



(10) 授权公告号 CN 110114115 B

(45) 授权公告日 2023. 06. 06

(21) 申请号 201780080419.4

(22) 申请日 2017.10.25

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110114115 A

(43) 申请公布日 2019.08.09

(30) 优先权数据

62/412,598 2016.10.25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.06.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2017/051163 2017.10.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/078619 EN 2018.05.03

(73) 专利权人 脑路有限公司

地址 以色列耶路撒冷市

专利权人 艾欧敏达有限公司

B.G.内盖夫科技应用有限公司

(72) 发明人 尤里·阿拉亚甘 亚伯拉罕·灿根

戈比·S·贝尔 耶弗他·勒特

罗南·塞加尔 埃米尔·盖娃

齐夫·帕拉门 波阿斯·萨德

莉薇·莎尼赫尔什科维奇

德罗尔·哈尔

(74) 专利代理机构 上海翼胜专利商标事务所

(普通合伙) 31218

专利代理师 翟羽

(51) Int.Cl.

A61N 2/04 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/16 (2006.01)

A61B 5/377 (2021.01)

A61B 5/369 (2021.01)

A61B 5/30 (2021.01)

G16H 50/30 (2018.01)

A61B 5/291 (2021.01)

A61B 5/383 (2021.01)

(56) 对比文件

US 2014163328 A1, 2014.06.12

US 2012203130 A1, 2012.08.09 (续)

审查员 陈慧君

权利要求书3页 说明书23页 附图20页

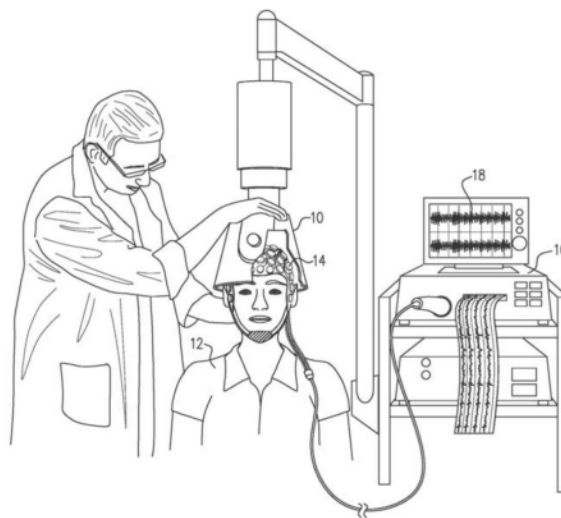
(54) 发明名称

用于预测治疗结果的设备及方法

(57) 摘要

本发明公开一种装置及方法,用于与多个电生理信号检测电极(14)以及一经颅磁刺激装置(10)一起使用。一计算机处理器(16)驱动所述经颅磁刺激装置以将一个或多个经颅磁刺激的脉冲施加至一受试者。在将一个或多个所述经颅磁刺激的脉冲中的一个施加至所述受试者的一给定的时间区段内,所述计算机处理器使用多个所述电生理信号检测电极(14)检测所述受试者的一电生理信号。至少部分地响应于所述电生理信号,所述计算机处理器预测使用一给定的疗法治疗所述受试者的一神经精神病症的一结果,并且响应所述经预测的结果在一输出装置(18)上产

生一输出。其它应用也被描述。



[转续页]

[接上页]

(56)对比文件

US 2005043774 A1,2005.02.24

US 2005043774 A1,2005.02.24

CN 102906752 A,2013.01.30

1. 一种用于与多个电生理信号检测电极以及一经颅磁刺激装置一起使用的设备,其特征在于,所述设备包含:

一输出装置;以及

一计算机处理器,配置为:

通过驱动所述经颅磁刺激装置将多个串经颅磁刺激施加至一受试者,而驱动所述经颅磁刺激装置,以将一个或多个经颅磁刺激的脉冲施加至所述受试者;

在将一个或多个所述经颅磁刺激的脉冲中的一个施加至所述受试者的一给定的时间区段内,使用多个所述电生理信号检测电极检测所述受试者的一电生理信号,其中所述给定的时间区段发生在经颅磁刺激的一给定的串连续脉冲之间;

至少部分地响应于在所述给定的时间区段内检测到的所述电生理信号,预测使用一给定的疗法治疗所述受试者的一神经精神病症的一结果;以及

响应经预测的所述结果在所述输出装置上产生一输出。

2. 如权利要求1所述的设备,其特征在于:所述计算机处理器配置为预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果的配置方式是:预测使用经颅磁刺激治疗所述受试者的抑郁症的一结果。

3. 如权利要求1所述的设备,其特征在于:所述计算机处理器配置为预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果的配置方式是:预测使用经颅磁刺激治疗所述受试者的注意缺陷多动障碍(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)的一结果。

4. 如权利要求1所述的设备,其特征在于:所述计算机处理器配置为检测所述受试者的所述电生理信号的配置方式是:在将一个或多个所述经颅磁刺激的脉冲中的一个施加至所述受试者的所述给定的时间区段内,检测所述受试者的一脑电图信号。

5. 如权利要求1所述的设备,其特征在于:所述计算机处理器配置为预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果的配置方式是:预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的一响应时间。

6. 如权利要求1所述的设备,其特征在于:所述计算机处理器配置为预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果的配置方式是:预测所述受试者的所述神经精神病症响应于使用所述给定的疗法进行治疗的一改善速率。

7. 如权利要求1所述的设备,其特征在于:所述计算机处理器还配置为当所述受试者执行一任务时,检测所述受试者的一脑电图信号,以及所述计算机处理器配置为基于所述受试者的所述电生理信号以及当所述受试者执行所述任务时所检测到的所述受试者的所述脑电图信号的一成分,来预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果。

8. 如权利要求1至7任一项所述的设备,其特征在于:所述计算机处理器还配置为基于所述电生理信号来构建一脑网络活动模式,并且所述计算机处理器配置为基于所述脑网络活动模式来预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果。

9. 如权利要求8所述的设备,其特征在于:所述计算机处理器还配置为通过将所述脑网络活动模式与基于自一群受试者获取的数个电生理信号的一群体脑网络活动模式进行比较,以计算一脑网络活动模式相似性得分,并且所述计算机处理器配置为基于所述脑网络

活动模式相似性得分来预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果。

10. 如权利要求8所述的设备,其特征在于:所述计算机处理器配置为构建所述脑网络活动模式的配置方式是:使用参考神经生理学数据,而构建一脑网络活动模式,所述参考神经生理学数据是自一群受试者获取的多个电生理信号,每个所述受试者被施加经颅磁刺激的一初始脉冲。

11. 如权利要求8所述的设备,其特征在于:(A)所述计算机处理器配置为通过构建一脑网络活动模式以构建所述脑网络活动模式,包括:多个节点,每个所述节点表示在所述电生理信号中的多个特征及多个特征之间的多个关系与参考神经生理学数据的多个特征及多个特征之间的多个关系的一比较,以及多个连接性权重,被分配给多个所述节点的各自对;以及(B)所述计算机处理器配置为通过构建一脑网络活动模式以构建所述脑网络活动模式,其中在所述脑网络活动模式中,每个所述节点表示多个数据特征的多个向量的一集群,以及多个各自所述节点的每一个的所述多个连接性权重表示至少一个集群的属性,所述集群的属性描述由多个所述节点的各自对表示的一对集群。

12. 如权利要求1至7任一项所述的设备,其特征在于:所述计算机处理器还配置为计算经检测到的所述电生理信号内的一给定的频带的一功率,并且所述计算机处理器配置为至少部分地响应于所述给定的频带的所述功率,预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果。

13. 如权利要求12所述的设备,其特征在于:所述计算机处理器还配置为计算经检测到的所述电生理信号内的一个或多个附加的频带的多个功率,以及所述计算机处理器配置为基于所述给定的频带的所述功率与一个或多个所述附加的频带的多个所述功率的一组合来预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果。

14. 如权利要求13所述的设备,其特征在于:所述计算机处理器配置为基于所述给定的频带的所述功率与一个或多个所述附加的频带中的一个的所述功率的一比率来预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果。

15. 如权利要求12所述的设备,其特征在于:所述计算机处理器配置为检测所述受试者的所述电生理信号的配置方式是:在将一个或多个所述经颅磁刺激的脉冲中的一个施加至所述受试者的所述给定的时间区段内,检测所述受试者的一脑电图信号。

16. 如权利要求15所述的设备,其特征在于:所述计算机处理器配置为通过计算经检测到的所述脑电图信号内的一低 $\gamma$ 带的一功率,以计算经检测到的所述电生理信号内的所述给定的频带的所述功率。

17. 如权利要求16所述的设备,其特征在于:所述计算机处理器还配置为计算经检测到的所述脑电图信号内的一 $\alpha$ 带的一功率,并且所述计算机处理器配置为基于经检测到的所述脑电图信号内的所述低 $\gamma$ 带的所述功率与经检测到的所述脑电图信号内的所述 $\alpha$ 带的所述功率的一组合来预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果。

18. 如权利要求1所述的设备,其特征在于:所述给定的时间区段为在将一个或多个所述经颅磁刺激的脉冲中的一个施加至所述受试者的1至1000毫秒内。

19. 一种与一输出装置、多个电生理信号检测电极及一经颅磁刺激装置一起使用的计

计算机软件产品,所述计算机软件产品包含一非暂时性计算机可读介质,所述非暂时性计算机可读介质存储多个程序的指令,其特征在于,当多个所述指令被一计算机读取时,所述计算机执行以下多个步骤,包括:

通过驱动所述经颅磁刺激装置将多个串经颅磁刺激施加至一受试者,而驱动所述经颅磁刺激装置,以将一个或多个经颅磁刺激的脉冲施加至所述受试者;

在将一个或多个所述经颅磁刺激的脉冲中的一个施加至所述受试者的一给定的时间区段内,使用多个所述电生理信号检测电极检测所述受试者的一电生理信号,其中所述给定的时间区段发生在经颅磁刺激的一给定的串连续脉冲之间;

至少部分地响应于在所述给定的时间区段内检测到的所述电生理信号,预测使用一给定的疗法治疗所述受试者的一神经精神病症的一结果;以及

响应经预测的所述结果在所述输出装置上产生一输出。

## 用于预测治疗结果的设备及方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年10月25日提交的标题为“预测治疗结果”的Alyagon的美国临时专利申请第62412598号优先权,其通过引用并入本文。

[0003] 本发明的多个实施例的领域

[0004] 本发明的一些应用涉及与经颅磁刺激一起使用的设备及方法,更具体地,涉及用于预测使用经颅磁刺激治疗病症的结果的多个设备及多个方法。

[0005] 背景

[0006] 经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)被广泛地用作研究人脑方面的一研究工具,并且最近已被用作治疗神经精神病的一工具。生物组织通过磁场而被刺激,所述磁场通过使电流通过位于所述组织附近的导电材料而产生。所述磁场引起脑细胞的电传导,并因此产生动作电位。

[0007] 磁刺激由位于患者头皮上的一线圈传递或产生,诱导脑内的神经刺激。深度的经颅磁刺激被描述为用于治疗抑郁症及其他神经精神疾病,例如自闭症、创伤后压力综合征(Posttraumatic Stress Disorder, PTSD)、成瘾行为(包括吸烟、饮食失调及药物成瘾)、精神分裂症、帕金森病及其他。例如,在国际公开号第W0 0232504号中描述了一种装置,用于进行深度的经颅磁刺激,所述专利通过引用并入本文。描述于国际公开号第W0 0232504号的所述装置包括一基部及一延伸部,所述基部具有多个各个绕组,所述多个各个绕组用于各个电流路径,并且所述延伸部经设计而最小化脑的其他区域的不希望的刺激。

[0008] 右侧前额叶皮质的兴奋性降低与注意缺陷多动障碍(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)有关。尽管其患病率很高,许多患者仍然无法忍受针对注意缺陷多动障碍的可用的治疗方法。

[0009] 实施例概述

[0010] 根据本发明的一些应用,将一个或多个经颅磁刺激的脉冲(例如,一个串或多个串经颅磁刺激)施加至一受试者。例如,所述受试者可以是患有注意缺陷多动障碍的一受试者。在将一个或多个所述经颅磁刺激的脉冲中的一个施加至所述受试者的一给定的时间区段内,检测所述受试者的一电生理信号(通常,一脑电图信号)。至少部分地响应于所述电生理信号,通常通过一计算机处理器预测使用一给定的疗法治疗所述受试者的一神经精神病症的一结果。

[0011] 对于本发明的一些应用,检测所述受试者的一脑电图信号。计算经检测到的脑电图信号内的一给定的频带的功率。例如,可以计算一低 $\gamma$ 频带的功率(例如:自约30赫兹至约40赫兹的一频带)。对于一些应用,所述低 $\gamma$ 频带通过除以一不同频带的功率而标准化,例如一 $\alpha$ 频带(例如:自约8赫兹至约15赫兹的一频带)。至少部分地基于所述给定的频带的功率,预测使用一给定的疗法治疗所述受试者的一神经精神病症的所述结果。

[0012] 对于一些应用,在脑电图信号中识别多个活动相关的特征,并且基于多个所述特征来构建一脑网络活动(Brain Network Activity, BNA)模式。所述脑网络活动模式通常包括多个节点及一连接性权重,每个所述节点表示多个所述活动相关的特征的一特征,以及

所述连接性权重分配给每对节点。

[0013] 对于一些应用,多个经颅磁刺激的脉冲被传送到脑电图系统(或传送到接收并处理脑电图信号的一处理器),并且用于识别脑中的诱发响应。对于一些应用,所述诱发响用于识别多个活动相关的特征,以及用于构建一脑网络活动模式。

[0014] 对于一些应用,所述脑网络活动模式的多个节点表示多个数据特征的多个向量的多个集群。根据本发明的一些应用,每个集群的每个数据特征的每个向量对应于自一不同的受试者所获得的数据。可选择地,所有数据特征的向量对应于自相同的所述受试者所获得的数据,但是响应于一分隔的经颅磁刺激的刺激。

[0015] 根据本发明的一些应用,一连接性权重包含一权重指数,所述权重指数基于选自于由以下各项组成的群组中的至少一个集群的属性计算而得:(i)一相应的一对集群中的多个向量;(ii)所述相应的集群中的多个向量间的一变异性;(iii)与所述相应的一对集群的每个集群相关联的多个时窗的一宽度;(iv)分离所述相应的一对集群的一潜伏期的差异,其中所述潜伏期是相对于所述经颅磁刺激的脉冲施加的时间;(v)与所述相应的一对集群相关联的一信号的振幅;(vi)与所述相应的一对集群相关联的一信号的频率;(vii)定义多个所述集群的一空间窗的宽度。

[0016] 因此,根据本发明的一些应用,提供了一种设备,用于与多个电生理信号检测电极的装置及一经颅磁刺激装置一起使用,所述设备包括:

[0017] 一输出装置;以及

[0018] 一计算机处理器,配置为:

[0019] 驱动所述经颅磁刺激装置以将一个或多个经颅磁刺激的脉冲施加至一受试者;

[0020] 在将一个或多个所述经颅磁刺激的脉冲中的一个施加至所述受试者的一给定的时间区段内,使用多个所述电生理信号检测电极检测所述受试者的一电生理信号;

[0021] 至少部分地响应于所述电生理信号,预测使用一给定的疗法治疗所述受试者的一神经精神病症的一结果;以及

[0022] 响应所述经预测的结果在所述输出装置上产生一输出。

[0023] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果的配置方式是:预测使用经颅磁刺激治疗所述受试者的抑郁症的一结果。

[0024] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果的配置方式是:预测使用经颅磁刺激治疗所述受试者的重度抑郁症的一结果。

[0025] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果的配置方式是:预测使用经颅磁刺激治疗所述受试者的注意缺陷多动障碍(Attention Deficit Hyperactivity Disorder,ADHD)的一结果。

[0026] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为检测所述受试者的所述电生理信号的配置方式是:在将一个或多个所述经颅磁刺激的脉冲中的一个施加至所述受试者的所述给定的时间区段内,检测所述受试者的一脑电图信号。

[0027] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果的配置方式是:预测使用所述给定的疗法治疗所述受试

者的一响应时间。

[0028] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果的配置方式是:预测所述受试者的所述神经精神病症响应于使用所述给定的疗法进行治疗的一改善速率。

[0029] 在一些应用中:

[0030] 所述计算机处理器还配置为当所述受试者执行一任务时,检测所述受试者的一脑电图信号,以及

[0031] 所述计算机处理器配置为基于所述受试者的所述电生理信号以及当所述受试者执行所述任务时所检测到的所述受试者的所述脑电图信号的一成分,来预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果。

[0032] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为驱动所述经颅磁刺激装置以将一个或多个所述经颅磁刺激的脉冲施加至所述受试者的配置方式是:驱动所述经颅磁刺激装置,以将一个串或多个串经颅磁刺激施加至所述受试者。

[0033] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为检测所述受试者的所述电生理信号的配置方式是:当一个串或多个串所述经颅磁刺激中的一个被施加至所述受试者时,检测所述受试者的所述电生理信号。

[0034] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为检测所述受试者的所述电生理信号的配置方式是:在被施加至所述受试者的多个串经颅磁刺激之间,检测所述受试者的所述电生理信号。

[0035] 在一些应用中,所述计算机处理器还配置为基于所述电生理信号来构建一脑网络活动模式,并且所述计算机处理器配置为基于所述脑网络活动模式来预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果。

[0036] 在一些应用中,所述计算机处理器还配置为通过将所述脑网络活动模式与基于自一群受试者获取的数个电生理信号的一群体脑网络活动模式进行比较,以计算一脑网络活动模式相似性得分,并且所述计算机处理器配置为基于所述脑网络活动模式相似性得分来预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果。

[0037] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为通过构建包括以下内容的一脑网络活动模式,以构建所述脑网络活动模式:

[0038] 数个节点,每个节点表示所述电生理信号中的多个特征之间的多个特征及多个关系与参考神经生理学数据的多个特征之间的多个特征及多个关系的一比较;以及

[0039] 多个连接性权重,所述多个连接性权重被分配给各对所述节点。

[0040] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为构建所述脑网络活动模式的配置方式是:通过使用自一群受试者获取的多个电生理信号,作为所述参考神经生理学数据,而构建一脑网络活动模式。

[0041] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为构建所述脑网络活动模式的配置方式是:通过使用自一群受试者获取的多个电生理信号,作为所述参考神经生理学数据,而构建一脑网络活动模式,每个所述受试者被施加经颅磁刺激的一初始脉冲。

[0042] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为通过构建一脑网络活动模式以构建所述脑网络活动模式,其中在所述脑网络活动模式中,每个所述节点表示多个数据特征的多个



向量的一集群,以及每个各个所述节点的所述连接性权重表示至少一个集群的属性,所述集群的属性描述由所述各个一对节点表示的一对集群。

[0043] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为通过构建一脑网络活动模式以构建所述脑网络活动模式,其中所述脑网络活动模式中的至少一个所述集群的属性包含一潜伏期的差异,所述潜伏期的差异分离所述一对集群。

[0044] 在一些应用中,所述计算机处理器还配置为计算经检测到的所述电生理信号内的一给定的频带的一功率,并且所述计算机处理器配置为至少部分地响应于所述给定的频带的所述功率,预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果。

[0045] 在一些应用中:

[0046] 所述计算机处理器还配置为计算经检测到的所述电生理信号内的一个或多个附加的频带的多个功率,以及

[0047] 所述计算机处理器配置为基于所述给定的频带的所述功率与一个或多个所述附加的频带的多个所述功率的一组合来预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果。

[0048] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为基于所述给定的频带的所述功率与一个或多个所述附加的频带中的一个的所述功率的一比率来预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果。

[0049] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为检测所述受试者的所述电生理信号的配置方式是:在将一个或多个所述经颅磁刺激的脉冲中的一个施加至所述受试者的所述给定的时间区段内,检测所述受试者的一脑电图信号。

[0050] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为通过计算经检测到的所述脑电图信号内的一低 $\gamma$ 带的一功率,以计算经检测到的所述电生理信号内的所述给定的频带的所述功率。

[0051] 在一些应用中:

[0052] 所述计算机处理器还配置为计算经检测到的所述脑电图信号内的一 $\alpha$ 带的一功率,以及

[0053] 所述计算机处理器配置为基于经检测到的所述脑电图信号内的所述低 $\gamma$ 带的所述功率与经检测到的所述脑电图信号内的所述 $\alpha$ 带的所述功率的一组合来预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果。

