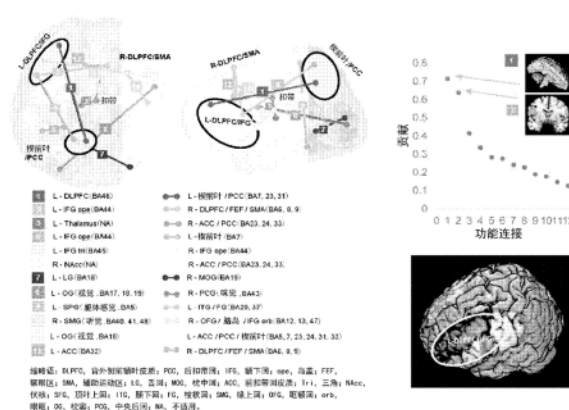


权利要求书12页 说明书58页 附图39页

对被检者的抑郁症状的分类结果。



1.一种判别装置,包括:

存储装置,其被配置为存储:

程序;以及

用于识别分类器的信息,所述分类器是基于通过使用功能性磁共振成像即fMRI摄像设备预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号进行测量所获得的静息状态fMRI信号、通过分类器生成处理所生成的,

生成所述分类器,以基于从所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、通过特征选择而选择为与抑郁症状的疾病标签相关的多个功能连接的加权和,来判别抑郁症状的疾病标签;

处理器;以及

接口,其设置在所述处理器和所述存储装置之间,

其中,所述处理器被配置为:

在所述程序处于执行中时,

通过使用经由所述接口从所述存储装置获取到的所述分类器,针对第一时间点在静息状态下对被检者测量到的功能连接的相关矩阵的元素,来生成用于评价抑郁症状的第一值,

通过使用所述分类器,针对第二时间点在静息状态下对相同被检者测量到的大脑内部的相同功能连接的相关矩阵的元素,来生成用于评价抑郁症状的第二值,所述第二时间点是在治疗开始之后且比所述第一时间点晚的时间点,以及

将所述第一值与所述第二值进行比较,以基于以下的标准i)和/或标准ii)来执行用于判别对该被检者的治疗效果的处理:

i)在所述第二值与所述第一值相比有所改善的情况下,确定为所述治疗对于被检者的抑郁症状的改善是有效的,以及

ii)在所述第二值与所述第一值相比没有改善的情况下,确定为所述治疗对被检者的抑郁症状的改善是无效的,以及

其中,所选择的多个功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:

左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接;以及

左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接,

所述分类器生成处理包括以下操作:

基于各参与者的所述静息状态fMRI信号来针对各参与者计算所述多个预定区域的功能连接的相关矩阵,

针对从多个参与者提取的不同的K个子集顺次选择一个子集,并且针对除所选择的子集以外的K-1个子集进行对多个属性信息和相关矩阵的元素的稀疏典型相关分析,由此提取多个人属性信息中的特定属性信息,针对顺次选择的子集获取作为所提取的相关矩阵的元素的和集的第一和集,其中,K为2以上的自然数,

在将所述多个参与者中的除K个子集之外的其余参与者设置为测试集并将该测试集划分成N个不同组时,通过稀疏逻辑回归,针对所述多个参与者中的除N个组中的一个所选择的组以外的参与者的集合,基于第一和集来计算用于估计判别抑郁症状的疾病标签的测试

分类器,并且提取作为由于稀疏化而引起的测试分类器的解释变量的相关矩阵的元素,进一步从N个组中顺次选择一个组,重复特征提取以获取第二和集,以及

以第二和集用作解释变量,通过稀疏逻辑回归来计算用于估计判别抑郁症状的疾病标签的所述分类器,将用于识别所生成的分类器的信息存储到所述存储装置中,

其中,所述多个功能连接是具有表7的功能连接识别号1的功能连接和具有功能连接识别号2的功能连接,

[表7]

功能连接识别号	侧	布罗德曼区或区域名称
1	左	7, 23, 31
	左	46
2	右	6, 8, 9
	左	44

2.一种存储介质,其存储有用于使得计算机执行根据权利要求1所述的判别装置的功能的程序。

3.一种判别装置,包括处理器,所述处理器被配置为:

执行分类器生成处理,所述分类器生成处理用于使用通过针对多个被检者测量从表1所示的功能连接识别号1至12中所选择的多个功能连接的第一时间点的相关性以及所述多个功能连接的第二时间点的相关性而获得的信息,由此预先生成分类器,所述分类器被配置为在所述多个功能连接的所述第一时间点和所述第二时间点的相关性的差所展开的相关状态空间中,区分所述多个被检者中的表现出治疗效果的一组被检者与所述多个被检者中的未表现出治疗效果的一组被检者,所述第二时间点被设置为在治疗开始之后且比所述第一时间点晚;

利用功能性磁共振成像即fMRI摄像设备计算在所述第一时间点在静息状态下被检者的大脑内部的所述多个功能连接的第一相关性;

利用所述fMRI摄像设备计算在所述第二时间点静息状态下相同被检者的大脑内部的所述多个功能连接的第二相关性;以及

基于该被检者的所述多个功能连接的所述第一相关性和所述第二相关性之间的差,通过利用所述分类器判别针对该被检者的治疗效果,来执行用于判断针对抑郁症患者的治疗效果的处理;

[表1]

功能连接识别号	侧	布罗德曼区或区域名称
1	左	7, 23, 31
	左	46
2	右	6, 8, 9
	左	44
3	左	丘脑
	右	23, 24, 33
4	左	7
	左	44
5	右	44
	左	45
6	右	伏核
	右	23, 24, 33
7	左	18
	右	19
8	右	43
	左	17, 18, 19
9	左	5
	左	20, 37
10	右	40, 41, 48
	右	12, 13, 47
11	左	18
	左	5, 7, 23, 24, 31, 33
12	右	6, 8, 9
	左	32

所述分类器生成处理包括以下操作：

基于各被检者的静息状态fMRI信号来针对各被检者计算各大脑的多个预定区域的功能连接的相关矩阵，

针对从多个被检者提取的不同的K个子集顺次选择一个子集，并且针对除所选择的子集以外的K-1个子集进行对多个属性信息和相关矩阵的元素的稀疏典型相关分析，由此提取多个人属性信息中的特定属性信息，针对顺次选择的子集获取作为所提取的相关矩阵的元素的和集的第一和集，其中，K为2以上的自然数，

在将所述多个被检者中的除K个子集之外的其余被检者设置为测试集并将该测试集划分成N个不同组时，通过稀疏逻辑回归，针对所述多个被检者中的除N个组中的一个所选择的组以外的被检者的集合，基于第一和集来计算用于估计判别抑郁症状的疾病标签的测试分类器，并且提取作为由于稀疏化而引起的测试分类器的解释变量的相关矩阵的元素，进一步从N个组中顺次选择一个组，重复特征提取以获取第二和集，以及

以第二和集用作解释变量，通过稀疏逻辑回归来计算用于估计判别抑郁症状的疾病标签的所述分类器，将用于识别所生成的分类器的信息存储到存储装置中，

其中，所述多个功能连接是具有功能连接识别号1的功能连接和具有功能连接识别号2

的功能连接。

4. 根据权利要求3所述的判别装置, 其中, 所述判别装置还用于药物再分析。

5. 一种判别方法, 用于辅助判断针对抑郁症患者的治疗效果, 所述判别方法包括以下步骤:

使用通过针对多个被检者测量从表2所示的功能连接识别号1至12中所选择的多个功能连接的第一时间点的相关性以及所述多个功能连接的第二时间点的相关性而获得的信息, 来预先生成分类器, 所述分类器被配置为在所述多个功能连接的所述第一时间点和所述第二时间点的相关性的差所展开的相关状态空间中, 区分所述多个被检者中的表现出治疗效果的一组被检者与所述多个被检者中的未表现出治疗效果的一组被检者, 所述第二时间点被设置为在治疗开始之后且比所述第一时间点晚;

利用功能性磁共振成像即fMRI摄像设备测量在所述第一时间点在静息状态下被检者的大脑内部的所述多个功能连接的第一相关性;

利用所述fMRI摄像设备测量在所述第二时间点静息状态下相同被检者的大脑内部的所述多个功能连接的第二相关性; 以及

利用所述分类器, 基于该被检者的所述多个功能连接的所述第一相关性和所述第二相关性之间的差来判别针对该被检者的治疗效果:

[表2]

功能连接识别号	侧	布罗德曼区或区域名称
1	左	7, 23, 31
	左	46
2	右	6, 8, 9
	左	44
3	左	丘脑
	右	23, 24, 33
4	左	7
	左	44
5	右	44
	左	45
6	右	伏核
	右	23, 24, 33
7	左	18
	右	19
8	右	43
	左	17, 18, 19
9	左	5
	左	20, 37
10	右	40, 41, 48
	右	12, 13, 47
11	左	18
	左	5, 7, 23, 24, 31, 33
12	右	6, 8, 9
	左	32

所述分类器生成处理包括以下操作：

基于各被检者的静息状态fMRI信号来针对各被检者计算各大脑的预定区域的功能连接的相关矩阵，

针对从多个被检者提取的不同的K个子集顺次选择一个子集，并且针对除所选择的子集以外的K-1个子集进行对多个属性信息和相关矩阵的元素的稀疏典型相关分析，由此提取多个人属性信息中的特定属性信息，针对顺次选择的子集获取作为所提取的相关矩阵的元素的和集的第一和集，其中，K为2以上的自然数，

在将所述多个被检者中的除K个子集之外的其余被检者设置为测试集并将该测试集划分成N个不同组时，通过稀疏逻辑回归，针对所述多个被检者中的除N个组中的一个所选择的组以外的被检者的集合，基于第一和集来计算用于估计判别抑郁症状的疾病标签的测试分类器，并且提取作为由于稀疏化而引起的测试分类器的解释变量的相关矩阵的元素，进一步从N个组中顺次选择一个组，重复特征提取以获取第二和集，以及

以第二和集用作解释变量，通过稀疏逻辑回归来计算用于估计判别抑郁症状的疾病标签的所述分类器，将用于识别所生成的分类器的信息存储到存储装置中，

其中，所述多个功能连接是具有功能连接识别号1的功能连接和具有功能连接识别号2的功能连接。

6.一种用于使用分类器来辅助判断被检者是否有抑郁症状或者判断抑郁症状的水平的方法,所述分类器是基于通过使用功能性磁共振成像即fMRI摄像设备预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的静息状态fMRI信号进行测量所获得的信号、通过分类器生成处理所生成的,

生成所述分类器,以基于从所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、通过特征选择而选择为与抑郁症状的疾病标签相关的多个功能连接的加权和,来判别抑郁症状的疾病标签,

所选择的多个功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:

左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接;以及

左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接,

所述方法包括以下步骤:

将基于被检者的所述多个功能连接的相关矩阵的元素所生成的指标值输入到所述分类器中,

所述分类器生成处理包括以下操作:

基于各参与者的所述静息状态fMRI信号来针对各参与者计算所述多个预定区域的功能连接的相关矩阵,

针对从多个参与者提取的不同的K个子集顺次选择一个子集,并且针对除所选择的子集以外的K-1个子集进行对多个属性信息和相关矩阵的元素的稀疏典型相关分析,由此提取多个人属性信息中的特定属性信息,针对顺次选择的子集获取作为所提取的相关矩阵的元素的和集的第一和集,其中,K为2以上的自然数,

在将所述多个参与者中的除K个子集之外的其余参与者设置为测试集并将该测试集划分成N个不同组时,通过稀疏逻辑回归,针对所述多个参与者中的除N个组中的一个所选择的组以外的参与者的集合,基于第一和集来计算用于估计判别抑郁症状的疾病标签的测试分类器,并且提取作为由于稀疏化而引起的测试分类器的解释变量的相关矩阵的元素,进一步从N个组中顺次选择一个组,重复特征提取以获取第二和集,以及

以第二和集用作解释变量,通过稀疏逻辑回归来计算用于估计判别抑郁症状的疾病标签的所述分类器,将用于识别所生成的分类器的信息存储到存储装置中,

其中,所述多个功能连接是具有表8的功能连接识别号1的功能连接和具有功能连接识别号2的功能连接,

[表8]

功能连接识别号	侧	布罗德曼区或区域名称
1	左	7, 23, 31
2	左	46
	右	6, 8, 9
	左	44

7.一种判别装置,包括:

存储装置,其被配置为存储程序、以及用于将抑郁症分类为预先设置的多个亚类的信息;

处理器,其被配置为:

在所述程序处于执行中时,

基于通过使用功能性磁共振成像即fMRI摄像设备预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的静息状态fMRI信号进行测量所获得的信号,来生成第一分类器,以及

将所生成的第一分类器的信息存储到所述存储装置中,

其中,生成所述第一分类器,以基于从所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、通过特征选择而选择为与抑郁症状的疾病标签相关的多个功能连接的加权和,来判别抑郁症状的疾病标签,

其中,所选择的多个功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:

左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接;以及

左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接,

其中,所述处理器进一步被配置为:

针对多个被检者,分别测量从表3所示的功能连接识别号1至12中所选择的多个功能连接的第一时间点的相关性以及所述多个功能连接的第二时间点的相关性,所述第二时间点被设置为在治疗开始之后且比所述第一时间点晚;

生成第二分类器,所述第二分类器用于在所述多个功能连接的所述第一时间点和所述第二时间点的相关性的差所展开的相关状态空间中,区分所述多个被检者中的表现出治疗效果的一组被检者与所述多个被检者中的未表现出治疗效果的一组被检者;以及

将所生成的第二分类器的信息存储到所述存储装置中,以及

其中,所述处理器被配置为:

通过使用所述第一分类器来执行用于将被检者分类为多个亚类的处理;

执行用于针对通过分类处理而分类为特定亚类的被检者来测量所述第一时间点的静息状态下的所述多个功能连接的第一相关性的处理;

执行用于针对相同被检者来测量所述第二时间点的静息状态下的所述多个功能连接的第二相关性的处理;以及

基于该被检者的所述多个功能连接的所述第一相关性和所述第二相关性之间的差,通过使用所述第二分类器来执行用于判别针对该被检者的治疗效果的处理:

[表3]

功能连接识别号	侧	布罗德曼区或区域名称
1	左	7, 23, 31
	左	46
2	右	6, 8, 9
	左	44
3	左	丘脑
	右	23, 24, 33
4	左	7
	左	44
5	右	44
	左	45
6	右	伏核
	右	23, 24, 33
7	左	18
	右	19
8	右	43
	左	17, 18, 19
9	左	5
	左	20, 37
10	右	40, 41, 48
	右	12, 13, 47
11	左	18
	左	5, 7, 23, 24, 31, 33
12	右	6, 8, 9
	左	32

所述分类器生成处理包括以下操作：

基于各参与者的所述静息状态fMRI信号来针对各参与者计算所述多个预定区域的功能连接的相关矩阵，

针对从多个参与者提取的不同的K个子集顺次选择一个子集，并且针对除所选择的子集以外的K-1个子集进行对多个属性信息和相关矩阵的元素的稀疏典型相关分析，由此提取多个人属性信息中的特定属性信息，针对顺次选择的子集获取作为所提取的相关矩阵的元素的和集的第一和集，其中，K为2以上的自然数，

在将所述多个参与者中的除K个子集之外的其余参与者设置为测试集并将该测试集划分成N个不同组时，通过稀疏逻辑回归，针对所述多个参与者中的除N个组中的一个所选择的组以外的参与者的集合，基于第一和集来计算用于估计判别抑郁症状的疾病标签的测试分类器，并且提取作为由于稀疏化而引起的测试分类器的解释变量的相关矩阵的元素，进一步从N个组中顺次选择一个组，重复特征提取以获取第二和集，以及

以第二和集用作解释变量，通过稀疏逻辑回归来计算用于估计判别抑郁症状的疾病标签的所述分类器，将用于识别所生成的分类器的信息存储到所述存储装置中，

其中，所述多个功能连接是具有功能连接识别号1的功能连接和具有功能连接识别号2的功能连接。

8. 根据权利要求7所述的判别装置, 其中, 所述判别装置用于药物再分析。

9. 一种判别方法, 用于辅助判断针对被检者的治疗效果, 所述判别方法包括以下步骤: 在将抑郁症状分类为预先设置的多个亚类的情况下,

分类步骤, 用于通过使用第一分类器生成处理基于通过使用功能性磁共振成像即fMRI摄像设备预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的静息状态fMRI信号进行测量所获得的信号而生成的第一分类器, 来将被检者分类为所述多个亚类,

生成所述第一分类器, 以基于从所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、通过特征选择而选择为与抑郁症状的疾病标签相关的多个功能连接的加权和, 来判别抑郁症状的疾病标签, 所选择的多个功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:

左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接, 以及

左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接;

第一相关性测量步骤, 用于针对所述分类步骤中分类为特定亚类的被检者, 来测量治疗开始之前的静息状态下的所述多个功能连接的第一相关性; 第二相关性测量步骤, 用于针对相同被检者, 来测量自所述治疗开始起经过了预定时间段之后的静息状态下的所述多个功能连接的第二相关性;

判别步骤, 用于通过使用第二分类器来判别针对分类为所述特定亚类的被检者的治疗效果,

所述第二分类器是预先通过第二分类器生成处理所生成的, 所述第二分类器生成处理用于针对多个被检者, 测量从表4所示的功能连接识别号1至12中所选择的多个功能连接的第一时间点的相关性以及所述多个功能连接的第二时间点的相关性, 由此在所述多个功能连接的所述第一时间点和所述第二时间点的相关性的差所展开的相关状态空间中, 区分所述多个被检者中的表现出治疗效果的一组被检者与所述多个被检者中的未表现出治疗效果的一组被检者, 所述第二时间点被设置为在治疗开始之后且比所述第一时间点晚; 以及

基于被检者的所述多个功能连接的所述第一相关性和所述第二相关性之间的差, 来判别针对该被检者的治疗效果:

[表4]

功能连接识别号	侧	布罗德曼区或区域名称
1	左	7, 23, 31
	左	46
2	右	6, 8, 9
	左	44
3	左	丘脑
	右	23, 24, 33
4	左	7
	左	44
5	右	44
	左	45
6	右	伏核
	右	23, 24, 33
7	左	18
	右	19
8	右	43
	左	17, 18, 19
9	左	5
	左	20, 37
10	右	40, 41, 48
	右	12, 13, 47
11	左	18
	左	5, 7, 23, 24, 31, 33
12	右	6, 8, 9
	左	32

所述分类器生成处理包括以下操作：

基于各参与者的所述静息状态fMRI信号来针对各参与者计算所述多个预定区域的功能连接的相关矩阵，

针对从多个参与者提取的不同的K个子集顺次选择一个子集，并且针对除所选择的子集以外的K-1个子集进行对多个属性信息和相关矩阵的元素的稀疏典型相关分析，由此提取多个人属性信息中的特定属性信息，针对顺次选择的子集获取作为所提取的相关矩阵的元素的和集的第一和集，其中，K为2以上的自然数，

在将所述多个参与者中的除K个子集之外的其余参与者设置为测试集并将该测试集划分成N个不同组时，通过稀疏逻辑回归，针对所述多个参与者中的除N个组中的一个所选择的组以外的参与者的集合，基于第一和集来计算用于估计判别抑郁症状的疾病标签的测试分类器，并且提取作为由于稀疏化而引起的测试分类器的解释变量的相关矩阵的元素，进一步从N个组中顺次选择一个组，重复特征提取以获取第二和集，以及

以第二和集用作解释变量，通过稀疏逻辑回归来计算用于估计判别抑郁症状的疾病标签的所述分类器，将用于识别所生成的分类器的信息存储到存储装置中，

其中，所述多个功能连接是具有功能连接识别号1的功能连接和具有功能连接识别号2的功能连接。

10. 一种分类器生成装置，包括：

处理器,其被配置为针对多个被检者,测量从表5所示的功能连接识别号1至12中所选择的多个功能连接的第一时间点的相关性以及所述多个功能连接的第二时间点的相关性,由此生成分类器,所述分类器被配置为在所述多个功能连接的所述第一时间点和所述第二时间点的相关性的差所展开的相关状态空间中,区分所述多个被检者中的表现出治疗效果的一组被检者与所述多个被检者中的未表现出治疗效果的一组被检者,所述第二时间点被设置为在治疗开始之后且比所述第一时间点晚;以及

存储装置,其被配置为存储用于识别所述处理器所生成的所述分类器的信息:

[表5]

功能连接识别号	侧	布罗德曼区或区域名称
1	左	7, 23, 31
	左	46
2	右	6, 8, 9
	左	44
3	左	丘脑
	右	23, 24, 33
4	左	7
	左	44
5	右	44
	左	45
6	右	伏核
	右	23, 24, 33
7	左	18
	右	19
8	右	43
	左	17, 18, 19
9	左	5
	左	20, 37
10	右	40, 41, 48
	右	12, 13, 47
11	左	18
	左	5, 7, 23, 24, 31, 33
12	右	6, 8, 9
	左	32

其中,所述多个功能连接是利用功能性磁共振成像即fMRI摄像设备获得的,

所述多个功能连接是具有功能连接识别号1的功能连接和具有功能连接识别号2的功能连接。

11.一种用于生成第二分类器的方法,所述方法包括以下步骤:针对多个被检者,测量从表6所示的功能连接识别号1至12中所选择的多个功能连接的第一时间点的相关性以及所述多个功能连接的第二时间点的相关性,由此预先生成分类器,所述分类器被配置为在所述多个功能连接的所述第一时间点和所述第二时间点的相关性的差所展开的相关状态空间中,区分所述多个被检者中的表现出治疗效果的一组被检者与所述多个被检者中的未表现出治疗效果的一组被检者,所述第二时间点被设置为在治疗开始之后且比所述第一时

间点晚：

[表6]

功能连接识别号	侧	布罗德曼区或区域名称
1	左	7, 23, 31
	左	46
2	右	6, 8, 9
	左	44
3	左	丘脑
	右	23, 24, 33
4	左	7
	左	44
5	右	44
	左	45
6	右	伏核
	右	23, 24, 33
7	左	18
	右	19
8	右	43
	左	17, 18, 19
9	左	5
	左	20, 37
10	右	40, 41, 48
	右	12, 13, 47
11	左	18
	左	5, 7, 23, 24, 31, 33
12	右	6, 8, 9
	左	32

其中,所述多个功能连接是利用功能性磁共振成像即fMRI摄像设备获得的,
所述多个功能连接是具有功能连接识别号1的功能连接和具有功能连接识别号2的功能连接。

判别装置、抑郁症状的判别方法、抑郁症状的水平的判断方法、抑郁症患者的分类方法、抑郁症状的治疗效果的判断方法和脑活动训练装置

技术领域

[0001] 本发明涉及一种判别装置、抑郁症状的判别方法、抑郁症状的水平的判断方法、抑郁症患者的分类方法、抑郁症状的治疗效果的判断方法和脑活动训练装置。

背景技术

[0002] (生物标记物)

[0003] 用于量化生物信息以定量地掌握活体内的生物变化的指标被称为“生物标记物”。

[0004] 美国食品和药物管理局(FDA)将生物标记物定义为“被测量为正常生物过程、致病过程或对暴露或干预(包括治疗干预)的反应的指标的特性”。此外,使用以疾病的状态或变化或治愈的程度为特征的生物标记物作为用于核实新药在临床试验中的有效性的代用标记物(替代标记物)。血糖水平或胆固醇水平等是作为生活方式疾病的指标的代表性的生物标记物。在生物标记物中,不仅包括来自于活体的尿液或血液中包含的物质,而且还包括心电图、血压、PET图像、骨密度和肺功能等。此外,由于基因组分析或蛋白质组分析的发展,发现了与例如DNA、RNA和活体蛋白有关的各种生物标记物。

[0005] 生物标记物被预期不仅用于测量患者发病之后的治疗效果,而且还用于作为日常生活中用于预防疾病的指标来预防疾病、或者应用于选择避免副作用的有效治疗的个性化医疗。

