合 (交差

しない) を示すとする。共分散の行列 $\Sigma_{\gamma}(\Gamma_t^a, t; A|B,C)$ を、C に対する非パラメトリック回帰条件によって B の影響を除去したときに A から得られるものとして、定義する。次に、B の A に対する (方向性のある) 影響、C に対する条件を、決定因子の比の自然対数として定義する。

【数78】

$$I_{B \rightarrow A|C} = \ln \left(\frac{|\Sigma_{\gamma}(\Gamma_t^a, t; A| \{ \} C)|}{|\Sigma_{\gamma}(\Gamma_t^a, t; A|B,C)|} \right)$$

癲癇病理の評価における TPEC と組み合わせた影響測定の潜在的な有用性について、これより示す。 t の推定器は、(病巣源および意識喪失を招く二次伝搬の) 複合部分的発作を有する患者の EEG 記録に基づいて、得られた。患者は、11才の少女であり、その記録を図 12 に示す。図 12 に、 t の推定分散を示す。4 つのアクティブな部位を観察することができる (図では、文字 A ないし D で示す)。影響測定の算出により、想定した癲癇病巣間の情報の流れの方向を示した。見てわかるように、病巣 A が他の全ての想定した病巣に影響を及ぼし、他のものはこれに影響を及ぼさなかった。最大の活動の場所、および想定した危機の一次源 (primary origin) は A と考えられ、臨床診断と一致した。

【図面の簡単な説明】

【図1】 個々の構造画像に基づく脳の解剖図解。a) MRI の軸方向スライスであり、これに輪郭検出手順を適用した。b) 検出した皮膚の概要。c) 全てのスライスにおいて検出された輪郭を用いた、皮膚表面の三角測量 (triangulation) の 3D 再生。

【図2】 Talairach 基準系における放物線構造画像に基づく脳の解剖図解。a) 平均画像の軸方向スライス。b) 灰白質の出現確率の画像。c) 後頭葉の灰白質の出現の確率の画像。d) 離散カラー・スケールによって表わされた灰白質の異なる構造の区分

10

20

30

40

50

化。

【図3】この図は、T P E Cを得るためにシステムを示す図であり、T P E C cの特定の実施形態について、汎用性を失うことなく、以下に提示する部分から成る。これらの要素は、次に記載され、その識別のために用いられる文字によって示される。a)被験者の身体に近接して配置される、複数の外部電界および/または磁界センサ。T P E C cの場合、前記センサは、患者の頭部に近接して配置される。T P E C Kの場合、前記センサは、患者の胸部に近接して配置される。これらのセンサは、電子前置増幅器と、前記センサによって取り上げられた信号を記録し、後のアナログ/デジタル変換のためにこれらの信号の予備調整を行う増幅器から成る、増幅サブシステム(b)に接続されている。増幅サブシステムは、増幅信号を一連の二進数に変換する、アナログ/デジタル変換サブシステム(1・c)に接続されている。前記アナログ/デジタル変換サブシステムは、制御ユニット(C U)として動作する汎用デジタル・コンピュータに接続されている。(i)デジタル化した信号は、C Uのメモリに格納され、一方C Uは外部デジタル記憶サブシステム(d)に結合され、以下の読み取りおよび格納を可能にする。

- ・頭部および胸部それぞれの基準系における脳または心臓の解剖図解。
- ・他の生物物理的手順によって得られ、頭部または胸部の基準系において定義された被験者の脳および心臓の機能画像。

本システムは、センサの位置を検出し、デジタル形態でこれらセンサの座標、および被験者の頭部または胸部の外部解剖学的構造の座標を伝送するデバイス(f)も備えている。これらの座標は前記基準系において定義され、C U内に格納されている。加えて、本システムは、C Uに接続され、聴覚視覚的刺激、および患者の神経または心臓血管系を刺激する目的のための熱、電気、および磁気パルスを放出する、複数の刺激デバイス(g)を備えている。また、C Uには、研究対象被験者の運動的、生理学的、および言語的反応(被験者の応答)を測定する、複数のセンサ・デバイスが接続されている。C Uは、(i)研究の実施を制御するための命令群(プログラム)が常駐するメモリを有する汎用コンピュータである。このプログラムによって制御されるT P E Cのためのシステムの活動は、(被験者の反応を探求する目的で考えられた)既定の設計に応じた刺激デバイスの活性化、E E G / M E G / E K G / M K Gの獲得の制御、センサ位置の決定、E E G / M E G / E K G / M K Gと同じ時間基準系における研究対象被験者の活動の記録、その他の生物物理学的様式(modalities)から来る機能画像の獲得、および脳の機能状態の時間的進展の三次元統計的マップを構築するための被験者の研究において獲得した全情報のデジタル処理を含む。