[0054] 在一些应用中,所述计算机处理器配置为基于经检测到的所述脑电图信号内的所述低 $\gamma$ 带的所述功率与经检测到的所述脑电图信号内的所述 $\alpha$ 带的所述功率的一比率来预测使用所述给定的疗法治疗所述受试者的所述神经精神病症的所述结果。

[0055] 根据本发明的一些应用,还提供了一种计算机软件产品,与一输出装置、多个电生理信号检测电极及一经颅磁刺激装置一起使用,所述计算机软件产品包含一非暂时性计算机可读介质,所述非暂时性计算机可读介质存储多个程序的指令,当多个所述指令被一计算机读取时,所述计算机执行以下多个步骤,包括:

[0056] 驱动所述经颅磁刺激装置以将一个或多个经颅磁刺激的脉冲施加至一受试者;

[0057] 在将一个或多个所述经颅磁刺激的脉冲中的一个施加至所述受试者的一给定的时间区段内,使用多个所述电生理信号检测电极检测所述受试者的一电生理信号;

[0058] 至少部分地响应于所述电生理信号,预测使用一给定的疗法治疗所述受试者的一神经精神病症的一结果;以及

[0059] 响应所述经预测的结果在所述输出装置上产生一输出。

[0060] 根据本发明的一些应用,还提供了一种方法,包括:

[0061] 将一个或多个经颅磁刺激的脉冲施加至一受试者;

[0062] 在将一个或多个所述经颅磁刺激的脉冲中的一个施加至所述受试者的一给定的时间区段内,检测所述受试者的一电生理信号;

[0063] 至少部分地响应于经检测到的所述电生理信号,预测使用一给定的疗法治疗所述受试者的一神经精神病症的一结果。

[0064] 从以下结合附图的本发明的多个实施例的详细描述,将更全面地理解本发明,其中:

## 附图说明

[0065] 图1是一示意图,显示根据本发明的一些应用的当一经颅磁刺激装置将经颅磁刺激施加至一受试者的同时,使用多个电极检测所述受试者的一电生理信号,例如一脑电图信号;

[0066] 图2是一长条图,表示根据本发明的一些应用而进行的多个注意缺陷多动障碍的患者的右侧前额叶皮质通过各种类型的经颅磁刺激的线圈刺激的反应;

[0067] 图3A、3B及3C是根据本发明的一些应用计算而得的图,显示多个注意缺陷多动障碍的患者的T分数与多个健康的受试者的T分数与各个指标之间的相关性;

[0068] 图4示出根据本发明的一些应用的一受试者的一治疗中的脑电图纪录,从中对2秒区段进行采样;

[0069] 图5是根据本发明的一些应用的一曲线图,表示对于多个经施加深度的经颅磁刺激的受试者,在(a)患者的T分数的改善与(b)在一初始的治疗期间记录的2秒间隔脑电图样本的各个频率成分的功率之间的相关程度;

[0070] 图6A、6B及6C是显示多个注意缺陷多动障碍的患者的T分数的改善与在一治疗的第一天记录的一治疗中脑电图的 $\alpha$ 频带的功率之间的关系的图,多个患者分别通过一假线圈(图6A)、一8字形线圈(图6B)及一深度的经颅磁刺激线圈(图6C)进行处理;

[0071] 图7A、7B及7C是显示多个注意缺陷多动障碍的患者的T分数的改善与在一治疗的第一天记录的一治疗中脑电图的 $\beta$ 频带的功率之间的关系的图,多个患者分别通过一假线圈(图7A)、一8字形线圈(图7B)及一深度的经颅磁刺激线圈(图7C)进行处理;

[0072] 图8A、8B及8C是显示多个注意缺陷多动障碍的患者的T分数的改善与在一治疗的第一天记录的一治疗中脑电图的低 $\gamma$ 频带的功率之间的关系的图,多个患者分别通过一假线圈(图8A)、一8字形线圈(图8B)及一深度的经颅磁刺激线圈(图8C)进行处理;

[0073] 图9A、9B及9C是显示多个注意缺陷多动障碍的患者的T分数的改善与在一治疗的第一天记录的一治疗中脑电图的低 $\gamma$ 频带的功率与脑电图纪录的 $\alpha$ 频带的功率的一比率之间的关系的图,多个患者分别通过一假线圈(图9A)、一8字形线圈(图9B)及一深度的经颅磁刺激线圈(图9C)进行处理;

[0074] 图10A是一示意图,显示根据本发明的一些应用的一脑网络活动模式的一代表性

示例,所述脑网络活动模式可以自脑电图数据提取;

[0075] 图10B示出根据本发明的一些应用在各个受试者的脑电图信号内的各个单一事件发生的一时间的表示;以及

[0076] 图10C、10D及10E显示根据本发明的一些应用的多对节点及一脑网络活动模式的多个相应边的相应的示例;

[0077] 图11A是根据本发明的一些应用的一图,表示对于多个经施加深度的经颅磁刺激的重度抑郁症的患者,(a)在四周的深度的经颅磁刺激治疗后的重度抑郁症的患者的汉密顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale,HDRS)的改善与治疗与(b)对应于一治疗的的第一天治疗开始之前记录的单脉冲与一对的第二脉冲之间的差异的长间隔皮质内抑制经颅磁刺激诱发电位(Long Interval Cortical Inhibition TMS-evoked potentials,LICI-TEP)的偏向值之间的相关程度;

[0078] 图11B是根据本发明的一些应用的一图,表示对于多个经施加深度的经颅磁刺激的重度抑郁症的患者,(a)在四周的深度的经颅磁刺激治疗后的患者的汉密顿抑郁量表的改善与(b)由在一治疗的的第一天治疗开始之前记录的一单脉冲产生的长间隔皮质内抑制经颅磁刺激诱发电位的偏向值之间的相关程度;

[0079] 图12A及12B是根据本发明的一些应用的一图,表示对于多个经施加深度的经颅磁刺激的重度抑郁症的患者,(a)在四周的深度的经颅磁刺激治疗后的患者的汉密顿抑郁量表的改善与(b)在的第一个阶段开始治疗之前在指示的脑电图电极上记录的13秒间隔的脑电图样本的各个频率成分的功率之间的相关程度,图12A对应于电极位置F7的一高频波(20-40赫兹),以及图12B对应于电极位置F7的一低 $\gamma$ 波(30-40赫兹);

[0080] 图13A是根据本发明的一些应用的一图,显示(a)治疗三周后重度抑郁症的患者的汉密顿抑郁量表的改善百分比与(b)与多个健康的受试者的脑网络活动相比较且由在治疗开始之前记录的单脉冲经颅磁刺激诱发电位产生的患者的脑网络活动相似性得分之间的关系;

[0081] 图13B是根据本发明的一些应用的一图,显示(a)与重度抑郁症的患者的脑网络活动相比较,由单脉冲经颅磁刺激诱发电位产生的重度抑郁症的患者的脑网络活动的相似性得分与(b)所述患者的汉密顿抑郁量表之间的关系;

[0082] 图14A及14B是根据本发明的一些应用的一图,显示(a)开始对多个重度抑郁症患者进行深度的经颅磁刺激治疗后,对自患者的汉密顿抑郁量表中的治疗前基线的各个改善百分比的时间与(b)在治疗开始前在各个脑电图电极上记录的13秒间隔脑电图样本的各个频率成分的功率之间的关系;以及

[0083] 图15A、15B及15C是表示根据本发明的一些应用的流程图,显示由一计算机处理器执行的步骤。

## 具体实施方式

[0084] 现在参照图1,图1是一示意图,显示根据本发明的一些应用的当一经颅磁刺激装置10将经颅磁刺激施加至一受试者12的同时,使用多个电极14检测所述受试者的一电生理信号,例如所述受试者的一脑电图信号。通常,经颅磁刺激装置及多个所述电极可操作地耦合至一个或多个计算机处理器16。通常,一用户将数据输入所述计算机处理器,及/或通过

一个或多个用户接口设备自计算机处理器接收数据。例如,如图1所示,所述计算机处理器可以通过一输出装置(例如荧光幕18)向所述用户产生一输出。

[0085] 根据本发明的一些应用,将一个或多个经颅磁刺激的脉冲(例如:包括多个脉冲的一串脉冲)施加至一受试者。例如,所述受试者可以是患有注意缺陷多动障碍(Attention Deficit Hyperactivity Disorder,ADHD,ADHD)的一受试者。在将一个或多个所述经颅磁刺激的脉冲中的一个施加至所述受试者的一给定的时间区段内,检测所述受试者的一电生理信号(通常,一脑电图信号)。至少部分地响应于所述电生理信号,预测使用一给定的疗法治疗所述受试者的一神经精神病症的一结果。

[0086] 经颅磁刺激的脉冲可以根据本领域已知的任何方案而被应用,包括但不限于一个或多个已知的重复经颅磁刺激、长间隔皮质内抑制(Long Interval Cortical Inhibition,LICI)、短间隔皮质内抑制(Short Interval Cortical Inhibition,SICI)、对侧皮质静息期(Contralateral Cortical Silent Period,CSP)、成对脉冲经颅磁刺激及重复成对脉冲经颅磁刺激。可以使用本领域已知的任何市售的经颅磁刺激装置。

[0087] 对于本发明的一些应用,检测所述受试者的脑电图信号。计算经检测到的所述脑电图信号内的一给定的频带的功率。例如,可以计算一低 $\gamma$ 频带(例如:自约30赫兹(例如:30赫兹加/减5赫兹)至约40赫兹(例如:40赫兹加/减5赫兹)的频带)。对于一些应用,所述低 $\gamma$ 频带通过除以一不同的频带的功率而标准化,例如一 $\alpha$ 频带(例如:自约8赫兹(例如:8赫兹加/减2赫兹)的频带至约15赫兹(例如:15赫兹加/减3赫兹))。至少部分地响应于所述给定的频带的功率,预测使用一给定的疗法治疗所述受试者的一神经精神病症的所述结果。

[0088] 多个所述经颅磁刺激的脉冲可以被传送到所述脑电图系统(或者传送到接收及处理所述脑电图信号的一计算机处理器,例如计算机处理器16)。对于一些所述的应用,分析所述脑电图信号以提取事件相关测量,例如事件相关电位或事件相关磁场。多个所述测量可以定义多个脑中的诱发反应,并且多个所述诱发反应可以用于识别活动相关特征,以及用于构建一脑网络活动模式。对于一些应用,多个脑电图信号中的时间戳与多个经颅磁刺激的脉冲提供的刺激同步,以建立一响应的时间线,以及响应于所述时间线而提取多个数据特征。通常但非必要地,所述脑电图信号的收集正在进行,使得在以所述经颅磁刺激刺激进行刺激之前、期间及/或之后连续地收集所述信号。

[0089] 对于某些应用,在采集后立即分析所述脑电图信号(“在线分析”),及/或记录及存储所述脑电图信号,然后进行分析(“离线分析”)。

[0090] 现在参照图2,其是一长条图,表示多个注意缺陷多动障碍患者使用以下各个方式刺激右侧前额叶皮质的反应:(a)一深度的经颅磁刺激的线圈、(b)一八字形的经颅磁刺激的线圈及(c)假经颅磁刺激的线圈。多个注意缺陷多动障碍患者通过标准测试确定患有注意缺陷多动障碍,所述标准测试例如Conner的成人注意缺陷多动障碍评量表。

[0091] 图2的长条图的最左边的长条显示了使用一深度的经颅磁刺激的线圈治疗一群15位注意缺陷多动障碍患者的结果。使用配置为施加深度的经颅磁刺激的一线圈刺激多个所述患者,例如描述于Zangen的US 7407478、Zangen的US 8608634及/或Zangen的US 20140235928中,所有这些参考文献皆通过引用并入本文。在3周的时间内,每个患者进行15次每日治疗,每周进行5次每日治疗。在施加于每个患者的每日治疗中,将40个刺激串施加至右侧前额叶皮层。每个串的持续时间为2秒,每个串之间有20秒的串间间隔。所述刺激以

18赫兹的频率进行施加。

[0092] 如图所示,平均而言,所述深度的经颅磁刺激的刺激使得多个患者的T分数提高8,T分数为根据Conner的成人注意缺陷多动障碍评量表测量而得。上述结果的一p值小于0.05。

[0093] 图2的长条图的中间的长条显示了使用一8字形的刺激的线圈治疗一群11位注意缺陷多动障碍患者的结果。使用与上述方案大致相似的一治疗方案治疗多个所述患者。如图所示,使用所述8字形的线圈的刺激导致多个所述患者T分数的平均改善低于使用一深度的经颅磁刺激的线圈刺激的多个患者的平均改善。

[0094] 图2的长条图的最右边的长条显示了使用一假经颅磁刺激的线圈治疗一群12位注意缺陷多动障碍患者的结果。使用与上述方案大致相似的一治疗方案治疗多个所述患者。如图所示,使用所述假线圈的刺激导致多个所述患者的T分数的平均改善低于在使用深度的经颅磁刺激的线圈刺激的多个所述患者测量而得的T分数的平均改善。

[0095] 图2中显示的结果表示至少对一些注意缺陷多动障碍患者而言,将深度的经颅磁刺激施加至前额叶皮质可能是一合适的治疗。

[0096] 结合上述的治疗,在治疗的第一天及最后一天的之前、期间及之后,自多个患者获取脑电图纪录。另外,在(a)一停止信号任务期间以及在(b)使用一8字形线圈将一单个经颅磁刺激的脉冲施加至右侧前额叶皮质之后获取脑电图记录。

[0097] 现在参照图3A-C,其是根据本发明的一些应用的图,显示多个注意缺陷多动障碍的患者的T分数及多个健康的受试者的T分数与各个指标之间的相关性;

[0098] 在基线时(即,施加重复经颅磁刺激之前),于停止信号任务期间记录多个注意缺陷多动障碍患者的事件相关电位。作为一控制组,在类似的停止信号任务期间也记录多个健康的受试者的事件相关电位。结果发现,对于成功停止及不成功停止,多个注意缺陷多动障碍患者的事件相关电位的成分的振幅与多个健康的受试者的事件相关电位的成分的振幅之间存在差异。例如,与健康的受试者相比,于停止信号任务期间记录的较低的N200及P300成分的振幅,在注意缺陷多动障碍患者中是明显较低的。

[0099] 现在参照图3A,其是指出多个注意缺陷多动障碍患者及多个健康的受试者的T分数与在由多个患者/多个受试者执行的不成功停止信号任务期间记录的P300振幅之间的关系的一图。P300振幅通过额中央电极及顶叶电极而被记录。如图所示,T分数与P300振幅之间存在一相关性,相关系数为-0.51。

[0100] 除了上述之外,使用一8字形线圈将一单脉冲的经颅磁刺激施加至多个注意缺陷多动障碍患者及多个健康的受试者的右侧前额叶皮质,之后记录多个所述患者/受试者的脑电图信号。发现所述注意缺陷多动障碍患者的经颅磁刺激诱发电位低于所述健康的受试者。

[0101] 现在参照图3B,其是指出多个注意缺陷多动障碍患者及多个健康的受试者的T分数与经颅磁刺激诱发电位之间的关系的一图。如图所示,所述T分数与所述经颅磁刺激诱发电位之间存在一相关性,相关系数为-0.39。(注意,在图3B中,多个注意缺陷多动障碍患者及多个健康的受试者的T分数与经颅磁刺激诱发电位之间的相关性似乎是阳性,但这是因为所述经颅磁刺激诱发电位为阴性,并且使用一对数尺度来测量所述经颅磁刺激诱发电位。)

[0102] 现在参照图3C,其是指出多个注意缺陷多动障碍患者及多个健康的受试者的T分数与一经预测的注意缺陷多动障碍症状分数之间的相关性的一图,所述经预测的分数是基于以下二者:(a)在由多个所述患者/受试者执行的不成功的停止信号任务期间记录的P300振幅(在图3A中指出),以及(b)在一多元回归模型中的多个所述患者/受试者中的经颅磁刺激诱发电位(在图3B中指出)。如图所示,所述T分数与所述注意缺陷多动障碍指标之间存在相关性,相关系数为0.61。

[0103] 鉴于图3A-C中所示的结果,对于本发明的一些应用,经颅磁刺激施加于怀疑患有注意缺陷多动障碍的一受试者。通常,所述经颅磁刺激至少施加于所述受试者的右侧前额叶皮质。在所述经颅磁刺激的刺激后的一给定的时间间隔检测所述受试者的脑电图。至少部分地响应于所述经颅磁刺激诱发的脑电图信号的一特征,确定所述受试者是否患有注意缺陷多动障碍,及/或计算所述受试者的一注意缺陷多动障碍分数。对于一些应用,除了经颅磁刺激诱发电位之外,在所述受试者执行的停止信号任务期间测量事件相关电位。至少部分地响应于:(a)经颅磁刺激诱发的脑电图信号的一特征,以及(b)在停止信号任务期间测量的所述事件相关电位的一成分,确定所述受试者是否患有注意缺陷多动障碍,及/或计算所述受试者的注意缺陷多动障碍分数。

[0104] 现在参照图4,其显示了根据本发明的一些应用的一受试者的一治疗中的脑电图记录。所述纪录是来自患有注意缺陷多动障碍的一受试者,并且在所述受试者根据上文描述的刺激方案接受深度的经颅磁刺激时而被记录,参照图2。如上所述,在每个每日治疗中,对所述受试者的右前额皮质施加40个刺激串。每个串的一持续时间为2秒,每个串之间有20秒的串间间隔。在上述治疗期间,自所述受试者记录多个脑电图测量值。

[0105] 来自多个串间间隔的所述脑电图纪录在2秒区段内被采样。所述2秒区段在自前一个经颅磁刺激串结束后经过至少1秒后而被采样,以减少所述深度的经颅磁刺激的刺激的直接伪影对所述脑电图信号的影响。图4示出了这种一采样的一示例,示出了在前一个经颅磁刺激串结束后约1秒被采样的一2秒区段。(尽管图4中所示的2秒间隔显示为在前一个深度的经颅磁刺激串结束后1秒开始,下文描述的脑电图样本的特征也通过在串间间隔进行采样的样本示出,然而是在前一个深度的经颅磁刺激串结束后经过了一更长的时间之后。)

[0106] 如上文参照图2所述,将经颅磁刺激(使用一深度的经颅磁刺激线圈、一8字形线圈或一假线圈)施加至多个注意缺陷多动障碍患者15天。在施加所述经颅磁刺激的第1天、第8天及第15天记录多个所述患者的治疗中脑电图信号。对多个治疗中脑电图信号的2秒间隔进行采样,如图4所示,并对多个样本进行频谱分析,从而计算多个所述样本内各个频率成分的功率。在治疗结束时,测量多个所述患者的T分数,以测量多个所述患者对所述经颅磁刺激治疗的响应性。然后,将多个所述患者对所述治疗的响应性与在第一次治疗期记录(即,在治疗的第一天施加的经颅磁刺激期间记录)的多个2秒间隔脑电图样本的各个频率成分的功率进行比较。

[0107] 现在参照图5,其是表示对于多个经施加深度的经颅磁刺激的注意缺陷多动障碍患者,(a)多个患者的T分数的改善与(b)在第一次治疗期在FC4脑电图电极处记录的2秒间隔脑电图样本的各个频率成分的功率之间的相关程度的一图。如图所示,在第一次治疗期记录的2秒间隔脑电图样本的许多频率成分与多个患者的T分数的改善之间存在一相关性。值得注意的是,尽管在一三周疗程的第一次治疗期记录了经采样及进行频谱分析的多个脑

电图信号,但图5中所示的图表示,所述样本的某些频率成分与多个患者对治疗的响应性存在一相关性,所述相关性在所述三周疗程后被测量而得。

[0108] 图5中所示的曲线图表示,在将经颅磁刺激施加至一受试者之后在一给定的时间区段内记录的所述受试者的一电生理信号可以作为使用一给定的疗法治疗所述受试者的一神经精神病症的一响应性的指标。因此,对于本发明的一些应用,计算机处理器16(图1)驱动经颅磁刺激装置10以将一个或多个经颅磁刺激的脉冲(例如:一个或多个串)施加至一受试者。在将多个所述经颅磁刺激的脉冲中的一个施加至所述受试者的一给定的时间区段内,所述计算机处理器使用所述电生理信号检测电极14检测所述受试者的一电生理信号。至少部分响应于所述电生理信号,所述计算机处理器预测使用一给定的疗法治疗所述受试者的一神经精神病症的一结果。对于一些应用,所述计算机处理器响应于所述经预测的结果在一输出装置(例如荧光幕18)上产生输出。例如,患有注意缺陷多动障碍的一患者的脑电图信号可以在将一经颅磁刺激或深度的经颅磁刺激串施加至所述受试者之后的一给定的时间区段内,或者在将一经颅磁刺激或深度的经颅磁刺激串施加至所述受试者的期间内而被记录。响应于此,使用经颅磁刺激或深度的经颅磁刺激治疗所述患者的注意缺陷多动障碍的所述患者的响应性被预测而得。