[0006] 然而,在神经/精神障碍的情况下,仍正在研究和开发中检查可用作在生物化学或分子遗传学方面客观的指标的分子标记物等。

[0007] 另一方面,例如还报道了如下的疾病判别系统,该疾病判别系统被配置为通过使用近红外光谱(NIRS)的技术,根据从通过活体光测量所测量到的血红蛋白信号中获得的特征来对精神分裂症、抑郁症或其它精神障碍进行分类(专利文献1)。

[0008] 生物标记物不仅用于通常诊断,而且还用于药品的开发。

[0009] 在通常药物开发的情况下,在探索性研究阶段使用药效学标记物,并且在非临床阶段也使用检查候选化合物的毒性的毒性标记物。

[0010] 在临床试验阶段,使用代用标记物作为评价项目,或者使用诸如诊断标记物、预后标记物、预测标记物、监测标记物和安全标记物等的各种标记物。

[0011] 术语“代用标记物”是指与真正终点的科学关系已被验证的标记物。

[0012] 术语“诊断标记物”是指两个类型的标记物,即识别疾病的存在或疾病的类型的诊断标记物、以及判断疾病的严重程度或进展程度的诊断标记物。术语“预测标记物”是指识别特定药物有效所针对的群体的生物标记物。术语“预后标记物”是指不论特定治疗如何都预测疾病的进展或恢复的生物标记物。“监测标记物”也称为“疗效标记物”,其是核实药物的疗效或治疗效果的标记物。在长期监测该标记物时,该标记物也可用于检测耐药性的原因的提示。

[0013] 例如,在靶标分子明确的情况下,例如,靶标分子可用作临床试验中的分类标记物,以识别和选择特定药物有效所针对的一组患者。在这种情况下,在使用分类标记物的药品被批准时,用于测量分类标记物的诊断试剂可被称为“伴随诊断试剂”。在其它情况下,为了通过这种分类标记物来选择针对患者的治疗方法所进行的诊断可被称为“伴随诊断”。

[0014] 临床试验的后期试验成本非常高,因而需要考虑开发适合于临床试验的后期试验的生物标记物以提高临床试验的效率。然而,这种生物标记物的开发一般并不容易。

[0015] 此外,例如,当考虑生物指标(生物标记物)时,在疾病的病理生理中,所谓的“性状标记物”反映与疾病的原因有关的行为学或生物学过程,并且所谓的“状态标记物”反映患者的临床状况。性状标记物也被称为“遗传指标”,并且状态标记物也被称为“状态依赖指标”。

[0016] (实时神经反馈)

[0017] 例如,迄今为止,对于作为神经症的一种的强迫症(OCD),已知有药物治疗方法和行为治疗方法作为治疗方法。例如,将选择性5-羟色胺再摄取抑制剂用于药物治疗,并且例如,将暴露疗法和反应预防疗法组合的暴露反应预防疗法被称为行为治疗方法。

[0018] 另一方面,实时神经反馈被认为是神经/精神障碍的可能治疗方法(专利文献6)。

[0019] 脑功能成像(其例如包括作为通过使用磁共振成像(MRI)来使与人脑的活动有关的血流动力学反应可视化的方法的功能性磁共振成像(fMRI))已用于检测由于感觉刺激或认知任务的执行而引起的脑活动与由于静息状态或控制任务的执行而引起的脑活动之间的差异,由此识别与关注的脑功能的组成部分相对应的脑激活区域,即找出脑功能的定位。

[0020] 近年来,已报道了使用脑功能成像(例如,功能性磁共振成像(fMRI))的实时神经反馈技术(非专利文献1)。实时神经反馈技术已作为对神经系统障碍和精神障碍的治疗方法而开始受到人们的关注。

[0021] 神经反馈是生物反馈的一种,并且被检者接收他或她自身的脑活动的反馈以学习操作脑活动的方法。

[0022] 例如,有报道称,当通过fMRI测量前扣带皮质的活动、并且患者实时地接收到该活动的反馈作为炎症(fire)的大小以试图减小炎症时,中枢性的慢性疼痛得到了实时地和很长时间的改善(参考非专利文献2)。

[0023] (静息状态fMRI)

[0024] 此外,最近的研究已表明即使在静息状态下大脑也是活跃的。具体地,在大脑中存在人类活动期间镇静且在静息期间积极兴奋的神经细胞群。在解剖学上,组合后的左右大脑半球的内侧面主要对应于这样的部位,并且例如包括额叶的内侧面、后扣带回皮质、楔前叶、顶叶联合区的后部、以及颞中回。表示该静息状态下的脑活动的基线的区域被命名为“默认模式网络(DMN)”,并且充当一个网络进行同步(参见非专利文献3)。

[0025] 例如,给出默认模式网络中的脑活动作为健康个体和精神障碍的患者的脑活动之间的差异的示例。默认模式网络表示与在执行基于目标的任务期间的脑活动相比、在静息状态下脑活动更加活跃的部位。有报道称,具有诸如精神分裂症或阿尔茨海默病等的疾病的患者与健康个体相比,在默认模式网络方面表现出异常。例如,有报道称,具有精神分裂症的患者在静息状态下在属于默认模式网络的后扣带回皮质与顶外侧皮质、内侧额皮质或小脑皮质之间的活动上的相关性下降。

[0026] 然而,例如,不一定揭示这种默认模式网络和认知功能如何彼此相关、以及脑区域的功能连接之间的相关性与上述神经反馈如何彼此相关。

[0027] 另一方面,检查由于例如多个脑区域中的任务而引起的活动之间的相关关系的变化,以评价这多个脑区域的功能连接。特别地,通过静息状态下的fMRI对功能连接的评价也被称为“静息状态功能连接MRI(rs-fc MRI)”,并且对各种神经/精神障碍的临床研究也逐渐越来越广泛地进行。然而,现有技术的rs-fc MRI方法检查全局神经网络(例如,上述默认模式网络)的活动,并且目前未充分考虑更详细的功能连接。

[0028] (磁共振成像)

[0029] 现在,以下简要说明这种磁共振成像。

[0030] 具体地,迄今为止,作为对活体的大脑或全身的截面进行成像的方法,使用针对活体内的原子(特别是氢原子的原子核)的磁共振现象的磁共振成像已用于例如人类临床诊断成像。

[0031] 当磁共振成像应用于人体时,磁共振成像在与作为类似的人类断层成像的“X射线CT”相比较时,例如具有以下特性。

[0032] (1) 获得具有与氢原子的分布和信号弛豫时间(其反映原子之间的键合强度)相对应的浓度的图像。因而,表现出依赖于组织的性质的差异的浓淡,从而便于观察组织的差异。

[0033] (2) 磁场不被骨骼吸收。因而,容易观察到骨骼所包围的部位(例如,颅内或脊髓)。

[0034] (3) 磁共振成像与X射线不同,不会损害人体,因而可用在广范围的应用中。

[0035] 这种磁共振成像使用在人体的各细胞中包含最多并且具有最大磁性的氢原子核(质子)的磁性。经典地将负责氢原子核的磁性的磁场内的自旋角动量的运动与陀螺的进动进行比较。

[0036] 现在,为了说明本发明的背景,通过直观的经典模型来简要地概述核磁共振的原理。

[0037] 上述氢原子核的自旋角动量的方向(陀螺的自转轴的方向)在无磁场的环境中是随机的,但在被施加了静磁场时与磁场线的方向相同。

[0038] 在这种状态下,当附加地施加振荡磁场、并且该振荡磁场的频率是由静磁场的强度所确定的共振频率 $f_0 = \gamma B_0 / 2\pi$ (γ :物质特有的系数)时,共振使能量向着原子核移动,并且磁化向量的方向改变(进动的幅度变大)。在这种状态下,当取消振荡磁场时,进动使倾斜角度返回到其原始角度,同时返回到静磁场下的方向。该过程是从外部通过天线线圈检测到的,由此能够获得NMR信号。

[0039] 当静磁场强度为 B_0 (T)时,氢原子的这种共振频率 f_0 为 $42.6 \times B_0$ (MHz)。

[0040] 此外,磁共振成像还可以基于所检测到的信号根据血流量的变化而改变这一事实,来使大脑的响应于例如外部刺激而变为活动的部位可视化。这种磁共振成像特别地被称为“功能性磁共振成像”。

[0041] 就fMRI的设备而言,使用附加地安装了fMRI测量所需的硬件和软件的通用MRI设备。

[0042] 由于血液中的氧合血红蛋白和脱氧合血红蛋白具有不同的磁性,因此fMRI使用血流量的变化引起NMR信号的强度变化这一事实。氧合血红蛋白具有抗磁性物质的性质,并且

不影响周围的水中的氢原子的弛豫时间,而脱氧血红蛋白是顺磁性物质并且使周围的磁场改变。因而,当大脑受到刺激、局部血流增加、并且氧合血红蛋白增加时,相应的变化可被检测为MRI信号。作为对被检者的刺激,例如,使用视觉刺激、听觉刺激或预定任务的执行(例如,专利文献2)。

[0043] 另一方面,在脑功能的研究中,通过测量与微小静脉或毛细血管中的红血球中的脱氧血红蛋白浓度下降的现象(BOLD效果)相对应的氢原子的核磁共振信号(MRI信号)的上升,来测量大脑的活动。

[0044] 特别地,在研究人的运动功能时,被检者进行一些运动,同时,上述MRI设备测量大脑的活动。

[0045] 另一方面,在人的情况下,需要脑活动的非侵入性测量,并且在这种情况下,正在开发可以从fMRI数据中提取更详细信息的解码技术(例如,非专利文献4)。特别地,fMRI以大脑中的体像素(体素)为单位分析脑活动,由此能够基于脑活动的空间模式来估计刺激输入或识别状态。

[0046] 此外,作为开发了这种解码技术的技术,在专利文献3中,公开了用于针对神经/精神障碍通过脑功能成像来实现生物标记物的脑活动分析方法。该方法基于针对一组健康个体和一组患者所测量的静息状态功能连接MRI的数据来针对各被检者导出预定脑区域的活动程度的相关矩阵。通过针对相关矩阵和被检者的属性(包括被检者的疾病/健康个体标签)进行正则化典型相关分析来提取特征。基于正则化典型相关分析(稀疏典型相关分析)的结果,通过使用稀疏逻辑回归(SLR)的判别分析来生成用作生物标记物的分类器。已表明,利用这种机器学习的技术,可以基于从静息状态fMRI数据导出的脑区域之间的连接(功能连接)来预测自闭症的诊断结果(专利文献4和专利文献5)。此外,已表明,预测性能的验证不仅局限于在一个场所中测量的脑活动,而且还可以在在一定程度上泛化到在其它场所中测量的脑活动。

[0047] 此外,近年来,已指出,fMRI可用于从大量研究场所获得的大型多位点样本组($n=1188$),以将抑郁症患者分类为四种神经生理学亚型(生物型),并且这种生物型由表示边缘系和额叶纹状体网络中的功能失调连接的各不同模式来清楚地表示(参考非专利文献5)。在非专利文献5中,这些生物型不能仅基于临床特征来区分,而是与不同的临床症状量表相关联。此外,预测对经颅磁刺激治疗的反应($n=154$)。

[0048] 在非专利文献5中,基于从大脑内的258个区域获得的BOLD信号,按照大脑内的功能连接来对将上述亚型进行分类。

[0049] 现有技术文献

[0050] 专利文献

[0051] 专利文献1:JP2006/132313

[0052] 专利文献2:JP2011-000184A

[0053] 专利文献3:JP2015-62817A

[0054] 专利文献4:JP6195329号B1

[0055] 专利文献5:W02017/090590A1

[0056] 专利文献6:JP5641531B1

[0057] 非专利文献1:Nikolaus Weiskopf,"Real-time fMRI and its application to

neurofeedback”, NeuroImage 62(2012)682-692

[0058] 非专利文献2: deCharms RC, Maeda F, Glover GH et al, “Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI”, Proc Natl Acad Sci USA 102(51), 18626-18631, 2005

[0059] 非专利文献3: Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ et al. “A default mode of brain function”, Proc Natl Acad Sci USA 98(2), 676-682, 2001

[0060] 非专利文献4: Kamitani Y, Tong F. Decoding the visual and subjective contents of the human brain. Nat Neurosci. 2005; 8: 679-85

[0061] 非专利文献5: Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, Fetcho RN, Zebley B, Oathes DJ, Etkin A, Schatzberg AF, Sudheimer K, Keller J, Mayberg HS, Gunning FM, Alexopoulos GS, Fox MD, Pascual-Leone A, Voss HU, Casey BJ, Dubin MJ, Liston C. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. Nat Med. 2017 23(1): 28-38

发明内容

[0062] 发明要解决的问题

[0063] 如上所述, 在考虑将通过脑功能成像(例如, 功能性磁共振成像)对脑活动的分析应用于神经/精神障碍的治疗时, 例如, 作为上述生物标记物, 还期待将通过脑功能成像对脑活动的分析作为非侵入性功能标记物应用于例如诊断方法的发展、以及用于实现根本治疗的药物开发所用的靶标分子的寻找和鉴定。

[0064] 例如, 迄今为止, 对于抑郁症, 使用基因的实用生物标记物的开发尚未完成, 因而, 客观地判断药物的效果并不容易并且治疗药物的开发也很困难。

[0065] 为了基于脑活动的测量数据来通过机器学习生成分类器、并将该分类器作为生物标记物投入实际使用, 需要提高通过机器学习针对在一个场所中测量的脑活动所生成的生物标记物的预测精度。此外, 要求以这种方式生成的生物标记物也能够泛化到在其它场所中测量的脑活动。

[0066] 也就是说, 在基于脑活动的测量数据来通过机器学习构建分类器时, 存在两个主要问题。

[0067] 第一个问题是样本大小的问题。

[0068] 作为参与者的数量的数据量 N 比通过测量所获得的脑活动测量数据的维度 M 小得多, 因而分类器的参数容易过度拟合于训练数据(称为“过度拟合”或“过度训练”)。

[0069] 由于该过度拟合, 所构建的分类器对新采样的测试数据表现出极差的性能。这是因为, 这样的测试数据尚未用于训练分类器。

[0070] 因而, 需要适当引入正则化, 以仅将本质特征识别并用于分类器的期望泛化。

[0071] 例如, 在上述的非专利文献5中, 不一定充分考虑了这种正规化。

[0072] 第二个问题是, 仅在所构建的分类器对于在与收集了训练数据的地点不同的摄像地点扫描得到的MRI数据也维持良好性能的情况下, 该分类器才在临床上有用和在科学上可靠。

[0073] 这是对摄像地点上的所谓的泛化能力。

[0074] 然而,在临床应用中,经常观察到,通过使用在特定地点获取到的数据所训练的分类器不能泛化到在不同地点扫描得到的数据。

[0075] 本发明是为了解决上述问题而作出的,并且本发明的目的是针对大脑的活动状态来实现抑郁症状的疾病标签的客观判别。此外,本发明的另一目的是实现对表示对抑郁症状的治疗效果的程度的信息的判别。本发明的另一目的是提供一种分类器,该分类器被配置为输出作用于以客观方式判别抑郁症状的状态的生物标记物的指标值。本发明的另一目的是实现对抑郁症状的水平判别。本发明的另一目的是实现对抑郁症患者的分类。

[0076] 用于解决问题的方案

[0077] 本发明的一个实施方式涉及一种判别装置,用于辅助判断被检者是否有抑郁症状。根据本实施方式的判别装置包括存储装置,所述存储装置用于存储用于识别分类器的信息,所述分类器是基于通过使用脑活动检测设备预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号进行测量所获得的信号、通过分类器生成处理所生成的。生成所述分类器,以基于从所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、通过特征选择而选择为与抑郁症状的疾病标签相关的多个功能连接的加权和,来判别抑郁症状的疾病标签。所选择的多个功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接;以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。根据本实施方式的判别装置还包括处理器,所述处理器被配置为执行通过使用所述分类器来生成针对被检者的抑郁症状的分类结果的判别处理。

[0078] 本发明的一个实施方式涉及一种针对抑郁症状的水平判别装置。根据本实施方式的判别装置包括存储装置,所述存储装置用于存储用于识别分类器的信息,所述分类器是基于通过使用脑活动检测设备预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号进行测量所获得的信号、通过分类器生成处理所生成的。生成所述分类器,以基于从所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、通过特征选择而选择为与抑郁症状的疾病标签相关的多个功能连接的加权和,来判别抑郁症状的疾病标签。所选择的多个功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接;以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。根据本实施方式的判别装置还包括处理器,所述处理器被配置为通过所述分类器,针对对静息状态下的被检者测量到的功能连接的相关矩阵的元素,来生成用于评价抑郁症状的指标值。所述处理器被配置为将所述指标值与预先针对所述多个功能连接中的各功能连接根据抑郁症状的水平所设置的指标值的基准范围进行比较。所述处理器被配置为确定为所述被检者具有与包括所述指标值的基准范围相对应的抑郁症状的水平。

[0079] 本发明的一个实施方式涉及一种判别装置,用于判断对被检者的治疗效果。根据本实施方式的判别装置包括存储装置,所述存储装置用于存储用于识别分类器的信息,所述分类器是基于通过使用脑活动检测设备预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号进行测量所获得的信号、通过分类器生成处理所生成的。生成所述分类器,以基于从所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、通过特征选择而选择为与抑郁症状的疾病标签相关的多个功

能连接的加权和,来判别抑郁症状的疾病标签。所选择的多个功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接;以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。根据本实施方式的判别装置还包括处理器,所述处理器被配置为通过使用所述分类器,针对第一时间点在静息状态下对被检者测量到的功能连接的相关矩阵的元素,来生成用于评价抑郁症状的第一值。所述处理器被配置为通过使用所述分类器,针对第二时间点在静息状态下对相同被检者测量到的大脑内部的相同功能连接的相关矩阵的元素,来生成用于评价抑郁症状的第二值,所述第二时间点是在治疗开始之后且比所述第一时间点晚的时间点。所述处理器被配置为将所述第一值与所述第二值进行比较。根据本实施方式的判别装置被配置为在所述第二值与所述第一值相比有所改善的情况下,确定为所述治疗对于被检者的抑郁症状的改善是有效的,以及/或者在所述第二值与所述第一值相比没有改善的情况下,确定为所述治疗对被检者的抑郁症状的改善是无效的。

[0080] 本发明的一个实施方式涉及一种判别装置,用于在将抑郁症状分类为预先设置的多个亚类的情况下,对抑郁症患者进行分类。根据本实施方式的判别装置包括处理器,所述处理器被配置为针对对静息状态下的被检者测量到的功能连接的相关矩阵的元素,来生成用于评价抑郁症状的指标值。所述处理器被配置为将所述指标值与预先针对所述多个功能连接中的各功能连接根据所述多个亚类中的各亚类所设置的指标值的基准范围进行比较。所述处理器被配置为确定为所述被检者具有与包括所述指标值的基准范围相对应的所述多个亚类其中之一。

[0081] 本发明的一个实施方式涉及一种计算机程序,用于使得所述判别装置执行上述处理。

[0082] 本发明的一个实施方式涉及一种判别方法,用于辅助判断有抑郁症状的被检者。根据本实施方式的判别方法包括以下步骤:针对对静息状态下的被检者测量到的功能连接的相关矩阵的元素,来生成用于评价抑郁症状的指标值。所述功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接,以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。根据本实施方式的判别方法还包括以下步骤:在所述指标值超过基准值的情况下,确定为所述被检者有抑郁症状。

[0083] 本发明的一个实施方式涉及一种判别方法,用于辅助判断被检者的抑郁症状的水平。根据本实施方式的判别方法包括以下步骤:针对对静息状态下的被检者测量到的功能连接的相关矩阵的元素,来生成用于评价抑郁症状的指标值。所述功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接,以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。根据本实施方式的判别方法还包括以下步骤:将所述指标值与预先针对所述功能连接中的各功能连接根据抑郁症状的水平所设置的指标值的基准范围进行比较;以及确定为所述被检者具有与包括所述指标值的基准范围相对应的抑郁症状的水平。

[0084] 本发明的一个实施方式涉及一种判别方法,用于辅助判断针对被检者的治疗效果。根据本实施方式的判别方法包括以下步骤:针对在第一时间点在静息状态下对被检者测量到的功能连接的相关矩阵的元素,来生成用于评价抑郁症状的第一值。所述功能连接

包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接,以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。根据本实施方式的判别方法还包括以下步骤:针对在第二时间点在静息状态下对相同被检者测量到的大脑内部的相同功能连接的相关矩阵的元素,来生成用于评价抑郁症状的第二值,所述第二时间点是在治疗开始之后且比所述第一时间点晚的时间点。根据本实施方式的判别方法还包括以下步骤:将所述第一值与所述第二值进行比较;以及在所述第二值与所述第一值相比有所改善的情况下,确定为所述治疗对于改善被检者的抑郁症状是有效的。

[0085] 本发明的一个实施方式涉及一种判别方法,用于辅助判断针对被检者的治疗效果。根据本实施方式的判别方法包括以下步骤:针对在第一时间点在静息状态下对被检者测量到的功能连接的相关矩阵的元素,来生成用于评价抑郁症状的第一值。所述功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接,以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。根据本实施方式的判别方法还包括以下步骤:针对在第二时间点在静息状态下对相同被检者测量到的大脑内部的相同功能连接的相关矩阵的元素,来生成用于评价抑郁症状的第二值,所述第二时间点是在治疗开始之后且比所述第一时间点晚的时间点。根据本实施方式的判别方法还包括以下步骤:将所述第一值与所述第二值进行比较;以及在所述第二值与所述第一值相比没有改善的情况下,确定为所述治疗对于改善被检者的抑郁症状是无效的。

[0086] 本发明的一个实施方式涉及一种判别方法,用于辅助对抑郁症患者进行分类。根据本实施方式的判别方法包括以下步骤:在将抑郁症状分类为预先设置的多个亚类的情况下,针对对静息状态下的被检者测量到的功能连接的相关矩阵的元素,来生成用于评价抑郁症状的指标值。所述功能连接包括从以下项中所选择的至少一个:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接,以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。根据本实施方式的判别方法还包括以下步骤:将所述指标值与预先针对所述功能连接中的各功能连接根据所述多个亚类中的各亚类所设置的指标值的基准范围进行比较;以及确定为所述被检者具有与包括所述指标值的基准范围相对应的所述多个亚类其中之一。

[0087] 本发明的一个实施方式涉及一种判别装置,用于辅助对抑郁症患者进行分类。根据本实施方式的判别装置包括:处理器,其被配置为执行分类处理;以及存储装置,其被配置为存储用于识别分类器的信息,所述分类器是基于通过使用脑活动检测设备预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号进行测量所获得的信号、通过分类器生成处理所生成的。在根据本实施方式的判别装置中,在将抑郁症状分类为预先设置的多个亚类的情况下,生成所述分类器,以基于从所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习通过特征选择而选择为与抑郁症的亚类的标签相关的多个功能连接的加权和,针对与所述多个功能连接相对应的要判别的相关矩阵的元素来判别抑郁症的亚类的标签。所选择的多个功能连接包括从以下项中所选择的至少一个:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接;以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。所

述处理器被配置为执行用于基于所述加权和以及所述要判别的相关矩阵的元素来判别所述亚类的处理。

[0088] 本发明的一个实施方式涉及一种判别装置,用于辅助判断对抑郁症患者的治疗效果。根据本实施方式的判别装置包括处理器,所述处理器被配置为:执行分类器生成处理,所述分类器生成处理用于针对多个被检者测量从表1所示的功能连接识别号1至12中所选择的多个功能连接的第一时间点的相关性以及所述多个功能连接的第二时间点的相关性,由此预先生成分类器,所述分类器被配置为在所述多个功能连接的所述第一时间点和所述第二时间点的相关性的差所展开的相关状态空间中,区分所述多个被检者中的表现出治疗效果的一组被检者与所述多个被检者中的未表现出治疗效果的一组被检者,所述第二时间点被设置为在治疗开始之后且比所述第一时间点晚。所述处理器被配置为测量在所述第一时间点在静息状态下被检者的大脑内部的所述多个功能连接的第一相关性,并且测量在所述第二时间点在静息状态下相同被检者的大脑内部的所述多个功能连接的第二相关性。所述处理器被配置为基于该被检者的所述多个功能连接的所述第一相关性和所述第二相关性之间的差,通过使用所述分类器判别针对该被检者的治疗效果。