【図4】T a l a i r a c h基準系における確率的脳図解の皮膚上に示すE E Gの記録のための標準的な10/20システムの電極。

【図5】任意形状の表面Sに包囲された区分域R_jに対する相互性の原理の図。基本電圧

【外17】
差 $\delta V_{er}^g(t)$ および区分域R_j内部の点P E C j_p(t) δr^3 の存在によって現れる磁気ベクトル
場 $\delta b_{er}^g(t)$ の投影。 【外18】

【図6】任意形状の表面Sに包囲された区分域に対する相互性の原理の図。a)電流I_{er}による電気センサ、およびb)低周波交流電流I_c()による付勢の結果として、アクティブなP E Cがない状態で区分域R_j内部に現れるオーブ電流の密度。

【図7】等方性個別均質立体的導体(I P H C)の図式表現)。

【図8】被験者との処理のシーケンス。T P E Cを終えるための前述のシステムの使用は、以下の動作から成る。前述のシステムに近接した着座または横臥位置への被験者の配置。E E G / M E G / E K G / M K Gの記録の形態で、脳および心臓の恣意リ学的活動を表わす電気および磁気信号を検出および記録するためのセンサ群(電極および磁気センサ)の配置。C Uのメモリに格納するための、センサの座標および頭部または胸部の外部解剖学的構造の座標の測定のためのデバイスの使用。C Uのメモリに格納されているプロ

10

20

30

40

50

グラムによって制御された、被験者のデータ収集の開始。増幅およびアナログ／デジタル変換のためのシステム使用による、被験者の脳または心臓の電気的および／または時期的活動の収集およびアナログ／デジタル変換。このステップは、任意に、前述のデバイスを用いた刺激の発生、および被験者の応答の獲得を伴うことも可能である。取り込んだ信号は、EEG/MEG/EKG/MKGの時系列の形態で格納する。システムからの被験者の退出。アーチファクトおよび非生理学的周波数成分の除去のため、被験者から記録した信号の予備処理。

プログラムによって用いられる動作のシーケンス。

観察データの入力（任意に、fMRI, PET, SPECTのような機能画像のEEG/EKG；MEG/MKG）。

10

センサ位置の入力。

解剖図解の入力。これは、個別のまたは確率的構造画像のいずれでもよい。

センサ位置の、解剖図解の基準系への変換。

解剖図解から得た先駆確率の算出。

導電特性の入力。

変更したセンサの位置を用いた、電気および磁気LFの算出。

PEC_j(t)の算出。

既に予備処理した信号の観察可能な記述パラメータ(DP)の算出。これらのDPは、確率プロセスのモデルの十分な統計である。限定するのではないが、特に、これらの統計のインスタンス(instance)は、次の通りである。

20

- ・時間的不变量として、または代わりに非静止として算出した、平均、分散、共分散、または高次累積率。

- ・時間的不变量として、または代わりに非静止として算出した、記録EEG/EKGおよびMEG/MKGの全チャネルの相互多スペクトル。

- ・パラメトリック（線形、二次系）および非パラメトリック双方のEEG/EKGおよびMEG/MKGに嵌め込んだ多変量自己回帰関数。

- ・EEG/EKGおよびMEG/MKG間の相関測定、相互情報、Granger因果律。

- ・システムまたは被験者の回答によって発せられる刺激に対する前述の種類のあらゆるパラメータの回帰係数。

30

【図9】周波数ドメインにおけるTPECの正規変動を記述する式を示す。各サブ・プロットは、代表的な脳格子の点に対して、周波数(x軸)および年齢(z軸)に関するPEC(z軸)のスペクトルの対数の回帰表面を示す。

【図10】左前頭頂領域に神経膠星状細胞腫が診断された27才の女の患者から得た、周波数ドメインにおけるTPECcのZ画像。比較の目的のため、この患者の他の画像方式を、b)螺旋CAT、c)SPECT、およびおよびe)T2-MRIで示す。

