

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-540043

(P2013-540043A)

(43) 公表日 平成25年10月31日 (2013. 10. 31)

(51) Int. Cl.
A 6 1 N 1/36 (2006.01)F 1
A 6 1 N 1/36テーマコード (参考)
4 C 0 5 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁)

(21) 出願番号 特願2013-535044 (P2013-535044)
 (86) (22) 出願日 平成23年10月19日 (2011. 10. 19)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年4月30日 (2013. 4. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/056898
 (87) 国際公開番号 W02012/054612
 (87) 国際公開日 平成24年4月26日 (2012. 4. 26)
 (31) 優先権主張番号 61/394, 609
 (32) 優先日 平成22年10月19日 (2010. 10. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500064708
 ザ クリーブランド クリニック ファウ
 ンデーション
 アメリカ合衆国 4 4 1 0 6 オハイオ州
 クリーブランド シダー アベニュー
 1 0 0 0 0 シーシーエフ イノベーションズ
 (74) 代理人 100105957
 弁理士 恩田 誠
 (74) 代理人 100068755
 弁理士 恩田 博宣
 (74) 代理人 100142907
 弁理士 本田 淳

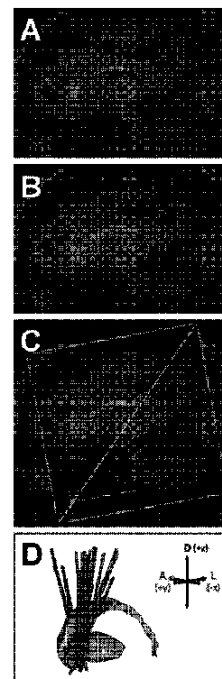
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経性刺激に対する治療的臨床転帰および非治療的臨床転帰に関連する標的刺激領域を識別するための方法

(57) 【要約】

脳深部刺激などの神経性刺激の間に治療的利益を実現するための特異的な軸索経路を識別し、活性化するための方法。臨床データ、拡散テンソルトラクトグラフィー、および患者に特異的な神経刺激のコンピュータモデルを使用して、脳深部刺激によって活性化された特定の軸索経路を識別すること、および、それらと特定の臨床転帰との相関を決定することができる。

Fig. 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

標的刺激領域を生成するためにコンピュータが実行する方法であって、
複数の電極刺激について、どの神経要素が前記複数の電極刺激のうちの所定の閾値数の電極刺激により活性化されたと示されたかをコンピュータプロセッサが識別する工程と、
該識別された神経要素を、臨床効果を生じさせる標的刺激領域として前記コンピュータプロセッサが出力する工程と
を備える方法。

【請求項 2】

前記電極刺激は少なくとも 1 名の患者に対して実施され、
前記方法は、
前記少なくとも 1 名の患者の各々についてそれぞれの軸索モデルを生成する工程と、
前記電極刺激のそれぞれについて、前記電極刺激の実施された患者に関する各電極刺激によって活性化された該軸索モデルの軸索のそれぞれの刺激モデルを生成する工程とをさらに備え、
前記識別は生成された前記刺激モデルに基づく、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

少なくとも 1 つの軸索モデルは、拡散テンソルトラクトグラフィーを用いて生成される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記少なくとも 1 名の患者の各々について、各患者の解剖学的領域のそれぞれの画像化データを得る工程をさらに備え、各患者について生成される前記軸索モデルは該患者のそれぞれの画像化データに基づいて生成される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記解剖学的領域は脳である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記少なくとも 1 名の患者は複数の患者を含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記電極刺激のそれぞれは、1 つ以上の電極を各々備える 1 つ以上の電極リード線を用いて実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記閾値は 75 % である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記複数の電極刺激の全ては臨床効果と関連付けられており、前記コンピュータプロセッサは、前記複数の電極刺激と臨床効果との関連付けに基づいて、臨床効果が確率的に生じる標的刺激領域を識別する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記神経要素は軸索である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

プロセッサによって実行可能な命令が記憶されているコンピュータ可読媒体であって、
プロセッサによる実行時に、標的刺激領域を生成するための方法を該プロセッサに実行させ、前記方法は、

複数の電極刺激について、どの神経要素が前記複数の電極刺激のうちの所定の閾値数の電極刺激により活性化されたかを識別する工程と、
該識別された神経要素を、臨床効果を生じさせる標的刺激領域として出力する工程と、
を備える、
コンピュータ可読媒体。

【請求項 12】

標的刺激領域を生成するためのシステムであって、コンピュータプロセッサを備え、該コンピュータプロセッサは、

10

20

30

40

50

複数の電極刺激について、どの神経要素が前記複数の電極刺激のうちの所定の閾値数の電極刺激により活性化されたかを識別し、

該識別された神経要素を、臨床効果を生じさせる標的刺激領域として出力するように構成されている、システム。

【請求項 13】

コンピュータが実行する、患者の解剖学的領域の治療刺激を生じさせる方法であって、記憶された標的刺激領域をコンピュータプロセッサが選択する工程と、

選択された標的刺激領域に基づいて、推定の活性化の領域を生じさせるための刺激の設定の出力および適用のうちの少なくとも1つを行う工程と、を備え、

前記選択された標的刺激領域は、識別された神経要素の集団から形成される、方法。

10

【請求項 14】

前記識別された神経要素の集団は、所望の治療効果に関連付けられた所定の閾値数の刺激により以前に活性化されたと識別される神経要素である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記神経要素は軸索である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

障害の治療のために、臨床転帰に関連付けられる標的刺激領域を識別するための方法であって、

(a) 患者の脳の1つの領域を表現する画像化データを得る工程であって、該画像化データは、該脳の領域内に案内される電極の電極位置を示す指標を含む、前記工程と、

20

(b) 前記画像化データに対して拡散トラクトグラフィーを用いて前記患者の神経モデルを生成する工程と、

(c) 前記電極を活性化させて、前記神経モデルのモデル化された神経要素に電気信号を送達する工程と、

(d) 臨床転帰を前記活性化と関連付けて記録する工程と、

(e) 前記標的刺激領域を、前記電気信号の送達によって活性化されたと識別される前記モデル化された神経要素の少なくとも一部の組み合わせとして識別する工程と、

を備える方法。

【請求項 17】

前記障害は神経障害または精神障害である、請求項 16 に記載の方法。

30

【請求項 18】

前記臨床転帰は治療的な臨床転帰である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記治療的な臨床転帰は、障害に関連付けられる1つ以上の症状の予防、治療、および回復のうちの少なくとも1つを含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記画像化データは、磁気共鳴画像(MRI)およびコンピュータ断層撮影法(CT)画像のうちの1つから得られる、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 21】

前記画像化データは、線条体、淡蒼球、および視床核の三次元表面モデルを含む、請求項 16 に記載の方法。

40

【請求項 22】

前記電極は脳深部刺激(DBS)デバイスの一部である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 23】

前記拡散トラクトグラフィーは電子位置を含む対象の領域に対して実行される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 24】

前記神経モデルは軸索モデルであり、前記神経要素は軸索である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 25】

50

前記電気信号の送達による軸索の活性化を識別するために、モデル化された軸索に対する誘導活動電位のコンピュータシミュレーションが用いられる、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記標的刺激領域は、不均質かつ異方性の脳組織を表現する電圧分布データをモデル化するための有限要素モデルと、軸索経路の軌跡をシミュレートするための少なくとも 1 つのマルチコンパートメント軸索モデルとを用いて識別される、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記標的刺激領域は、脳の腹側内包および腹側線条体の内部に位置する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記標的刺激領域は、脳の腹側線条体の外内側または側坐核の背外側を通る少なくとも 1 つの軸索経路を含む、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記標的刺激領域は、活性化された場合に非治療効果を生じるであろう軸索経路のいずれとも重複しないように選択される、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記画像化データは 2 名以上の患者から得られる、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記 2 名以上の患者から得られた画像化データは脳地図に対しマッピングされる、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記脳地図は拡散テンソル脳地図である、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記拡散テンソル脳地図に対して拡散トラクトグラフィー技法が実行される、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記識別された標的刺激領域に基づいて、電極を埋め込むための手術部位を選択する工程をさらに備える、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記識別された標的刺激領域に基づいて、1 つ以上の電極に適用するための刺激パラメータを選択する工程をさらに備える、請求項 1 6 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、治療的利益を実現するための刺激標的領域を識別（同定）し、活性化することによって精神障害および他の障害を治療するための方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

精神障害に対する脳深部刺激（DBS）は、確立された医療技術の有望な新しい適用である。精神障害を治療するための DBS 試験により、著しい治療的利益が実証されている。しかし、正確な治療機構、最適な標的刺激部位または領域、および治療的利益に關与する特異的な軸索経路は未だ明確に定義されていない。

【0 0 0 3】

かなりの数の精神科の患者、例えば、治療抵抗性うつ病（TRD）または強迫性障害（OCD）と診断され、多数の薬物治療および行動治療を受けた患者などが、なお重い障害をもったままである。これらの患者に対して、脳深部刺激（DBS）は、初期の臨床試験において有望な治療結果が実証された外科的代替である（非特許文献 1（以下「ロザノ（Lozano et al.）、2008」）、これによりその内容全体を本願明細書に援用する）。しかし、刺激される解剖学的な標的部位または標的領域および最適な臨床

10

20

30

40

50

転帰のための刺激の設定は、不明なままである。

【0004】

最近の科学的な取り組みは、精神疾患に関連する神経回路網の組織化および構造的な接続性を定義することに焦点が置かれてきた。優勢な仮説により、これらの治療的利益は異常な回路網活動の刺激依存的調節により生み出されることが示唆されている（非特許文献2（以下「メーキンタイら（McIntyre et al.）、2010」）、これによりその内容全体を本願明細書に援用する）。残念ながら、正確な治療機構および最適な標的刺激部位または領域の定義は、DBSの特定の神経作用の特徴付けが限られていることにより制限されたままである。

【0005】

生化学的かつ機能的な画像研究の収束により、情動障害および不安障害に関連する複雑な皮質 - 線条体 - 視床 - 皮質（CSTC）回路網に関する洞察がもたらされた。例えば、代謝の画像研究は、精神病理学に関連する脳の皮質領域および皮質下領域の識別に役立っている。同様に、非ヒト霊長類における解剖学的な追跡研究により、これらの領域が関与する回路網の組織化に関する洞察がもたらされた。つい最近、拡散テンソル画像（DTI）トラクトグラフィーにより、精神医学的DBSに関して2つの大多数の活発に研究された外科的標的部位である前腹側内包（ventral anterior internal capsule）/腹側線条体（VC/VS）および梁下帯状白質からのCSTC投射は抗うつ薬応答に関連する脳の多数の領域において重複することが示された。解剖学的な追跡研究およびDTIトラクトグラフィー試験により、軸索経路の一般的な軌跡は重複し得るが、解剖学的な機能分離は一般に維持されることが示唆されている（非特許文献3（以下「ガットマンら（Gutman et al.）、2009」）、これによりその内容全体を本願明細書に援用する）。しかし、これらの画像化技法および解剖学的技法では、完全な像の一片しかもたらされない。そのため、これらの技法を用いて、一般に精神疾患および他の障害に関連する神経回路網ならびに臨床転帰を完全に説明することができるようになる前に方法論的な改良が必要である。

【0006】

扁桃体、視床、および眼窩前頭帯状皮質および前側帯状皮質における異常な活動により、異なる外科的標的部位を試みることを促された。前腹側内包/腹側線条体（VC/VS）のDBSにより、すでにTRD患者およびOCD患者の両方において長期改善が生じている（非特許文献4（以下「マローン、ジュニアら（Malone, Jr. et al.）、2009」）、これによりその内容全体を本願明細書に援用する）。同様に、膝下帯状白質のDBSにより、TRD患者のうつ症状が持続的に改善した（非特許文献1）。しかし、どの解剖学的な標的部位または標的領域および軸索経路が精神障害および他の障害に対するDBSの治療的利益に明確に関与するかに関する問題が未だに残っている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】ロザノ、エー エム（Lozano, A. M.）ら，“Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression”，*Biol. Psychiatry* 64（6），461 - 467（2008）