[0089] 本发明的一个实施方式涉及一种判别方法,用于辅助判断针对抑郁症患者的治疗效果。根据本实施方式的判别方法包括以下步骤:针对多个被检者测量从表1所示的功能连接识别号1至12中所选择的多个功能连接的第一时间点的相关性以及所述多个功能连接的第二时间点的相关性,由此预先生成分类器,所述分类器被配置为在所述多个功能连接的所述第一时间点和所述第二时间点的相关性的差所展开的相关状态空间中,区分所述多个被检者中的表现出治疗效果的一组被检者与所述多个被检者中的未表现出治疗效果的一组被检者,所述第二时间点被设置为在治疗开始之后且比所述第一时间点晚。根据本实施方式的判别方法还包括以下步骤:测量在所述第一时间点在静息状态下被检者的大脑内部的所述多个功能连接的第一相关性;以及测量在所述第二时间点在静息状态下相同被检者的大脑内部的所述多个功能连接的第二相关性。根据本实施方式的判别方法还包括以下步骤:通过使用所述分类器,基于该被检者的所述多个功能连接的所述第一相关性和所述第二相关性之间的差来判别针对该被检者的治疗效果。

[0090] 本发明的一个实施方式涉及一种用于使用分类器来辅助判断被检者是否有抑郁症状或者判断抑郁症状的水平的方法,所述分类器是基于通过使用脑活动检测设备预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号进行测量所获得的信号、通过分类器生成处理所生成的。所述方法包括以下步骤:生成所述分类器,所述分类器被配置为基于从所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、通过特征选择而选择为与抑郁症状的疾病标签相关的多个功能连接的加权和,来判别抑郁症状的疾病标签。所选择的多个功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接;以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。所述方法还包括以下步骤:将基于被检者的所述多个功能连接的相关矩阵的元素所生成的指标值输入到所述分类器中。

[0091] 本发明的一个实施方式涉及一种用于使用分类器来辅助判断抑郁症状的治疗效果的方法,所述分类器是基于通过使用脑活动检测设备预先且按时间顺序对表示在静息状

态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号进行测量所获得的信号、通过分类器生成处理所生成的。所述方法包括以下步骤:生成所述分类器,所述分类器被配置为基于从所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、通过特征选择而选择为与抑郁症状的疾病标签相关的多个功能连接的加权和,来判别抑郁症状的疾病标签。所选择的多个功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接,以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。所述方法还包括以下步骤:将基于被检者的所述多个功能连接的相关矩阵的元素所生成的指标值输入到所述分类器中。

[0092] 本发明的一个实施方式涉及一种用于在将抑郁症状分类为预先设置的多个亚类的情况下、使用分类器来辅助将被检者分类为所述多个亚类的方法,所述分类器是基于通过使用脑活动检测设备预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号进行测量所获得的信号、通过分类器生成处理所生成的。生成所述分类器,以基于从所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、通过特征选择而选择为与抑郁症状的疾病标签相关的多个功能连接的加权和,来判别抑郁症状的疾病标签。所选择的多个功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接,以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。所述方法包括以下步骤:将基于被检者的所述多个功能连接的相关矩阵的元素所生成的指标值输入到所述分类器中。

[0093] 本发明的一个实施方式涉及一种判别装置,用于辅助判断对被检者的治疗效果。所述判别装置包括分类器生成装置,所述分类器生成装置包括第一处理器,所述第一处理器被配置为基于预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号进行测量所获得的信号,来生成第一分类器。生成所述第一分类器,以基于从所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、通过特征选择而选择为与抑郁症状的疾病标签相关的多个功能连接的加权和,来判别抑郁症状的疾病标签。所选择的多个功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接;以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。所述第一处理器被配置为:针对多个被检者,测量从表5所示的功能连接识别号1至12中所选择的多个功能连接的第一时间点的相关性以及所述多个功能连接的第二时间点的相关性,由此生成第二分类器,所述第二分类器被配置为在所述多个功能连接的所述第一时间点和所述第二时间点的相关性的差所展开的相关状态空间中,区分所述多个被检者中的表现出治疗效果的一组被检者与所述多个被检者中的未表现出治疗效果的一组被检者,所述第二时间点被设置为在治疗开始之后且比所述第一时间点晚。所述判别装置还包括分类装置,所述分类装置包括第二处理器和存储装置。所述存储装置被配置为存储与所述第一分类器和所述第二分类器有关的信息、以及用于将抑郁症状分类为预先设置的多个亚类的信息。所述第二处理器被配置为通过使用所述第一分类器来执行用于将被检者分类为多个亚类的处理。所述第二分类器被配置为执行针对通过分类处理而分类为特定亚类的被检者来测量所述第一时间点的静息状态下的所述多个功能连接的第一相关性的处理。所述第二处理器被配置为执行用于针对

相同被检者来测量所述第二时间点的静息状态下的所述多个功能连接的第二相关性的处理。所述第二处理器被配置为基于该被检者的所述多个功能连接的所述第一相关性和所述第二相关性之间的差,通过使用所述第二分类器来判别针对该被检者的治疗效果。

[0094] 本发明的一个实施方式涉及一种判别方法,用于辅助判断针对被检者的治疗效果。根据本实施方式的判别方法包括分类步骤,所述分类步骤用于在将抑郁症状分类为预先设置的多个亚类的情况下,通过使用第一分类器生成处理基于通过使用脑活动检测设备预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号进行测量所获得的信号而生成的第一分类器,来将被检者分类为所述多个亚类。在根据本实施方式的判别方法中,生成所述第一分类器,以基于从所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、通过特征选择而选择为与抑郁症状的疾病标签相关的多个功能连接的加权和,来判别抑郁症状的疾病标签。所选择的多个功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接,以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。根据本实施方式的判别方法包括以下步骤:第一相关性测量步骤,用于针对所述分类步骤中分类为特定亚类的被检者,来测量给药之前的静息状态下的所述多个功能连接的第一相关性;以及第二相关性测量步骤,用于针对相同被检者,来测量自所述给药开始起经过了预定时间段之后的静息状态下的所述多个功能连接的第二相关性。根据本实施方式的判别方法还包括判别步骤,所述判别步骤用于通过使用第二分类器来判别针对分类为所述特定亚类的被检者的疗效,所述第二分类器被配置为针对多个被检者,测量从表1所示的功能连接识别号1至12中所选择的多个功能连接的第一时间点的相关性以及所述多个功能连接的第二时间点的相关性,所述第二时间点被设置为在给药之后且比所述第一时间点晚。所述判别方法还包括以下步骤:在所述多个功能连接的所述第一时间点和所述第二时间点的相关性的差所展开的相关状态空间中,基于通过区分所述多个被检者中的表现出治疗效果的一组被检者与所述多个被检者中的未表现出治疗效果的一组被检者的第二分类器生成处理而预先生成的、被检者的所述多个功能连接的所述第一相关性和所述第二相关性之间的差,来判别针对该被检者的疗效。

[0095] 本发明的一个实施方式涉及一种第一分类器生成装置,包括处理器和存储装置。所述处理器被配置为基于通过使用脑活动检测设备预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号进行测量所获得的信号,来生成用于识别分类器的信息。生成所述分类器,以基于从所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、通过特征选择而选择为与抑郁症状的疾病标签相关的多个功能连接的加权和,来判别抑郁症状的疾病标签。所选择的多个功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接,以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。所述存储装置被配置为存储用于识别所述处理器所生成的第一分类器的信息。

[0096] 本发明的一个实施方式涉及一种用于生成第一分类器的方法。在本实施方式中,所述第一分类器是基于通过使用脑活动检测设备预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号进行

测量所获得的信号、通过分类器生成处理而生成的。生成所述第一分类器,以基于从所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、通过特征选择而选择为与抑郁症状的疾病标签相关的多个功能连接的加权和,来判别抑郁症状的疾病标签。所选择的多个功能连接包括从以下项中所选择的至少一个功能连接:左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接;以及左额下回鸟盖部与右背内侧前额叶皮质和右辅助运动区之间的第二功能连接。

[0097] 本发明的一个实施方式涉及一种第二分类器生成装置,包括处理器和存储装置。所述处理器被配置为针对多个被检者,测量从表3所示的功能连接识别号1至12中所选择的多个功能连接的第一时间点的相关性以及所述多个功能连接的第二时间点的相关性,所述第二时间点被设置为在治疗开始之后且比所述第一时间点晚。在本实施例中,所述处理器被配置为生成第二分类器,所述第二分类器被配置为在所述多个功能连接的所述第一时间点和所述第二时间点的相关性的差所展开的相关状态空间中,区分所述多个被检者中的表现出治疗效果的一组被检者与所述多个被检者中的未表现出治疗效果的一组被检者。所述存储装置被配置为存储用于识别所述处理器所生成的所述第二分类器的信息。

[0098] 本发明的一个实施方式涉及一种用于生成第二分类器的方法。在本实施例中,针对多个被检者,测量从表4所示的功能连接识别号1至12中所选择的多个功能连接的第一时间点的相关性以及所述多个功能连接的第二时间点的相关性,所述第二时间点被设置为在治疗开始之后且比所述第一时间点晚。在本实施例中,所述方法包括以下步骤:预先生成分类器,所述分类器被配置为在所述多个功能连接的所述第一时间点和所述第二时间点的相关性的差所展开的相关状态空间中,区分所述多个被检者中的表现出治疗效果的一组被检者与所述多个被检者中的未表现出治疗效果的一组被检者。

[0099] 本发明的一个实施方式涉及一种脑活动训练装置,包括脑活动检测设备、提示装置、处理器和存储装置。在本实施方式中,所述脑活动检测设备被配置为按时间顺序来检测表示神经反馈训练的被训练者的大脑的多个预定区域的脑活动的信号。所述存储装置被配置为存储:如下的信息,该信息用于基于通过预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号进行测量所获得的信号,来识别从所述多个参与者的各大脑的所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、并且为了判别抑郁症状的疾病标签通过特征选择所选择的多个功能连接中的要训练的功能连接;以及所述神经反馈训练中要训练的功能连接的目标模式。所述处理器被配置为执行所述神经反馈训练的处理,该处理包括:基于通过所述脑活动检测设备所检测到的信号,在预定时间段内计算所述要训练的功能连接的时间相关性;基于所计算出的时间相关性,根据与所述目标模式的相似度来计算报酬值;以及经由所述提示装置向所述被训练者提示表示所述报酬值的大小的信息。在这种情况下,所述要训练的功能连接包括左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接,以及所述被训练者的大脑的多个预定区域中的各预定区域与所述多个参与者的各大脑的多个预定区域中的各预定区域相对应。

[0100] 本发明的一个实施方式涉及一种用于控制脑活动训练装置的方法,所述脑活动训练装置包括脑活动检测设备、提示装置、处理器和存储装置。在本实施例中,所述脑活动检测设备被配置为按时间顺序来检测表示神经反馈训练的被训练者的大脑的多个预定区域

的脑活动的信号,并且所述存储装置被配置为存储:如下的信息,该信息用于基于通过预先且按时间顺序对表示在静息状态下包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号进行测量所获得的信号,来识别从所述多个参与者的各大脑的所述多个预定区域的功能连接中经由机器学习、并且为了判别抑郁症状的疾病标签通过特征选择所选择的多个功能连接中的要训练的功能连接;以及所述神经反馈训练中要训练的功能连接的目标模式。所述方法包括以下步骤:利用脑活动检测设备,按时间顺序来检测表示所述神经反馈训练的被训练者的大脑的多个预定区域的脑活动的信号;利用所述处理器,基于通过所述脑活动检测设备所检测到的信号,在预定时间段内计算所述要训练的功能连接的时间相关性;利用所述处理器,基于所计算出的时间相关性,根据与所述目标模式的相似度来计算报酬值;以及利用所述处理器,经由所述提示装置向所述被训练者提示表示所述报酬值的大小的信息。在这种情况下,所述要训练的功能连接包括左背外侧前额叶皮质与左楔前叶和左后扣带回皮质之间的第一功能连接,以及所述被训练者的大脑的多个预定区域中的各预定区域与所述多个参与者的各大脑的多个预定区域中的各预定区域相对应。

[0101] 发明的效果

[0102] 根据本发明,可以提供用于以客观方式针对大脑的活动状态判别抑郁症状的状态的指标的判别装置和判别方法。根据本发明,可以以客观方式判别表示对抑郁症状的治疗效果的程度的信息。根据本发明,可以提供一种分类器,该分类器被配置为输出用作用于以客观方式判别抑郁症状的状态的生物标记物的指标值。根据本发明,可以判别抑郁症状的水平。根据本发明,可以以客观方式对抑郁症患者进行分类。

[0103] 根据本发明,可以进行神经反馈训练。

附图说明

[0104] 图1是用于示出MRI设备10的总体结构的示意图。

[0105] 图2是数据处理单元32的硬件框图。

[0106] 图3是用于示出提取表示关注区域在静息状态下的功能连接之间的相关性的相关矩阵的过程的概念图。

[0107] 图4是用于说明基于相关矩阵来生成第一分类器的过程的概念图。

[0108] 图5是用于执行如图4所示的生成第一分类器的处理和利用所生成的第一分类器的判别处理的功能框图。

[0109] 图6是用于说明数据处理单元32为了生成第一分类器所要执行的处理的流程图。

[0110] 图7是用于说明内环特征提取的概念图。

[0111] 图8是用于说明内环特征提取处理的概念的图。

[0112] 图9是用于示出在对特定超参数 λ_1 和 λ_2 进行内环特征提取时的迭代处理的结果的图。

[0113] 图10是用于更详细地说明内环特征提取处理的流程图。

[0114] 图11是用于说明外环特征提取的概念图。

[0115] 图12是用于更详细地说明外环特征提取处理的流程图。

[0116] 图13是用于示出在步骤S108中生成分类器的处理的概念的图。

- [0117] 图14是用于判别被检者的抑郁症状的流程图。
- [0118] 图15是用于示出以分布式方式处理数据收集、估计处理和被检者的脑活动的测量的示例性情况的功能框图。
- [0119] 图16是用于判别被检者的抑郁症状的水平的流程图。
- [0120] 图17-1是用于判别被检者的治疗效果的流程图。
- [0121] 图17-2是用于判别被检者的治疗效果的流程图。
- [0122] 图18是用于判别抑郁症的亚类的流程图。
- [0123] 图19是用于执行生成分类器的处理和利用所生成的分类器的分类处理的功能框图。
- [0124] 图20是用于示出以分布式方式处理图19所示的数据收集、估计处理和被检者的脑活动的测量的示例性情况的功能框图。
- [0125] 图21是用于生成第二分类器的流程图。
- [0126] 图22是用于通过使用第二分类器来判断疗效的流程图。
- [0127] 图23是用于执行生成第二分类器的处理和利用所生成的第二分类器的治疗效果判别处理的功能框图。
- [0128] 图24是用于针对确定了抑郁症的亚类的被检者、通过使用第二分类器来判断疗效的流程图。
- [0129] 图25示出所选择的12对功能连接。
- [0130] 图26是用于示出54个非零的 c_i^k 的大小的分布的图。
- [0131] 图27的a示出广岛市的队列的相关加权分布。图27的c示出千叶市的队列的相关加权分布。图27的c示出通过替换训练数据和测试数据来考虑判别记录的结果,其中: $\dagger p<0.10$, $*p<0.05$,并且 $**p<0.01$ 。
- [0132] 图28的d示出忧郁型MDD组的相关加权分布的平滑直方图,并且图28的e示出非忧郁型MDD组的相关加权分布的平滑直方图,其中: $\dagger p<0.10$, $*p<0.05$,并且 $**p<0.01$ 。
- [0133] 图29的f示出抗治疗型MDD组的相关加权分布的平滑直方图,图29的g示出ASD组的相关加权分布的平滑直方图,并且图29的h示出SSD组的相关加权分布的平滑直方图,其中: $\dagger p<0.10$, $*p<0.05$,并且 $**p<0.01$ 。
- [0134] 图30示出置换检验的结果。图30的a示出通过针对训练数据的L00CV的置换检验(重复1000次)的直方图。图30的b示出样本外测试数据集的精度,并且将二项分布显示为曲线。在未进行置换的情况下训练并验证得到的忧郁型MDD分类器的精度由垂直线表示。置换检验的结果对于L00CV($p=0.049$)和样本外验证($p=0.036$)有意义,其中: $*p<0.05$ 。
- [0135] 图31的a示出BDI得分和利用第一分类器的判别结果之间的相关性(所有的MDD和健康个体)。图31的b示出BDI和利用第一分类器的判别结果之间的相关性(所有的MDD)。图31的c示出治疗前后的相关加权分布的平滑直方图。图31的d示出给药之后的BDI得分的变化与利用第一分类器的判断结果的变化之间的相关性。
- [0136] 图32的a示出健康对照组和MDD组之间在各功能连接方面的相关性的差异、以及在给药前和给药后之间的相关性的差异。图32的b示出针对广岛市的队列的在给药前和给药后之间在FC1和FC2方面的相关性的差异。图32的c示出针对千叶市的队列的在给药前和给

药后之间在FC1和FC2方面的相关性的差异。图32的d示出针对健康个体的队列的在给药前和给药后之间在FC1和FC2方面的相关性的差异。

[0137] 图33的e示出针对给药后的缓解组和给药后的非缓解组的、在给药之前和给药之后之间在FC1和FC2方面的相关性的差异。图33的f示出给药组中的带符号 Δ FC1和 Δ FC2的分布。

[0138] 图34是用于示出脑活动训练装置的结构的概念的图。

[0139] 图35示出监视器上的用于表示指标值和目标值之间的接近度的显示的示例。

[0140] 图36是用于示出神经反馈中的训练序列的示例的图。

[0141] 图37的a示出MDD参与者的训练时间段期间的神经反馈得分。图37的b示出MDD参与者的训练前后的HDRS得分。图37的c示出在亚临床抑郁症参与者的训练时间段期间的神经反馈得分。图37的d示出训练后的BDI得分的变化量与rs-fc MRI的变化量之间的相关性。

[0142] 图38是用于示出神经反馈训练的流程圖。

具体实施方式

[0143] 现在将参考附图来给出对本发明实施方式的说明。在以下的说明中,具有相同的附图标记的组件和处理步骤表示相同或相应的组件和处理步骤,并且除非另有必要,否则不重复对这些组件和处理步骤的说明。

[0144] 1. 术语的说明

[0145] 在本发明中,抑郁症状包括选自以下的至少一种:抑郁情绪;兴趣下降;意志力下降;不耐烦;压抑;思考力、集中力或决断力减弱;无价值感或罪责感;轻生、轻生意念或轻生企图;病理性思维;妄想;身体症状(诸如全身不适、头痛、头晕、诸如背痛等的身体各部位的疼痛、心悸、气短、食欲减退、以及体重减轻等);以及睡眠障碍。抑郁症状优选包括以精神障碍的诊断与统计手册(DSM)-IV为基准的伴有重度抑郁障碍(MDD)的症状。

[0146] 在本发明中,抑郁症不受限制,只要伴有抑郁症状即可,但优选是MDD。MDD包括忧郁型MDD、非忧郁型MDD和抗治疗型MDD。这里,MDD有时被简单地称为“抑郁症”。

[0147] 作为对抑郁症的程度的评价,例如,迄今为止,对于医学检查时的筛查或咨询时的辅助材料,已使用了利用贝克抑郁自评量表的评价。此外,用作医生的评价量表的哈密尔顿抑郁量表(HDRS)是提供抑郁症的指标的多项目调查问卷,并且用作用于评价恢复的指标。其缩写为“HAM-D”。

[0148] 在本发明中,尽管被检者不受限制,但被检者优选是有抑郁症状的人。年龄或性别不受限制。被检者可以是未接受过用于改善抑郁症状的治疗的人,或者可以是接受过该治疗的人。

[0149] 用于改善抑郁症状的治疗包括选自药物疗法、神经反馈疗法、无抽搐电休克疗法和重复经颅磁刺激的至少一种。要施用的药物的示例可以是选自以下的至少一种:三环抗抑郁药(例如,丙咪嗪、曲米帕明、氯米帕明、阿米替林、去甲替林、阿莫沙平、洛非帕明和度硫平)、四环抗抑郁药(例如,马普替林、米安色林和司普替林)、曲唑酮、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(例如,艾司西酞普兰、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林)、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如,米那普仑和度洛西汀)、去甲肾上腺素能和5-羟色胺能抗抑郁药(例如,米氮平)和苯甲酰胺类药物(例如,舒必利)。

[0150] 抑郁症状的治疗没有“治愈”的概念,因而抑郁症的改善意味着在例如BDI的临床发现方面、抑郁症状与过去状态相比有所改善,或者在临床发现方面处于“缓解”的状态。

[0151] 本发明的实施方式包括:辅助判断被检者的抑郁症状的水平、辅助判断被检者是否有抑郁症状、辅助判断被检者的治疗效果、以及辅助将被检者分类为疾病的亚类。

[0152] 在本发明中,药物再分析(drug re-profiling)是指:针对已表现出对人的另一疾病或症状的疗效的药物、或者对人的毒性弱但尚未表现出明显疗效且对抑郁症状的影响未知的药物,检测对抑郁症状的疗效。

[0153] 2. 静息状态fMRI的摄像条件和相关矩阵的提取

[0154] 静息状态fMRI的摄像设备不受限制。摄像条件也不受限制,只要可以获取到fMRI图像即可。例如,磁场为约3.0T,视场为约192mm到约256mm,矩阵为约 64×64 ,切片数量为约30到约40,体积数量为约112到约244,切片厚度为约3.0mm到约4.0mm,切片间隙为约0mm到约0.8mm,TR为约2000ms到约2700ms,TE为约25ms到约31ms,总摄像时间为约5分钟到约10分钟,翻转角度为约75度到约90度,并且切片获取顺序为升序(交错)。摄像优选是在暗的照明下进行。此外,被检者优选在摄像期间在什么也不想的情况下保持清醒。此外,被检者优选在摄像期间保持观看监视器画面的中央的十字标记。

[0155] 所拍摄到的fMRI图像可以通过Yahata等人在文献(Nature Communications|7:11254|DOI:10.1038/ncomms11254)中描述的方法来处理。

[0156] 所拍摄到的fMRI图像数据不受特别限制,但例如,可以使用Matlab R2014a(Mathworks Inc.,USA)的SPM8(Wellcome Trust Center for Neuroimaging,University College London,UK)来进行T1加权结构图像和静息状态功能图像的标准预处理。例如,可以对所拍摄到的图像进行重新对准、切片定时校正、共配准、归一化和平滑化(FWHM=8mm)。此外,对于各被检者的所有图像数据,可以将被判断为已相对于先前图像移动了0.5mm以上的图像从分析中排除。

[0157] 基于经过了预处理的图像数据来针对大脑内多个预定关注区域(ROI)计算功能连接(FC)(即,连接强度)。功能连接是在静息状态脑活动分析中通常使用的特征(相关矩阵的元素),并且由不同关注区域的时间序列信号之间的皮尔逊相关系数来定义。例如,连接强度可以用基于在预定时间段内测量得到的值的皮尔逊相关系数的平均值来表示,尽管表示方式不受特别限制。可选地,连接强度可以用针对在预定时间段内的皮尔逊相关系数的其它统计量来表示。

[0158] 如后面所述,在本实施方式中,为了判别抑郁症状的状态,例如,针对在表1示出的具有功能连接识别号(表1中的“ID”)1~12的关注区域的全部或一部分计算功能连接(连接强度)。