[0109] 在脑电图频谱分析中,约为8赫兹(例如:8赫兹加/减2赫兹)至约为15赫兹(例如:15赫兹加/减3赫兹)的频率范围被描述为 $\alpha$ 带,约为15赫兹(例如:15赫兹加/减3赫兹)至约为30赫兹(例如:30赫兹加/减5赫兹)的频率范围被描述为 $\beta$ 带,并且约为30赫兹(例如:30赫兹加/减5赫兹)至约为100赫兹(例如:100赫兹加/减10赫兹)的频率范围被描述为 $\gamma$ 带。这些分类在图5所示的曲线图上表示。在本申请的上下文中,约为30赫兹(例如:30赫兹加/减5赫兹)至约为40赫兹(例如:40赫兹加/减5赫兹)的频率范围进一步归类为低 $\gamma$ 带。

[0110] 现在参照图6A-C,其是显示多个注意缺陷多动障碍患者的T分数的改善与在一治疗的第一天在FC4脑电图电极上记录的一治疗中脑电图的 $\alpha$ 频带的功率之间的关系的图,对分别使用一假线圈(图6A)、一8字形线圈(图6B)及一深度的经颅磁刺激线圈(图6C)进行治疗的多个患者如上所述采样。

[0111] 还参照图7A-C,其是显示多个注意缺陷多动障碍患者的T分数的改善与在一治疗的第一天在FC4脑电图电极上记录的一治疗中脑电图的 $\beta$ 频带的功率之间的关系的图,对分别使用一假线圈(图7A)、一8字形线圈(图7B)及一深度的经颅磁刺激线圈(图7C)进行治疗的多个患者如上所述采样。

[0112] 另外参照图8A-C,其是显示多个注意缺陷多动障碍患者的T分数的改善与在一治疗的第一天在FC4脑电图电极上记录的一治疗中脑电图的低 $\gamma$ 频带的功率之间的关系的图,对分别使用一假线圈(图8A)、一8字形线圈(图8B)及一深度的经颅磁刺激线圈(图8C)进行治疗的多个患者如上所述采样。

[0113] 进一步参照图9A-C,其是显示(a)多个注意缺陷多动障碍患者患者的T分数的改善与(b)在一治疗的第一天在FC4脑电图电极上记录的一治疗中脑电图的低 $\gamma$ 频带的功率之间的关系的图,对分别使用一假线圈(图9A)、一8字形线圈及一深度的经颅磁刺激线圈(图9C)进行治疗的多个患者如上所述采样,并使用一分贝量度通过 $\alpha$ 频带的功率进行标准化。

[0114] 可以观察到,当使用一深度的经颅磁刺激线圈治疗患者时(对应于图6C、7C及8C中所示的图),则在每个频带处,在治疗第一天的频带的功率与治疗后的多个所述患者的T分



数的改善之间存在一定程度的相关性。相反,当使用一假的经颅磁刺激线圈或一8字形经颅磁刺激线圈(对应于图7A-B、7A-B及8A-B中所示的图)治疗患者时,则在每个频带处,在治疗第一天的频带功率与治疗后多个所述患者的T分数的改善之间没有相关性。

[0115] 此外,通过将图9C与图6C、7C及8C相比较,可以观察到当使用一深度的经颅磁刺激线圈进行刺激时,(a)由低 $\alpha$ 带的功率标准化的低 $\gamma$ 带的功率显出的T分数的改善的相关性与(b) $\alpha$ 带(图6C)、 $\beta$ 带(图7C)及低 $\gamma$ 带(图8C)显出的T分数的改善的相关性相比相对较强。

[0116] 在上述的多个实验期间观察到,通常,当通过减去一假线圈的影响而标准化时,使用一深度的经颅磁刺激线圈的刺激导致在所述刺激之后的多个脑电图纪录在前额皮质区域中具有低 $\gamma$ 功率与 $\alpha$ 功率的一高比率(例如:高达4分贝)。使用一8字形线圈的刺激也导致在脑的某些区域中的低 $\gamma$ 功率与 $\alpha$ 功率的一高比率,但是效果小于使用深度的经颅磁刺激线圈刺激的患者所显出的效果。

[0117] 基于上述的多个实验结果,对于本发明的一些应用,计算机处理器16使用脑电图电极检测受试者的一脑电图信号。所数计算机处理器计算所述经检测到的脑电图信号内的一给定的频带的功率。至少部分地响应于所述给定的频带的功率,所述计算机处理器预测使用一给定的疗法治疗所述受试者的一神经精神病症的一结果。对于一些应用,所述计算机处理器响应于所述经预测的结果在一输出装置(例如:荧光幕18)上产生一输出。例如,可以记录患有注意缺陷多动障碍的一患者的脑电图信号(例如:在将深度的经颅磁刺激施加至受试者之后)。计算一给定的频带(例如: $\alpha$ 带或低 $\gamma$ 带)的功率,并且响应于此,预测患者对于通过深度的经颅磁刺激治疗患者的注意缺陷多动障碍的响应性。对于一些应用,使用一数学运算来组合及/或操纵两个或更多个频带的功率。对于一些应用,通过将所述给定的频带的功率除以一不同频带的功率来标准化所述给定的频带的功率。例如,所述低 $\gamma$ 频带可以通过除以一不同的频带(例如:一 $\alpha$ 频带)的功率而标准化。可选择地或另外地,可以使用一不同的数学运算来组合及/或操纵两个或更多个频带的功率。

[0118] 应注意,参照图6A-C、7A-C、8A-C及9A-C描述的结果表示一注意缺陷多动障碍患者对使用深度的经颅磁刺激的治疗的响应可以基于在治疗的第一天记录的来自一脑电图的FC4电极的纪录来预测。然而,在上述实验过程中观察到,在除了FC4电极位置之外的脑电图电极的多个位置处,似乎也存在患者对治疗的响应性与在治疗的第一天的脑电图信号的频带的功率之间的相关性。此外,在使用一8字形线圈治疗的期间观察到所述效果,而不仅仅是使用一深度的经颅磁刺激线圈。因此,本发明的范围包括使用任何类型的经颅磁刺激参数的本文所述的设备及技术,以及任何类型的电生理感测,包括脑电图感测,在任何位置,及加以必要的变更。

[0119] 对于本发明的一些应用,计算机处理器16使用电极14检测受试者的电一生理信号(通常是脑电图信号)。对于一些应用,在脑电图信号中识别活动相关的特征,并且一脑网络活动模式是基于所述多个特征来构建的。至少部分地响应于所述脑网络活动,所述计算机处理器预测使用一给定的疗法治疗受试者的一神经精神病症的一结果。对于一些应用,所述计算机处理器响应于所述经预测的结果在一输出装置(例如一显示器)上产生一输出。

[0120] 参照图10A可以更好地理解脑网络活动模式的概念,图10A是根据本发明的一些应用的一脑网络活动模式20的一代表性示例,所述脑网络活动模式20可以自经颅磁刺激诱发脑电图信号中提取。脑网络活动模式20具有多个节点22,每个节点表示一活动相关的特征。



例如,一节点可以表示在一特定的位置处以及在一特定的时窗或潜伏期的范围内的一特定频带(可选地,两个或更多个特定频带),可选地具有一特定的振幅范围。

[0121] 一些节点22通过多个边24相连接,每个边表示在相应的所述边的端部处的多个节点之间的因果关系。因此,所述脑网络活动模式表示为具有多个节点及多个边的一图形。在本发明的一些应用中,所述脑网络活动模式包括多个离散节点,其中与数据的特征有关的信息仅由多个所述节点表示,并且与多个特征之间的关系有关的信息仅由多个所述边表示。

[0122] 图10A示出了在一头皮的一模板26内的脑网络活动模式20,证明了多个所述节点的位置与多个脑叶(额28、中央30、顶32、枕34及颞36)之间的关系。脑网络活动模式中的多个节点可以通过其各种特征来标记。如果需要,也可以采用一颜色编码或形状编码可视化技术。例如,可以使用一个颜色或形状显示对应于一特定频带的节点,并且可以使用另一种颜色或形状显示对应于另一个频带的节点。例如,红色节点可以用于对应于 $\delta$ 波,以及绿色节点对应于 $\theta$ 波。如图10A所示,“红色”节点用一实心黑色圆圈表示,而“绿色”节点用由一外圈环绕的一实心黑色圆圈表示(图10A中有三个)。

[0123] 脑网络活动模式20可以描述一单个受试者或一群或子群受试者的脑活动。描述一单个受试者的脑活动的一脑网络活动模式在本文中称为一受试者特定的脑网络活动模式,并且描述一群或子群受试者的脑活动的一脑网络活动模式在本文中称为一群体脑网络活动模式。

[0124] 当脑网络活动模式20是一受试者特定的脑网络活动模式时,仅使用自一给定的受试者的数据提取的多个向量来构建所述受试者的脑网络活动模式。因此,每个节点对应于多维空间中的一点,因此表示脑中的一活动事件。当脑网络活动模式20是一群体脑网络活动模式时,一些节点可以对应于多维空间中的一点,因此所述模式表示在一群或子群受试者普遍存在的一活动事件。由于一群体脑网络活动模式的统计特性,在一群体脑网络活动模式中的节点数(此处称为“序”)及/或边(此处称为“大小”)通常但不一定大于一受试者特定的脑网络活动模式的序及/或大小。

[0125] 图10B中所示的简化方案被视为作为用于构建一群体脑网络活动模式的一示例,其中一“片段”对应于一群或子群受试者中的一不同的受试者。在所述示例中,所述群的脑电图信号包括与位置A及B相关联的两个单一事件。所述多个事件中的每一个在多维空间中形成一集群。在本发明的一些应用中,每个集群,在此称为集群A及B,由所述群体脑网络活动模式中的一节点表示。两个所述集群A及B被识别为活动相关的特征,因为在这些集群中存在一些通过这种的一关系的标准的单独的点(在本示例中,所述对受试者4及5,将在下面进一步详细说明)。因此,对于本发明的一些应用,对应于集群A及B的节点通过一边而相连接。在图10C中示出了经得到的所述群体脑网络活动模式的一简化的图示。

[0126] 一受试者特定的脑网络活动模式通常通过比较自受试者收集的脑电图信号的多个特征之间的多个特征及多个关系与参考数据的多个特征之间的多个特征及多个关系来构建,对于一些应用,其对应于群的脑电图信号。对于所述应用,将关联于受试者的信号的多个点之间的多个点及关系与关联于群的数据的多个群集之间的多个关系进行比较。例如,考虑图10B中所示的简化方案,其中一“片段”对应于一群或子群受试者中的一不同的受试者。集群A不包括来自编号3的受试者的一贡献,集群B不包括来自编号6的受试者的一贡

献,因为对于所述多个受试者,各个点未能通过时窗的标准。因此,对于一些应用,当针对编号3的受试者构建一受试者特定的脑网络活动模式时,它不包括与位置A对应的一节点,并且当针对编号6的受试者构建一受试者特定的脑网络活动模式时,它不包括与位置B对应的一节点。另一方面,位置A及B都表示为针对编号1、2、4及5的受试者的任何一个所构建的受试者特定的脑网络活动模式中的节点。对于各个点被接受为一对活动相关特征的多个受试者(例如,对应于在本示例中的编号4及5的受试者,由于多个事件发生在一彼此给定的时间间隔内),相应的节点通过一边而相连接。在图10D中示出了针对这种情况的一受试者特定的脑网络活动模式的简化图示。

[0127] 注意的是,对于仅两个节点的所述简化的示例,图10D的所述受试者特定的脑网络活动模式类似于图10C的所述一群体脑网络活动模式。如所述,对于一更多数量的节点,所述一群体脑网络活动模式的顺序及/或大小通常大于所述受试者特定的脑网络活动模式的顺序及/或大小。如下面进一步详述的,可以通过由多个边表示的多个所述活动相关特征之间的关系程度来表明所述受试者特定的与群体脑网络活动模式之间的一另外的差异。

[0128] 对于所述点被拒绝视为一对活动相关特征的多个受试者(在本示例中,编号1及2的受试者),相应的所述节点不通过一边而相连接。在图10E中示出了针对这种情况的一受试者特定的脑网络活动模式的一简化的图式。

[0129] 然而,应该理解,尽管用于构建一受试者特定的脑网络活动模式的上述技术是根据一特定的受试者的信号与一群受试者的数据之间的关系来描述的,但不一定是这种情况,因为对于一些应用,可以仅从自一单个受试者获得的多个脑电图信号构建一受试者特定的脑网络活动模式。对于所述应用,分别提取波形特征的向量以用于时间分隔的经频磁刺激刺激,以定义多个点的多个集群,其中所述集群内的每个点对应于对在一不同时间施加的一刺激的一响应,如上文进一步详细描述。在这种应用中构建受试者特定的脑网络活动模式的过程通常相似于上述构建一群体脑网络活动模式的过程。然而,由于所有的信号都是自一单个受试者收集,因此脑网络活动模式是特定于受试者的。

[0130] 因此,根据一些应用,一受试者特定的脑网络活动模式经生成而具有两种类型之一:一第一类型,其描述特定的受试者与一群或子群受试者的关联,其是所述特定的受试者的一群体脑网络活动模式的一表现,以及一第二类型,其描述所述特定的受试者的数据而不将所述受试者关连于一群或子群受试者。前一类型的脑网络活动模式在本文中称为一关联的受试者特定的脑网络活动模式,后一类型的脑网络活动模式在本文中称为一非关联的受试者特定的脑网络活动模式。

[0131] 对于非关联的受试者特定的脑网络活动模式,通常对一组经诱发的响应进行分析。通常,然后对数据进行平均,并产生一单个数据的向量。另一方面,对于群体脑网络活动模式,所述群中的每个受试者的数据通常被平均,然后变成所述数据的向量。

[0132] 应注意,虽然一非关联的受试者特定的脑网络活动模式对于一特定的受试者通常是唯一的(在构建所述受试者特定的脑网络活动模式时),但是相同受试者可以由多于一个关联的受试者特定的脑网络活动模式来表征,因为一受试者可能与不同的群有不同的关联。考虑例如一群健康的受试者与一群患有相同脑病症的非健康的受试者。进一步考虑一受试者Y,其可能属于或可能不属于这些群中的一个。根据本发明的各个应用,可以生成受试者Y的多个受试者特定的脑网络活动模式中的一个或多个。

[0133] 一第一脑网络活动模式是一非关联的受试者特定的脑网络活动模式,如上所述,其对于所述受试者通常是唯一的,因为它是由仅自受试者Y收集的数据构建的。一第二脑网络活动模式是一关联的受试者特定的脑网络活动模式,其是根据受试者Y的数据与健康群的数据之间的关系构建。一第三脑网络活动模式是一关联的受试者特定的脑网络活动模式,其是根据受试者Y的数据与非健康群的数据之间的关系构建的。这些脑网络活动模式中的每一个都可用于评估受试者Y的状况。所述第一脑网络活动模式可以是有用的,例如,用于监测所述受试者的脑功能随时间的变化(例如:监测脑的可塑性等等),因为它允许将所述脑网络活动模式与一先前构建的非关联的受试者特定的脑网络活动模式进行比较。第二及第三脑网络活动模式可用于确定受试者Y与各个群之间的关联水平,从而确定所述受试者的脑病症的可能性。

[0134] 对于一些另外的应用,用于构建所述受试者特定的脑网络活动模式的参考数据对应于先前自相同的所述受试者获取的历史数据。所述多个应用以与上述关于生成一关联的受试者特定的脑网络活动模式的应用一大致类似的方式执行,除了所述脑网络活动模式是与同一受试者的历史相关联而非与一群受试者相关联。

[0135] 对于一些应用,使用对应于之后在相同的受试者获取的数据的参考数据。所述应用允许调查在一早期获得的数据是否演变成之后获得的数据。一特定的且非限制性的示例是针对相同的受试者的数个治疗疗程(例如:N个疗程)的情况。在前几个治疗疗程(例如:自疗程1至疗程 $k_1 < N$ )中获得的数据可以用作参考数据,以构建对应于中期疗程(例如:自疗程 $k_2 > k_1$ 至疗程 $k_3 > k_2$ )的一第一关联的受试者特定的脑网络活动模式,并且在最后几个治疗疗程中(例如:自疗程 $k_4$ 至疗程N)获取的数据可以用作参考数据,以构建对应于上述中期疗程的一第二关联的受试者特定的脑网络活动模式,其中 $1 < k_1 < k_2 < k_3 < k_4$ 。可以使用针对相同的受试者的两个这样的关联的受试者特定的脑网络活动模式来确定从治疗的早期阶段至治疗的晚期阶段的数据演变。

[0136] 对于一些应用,多个经颅磁刺激的脉冲在一多个疗程的治疗期间施加于一群受试者中的每一个。对于一些所述应用,一参考群体脑网络活动模式是在第一个疗程(例如:第一天,当每个疗程发生在一不同天时)自一群受试者获得的脑电图信号所构建的,并且通常基于一单脉冲经颅磁刺激诱发电位。本申请的发明人已经发现,在第一个疗程期间的一单脉冲经颅磁刺激诱发电位对脑具有一边际效应,使得在所述脉冲之后获得的一脑电图信号可以被认为对应于一未治疗的受试者。所述参考群体脑网络活动模式可以用作针对一群受试者中的一个或多个构建一关联的受试者特定的脑网络活动模式的一基础,其描述特定的受试者与一群受试者的关联或缺乏关联。可以在一个或多个后续疗程中针对特定的受试者构建所述关联的受试者特定的脑网络活动模式,从而示出相对于第一次疗程期间单脉冲经颅磁刺激诱发电位的效果的治疗效果。

[0137] 通常,一连接性权重被分配给所述脑网络活动模式中的每对节点(或者,相等地分配给脑网络活动模式中的每个边),从而提供一加权的脑网络活动模式。所述连接性权重通过连接两个节点的边的厚度表示于图10A、10C及10D中。例如,较厚的边缘可以对应于较高的权重,而较薄的边缘可以对应于较低的权重。

[0138] 对于一些应用,所述连接权重包括基于以下集群属性中的至少一个计算的一权重指数:(i)参与相应的集群对的受试者的数量,其中较大的权重分配给较大数量的受试者;

(ii)所述对中每个集群的受试者数量之间的差异(称为所述对的“分化程度”),其中较大的权重分配给较低的分化程度;(iii)与每个相应的集群相关联的多个时窗的宽度(参照例如图10B中的 $\Delta t_A$ 和 $\Delta t_B$ ),其中较大的权重分配给较窄的窗;(iv)两个集群之间的潜伏期差异(参见例如图10A中的 $\Delta t_{AB}$ ),其中较大的权重分配给较窄的窗口;(v)与相应的集群相关的信号的振幅;(vi)与相应的集群相关的信号的频率;以及(vii)定义集群的一空间窗的宽度(对于坐标系是连续的应用)。对于除属性(i)及(ii)之外的任何集群的属性,通常使用一个或多个属性的统计可观测测量,例如但不限于集群上的平均值、中位数、最小上界、最大下界及方差。

[0139] 对于一群体脑网络活动模式或一非关联的受试者特定的脑网络活动模式,所述连接性权重通常等于基于多个所述集群的属性计算的所述权重指数。

[0140] 对于一关联的受试者特定的脑网络活动模式,优选地基于所述权重指数(表示为WI)以及一个或多个受试者特定的及特定于对的数量(表示为SI)来分配一对节点的连接性权重。以下提供所述数量的代表性示例。