【非特許文献2】メーキンタイ、シー シー（McIntyre, C. C.）ら，“Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation”，*Neurobiol. Dis.* 38（3）、329 - 337（2010）

【非特許文献3】ガットマン、ディー エー（Gutman, D. A.）ら，“A tractography analysis of two deep brain stimulation white matter targets for depression”，*Biol. Psychiatry* 65（4），276 - 282（2009）

【非特許文献4】マローン、ジュニア、ジョージ（Malone, Jr., George）ら，“Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus for treatment-resistant depression”，*Arch. Gen. Psychiatry* 66（10），1049 - 1057（2009）

9)

【非特許文献4】マローン、ジュニア、ディー エー (Malone, Jr., D. A.) ら, “Deep brain stimulation of the ventral 1 capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression”, Biol. Psychiatry 65 (4), 267 - 275 (2009)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、患者の精神医学的状态；疼痛；および他の神経の活動、機能、障害および状態に影響を及ぼすためのニューロンの活動の調節に関する。好ましい実施形態では、患者は、哺乳動物の患者であり、より好ましい実施形態では、患者はヒトである。

10

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の一例の実施形態では、標的刺激領域を生成するためにコンピュータが実行する方法は、複数の電極刺激について、どの神経要素が前記複数の電極刺激のうちの所定の閾値数の電極刺激により活性化されたと示されたかをコンピュータプロセッサが識別する工程と、該識別された神経要素を、臨床効果を生じさせる標的刺激領域として前記コンピュータプロセッサが出力する工程とを備える。

20

【0010】

本発明の一例の実施形態では、標的刺激領域を生成するためにコンピュータが実行する方法は、臨床効果に関連付けられる複数の電極刺激について、どの軸索が前記複数の電極刺激のうちの所定の閾値数の電極刺激により活性化されたと示されたかをコンピュータプロセッサが識別する工程と、該識別された軸索を、前記臨床効果を生じさせる標的刺激領域として前記コンピュータプロセッサが出力する工程とを備える。

【0011】

本発明の一例の実施形態では、障害の治療のために、臨床転帰に関連付けられる標的刺激領域を識別するための方法は、患者の脳の1つの領域を表現する画像化データを得る工程であって、該画像化データは、該脳の領域内に案内される電極の電極位置を示す指標を含む、前記工程と、前記画像化データに対して拡散トラクトグラフィを用いて前記患者の軸索または神経要素のモデルを生成する工程と、前記電極を活性化させて、前記モデル化された軸索または神経要素に電気信号を送達する工程と、前記標的刺激領域を、前記電気信号の送達によって活性化されたと識別される前記モデル化された軸索または神経要素の少なくとも一部の組み合わせとして識別する工程と、を備える。

30

【0012】

本発明のさらなる一例の実施形態では、コンピュータが実行する、患者の解剖学的領域の治療刺激を生じさせる方法は、記憶された標的刺激領域をコンピュータプロセッサが選択する工程と、選択された標的刺激領域に基づいて、推定の活性化の領域を生じさせるための刺激の設定の出力および/または適用を行う工程と、を備え、前記選択された標的刺激領域は、識別された軸索または神経要素の集団から形成される。

40

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】本発明の実施形態例によるDBSに関する解剖学的モデルを示す図。A：患者の磁気共鳴画像(MRI)の矢状断像に表示された種々の核を示す3D表面を示す。B：変換し、回転させ、拡大縮小して患者のMRIにおいて目に見える解剖学的構造の適合を改善した核表面を示す。C：患者に特異的な定位的術中電極位置を用いることによってモデルに組み入れられた仮想DBS電極を示す。D：拡散テンソル脳地図内に定義された共通の解剖学的骨組み上にマッピングされた全ての仮想DBS電極を示す。

【図2】本発明の一例の実施形態に従って活性化された軸索を識別するためのDBSの電気的モデルを示す図。A：拡散テンソル脳地図の中で定義された各患者に特異的なDBS

50

電極の位置を示す。B：DBS電場の3D有限要素モデルにおいて用いる導電率テンソルを推定するために使用した拡散テンソル脳地図を示す。

【図3】本発明の一例の実施形態による、軸索の活性化の患者に特異的なモデルを示す図。A：等電位輪郭で表される患者に特異的な刺激の設定によって生成した電場を示す。B：軸索モデルに挿入された、刺激により誘導された細胞外電位を示す。C：VC/Vsにおける軸索のマルチコンパートメントケーブルモデルと結びつけた患者に特異的な刺激の設定により生成した細胞外電圧を示す。D：DBSによって直接活性化された軸索モデルを示す。

【図4】本発明の一例の実施形態によるマルチコンパートメント軸索モデルを示す図。

【図5】本発明の一例の実施形態による軸索経路の識別を示す図。

【図6】本発明の一例の実施形態による、臨床転帰に従った患者の分類および群（グループ）分けを示す図。

【図7】本発明の一例の実施形態による、治療的な軸索の活性化および非治療的な軸索の活性化を示す図。A：TRD応答者の少なくとも75%に共通する活性化された軸索を示す。B：OCD応答者の少なくとも75%に共通する活性化された軸索を示す。C：臨床応答が実現されなかったTRD患者およびOCD患者の少なくとも75%に共通する活性化された軸索を示す。

【図8】本発明の一例の実施形態例による、転帰に特異的な軸索経路を示す図。A：TRD応答者の75%に共通する活性化経路を示す。B：OCD応答者に共通する活性化経路を示す。C：非応答者に共通する活性化経路を示す。D：流線型トラクトグラフィーにより識別された経路を解析するために用いるROIを示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

以下の詳細な説明は、詳細な説明の一部を形成する添付の図面への参照を含む。図には、例示する目的で、本発明を実施することができる特定の実施形態例が示されている。これらの実施形態は本明細書において「実施例」とも称され、当業者が本発明を実施することを可能にするために十分詳細に記載されている。実施形態は、組み合わせることができ、他の実施形態を利用することができ、または、本発明の範囲から逸脱することなく構造的変化、論理的变化および電気的变化がなされてよい。したがって、以下の発明を実施するための形態は、限定の意味で解釈されるべきではなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲およびそれらの均等物によって定義される。

【0015】

本発明は、精神医学的障害；疼痛；および他の神経の活動、機能、障害および状態に影響を及ぼすためのニューロンの活動の調節に関する。精神障害の非限定的な例としては、TRDおよびOCD、嗜癪、双極性障害、統合失調症、パニック障害および不安障害、および外傷後ストレス障害が挙げられる。調節は、例えば、化学的手段、生物学的手段、電気的手段またはアブレーションによる手段によって実現することができる。

【0016】

より詳細には、本発明は、精神障害；疼痛；および他の神経の活動、機能、障害および状態を、標的刺激領域（本明細書では刺激の標的解剖学的領域とも称される）を識別し、実質的に活性化させて治療的利益を実現することにより治療するための方法に関する。治療抵抗性うつ病（TRD）および強迫性障害（OCD）の治療を対象とする本発明の実施形態例が記載されている。しかし、本発明は、これらの障害に限定されず、任意の神経障害または精神障害を包含し得る。

【0017】

本発明の実施形態例によると、標的刺激領域を生成するためにコンピュータプロセッサが実行する方法は、複数の電極刺激について、どの神経要素が前記複数の電極刺激のうちの所定の閾値数の電極刺激により活性化されたと示されたかを識別する工程と、識別された神経要素を、臨床効果を生じさせる標的刺激領域として前記コンピュータプロセッサが出力する工程とを含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 8 】

ある実施形態例では、複数の電極刺激の全てが臨床効果と関連付けられており、コンピュータプロセッサは、複数の電極刺激と臨床効果との関連付けに基づいて、臨床効果が確率的に生じる標的刺激領域を識別する。複数の刺激はそれぞれ、それぞれの1つ以上の臨床効果と関連付けられる。したがって、種々の刺激の群（グループ）が形成され得、各群が特定の臨床効果のうちの1つと関連付けられる。定義された臨床効果のうちの2つ以上と関連付けられる単一の刺激は複数の群の一部であり得る。そのような群のそれぞれについて、プロセッサは、群の刺激の所定の閾値数で活性化されたと示された神経要素を識別し、それぞれの神経要素の集団を、群と関連する臨床効果に対するそれぞれの標的刺激領域として設定する。

10

【 0 0 1 9 】

ある実施形態例では、神経要素は軸索である。別の実施形態例では、神経要素は樹状突起である。別の実施形態例では、神経要素は細胞体である。参照は軸索の下になされているが、本発明の方法の適用は細胞体および樹状突起などのニューロンの他の成分にもあてはまることが理解される。

【 0 0 2 0 】

ある実施形態例では、電極刺激は少なくとも1名の患者に対して実施され、該方法は、少なくとも1名の患者の各々についてそれぞれの軸索モデルを生成することと、電極刺激のそれぞれに対して、刺激を実施した患者の、各電極刺激によって活性化された軸索モデルの軸索のそれぞれの刺激モデルを生成することとをさらに含む。さらに、識別は、生成された刺激モデルに基づく。

20

【 0 0 2 1 】

ある実施形態例では、少なくとも1つの軸索モデルを、拡散テンソルトラクトグラフィーを用いて生成する。

ある実施形態例では、該方法は、少なくとも1名の患者の各々について、各患者の解剖学的領域のそれぞれの画像化データを得ることをさらに含み、各患者について生成される軸索モデルは患者のそれぞれの画像化データに基づいて生成される。ある実施形態例では、解剖学的領域は脳である。

【 0 0 2 2 】

ある実施形態例では、少なくとも1名の患者とは複数の患者である。

30

ある実施形態例では、電極刺激のそれぞれを、それぞれが1つ以上の電極を含む1つ以上の電極リード線を使用して実施する。

【 0 0 2 3 】

ある実施形態例では、閾値は75%である。

例えば、電極リード線を複数の患者の各々に埋め込むことができる。例えば、MRIまたはコンピュータ断層撮影法（CT）などの1つ以上の画像診断法の1つ以上の医用画像を、関連する解剖学的領域、例えば、リード線が埋め込まれた患者の各々の脳に関して生成することができる。プロセッサにより、拡散テンソルトラクトグラフィーを医用画像に適用して、各患者について関連する解剖学的領域の軸索モデルを生成することができる。各患者に、埋め込まれた電極リード線を介して1つ以上の刺激を適用することができる。

40

【 0 0 2 4 】

各刺激について、プロセッサにより、刺激によって活性化された組織のそれぞれのモデルが生成され得る。例えば、刺激について実際の電氣的パラメータを測定することができる。あるいは、各刺激について、（a）患者の各々の軸索モデル、（b）それぞれの刺激の刺激パラメータ、および（c）患者の解剖学的構造に対する電極リード線の位置に基づいて電場をモデル化することができる。活性化された組織のモデルは、生成された軸索モデルに電場モデルを適用することによって生成することができる。

【 0 0 2 5 】

患者を治療効果に基づいて群分けすることができる。例えば、臨床医、患者、および/またはセンサーにより、存在する場合、適用された刺激の治療効果に関わるシステム情報

50

がもたらされ得る。

【0026】

各患者群について、該システムにより、どの軸索が該群の患者の刺激の閾値数、例えば、75%で活性化されたかを見いだすために活性化された組織のモデルによって示されるように、それらのそれぞれの刺激によって活性化された軸索を比較することができる。プロセッサにより、そのような軸索の全てを、該群の患者に伴う治療効果を生じさせるための新しい標的刺激領域として選択することができる。

【0027】

単一の患者に対して、例えば、異なるパラメータ設定を用いて2つ以上の刺激を実施することができることに留意する。同じ患者の異なる刺激について異なる軸索活性化モデルを生成することができる。さらに、患者を、異なる刺激について異なる群に群分けすることができる。