[0159] [表1]

[0160]

ID	名称	Lat.	BSA 地图集(脑沟)	BA	rControl	rMDD	权重
1	楔前叶/后扣带回皮质	L	内部壁沟	7, 23, 31	-0.063	0.121	3.88
	额中回、背外侧前额叶皮质(DLPFC)	L	中间额沟	46			
2	辅助运动区(SMA, Pre-SMA)、额眼区、背内侧前额叶皮质	R	正中额沟	6, 8, 9	0.175	-0.017	-3.34
	额下回鸟盖部	L	侧裂对角支	44			
3	丘脑	L	丘脑	-	0.210	0.051	-2.61
	前扣带回皮质、后扣带回皮质	R	胼胝体下沟	23, 24, 33			
4	楔前叶	L	顶上沟	7	-0.155	0.014	1.99
	额下回鸟盖部	L	侧裂对角支	44			
5	额下回鸟盖部	R	下中央前沟	44	0.408	0.288	-2.38
	额下回三角部	L	下额沟	45			
6	伏核	R	伏核	-	0.010	0.134	2.22
	前扣带回皮质、后扣带回皮质	R	胼胝体沟	23, 24, 33			
7	舌回	L	舌内前沟	18	0.074	0.163	2.75
	枕中回	R	枕叶	19			
8	中央后回(味觉区)	R	中央外侧沟	43	-0.137	-0.004	1.73
	枕叶(视觉区)	L	枕叶	17, 18, 19			
9	顶叶脑回(体觉区)	L	中央后上沟	5	0.076	-0.022	-1.93
	颞下回、梭状回	L	枕颞正中外侧沟	20, 37			
10	罗兰迪克岛盖、缘上回(听觉区)	R	后外侧裂	40, 41, 48	0.066	0.168	1.75
	眼窝前额皮质、岛叶皮质、眶部额下回	R	前外侧裂	12, 13, 47			
11	枕叶(视觉联合区)	L	舌内后沟	18	-0.144	-0.052	1.59
	前扣带回皮质, 后扣带回皮质, 楔前叶 (体感关联区)	L	胼胝体边缘后裂	5, 7, 23, 24, 31, 33			
12	SMA、Pre-SMA、额眼区, DLPFC	R	正中额沟	6, 8, 9	0.207	0.115	-1.37
	前扣带回皮质(ACC)	L	胼胝体边缘前裂	32			

[0161] 在表1中,“Lat.”的“L”和“R”以区别方式表示左脑和右脑。“BSA”表示布罗德曼区,并且“BA”表示布罗德曼区的数量。“Weight”表示后述的相关加权和(以下有时简称为“加权和”)的权重。

[0162] 相关矩阵的元素的提取不受特别限制,但例如,可以采用以下过程进行。

[0163] 首先,提取各关注区域中所包括的所有体素的时间序列平均信号。接着,使时间序列平均信号经过带通滤波器(0.008Hz~0.1Hz),以去除这些信号值的噪声。之后,使用9个

解释变量(全脑、白质、脑脊液的平均信号和6个身体运动校正参数)来进行回归。将回归后的残差序列视为与功能连接有关的时间序列信号值,将该时间序列信号值设置为各关注区域的元素,并且针对各对关注区域对的各相关矩阵的元素计算时间序列的皮尔逊相关系数。该相关系数是表示功能连接的连接强度的值,并且获取到与各对相对应的连接强度。

[0164] 将各功能连接的相关系数作为输入数据输入至后面所述的分类器,并且基于相关系数和表示为了执行利用分类器的分类处理而针对各功能连接预先计算出的权重(贡献度)的系数,计算用于针对该功能连接判别抑郁症状的疾病标签的指标值。在其它情况下,基于该相关系数和该系数,计算多个功能连接的相关加权和,作为用于判别抑郁症状的疾病标签的指标值。这里的术语“相关加权和”是指通过将多个功能连接乘以相应的权重并取其总和所获得的值。

[0165] 因而,指标值不是通过简单地测量被检者的脑活动所获得的数据,而是考虑到各功能连接的权重而人为计算出的值。将指标值用于抑郁症状的标签的判别、抑郁症状的水平判别、治疗效果的判别、或抑郁症患者的分类。

[0166] 在12对功能连接中,具有功能连接识别号1的功能连接对抑郁症状的贡献最大。具有功能连接识别号2的功能连接的贡献第二大。因而,在以下所述的各实施方式中,可以选择功能连接识别号1和功能连接识别号2中的至少一个或这两个以供使用。

[0167] 12对功能连接特别适合于判别忧郁型MDD患者组和健康对照组。

[0168] 3. 第一分类器的生成以及判别装置

[0169] 第一分类器是基于通过使用脑活动检测设备预先且以时间序列方式测量表示静息状态下的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号所获得的信号通过分类器生成处理而生成的,这多个参与者包括健康个体和抑郁症患者。术语“抑郁症患者”是指预先在医生的诊断中被诊断为抑郁症、且与抑郁症的“疾病标签”相关联的参与者。生成分类器,以基于通过机器学习从多个预定区域的功能连接中、通过特征选择而被选择为与抑郁症状的疾病标签相关的功能连接的权重,来判别抑郁症状的疾病标签。

[0170] 具体地,如后面所述,从预先设置的多个关注区域的功能连接中的、通过稀疏典型相关分析而被提取为与抑郁症状的疾病标签具体相关的功能连接中,通过利用稀疏逻辑回归的特征选择来选择要用于抑郁症的疾病标签的判别的功能连接。然后,基于以这种方式选择的功能连接来计算上述的相关加权和。

[0171] 3-1. 判别装置1

[0172] 例如,第一分类器是根据从图1所示的MRI设备10获取到的fMRI图像数据所生成的。

[0173] 图1是用于示出根据本发明第一实施方式的作为判别装置1的MRI设备10的总体结构的示意图。

[0174] 如图1所示,MRI设备10包括:MRI摄像单元25,其被配置为进行MRI摄像;以及数据处理单元32,其被配置为设置MRI摄像单元25的控制序列,并且处理各种数据信号以生成图像。MRI摄像单元25包括:磁场施加机构11,其被配置为施加以被检者2的关注区域为目标的磁场以照射RF波;接收线圈20,其被配置为接收来自该被检者(被训练者)2的响应波(NMR信号)以输出模拟信号;以及驱动单元21,其被配置为控制要施加至被检者2的磁场并且控制RF波的发送或接收。

[0175] 将要放置被检者2的圆筒形腔的中心轴设置为Z轴,并且将与Z轴正交的水平方向和垂直方向分别设置为X轴和Y轴。

[0176] MRI设备10具有这样的结构,因而形成被检者2的原子核的核自旋通过由磁场施加机构11施加的静磁场而取向成磁场方向(Z轴),并且以该磁场方向用作轴的状态按特定于这些原子核的拉莫尔频率进行进动。

[0177] 然后,在照射与该拉莫尔频率的RF脉冲相同的RF脉冲时,原子彼此共振以吸收能量而被激发,结果发生核磁共振(NMR)现象。在该共振之后RF脉冲的照射停止时,原子在发射能量并返回到其原始稳态的弛豫过程中输出具有与拉莫尔频率相同的频率的电磁波(NMR)信号。

[0178] 接收线圈20接收所输出的该NMR信号作为来自被检者2的响应波,并且数据处理单元32处理被检者2的关注区域以形成图像。

[0179] 磁场施加机构11包括静磁场产生线圈12、梯度磁场产生线圈14、RF照射单元16、以及要用于将被检者2放置在腔中的床18。

[0180] 例如,被检者2仰卧躺在床18上。尽管并未特别限制,但被检者2例如可以使用棱镜眼镜4来观看相对于Z轴垂直地安装的提示装置6(例如,显示器)上所显示的画面。被检者2通过提示装置6的图像来接收视觉刺激。被检者2可以通过在被检者2的前方由投影仪投射图像的结构来接收视觉刺激。

[0181] 这种视觉刺激对应于上述神经反馈中的反馈信息的提示。

[0182] 驱动单元21包括静磁场电源22、梯度磁场电源24、信号发送单元26、信号接收单元28和床驱动单元30,该床驱动单元30用于将床18移动到Z轴方向上的任何位置。

[0183] 数据处理单元32包括:输入单元40,其被配置为接收来自操作者(未示出)的各种操作或信息输入;显示单元38,其被配置为在画面上显示与被检者2的关注区域有关的各种图像或各种信息;存储单元36,其被配置为存储用于执行各种处理的程序、控制参数、图像数据(例如,结构图像)、以及其它电子数据;控制单元42,其被配置为控制各功能单元的操作,例如生成用于对驱动单元21进行驱动的控制序列;接口单元44,其被配置为执行相对于驱动单元21的各种信号的发送/接收;数据收集单元46,其被配置为收集包括源自关注区域的一组NMR信号的数据;图像处理单元48,其被配置为基于该NMR信号数据来形成图像;以及网络接口单元50,其被配置为通过网络执行通信。

[0184] 此外,除了数据处理单元32是专用计算机的情况之外,数据处理单元32还可以是被配置为执行用于使各功能单元工作的功能的通用计算机,并且可以基于存储单元36中所安装的程序来进行所指定的计算、数据处理或控制序列的生成。现在,基于数据处理单元32是通用计算机这一假设来给出说明。

[0185] 静磁场产生线圈12被配置为使得从静磁场电源22供给的电流流经绕Z轴缠绕的螺旋线圈以产生感应场,由此在腔中产生Z轴方向上的静磁场。在腔中形成的静磁场高度恒定的区域中设置被检者2的关注区域。更具体地,静磁场产生线圈12例如包括四个空芯线圈,且这四个空芯线圈的组合在内部形成恒定磁场,并且被检者2的体内的预定原子核的自旋(更具体为氢原子核的自旋)被赋予了取向性。

[0186] 梯度磁场产生线圈14包括X线圈、Y线圈和Z线圈(未示出),并且设置在具有圆筒形状的静磁场产生线圈12的内周面上。

[0187] 这些X线圈、Y线圈和Z线圈分别顺次切换X轴方向、Y轴方向和Z轴方向,由此将梯度磁场叠加在腔中的恒定磁场上,并对静磁场施加强度梯度。Z线圈在激发时在Z轴方向上对磁场强度施加梯度以限制共振面,Y线圈紧接在Z轴方向上施加磁场之后在短的时间段内施加梯度以将与Y坐标成比例的相位调制添加到检测信号(相位编码),并且X线圈接着在数据收集时施加梯度以将与X坐标成比例的频率调制添加到检测信号(频率编码)。

[0188] 要叠加的梯度磁场的切换通过发送单元24根据控制序列输出针对X线圈、Y线圈和Z线圈各自而不同的脉冲信号来实现。这样,可以识别表现出NMR现象的被检者2的位置,并且给出形成被检者2的图像所需的三维坐标的位置信息。

[0189] 如上所述,三个正交的梯度磁场可被分别指派切片方向、相位编码方向和频率编码方向,由此通过这三个梯度磁场的组合来从各种角度进行摄像。例如,除了在与利用X射线CT设备的摄像的方向相同的方向上的横向切片之外,例如,还可以针对与该横向切片正交的矢状切片和冠状切片、以及针对垂直于面的方向不平行于三个正交的梯度磁场的轴的倾斜切片来进行摄像。

[0190] RF照射单元16被配置为基于根据控制序列而从信号发送单元33发送的高频信号,将射频(RF)脉冲照射到被检者2的关注区域。

[0191] 在图1中,RF照射单元16并入磁场施加机构11中,但可以设置在床18中,或者可以与接收线圈20集成。

[0192] 接收线圈20被配置为检测来自被检者2的响应波(NMR信号),并且布置在被检者2的附近,以用高灵敏度检测该NMR信号。

[0193] 在接收线圈20中,在NMR信号的电磁波切断线圈导线时基于电磁感应而产生微小电流。该微小电流在信号接收单元28中被放大,并且从模拟信号转换成数字信号以发送至数据处理单元32。

[0194] 也就是说,采用以下的结构。在RF照射单元16在Z轴梯度磁场施加到静磁场的状态下向被检者2施加具有共振频率的高频电磁场时,满足磁场的强度方面的共振条件的部分的预定原子核(例如,氢原子核)被选择性地激发并且开始共振。满足共振条件的部分(例如,被检者2的具有预定厚度的截面)的预定原子核被激发,并且自旋同时转动。在激发脉冲停止时,在接收线圈20中,通过转动的自旋发射的电磁波接着激发信号,该信号被检测到并持续一段时间。利用该信号,观察到被检者2的体内的包含预定原子的组织。然后,通过施加X和Y梯度磁场来检测信号,以掌握信号的发射位置。

[0195] 图像处理单元48在基于存储单元36中构建的数据重复产生激发信号的同时测量检测信号,通过第一次傅立叶变换计算来将共振频率减至X坐标,通过第二次傅立叶变换恢复Y坐标来获得图像,并在显示单元38上显示相应的图像。

[0196] 例如,利用这种MRI系统,实时地对上述的BOLD信号进行摄像,并且控制单元42对按时间顺序拍摄到的图像执行如后面所述的分析处理,由此能够进行对静息状态的功能连接MRI(rs-fc MRI)进行摄像。

[0197] 图2是数据处理单元32的硬件框图。

[0198] 如上所述,数据处理单元32的硬件不受特别限制,而可以使用通用计算机作为硬件。

[0199] 在图2中,除存储器驱动器2020和磁盘驱动器2030之外,数据处理单元32的计算机

主体2010还包括:处理器(中央处理单元:CPU) 2040;连接至磁盘驱动器2030和存储器驱动器2020的总线(也称为“接口”) 2050;用于存储程序(例如,引导程序)的只读存储器(ROM) 2060;用于临时存储应用程序的命令并提供临时存储空间的随机存取存储器(RAM) 2070;用于存储应用程序、系统程序和数据的非易失性存储装置2080;以及通信接口2090。通信接口2090对应于用于相对于例如驱动单元21进行信号的发送/接收的接口单元44、以及用于经由网络(未示出)与其它计算机进行通信的网络接口50。作为非易失性存储装置2080,可以使用硬盘驱动器(HDD)或固态驱动器(SSD)等。非易失性存储装置2080对应于存储单元36。数据处理单元32的计算机主体2010也用作第一分类器生成装置和/或第二分类器生成装置。

[0200] CPU 2040基于程序来执行算术处理,以实现数据处理单元32的各功能,例如控制单元42、数据收集单元46和图像处理单元48的各功能。

[0201] 将用于使得数据处理单元32执行上述实施方式的功能的程序存储在CD-ROM 2200或存储介质2210中,并且插入磁盘驱动器2030或存储器驱动器2020中。此外,该程序可被传送到非易失性存储装置2080。该程序在其执行时被加载到RAM 2070上。

[0202] 数据处理单元32还包括用作输入装置的键盘2100和鼠标2110、以及用作输出装置的显示器2120。键盘2100和鼠标2110对应于输入单元40,并且显示器2120对应于显示单元38。

[0203] 用于实现如上所述的数据处理单元32的这种功能的程序可能并不总是包括用于执行例如计算机主体2010中的信息处理装置的功能的操作系统(OS)。该程序可以仅包括用以在受控模式下调用适当功能(模块)以获得期望结果的命令。数据处理单元32的操作方式是众所周知的,因此这里省略对该操作方式的详细说明。

[0204] 此外,用于执行程序的计算机可能存在单个或多个。也就是说,可以进行集中处理和分布式处理中的任何处理。

[0205] 图3是示出用于提取表示与抑郁症状的疾病标签有关的静息状态下的连接功能之间的相关性的相关矩阵的过程的概念图。

[0206] 如图3所示,基于实时测量到的静息状态下的fMRI的相当于 n (n :自然数)个时间点的fMRI数据来计算关注区域的平均“活动程度”,并且计算脑区域(关注区域)的活动程度的相关值。

[0207] 在这种情况下,将除小脑区域以外的137个区域视为关注区域,因而考虑到对称性,相关矩阵中的独立的非对角分量的数量为:

[0208] $(137 \times 137 - 137) / 2 = 9316$ (个)。

[0209] 在图3上,相关性仅表示 34×34 个分量。

[0210] 这种相关矩阵的元素的计算不受特别限制,但例如,可以按以下方式进行。

[0211] 基于静息状态脑活动数据来针对各参与者计算不同关注区域之间的功能连接。功能连接是在静息状态脑活动分析中通常使用的特征,并且由不同关注区域的时间序列信号之间的皮尔逊相关系数来定义。

[0212] 首先,提取各关注区域中所包括的所有体素的时间序列平均信号。

[0213] 接着,使时间序列的平均信号经过带通滤波器以去除这些信号值的噪声。之后,使用9个解释变量(全脑、白质和脑脊液的平均信号以及6个身体运动校正参数)来进行回归。

[0214] 将回归后的残差序列视为与功能连接有关的时间序列信号值,并且针对不同的ROI计算时间序列的皮尔逊相关系数。

[0215] 作为关注区域,使用脑沟图谱(BAL)中所包括的137个关注区域。使用这137个关注区域之间的功能连接FC作为特征。

[0216] 对于脑沟图谱,已知以下公开文献。

[0217] 文献:Perrot et al., Med Image Anal, 15(4), 2011

[0218] 文献:Tzourio-Mazoyer et al., Neuroimage, 15(1), 2002

[0219] 图4是用于说明基于如图3所示的这种相关矩阵来生成作为生物标记物的第一分类器的过程的概念图。

[0220] 如以下所述,例如,第一分类器用作作为“抑郁症”的诊断标记物的指标,并且可用于辅助医生诊断疾病的严重程度或进展程度。因而,被配置为计算第一分类器并且输出结果的设备也可被称为“诊断辅助设备”。

[0221] 如图4所示,数据处理单元32基于由MRI摄像单元25摄像得到的针对包括一组健康个体和一组抑郁症患者的参与者所测量到的fMRI数据,通过如后面所述的过程来针对各参与者导出脑区域(关注区域)的活动程度的相关矩阵的元素。

[0222] 接着,数据处理单元32通过正则化典型相关分析针对相关矩阵和参与者的属性(包括该参与者的疾病/健康个体标签)提取特征。在机器学习或统计学中,术语“正则化”通常是指如下的方法:将利用超参数进行加权后的正则化项添加至误差函数,并且抑制模型的复杂度或自由度,由此防止过度训练。作为正则化典型相关分析的结果,在还对解释变量进行稀疏化时,正则化典型相关分析被特别称为“稀疏典型相关分析(SCCA)”。现在,对进行稀疏典型相关分析的具体示例进行说明。

[0223] 然后,在这种稀疏典型相关分析中,如后面所述,调整超参数的值以产生仅连接至“疾病标签”的典型变量,并且提取连接至相应的典型变量的功能连接FC。在超参数在预定范围内改变时在存在满足该条件的典型变量的范围内所提取的功能连接FC的和集被称为“第一和集”。

[0224] 此外,将作为利用数据处理单元32的稀疏典型相关分析的结果所获得的“第一和集”设置为解释变量,并且例如,在各交叉验证步骤中进行通过稀疏逻辑回归的判别分析,同时进行留一法交叉验证(L00CV)。将在所有的交叉验证中作为解释变量所提取的功能连接FC的和集称为“第二和集”。

[0225] 最后,针对与所有参与者有关的数据,以“第二和集”用作解释变量来对作为目标变量的“疾病标签”进行通过稀疏逻辑回归的判别分析,由此生成第一分类器。

[0226] 图5是用于执行如图4所示的生成第一分类器的处理和利用所生成的第一分类器的判别处理的功能框图。

[0227] 首先,非易失性存储装置2080存储参与者rs-fc MRI测量数据3102、以及与测量了MRI测量数据的各个参与者相关联的多个人属性信息3104,其中该参与者rs-fc MRI测量数据3102是通过使用MRI设备预先并且按时间顺序测量表示包括健康个体和抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号所获得的信息。

[0228] 这里的术语“人属性信息”包括用于识别参与者的“人特性信息”和用于识别各参与者的测量条件的“测量条件信息”。

[0229] 术语“人特性信息”是指与参与者有关的信息,诸如疾病标签、年龄、性别或用药史等。

[0230] 术语“测量条件信息”是指用于识别诸如对参与者进行测量的测量地点的信息(包括用于识别测量场所和/或测量设备的信息)、在测量期间是在睁眼还是闭眼状态下进行测量、或者测量磁场强度等的测量条件的条件。

[0231] 处理器2040基于参与者rs-fc MRI测量数据3102和相应的人属性信息3104来执行生成针对疾病标签的分类器的处理。

[0232] 相关矩阵计算单元3002基于参与者rs-fc MRI测量数据3102来针对各参与者计算多个预定区域的脑活动的功能连接的相关矩阵。针对各参与者,将与所计算出的功能连接的相关矩阵有关的数据作为功能连接的相关矩阵的数据3106存储到非易失性存储装置2080中。

[0233] 第一特征选择单元3004针对从多个参与者提取的不同的K个(K:2以上的自然数)子集顺次选择一个子集,并且针对除所选择的子集以外的(K-1)子集进行对多个属性信息和相关矩阵的元素的稀疏典型相关分析,由此提取多个人属性信息中的特定属性信息,例如,与仅对应于疾病标签的典型变量连接的相关矩阵的元素。此外,第一特征选择单元3004针对顺次选择的子集获取作为所提取的相关矩阵的元素的和集的第一和集,并将该第一和集作为第一功能连接和集数据3108存储到非易失性存储装置2080中。“第一功能连接和集数据”也可以是用于识别功能连接的相关矩阵的数据3106内的与第一和集相对应的元素的索引。

[0234] 在将多个参与者中的除K个子集之外的其余参与者设置为测试集并将该测试集划分成N个不同组时,第二特征选择单元3006通过稀疏逻辑回归,针对多个参与者中的除N个组中的一个所选择的组以外的参与者的集合,基于第一和集来计算用于估计特定属性信息(例如,疾病标签)的测试分类器,并且提取作为由于稀疏化而引起的测试分类器的解释变量的相关矩阵的元素。第二特征选择单元3006进一步从N个组中顺次选择一个组,重复特征提取以获取第二和集(其是作为测试分类器的解释变量而提取的相关矩阵的元素的和集),并且将该第二和集作为第二功能连接和集数据3110存储到非易失性存储装置2080中。“第二功能连接和集数据”也可以是用于识别功能连接的相关矩阵的数据3106内的与第二和集相对应的元素的索引。

[0235] N个组中的各组的元素的数量可以是一个。

[0236] 分类器生成单元3008以第二和集用作解释变量,通过稀疏逻辑回归来计算用于估计特定属性信息(例如,疾病标签)的第一分类器。分类器生成单元3008将用于识别所生成的第一分类器的信息作为分类器数据3112存储到非易失性存储装置2080中。

[0237] 判别处理单元3010基于由分类器数据3112识别的分类器对输入数据执行判别处理。

[0238] 在以上的说明中,将第二和集设置为解释变量,并且分类器生成单元3008生成分类器。然而,例如,分类器生成单元3008可以以第一和集用作解释变量来直接生成第一分类器。然而,如后面所述,从维度的减少和泛化性能的角度,期望将第二和集设置为解释变量。

[0239] 在第一分类器的生成中,可以使用作为利用正则化法(例如,L1正则化或L2正则化)的逻辑回归的正则化逻辑回归,并且更具体地,例如,也可以使用上述的“稀疏逻辑回

归”。此外,在第一分类器的生成中,例如,可以使用支持向量机或线性判别分析(LDA)。以下通过采用稀疏逻辑回归作为示例来给出说明。

[0240] 如后面所述,与利用第二特征选择单元3006的特征选择处理并行地,可以顺次选择从N个组中排除的一个组,并且可以使用第二特征选择单元3006所计算出的测试分类器来以所排除的组用作测试样本计算判别结果,由此进行交叉验证。