[0141] 在本发明的一些实施例中,所述关联的受试者特定的脑网络活动模式的一对节点以通过将WI与SI组合而计算的一连接性权重而被分配。例如,在所述关联的受试者特定的脑网络活动模式中的一对连接性权重可以由 $WI \cdot SI$ 而被给出。对于一些应用,当针对一对给定的节点计算多个数量(例如:N个数量)时,可以为所述对分配超过一个连接性权重,例如 $WI \cdot SI_1$ 、 $WI \cdot SI_2$ 、...、 $WI \cdot SI_N$ ,其中 $SI_1$ 、 $SI_2$ 、...、 $SI_N$ 是N个计算的数量。可选地或另外地,例如通过平均、乘法等等来组合所有一给定的对的连接性权重。

[0142] 所述数量SI可以是例如表征在所述受试者特定的对与所述相应的集群之间的关系的一统计分数。所述统计分数可以是任何类型,包括但不限于平均差、绝对偏差及标准分数等等。经计算的所述统计分数的关系可以涉及用于计算所述权重指数的一个或多个属性,包括但不限于潜伏期、潜伏期差异、振幅及频率等等。

[0143] 与潜伏期或潜伏期差异有关的一统计分数在本文中称为一同步分数并且表示为SIs。因此,根据本发明的一些应用的一同步分数是通过针对以下计算一统计分数而获得:(i)相对于相应的集群的群平均潜伏期针对受试者获得的点的潜伏期(例如:在上面的示例中 $t_A^{(i)}$ 及 $t_B^{(i)}$ ),及/或(ii)相对于两个相应的集群之间的群平均潜伏期差异针对受试者获得的两个点之间的潜伏期差异(例如: $\Delta t_{AB}^{(i)}$ )。

[0144] 与振幅有关的一统计分数在本文中称为一振幅分数并表示为SIa。因此,根据本发明的一些应用的一振幅分数是通过计算相对于相应的集群的群平均振幅针对受试者获得的振幅的一统计分数而获得。

[0145] 与频率有关的一统计分数在本文中称为一频率分数并表示为SI<sub>f</sub>。因此,根据本发明的一些应用的一频率分数是通过计算相对于相应的集群的群平均频率针对受试者获得的频率的一统计分数而获得。

[0146] 与位置有关的一统计分数在本文中称为一位置分数并表示为SI<sub>l</sub>。使用所述分数通常对于采用一连续坐标系的应用是有用的,如上文进一步详细描述。因此,根据本发明的一些应用的一位置分数是通过计算相对于相应的集群的群平均位置针对受试者获得的位置的一统计分数而获得。

[0147] 关于其他特性的统计分数的计算不排除在本发明的范围之外。

[0148] 以下是根据本发明的一些应用的用于计算所述数量SI的一技术的一描述。

[0149] 当SI是一同步分数(SIs)时,计算通常基于匹配于由电极对( $Time_{subj}$ )设置的多个时空约束的多个离散时间点,如果存在的话。在这些应用中,将所述多个点的时间与参与在群模式( $Time_{pat}$ )的多个离散点的时间的平均值及标准差进行比较,为每个区域提供一区域同步分数 $SI_{sr}$ 。然后,可以通过例如平均所述对中的两个区域的所述区域同步分数来计算所述同步分数SIs。形式上,这个过程可以写成:

$$[0150] \quad SI_{sr} = 0.5 + \frac{std(Time_{pat})}{2 * (abs(\overline{Time_{pat}} - Time_{subj}) + std(Time_{pat}))}; SI_s = \frac{1}{r} \sum SI_{sr}$$

[0151] 通常以一类似的方式计算一振幅分数 $SI_a$ 。最初,将个体受试者( $Amp_{subj}$ )的多个离散点的振幅与参与在群模式( $Amp_{pat}$ )的多个离散点的多个振幅的平均值及标准差进行比较,以对于每个区域提供一区域振幅分数 $SI_{ar}$ 。然后可以计算所述振幅分数,例如,通过平均所述对中两个区域的区域振幅分数:

$$[0152] \quad SI_{ar} = 0.5 + \frac{std(Amp_{pat})}{2 * (abs(\overline{Amp_{pat}} - Amp_{subj}) + std(Amp_{pat}))}; SI_a = \frac{1}{r} \sum SI_{ar}$$

[0153] 然后将可以将一个或多个脑网络活动模式相似性S计算为所述脑网络活动模式的多个节点上的一加权平均值,如下:

$$[0154] \quad S_s = \frac{\sum_i (w_i * SI_{s_i})}{\sum_i w_i}$$

$$[0155] \quad S_a = \frac{\sum_i (w_i * SI_{a_i})}{\sum_i w_i}$$

$$[0156] \quad S_f = \frac{\sum_i (w_i * SI_{f_i})}{\sum_i w_i}$$

$$[0157] \quad S_l = \frac{\sum_i (w_i * SI_{l_i})}{\sum_i w_i}$$

[0158] 形式上,可以计算一另外的相似性 $S_c$ ,如下:

$$[0159] \quad I_c = \frac{\sum_i (w_i * SI_{c_i})}{\sum_i w_i},$$

[0160] 其中 $SI_{ci}$ 是二进制量,如果对i存在于受试者的数据中则等于1否则为0。

[0161] 在本发明的一些应用中,数量SI包括多个经记录的活动之间的一相关值。对于一些应用,所述相关值描述了在与所述对相关关联的两个位置处针对特定的受试者记录的多个所述活动之间的相关性,并且对于一些应用,所述相关值描述了在任何关联于在同一位置处记录的对及群活动的位置针对特定的受试者记录的多个活动之间的相关性。对于一些应用,所述相关值描述了多个活动之间的因果关系。

[0162] 对于一些应用,使用用于计算相关值的程序,例如本领域中已知的因果关系。对于一些应用,采用格兰杰理论(例如:描述在Granger C W J,1969,“Investigating Causal Relations By Econometric Models And Cross-Spectral Methods,”*Econometrica*,37(3):242,其通过引用并入本文)。适用于所述应用的其他技术描述于Durka et al.,2001,“Time-frequency microstructure of event-related electroencephalogram desynchronisation and synchronisation,”*Medical&Biological Engineering&Computing*,39:315、Smith Bassett et al.,2006,“Small-World Brain Networks”*Neuroscientist*,12:512、He et al.,2007,“Small-World Anatomical Networks in the Human Brain Revealed by Cortical Thickness from MRI,”*Cerebral Cortex* 17:2407以及De Vico Fallani et al.,“Extracting Information from Cortical Connectivity Patterns Estimated from High Resolution EEG Recordings:A Theoretical Graph Approach,”*Brain Topogr* 19:125,所有这些内容都通过引用并入到本文中。

[0163] 根据各自的应用,在脑网络活动模式上被分配的连接性权重被计算为一连续变量(例如,使用一具有连续范围的一函数),或者作为一离散变量(例如,使用具有一离散范围的一函数,或使用一查找表)。通常,连接性权重可以具有两个以上的可能值。因此,根据本发明的一些应用,所述加权脑网络活动模式具有至少三个,或至少四个,或至少五个,或至少六个边,每个边被分配有一不同的连接性权重。

[0164] 通常,一旦构建了脑网络活动模式,就将所述脑网络活动模式传送到诸如萤光幕18或一打印机(未示出)的一显示设备。可选地或另外地,所述脑网络活动模式被发送到一个计算机可读介质。

[0165] 对于一些应用,将一特定的受试者的受试者特定的脑网络活动模式与一先前构建的脑网络活动模式进行比较,例如,基于一单脉冲经颅磁刺激诱发电位自在第一个疗程的群中的多个受试者获得的脑电图信号构建的参考群体脑网络活动模式。可选地,将一分数分配给所述受试者特定的脑网络活动模式。所述分数可以是例如一脑网络活动模式相似性得分S。当所述受试者特定的脑网络活动模式是基于所述参考群体脑网络活动模式构建时(即,对于所述特定的受试者,当所述受试者特定的脑网络活动模式是所述参考群体脑网络活动模式的一表现时),通常基于所述受试者特定的脑网络活动模式的连接性权重的值来计算两个脑网络活动模式之间的脑网络活动模式相似性S。例如,可以通过对所述受试者特定的脑网络活动模式上的连接性权重进行平均来获得所述脑网络活动模式相似性。

[0166] 当针对所述受试者特定的脑网络活动模式中的每对节点分配多于一种类型的连接性权重时,通常针对每种类型的连接性权重分别针对脑网络活动模式进行平均。通常,将一个或多个平均值进行组合(例如:求总和、相乘、平均等等)以提供一经组合的脑网络活动模式相似性。或者,将一平均值的代表(例如:最大值)定义为所述脑网络活动模式相似性。

[0167] 对于一些应用,所述脑网络活动模式相似性被使用作为一分数,其定量地描述了

受试者对群的隶属度。所述分数被称为一脑网络活动分数。在上述基于一单脉冲经颅磁刺激诱发电位自在第一个疗程上获得的多个脑电图信号构建的一群体脑网络活动模式的示例中,它描述了受试者对一群的隶属度(或缺乏隶属),通常被认为是一群未经治疗的受试者。所述多个应用通常可用于确定对于受试者在多个疗程上经颅磁刺激的演变效果。

[0168] 对于一些应用,所述脑网络活动分数表示为一连续或离散变量。通常,所述相似性是一非二进制数。换句话说,不是确定两个所述脑网络活动模式是相似或是不相似,而是通常计算两个所述脑网络活动模式相似或不相似的程度。例如,所述相似性可以表示为百分比,作为0与1之间的一非整数(例如:0对应于完全不相似,而1对应于一脑网络活动模式与其自身之间的比较)以及等等。

[0169] 因此,对于本发明的一些应用,计算至少一个脑网络活动模式相似性,所述相似性描述所述脑网络活动模式与先前注释的脑网络活动模式之间的相似性。

[0170] 实施例

[0171] 现在参照以下实施例,其与以上描述一起以非限制性方式说明本发明的一些应用。

[0172] 在根据本发明的一些应用进行的实验中,在4周的期间内在20个刺激疗程中施用深度的经颅磁刺激治疗。在左侧前额叶皮质上以10赫兹进行刺激,并在右侧前额叶皮质上以1赫兹进行刺激。以15秒的一串间间隔使用2秒一串20个脉冲传递10赫兹的刺激,在所述串间间隔的期间施加1赫兹的刺激,在开始治疗之前,然后每5个疗程(即,第1、6及11次疗程),以及在最后一个疗程后的一周中的一天记录脑电图。每个深度的经颅磁刺激治疗包括双通道深度的经颅磁刺激的25.5分钟的治疗。

[0173] 本实施例中描述的结果来自30名健康的受试者及24名重度抑郁症患者。

[0174] 现在参照图11A,所述图表示根据本发明的一些应用,对于经施加深度的经颅磁刺激的重度抑郁症患者,(a)在四周的经颅磁刺激治疗后患者的汉密顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale,HDRS)的改善与(b)对应于在一治疗的第一天开始治疗之前记录的单脉冲与一对的第二脉冲之间的差异的长间隔皮质内抑制经颅磁刺激诱发电位(Long Interval Cortical Inhibition TMS-evoked potentials,LICI-TEP)的偏向值之间的相关程度。在图11A的x轴上绘制的多个偏向值是在第一个治疗阶段开始治疗前在电极F3处的经颅磁刺激的脉冲后60-140毫秒记录的单脉冲经颅磁刺激诱发电位与一对的第二脉冲的经颅磁刺激诱发电位之间的差异波形的负偏向值。对于图11A中所示的数据,使用了汉密顿抑郁量表-21(HDRS-21)评分表。相关系数为0.473,相应的概率为0.03。

[0175] 根据图11A中的相关性,在深度的经颅磁刺激治疗开始之前记录的具有一较小差异波形的重度抑郁症患者具有响应经深度的颅磁刺激治疗的一更好的机会。对于正偏向值也可以获得类似的关系。

[0176] 现在参照图11B,所述图表示根据本发明的一些应用,对于经施加深度的经颅磁刺激的重度抑郁症患者,在(a)四周的经颅磁刺激治疗后患者的汉密顿抑郁量表的改善与(b)由在一治疗的第一天治疗开始之前记录的一单脉冲产生的长间隔皮质内抑制经颅磁刺激诱发电位的偏向值之间的相关程度。在图11B的x轴上绘制的多个偏向值是在第一个治疗阶段开始治疗前在电极FC6处的经颅磁刺激的脉冲后140-300毫秒记录的单脉冲经颅磁刺激诱发电位的偏向值(面积)。对于图11B中所示的数据,使用了汉密顿抑郁量表-21(HDRS-21)

评分表。相关系数为0.402,相应的概率为0.07。

[0177] 根据图11B中的相关性,在深度的经颅磁刺激治疗开始之前记录的具有较大经颅磁刺激诱发电位的重度抑郁症患者具有响应深度的经颅磁刺激治疗的一更好的机会。

[0178] 对治疗中脑电图信号的13秒间隔部分进行采样,并对样本进行频谱分析,从而计算样本内各个频率成分的功率。在治疗结束时,测量患者的汉密顿抑郁量表以测量所述患者对深度的经颅磁刺激治疗的反应性。然后将所述患者对治疗的响应性与在第一个治疗阶段开始治疗前记录的13秒间隔脑电图样本的相应的频率成分的功率进行比较。

[0179] 现在参照图12A及12B,所述图表示根据本发明的一些应用,对于施加深度的经颅磁刺激的重度抑郁症患者,(a)在四周的经颅磁刺激治疗后患者的汉密顿抑郁量表测量值的改善与(b)在第一个治疗阶段开始治疗前在电极F7处记录的13秒间隔脑电图样本的相应的频率成分的功率之间的相关程度,图12A对应于电极位置F7的一高频波(20-40赫兹),以及图12B对应于电极位置F7的一低 $\gamma$ 波(30-40赫兹)。如图所示,在所述第一个治疗阶段记录的13秒间隔脑电图样本的两个频率成分与患者的汉密顿抑郁量表的改善之间存在一相关性。在电极F7处的高频范围(20-40赫兹)中所述相关性为负(一相关系数为-0.65),这意味着在经颅磁刺激治疗开始时,具有较低的左前额高频功率的患者表现出对所述治疗较高的响应性。在电极F7处的低 $\gamma$ 范围(30-40赫兹)中的所述相关性也是负的(一相关值为-0.64),这意味着在经颅磁刺激治疗开始时,具有较低的左前额 $\gamma$ 功率的患者表现出对所述治疗较高的响应性。两个相关性均具有统计学意义(对于图12A及12B中的每一个所示的数据,一概率小于0.001)。

[0180] 应注意,尽管在四周治疗过程的第一个治疗阶段记录了经采样及进行频谱分析的脑电图信号,然而,图12A-B中所示的图表示在四周治疗过程后测量的样本的某些频率成分的功率与患者对治疗的响应性之间存在相关性。

[0181] 从经颅磁刺激的脉冲(单一、成对)施加至健康的受试者及重度抑郁症患者后获得的脑电图信号构建各个群体脑网络活动模式。此外,构建了受试者特定的脑网络活动模式,并计算了所述受试者特定的脑网络活动模式的脑网络活动相似性得分。

[0182] 图13A是根据本发明的一些应用的一图,显示(a)治疗三周后重度抑郁症的患者的汉密顿抑郁量表的改善百分比与(b)与多个健康的受试者的脑网络活动相比较且由在治疗开始之前记录的单脉冲经颅磁刺激诱发电位产生的患者的脑网络活动相似性得分之间的关系。相关系数为0.775268,相应概率为0.0051,受试者的数量为11。如图13A中所示的数据,使用了汉密顿抑郁量表-21(HDRS-21)评分表。所述图证明,相对于健康的受试者,获得高脑网络活动相似性得分的患者显示来自深度的经颅磁刺激治疗的最大益处,并且所述脑网络活动分数成功地预测了重度抑郁症患者对深度的经颅磁刺激治疗的响应性。使用从在一成对脉冲经颅磁刺激的刺激中的第二脉冲之后获得的脑电图信号构建的一参考群体脑网络活动模式获得类似的相关性,证明基于脑网络活动预测经颅磁刺激治疗的响应性不仅限于一种类型的经颅磁刺激的脉冲。

[0183] 还参照图13B,其是根据本发明的一些应用的一图,显示(a)与重度抑郁症患者的脑网络活动相比较,由单脉冲经颅磁刺激诱发电位产生的重度抑郁症的患者的脑网络活动的相似性得分与(b)所述患者的汉密顿抑郁量表之间的关系。图13B中所示的数据的相关系



数是0.853554,相应的概率是0.0017。对于图13B中所示的数据,使用了汉密顿抑郁量表-17(HDRS-17)评分表。

[0184] 基于在治疗3周后产生的患者的脑网络活动模式产生相似性得分,并且还在相同的时间点测量患者的汉密顿抑郁量表。如图13B所示的关系所示,在一给定的时刻,与重度抑郁症患者的脑网络活动相比,所述患者的脑网络活动的相似性得分与所述患者的汉密顿抑郁量表之间存在一相关性。图13B中所示的数据表明,患有一特定神经精神病症的患者的脑网络活动可用于测量其病症的严重程度,作为使用标准模型对其状况进行分级的替代或补充。例如,基于图13B中所示的数据,作为替代或补充,使用汉密顿抑郁量表的评分表对重度抑郁症患者进行分级(通常是一耗时的过程),所述患者的脑网络活动可以被测量,并且患者可以基于他们的脑网络活动而被分级(例如,通过将他们的脑网络活动与一群健康的受试者的脑网络活动或一群不健康的受试者的脑网络活动进行比较)。

[0185] 现在参照图14A及14B,其是根据本发明的一些应用的图,显示(a)开始对多个重度抑郁症患者进行深度的经颅磁刺激治疗后,对自患者的汉密顿抑郁量表中的治疗前基线的各个改善百分比的时间与(b)在治疗开始前在各个脑电图电极上记录的13秒间隔脑电图样本的各个频率成分的功率之间的关系。具体地,图14A描绘了直到患者的汉密顿抑郁量表相对于其治疗前的汉密顿抑郁量表达达到40%改善的脑电图访问的数量,相对于响应于在治疗的的第一天开始治疗前施加的一经颅磁刺激的脉冲的在一电极FT8处记录的低 $\gamma$ 功率(30-40赫兹)。40%汉密顿抑郁量表改善所需时间相对于低 $\gamma$ 功率之间的相关性是负的,一相关值为-0.63,表示在经颅磁刺激治疗之前具有较低的右额侧低 $\gamma$ 功率的患者对所述治疗的响应较慢。

[0186] 图14B描绘了直到患者的汉密顿抑郁量表相对于其治疗前汉密顿抑郁量表达达到50%的改善的脑电图的数量,相对于响应于在治疗的的第一天开始治疗前施加的一经颅磁刺激的脉冲的在一电极T8处记录的 $\delta$ (1-4赫兹)对 $\beta$ (12-30赫兹)功率比。50%汉密顿抑郁量表改善所需时间相对于 $\delta$ 对 $\beta$ 功率比之间的相关性为正,一相关值为0.83,表示在经颅磁刺激治疗之前具有较低的 $\delta$ 对 $\beta$ 功率比的患者对所述治疗的响应较快。图14A及图14B中显示的相关性在统计学上是显着的( $p < 0.001$ )。

[0187] 根据图14A及14B所示的结果,在开始治疗之前获得的脑电图功率谱密度函数与使用汉密顿抑郁量表测量的对治疗的响应时间高度相关。因此,根据本发明的一些应用,甚至在开始治疗一受试者之前,将一个或多个经颅磁刺激的脉冲施加至所述受试者。在将一个或多个经颅磁刺激的脉冲中的一个施加至受试者的一给定的时间区段内,检测所述受试者的一电生理信号(例如,所述受试者的脑电图)。至少部分地响应于经检测到的电生理信号,预测使用一给定的疗法治疗(或至少部分治疗)所述受试者的一神经精神病症所需的时间。可选地或另外地,预测响应于所述治疗在所述受试者的状况中的一改善速率。对于一些应用,测量特定的频带的功率密度,并且响应于此来进行预测。可选地或另外地,检测两个或更多个频带的功率密度之间的一关系(例如,一比率),并且响应于此做出预测。

[0188] 现在参照图15A、15B及15C,其是表示根据本发明的一些应用由一计算机处理器执行的步骤的流程图。

[0189] 如图15A所示,并且根据以上描述,对于步骤40中的一些应用,所述计算机处理器驱动经颅磁刺激装置10(图1)以将一个或多个经颅磁刺激的脉冲施加至患有一特定的神经