10

【0028】

ある実施形態例では、刺激は、複数の刺激効果と関連する可能性があり、したがって、いくつかの群に群分けされ得る。

本発明の一例の実施形態によると、プロセッサにより実行可能な命令が記憶されている非一時的なハードウェアコンピュータ可読媒体には、プロセッサによる実行時に、標的刺激領域を生成するための方法をプロセッサに実行させ、該方法は、同じ臨床効果に関連付けられる複数の電極刺激について、どの軸索が複数の電極刺激のうちの所定の閾値数の電極刺激により活性化されたかを識別する工程と、識別された軸索を、臨床効果を生じさせる標的刺激領域として出力する工程とを含む。

20

【0029】

本発明の実施形態例によると、標的刺激領域を生成するためのシステムは、同じ臨床効果に関連する複数の電極刺激について、どの軸索が複数の電極刺激の所定の閾値数で活性化されたかを識別し、識別された軸索を、臨床効果を生じさせるための標的刺激領域として出力するように構成されたコンピュータプロセッサを含む。

【0030】

本発明の実施形態例によると、患者の解剖学的領域の治療刺激をもたらす、コンピュータにより実行される方法は、コンピュータプロセッサにより、記憶された標的刺激領域が選択されることと、選択された標的刺激領域に基づいて、推定の活性化の領域を生じさせるための刺激の設定を出力および/または適用することとを含み、選択された標的刺激領域は、識別された軸索の集団から形成される。

30

【0031】

ある実施形態例では、識別された軸索の集団は、所望の治療効果を伴う刺激の所定の閾値数で以前に活性化されたと識別された軸索である。

本発明の実施形態例によると、障害を治療するために、臨床転帰に関連する標的刺激領域を識別するための方法は、患者の脳の領域を示し、脳の領域内に案内される電極の電極位置の指標を含む画像化データを得ることと、画像化データについての拡散トラクトグラフィを用いて患者の軸索モデルを生成することと、電極を活性化して、モデル化された軸索に電気信号を送達することと、標的刺激領域を、電気信号の送達によって活性化されたと識別された、モデル化された軸索の少なくとも一部の組み合わせとして識別することを含む。

40

【0032】

該方法のある実施形態例では、障害は、神経障害または精神障害である。

該方法のある実施形態例では、臨床転帰は治療的である。別の実施形態では、臨床的な出力は非治療的である。

【0033】

該方法のある実施形態例では、治療的な臨床転帰は、障害に付随する1つ以上の症状の予防、治療、および回復のうちの少なくとも1つを含む。

該方法のある実施形態例では、画像化データは、磁気共鳴画像(MRI)およびコンピ

50

ュータ断層撮影法（ＣＴ）画像のうちの１つから得られる。

【００３４】

該方法のある実施形態例では、画像化データは、線條体、淡蒼球、および視床核の三次元表面モデルを含む。

該方法のある実施形態例では、電極は脳深部刺激（ＤＢＳ）デバイスの一部である。

【００３５】

該方法のある実施形態例では、拡散トラクトグラフィーは電極位置を含む対象の領域に対して実施する。

該方法のある実施形態例では、電気信号の送達による軸索の活性化を識別するために、モデル化された軸索に対する誘導活動電位のコンピュータシミュレーションを使用する。

10

【００３６】

ある実施形態例では、該方法は、識別された標的刺激領域に基づいて、電極を埋め込むための手術部位を選択することをさらに含む。

ある実施形態例では、該方法は、識別された標的刺激領域に基づいて、１つ以上の電極に適用する刺激パラメータを選択することをさらに含む。

【００３７】

該方法のある実施形態例では、標的刺激領域を、不均質かつ異方性の脳組織を示す電圧分布データをモデル化するための有限要素モデル、および軸索経路の軌跡をシミュレートするための少なくとも１つのマルチコンパートメント軸索モデルを使用することによって識別する。

20

【００３８】

標的刺激領域としては、これに限定されないが、前腹側内包および腹側線條体（ＶＣ／ＶＳ）ならびに腹側線條体の外内側の軸索経路または側坐核の背外側の軸索経路を挙げることができる。軸索経路としては、これらに限定されないが、前腹側内包を通過する経路および腹側線條体の外内側の進路または側坐核の背外側の進路が挙げられる。

【００３９】

該方法のある実施形態例では、標的刺激領域は、脳の前腹側内包および腹側線條体の内部に位置する。

該方法のある実施形態例では、標的刺激領域は、脳の腹側線條体の外内側または側坐核の背外側を通る少なくとも１つの軸索経路を含む。

30

【００４０】

したがって、本発明は、治療的改善に関連する、またはそれに関与する、特異的な、ＤＢＳにより活性化された軸索経路を識別する方法を含む。

特にＴＲＤ患者およびＯＣＤ患者における軸索経路の例としては、これらに限定されないが、９つの特異的な軸索経路が挙げられる。

【００４１】

詳細には、１つの経路は、埋め込まれたＤＢＳ電極の近くの対象の領域（ＲＯＩ）の背外後側領域から、背側線條体の腹内側の表面に沿って進み、次いで、ＲＯＩの境界に対して前外側の投射が続く。

【００４２】

第２の経路は、埋め込まれたＤＢＳ電極の近くのＲＯＩの背外後側領域から、背側線條体の腹内側の表面に沿って進み、次いで、ＲＯＩの境界に対して腹外後側の投射が続く。

40

第３の経路は、埋め込まれたＤＢＳ電極の近くのＲＯＩの背外後側領域から、背側線條体の腹内側の表面に沿って進み、次いで、ＲＯＩの境界に対して腹内前側の投射が続く。

【００４３】

第４の経路は、埋め込まれたＤＢＳ電極の近くのＲＯＩの背外後側領域から、背側線條体の腹内側の表面に沿って進み、次いで、ＲＯＩの境界に対して腹内後側の投射が続く。

第５の経路は、第２の経路の腹外後側区域と、後側坐核の腹内側部分に沿ったその進路において重複する。この経路は、尾状核の外側頭に沿って背側に通過し、中心の尾状核を越えて外前側方向に続く。

50

【 0 0 4 4 】

第 6 の経路は、尾状核の外側頭核に沿って前後方向に進み、後側坐核に沿って腹側に続き、次いで、内腹側に進み、最終的に前側方向に投射する。

第 7 の経路は、尾状核の外側頭核に沿って前後方向に進み、後側坐核に沿って腹側に続き、次いで、R O I 内で後側坐核に沿って内側に、腹側方向に続く。

【 0 0 4 5 】

第 6 の経路と第 7 の経路は、後側坐核に到達する前にそれらの背側の R O I 境界および前側の区域で重複する。

第 7 の経路は、より背側の軌跡をたどり、後側坐核に沿って内側に、腹側方向に続き、第 7 の経路と重複する。

10

【 0 0 4 6 】

第 8 の経路も同様により背側の軌跡をたどり、後側坐核に沿って内側に、腹側方向に続き、第 6 の経路と重複する。

第 9 の経路は、背側線条体の腹内側表面に沿って進み、尾状核の外側頭の中心側の周りを外側に旋回してから前側方向に続く。

【 0 0 4 7 】

したがって、本発明は、D B S 患者において観察される特異的な治療効果のために、C S T C 回路網内の標的軸索経路の選択的な活性化を利用する。

当該方法のある実施形態例では、標的刺激領域を、活性化された場合に非治療効果を生じるであろう軸索経路のいずれとも重複しないように選択する。

20

【 0 0 4 8 】

当該方法のある実施形態例では、画像化データは 2 名以上の患者から得る。

当該方法のある実施形態例では、2 名以上の患者から得られた画像化データを脳地図に對しマッピングする。

【 0 0 4 9 】

当該方法のある実施形態例では、脳地図は拡散テンソル脳地図である。

当該方法のある実施形態例では、拡散テンソル脳地図に対して拡散トラクトグラフィー技法を実施する。

【 0 0 5 0 】

したがって、本発明は、D B S によって活性化された特定の軸索経路を識別するため、およびそれらと、特定の臨床転帰との相関を決定するために、臨床データ、拡散テンソルトラクトグラフィー、および患者に特異的な神経刺激のコンピュータモデルの組み合わせを利用する。

30

【 0 0 5 1 】

それにより、本発明は、患者に特異的な D B S 電極位置、軸索の活性化のモデル予測、および臨床転帰の間の関係を識別することを提供して、それにより、臨床転帰を改善する。

【 0 0 5 2 】

本発明の複数の実施形態例では、D B S 療法は両側 V C / V S D B S 療法を伴う。

本発明のある実施形態例では、D B S 電極は、脳の軸索経路の近くに位置づけ、治療的改善のために活性化信号を軸索経路に適用する。

40

【 0 0 5 3 】

したがって、該方法を使用して、D B S デバイスの刺激の設定を改善することができる。

本発明の複数の実施形態例は、所定の標的刺激領域における D B S を用いて治療された治療抵抗性のうつ病 (T R D) 患者および強迫性障害 (O C D) 患者を評価する方法を提供する。

【 0 0 5 4 】

下記は、本発明の方法が、神経障害または精神障害に付随する 1 つ以上の症状を予防する、治療する、または回復させるために有効であることを実証している試験である。該試

50

験により、限局性の神経学的または精神医学的な治療の効果のより良い理解を得るために、医用画像、臨床転帰測定、および医用デバイス技術の組み合わせをどのように用いることができるかの例が提示されている。

【0055】

TRD患者7名およびOCD患者5名が両側前腹側内包/腹側線条体(VC/Vs)脳深部刺激(DBS)療法を受けた。「両側」という用語は、DBSを脳の両半球に適用することを意味する。患者全員が手術前および手術後の精神医学的評価を受け、TRD患者はハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton Depression Rating Scale)(HDRS)、モンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)(MADRS)、および機能性の包括的評価(Global Assessment of Functioning)(TRD GAF)を用いて評価した。OCD患者はエール・ブラウン強迫観念・強迫行為尺度(Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale)(YBOCS)および機能性の包括的評価(Global Assessment of Functioning)(OCD GAF)を用いて評価した。

10

【0056】

患者を評価した後、VC/Vsの軸索およびその付近が活性化された。TRD患者7名およびOCD患者5名の、DBSによって活性化された個々の軸索を検査し、治療的臨床転帰および非治療的臨床転帰と確率的に関連する多数の経路を識別した。結果により、腹側線条体の中央の部分(背側腹側方向)に対して外後側の特異的な経路および腹側線条体に対して背外側に進む経路が、治療的臨床転帰または非治療的のいずれかと確率的に関連することが示唆された。

20

【0057】

本発明の1つの重要な態様は、最良の治療的転帰は、軸索経路が、活性化された応答者群(各患者を、寛解、応答者、または非応答者のいずれかに分類した)のみに関連する場合に実現されるという認識である。これは、TRDおよびOCDは、重複する領域を含む別個の神経回路網と関連するので、重要である。

【0058】

さらに、臨床転帰は、非応答経路と重複している治療経路が活性化された場合に悪化した。したがって、治療的改善には、指示に特異的な利益に関連する独特かつ選択的な軸索経路の活性化が必要であり、最適な経路および最適ではない経路の活性化が同時に起こることにより、臨床的改善が悪化し、その進行が減速し、さらにはそれが妨げられる可能性がある。試験の具体的な詳細は下に記載されている。

30

【0059】

患者集団

4極の3391(以前は3387-IES)DBS電極(直径1.27mm、接点長さ3mm、および隣接する接点間の間隔4mm、メドトロニック社(Medtronic)[米国ミネソタ州ミネアポリス(Minneapolis)所在])を両側に埋め込んだTRD患者7名およびOCD患者5名において軸索の活性化を解析した。患者に埋め込みを行い、臨床的にモニターした。患者に係る臨床データがテーブル1に要約されている。

40

【0060】

【表 1】

テーブル1
患者の情報

患者	性別	症状	埋込時 (年齢)	最近のフォローアップ (埋込後の週数)
CC1	F	TRD	37	41
CC2	F	TRD	50	35
CC3	F	TRD	27	30
CC4	F	TRD	53	28
CC5	M	TRD	54	19
CC6	F	TRD	53	17
CC7	M	TRD	23	15
CC8	M	OCD	22	40
CC9	F	OCD	35	77
CC10	M	OCD	44	53
CC11	F	OCD	60	9
CC12	M	OCD	23	63