[0241] 以这种方式,通过嵌套结构中的特征选择的过程来进行解释变量的维度的减少,由此能够在时间方面高效地减少维数,同时在第二特征选择单元3006所执行的处理中使用几乎所有的参与者的数据。

[0242] 此外,第二特征选择单元3006的处理中的测试集被设置为独立于用于减少维数的数据集,由此能够避免极其乐观的结果。

[0243] 图6是用于说明数据处理单元32为了生成作为生物标记物的分类器所要执行的处理的流程图。

[0244] 现在,参考图6来更详细地说明图4所示的处理。

[0245] 在基于从静息状态fMRI数据导出的脑区域之间的连接以及参与者的疾病的判别标签(疾病标签)来创建生物标记物的情况下的最关键问题是数据的维数远大于数据的数量。因而,在将数据集用于分类器以在不进行正则化的情况下进行用于预测疾病标签(表示参与者是否患有疾病的标签被称为“疾病标签”)的学习时,发生过度拟合,并且预测未知数据的性能大幅下降。

[0246] 另一方面,在一般的机器学习中,用较少数量的解释变量来解释测量数据的处理被称为“特征选择(或特征提取)”。在本实施方式中,在“脑区域(关注区域)的活动程度的多个相关值(多个连接)”中,能够用较少数量的相关值构建第一分类器的这种特征选择(或特征提取)(即,将更重要的相关系数选择为解释变量)在用于预测目标疾病标签的第一分类器的机器学习中可被称为“简化表示的提取”。

[0247] 此外,在本实施方式中,使用正则化法作为特征提取方法。以这种方式,在典型相关分析中,考虑到正则化、稀疏化的执行以及选择更重要的解释变量的处理,这种处理被称为“稀疏典型相关分析”。更具体地,例如,作为用于组合实现稀疏化的正则化方法,可以使用对典型相关分析的参数的绝对值的大小施加惩罚的方法,即如后面所述的“L1正则化”。

[0248] 具体地,参考图6,在数据处理单元32响应于例如来自输入单元40的处理开始的输入而开始生成分类器的处理时(步骤S100),数据处理单元32从存储单元36中读取针对各参与者的MRI测量数据(步骤S102),并且通过稀疏典型相关分析(SCCA)来执行提取第一特征的处理(步骤S104)。

[0249] 以下将步骤S104的处理称为“内环特征提取”。

[0250] 现在,以下给出“稀疏典型相关分析”和“内环特征提取”各自的说明,以说明步骤S104中的内环特征提取的处理。

[0251] (稀疏典型相关分析)

[0252] 现在,说明L1正则化典型相关分析作为稀疏典型相关分析。在以下文献中公开了该L1正则化典型相关分析。

[0253] 文献:Witten DM,Tibshirani R,and T Hastie.A penalized matrix decomposition,with applications to sparse principal components and canonical

correlation analysis.Biostatistics,Vol.10,No.3,pp.515-534,2009。

[0254] 首先,在一般的典型相关分析(CCA)中,关于数据对 x_1 和 x_2 ,变量 x_1 和 x_2 被归一化为具有平均值0和标准偏差1。

[0255] 一般而言,CCA可用于识别一对测量量之间的潜在关系。

[0256] 具体地,在CCA中,检索投影向量以找到一对投影变量(典型变量)之间的最大相关性。

[0257] 相比之下,在将L1正则化应用于典型相关分析时,即在使用由于L1范数正则化引起的稀疏CCA(即,L1-SCCA)时,解决了以下的优化问题。

[0258] 现在,考虑以下的变量组合。

[0259] [数学式1]

[0260] 在存在各自包括变量 $x_1 \in R^{p_1}$ 和 $x_2 \in R^{p_2}$ 的N个元素的测量量的组合时,假定 $X_1 = [x_1^1, x_1^2, \dots, x_1^N]^T$ 表示作为第一变量的组合的 $N \times p_1$ 矩阵,并且 $X_2 = [x_2^1, x_2^2, \dots, x_2^N]^T$ 表示作为第二变量的组合的 $N \times p_2$ 矩阵。

[0261] 此外在这种情况下,假定形成矩阵 X_1 和 X_2 的列被归一化成具有平均值0和方差1。

[0262] 然后,可以将L1-SCCA用公式表示成以下的表达式(1)。

[0263] [数学式2]

[0264] $\max_{w_1, w_2} w_1^T X_1^T X_2 w_2$ 其满足 $\|w_1\|_1 \leq \lambda_1, \|w_2\|_1 \leq \lambda_2, \|w_1\|_2 \leq 1, \|w_2\|_2 \leq 1$ (1)

[0265] 在以上给出的表达式中,超参数 λ_1 和 λ_2 分别表示权重参数 w_1 和 w_2 的稀疏程度(称为“稀疏投影向量”,因为相应的变量由于 w_1 和 w_2 而经过稀疏)。

[0266] 具体地,在本实施方式的示例中,假定构建与上述变量相对应的两个数据矩阵,以识别人属性信息和功能连接FC之间的潜在关系。

[0267] 在下文,参与者包括一组抑郁症患者(疾病标签为“重度抑郁障碍(MDD)”)和健康对照组(疾病标签为“健康对照(HC)”),并且数据矩阵 X_1 的第一行表示与一个参与者有关的人属性信息(人特性信息和测量条件信息),并且例如,特性信息和测量条件信息包括以下几项。

[0268] i) 疾病标签(MDD或HC)

[0269] ii) 地点信息(表示在何处测量了参与者的脑活动,即地点A、B和C)

[0270] iii) 年龄

[0271] iv) 性别

[0272] v) 摄像条件(睁眼或闭眼)

[0273] vi) 给药的状态1(抗精神病药)

[0274] vii) 给药的状态2(抗抑郁药)

[0275] viii) 给药的状态3(镇静剂)

[0276] 具体地,人属性信息数据矩阵 X_1 的列数为10,即 $p_1 = 10$ 。

[0277] 第一列包括1(=MDD)或0(=HC)。

[0278] 接着的三列表示测量了脑活动的设施(场所),并且在这种情况下,根据在三个不同地点处的测量而包括[100](地点A)、[010](地点B)和[001](地点C)中的任一个。

[0279] 第五列包括参与者的年龄的值。第六列是与参与者的性别有关的信息,并且包括

表示“1”(男性)和“0”(女性)中的任一个的值。第七列示出测量条件中的、在测量期间参与者是睁眼还是闭眼,并且包括“1”(睁眼)或“0”(闭眼)的值。此外,最后三列包括与用药史有关的三个状况信息,并且各列包括“1”(有药物治疗史)或“0”(无药物治疗史)的值。

[0280] 人特性信息和测量条件信息不限于上述项,并且例如,可以包括其它特性,诸如与参与者的其它药物的用药史有关的信息、或者与其它测量条件(例如,MRI设备的施加磁场的大小)有关的信息等。

[0281] 假定在第二数据矩阵 X_2 中,表示参与者的功能连接之间的相关性(FC)的相关矩阵的非对角的下三角部分的元素用行向量格式来表示。

[0282] 此外,将L1-SCCS应用于矩阵对 X_1 和 X_2 ,然后导出稀疏投影向量 w_1 和 w_2 。

[0283] 此外,如上所述,第一数据矩阵 X_1 被设置成满足这样的条件:当超参数 λ_1 和 λ_2 被设置为预定值时,由于稀疏化而导致第一数据矩阵 X_1 通过稀疏投影向量 w_1 被投影到特定人属性信息的典型变量(即,在这种情况下为仅具有“疾病标签”的典型变量)。在这种情况下,在相应的第二数据矩阵 X_2 中,稀疏投影向量 w_2 用于识别用于标识仅与疾病标签相关联的功能连接的相关矩阵元素的索引(元素)。

[0284] 也就是说,在内环特征提取中,L1-SCCA的超参数 λ_1 和 λ_2 例如以0.1为单位在0.1和0.9之间彼此独立地改变。

[0285] 然而,超参数 λ_1 和 λ_2 被设置成可变的范围以及超参数 λ_1 和 λ_2 的改变单位不限于该示例。

[0286] 关于L1-SCCA的处理,找到存在仅连接至“疾病”标签的典型变量的超参数 λ_1 和 λ_2 的范围。

[0287] 采用以下方式来表示原始的相关矩阵元素向由所导出的稀疏投影向量 w_2 的非零元素所定义的子空间上的投影。

[0288] 定义变量 i_k 以表示投影向量 w_2 的第 k 个非零元素的索引。在这种情况下,满足 $1 \leq k \leq m$,并且 m 表示非零元素的数量。

[0289] 然后,考虑通过投影到以下的子空间上所获得的投影矩阵 E 。

[0290] [数学式3]

$$[0291] \quad E = [e_{i1}, e_{i2}, \dots, e_{im}]^T$$

[0292] 其中: $e_{ik} \in \mathbb{R}^{p^2}$ 是包含“1”作为第 i_k 个元素并且包含“0”作为其它元素的标准基向量。

[0293] 最后,以如下方式投影原始的相关矩阵元素向量 x_2 ,以导出子空间 $z \in \mathbb{R}^m$ 中的向量。

[0294] [数学式4]

$$[0295] \quad z = Ex_2 \quad (2)$$

[0296] 结果,可以仅选择与疾病标签(MDD/HC)相关联的特定数量的特征(相关矩阵元素)。

[0297] 通过选择与仅同诊断标签相关联的典型变量相对应的相关矩阵元素来选择对分类至关重要的相关矩阵元素。

[0298] (内环特征提取)

[0299] 图7是用于说明内环特征提取的概念图。

[0300] 在图6的步骤S104的内环特征提取中,如图7所示将一组参与者分成 K 个集合($K:2$

以上的自然数),并且对 $(K-1)$ 个子集中的除一个集合以外的其余子集执行 $(K-1)$ 次上述的 L1-SCCA。

[0301] 也就是说,如图7的(a)所示,将参与者的集合中的与 $(K-1)/K$ (例如,在 $K=9$ 时为 $8/9$) 相对应的子集 (以下称为“内环训练数据”) 用于这种内环特征提取。 K 个子集中的其余一个在后面所述的外环特征提取中用作包括要用于训练的测试数据的“测试池”,因而不用在内环特征提取中。

[0302] 如图7的(b)所示,针对 $(K-1)$ 个子集中的除 (在图7的(b)中由斜线表示的) 一个集合以外的其余子集,通过在预定范围内以预定步长为单位改变超参数 λ_1 和 λ_2 来执行 L1-SCCA。在特定超参数 λ_1 和 λ_2 的范围内,提取出与仅同“诊断”标签相关联的典型变量有关的功能连接元素 FC 作为特征。

[0303] 对 $(K-1)$ 个子集中的、顺次改变要排除的一个集合的子集重复这种提取处理。

[0304] 在各重复中,将所提取的功能连接的相关矩阵的元素 FC 的和集设置为“在内环中选择的功能连接元素 FC 的和集” (第一和集)。

[0305] 通过这种处理,减少了与干扰变量 NV 相对应的由不同摄像地点处的人属性信息或不同摄像地点处的摄像条件的差异引起的不适当影响。

[0306] 如后面所述,该过程用于根据基于在例如日本的多个摄像地点获得的 MRI 测量数据所生成的第一分类器来构建泛化到外国 (例如,美国) 的鲁棒的第一分类器。

[0307] 接着,返回参考图6,数据处理单元 32 基于内环特征提取的结果来使用稀疏逻辑回归执行第二特征提取处理 (步骤 S106)。

[0308] 在下文将步骤 S106 的处理称为“外环特征提取”。

[0309] 现在,给出“稀疏逻辑回归”和“外环特征提取”各自的说明,以便说明步骤 S106 中的外环特征提取的处理。

[0310] (稀疏逻辑回归)

[0311] 稀疏逻辑回归是将逻辑回归分析扩展到贝叶斯估计的框架的方法,并且是同时进行特征向量的维度压缩和判别所用的权重估计的方法。该方法在数据的特征向量的维数极大并且包含大量不需要的特征的情况下是有用的。对于不需要的特征,将线性判别分析中的权重参数设置为 0 (即,进行特征提取),并且仅检索到与判别有关的少量特征 (稀疏性)。

[0312] 在稀疏逻辑回归中,针对各类获取属于要分类的类的所获得的特征数据的概率 p , 并且将该特征数据指派到输出了最大值的类。概率 p 是通过逻辑回归表达式输出的。权重的估计是通过自动相关确定 (ARD) 来进行的,并且由于权重接近 0,因此将对类判别的贡献较少的特征从计算中排除。

[0313] 具体地,输入通过使用上述的 L1 正则化 CCA 所提取的特征的第一和集,以基于下一层次型贝叶斯估计来使用第一分类器,并且预测疾病标签。

[0314] 此时,使用逻辑回归作为分类器,以基于在以上给出的表达式 (2) 中提取的特征输入 z (所选择的 FC) 来预测诊断标签是疾病 (在这种情况下诊断为自闭症) 的概率。

[0315] [数学式 5]

$$[0316] \quad p(y=1|\theta) = \frac{1}{1 + \exp(-\theta^T \hat{z})} \quad (3)$$

[0317] 在以上给出的表达式中, y 表示诊断类/标签, 也就是说, $y=1$ 表示MDD类, 并且 $y=0$ 表示HC类。

[0318] 此外, 以下的加在 z 上的帽子 (hat) (指派至字母顶部的“^”被称为“帽子”) 是包括扩展输入的特征向量。

[0319] [数学式6]

$$[0320] \quad \hat{\mathbf{z}} = [\mathbf{z}^T, 1]^T \in \mathbf{R}^{m+1}$$

[0321] 基于一个参与者在静息状态下的MRI样本的连接相关矩阵来根据表达式 (2) 提取特征向量 z 。

[0322] 使用扩展输入“1”是将一定 (偏置) 输入引入第一分类器中的标准方法。

[0323] 以下的 θ 是逻辑函数的参数向量。

[0324] [数学式7]

$$[0325] \quad \theta \in \mathbf{R}^{m+1}$$

[0326] 这种情况下的参数 θ 的分布被设置为以下的正态分布。

[0327] [数学式8]

$$[0328] \quad p(\theta | \alpha) = N(\theta | 0, \text{diag}(\alpha))$$

[0329] 此外, 采用以下方式来设置针对参数 w 的分布的超参数 α 的分布, 由此通过进行层次型贝叶斯估计来估计各参数的分布。

[0330] [数学式9]

$$[0331] \quad p(\alpha) = \prod_j \Gamma(\alpha_i | a^0, b^0)$$

[0332] 在以上给出的表达式中, a^0 和 b^0 表示用于确定超参数的伽马分布的参数。符号 α 是表示向量 θ 的正态分布的方差的参数向量, 并且该向量的第 i 个元素是 α_i 。

[0333] 在以下文献中公开了这种稀疏逻辑回归。

[0334] 文献: Okito Yamashita, Masa aki Sato, Taku Yoshioka, Frank Tong, and Yukiyasu Kamitani. “Sparse Estimation automatically selects voxels relevant for the decoding of fMRI activity patterns.” NeuroImage, Vol.42, No.4, pp.1414-1429, 2008。

[0335] (外环特征提取)

[0336] 图11是用于说明外环特征提取的概念图。

[0337] 在图6的步骤S106的外环特征提取中, 如图11所示, 在内环特征提取时, 将参与者的集合分成 K 个子集 ($K: 2$ 以上的自然数), 并且除内环特征提取所使用的 ($K-1$) 个子集以外的其余的一个子集用作包括要用于训练的测试数据的“测试池”。

[0338] 也就是说, 如图11所示, 例如, 将该测试池分成 L 个组, 并且从这 L 个组中顺次选择一个组 (其在图11的虚线正方形内由斜线表示)。然后, 针对除所选择的组以外的参与者的集合, 以相关矩阵的功能连接元素FC的第一和集用作解释变量, 通过稀疏逻辑回归来生成用于预测疾病标签的第一分类器。此时, 通过稀疏逻辑回归附加地选择“功能连接的相关矩阵的元素FC”。这被称为“在外环中选择的的功能连接的相关矩阵的元素FC”。

[0339] 以这种方式, 从 L 个组中顺次选择一个组, 并且将这种处理重复 L 次, 以将所提取的

功能连接的相关矩阵的元素FC的和集设置为“在外环中选择的功能连接元素FC的和集”(第二和集)。

[0340] 以这种方式,要用于外环特征提取的测试集始终独立于在内环特征提取中用于减少维数的数据集。

[0341] 作为示例,特别地假定L个组中的各组包括一个参与者。在这种情况下,在上述重复处理中,通过所生成的第一分类器针对所排除的一个参与者的预测处理、以及针对所排除的一个参与者累积疾病标签和预测结果之间的误差的处理与进行所谓的留一法交叉验证(L00CV)相对应。因此,在图11的处理中,可以在各重复处理中计算上述误差以供累积,然后进行L次求平均,由此能够进行所生成的第一分类器的交叉验证,也就是说同样能够进行泛化能力的评价。

[0342] (第一分类器的生成)

[0343] 返回参考图6,数据处理单元32接着执行基于外环特征提取的结果(第二和集)通过稀疏逻辑回归来执行生成分类器的处理(步骤S108)。

[0344] 图13是用于说明步骤S108中的生成分类器的处理的概念的图。

[0345] 如图13所示,在步骤S108中,以通过外环特征提取从第一和集中提取的第二和集作为解释变量,针对所有的参与者通过稀疏逻辑回归来生成分类器。

[0346] 将用于识别所生成的分类器的分类器数据(与函数形式和参数有关的数据)3112存储到非易失性存储装置2080中,然后在输入与上述训练所使用的MRI测量数据(测试数据)不同的MRI测量数据(测试数据)时,将该分类器数据用于在估计针对测试数据的疾病标签时的判别处理。

[0347] 也就是说,基于医生的初步诊断,测量被分类成一组健康个体和一组抑郁症患者的参与者的脑区域(关注区域)的活动程度的相关性(连接),并且如下的分类器用作抑郁症状的生物标记物,该分类器是为了通过针对测量结果的机器学习来判别针对新的不同参与者的测试数据是否对应于抑郁症状和健康状态中的任一个所生成的。

[0348] 此时,分类器是通过逻辑回归所生成的,因而作为生物标记物的输出的“疾病标签”可以包括患有疾病的概率(或健康的概率)。例如,输出“患有疾病的概率为○○%”的这种显示。这种概率可用作“疾病标记物”。

[0349] 此外,分类器所输出的属性并不始终局限于疾病的判别,并且可以是其它属性的输出。此外在这种情况下,可以输出属性所属的类的离散判别结果,或者可以输出某些类固有的属性的连续值(例如,概率)。

[0350] 也就是说,在分类器的学习(创建)中,为了创建抑郁症状的生物标记物,输入rs-fc MRI数据,以通过上述的内环特征提取和外环特征提取来提取特征,并且使用以所提取的特征作为解释变量所生成的分类器来进行抑郁症状标签和健康个体标签之间的判别。

[0351] (内环特征提取的处理)

[0352] 图8是用于说明内环特征提取处理的概念的图。

[0353] 图9是用于示出在对特定超参数 λ_1 和 λ_2 进行内环特征提取时的迭代处理的结果作为示例的说明图。

[0354] 参考图8,在具有嵌套结构的特征提取中表示L1-SCCA的一个重复,并且在这种情况下,典型变量仅连接至“疾病标签”。

[0355] 在图8中,典型变量仅连接至“疾病标签”这一事实通过用实线将疾病标签连接至仅一个典型变量 $w_1^T x_1$ 来表示。

[0356] 此外,将典型变量 $w_1^T x_1$ 连接至典型变量 $w_2^T x_2$ 的虚线上的符号 c_j 各自表示这些典型变量之间的相关系数。

[0357] 在典型变量 $w_1^T x_1$ 仅连接至“疾病标签”时,提取连接至相应典型变量 $w_2^T x_2$ 的功能连接的相关矩阵的非对角的下三角形部分的元素作为特征。

[0358] 作为示例,图9示出在最初的外环中针对各人属性信息生成至少一个典型相关的最小超参数的组合。

[0359] 典型变量由圆表示。

[0360] 左列的圆表示由于人特性信息和测量条件而得到的典型变量 $w_1^T x_1$ 。另一方面,右列的圆表示由于功能连接(FC)而得到的典型变量 $w_2^T x_2$ 。

[0361] 如上所述,连接这些典型变量的虚线上的数字表示典型变量 $w_1^T x_1$ 和 $w_2^T x_2$ 之间的相关系数。

[0362] 人属性信息的标签和与典型变量 $w_2^T x_2$ 的连接用实线或虚线来表示。

[0363] (内环特征提取的处理)

[0364] 图10是用于更详细地说明内环特征提取处理的流程图。

[0365] 在内环特征提取中,如图7的(a)所示将参与者的集合分成K个子集,并且使用K个子集中的除一个特定子集以外的其余(K-1)个子集。

[0366] 参考图10,在开始内环特征提取处理时,算术处理装置(CPU)2040将超参数 λ_1 和 λ_2 设置为作为初始值的 $(\lambda_1, \lambda_2) = (0.1, 0.1)$ (步骤S200)。

[0367] 接着,将变量i的值设置为1(步骤S202),并且在i的值不超过内环特征提取的重复次数(K-1)的情况下(步骤S204中为“否”),CPU 2040基于内环训练数据中的除第i个数据块以外的存储在非易失性存储装置2080中的、与参与者有关的人属性信息3104和功能连接的相关矩阵数据3106,来执行稀疏典型相关分析(步骤S206)。

[0368] 在针对值 (λ_1, λ_2) 的当前组合、存在仅连接至疾病标签的典型变量的情况下(步骤S208中为“是”),CPU 2040提取与仅连接至疾病标签的典型变量相对应的功能连接的相关矩阵的元素(FC),并将这些元素存储到非易失性存储装置2080中(步骤S210)。在步骤S210的处理之后,或者在针对值 (λ_1, λ_2) 的当前组合、不存在仅连接至疾病标签的典型变量的情况下(步骤S208中为“否”),CPU 2040使i的值递增1,并且处理返回到步骤S204。

[0369] 因而,CPU 2040将步骤S206至步骤S212的处理重复(K-1)次。

[0370] 在步骤S204中,在i的值超过内环特征提取的重复次数(K-1)的情况下(步骤S204中为“是”),CPU 2040针对 (λ_1, λ_2) ,根据预定规则来按预定步长量改变 λ_1 和 λ_2 中的任一个(步骤S214)。在步骤S216中,在 (λ_1, λ_2) 的值落在变量范围内的情况下(步骤S216中为“是”),CPU 2040使处理返回到步骤S202。

[0371] 在针对值 (λ_1, λ_2) 的所有可能组合、处理都完成的情况下(步骤S216中为“否”),CPU 2040获取在迄今为止执行的提取中所提取的功能连接的相关矩阵的元素(FC)的和集,并将该和集作为第一功能连接和集数据3108存储到非易失性存储装置2080中,由此结束该处理。

[0372] (外环特征提取的处理)

[0373] 图12是用于更详细地说明外环特征选择处理的流程图。

[0374] 在外环特征提取中,如图11所示,将参与者的集合分成K个子集,并且使用K个子集中的尚未用在内环特征提取中的一个子集作为测试池。将该测试池中所包括的参与者的数量设置为NT。

[0375] 此外,以下假定执行留一法交叉验证(L00CV)处理作为示例来给出说明。

[0376] 参考图12,在开始外环特征提取处理时,算术处理装置(CPU)2040将变量i的值设置为1(步骤S300),并且在i的值不超过外环特征提取的重复次数NT的情况下(步骤S302中为“否”),CPU 2040执行稀疏逻辑回归(SLR),以基于测试池内的除第i个数据以外的存储在非易失性存储装置2080中的、与参与者有关的人属性信息3104和与功能连接有关的相关矩阵数据3106来生成测试分类器(步骤S304)。