【図11】a)左およびb)右中)内側脳動脈の脳血管性災害がある2人の患者の、周波数領域におけるTPECcの対数のZ変換の最大強度投影図。

【図12】複合部分的発作を有する患者のEEG記録。この記録は、スパイクおよび波動活動を示す。

40

【図13】PECの主要源を示し、更に、非線形非静止作用の測定によって決定された情報の流れの方向を示す、図12の記録の時間ドメインにおけるTPECc。

【図1】

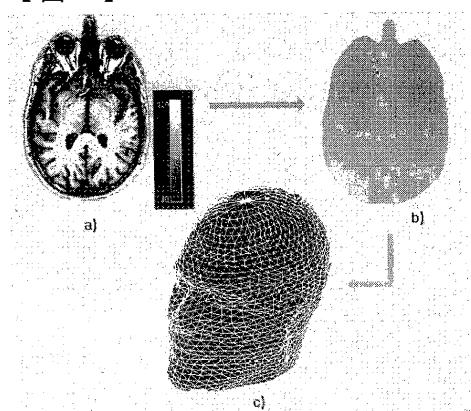


Fig. 1

【図2】

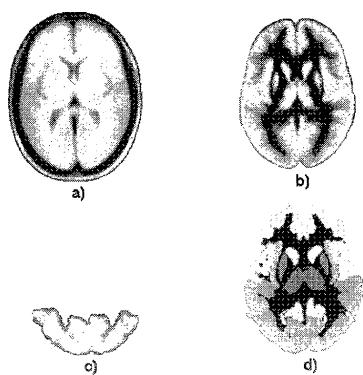


Fig. 2

【図5】

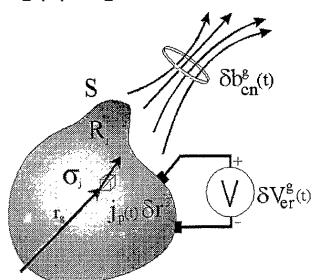


Fig. 5

【図3】

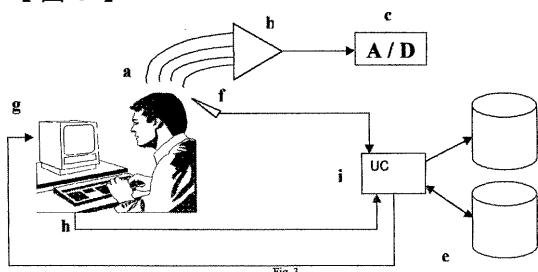


Fig. 3

【図4】

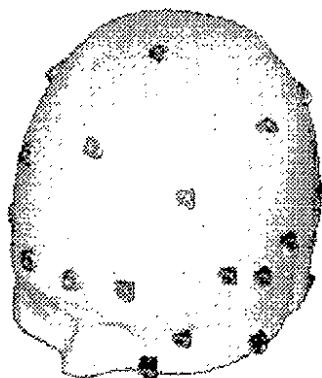


Fig. 4

【図6】

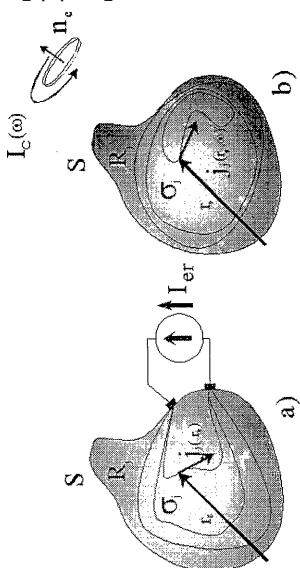


Figura 6

【図7】

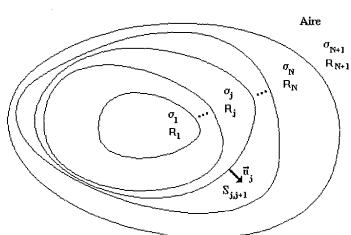
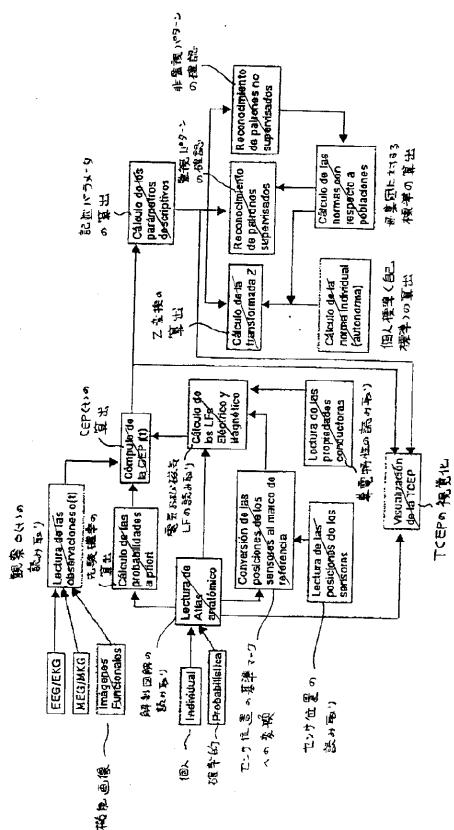