10

【0061】

患者に特異的なVC/VSDBSの解剖学的モデル

試験に含める各脳半球について、解剖学的成分および電気的成分を含む計算DBSモデルを創出した。

【0062】

20

図1は、患者CC5についての脳の左側のDBSの解剖学的モデルを示す。パートAは、患者の磁気共鳴画像法(MRI)の矢状断像に表示された種々の核(尾状核 - 淡青色、淡蒼球 - 濃い青色、側坐核 - 淡紅色、および視床 - 黄色)を示す3D表面を示す。患者のMRIの中で、前交連点および後交連点(目には見えない)に基づいて核表面を最初に位置づけた。

【0063】

パートBは、患者のMRI上の目に見える解剖学的構造の適合を改善するために変換し、回転させ、および拡大縮小(自由度9)させた核表面を示す。

パートCは、患者に特異的な定位的術中電極位置(レクセル(Leksell)定位枠を用いて定義した)を用いることによってモデルに組み入れられた仮想3391DBS電極を示す。

30

【0064】

パートDは、拡散テンソル脳地図内に定義された共通の解剖学的骨組み上にマッピングされた、仮想DBS電極24個(試験に含めた患者12名の脳半球24体に対応する)全てを示す斜位矢状断像であり、活性カソードが赤色で示され、活性アノードが青色で示され、非活性接点の色が濃い灰色で示されている。

【0065】

各解剖学的モデルは、患者に特異的な画像化データ、仮想DBS電極、ならびに線条体、淡蒼球、および視床核の三次元(3D)表面モデルを含んだ。仮想電極は、3391DBS電極を幾何的に表示することで創出した。3D核表面は、拡散テンソル(DT)脳地図の一部である高解像度MRIデータセットから抽出した。

40

【0066】

各解剖学的モデルは、以下の4工程により創出した：

第1に、基準マーカを、各術前コンピュータ断層撮影法(CT)データセットにおいて目に見えるレクセル(Leksell)(エレクトラ社(Electra)[スウェーデン、ストックホルム(Stockholm, Sweden)所在])定位頭部枠から識別し、定位空間において明確に定義された既存の基準モデルと共登録した。これにより、剛体座標系内で前交連(AC)および後交連(PC)を定義することができた。

【0067】

第2に、各患者の特異的な術前MRI画像およびCT画像を共登録した。共登録は全て

50

、相互情報アルゴリズムを使用して実施した（ビオラ、アイら（Viola, I. et al.）, “Importance-driven focus of attention”, IEEE Trans. Vis. Comput. Graph 12(5), 933-940(2006)（以下「ビオラら（Viola et al.）、2006」）。

【0068】

第3に、3D核表面を、Cicerone vl.2（ミオシノビッチ、エスら（Miocinovic, S. et al.）, “stereotactic neurophysiological recording and deep brain stimulation electrode placement software system”, Acta. Neurochir. Suppl. 97(Pt2), 561-567(2007)（以下「ミオシノビッチら（Miocinovic et al.）、2007」）を使用して各患者に特異的な術前MRIと共登録した。これは、脳地図を定位正中線でアラインメントし、それを、AC地図座標およびPC地図座標が明確に定義されたMRI座標と一致するようにその前後軸に沿って拡大縮小することによって実現した。地図表面のさらなるアラインメントおよび拡大縮小を行ってMRI上で目に見える核を適合させた。十分な共登録が実現するまで、3D空間（自由度9）の地図表面を、Ciceroneを用いて単純な4×4アフィン変換行列を使用して回転させ、拡大縮小し、変換した（ルハン、ジェイエルら（Lujan, J. L. et al.）, “Automated 3-dimensional brain atlas fitting to microelectrode recordings from deep brain stimulation surgeries”, Stereotact. Funct. Neurosurg. 87(4), 229-240(2009)）（以下「ルハンら（Lujan et al.）、2009」）。これらの脳核表面は、解剖学的な患者空間とDT脳地図を関連づける移行ツールとしての機能を果たし、これにより、2つの対応する座標系間の変換を行うことができた。

【0069】

最後に、図1のパートCに示されているように、仮想DBS電極を各解剖学的モデル内に術中定位座標を用いてシードした。各仮想電極の正確な設置を、術前CTスキャンおよび術後CTスキャンを共登録することによって検証した。仮想DBS電極のリードおよび接点が術後CT内の高強度の電極アーチファクトに適正に集中しなかった場合、3D空間内の仮想DBS電極を、適正にアラインメントされるまでCiceroneを用いて手動で変換した。この補正は5つの半球のみで必要であり、電極の先端における平均の置き換えは3.9mmであった。

【0070】

軸索経路を識別するためおよび軸索の活性化を解析するための解剖学的骨組み

DT脳地図の左側の共通の解剖学的骨組みを定義し、患者に特異的な定位空間から、各仮想DBS電極をマッピングした（図1、パートD）。このマッピングにより、患者にわたって軸索の軌跡を識別し、軸索の活性化を解析することができた。個々の電極マッピングは、DT地図空間由来の地図表面を各患者に特異的な解剖学的モデルに変換するために用いた4×4アフィン変換行列を数学的に挿入することによって得た。

【0071】

次に、流線型トラクトグラフィーアルゴリズム（ワカナ、エスら（Wakana, S. et al.）, “Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy”, Radiology 230(1), 77-87(2004)）（以下「ワカナら（Wakana et al.）、2004」）を使用することにより、白質軸索線維の3D軌跡を、これらの患者においてDBSによって直接活性化することができることを識別した。全ての治療刺激の部位（すなわち、24個の電極全ての活性接点）を包含する60×60×60mmの対象の領域（ROI）に対してトラクトグラフィーを実施した（下の図8、パートDを参照されたい）。この

工程ではDT脳地図ボクセル内のシード座標点に由来する228, 960の異なる軸索軌跡（各電極に対して9, 540種の軌跡）が推定された。シード点を、24の円柱状の領域、長さ52.5mm、半径9.5mm（各仮想電極に1つ）に分配した。20度の間隔で向き付けられ、仮想DBS電極を中心にした9つの平面によって各シード領域を形成した。各平面内で、シードを水平方向の解像度および垂直方向の解像度それぞれ1.9mmおよび0.5mmで分配した。これらのシードによって生じる軌跡は、ROI内の各ボクセルの主要な固有ベクトルの方向に沿って広がり、ボクセル間の方向性の情報は保存される。各シードからの線維追跡を高度に等方性の領域（分画の異方性 0.2）またはROIの境界に到達するまで継続した。全長が10.5mmを下回る、または電極シャフトを横切る短い軸索軌跡は解析前に棄却した。

10

【0072】

軸索モデル

有髄軸索のマルチコンパートメントモデルを創出して、トラクトグラフィー解析で識別された228, 960の軸索軌跡のそれぞれを示した（マクニール、ディーアールら（McNeal, D. R. et al.）, “Analysis of a model for excitation of myelinated nerve”, IEEE Trans. Biomed. Eng. 23(4), 329-337(1976)）（以下「マクニールら（McNeal et al.）、1976」）。これらのモデルに対する軸索パラメータを、以前公開された5.7μmの軸索の線維の直径の値に従って定義した（マッキンタイル、シーシーら（McIntyre, C. C. et al.）, “Modeling the excitability of mammalian nerve fibers: influence of afterpotentials on the recovery cycle”, J. Neurophysiol. 87(2), 995-1006(2002)）（以下「マッキンタイルら（McIntyre et al.）、2002」）。各軸索の軌跡を明確に定義するために必要な幾何学的形状を、Matlab 7.6（マスワークス社（Mathworks Inc.）[米国マサチューセッツ州ナティック（Natick）所在]）を使用して決定した。

20

【0073】

患者に特異的なVC/VSDBSの電気的モデル

図2は、DBSの電気的モデルを示す。パートAは、DT脳地図の中で定義された各患者に特異的なDBS電極の位置を示す。各テンソル（1つのボクセルに対応する）は、楕円体で表され、その主要な軸が水拡散率の好ましい方向を示す。分画の異方性は、楕円体の色で表される（赤色 - 異方性、青色 - 等方性）。挿入図は、患者に特異的な電極位置の周りに定義されたシード点から実施された流線型トラクトグラフィー（黒い線）の結果を示す。

30

【0074】

図2、パートBは、DBS電場の3D有限要素モデルにおいて用いる導電率テンソルを推定するために使用したDT脳地図を示す。挿入図は、前腹側内包内に適用した単極のカソードの刺激によって生成された電圧等高線（iso-contour）を示す。

40

【0075】

各患者に特異的な脳内の電圧分布を特徴付けた24種の電場有限要素モデル（FEM）を創出した（図2のBおよび図3のA）。各FEMを、脳組織の異方性、電極 - 組織インターフェースにおける静電容量、電極周囲の封入の薄層、および治療刺激の設定と組み合わせた（チャトゥルベディ、エーら（Chaturvedi, A. et al.）, “Patient-specific models of deep brain stimulation: Influence of field model complexity on neural activation predictions”, Brain Stimulat. (2010)）（以下「チャトゥルベディら（Chaturvedi et al.）、2010」）。

【0076】

50

テーブル 2 は、各患者に対して用いる刺激の設定を示す。

【 0 0 7 7 】

【 表 2 】

テーブル2

臨床刺激の設定。電極構成は、接点数(0~3)に続いてその種類を示す(カソードは負号、アノードは正号で示されている)。電極構成には、活性接点のみを示す。

患者	左側				
	周波数 {Hz}	パルス幅 {ms}	大きさ {V}	インピーダンス (オーム)	電極構成
CC1	100	150	7	644	0+1-
CC2	130	150	8	1005	0-1-3+
CC3	100	90	6.5	589	1-2-3+
CC4	130	210	4	1359	0+3-
CC5	130	90	5	448	1-C+
CC6	130	120	5.5	946	1-2-3+
CC7	100	210	5	598	1-2-3+
CC8	130	210	6	1452	1-C+
CC9	100	180	8	1134	0-3+
CC10	130	180	7	789	1-3+
CC11	30	210	7	1060	0-C+
CC12	100	120	6.5	714	1-C+

患者	右側				
	周波数 {Hz}	パルス幅 {ms}	大きさ {V}	インピーダンス (オーム)	電極構成
CC1	100	150	7	640	0+1-
CC2	130	150	7	751	0-1-3+
CC3	100	150	8	557	1-2-3+
CC4	130	210	5	1120	0-3+
CC5	130	90	5	292	1-3-C+
CC6	130	90	7	568	1-2-3+
CC7	100	60	6	555	1-2-3+
CC8	130	120	4	541	0-1-
CC9	100	180	8	1030	0-1-3+
CC10	130	180	6	626	0-1-3+
CC11	30	210	8	690	0-C+
CC12	100	120	7	792	1-C+

10

20

【 0 0 7 8 】

30

脳組織を、不均質かつ異方性の媒体として、DT脳地図を用いてモデル化した(Miocinovic, S. et al.), “Experimental and theoretical characterization of the voltage distribution generated by deep brain stimulation”, Exp. Neurol. 216 (1), 166 - 176 (2009) (以下「ミオシノビッチら(Miocinovic et al.), 2009」)。DBS電極を、6.6 μ Fの静電容量を有する純粋に容量性の要素としてモデル化して、大きな電極接点サイズを反映させた(バトソン、シーアールら(Butson, C. R. et al.), “Tissue and electrode capacitance reduce neural activation volumes during deep brain stimulation”, Clin. Neurophysiol. 116 (10), 2490 - 2500 (2005) (以下「バトソンら(Butson et al.), 2005」)。電荷伝達反応および電極 - 組織インターフェースにおける42%の電圧の降下を説明するために電極周囲の太さ0.5 mmの封入層を組み入れた(チャトゥルベディら(Chaturvedi et al.), 2010)。測定された臨床インピーダンスを一致させるために(292 ~ 1452)、オームの法則により各患者に特異的なモデルにおける封入層の導電率を調整した(0.03 ~ 0.26 S/m)。患者に特異的な刺激の設定を電場モデルに適用し、フーリエ(Fourier) FEM解法を用いて、ディリクレ・ニューマン(Dirichlet and Neumann)境界条件でポアソン(Poisson)の