[0377] 接着,CPU 2040使用所生成的测试分类器来针对所排除的第i个数据通过SLR计算预测值(步骤S306)。

[0378] 此外,CPU 2040将在生成测试分类器时通过稀疏化所提取的功能连接FC作为所提取的特征存储到非易失性存储装置2080中,并使变量i的值递增1(步骤S310)。

[0379] 在将步骤S304至步骤S308的处理重复NT次之后,在变量i的值超过NT时(步骤S302中为“是”),CPU 2040将平方误差的估计计算为L00CV(步骤S312)。

[0380] 接着,CPU 2040通过NT次的重复处理来获取所提取的功能连接FC的和集(第二和集),并将该和集作为第二功能连接和集数据3110存储到非易失性存储装置2080中,由此结束该处理。

[0381] (生成分类器的处理)

[0382] 图13是用于说明生成最终的第一分类器的过程的概念图。

[0383] 如图13所示,在分类器生成处理中,进行内环特征提取处理和外环特征提取处理,以采用最终提取的第二功能连接和集数据3110作为解释变量,针对所有的参与者通过稀疏逻辑回归生成第一分类器。用于识别所生成的第一分类器的信息(例如,逻辑函数的参数向量 θ)存储在非易失性存储装置2080中。

[0384] 如上所述,在上述过程中,在将“抑郁”设置为疾病标签的情况下,使用表1所示的12对功能连接作为最终提取的第二功能连接和集数据3110的解释变量,并且生成第一分类器。

[0385] 表1所示的所有功能连接可用于通过逻辑回归表达式所表示的分类器的生成。然而,可以选择功能连接识别号1和功能连接识别号2中的至少一个或这两个以供使用。此外,可以选择贡献度高的多个功能连接。这样的从12对功能连接中选择要用于分类器的功能连接可以由数据处理单元32或后面所述的计算机300的CPU来进行。然而,可以手动进行选择。

[0386] (判别处理)

[0387] 图14是用于说明数据处理单元32为了通过使用所生成的第一分类器基于被检者的rs-fc MRI数据来判别疾病标签所要执行的处理的流程图。

[0388] 在步骤S401中,CPU 2040经由接口单元44从MRI摄像单元25获取处于静息状态的被检者的rs-fc MRI测量数据3113。

[0389] CPU 2040在步骤S402和步骤S403中执行在上述的部分“2.”中所述的预处理,并且针对表1所示的功能连接的全部或一部分提取相关矩阵的元素。

[0390] 在步骤S404中,CPU 2040针对所提取的相关矩阵的元素提取皮尔逊相关系数。在步骤S405和步骤S406中,CPU 2040将相关系数输入到分类器中,并且针对至少一个功能连接生成用于判别抑郁症状的疾病标签的指标值。在其它情况下,CPU 2040期望将相关系数输入到分类器中,并且生成多个功能连接的相关加权和作为用于判别抑郁症状的疾病标签的指标值。

[0391] 接着,在步骤S407中,CPU 2040将指标值与基准值进行比较。例如,在如通过数学式6表示的数学式5的逻辑回归表达式中,将针对抑郁症状的疾病标签和健康个体的标签的阈值设置为0,因而基准值为0。例如,在使用“相关加权和”作为生物标记物的指标值的情况下,可以将基准值设置为不同于0的值,以调整第一分类器的灵敏度或特异度。例如,在基准值被设置为小于0时,“抑郁症”的疾病水平的判别灵敏度提高,而特异度下降。在有意使用上述利用分类器的判别结果作为供医生基于其它后续信息进行诊断所用的参考信息(辅助信息)的情况下,可以采用优先灵敏度的提高的设置。

[0392] 在步骤S408中,在指标值大于0的情况下(“是:Y”),CPU 2040可以判断为被检者具有抑郁症状的标签(步骤S409)。相反,在指标值小于0的情况下(“否:N”),CPU 2040可以判断为被检者具有抑郁症状的标签(步骤S410)。

[0393] 3-2. 判别装置

[0394] 在第一实施方式的说明中,脑活动测量设备(fMRI设备)被配置为测量在一个测量场所处测量的脑活动数据,并且使用脑活动数据以通过利用相同计算机的处理或分布式处理来生成分类器以及利用该分类器估计(预测)疾病标签。

[0395] 然而,可以采用以下的结构:i)用于通过机器学习训练分类器的脑活动数据的测量(数据收集);ii)通过机器学习生成分类器的处理、以及通过分类器针对特定被检者估计(预测)疾病标签的处理(估计处理);以及iii)以分布式方式在不同场所处执行针对特定参与者的脑活动数据的测量(被检者的脑活动测量)。

[0396] 具体地,与一组健康个体和一组抑郁症患者有关的数据不限于利用MRI设备10自身进行测量的情况,并且可以整合其它MRI设备所测量到的数据以生成分类器。此外,更一般地,数据处理单元32不总需要是用于执行MRI设备的控制的计算机,而可以是专用计算机,该专用计算机被配置为接收来自一个或多个MRI设备的测量数据,并且通过生成分类器的处理以及利用所生成的分类器来执行判别处理。

[0397] 图15是用于示出本发明的第一实施方式的另一实施方式中的、以分布式方式处理数据收集、估计处理和被检者的脑活动的测量的示例性情况的功能框图。

[0398] 参考图15,地点100.1~100.N是脑活动测量设备测量与包括一组抑郁症患者和一组健康个体的参与者有关的数据的设施,并且管理服务器200被配置为管理在地点100.1~100.N处获得的测量数据。

[0399] 用作判别装置2的计算机300被配置为基于管理服务器200中所存储的数据来生成分类器。

[0400] MRI设备410设置在使用计算机300上的分类器的结果的另一地点上,并且被配置为针对特定被检者测量脑活动数据。

[0401] 计算机400安装在设置有MRI设备410的另一地点上,并且被配置为基于MRI设备410的测量数据来计算特定被检者的大脑的功能连接的相关数据,将功能连接的相关数据

发送至计算机300,并且使用所返回的利用分类器的判别结果。

[0402] 服务器200存储从地点100.1~100.N发送来的与一组抑郁症患者和一组健康个体有关的参与者fMRI测量数据3102、以及与参与者fMRI测量数据3102相关联的参与者的人属性信息3104,并且被配置为响应于来自计算机300的访问而将这些数据发送至计算机300。

[0403] 计算机300被配置为经由通信接口2090从服务器200接收参与者fMRI测量数据3102和被检者的人属性信息3104。

[0404] 服务器200、计算机300和计算机400的硬件结构与图2所示的“数据处理单元32”基本上相似,因而这里不重复对这些硬件结构的说明。

[0405] 返回参考图15,相关矩阵计算单元3002、第一特征选择单元3004、第二特征选择单元3006、分类器生成单元3008、判别处理单元3010、与功能连接的相关矩阵有关的数据3106、第一功能连接和集数据3108、第二功能连接和集数据3110、以及分类器数据3112与第一实施方式中所述的这些相似,因而这里不重复对这些的说明。

[0406] MRI设备410被配置为测量与要估计诊断标签的被检者有关的脑活动数据,并且计算机400的处理装置4040将所测量到的MRI测量数据4102存储到非易失性存储装置4100中。

[0407] 此外,与相关矩阵计算单元3002相似,计算机400的处理装置4040被配置为基于MRI测量数据4102和与MRI设备410所要测量的被检者有关的人属性信息来计算与功能连接的相关矩阵有关的数据4106,并将该数据4106存储到非易失性存储装置4100中。

[0408] 计算机400的用户指定要诊断的疾病,并且计算机400根据用户给出的发送指示来将与功能连接的相关矩阵有关的数据4106发送至计算机300。响应于此,判别处理单元3010计算针对所指定的诊断标签的判别结果,并且计算机300将该结果经由通信接口2090发送至计算机400。

[0409] 计算机400例如经由显示设备(未显示)向用户通知判别的结果。

[0410] 利用该结构,可以基于针对更多数量的被检者所收集到的数据来向更多数量的用户提供利用分类器对诊断标签的估计结果。

[0411] 此外,还可以采用单独的管理员管理服务器200和计算机300的模式。在这种情况下,可以访问服务器200的计算机受到限制,由此能够提高服务器200中所存储的与被检者有关的信息的安全性。

[0412] 此外,就计算机300的管理主体而言,可以在根本不向“接收利用分类器的判别的的服务的一侧(计算机400)”提供与分类器有关的信息的情况下,进行“提供判别结果的服务”。

[0413] 3-4.分类器和判别装置的用途

[0414] 除了抑郁症状的疾病标签的判别之外,判别装置1和2还可用于判别抑郁症状的水平,生成判别出抑郁症状的治疗效果的程度的信息,或者在抑郁症状已被分类为预先设置的多个亚类的情况下,生成在将被检者分类为亚类时的辅助信息。后面说明如何使用各个判别装置1和2。

[0415] 第一分类器可用作用于判别抑郁症状的诊断生物标记物。此外,第一分类器可用作用于判别抑郁症状的水平的诊断生物标记物。第一分类器可用作用于判别抑郁症的治疗效果的疗效标记物。第一分类器可用作用于将被检者分类为抑郁症的亚类的生物标记物。

[0416] 3-5.用于生成分类器的计算机程序和用于判别抑郁症状的计算机程序

[0417] 第一实施方式的另一模式包括如下的程序：用于使得计算机执行包括步骤S100至步骤S108(具体为包括步骤S200至步骤S218和步骤S300至步骤S314)的处理、由此执行分类器生成处理的功能的程序；以及用于使得计算机执行包括步骤S401至步骤S410的处理、由此执行判别处理的功能的程序。此外，第一实施方式的另一模式包括如下的程序，该程序用于使得计算机执行包括步骤S100至步骤S108(具体为包括步骤S200至步骤S218和步骤S300至步骤S314)以及步骤S401至步骤S410的处理，由此执行判别装置的功能。这些程序可以存储在存储介质(例如，硬盘驱动器、诸如闪存存储器等的半导体存储元件、或者光盘)中。程序向存储介质中的存储的格式不受限制，只要CPU 2040可以读取程序即可。用于存储程序的存储介质优选是非易失性存储介质。

[0418] 3-6. 抑郁症状的判别方法

[0419] 本发明的第二实施方式涉及抑郁症状的判别方法。该判别方法包括以下的步骤：针对对处于静息状态的被检者所测量到的功能连接的相关矩阵的元素，生成用于评价抑郁症状的指标值；以及在该指标值超过基准值的情况下，确定为被检者有抑郁症状。具体过程符合步骤S401至步骤S410，但除生成指标值的步骤以外，该过程的全部或一部分可以手动进行。

[0420] 4. 抑郁症状的水平的判别装置及判别方法

[0421] 4-1. 判别装置

[0422] 判别装置1和判别装置2可用于判别抑郁症状的水平。也就是说，根据第一实施方式的另一模式的针对抑郁症状的水平的判别装置包括处理器和存储装置。该处理器执行如下的处理：基于存储装置中所存储的程序，通过使用第一分类器，针对对处于静息状态的被检者所测量到的功能连接的相关矩阵的元素，生成用于评价抑郁症状的指标值。然后，该处理器执行如下的处理：将该指标值与预先根据抑郁症状的水平针对各功能连接所设置的指标值的基准范围进行比较，并且确定为被检者具有与包括该指标值的基准范围相对应的抑郁症状的水平。在这种情况下，判别装置1和判别装置2的结构与上述的部分“3.”中所述的结构相似，因而这里省略了对该结构的说明。判别处理单元3010基于由分类器数据3112识别的分类器来执行判别输入数据的处理，并且判别被检者的抑郁症状的水平。

[0423] 在这种情况下，关于“抑郁症状的水平”的判别，例如，预先将由作为指标值的“相关加权和”的值可以取的值分类为多个水平的基准范围，由此能够输出与“抑郁症状的水平”相对应的判别结果。

[0424] 可替代地，在这种情况下，可以预先将要用于生成分类器的“疾病标签”设置为与抑郁的水平相对应的多个“水平的疾病标签”，由此执行分类器的机器学习。

[0425] 4-2. 判别方法

[0426] 本发明的第三实施方式涉及针对抑郁症状的水平的判别方法。该判别方法包括以下的步骤：针对对处于静息状态的被检者所测量到的功能连接的相关矩阵的元素，生成用于评价抑郁症状的指标值；将该指标值与预先根据抑郁症状的水平针对各功能连接所设置的指标值的基准范围进行比较；以及确定为被检者具有与包括该指标值的基准范围相对应的抑郁症状的水平。

[0427] 图16是用于示出数据处理单元32为了通过使用所生成的分类器基于rs-fc MRI被检者数据来判别抑郁症状的水平所要执行的处理的流程图。

[0428] CPU 2040例如接收来自输入单元40的处理开始的输入,以执行图14所示的步骤S401至步骤S406,由此生成指标值。接着,CPU 2040在图16所示的步骤S501中将该指标值与预先根据抑郁症状的水平所设置的指标值的基准范围进行比较。12对功能连接例如与基于BDI的抑郁症状的严重程度相关,因而可以根据与基于BDI的抑郁症状的严重程度的相关性来预先确定用于确定抑郁症状的水平的指标值的基准范围。在步骤S502中,CPU 2040确定在图14的步骤S406中所生成的指标值对应于抑郁症状的哪个水平(步骤S502)。然后,在步骤S503中,CPU 2040确定为被检者具有在步骤S502中确定的抑郁症状的水平。关于CPU 2040所要执行的各步骤,可以手动进行除生成指标值的步骤以外的步骤的一部分或全部。

[0429] 此外,第三实施方式的另一模式包括如下的程序,该程序用于使得计算机执行包括上述的步骤S501至步骤S503的处理,由此执行判别装置的功能。第三实施方式的另一模式包括如下的程序,该程序用于使得计算机执行包括上述的步骤S401至步骤S406和步骤S501至步骤S503的处理,由此执行判别装置的功能。这些程序可以存储在存储介质(例如,硬盘驱动器、诸如闪速存储器等的半导体存储元件、或者光盘)中。程序向存储介质中的存储的格式不受限制,只要CPU 2040可以读取该程序即可。用于存储程序的存储介质优选是非易失性存储介质。

[0430] 5. 针对使用第一分类器的治疗效果的判别装置和判别方法

[0431] 5-1. 判别装置

[0432] 判别装置1和判别装置2可用于生成用于判别治疗效果的信息。也就是说,根据第一实施方式的另一模式的用于判断被检者的治疗效果的判别装置包括处理器和存储装置。该处理器被配置为执行以下的处理:基于存储装置中所存储的程序,通过使用第一分类器,针对在第一时间点对处于静息状态的被检者测量到的功能连接的相关矩阵的元素,生成用于评价抑郁症状的第一值;通过使用分类器,针对在治疗开始之后且比第一时间点晚的第二时间点的与上述处于静息状态的被检者相同的被检者的大脑内的、与上述功能连接相同的功能连接的相关矩阵的元素,生成用于评价抑郁症状的第二值;将第一值与第二值进行比较;以及i)在第二值与第一值相比有所改善的情况下,确定为治疗对于改善被检者的抑郁症状是有效的,以及/或者在第二值与第一值相比没有改善的情况下,确定为治疗对于改善被检者的抑郁症状是无效的。在这种情况下,判别装置1和判别装置2的结构与上述部分“3.”中所述的结构相似,因而这里省略了对这些结构的说明。判别处理单元3010基于由分类器数据3112识别的分类器来执行判别输入数据的处理,并且生成用于判别被检者的治疗效果的信息。

[0433] 本实施方式的另一模式包括使用判别装置来进行药物再分析。

[0434] 5-2. 判别方法

[0435] 在本发明的第四实施方式中,第一分类器接收从在至少两个时间点处进行摄像得到的被检者的静息状态fMRI数据获取到的、表1所示的功能连接的相关矩阵的元素的输入,并且生成用于判别治疗效果的信息。具体地,第四实施方式包括如下的步骤:针对在第一时间点对处于静息状态的被检者测量到的功能连接的相关矩阵的元素,生成用于评价抑郁症状的第一值;针对第二时间点的与上述处于静息状态的被检者相同的被检者的大脑内的、与上述功能连接相同的功能连接的相关矩阵的元素,生成用于评价抑郁症状的第二值;将第一值与第二值进行比较;以及在第二值与第一值相比有所改善的情况下,确定为治疗对

于改善被检者的抑郁症状是有效的,由此生成表示有效的可能性的信息。第一时间点可以是治疗之前的时间点,或者可以是自治疗开始起经过了预定时间段之后的时间点。然而,第一时间点优选是治疗开始之前的时间点。此外,同样在治疗结束一次的情况下并且在再开始治疗之后,可以将自治疗结束起直到再开始治疗为止的时间段定义为“治疗前”。第二时间点不受限制,只要第二时间点是在治疗开始之后且比第一时间点晚的时间点即可。

[0436] 图17是用于说明用于通过使用第一分类器基于被检者的fMRI数据来判别治疗效果的处理的流程图。

[0437] 在图17所示的步骤S601中,CPU 2040例如接收来自输入单元40的处理开始的输入,以经由接口单元44获取通过在第一时间点利用MRI摄像单元25对被检者摄像所获得的、处于静息状态的被检者的fMRI测量数据3113。

[0438] 在步骤S602和步骤S603中,CPU 2040执行上述的部分“2.”中所述的预处理,并且针对从表1所示的12对功能连接中选择的功能连接的全部或一部分,提取第一时间点的相关矩阵的元素。

[0439] 在步骤S604中,CPU 2040针对在步骤S603中提取的第一时间点的相关矩阵的元素来计算皮尔逊相关系数。

[0440] 在步骤S605和步骤S606中,CPU 2040将在步骤S604中计算出的相关系数输入到第一分类器中,并且针对所选择的功能连接生成第一值。该第一值例如是作为在上述的部分“2.”中所述的指标值所计算出的。

[0441] CPU 2040在第二时间点,经由接口单元44获取在步骤S607中示出的通过利用MRI摄像单元25对被检者进行摄像所获得的、处于静息状态的被检者的fMRI测量数据3113。

[0442] 在步骤S608和步骤S609中,CPU 2040执行在上述的部分“2.”中所述的预处理,并且针对从表1所示的12对功能连接中选择的功能连接的全部或一部分,提取第二时间点的相关矩阵的元素。

[0443] 在步骤S610中,CPU 2040针对在步骤S609中提取的第二时间点的相关矩阵的元素来计算皮尔逊相关系数。

[0444] 在步骤S611和步骤S612中,CPU 2040将在步骤S610中计算出的相关系数输入到第一分类器中,并且针对所选择的功能连接生成第一值。第二值例如是作为在上述的部分“2.”中所述的指标值而生成的。

[0445] CPU 2040将在步骤S606中生成的第一值与在步骤S612中生成的第二值进行比较(步骤S613)。

[0446] 在步骤S614中CPU 2040判断为第二值与第一值相比有所改善的情况下(“是:Y”),CPU 2040生成表示与被检者的抑郁症状的改善有关的治疗的状态的信息(步骤S615)。在这种情况下,CPU 2040可以接着进入步骤S616,以提示表示治疗继续的可能性的信息。医生基于这样的表示治疗继续的可能性的信息来判断是否继续治疗。例如,尽管并未特别限定,但可以将表示治疗的有效性的预设区域的信息以区别方式显示在输出画面上,“表示治疗的状态的信息”可以是分类器所要输出的指标值,并且“提示表示治疗继续的可能性的信息”可以是在显示上述区域的状态下显示该指标值。

[0447] 此外,在步骤S614中CPU 2040判断为第二值与第一值相比没有改善的情况下(“否:N”),CPU 2040生成表示与被检者的抑郁症状的改善有关的治疗的状态的信息(步骤

S617)。在这种情况下,CPU 2040可以接着进入步骤S618,以提示表示要结束治疗的可能性的信息。

[0448] 医生基于表示要结束治疗的这种可能性的信息来判断是否要结束治疗。例如,尽管并未特别限定,但可以将表示治疗无效的预设区域的信息以区别方式显示在输出画面上,“表示治疗的状态的信息”可以是分类器所要输出的指标值,并且“提示表示要结束治疗的可能性的信息”可以是在显示上述区域的状态下显示该指标值。

[0449] 此外,CPU 2040可以进入步骤S619,以提示表示将当前治疗方法改变为其它治疗方法的可能性的信息。在这种情况下,CPU 2040可以提示更具体的治疗方法的可能性。在这种情况下,医生可以确定所显示的潜在治疗方法中的、当前治疗方法要改变为的治疗方法。

[0450] 例如,在通过数学式6表示的表达式中,将针对抑郁症状的疾病标签和健康个体的标签的阈值设置为0,因而基准值为0。

[0451] 例如,在使用“相关加权和”作为生物标记物的指标值的情况下,在步骤S614中,随着抑郁症状变得更严重,指标值在正方向上变得更大。因而,在第二值小于第一值时,CPU 2040可以确定为第二值与第一值相比有所改善。此外,在第二值大于第一值时,或者在未识别出第一值和第二值之间的显著性差异时,CPU 2040可以确定为第二值与第一值相比没有改善。

[0452] 第一值和第二值可以是指标值,但可以将步骤S604和步骤S610中计算出的相关系数分别设置为第一值和第二值。

[0453] 此外,在第三实施方式中,步骤S601需要在步骤S607之前进行。然而,步骤S602至步骤S606无需在步骤S607之前进行。步骤S602至步骤S606仅需在步骤S601之后且至少在步骤S613之前的某处进行。

[0454] 步骤S601至步骤S619的全部或一部分可以手动进行。

[0455] 第三实施方式也可用于判断药物治疗的效果。在通过使用第一分类器来判断药物治疗的效果的情况下,优选将至少具有功能连接识别号1和2的功能连接设置为指标。

[0456] 第四实施方式的另一模式包括使用判断方法来进行药物再分析。

[0457] 此外,第四实施方式的另一模式包括如下的程序,该程序用于使得计算机执行包括上述的步骤S601至步骤S619的处理,由此执行判别装置的功能。该程序可以存储在存储介质(例如,硬盘驱动器、诸如闪存存储器等的半导体存储元件、或者光盘)中。程序向存储介质中的存储的格式不受限制,只要CPU 2040可以读取该程序即可。用于存储程序的存储介质优选是非易失性存储介质。

[0458] 6. 针对抑郁症患者的分类装置和分类方法

[0459] 6-1. 分类装置

[0460] 第一实施方式的另一模式涉及针对抑郁症患者的分类装置。在抑郁症被分类为预先设置的多个亚类时,判别装置1和判别装置2可分别用作被配置为辅助医生对抑郁症患者进行分类的分类装置1和分类装置2(以下统称为“分类装置”)。该分类装置包括处理器和存储装置。也就是说,用于对抑郁症患者进行分类的判别装置的处理器执行如下的处理:在将抑郁症患者分类为预先设置的多个亚类的情况下,基于存储装置中所存储的程序,针对对处于静息状态的被检者所测量到的功能连接的相关矩阵的元素生成用于评价抑郁症状的指标值;将该指标值与针对各功能连接的亚类而预先设置的指标值的基准范围进行比较;

以及确定为被检者具有与包括该指标值的基准范围相对应的亚类。在这种情况下,分类装置1和分类装置2的结构与在上述的部分“3.”中所述的判别装置1和判别装置2的结构相似,因此这里省略了对这些结构的说明。图19和图20是用于示出分类装置1和分类装置2的功能框图。除了判别处理单元3010被替换为分类处理单元3020以外,图19和图20分别与图5和图15相同。分类处理单元3020执行基于由分类器数据3112识别的分类器来对输入数据进行分类的处理,执行用于对抑郁症患者进行分类的判别,并输出结果。

[0461] 医生使用从分类装置1或分类装置2输出的用于对抑郁症患者进行分类的判别结果作为辅助信息以对患者进行分类。从这个意义上,这种装置也可被称为“分类辅助装置”。