精神病症的一受试者。在步骤42中,所述计算机处理器在施加一个或多个脉冲之后检测所述受试者信号的一电生理信号。例如,可以使用电极14(图1中所示)检测受试者的脑电图。对于一些应用,检测在一个或多个给定的电极处记录脑电图。在步骤44中,所述计算机处理器响应于经检测到的电生理信号,预测使用一给定的疗法治疗所述受试者的结果。根据图14A及14B所示的数据,对于一些应用,作为步骤44的一部分,所述计算机处理器预测所述受试者的状况直到通过一给定的量而改善所花费的时间,及/或响应于给予所述受试者的所述给定的治疗,预测所述受试者的状况的改善的一速率。

[0190] 图15B所示的流程图大致类似于图15A的流程图。然而,根据本发明的一些应用,图15B中所示的流程图包括多个附加的步骤46及48。对于一些应用,测量经检测到的所述电生理信号内的一个或多个给定的频带的功率密度,如步骤46所示。在步骤48(其是可选的,如虚线框所示),组合两个或更多个频带的功率密度。通常,计算两个或更多个频带的功率密度之间的一关系(例如:一比率)。对于一些应用,响应于步骤46及/或步骤48,执行步骤44(其中预测所述受试者对使用一给定的疗法的治疗的响应)。

[0191] 图15C所示的流程图大致类似于图15A的流程图。然而,根据本发明的一些应用,图15B中所示的流程图包括附加的步骤50及52。对于一些应用,在步骤50中,基于经检测到的电生理信号来构建所述受试者的脑网络活动模式,例如,使用上文描述的技术。对于一些应用,在步骤52(其是可选的,如虚线框所示)中,针对所述受试者的脑网络活动模式计算一相似性得分,例如,通过将所述受试者的脑网络活动模式与一群模式进行比较,例如一健康的受试者群模式,或患有一特定的神经精神病症的一群的模式。对于一些应用,响应于步骤50及/或步骤52执行步骤44(其中预测所述受试者对使用一给定的疗法的治疗的响应)。

[0192] 尽管本文已经描述了一些应用,根据这些应用,将一串经颅磁刺激的脉冲施加至一受试者,但是根据本文所述的通常技术,本发明的范围包括使用对经颅磁刺激的一单脉冲的一电生理响应来预测一受试者对一治疗的响应,加以必要的变更。尽管本文已经描述了一些应用,根据这些应用,在施加一串经颅磁刺激的脉冲之后的一给定的时间测量一受试者的脑电图信号,但是根据本文所述的通常技术,本发明的范围包括使用在一给定的经颅磁刺激脉冲之后的各个时间点测量的一电生理响应,以预测一受试者对一治疗的响应,加以必要的变更。例如,当使用一给定的一组串及串间间隔施加一经颅磁刺激的方案时,可以在以下任何时间测量脑电图纪录(或其他电生理纪录):

[0193] 1. 在施加经颅磁刺激的脉冲一个之后的一给定时间区段,例如,在施加脉冲之后大于1毫秒及/或小于10毫秒(例如:在1毫秒与10毫秒之间)的一时间区段,或者在施加脉冲之后大于10毫秒及/或小于100毫秒(例如:在10毫秒与100毫秒之间)的一时间区段,或者在施加脉冲之后大于100毫秒及/或小于1秒(例如:在100毫秒与1秒之间)的一时间区段。

[0194] 2. 在一给定的串内,在连续的经颅磁刺激的脉冲之间。

[0195] 3. 在串间间隔期间,例如,在施加一串之后,超过1秒及/或小于20秒(例如:在1秒与20秒之间)。

[0196] 对于一些应用,在相应于经颅磁刺激的施加的多个相应的时间记录的多个电生理测量值在几分钟或一整个经颅磁刺激疗程中被平均(或以其他方式组合),并且响应于此预测所述受试者对治疗的响应,根据本文所述的通常技术,加以必要的变更。

[0197] 通常,本发明的范围包括使用任何形式的经颅磁刺激配置(例如:使用深度的经颅

磁刺激线圈,或使用8字形线圈的经颅磁刺激)及任何形式的刺激方案(例如:包括单脉冲、成对脉冲、单串及多串),并基于在经颅磁刺激施加至患者期间或之后记录的所述患者的一电生理信号(例如:所述患者的脑电图)的一成分,来预测所述患者对各种治疗的响应性,包括经颅磁刺激治疗、深度的经颅磁刺激治疗、药物治疗、行为或心理治疗、深部脑刺激治疗、电痉挛治疗及其他治疗。

[0198] 此外,对于一些应用,在施加一经颅磁刺激的脉冲(或一串或多个串脉冲)之后记录的患者的电生理信号的一成分的分析在一特定的任务期间与所述患者的电生理信号相组合,并且经组合的神经标记物(例如:一比率或任何其他数学组合)用作对治疗的响应的一预测因子。除了使用电生理纪录来预测对治疗的响应之外,本发明中描述的电生理纪录可用于诊断、疾病表征、疾病严重性评估及/或区别健康的受试者与患有一神经精神疾病的受试者。

[0199] 本申请的发明人推测对于患有其他病症的患者,对于在注意缺陷多动障碍患者及重度抑郁症患者观察到的上述效果的类似效果是明显的,所述其他病症例如抑郁症及其他神经精神病症,例如躁郁症、自闭症、创伤后压力综合征、成瘾行为(包括吸烟、暴饮暴食及药物成瘾)、精神分裂症、帕金森病、阿尔茨海默病、强迫症、癫痫等等。因此,本发明的范围包括加以必要的变更,将本文所述的装置及方法应用于患有上述任何一种病症的患者。

[0200] 应注意,术语“患者”及“受试者”在本申请中可互换使用。

[0201] 本文描述的本发明的应用可以采取可自一计算机可用或一计算机可读介质(例如:一非暂时性计算机可读介质)存取的一计算机程序产品的形式,其提供程序码,以供通过或结合一计算机或任何指令执行系统而使用。为了本说明书的目的,一计算机可用或计算机可读介质可以是任何装置,其可包括、存储、通信、传播或传输程序,以供通过或结合所述指令执行系统、装置或设备而使用。所述介质可以是一电子、磁、光、电磁、红外线或半导体系统(或装置或设备)或一传播介质。通常,所述计算机可用或计算机可读介质是非暂时性计算机可用或计算机可读介质。

[0202] 一计算机可读介质的示例包括一半导体或固态存储器、磁带、一可移动计算机磁盘、一随机存取存储器、一只读存储器、一刚性磁盘及一光盘。光盘的当前示例包括只读光盘(CD-ROM)、可重复刻录光碟(CD-R/W)及数字多功能影音光盘。对于某些应用,使用云存储。

[0203] 适用于存储及/或执行程序代码的一数据处理系统将包括通过一系统总线直接或间接耦合到存储器元件的至少一个处理器。所述存储器元件可以包括在程序代码的实际执行期间所使用的本地存储器、大容量存储器及高速缓冲存储器,其提供至少一些程序代码的临时存储,以便减少在执行期间必须从大容量存储器撷取代码的次数。所述系统可以在程序存储设备上读取创造性指令,并遵循这些指令来执行本发明实施例的方法。

[0204] 多个网络适配器可以耦合到所述处理器,以使处理器能够通过专用网络或公共网络耦合至其他处理器或远程打印机或存储设备。调制解调器、电缆调制解调器及以太网卡只是几个当前可用的网络适配器类型。

[0205] 用于执行本发明的操作的计算机程序代码可以用一种或多种编程语言的任何组合来编写,包括一面向对象语言诸如Java、Smalltalk、C++等等,以及传统的过程式编程语言,例如C语言或类似的编程语言。

[0206] 应该理解,本文描述的技术可以由计算机程序指令实现。所述多个计算机程序指令可以提供给一通用计算机、专用计算机或其他可编程数据处理装置的处理器以产生一机器,使得通过计算机的处理器或其他可编程数据处理设备执行的指令创建用于实现在本申请中描述的流程图及/或算法中指定的功能/动作的装置。所述多个计算机程序指令还可以存储在一计算机可读介质(例如:一非暂时性计算机可读介质)中,所述计算机可读介质可以指示一计算机或其他可编程数据处理装置以一特定方式运行,使得存储在所述计算机可读介质中的指令产生包括实现本文所述算法的指令装置的一制品。所述多个计算机程序指令也可以加载到一计算机或其他可编程数据处理装置上,以使得在所述计算机或其他可编程装置上执行一系列操作步骤,以产生一计算机实现的过程,使得在计算机或其他可编程装置上执行的多个所述指令提供用于实现本申请中描述的算法中指定的功能/动作的过程。

[0207] 这里描述的计算机处理器通常是用计算机程序指令编程的硬件设备,以产生专用计算机。例如,当经编程以执行本文描述的算法时,所述计算机处理器通常充当一专用治疗-结果预测计算机处理器。通常,由计算机处理器执行的这里描述的操作根据所使用的存储器的技术将作为真实物理物品的一存储器的物理状态变换为具有一不同的磁极性、电荷等等。

[0208] 本发明的一些实施例包括将以下任何一个专利申请中描述的方法及装置与本申请中描述的方法及装置相组合:

[0209] Zangen的WO 14128631;

[0210] Zangen的WO 14128632;

[0211] Zangen的WO 14128630;

[0212] Pell的WO 13121359;

[0213] Zangen的WO 06134598;

[0214] Zangen的US 20140249352;

[0215] Zangen的US 20140235928;

[0216] Zangen的US 20140235927;

[0217] Zangen的US 20140235926;

[0218] Zangen的US 20130178692;以及

[0219] Shahaf的WO 2011086563。

[0220] 上述引用的申请中的每一个皆通过引用并入本文。

[0221] 本领域技术人员将理解,本发明不限于上文特别示出及描述的内容。相反,本发明的范围包括上文描述的各种特征的组合及子组合,以及本领域技术人员在阅读前面的描述时,将想到的现有技术中不存在的变化及修改。