40

50

方程式を解いた（ミオシノビッチら（Miocinovic et al.）、2009）。この解により、脳組織内の電場がもたらされた（図2、パートBの挿入図および図3、パートA）。

【0079】

軸索の活性化

図3は、患者CC5の脳の左側についての軸索の活性化の患者に特異的なモデルを示す。パートAは、等電位輪郭で表される患者に特異的な刺激の設定によって生成した電場を示す。

【0080】

パートBは、軸索モデルに挿入された、刺激により誘導された細胞外電位（ V_e ）を示す（赤色は最大の V_e の大きさに対応し、濃い青色は最低の V_e の大きさに対応する）。活動電位は、細胞外電位の第2の空間的な誘導が最も大きい場所である（赤色の線）ランビエ（Ranvier）絞輪の軸索において開始される。一度開始されたら、活動電位は軸索に沿って両方向に広がる（青色の線）。

10

【0081】

パートCは、 VC/VS における軸索のマルチコンパートメントケーブルモデルと結びつけた患者に特異的な刺激の設定により生成した細胞外電圧を示す。

パートDは、DBSによって直接活性化された軸索モデルを示す。各軸索コンパートメント上に患者に特異的な3D電場を挿入することにより、各軸索モデル全体を通して細胞外電圧を決定した。

20

【0082】

図4は、マルチコンパートメント軸索モデルを示す。流線型トラクトグラフィーによって定義された各軸索軌跡を用いて、活動電位の信号伝達をシミュレートすることができる生物物理学的モデルを創出した。このモデルにより、軸索微細構造の種々の小区分および髄鞘が明確に示された。哺乳動物のナトリウムチャンネルおよびカリウムチャンネルに特化したホジキン・ハスクレー（Hodgkin-Huxley）型方程式を使用して膜貫通電位をシミュレートした。

【0083】

NEURON 7.0を用いて、228,960の軸索モデルおよび24の患者に特異的なDBS電場の全てに対する細胞外刺激に応答した軸索の挙動をシミュレートした（ハインズ、エムエルら（Hines, M.L. et al.）, “The NEURON simulation environment”, Neural computation 9(6), 1179-1209 (1997)）（以下「ハインズら（Hines et al.）、1997」）。広がる活動電位の生成によって定義される軸索の活性化を特徴付けるために7百万超のコンピュータシミュレーションが必要であった。これらのコンピュータシミュレーションは、Rocks Clusters 5.3（カリフォルニア大学（University of California）[米国カリフォルニア州サンディエゴ（San Diego）所在]）で実行した15の個々の計算ノードおよび合計68のコアを用いたLinux（登録商標）に基づく高性能計算クラスタで実施した。

30

40

【0084】

臨床転帰と軸索経路の活性化の相関

マローンら（Malone et al.）（非特許文献4）およびグリーンバーグら（Greenberg et al.）（グリーンバーグ、ビーディーら（Greenberg, B.D. et al.）, “Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience”, Mol. Psychiatry 15(1), 64-79 (2010)）（以下「グリーンバーグら（Greenberg et al.）、2010」）の手法に従って、TRD患者およびOCD患者を、各

50

臨床転帰測定値 () について、寛解 (亜群 . 1)、非寛解だが臨床応答あり (亜群 . 2)、および不十分な応答または非応答者 (亜群 . 3) の 3 つの亜群に分類した。

【 0 0 8 5 】

T R D 患者に対する寛解を、H D R S 測定値および M A D R S 測定値の最終的なスコアが 1 0 以下であると定義した (それぞれ群 1 . 1 および群 2 . 1 ; 下のテーブル 3 参照)。O C D 患者に対しては、寛解を、8 以下の Y B O C S スコアを有すると定義した (群 5 . 1)。T R D の G A F 測定値および O C D の G A F 測定値については寛解基準が定義されなかった (それぞれ、群 3 . 1 および群 4 . 1)。H D R S 測定値 (群 1 . 2) および M A D R S 測定値 (群 2 . 2) についての非寛解臨床応答を、ベースラインから最低 5 0 % の改善と定義した。T R D の G A F 測定値および O C D の G A F 測定値についての臨床応答 (それぞれ群 3 . 2 および群 4 . 2) を、追跡調査スコアが少なくとも 7 1 であると定義した。対照的に、Y B O C S についての臨床応答は、少なくとも 3 5 % の改善と定義した (群 5 . 2)。治療応答について有意に達することができなかった患者を非応答者として分類した (H D R S、M A D R S、T R D G A F、O C D G A F、および Y B O C S について、それぞれ群 1 . 3、群 2 . 3、群 3 . 3、群 4 . 3 および群 5 . 3)。

10

【 0 0 8 6 】

患者全体にわたる軸索の活性化の共通性を調査して、治療的臨床転帰および非治療的臨床転帰に関連する軸索経路を識別した。患者に特異的な活性化軸索を各臨床群について組み合わせ、各群内の全ての軸索を解析して、患者に共通する活性化を識別した。各軸索を刺激することによって各群に関連する臨床転帰 (例えば、H D R S 寛解) が生じる確率は、その群内の D B S によって軸索が活性化された患者の数に比例した。郡内の患者の 7 5 % 以上において活性化された軸索を、対応する臨床転帰に関連するとみなした。非応答者群において識別された共通の活性化軸索と重複している共通の治療的に活性化軸索はこの解析から排除した。同様の軌跡を有する活性化軸索を群分けする自動アルゴリズムを使用して個々の軸索経路を識別した。

20

【 0 0 8 7 】

個々の経路の識別

共通の活性化された軸索の群内の別個の線維経路を、同様の軌跡を有する個々の軸索を群分けする自動アルゴリズムを使用することによって識別した。図 5 に示されている通り、無作為に選択された軸索線維の境界 (A)、長さ 4 分の 1 のところ (B)、および中央 (C) の中心に置かれた 5 つの球体を横切る軌跡をもつ軸索を同じ経路の一部として群分けした。図 5 では、それぞれの線の種類および色が別個の経路を示す。経路 1 と経路 2 は同様の軌跡を共有するが、1 つの異なる境界を有する (経路 2 は最初の 3 つの球体を横切るが最後の 2 つの球体は横切らない)。逆に、経路 1 と経路 3 は同じ境界を共有するが、それらの中間の軌跡が異なる (すなわち、経路 3 はその 4 分の 1 の長さのところ、および中央で球体を横切らない)。経路 4 は完全に異なる軌跡を有する (すなわち、経路 1 についてのいずれの球体も横切らない)。

30

【 0 0 8 8 】

アルゴリズムは以下の通り動作した

第 1 に、臨床評価群 (例えば、H D R S 寛解、または群 1 . 1) 内の全ての活性化軸索が、解析のために軌跡の一覧に加えられた。

40

【 0 0 8 9 】

第 2 に、一覧から単一の軸索軌跡が無作為に選択され、半径 1 0 m m の球体が両方の境界 (図 5、A) およびその軌跡の 4 分の 1 の長さの区画 (図 5、B) の中心に置かれた。それよりも小さな、半径 5 m m の第 5 の球体が軸索線維の中間の長さのところの中心に置かれた (図 5、C)。

【 0 0 9 0 】

第 3 に、一覧内の残りの軸索の軌跡が検査され、最初の線維の中心に置かれた 5 つの球体全てを横切る軌跡が群分けされた。群分けされた軸索は個々の経路とみなされ、一覧から取り除かれた。

50

【 0 0 9 1 】

最後に、一覧から異なる軸索が無作為に選択され、全ての軸索にそれぞれの経路が割り当てられるまで工程が繰り返された。

球体の数を増やすこと、またはそれらの半径を縮小することにより、軸索の軌跡の群分けに対する許容度が低下した。この試験において使用した球体の数およびサイズは、別個の軸索経路の識別と経路重複性との平衡を実現するための試行錯誤の工程の後に選択された。普通でない軌跡を有し、解剖学的な正確度の確率が低い経路を排除するために、8以下の活性な軸索を含有する軸索群を棄却した。

【 0 0 9 2 】

統計解析

臨床転帰の統計解析を、Origin 7.5 (オリジンラボ社 (Origin Lab Co.) [米国マサチューセッツ州ノーサンプトン (Northampton) 所在]) において1元配置の分散解析 (ANOVA) を用いて実施した。有意水準を $P < 0.05$ に設定した。

【 0 0 9 3 】

結果

ベースラインのスコアおよび慢性DBSの臨床転帰スコアがテーブル3に要約されている。

【 0 0 9 4 】

【表 3】

テーブル3

臨床転帰。ベースラインスコアは埋込の前日に測定した。
 患者のグループはX、Yの形式で記載されており、Xは対応する転帰測定
 (1=HDRS、2=MADRS、3=TRD GAF、4=OCD GAF、5=YBOCS)を示し、
 Yは臨床応答の種類(1=寛解、2=非寛解だが臨床応答あり、
 3=不十分な応答または非応答)を示す。

患者	HDRS				MADRS			
	ベースライン スコア	最近の フォロー アップでの スコア	スコアの 変化 (%)	グループ	ベースライン スコア	最近の フォロー アップでの スコア	スコアの 変化 (%)	グループ
CC1	34	9	73.5	1.1	37	3	91.9	1.1
CC2	27	27	0	1.3	28	18	35.7	2.3
CC3	37	34	8.1	1.3	32	25	21.9	2.3
CC4	32	1	96.9	1.1	25	0	100	2.1
CC5	35	1	97.1	1.1	30	0	100	2.1
CC6	26	2	92.3	1.1	26	0	100	2.1
CC7	33	0	100	1.1	35	0	100	2.1
CC8	^	^	^	^	^	^	^	^
CC9	^	^	^	^	^	^	^	^
CC10	^	^	^	^	^	^	^	^
CC11	^	^	^	^	^	^	^	^
CC12	^	^	^	^	^	^	^	^

患者	GAF				YBOCS			
	ベースライン スコア	最近の フォロー アップでの スコア	スコアの 変化 (%)	グループ	ベースライン スコア	最近の フォロー アップでの スコア	スコアの 変化 (%)	グループ
CC1	45	60	25	3.3	^	^	^	^
CC2	45	55	18.2	3.3	^	^	^	^
CC3	50	51	2	3.3	^	^	^	^
CC4	45	95	52.6	3.2	^	^	^	^
CC5	45	71	36.6	3.2	^	^	^	^
CC6	45	95	52.6	3.2	^	^	^	^
CC7	41	95	56.8	3.2	^	^	^	^
CC8	40	65	38.5	4.3	35	21	40	5.2
CC9	30	60	50	4.3	36	21	41.7	5.2
CC10	30	65	53.8	4.3	36	21	41.7	5.2
CC11	30	45	33.3	4.3	77	28	63.6	5.2
CC12	35	75	53.3	4.2	33	11	66.7	5.2

【0095】

平均のHDRS、MADRS、およびTRD GAFのベースラインからの改善は、それぞれ66.8±43.7パーセント、78.5±34.3パーセントおよび34.8±20.7パーセントであった。HDRSスコア、MADRSスコア、およびTRD GAFスコアの1元配置ANOVAにより、持続的かつ有意な改善が示された(それぞれp=0.002、p=0.0001、およびp=0.002)。同様に、平均のYBOCSおよびOCD GAFの改善は、それぞれ50.7±13.2パーセントおよび45.8±9.3パーセントであった。同様に、ANOVAにより、YBOCSスコアおよびOCD GAFスコアにおいてベースラインからの有意な改善が示された(それぞれp=0.03、およびp=0.0005)。全体として、患者12名全員の平均GAF転帰スコアは40.1±7.1から69.3±17.5までに増加した。個々のHDRSスコアに従って、5名のTRD患者(CC1、CC4~CC7)を、寛解に分類し、2名の患者(CC2およびCC3)を、非応答者に分類した。患者CC2のHDRSスコアは、患者の左側