[0462] 6-2. 分类方法

[0463] 本发明的第五实施方式涉及对抑郁症患者进行分类的方法。该判别方法包括以下步骤:在将抑郁症分类为预先设置的多个亚类的情况下,针对对处于静息状态的被检者所测量到的功能连接的相关矩阵的元素生成用于评价抑郁症状的指标值;将该指标值与针对各功能连接的亚类而预先设置的指标值的基准范围进行比较;以及确定为被检者具有与包括该指标值的基准范围相对应的亚类。

[0464] 图18是用于说明数据处理单元32所要执行的处理的流程图,该数据处理单元32被配置为通过使用所生成的分类器基于被检者的fMRI数据来生成用于判别抑郁症状的亚类的信息。

[0465] CPU 2040例如接收来自输入单元40的处理开始的输入,以执行图14所示的步骤S401至步骤S406,由此生成指标值。接着,在图18所示的步骤S701中,CPU 2040将指标值与根据抑郁症的亚类而预先设置的指标值的基准范围进行比较。抑郁症的亚类根据临床表现而分类为忧郁型MDD、非忧郁型MDD和抗治疗型MDD的亚类。因而,例如,可以使用通过将忧郁型MDD设置为“疾病标签”所生成的分类器来判别从测量了脑活动的被检者所获得的测量数据是否对应于忧郁型MDD的疾病标签。同样,可以使用通过将非忧郁型MDD或抗治疗型MDD设置为“疾病标签”所生成的分类器来判别从测量了脑活动的被检者所获得的测量数据是否对应于非忧郁型MDD或抗治疗型MDD的疾病标签。

[0466] 在步骤S702中,CPU 2040确定在图15的步骤S406中所生成的指标值对应于哪个亚类。然后,在步骤S703中,CPU 2040确定为被检者属于在步骤S702中确定的抑郁症的亚类。医生使用与以这种方式输出的亚类有关的信息作为供抑郁症患者的分类用的辅助信息,由此对患者进行分类。从这个意义上,这种方法也可被称为“分类辅助方法”。除生成指标值的步骤以外,CPU 2040所要执行的步骤的全部或一部分可以手动进行。

[0467] 此外,第五实施方式的另一模式包括如下的程序,该程序用于使得计算机执行包括上述的步骤S701至步骤S703的处理,由此执行分类装置的功能。第五实施方式的另一模式包括如下的程序,该程序用于使得计算机执行包括上述的步骤S401至步骤S406和步骤S701至步骤S703的处理,由此执行分类装置的功能。这些程序可以存储在存储介质(例如,硬盘驱动器、诸如闪速存储器等的半导体存储元件、或者光盘)中。程序向存储介质中的存储的格式不受限制,只要CPU 2040可以读取该程序即可。用于存储程序的存储介质优选是非易失性存储介质。

[0468] 7. 第二分类器的生成和使用第二分类器的治疗效果判别

[0469] 7-1. 治疗效果的判别装置

[0470] 本发明的第六实施方式涉及治疗效果的判别装置或者治疗辅助装置,其被配置为:执行生成第二分类器的分类器生成处理,该第二分类器用于判别表现出通过治疗给予的治疗效果的多个被检者中的一组被检者和未表现出治疗效果的多个被检者中的一组被检者;以及生成作用于辅助医生确定治疗效果的指标的信息。

[0471] 治疗效果的判别装置的结构与图1的结构基本上相同,但图1中的数据处理单元32在第六实施方式中被替换为数据处理单元62。此外,在治疗效果的判别装置中,数据处理单元62的结构与图1和图2的结构基本上相同,但在第六实施方式中,图1的存储单元36、控制单元42、输入单元40、接口单元44、数据收集单元46、图像处理单元48、显示单元38和显示控制单元34分别被替换为存储单元66、控制单元62、输入单元70、接口单元74、数据收集单元76、图像处理单元78、显示单元68和显示控制单元64。此外,在图2中,数据处理单元32的计算机主体2010、存储器驱动器2020、磁盘驱动器2030、处理器(CPU) 2040、磁盘驱动器2030、存储器驱动器2020、总线2050、ROM 2060、RAM 2070、非易失性存储装置2080和通信接口2090分别被替换为计算机主体6010、存储器驱动器6020、磁盘驱动器6030、处理器(CPU) 6040、磁盘驱动器6030、存储器驱动器6020、总线6050、ROM 6060、RAM 6070、非易失性存储装置6080和通信接口6090。数据处理单元62的硬件如上所述不受特别限制,而可以使用通用计算机作为硬件。

[0472] (分类器的生成)

[0473] 图23是用于执行生成第二分类器的处理和利用所生成的第二分类器的判别处理的功能框图。

[0474] 非易失性存储装置6080存储与通过使用MRI设备预先且按时间序列测量表示包括健康个体和接受了治疗的抑郁症患者的多个参与者的各大脑的多个预定区域的脑活动的信号所获得的信号有关的信息。所存储的信息是在第一时间点测量的被检者的rs-fc MRI测量数据6102、在第二时间点测量的被检者的rs-fc MRI测量数据6104、以及与被测量了rs-fc MRI测量数据的各个被检者相关联的多个治疗数据6105。

[0475] 治疗数据6105包含与被检者的疾病标签和治疗史(例如,治疗方法、给药药物名称、剂量或给药持续时间)有关的信息。CPU 6040执行如下的处理:基于第一时间点的被检者的rs-fc MRI测量数据6102、第二时间点的被检者的rs-fc MRI测量数据6104和被检者的治疗数据6105,来生成用于识别表现出治疗效果的多个被检者中的一组被检者(“缓解组(remitted)”)和未表现出治疗效果的多个被检者中的一组被检者(“非缓解组(non-remitted)”)的分类器。因而,在这种情况下,疾病标签包括“缓解标签”和“非缓解标签”。

[0476] 第一相关测量单元6002针对各被检者,基于第一时间点的被检者的rs-fcMRI测量数据6102来计算多个预定区域的脑活动的功能连接的相关矩阵。将与所计算出的功能连接的相关矩阵有关的数据针对各被检者作为与功能连接的相关矩阵有关的第一相关测量数据6106存储到非易失性存储装置6080中。

[0477] 第二相关测量单元6004针对各被检者,基于第二时间点的被检者的rs-fcMRI测量数据6104来计算多个预定区域的脑活动的功能连接的相关矩阵。将与所计算出的功能连接的相关矩阵有关的数据针对各被检者作为与功能连接的相关矩阵有关的第二相关测量数据6108存储到非易失性存储装置6080中。

[0478] 第二分类器生成单元6008基于多个功能连接的第一时间点的相关性和第二时间

点的相关性之间的差来获取回归表达式。将回归表达式作为用于识别第二分类器的第二分类器数据6020存储到非易失性存储装置6080中。治疗效果判别处理单元6100基于由第二分类器数据6020识别的第二分类器来针对输入数据执行判别治疗效果的处理。

[0479] 图21是用于说明数据处理单元62为了生成第二分类器所要执行的处理的流程图。

[0480] 现在,参考图21来更详细地说明图23所示的处理。

[0481] 在图21中,在数据处理单元62例如接收到来自输入单元70的处理开始的输入并开始生成分类器的处理(开始)时,数据处理单元62读取第一时间点的各被检者的rs-fc MRI测量数据6102,并且针对表1所示的多个功能连接中的各功能连接测量第一时间点的相关性(步骤S802)。该相关性的测量通过计算各功能连接的皮尔逊相关系数来进行。

[0482] 接着,数据处理单元62从存储单元66读取第二时间点的各被检者的rs-fcMRI测量数据6104,并且针对各被检者对表1所示的多个功能连接中的各功能连接测量第二时间点的相关性(步骤S803)。该相关性的测量通过计算各功能连接的皮尔逊相关系数来进行。

[0483] 接着,数据处理单元62针对各被检者的表1所示的多个功能连接中的例如第一功能连接和第二功能连接各自,计算第一时间点的相关性和第二时间点的相关性之间的差(步骤S804)。该差例如是基于以下给出的表达式(4)计算出的。

[0484] [数学式10]

$$\begin{aligned} \Delta \text{sign}(W)FC1 &= \text{sign}(w_1) \cdot (FC1^{\text{post}} - FC1^{\text{pre}}) \\ \Delta \text{sign}(W)FC2 &= \text{sign}(w_2) \cdot (FC2^{\text{post}} - FC2^{\text{pre}}) \end{aligned} \quad (4)$$

[0486] 在表达式(4)中,FC1表示表1中的第一连接强度,并且FC2表示表1中的第二连接强度。也就是说,作为相关加权值的计算结果,权重的绝对值最大的连接是FC1,并且权重的绝对值第二大的连接是FC2。上标“post”和“pre”分别表示第二时间点和第一时间点。通常,第一时间点是治疗前(给药前)的时间点,并且第二时间点是治疗开始后(给药开始后)的预定时间点。此外,“ $\text{sign}(w_1)$ ”表示FC1的权重的符号,并且“ $\text{sign}(w_2)$ ”表示FC2的权重的符号。例如,如后面所述,在图33的f中创建的分类器表示:准确度:0.75,AUC:0.79,特异度:0.88,以及灵敏度:0.43。

[0487] 此外,数据处理单元62获取回归表达式,该回归表达式用于描述各被检者的各功能连接的两个相关性之间的差与治疗数据6105中所包括的解释变量(“缓解组”和“非缓解组”的标签)之间的关系。回归表达式不受特别限制,而可以通过线性回归分析来获得。可以使用该回归表达式来生成被配置为判别相关状态空间中的表现出治疗效果的一组被检者和未表现出治疗效果的一组被检者的分类器(步骤S804)。

[0488] 这里的术语“相关状态空间”是指如下的空间,在该空间中,将多个功能连接的第一时间点和第二时间点之间的强度差(或者在需要时为强度差乘以权重的符号)作为该空间的轴展开。在上述示例中,相关状态空间是二维空间。

[0489] 如上所述,例如,通过标绘各被检者的表1所示的功能连接识别号1的在第一时间点和第二时间点的相关性之间的差($\Delta \text{sign}(W)FC1$)与各被检者的表1所示的功能连接识别号2的在第一时间点和第二时间点的相关性之间的差($\Delta \text{sign}(W)FC2$)的相关状态,获得了图33的f。考虑到 $\Delta \text{sign}(W)FC1$ 和 $\Delta \text{sign}(W)FC2$ 之间的相关性与在各被检者中是否表现出治疗效果之间的关系,可以获取到斜率为负的线性回归表达式。然后,以基于该线性回归表

达式的回归直线为基准,可以将分布在回归直线的上方的被检者和分布在回归直线的下方的被检者分别识别为未表现出治疗效果的一组被检者和表现出治疗效果的一组被检者。

[0490] 医生使用与以这种方式输出的治疗效果有关的信息作为辅助信息来判断针对抑郁症患者的治疗效果。

[0491] (作为解释变量的 $\Delta \text{sign}(W)_{FC1}$ 和 $\Delta \text{sign}(W)_{FC2}$)

[0492] 在上述示例中,为了便于作为图进行显示,使用各连接强度的权重的符号 $\text{sign}(W)$ 。通过治疗(给药)的 $FC1$ 和 $FC2$ 的强度变化从本质上是重要的。

[0493] 如图33的f所示,在缓解期和非缓解期彼此没有区分时,第一功能连接的强度变化 $\Delta \text{sign}(W)_{FC1}$ 和第二功能连接的强度变化 $\Delta \text{sign}(W)_{FC2}$ 在治疗开始前的时间和自治疗开始后经过了预定时间段之后的时间之间没有相关性,并且没有观察到作为对各变化的补偿的现象。换言之,连接强度的这些变化彼此独立,这表明用于描述治疗效果的变量的选择是适当的。

[0494] 因而,如上所述,代替使用第一功能连接和第二功能连接,也可以通过使用治疗开始前后的强度变化可被视为彼此独立的功能连接来使用其它功能连接。此外,可以从表1所示的功能连接中选择更多数量的功能连接作为用于描述治疗效果的变量。

[0495] (判别处理)

[0496] 图22是用于说明数据处理单元62所要执行的处理的流程图,该数据处理单元62被配置为通过使用在本发明的第七实施方式中生成的第二分类器,基于被检者的 $rs\text{-}fc$ MRI 数据来判别治疗效果。

[0497] CPU 6040例如接收来自输入单元70的处理开始的输入,以在步骤S901中经由接口单元64从MRI摄像单元25获取第一时间点的处于静息状态的被检者的 $rs\text{-}fc$ MRI 测量数据6113。

[0498] CPU 6040在步骤S902和步骤S903中执行在上述的部分“2.”中所述的预处理,针对表1所示的功能连接的全部或一部分提取相关矩阵的元素,并且测量第一时间点的各功能连接的相关性。

[0499] 在步骤S904中,CPU 6040经由接口单元64从MRI摄像单元25获取第二时间点的处于静息状态的被检者的 $rs\text{-}fc$ MRI 测量数据6113。

[0500] CPU 6040在步骤S905和步骤S906中执行在上述的部分“2.”中所述的预处理,针对表1所示的功能连接的全部或一部分提取相关矩阵的元素,并且测量第二时间点的各功能连接的相关性。

[0501] 接着,在步骤S907中,CPU 6040针对多个功能连接中的各功能连接,计算在步骤S903中测量到的第一时间点的各功能连接的相关性和在步骤S906中测量到的第二时间点的各功能连接的相关性之间的差。

[0502] CPU 6040将步骤S907中计算出的差输入至第二分类器(步骤S908),并且通过使用第二分类器来判断被检者中是否表现出治疗效果(步骤S908)。

[0503] 测量各相关性的方法、计算相关性之间的差的方法和治疗效果的判别方法与在生成第二分类器的方法中所述的这三个方法相同。

[0504] 第一时间点可以在治疗开始前,或者可以是自治疗开始后经过了预定时间段之后的时间点。然而,第一时间点优选在治疗开始前。此外,同样在治疗结束一次时且在再开始

治疗之后,可以将自治疗结束起直到再开始治疗为止的时间段定义为“治疗前”。第二时间点不受限制,只要第二时间点是在治疗开始之后且比第一时间点晚的时间点即可。

[0505] 此外,在第七实施方式中,步骤S901需要在步骤S606之前进行。然而,步骤S902和步骤S903无需在步骤S904之前进行。步骤S902和步骤S903仅需在步骤S901之后且至少在步骤S907之前的某处进行。

[0506] 此外,第六实施方式的另一模式包括:使用第二分类器、治疗效果的判别装置、或者治疗辅助装置来进行用于药物再分析。

[0507] 7-2. 治疗效果的判别方法

[0508] 第七实施方式涉及使用第二分类器的治疗效果的判别方法。该判别方法包括以下步骤:测量第一时间点的处于静息状态的被检者的大脑内的多个功能连接之间的第一相关性;测量第二时间点的与上述处于静息状态的被检者相同的被检者的大脑内的多个功能连接之间的第二相关性;以及基于被检者的多个功能连接的第一相关性和第二相关性之间的差,通过使用分类器来判别针对被检者的治疗效果。具体过程符合步骤S901至步骤S909,但该过程的全部或一部分可以手动进行。

[0509] 此外在这种情况下,使用与以这种方式输出的治疗效果有关的判别信息作为辅助信息来判断针对抑郁症患者的治疗效果。

[0510] 第七实施方式的另一模式包括使用治疗效果的判别方法来进行药物再分析。

[0511] 此外,第七实施方式的另一模式包括如下的程序,该程序用于使得计算机执行包括上述的步骤S801至步骤S804的处理,由此执行第二分类器的功能。第七实施方式的另一模式包括如下的程序,该程序用于使得计算机执行包括上述的步骤S801至步骤S804和步骤S901至步骤S909的处理,由此执行治疗效果的判别装置的功能。第七实施方式的另一模式包括如下的程序,该程序用于使得计算机执行包括上述的步骤S901至步骤S909的处理,由此执行治疗效果的判别装置的功能。这些程序可以存储在存储介质(例如,硬盘驱动器、诸如闪速存储器等的半导体存储元件、或者光盘)中。程序向存储介质中的存储的格式不受限制,只要CPU 6040可以读取该程序即可。用于存储程序的存储介质优选是非易失性存储介质。

[0512] 8. 使用第二分类器对分类后的抑郁症患者的治疗效果的判断

[0513] 8-1. 治疗效果的判别装置

[0514] 本发明的第八实施方式涉及如下的装置,该装置被配置为使得根据第六实施方式的治疗效果的判别装置针对第四实施方式所述的抑郁症患者,通过使用与通过分类装置分类后的抑郁症患者有关的rs-fc MRI数据来判别治疗效果。

[0515] 也就是说,第八实施方式涉及治疗效果的判别装置,其被配置为执行在上述的部分“3.”中所述的第一分类器生成处理、在上述的部分“6.”中所述的分类处理、在上述的部分“7.”中所述的第二分类器生成处理、第一相关测量处理、第二相关测量处理、以及利用第二分类器来判别针对被检者的治疗效果的处理。

[0516] 因而,对上述的部分“3.”、“6-1.”和“7-1.”的说明被并入本实施方式。

[0517] 第八实施方式的另一模式包括使用治疗效果的判别装置来进行药物再分析。

[0518] 8-2. 治疗效果的判别方法

[0519] 本发明的第九实施方式涉及将第二分类器用于分类后的抑郁症患者的治疗效果

的判别方法。

[0520] 图24是用于通过使用第二分类器来判别分类后的抑郁症患者的治疗效果的流程图。

[0521] 在图24中,步骤S701至步骤S703与图18的步骤相同。因而,对上述的部分“6-2.”的说明被并入本实施方式。

[0522] CPU 6040对在图24所示的步骤S703中确定了亚类的被检者执行步骤S921至步骤S929。从步骤S921到步骤S929的各个步骤对应于在上述的部分“7-2.”中所述的并且在图22所示的从步骤S901到步骤S909的步骤。因而,对上述的部分“7-2.”的说明被并入本实施方式。

[0523] 尽管没有特别限定,但在上述说明中,在医生基于治疗效果判别装置的辅助判断为当前采用的治疗方法(例如,特定药物的施用)无效的情况下,之后医生可以判断为要组合使用另一治疗方法(例如,另一特定药物的施用、神经反馈、无抽搐电休克疗法或重复经颅磁刺激疗法),或者要将当前治疗方法改变为另一种治疗方法。

[0524] 第九实施方式的另一模式包括使用治疗效果的判别方法来进行药物再分析。

[0525] 此外,第八实施方式的另一模式包括如下的程序,该程序用于使得计算机执行包括上述的步骤S921至步骤S929的处理,由此执行第二分类器的功能。第八实施方式的另一模式包括如下的程序,该程序用于使得计算机执行包括上述的步骤S701至步骤S703和步骤S921至步骤S929的处理,由此执行治疗效果的判别装置的功能。第七实施方式的另一模式包括如下的程序,该程序用于使得计算机执行包括上述的步骤S401至步骤S406、步骤S701至步骤S703和步骤S901至步骤S909的处理,由此执行治疗效果的判别装置的功能。这些程序可以存储在存储介质(例如,硬盘驱动器、诸如闪速存储器等的半导体存储元件、或者光盘)中。程序向存储介质中的存储的格式不受限制,只要CPU 6040可以读取该程序即可。用于存储程序的存储介质优选是非易失性存储介质。

[0526] 9. 神经反馈

[0527] 9-1. 脑活动训练装置

[0528] 本发明的第十实施方式涉及一种脑活动训练装置,该脑活动训练装置用于对被训练者的脑活动提供反馈,并且进行训练(神经反馈训练,其也简称为“训练”),以使脑活动更接近健康个体的相关(连接)状态。

[0529] 更一般地,就一组健康个体和一组患者的脑活动之间的关系而言,这种脑活动训练装置不仅可用于使得被训练者的脑活动的功能连接状态变得更接近健康个体的脑活动的功能连接状态,而且还可用于使得被训练者的脑活动的当前功能连接状态变得更接近脑活动的目标功能连接状态。如后面所述,健康个体的脑活动的功能连接状态和脑活动的目标连接状态被称为“目标模式”。该目标模式被存储在存储装置10080或存储器驱动器10020中。

[0530] 在这种情况下,被训练者优选是:通过在上述的部分“3.”中所述的抑郁症状的判别装置1、抑郁症状的判别装置2或抑郁症状的判别方法被指派了“抑郁症状”的标签的被检者(优选为具有MDD的被检者、或者更优选为具有忧郁型MDD的被检者);通过在上述的部分“4.”中所述的抑郁症状的水平的判别装置和判别方法判断出抑郁症状的水平的被检者(优选为具有MDD的被检者、或者更优选为具有忧郁型MDD的被检者);或者通过在上述的部分

“6.”中所述的抑郁症患者的分类装置和分类方法分类后的被检者(优选为被分类为MDD的被检者、或者更优选为被分类为忧郁型MDD的被检者)。因而,对在上述的部分“3.”中所述的抑郁症状的判别装置1、抑郁症状的判别装置2或抑郁症状的判别方法的说明、对在上述的部分“4.”中所述的抑郁症状的水平的判别装置和判别方法的说明、以及对在上述的部分“6.”中所述的抑郁症患者的分类装置和分类方法的说明被并入本实施方式。

[0531] 图34是用于示出脑活动训练装置的结构的概念的图。

[0532] 例如,可以使用上述的图1所示的MRI设备10的结构作为脑活动训练装置的硬件结构。脑活动训练装置的硬件结构与图1的硬件结构基本上相同,但图1中的数据处理单元32在第十实施方式中被替换为数据处理单元102。此外,脑活动训练装置中的数据处理单元102的结构与图1和图2的该结构基本上相似。然而,在第十实施方式中,在图1中,存储单元36、控制单元42、输入单元40、接口单元44、数据收集单元46、图像处理单元48、显示单元38和显示控制单元34分别被替换为存储单元106、控制单元112、输入单元110、接口单元114、数据收集单元116、图像处理单元118、显示单元108和显示控制单元104。此外,在图2中,数据处理单元32的计算机主体2010、存储器驱动器2020、磁盘驱动器2030、处理器(CPU)2040、磁盘驱动器2030、存储器驱动器2020、总线2050、ROM 2060、RAM 2070、非易失性存储装置2080和通信接口2090分别被替换为计算机主体10010、存储器驱动器10020、磁盘驱动器10030、处理器(CPU)10040、磁盘驱动器6030、存储器驱动器6020、总线10050、ROM 10060、RAM 10070、非易失性存储装置10080和通信接口10090。数据处理单元62的硬件如上所述不受特别限制,而可以使用通用计算机作为硬件。

[0533] 对以下作为示例所述的驱动脑活动训练装置的方法的说明是基于用于通过脑功能成像来测量表示脑活动的时间序列信号的脑活动检测设备使用实时fMRI这一假设。

[0534] 现在,参考图34和图38来说明神经反馈的流程。首先,MRI设备10将被训练者的脑活动在预定时间段内检测为表示大脑的多个预定区域的脑活动的时间序列信号(图38的步骤S1001)。在该时间段内,被训练者优选试图增加后述的报酬值。执行回声平面成像(EPI)作为fMRI。

[0535] 接着,数据处理单元102的CPU10040执行实时地重建所拍摄到的图像的处理。

[0536] 如第一实施方式所述,通过特征选择来选择表1所示的功能连接识别号(表1中的“ID”)1~12的关注区域之间的功能连接,以判别“抑郁症状”的标签。

[0537] 被训练者进一步从上述12对功能连接中选择并提取至少一个特定功能连接作为“要训练的功能连接”。尽管没有特别限定,但例如,假定从表1所示的功能连接中选择对抑郁症标签的判别的贡献度最大的“左背外侧前额叶皮质与左侧楔前叶和左侧后扣带回皮质之间的功能连接”(表1中的ID=1的连接)作为“要训练的功能连接”。这里的术语“贡献度”是指“相关加权和中的权重的绝对值”。