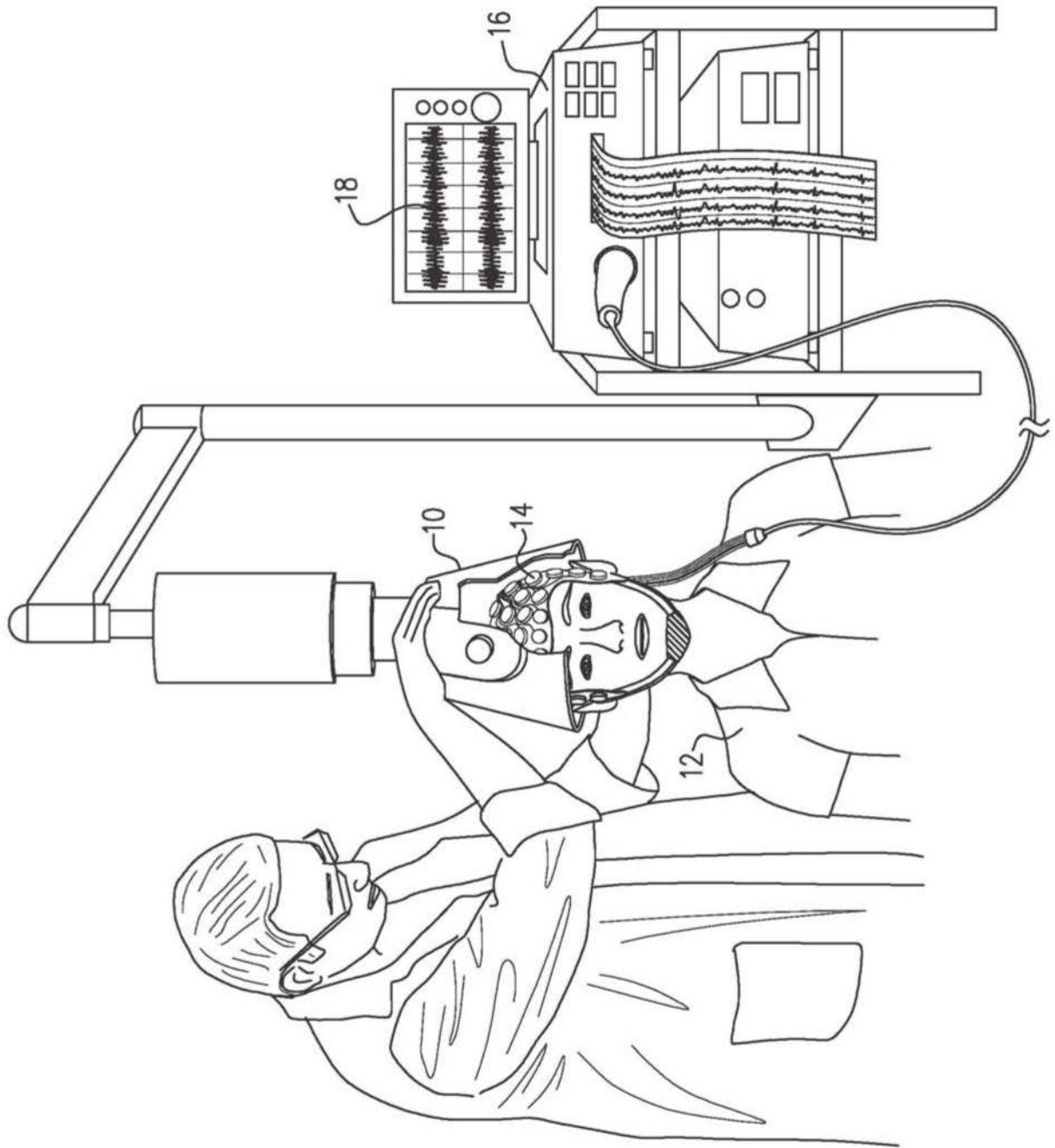


图1

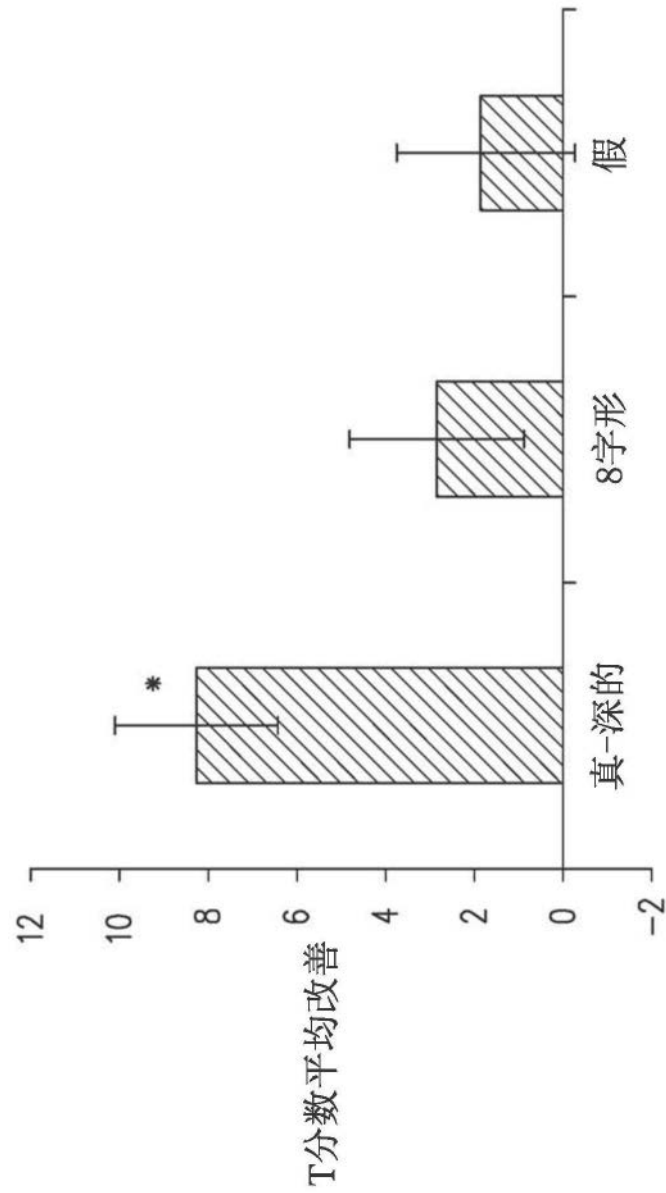


图2

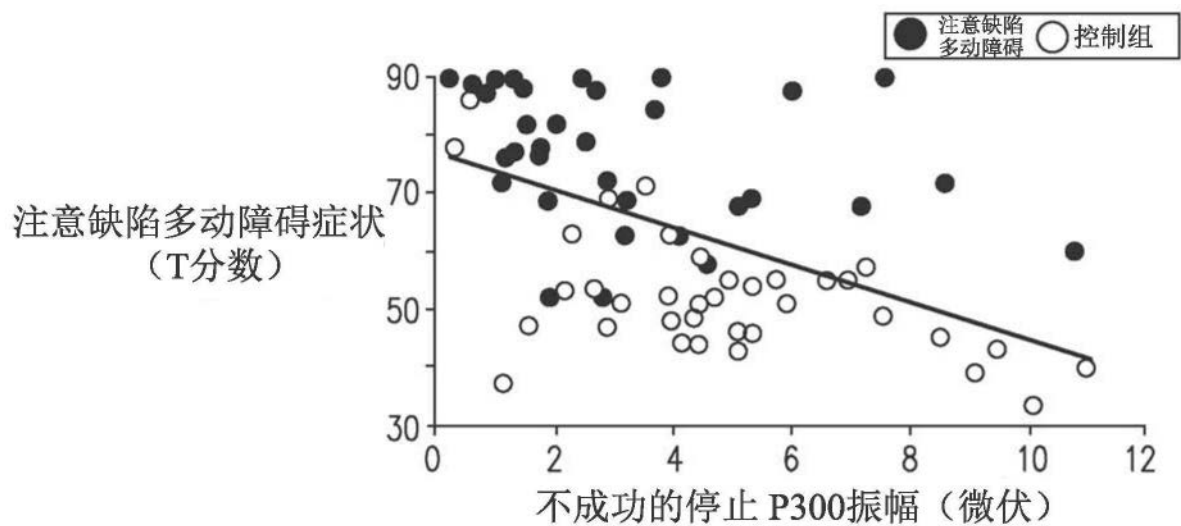


图3A

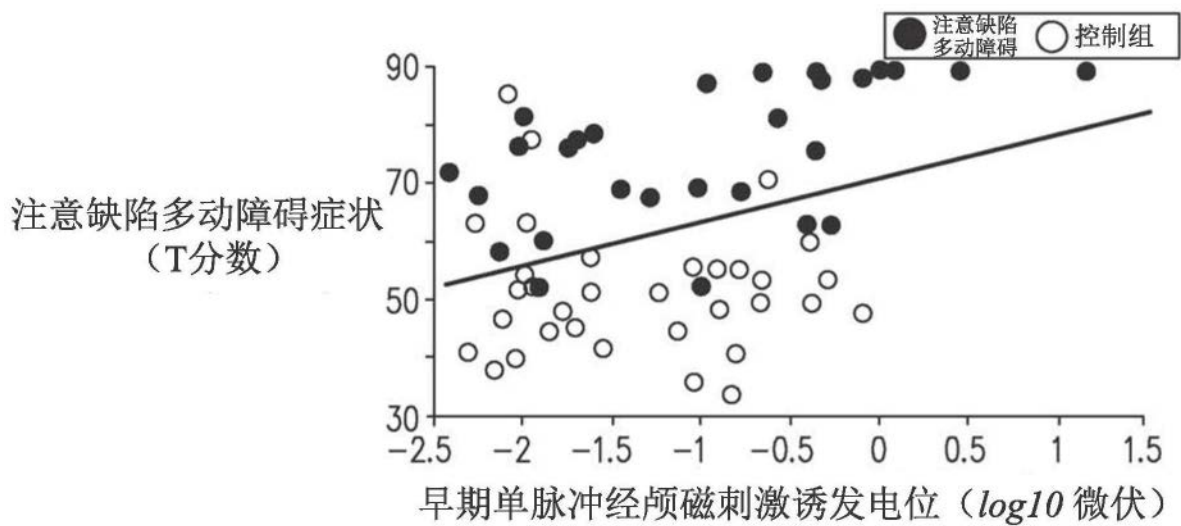


图3B

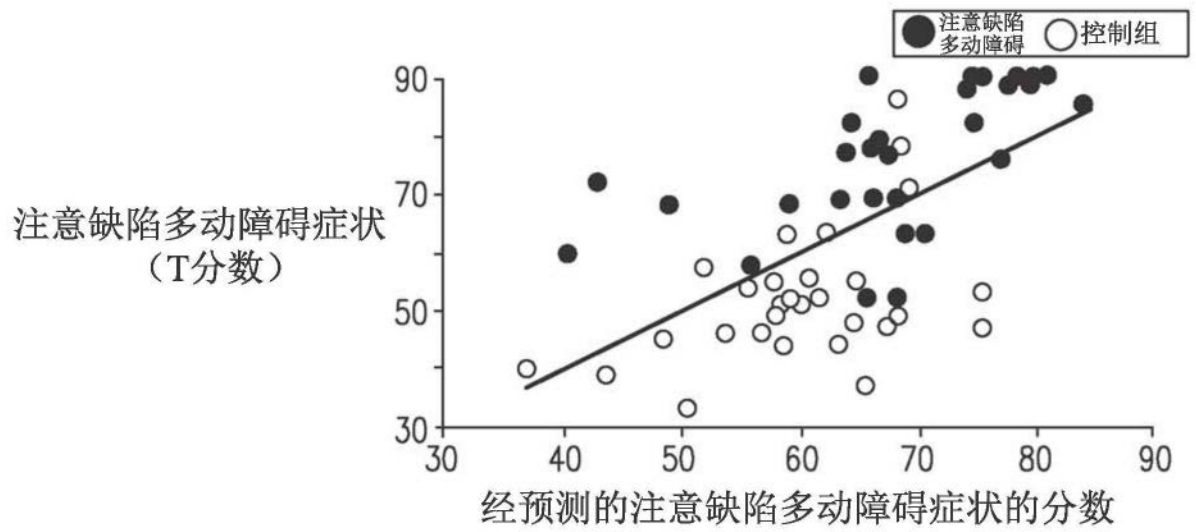


图3C



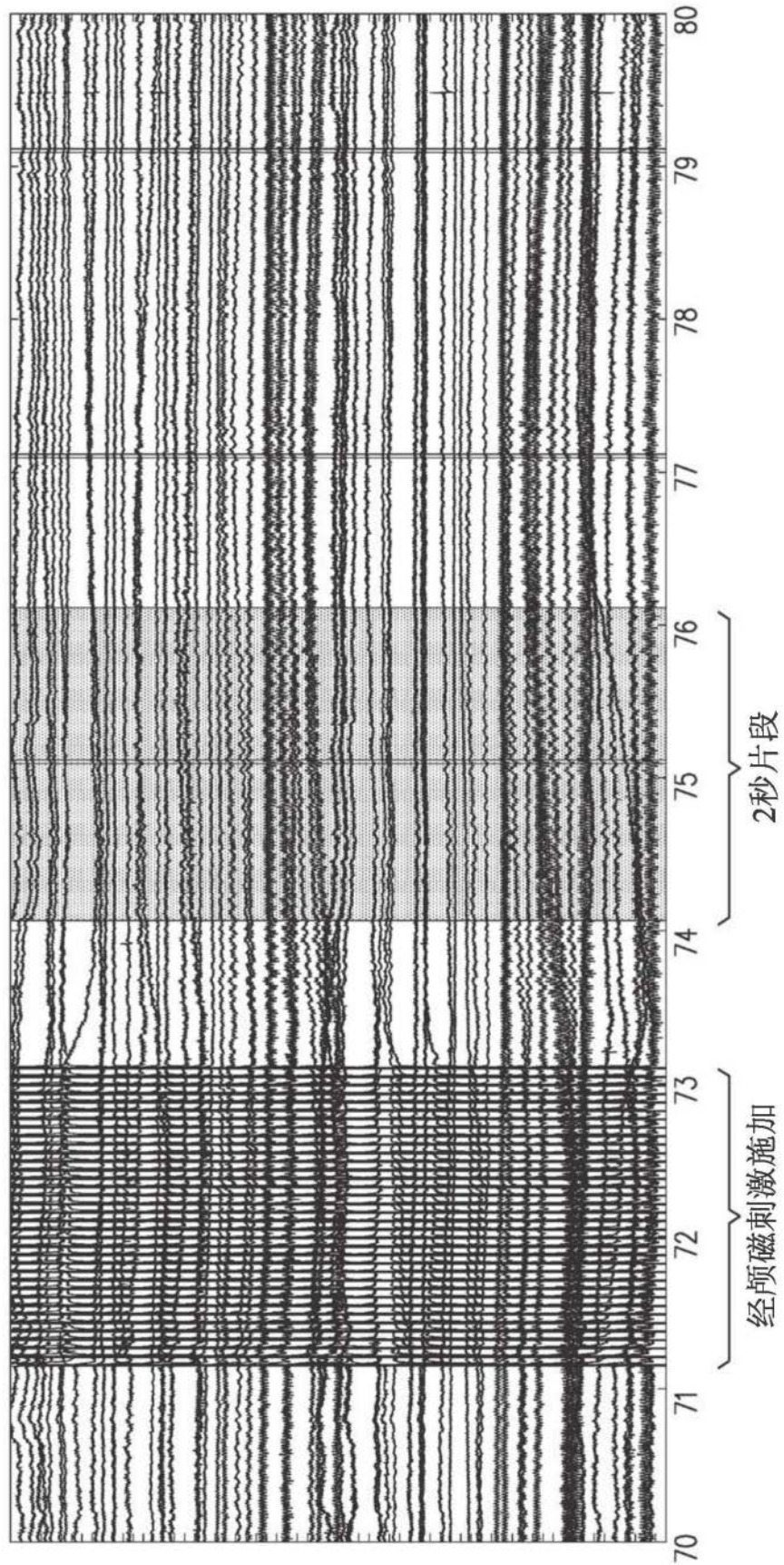


图4

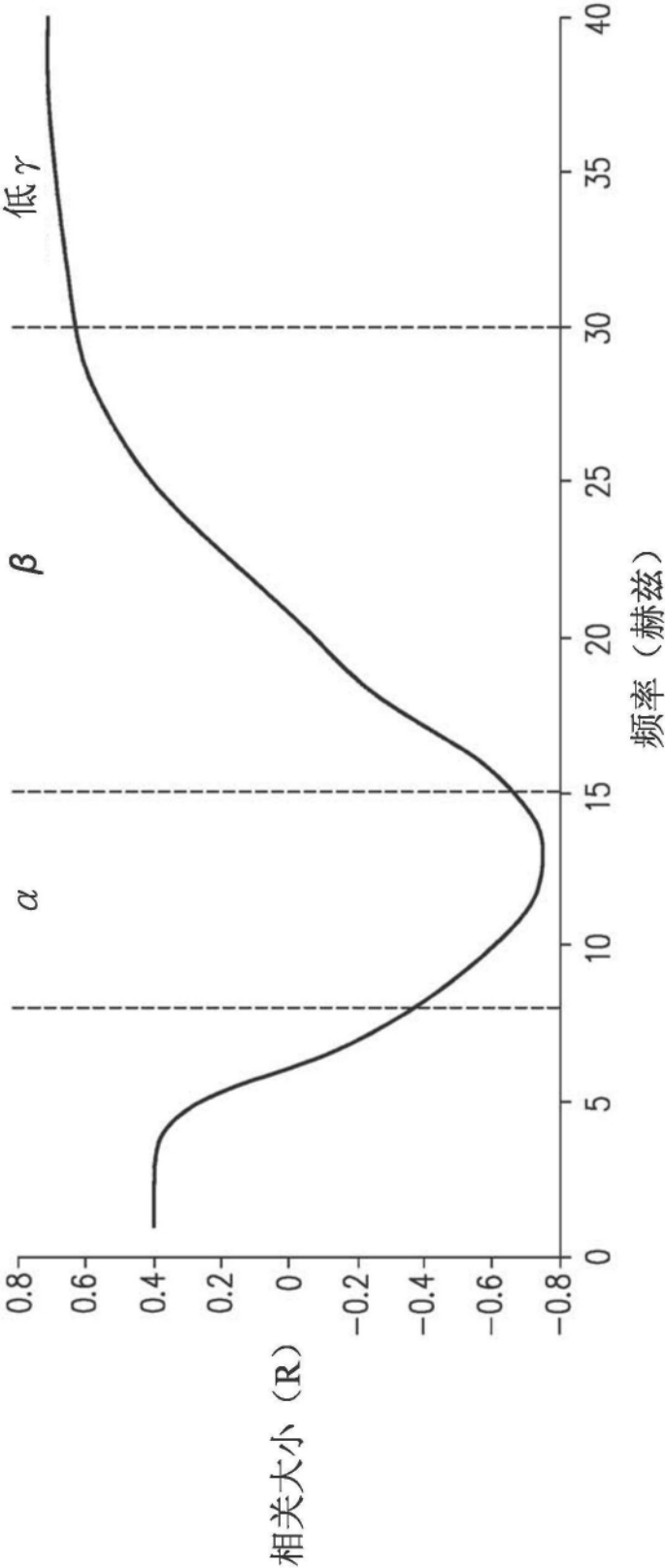


图5

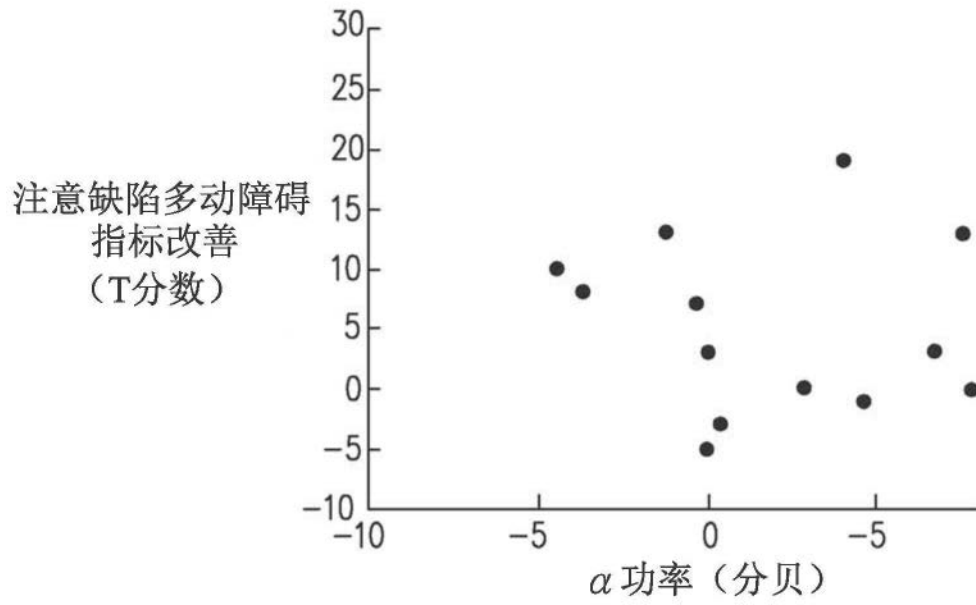


图6A

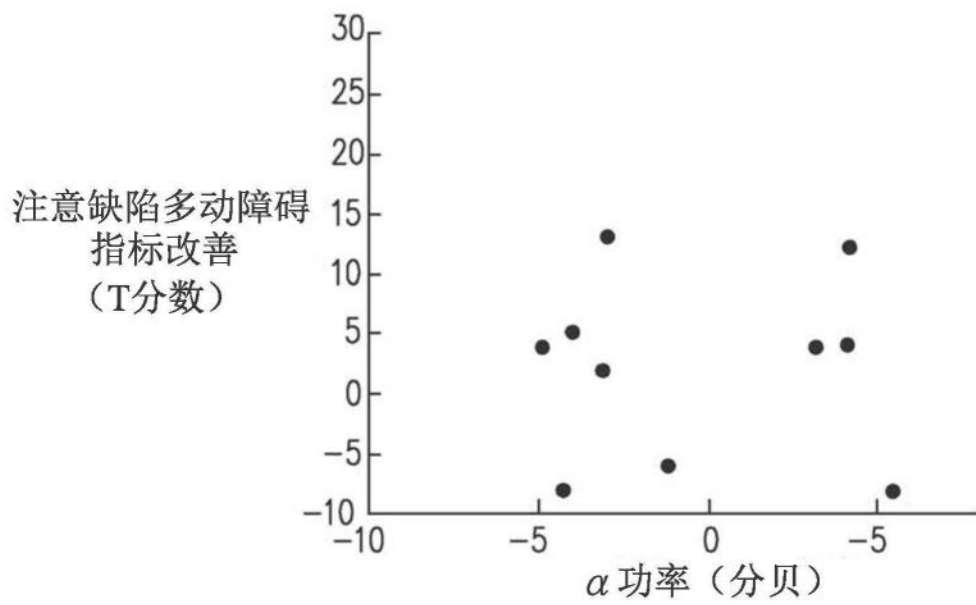


图6B

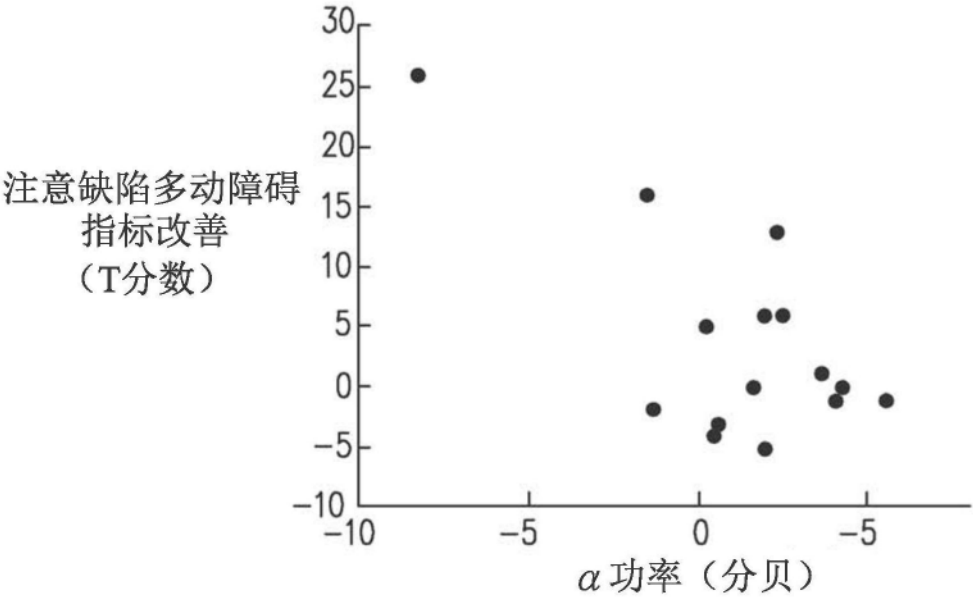


图6C

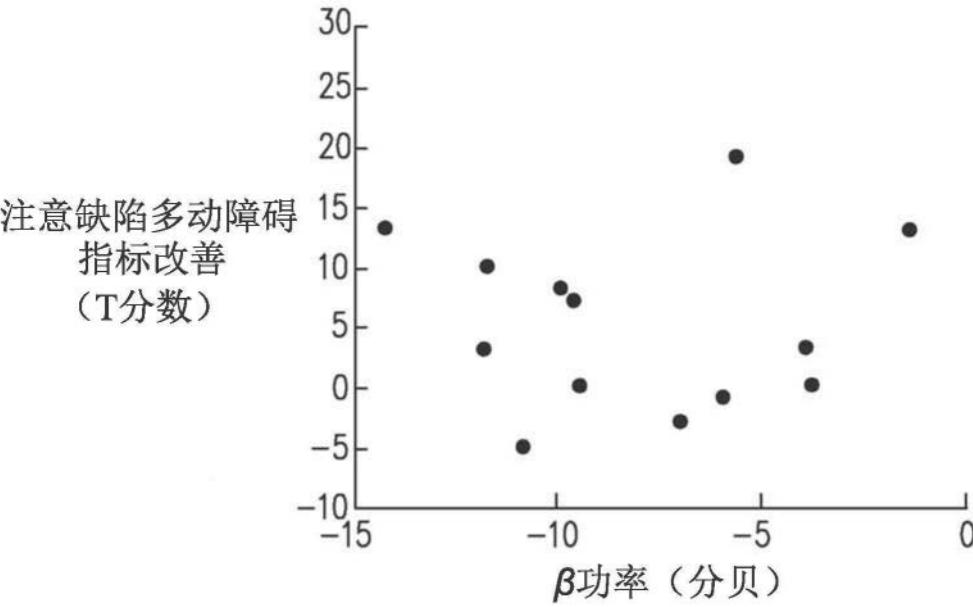


图7A

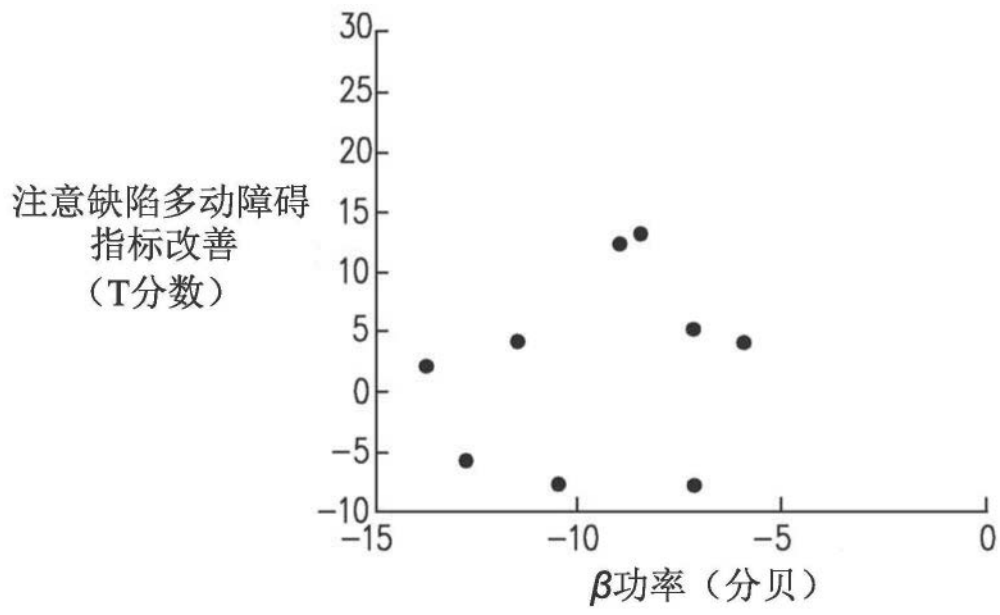