の埋め込み型パルス発生器 (I P G) の未検出のバッテリー切れ後にベースラインに戻った。患者 C C 3 は最初の改善を示し、それは経時的に維持されなかった。間の臨床応答者のカテゴリに入った T R D 患者はいなかった。追跡調査 M A D R S スコアおよびパーセント改善により、H D R S に対して同一の患者の分類がもたらされた。O C D 患者 5 名全員 (C C 8 ~ C C 1 2) が Y B O C S 臨床応答者群に分類された。患者 C 1 1 は最後の追跡調査時に大きな改善を示したが (6 3 . 6 %)、高レベルの欠陥が維持された (Y B O C S スコア 2 8)。T R D 患者 4 名 (C C 4 ~ C C 7) および O C D 患者 1 名 (C C 1 2) は最終的な臨床 G A F スコア 7 1 以上を示し、それにより、彼らをこの測定についての臨床応答者とした。患者 C C 4 ~ C C 7 では、H D R S 測定値および M A D R S 測定値の両方が大きく改善され (> 9 2 %)、一方、患者 C C 1 2 では Y B O C S が大きく改善された (> 6 6 %)。

10

【 0 0 9 6 】

上記の通り、各対象について、患者に特異的な D B S 計算モデルを創出した。拡散テンソルトラクトグラフィーにより、D B S シミュレーション環境で 2 2 8 , 9 6 0 の軸索の集団が生成された。これらの軸索に、患者に特異的な D B S 電極位置および刺激の設定を適用することにより、刺激に誘導された活動電位の生成を予測することができた。患者に対して活性であった全ての軸索を各臨床転帰分類に群分けした。特異的な軸索を活性化することにより各臨床転帰 (現行の臨床群に関連する) が惹起される確率は、群内の前記軸索が活性であった患者の数に比例した。この患者の分類 (すなわち、群分け) により、患者に共通する特異的な臨床的改善に関連する経路を識別することができた。

20

【 0 0 9 7 】

図 6 は、臨床転帰に従った患者の分類および群分けを示す。患者を、最後の利用可能な追跡調査来診時の臨床転帰スコアおよびパーセント改善に従って群分けした (例示目的で、T R D 患者についての H D R S 転帰のみが示されている)。2 桁を用いて群に番号を付した：第 1 の桁は、評価測定を示し (例えば、H D R S = 1、Y B O C S = 5 など)、第 2 の桁は、臨床転帰の種類を示す (例えば、寛解 = 1、非寛解だが臨床応答あり = 2、非応答 = 3)。各患者についての活性化された軸索が「X」で示されている。この例のデータでは、軸索 1、4、6、および 2 2 8 , 9 6 0 (濃い四角) は寛解群の少なくとも 7 5 % にわたって共通して活性であり、軸索 3 および 5 (破線の四角) は、非応答群の 7 5 % にわたって共通して活性であり、また、軸索 2 (点線の四角) は、応答者と非応答者の両方で同時に活性化されたので解析から除いた。

30

【 0 0 9 8 】

非応答者においても活性であった寛解群または応答者群内の活性化軸索は排除した。図 7 は、治療的な軸索の活性化および非治療的な軸索の活性化を示す。これにより、治療的転帰 (図 7、パート A およびパート B) または非治療的転帰 (図 7、パート C) のいずれかに独占的に関連する経路を識別することができた。図 7、パート A は、T R D 応答者の少なくとも 7 5 % に共通する活性化された軸索を示す。図 7、パート B は、O C D 応答者の少なくとも 7 5 % に共通する活性化された軸索を示す。図 7、パート C は、臨床応答が実現されなかった T R D 患者および O C D 患者の少なくとも 7 5 % に共通する活性化された軸索を示す (Y B O C S に関して非応答者に分類された O C D 患者はいなかったが、G A F 転帰スコアによると 4 名の O C D 患者が非応答者に分類された)。

40

【 0 0 9 9 】

図 8、パート A は、T R D 応答者の 7 5 % に共通する活性化経路を示す。図 8、パート B は、O C D 応答者に共通する活性化経路を示す。図 8、パート C は、非応答者に共通する活性化経路を示す (Y B O C S に関して非応答者に分類された O C D 患者はいなかったが、G A F 転帰スコアによると 4 名の O C D 患者が非応答者に分類された)。図 8、パート D には、流線型トラクトグラフィーにより識別された経路を解析するために用いる R O I が示されている。数字は、上記のアルゴリズムを使用して識別された別個の経路を示し、一方、文字の組み合わせは、R O I に対する各経路の境界の概略位置を示す (D = 背側、V = 腹側、A = 前側、P = 後側、M = 内側、および L = 外側)。

50

【 0 1 0 0 】

臨床応答者の 75 % 以上に共通する 9 つの別個の活性な経路が識別された (P 1 ~ 9 、数字は図 8 の経路の標示に対応する) 。これらの経路は、前腹側内包 (V A I C) を通過し、腹側線条体の外内側、または側坐核の背外側に進む。この局所的な重複にもかかわらず、それらの特異的な軌跡は異なった。この試験において用いた方法体系ではこれらの軸索の起点、終点、または伝達の方

【 0 1 0 1 】

最初の 5 つの別個の活性な経路 (P 1 ~ 5) は H D R S 寛解群の T R D 患者の 75 % 以上に共通した (図 8 、パート A) 。これらの経路のうち 3 つ (P 2 ~ 4) は、同様に、T R D G A F 臨床応答群の患者でも共通して活性化された。経路 1 ~ 4 は、R O I の背後側領域から、背側線条体の腹内側の表面に沿って進んだ。これらは、続いて、R O I の境界の前外側 (P 1) 、腹外後側 (P 2) 、腹内前側 (P 3) 、および腹内後側 (P 4) に投射した。第 5 の経路 (P 5) は、後側坐核の腹内側部分に沿ったその進路において経路 2 の腹外後側の区域と重複した。この経路は、尾状核の外側頭に沿って背側に通過し、中心の尾状核を越えて外前側方向に続く。次の 4 つの別個の活性な経路 (P 6 ~ 9) は、O C D 応答者の 75 % 以上に共通した (図 8 、パート B) 。経路 6 ~ 8 は、Y B O C S 臨床応答者群に共通した。これらの経路は、尾状核の外側頭に沿って前後方向に進み、後側坐核に沿って腹側に続いた。経路 6 と 7 は、後側坐核に到達する前に、それらの背側の R O I 境界および前側の区域で重複した。経路 6 は、後側坐核を通り過ぎた後、内腹側に進み、最終的に前側方向に投射した。しかし、経路 7 は、R O I 内を腹側方向に後側坐核に沿って内側に続いた。経路 8 は、より背側の軌跡をたどり、後側坐核の腹側方向に内側に続き、経路 7 と重複した。同様に、O C D G A F 応答者に共通する活性化を解析することにより、2 つの活性な経路が識別された。第 1 の経路は、上記の通り経路 6 と重複した。第 2 の経路 (P 9) は、背側線条体の腹内側の表面に沿って進み、尾状核の外側頭の中心側の周りを外側に旋回してから前側方向に続いた。1 つの活性な経路 (P 10) のみが、H D R S 、T R D G A F 、および O C D G A F による臨床的有意性が実現されなかった患者の 75 % に共通した (図 8 の C) 。この経路は、背側線条体の腹内側の表面と重複し、両方の患者集団における治療経路と同様の軌跡を有した (P 1 および P 9) 。

【 0 1 0 2 】

本発明の実施形態例は、本明細書に記載の任意の方法を単独でまたは組み合わせて実施するために、例えば、任意の従来のメモリデバイスを含めたハードウェアコンピュータ可読媒体上に提供されるコードを実行するために任意の従来の処理回路およびデバイスまたはその組み合わせを使用して実行することができる 1 つ以上のプロセッサ、例えば、パーソナルコンピュータ (P C) の中央処理装置 (C P U) または他のワークステーションプロセッサを対象とする。1 つ以上のプロセッサは、サーバまたは使用者端末またはその組み合わせに具体化することができる。使用者端末は、例えば、デスクトップ、ラップトップ、手持ち型デバイス、携帯情報端末 (P D A) 、テレビセットトップインターネット家電、携帯電話、スマートフォンなど、またはその 1 つ以上の組み合わせとして具体化することができる。メモリデバイスは、任意の従来の恒久的なメモリ回路および / または一過性のメモリ回路またはその組み合わせ、ランダムアクセスメモリー (R A M) 、読み取り専用メモリ (R O M) 、コンパクトディスク (C D) 、デジタル多用途ディスク (D V D) 、および磁気テープを含む非消耗性の一覧を含んでよい。そのようなデバイスを、標的的刺激領域を生成させるため、メモリから以前に記憶された標的的刺激領域を得るため、ならびに / または埋め込まれた電極リード線に刺激パラメータを選択および / もしくは適用するために使用することができる。

【 0 1 0 3 】

本発明の実施形態例は、例えば、上記の通り、本明細書に記載の方法のうちの 1 つまた

は複数を実施するための、プロセッサが実行可能な命令が記憶された１つ以上のハードウェアコンピュータ可読媒体を対象とする。

【０１０４】

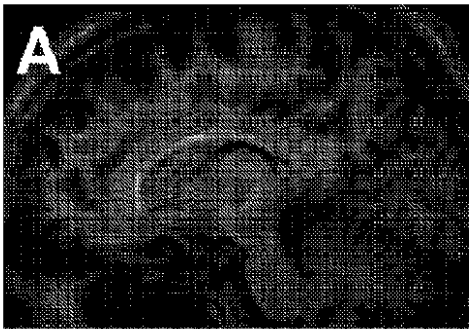
本発明の実施形態例は、例えば、本明細書に記載の方法のうちの１つまたは複数を実施するための、プロセッサが実行可能な命令を伝達するハードウェアコンポーネントまたは機械の方法を対象とする。

【０１０５】

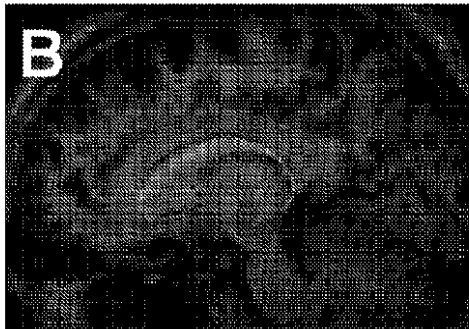
上記の説明は例示的であり、限定的ではないものとする。当業者には、前述の説明から、本発明は、種々の形態で実行することができること、および種々の実施形態は単独で、または組み合わせて実行することができることが理解され得る。したがって、本発明の実施形態はその特定の実施例とともに記載されているが、図面、明細書、および以下の特許請求の範囲を試験すれば当業者には他の改変が明らかになるので、実施形態および／または本発明の方法の真の範囲はそうのように限定されるべきではない。