Fig. 7

【図8】



【 四 9 】

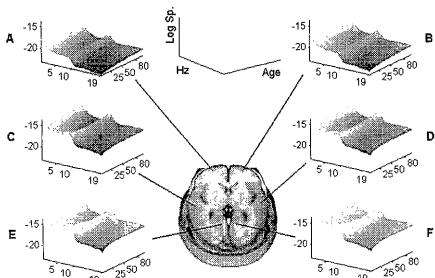
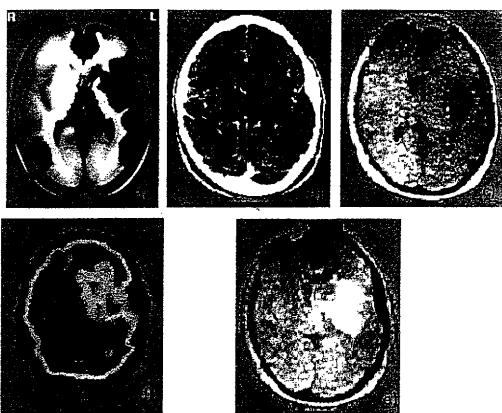
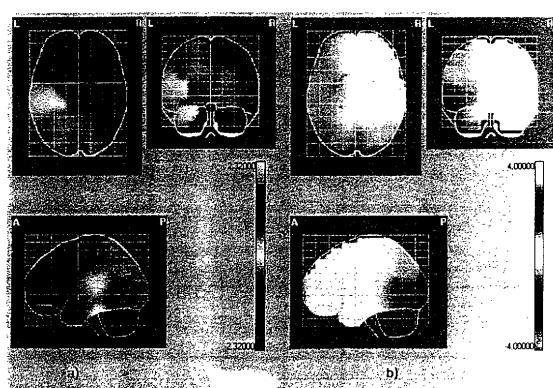


Fig. 9

【 図 1 0 】



【图 1 1】



【図13】



Fig. 13

【図 1 2】

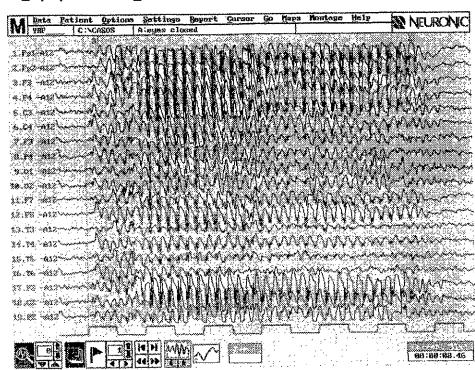


Fig. 12

フロントページの続き

- (72)発明者 バルデス ソーサ、ペドロ アントニオ
キューバ国 シー、ハバナ、プラヤ、アタベイ、アベニユー 19 ナンバー 21805
- (72)発明者 ボッシュ バヤード、ジョルジュ フランシスコ
キューバ国 シー、ハバナ、プラヤ、レパルト フロレス、カル 182、エディフィシオ 1
31、アプト、15
- (72)発明者 オーベルト バスケズ、フランシスコ エドアルド
キューバ国 シー、ハバナ、プラザ デ ラ レボリューション、ベダド、カル 1 ナンバー
306 エントレ 15 イ 17、アプト、24
- (72)発明者 ビルエス アルバ、トリニダッド
キューバ国 シー、ハバナ、ラ ライザ、レパルト サン アグスチン、カル 29 ナンバー
23810、エントレ 238 イ 240
- (72)発明者 モラレス アゲイレラ、フランク
キューバ国 シー、ハバナ、10 デ オクチュブレ、イー/エンセナダ イ フォメント、カル
ルザダ デ リュヤノ ナンバー 13
- (72)発明者 トルジロ パレット、ネルソン ジーザズ
キューバ国 サンクティ スピリトゥス、タグアスコ、ラ ラーナ ナンバー 100
- (72)発明者 フェンテス モンテロ、マリア エレナ
キューバ国 シー、ハバナ、プラザ デ ラ レボリューション、ヌエボ ベダド、カル 30
ナンバー 773、イー/41 イ クホリイ
- (72)発明者 ソーラー マッコック、ジョルジュ ミゲル
キューバ国 シー、ハバナ、プラヤ、アベニユー 41 ナンバー 3008 イー/30 イ
34
- (72)発明者 リエラ ディアズ、ジョルジュ ジャビエル
キューバ国 ラ ハバナ、カル 82 ナンバー 8910 ギュイラ デ メレナ

審査官 谷垣 圭二

(56)参考文献 特開平05-042116(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/05