图7B

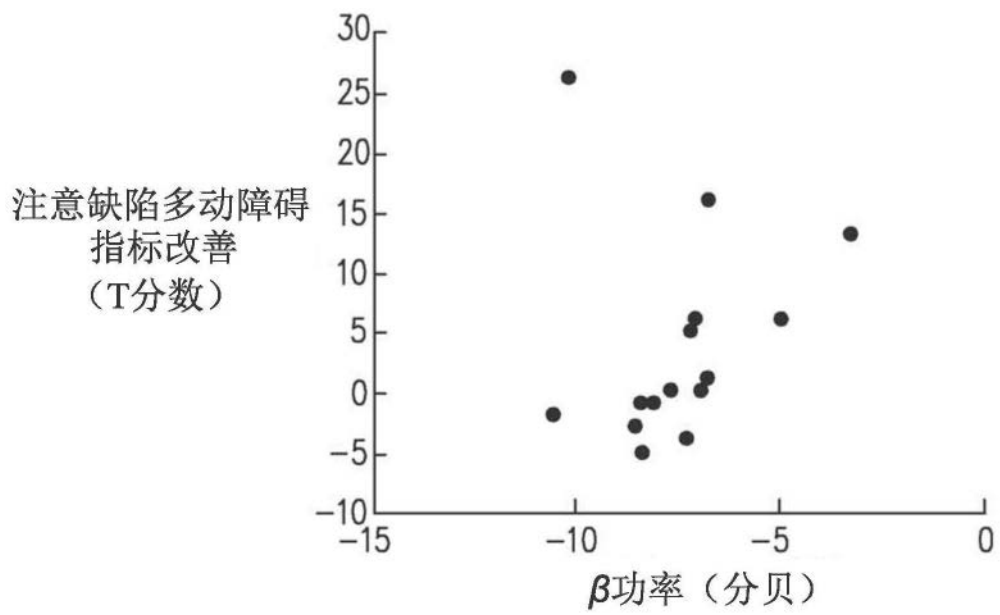


图7C

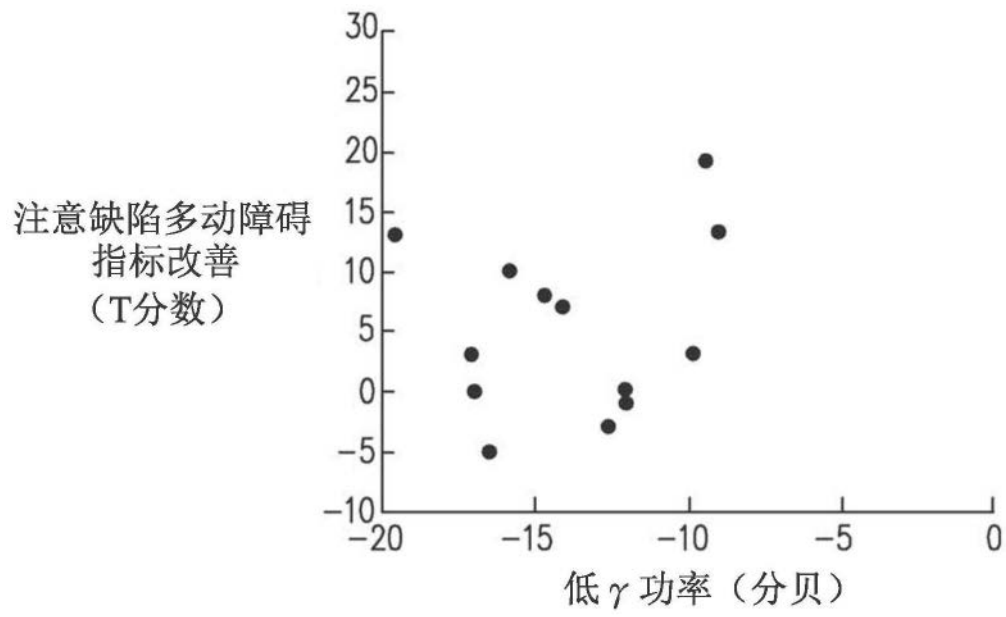


图8A

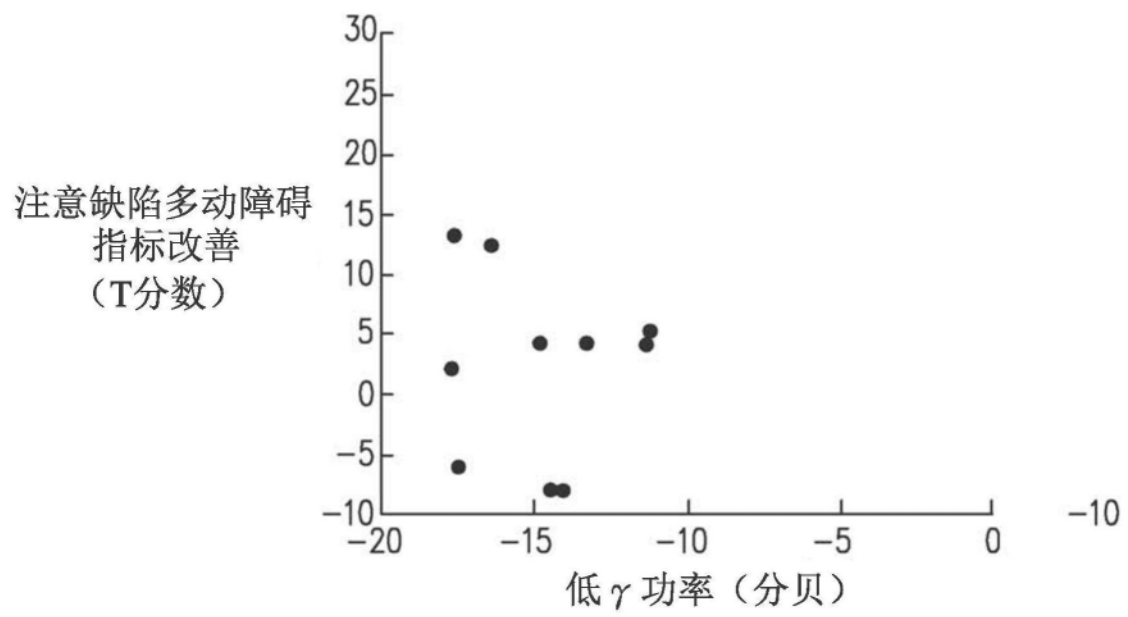


图8B

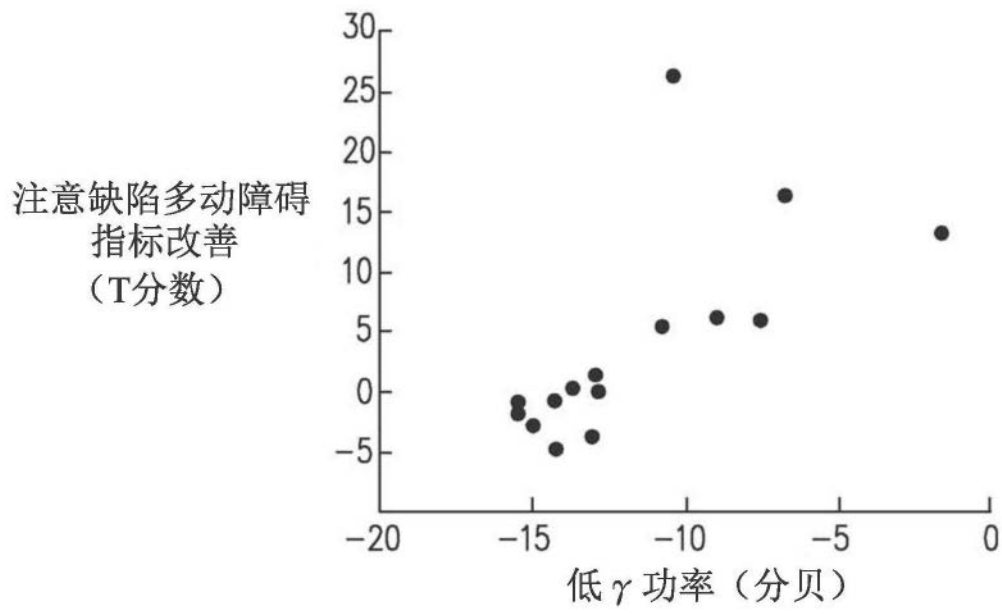


图8C

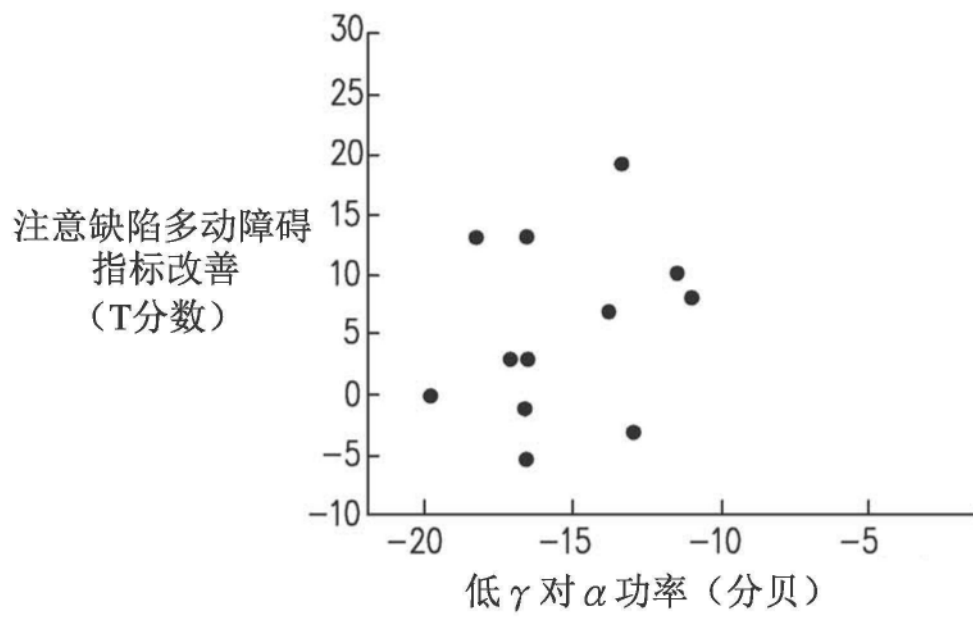


图9A

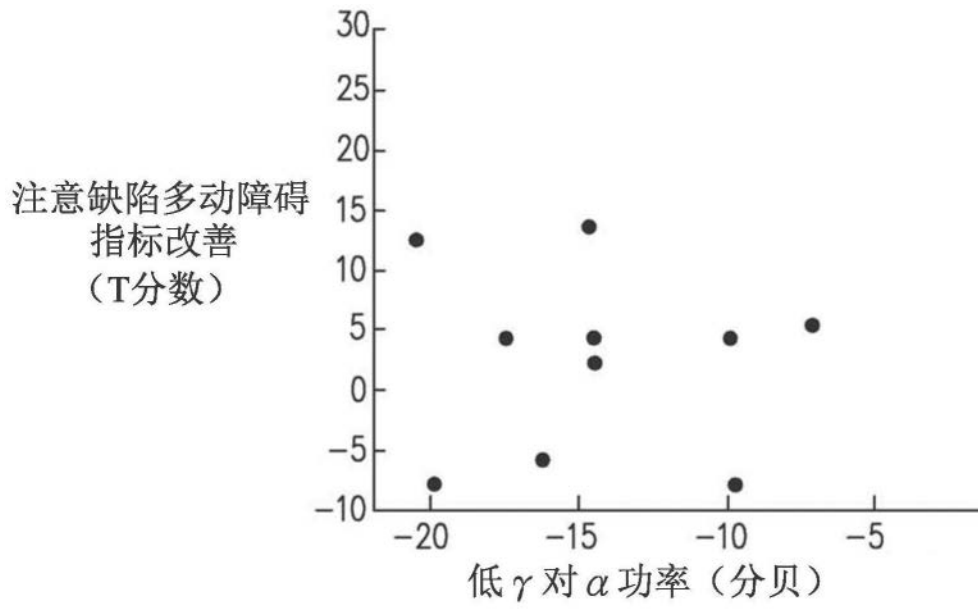


图9B

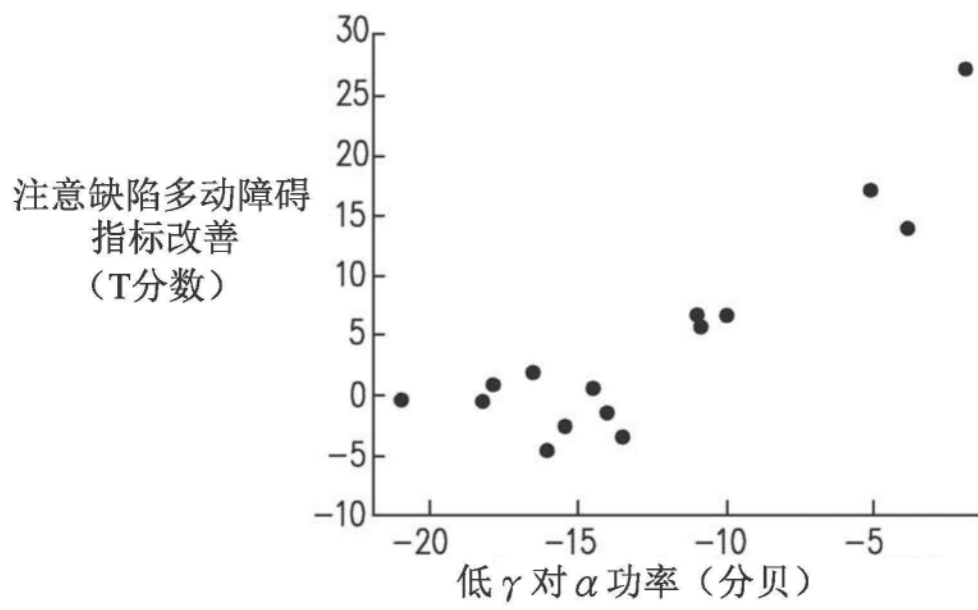


图9C



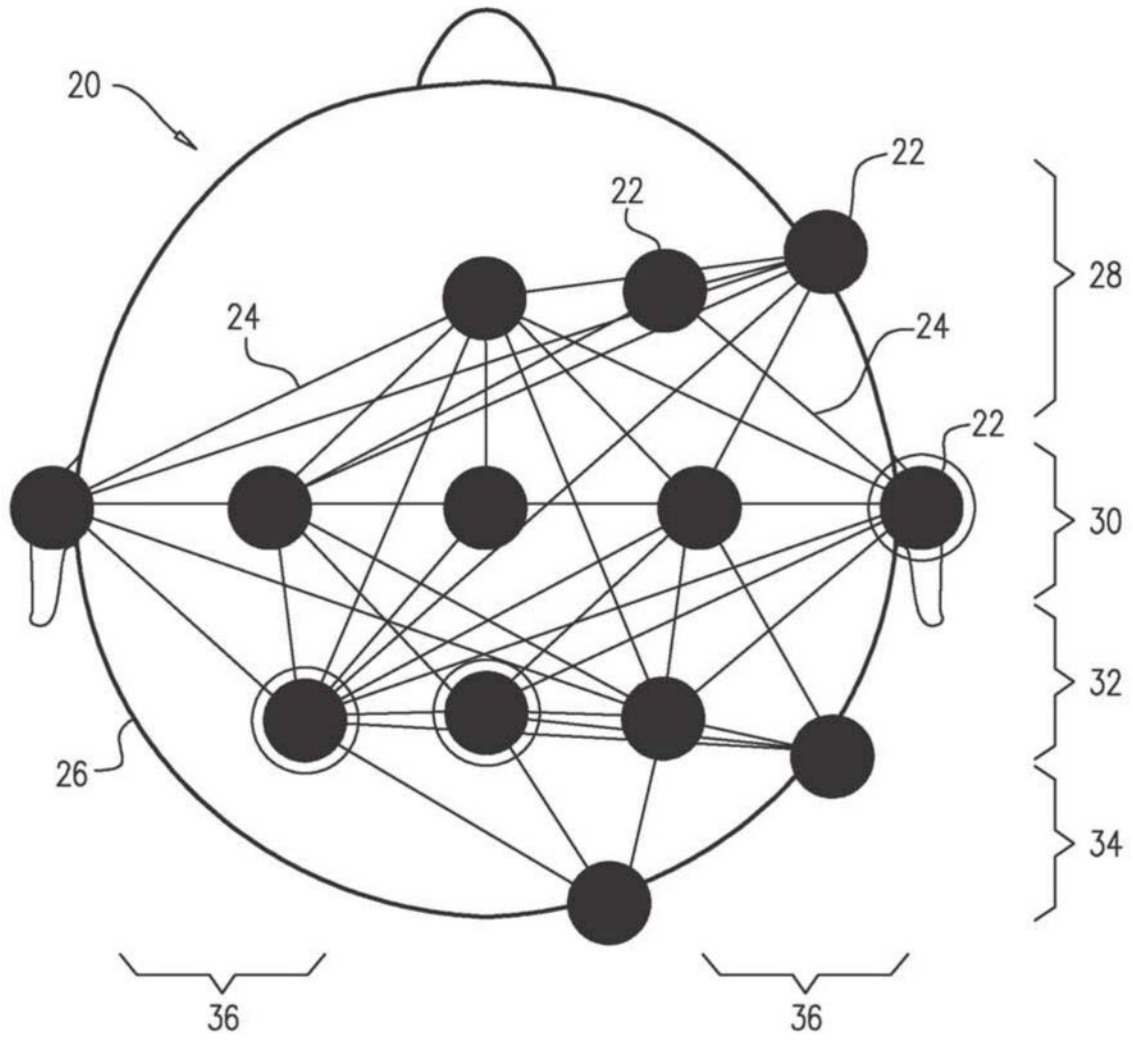


图10A

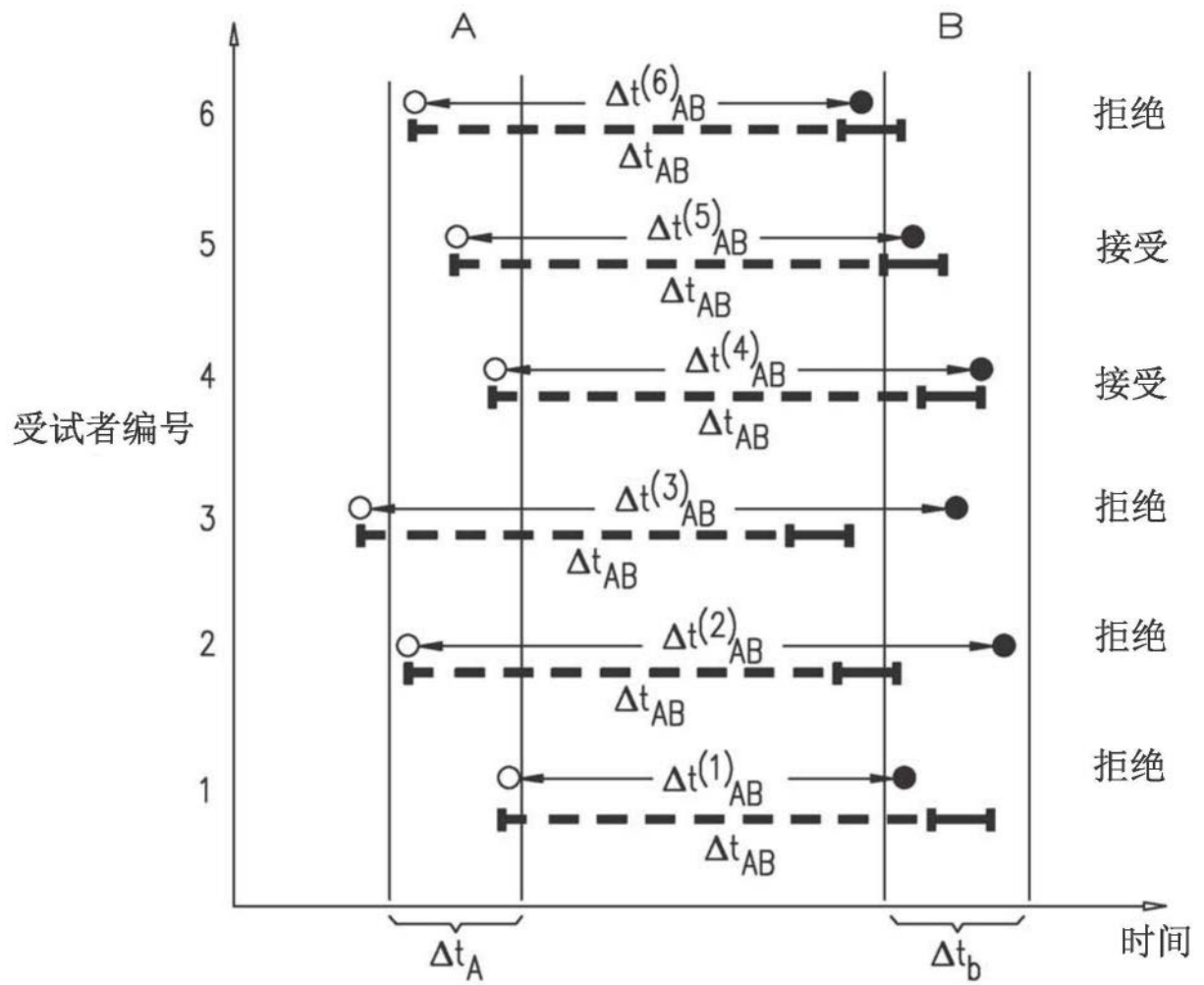


图10B



图10C

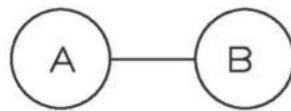


图10D

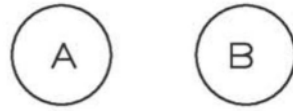