10

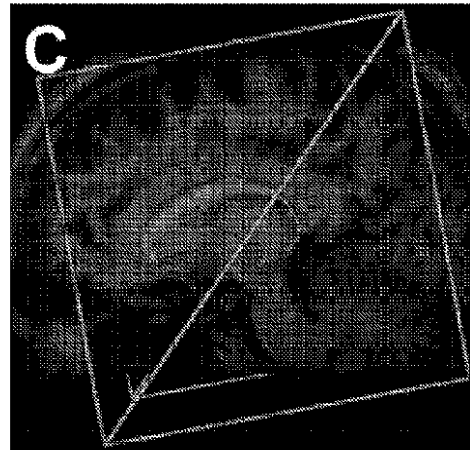
【図１Ａ】



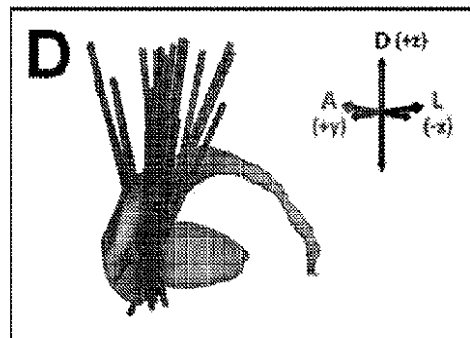
【図１Ｂ】



【図１Ｃ】



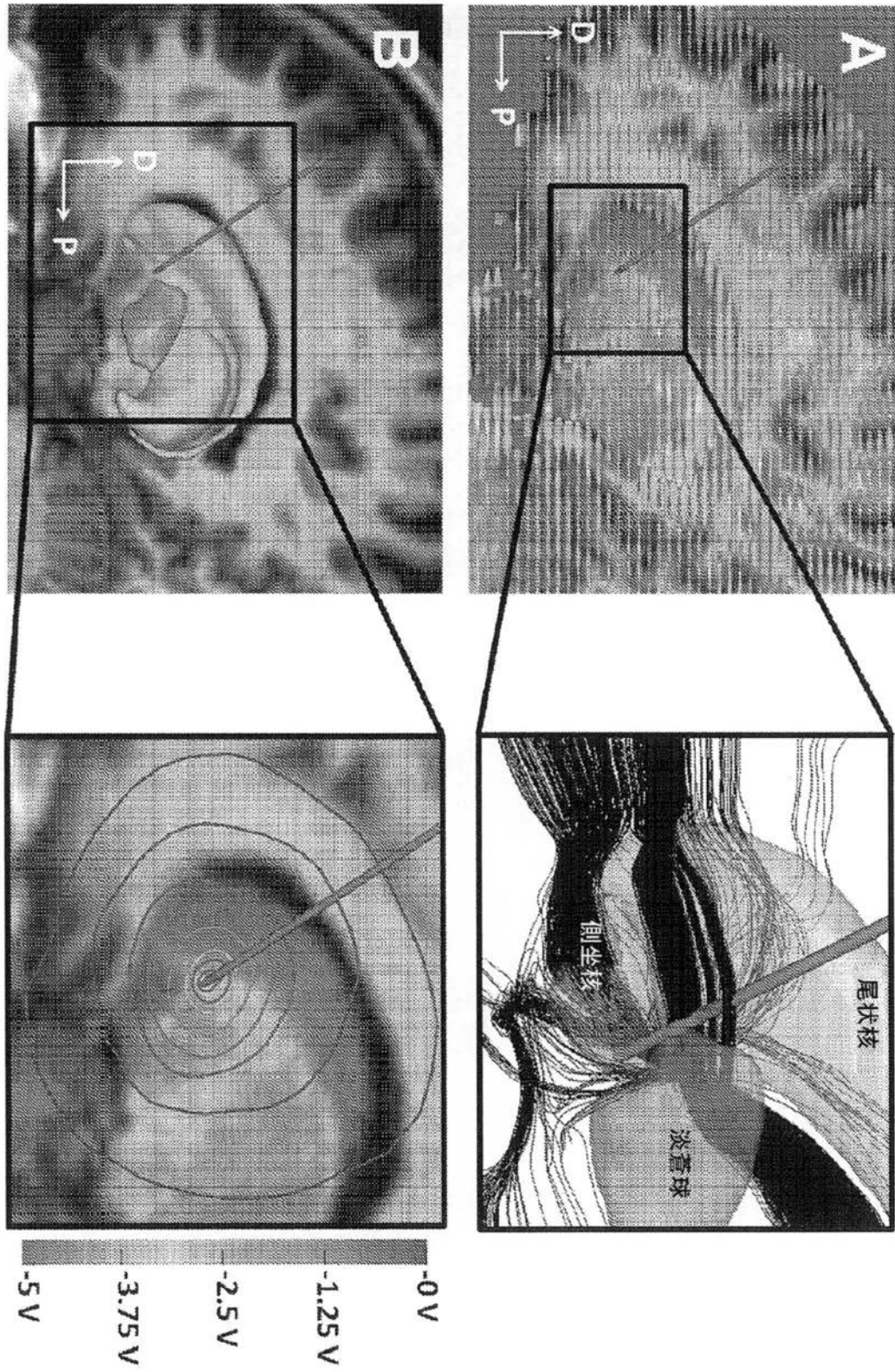
【図１Ｄ】



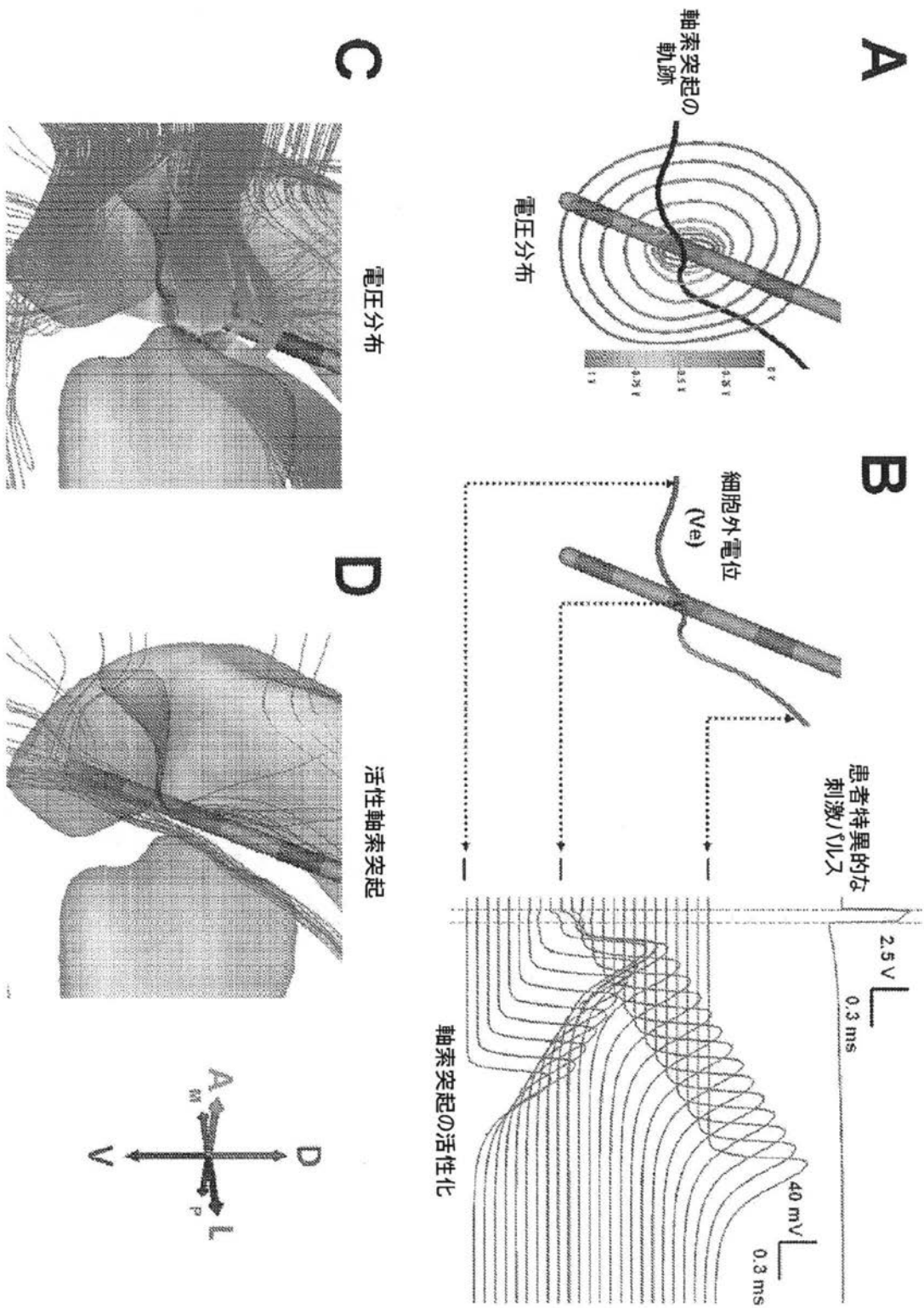
【図 6】

障害	結果の尺度	グループ	患者	スコア	良化 [%]	活性は細胞突起繊維の数																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
						1	2	3	4	5	6	7	...	228960																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
TRD	HDRS	寛解 (1.1)	CC1	9	73	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

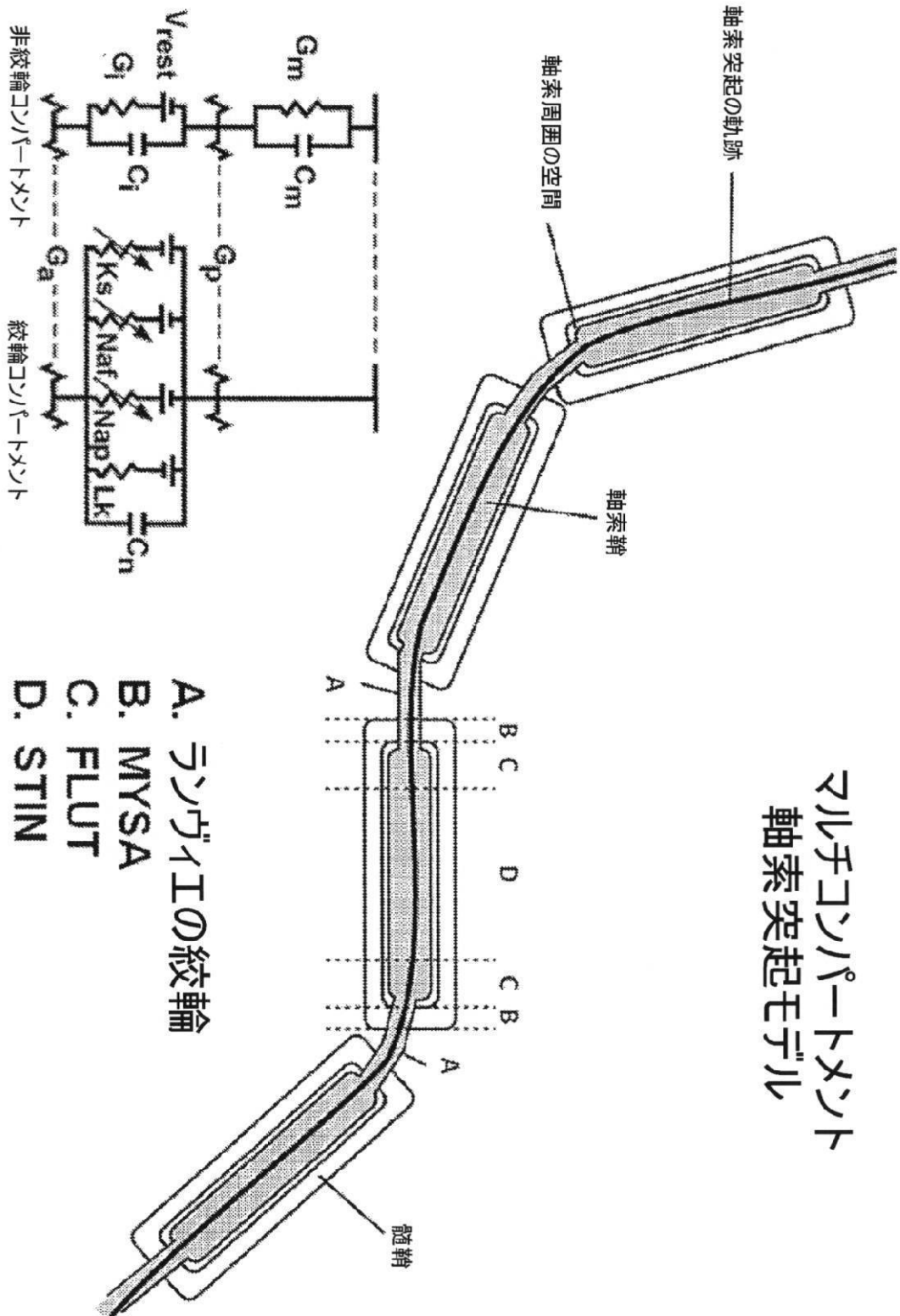
【 図 2 】



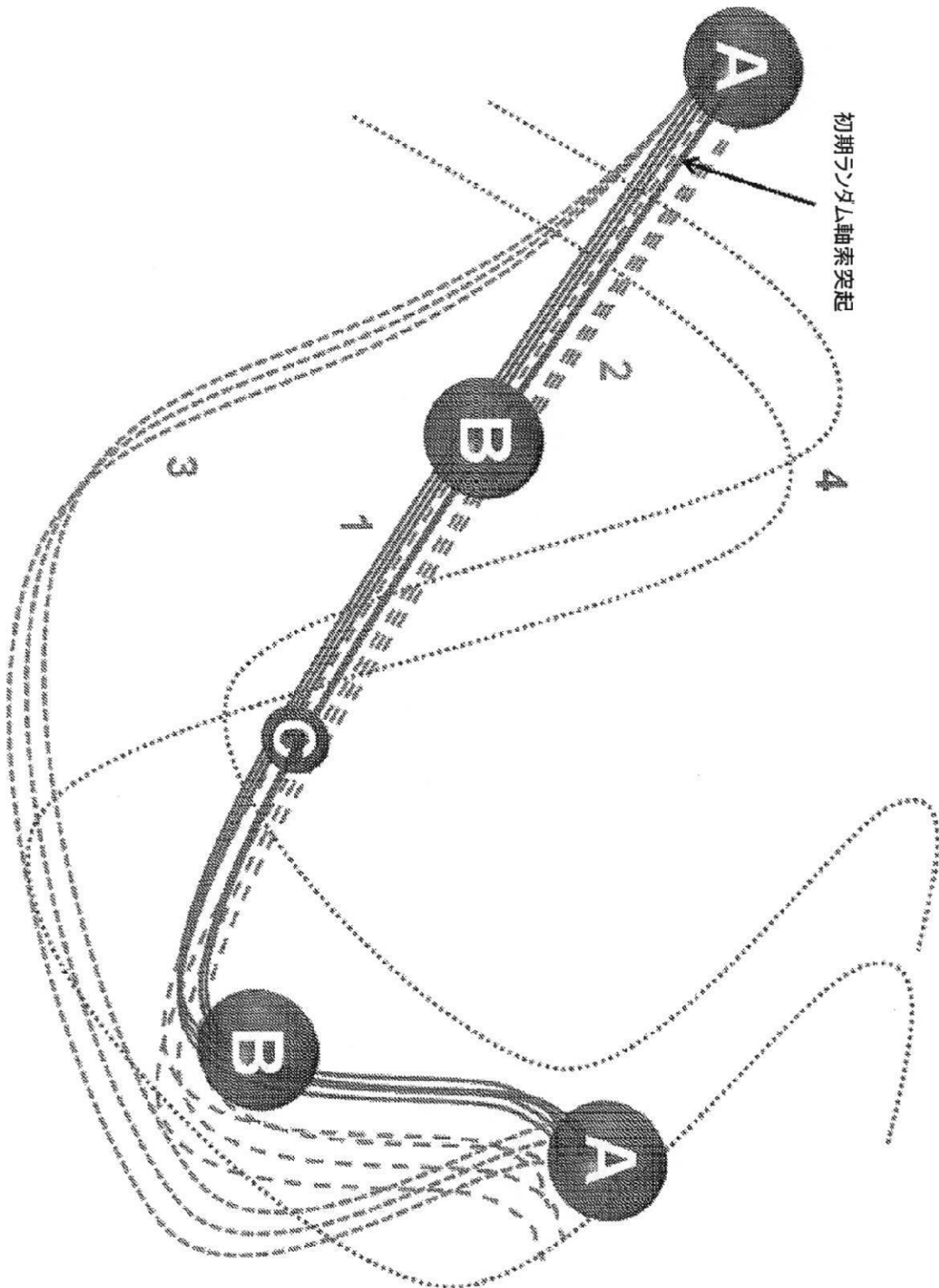
【 図 3 】



【図 4】

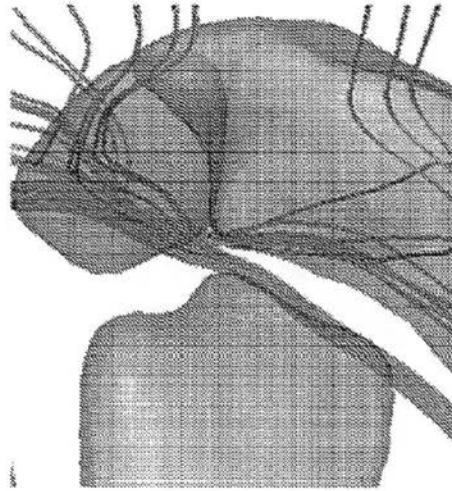


【図 5】



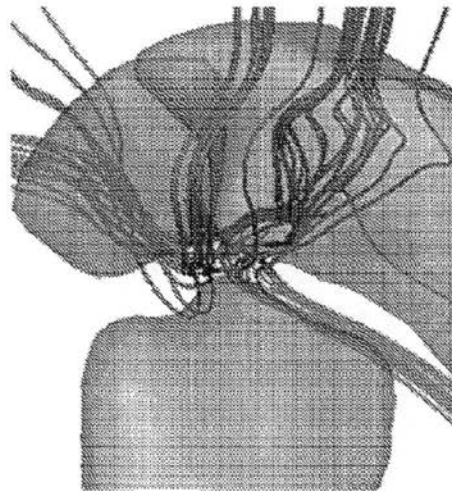
A

TRD反応者



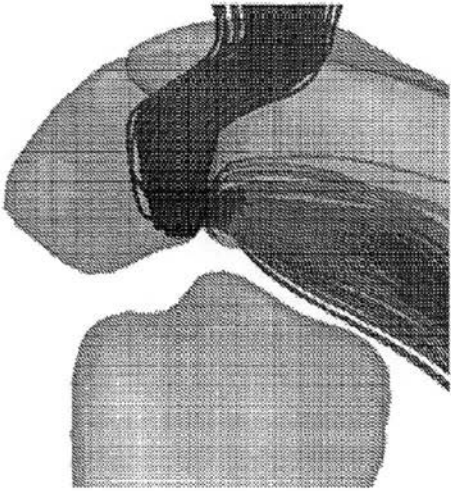
B

OCD反応者

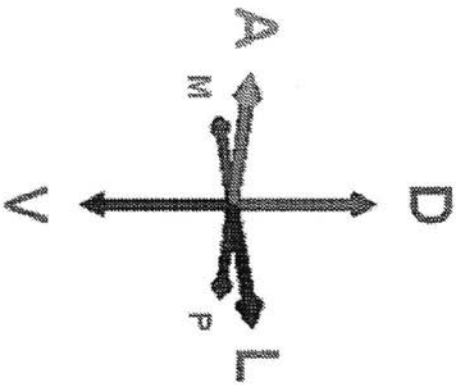


C

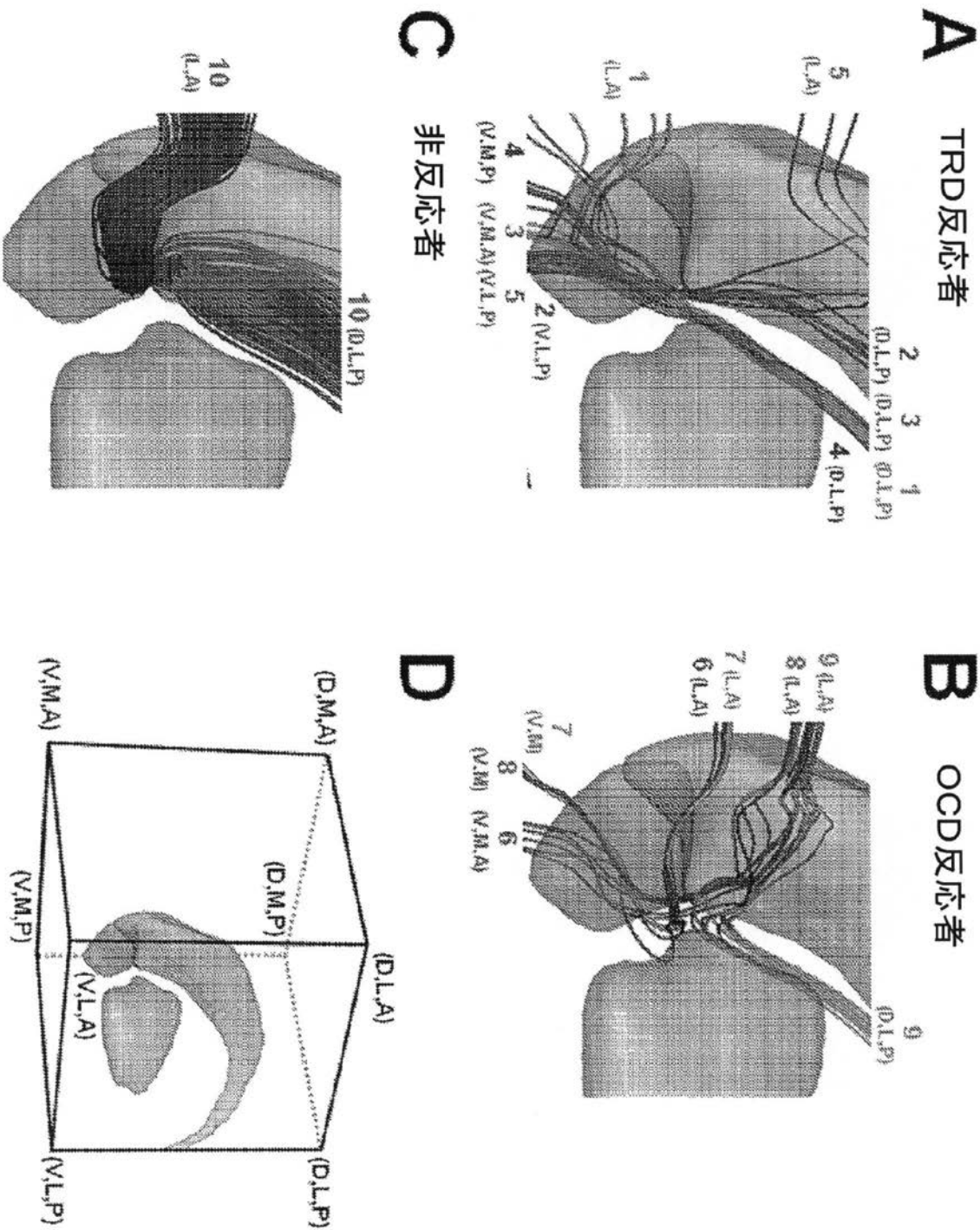
非反応者



D



【図 8】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/056898

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61N1/36

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/083104 A1 (BUTSON CHRISTOPHER R [US] ET AL) 12 April 2007 (2007-04-12) abstract -----	12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2011

Date of mailing of the international search report

27/12/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Pfeiffer, Uwe

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US2011/056898

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-11, 13-35
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Information on patent family members

PCT/US2011/056898

Patent document
cited in search report

Publication date

Patent family member(s)

Publication date

US 2007083104	A1	12-04-2007	NONE
---------------	----	------------	------

フロントページの続き

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

(72)発明者 マッキンタイア、キャメロン シー .

アメリカ合衆国 4 4 1 1 5 オハイオ州 クリーブランド イー . フォース ストリート 2 0
7 7 ナンバー 8 イー

(72)発明者 ルハン、ジェイ . ルイス

アメリカ合衆国 4 4 1 2 4 オハイオ州 メイフィールド ハイツ テンプル アベニュー 1
6 7 3

(72)発明者 チャタルベディ、アーシュトーシュ

アメリカ合衆国 4 3 0 6 5 オハイオ州 パウエル ギブソン ドライブ 9 6 1 6

Fターム(参考) 4C053 JJ21