图10E

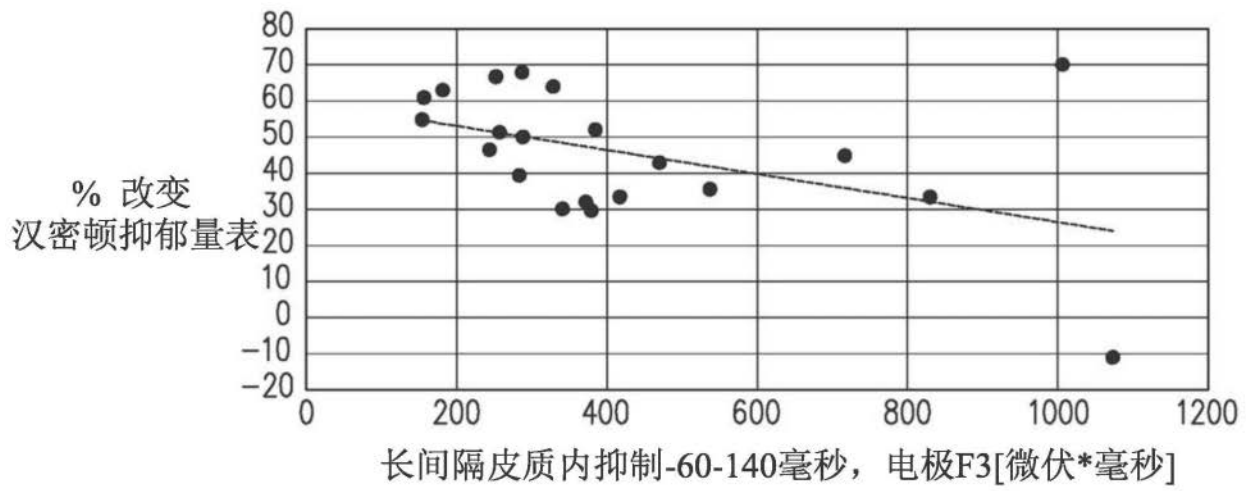


图11A

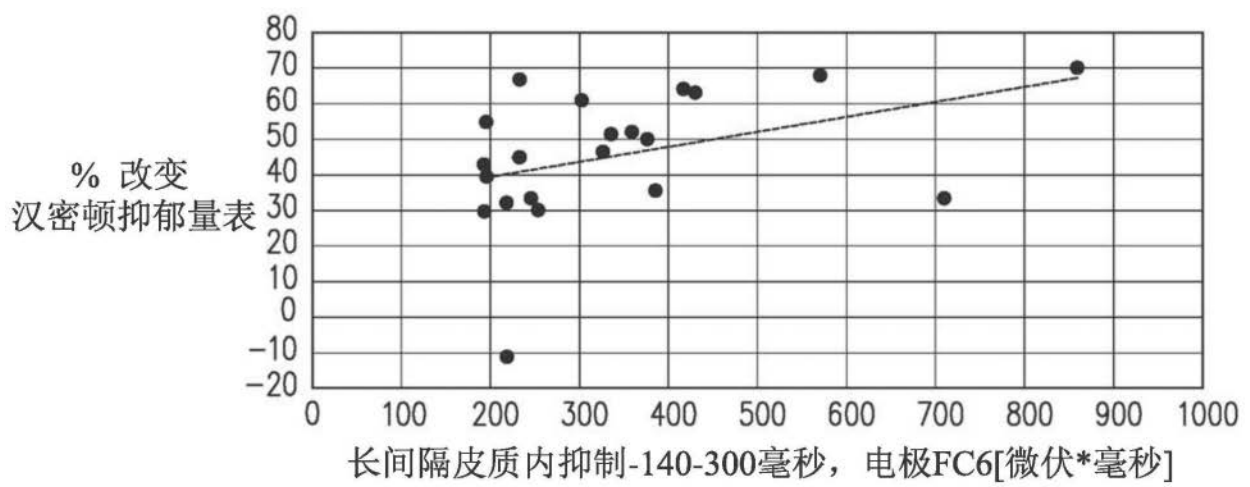


图11B

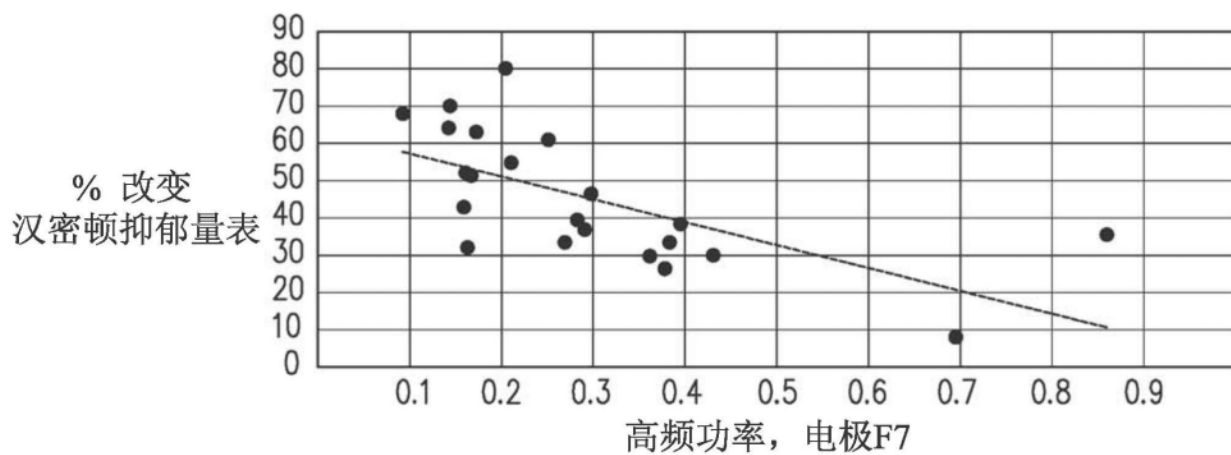


图12A

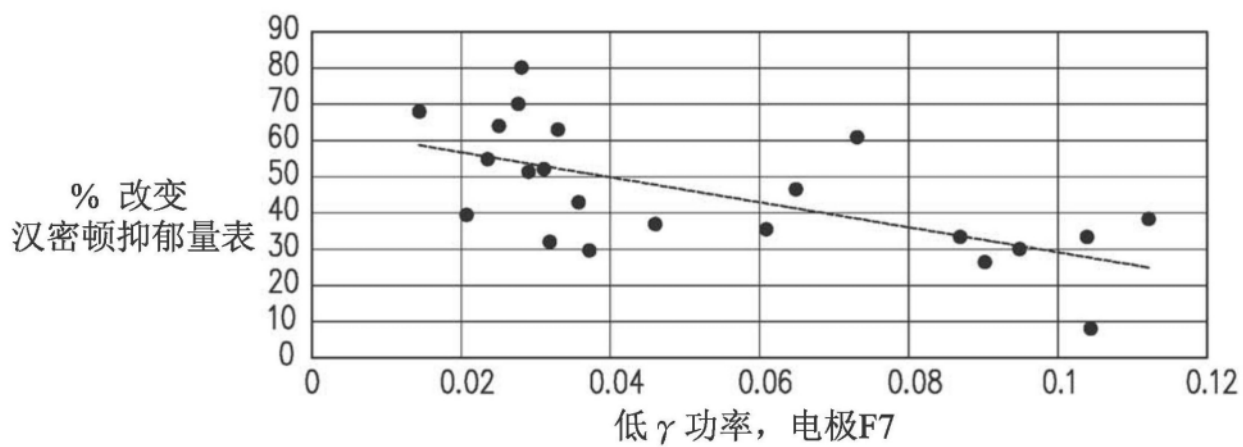


图12B

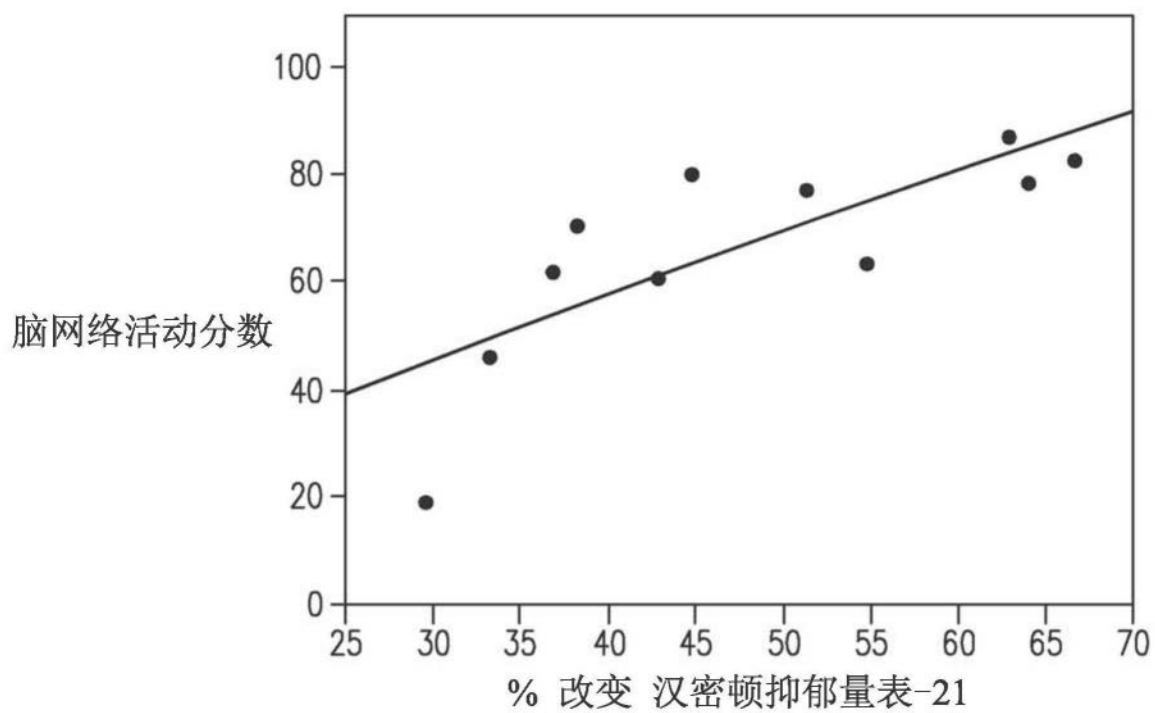


图13A

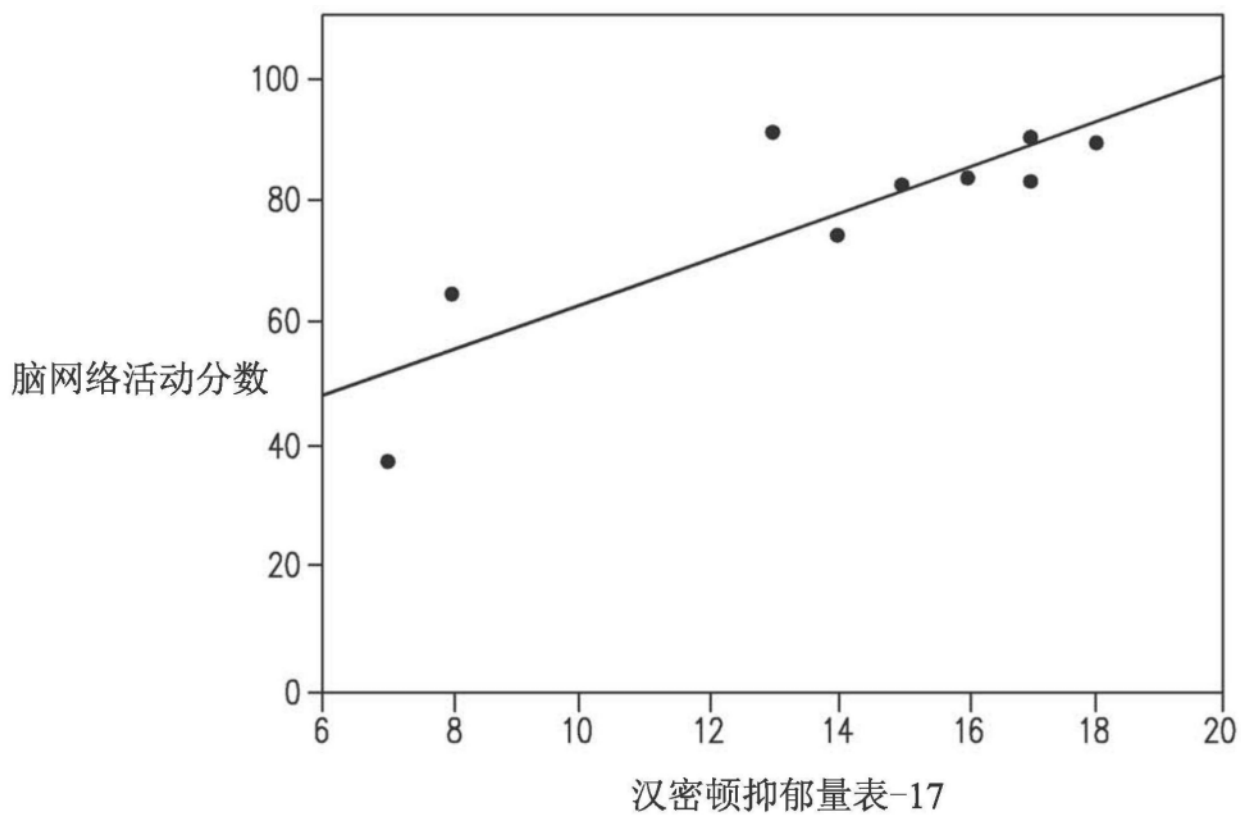


图13B

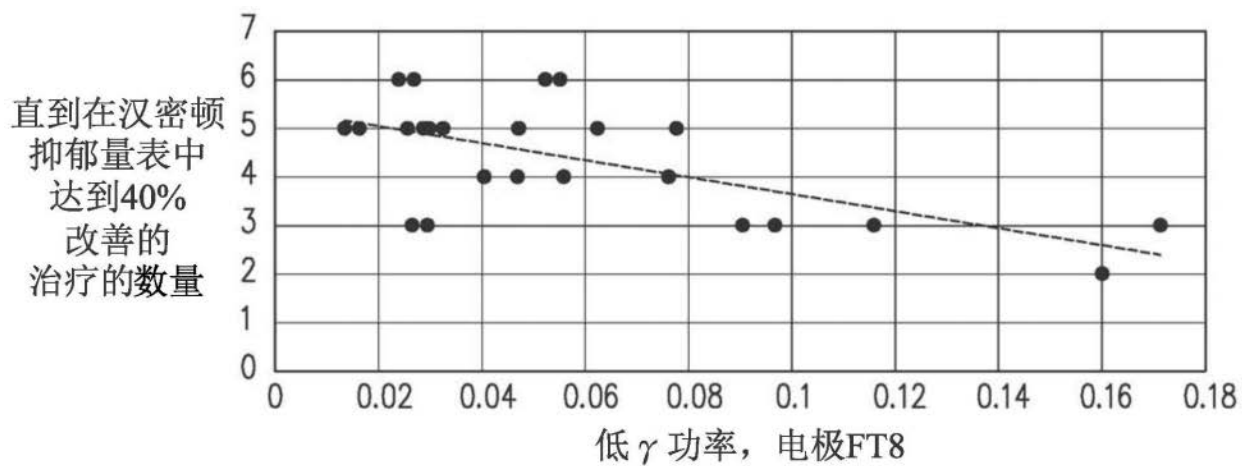


图14A

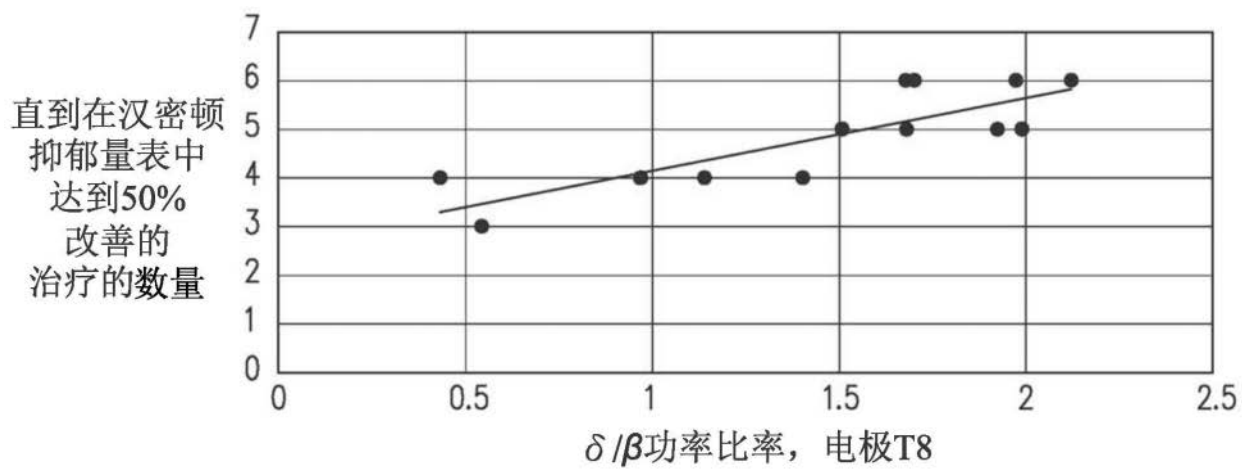


图14B

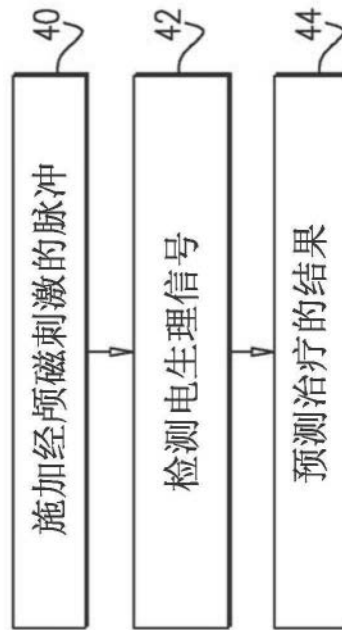


图15A

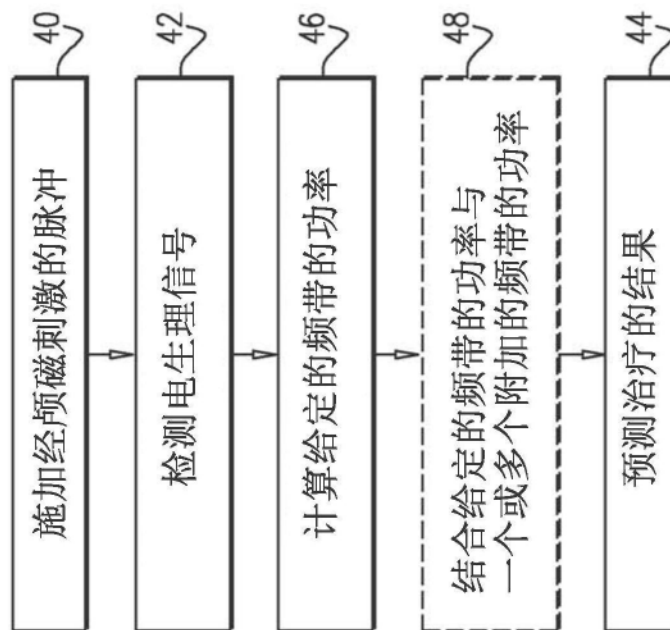


图15B

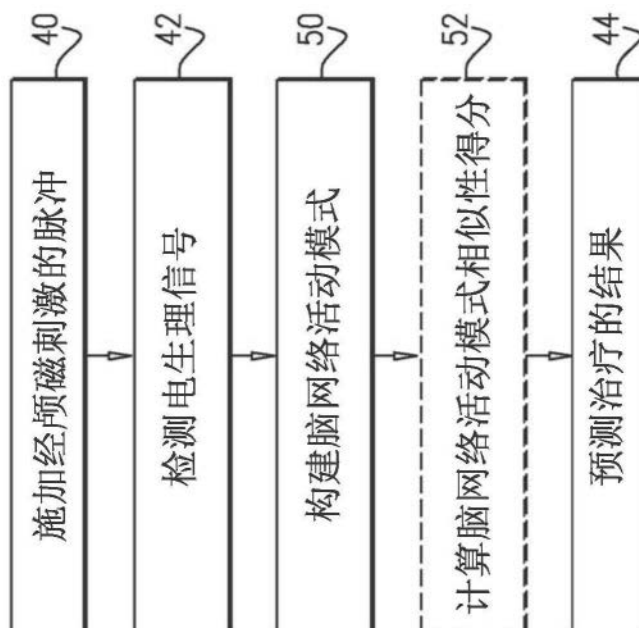


图15C