[0538] 在图32中,如上所述,该连接是由于如上所述施用“抗抑郁药”而导致在与健康个体的方向相反的方向上改变的连接中的贡献度最大的连接。

[0539] 可以仅选择该ID=1的连接作为“要训练的功能连接”,或者除了ID=1的连接之外,还可以选择其它连接。此时,除了ID=1的连接之外,还可以选择贡献度第二大的ID=2的连接作为要训练的功能连接。在其它情况下,除了ID=1的连接之外,还可以选择由于施用“抗抑郁药”而导致在与健康个体的方向相反的方向上改变的其它连接(例如,ID=3的连

接)。除了ID=1的连接之外,要选择的其它功能连接可以为一个或多个。

[0540] 此外,数据处理单元102执行以下处理:针对与“要训练的功能连接”相对应的关注区域,计算功能连接在预定时间段内的时间相关性(图38的步骤S1002)。

[0541] 也就是说,数据处理单元102首先基于通过静息状态下的fMRI实时地测量到的n个连续测量时间点(n:自然数, $n \geq 1$)处的fMRI数据(信号),计算各关注区域的“活动程度”。该活动程度例如可被设置为n个连续测量时间点处的测量值的平均值。以下将包括n个连续测量时间点的时间段称为“样本步长”。

[0542] 然后,对于各样本步长的活动程度,数据处理单元102针对预定时间段内的测量窗口,通过以下的数值表达式来计算活动程度在时间轴上的相关性(以下称为“时间相关性”)。测量窗口是包括在时间轴上连续的多个样本步长的活动程度(例如,m个(m:自然数, $m \geq 2$))的时间段。

[0543] [数学式11]

$$\frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2} \sqrt{\sum (y - \bar{y})^2}}$$

[0544]

[0545] 在上述表达式中,x表示“要训练的功能连接”的一个关注区域的“活动程度”,并且y表示“要训练的功能连接”的另一关注区域的“活动程度”。此外,x(bar)(通过向字母x的顶部指派“-”来表示“平均值”的符号被称为x(bar)。这同样适用于其它字母)表示如上所述的测量窗口内的活动程度x的平均值。这同样适用于“y(bar)”。在以上给出的表达式中, Σ 例如意味着求测量窗口内的m个样本步长的活动程度的总和。此外,尽管测量窗口不受特别限制,但例如,测量窗口可被设置为约10~20秒。

[0546] 功能连接的时间相关性可以取正值或负值作为其符号。

[0547] 此外,可能存在如下的情形:例如,在“健康个体”的情况下,功能连接的时间相关性的符号为负,而在被判断为具有“抑郁症状”的被检者的情况下,功能连接的时间相关性的符号为正。应当理解,可以存在相反的情况,或者这两个符号可以相同。功能连接的时间相关性的符号以及绝对值的大小被统称为“时间相关性的模式”。

[0548] 此外,例如,当在“健康个体”的情况下选择时间相关性的符号为负的功能连接作为“要训练的功能连接”时,可以通过以下的函数F1来计算被训练者的要训练的功能连接的时间相关性与健康个体的时间相关性之间的“相似度”。

[0549] i) 函数F1,其在被训练者的要训练的功能连接的时间相关性的符号为正时,取恒定值V1,并且在该符号为负时,取值V2($V2 > V1 \geq 0$),从而随着时间相关性的绝对值的增大,使值V2增大。

[0550] 相反,当在“健康个体”的情况下选择时间相关性的符号为正的功能连接作为“要训练的功能连接”时,可以通过以下的函数F2来计算被训练者的要训练的功能连接的时间相关性与健康个体的时间相关性之间的“相似度”。

[0551] (ii) 函数F2,其在被训练者的要训练的功能连接的时间相关性的符号为负时,取恒定值V1,并且在该符号为正时,取值V2($V2 > V1 \geq 0$),从而随着时间相关性的绝对值的增大,使值V2增大。

[0552] “相似度”不限于上述示例,并且可以采用其它函数,只要该函数是如下的函数即

可:除了符号之外,还随着模式变得更接近健康个体的功能连接的时间相关性,使“相似度”增大。

[0553] 此外,尽管没有特别限制,但在选择两个或更多个“要训练的功能连接”时,可以将相似度的平均值设置为“相似度”,或者可以将利用各连接的贡献度进行加权后的相似度的平均值设置为“相似度”。

[0554] 此外,数据处理单元102根据如上所述计算出的相似度来计算报酬值(图38的步骤S1003)。根据与目标脑活动的连接强度的相似度,报酬值(得分SC)随着相似度的增加而变得更高。

[0555] 数据处理单元102将所计算出的得分SC显示在提示装置6上,从而向被训练者2提供反馈(图38的步骤S1004)。要反馈的信息可以是得分值本身,或者如图35所示,可以是大小根据值的大小而变化的形状。可选地,可以采用其它结构,只要信息是使得被训练者能够识别得分的大小的图像即可。

[0556] 之后,在预定时间段内实时地重复从EPI成像到得分反馈的处理。

[0557] 图36是用于示出神经反馈中的训练序列的示例的图。

[0558] 如图36所示,首先,在第一天,预先测量处于静息状态的被训练者的脑活动。

[0559] 之后,在第一天进行通过神经反馈的训练。

[0560] 之后,在第二天和第三天也进行神经反馈训练。

[0561] 在第四天(最后一天),在进行了通过神经反馈的训练之后,测量处于静息状态的被训练者的随后的脑活动。训练的天数与该示例相比可能更少或更多。

[0562] 此外,在经过了预定时间段之后(例如,在两个月之后),测量处于静息状态的被训练者的脑活动。

[0563] 通过神经反馈训练所获得的治疗效果可以通过在上述的部分“5.”中所述的使用第一分类器的治疗效果的判别装置和判别方法、或者通过在上述的部分“7.”中所述的第二分类器的生成和使用第二分类器的治疗效果的判别方法来判断。

[0564] 因而,对在上述的部分“5.”中所述的使用第一分类器的治疗效果的判别装置和判别方法、或者通过在上述的部分“7.”中所述的第二分类器的生成和使用第二分类器的治疗效果的判别方法的说明被并入本实施方式。

[0565] 9-2.用于控制脑活动训练装置的计算机程序

[0566] 第十实施方式的另一模式包括一种计算机程序,其用于执行上述的步骤S1001至步骤S1004的处理,并且驱动脑活动训练装置。这些程序可以存储在存储介质(例如,硬盘驱动器、诸如闪速存储器等的半导体存储元件、或者光盘)中。程序向存储介质中的存储的格式不受限制,只要CPU 10040可以读取该程序即可。用于存储程序的存储介质优选是非易失性存储介质。

[0567] (实施例)

[0568] I.数据收集和评价方法

[0569] 1.数据收集对象

[0570] 为了基于《精神障碍诊断与统计手册》(DSM)-IV的标准来选择重度抑郁症(MDD)患者,通过使用国际神经精神访谈(M.I.N.I.)来对在广岛大学医院和广岛市的诊所招募的105名患者进行筛查。排除了过去或现在有躁狂症状、精神症状、酒精依赖或滥用、药物依赖

或滥用、或者反社会人格障碍的患者。最后,选择了基于自我申报的有抑郁症状的93名患者作为MDD分类器的训练数据集。在给药开始之前或者在给药开始之后的0~2周内,在后面所述的条件下,获取到这些患者的fMRI数据。在该地区,招募了145名健康个体,这145名健康个体进行了M.I.N.I.访谈,并且选择了无精神障碍史的个体。本实施例中的实验是通过广岛大学伦理委员会的批准而进行的。此外,在实验开始之前,所有参与者均获得书面的知情同意。

[0571] 此外,还从完全独立的四个设施收集抑郁症队列。

[0572] MDD包括三个亚型:忧郁型MDD、非忧郁型MDD和抗治疗型MDD。现在,在以下的实施例中,将包括所有的MDD患者的组、包括忧郁型MDD患者的组、包括非忧郁型抑郁症患者的组、包括抗治疗型MDD患者的组和健康个体的组分别设置为整个MDD组、忧郁型MDD组、非忧郁型MDD组、抗治疗型MDD组和健康对照组。

[0573] 用于生成忧郁型MDD分类器的训练数据集基于贝克抑郁量表(BDI)而局限于年龄和性别与健康对照组的年龄和性别一致的、伴有中度抑郁症状的抑郁症(基于M.I.N.I.)的亚型。将患者的数量和健康个体(其年龄和性别与患者的年龄和性别一致、且BDI-II得分小于10分)的数量设置为彼此相等,使得不会在各组之间产生偏差(表2a)。关于用于评价智商(IQ)的日本成人阅读测验(JART)的得分,在训练数据集中发现三个缺失数据(在忧郁型MDD组中为一个,并且在针对整个MDD组和忧郁型MDD组这两者的健康对照组中为两个),并且在测试数据集的抗治疗型MDD组中发现两个缺失数据。关于BDI得分,在训练数据集中,在仅针对整个MDD组的健康对照组中发现两个缺失数据,并且在用抗抑郁药的治疗之后的数据中发现一个缺失数据。

[0574] 在表2b中,示出本实施例所使用的测试数据的详情。

[0575] [表2]

	a 训练数据集			
	所有的 MDD 和所有的对照 (长岛市)		忧郁型 MDD 和匹配的对照 (长岛市)	
	MDD	HC	MDD	HC
[0576]	参与者的编号	93	93	66
	性别(男/女)	50/43	44/49	40/26
	年龄(平均值, SD)	43.7 (11.9)	39.3 (11.9)	43.6 (12.7)
	抑郁症的严重度(BDI-II)	29.5 (8.6)	4.1 (3.1)	30.7 (8.4)
	IQ (JART)	109.3 (10.3)	112.6 (8.3)	107.8 (10.9)
	以前的抑郁发作(单次/复发)	0.64 (0.96)	NA	0.71 (1.03)
	忧郁症(%)	74.2	NA	100
	共病(焦虑%)	2.2	NA	2.2
	抗抑郁药(%)	47	NA	45
b 测试数据集				

	独立队列 所有的 MDD (千叶市)		独立队列 忧郁型 MDD (千叶市)		抗抑郁药治疗 忧郁型 MDD (长岛市)		非忧郁型 (长岛市)		抗治疗型 (长岛市)	
	MDD	HC	MDD	HC	Pre	Post	MDD	HC	MDD	HC
参与者的编号	15	47	11	40	28	28	24	24	25	28
性别(男/女)	9/6	41/6	6/5	35/5	19/9	19/9	10/14	11/13	14/11	12/16
年龄(平均值, SD)	39.7 (10.3)	24.4 (5.8)	38.7 (11.5)	24.1 (4.7)	43.7 (14.2)	-	42.7 (9.8)	31.4 (10.3)	44.7 (10.0)	44.4 (8.6)
[0577] 抑郁症的严重度 (BDI-II)	28.8 (10.2)	4.6 (4.2)	27.8 (7.5)	3.7 (3.3)	29.9 (7.4)	17.7 (12.3)	28.1 (7.6)	4.7 (3.0)	27.5 (11.8)	3.3 (3.1)
IQ (JART)	NA	NA	NA	NA	109.4 (11.8)	-	112.9 (7.8)	114.0 (8.2)	110.2 (9.4)	115.5 (8.1)
以前的抑郁发作(单 次/复发)	NA	NA	NA	NA	0.9 (1.1)	-	0.4 (0.7)	NA	0.35 (0.49)	NA
忧郁症(%)	73.3	NA	100	NA	100	-	0	NA	52.0	NA
共病(焦虑%)	NA	NA	NA	NA	3.6	-	0	NA	7.1	NA
抗抑郁药(%)	NA	NA	NA	NA	80	-	50	NA	-	NA

[0578] 2. 独立外部验证队列的泛化

[0579] 在日本放射线医学研究所创建独立的验证队列(千叶的队列)。基于M.I.N.I来针对参与者评价精神障碍的生涯履历。

[0580] MDD患者没有作为并发症的精神障碍,并且健康对照组没有身体、神经或精神方面的障碍,并且没有过去或现在的药物滥用病史。所有的参与者在实验之前均获得书面的知情同意。当前实验已由放射性药品安全管理委员会和日本放射线医学研究所的机构审查委员会根据由1964年《赫尔辛基宣言》和1964年以后对《赫尔辛基宣言》的修正案定义的道德标准而批准。

[0581] 3. 抑郁症和抑郁症状的评价

[0582] 使用贝克抑郁量表(BDI)来评价抑郁症和抑郁症的症状。此外,汉密尔顿抑郁量表(HAMD)也用于治疗效果的评价。

[0583] 4. 非忧郁型MDD和抗治疗型MDD

[0584] 非忧郁型MDD组包括BDI得分为17以上的所有MDD。抗治疗型MDD是指被诊断为MDD的人中的即使当施用了两种或更多种抗抑郁药时抑郁症状也未得到改善的人。

[0585] 5. 其它精神障碍中的分类器的评价

[0586] 作为自闭症(ASD)患者和精神分裂症(SSD)患者的fMRI数据,使用Yahata等人在文献“Nature Communications|7:11254|DOI:10.1038/ncomms_11254”中描述的数据。ASD组局限于抗抑郁药无效的人,以抑制由于抑郁症的并发症而引起的影响。与MDD患者和健康个体同样地,fMRI数据是在眼睛睁开的静息状态下获取到的。

[0587] 6. fMRI数据的获取

[0588] 在获取fMRI数据时,要求被检者在照明暗的扫描室中在不想任何特别事情且不睡觉的情况下保持观看监视画面中央的十字标记。在表3中示出各设施中的fMRI数据获取条件的详情。

[0589] [表3]

[0590]

参数	训练数据			
	地点 1	地点 2	地点 3 (+TRD)	地点 4
参与者 (患者/HC)	41/27 (49/41 针对所有 MDD)	4/19 (7/30)	12/12 (所有: 20/12, TRD: 25/28)	8/9 (17/10)
MRI 扫描器	GE Signa HDxt	GE Signa HDxt	Siemens Magnetom	Siemens Verio
磁场(T)	3.0	3.0	3.0	3.0
视野(mm)	256	256	192	212
矩阵	64×64	64×64	64×64	64×64
切片数量	32	32	38	40
体积数量	150	150	112	244
面内分辨率(mm)	4.0×4.0	4.0×4.0	3.0×3.0	3.3×3.3
切片厚度(mm)	4	4.0	3.0	3.2
切片间隙(mm)	0	0	0	0.8
TR (ms)	2,000	2,000	2,700	2,500
TE (ms)	27	27	31	30
总扫描时间(mm:ss)	5:00	5:00	5:03	10:10
翻转角度(deg)	90	90	90	80
切片获取顺序	升序	升序	升序	升序
	(交错)	(交错)	(交错)	

对参与者的指示和其它摄像条件	请放松。别想特别的事情。别睡觉，而是保持观看所呈现的十字标记。将扫描室中的灯调暗。	与地点 1 相同	与地点 1 相同	与地点 1 相同
----------------	---	----------	----------	----------

[0591]

参数	测试数据	ASD	SCZ
	地点 5	地点 6	地点 7
参与者 (患者/HC)	11/40 (15/47)	48/36	68/102
MRI 扫描器	Siemens Verio	Philips Achieva/Siemens Magnetom Trio	Siemens Trio/ Tim Trio
磁场(T)	3.0	3.0/3.0	3.0/3.0
视野(mm)	240	224/192	256/212
矩阵	64×64	64×64/64×64	64×48/64×64
切片数量	33	45/33	30/40
体积数量	204	200/150	180/240
面内分辨率(mm)	3.75×3.75	3.5×3.5/3.0×3.0	4.0×4.0/3.3×3.3
切片厚度(mm)	3.8	3.5/3.5	4.0/3.2
切片间隙(mm)	0.5	0.0/0.0	0/0.8
TR (ms)	2,000	2,500/2,000	2,000/2,500
TE (ms)	25	30/30	30/30
总扫描时间(mm:ss)	6:52	8:20/5:00	6:00/10:00
翻转角度(deg)	90	75/80	90/90
切片获取顺序	升序	升序/升序	升序/升序
	(交错)	(交错)	(交错)
对参与者的指示和其它摄像条件	与地点 1 相同	除了观看十字标记(即,所有被检者都眼睛睁开)以外, 与地点 1 相同	与地点 1 相同

[0592] 7.fMRI成像数据的预处理和区域之间的相关性

[0593] 通过使用在Yahata等人的文献中描述的相同方法来对所有的fMRI数据进行预处理。

[0594] 使用以下文献的SPM8(Wellcome Trust Center for Neuroimaging, University College London, UK) 来对T1强调结构图像和静息状态功能图像进行预处理: Noriaki Yahata, Jun Morimoto, Ryuichiro Hashimoto, Giuseppe Lisi, Kazuhisa Shibata, Yuki Kawakubo, Hitoshi Kuwabara, Miho Kuroda, Takashi Yamada, Fukuda Megumi, Hiroshi Imamizu, Jose'E. Na'n~ez Sr, Hidehiko Takahashi, Yasumasa Okamoto, Kiyoto Kasai, Nobumasa Kato, Yuka Sasaki, Takeo Watanabe& Mitsuo Kawato, "A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder", Nature

Communications, DOI:10.1038/ncomms11254 Matlab R2014a (Mathworks Inc., USA)。通过切片定时校正和与平均图像的对齐对功能图像进行预处理。接着,使用通过由平均功能图像同步的结构图像的分割所获得的归一化参数来对fMRI数据进行归一化,并且以 $2 \times 2 \times 2\text{mm}^3$ 个体素为单位对数据进行重采样。最后,用6mm的各向同性半高全宽高斯核来对函数图像进行平滑化。在这些步骤之后,通过基于时间序列数据的帧之间的相对变化执行清除程序,去除了由于额外的头部运动而引起的任何体积(即功能图像)(关于头部运动的总结,请参考表4)。

[0595] 针对各参与者,在覆盖Brainvisa Sulci Atlas (BSA; <http://brainvisa>)中的从解剖学方面定义的整个大脑皮质的137个关注区域(ROI)中的各关注区域上,按时间顺序提取fMRI数据。在本实施例中,在设施1中不包括参与者的脑的结构图像和功能图像,因此小脑不包括在ROI中。在使数据经过带通滤波器(0.008Hz ~ 0.1Hz)之后,对以下的9个参数(重新排列之后的6个头部运动参数、白质的时间波动、脑脊液的时间波动、全脑的波动)进行线性回归。

[0596] 计算137个ROI之间的成对的皮尔逊相关性,以获得各参与者的9316个功能连接(FC)中的各功能连接的矩阵。

[0597] [表4]

		训练数据(广岛市)				测试数据(千叶市)		
		HC	MDD	p		HC	MDD	p
[0598]	平移	x	0.010±0.007	0.009±0.007	1.550	0.013±0.009	0.009±0.005	0.919
	(以毫米为单位)	y	0.041±0.026	0.040±0.029	5.286	0.045±0.021	0.044±0.025	5.814
		z	0.035±0.019	0.029±0.019	0.391	0.028±0.014	0.017±0.005	0.072
	转动	x	0.023±0.011	0.021±0.012	1.290	0.029±0.014	0.018±0.005	0.127
	(以毫米为单位)	y	0.010±0.005	0.008±0.005	0.509	0.011±0.006	0.007±0.002	0.267
		z	0.009±0.005	0.007±0.003	0.401	0.012±0.010	0.008±0.003	1.750

[0600] II. 实施例1: 忧郁型MDD的分类所用的12对功能连接的选择

[0601] 为了选择忧郁型MDD的分类所用的12对功能连接,使用表1a中所示的66名忧郁型MDD患者和66名健康个体的rs-fMRI数据。根据通过上述的Yahata等人的文献所报道的创建用于对自闭症(ASD)进行分类的分类器的方法,基于本实施方式中所述的过程来选择用于对忧郁型MDD组进行分类的功能连接。

[0602] 该系统使用经过了L1正则化的稀疏典型相关分析(L1-SCCA)以及稀疏逻辑回归(SLR)。SLR不用于对MDD进行分类,但具有在以客观方式修剪各功能连接的同时训练逻辑回归模型的能力。在通过SLR进行训练之前,通过L1-SCCA减少了一定的输入量,同时降低了可能引起致命的过度拟合(过度训练)的多余变量(NV)的影响。在本实施例中,设施、性别和年龄包括在随机变量中,因而通过L1-SCCA从这些因素中去除了不需要的因素。在该方法中,使用如后面所述的利用内环和外环的嵌套特征选择和留一法交叉验证(L00CV)的连续步骤,以避免信息泄漏和过于乐观的结果。作为SLR的结果,输出了54对功能连接(图26)。此外,进行L00CV以最终选择12对功能连接(表5和图26)。

[0603] 考虑在外环的整个过程中是否利用大的权重频繁地选择所选择的12对功能连接FC。这对于最后选择的12对功能连接FC的稳定性和鲁棒性而言是重要的。

[0604] 对于这种考虑,以下的表达式:

[0605] [数学式12]

[0606]
$$c^k = \sum_{i=1}^N |w_i^k| \quad (5)$$

[0607] 定义第k个FC ($k=1, 2, \dots, 9316$) 的累积绝对权重。

[0608] 在以上给出的表达式中,N表示L00CV的次数(即,被检者的数量),并且 w_i^k 表示与第i个L00CV的第k个功能连接FC有关的权重。

[0609] 累积权重 c_i^k 是较大的值这一事实意味着:在整个L00CV中,第k个功能连接FC对于向MDD和HC的分类作出更大的贡献。

[0610] [表5]

ID	名称	Lat.	BSA 地图集(脑沟)	BA	rControl	rMDD	权重
1	楔前叶/后扣带回皮质	L	内部壁沟	7, 23, 31	-0.063	0.121	3.88
	额中回、背外侧前额叶皮质(DLPFC)	L	中间额沟	46			
2	辅助运动区(SMA, Pre-SMA)、额眼区、背内侧前额叶皮质	R	正中额沟	6, 8, 9	0.175	-0.017	-3.34
	额下回鸟盖部	L	侧裂对角支	44			
3	丘脑	L	丘脑	-	0.210	0.051	-2.61
	前扣带回皮质、后扣带回皮质	R	胼胝体下沟	23, 24, 33			
4	楔前叶	L	顶上沟	7	-0.155	0.014	1.99
	额下回鸟盖部	L	侧裂对角支	44			
5	额下回鸟盖部	R	下中央前沟	44	0.408	0.288	-2.38
	额下回三角部	L	下额沟	45			
6	伏核	R	伏核	-	0.010	0.134	2.22
	前扣带回皮质、后扣带回皮质	R	胼胝体沟	23, 24, 33			
7	舌回	L	舌内前沟	18	0.074	0.163	2.75
	枕中回	R	枕叶	19			
8	中央后回(味觉区)	R	中央外侧沟	43	-0.137	-0.004	1.73
	枕叶(视觉区)	L	枕叶	17, 18, 19			
9	顶叶脑回(体觉区)	L	中央后上沟	5	0.076	-0.022	-1.93
	颞下回、梭状回	L	枕颞正中外侧沟	20, 37			
10	罗兰迪克岛盖、缘上回(听觉区)	R	后外侧裂	40, 41, 48	0.066	0.168	1.75
	眼窝前额皮质、岛叶皮质、眶部额下回	R	前外侧裂	12, 13, 47			
11	枕叶(视觉联合区)	L	舌内后沟	18	-0.144	-0.052	1.59
	前扣带回皮质, 后扣带回皮质, 楔前叶 (体感关联区)	L	胼胝体边缘后裂	5, 7, 23, 24, 31, 33			
12	SMA、Pre-SMA、额眼	R	正中额沟	6, 8, 9	0.207	0.115	-1.37

[0612]	区, DLPFC						
	前扣带回皮质(ACC)	L	胼胝体边缘前裂	32			

[0613] 在表7中,“Lat.”的“L”和“R”以区别方式表示左脑和右脑。“BSA”表示布罗德曼区,并且“BA”表示布罗德曼区的数量。“rControl”表示健康对照组的相关系数。“rMDD”表示忧郁型MDD组的相关系数。“Weight”表示相关加权值的权重。

[0614] 图25示出所选择的12对功能连接和各权重。

[0615] 具有特别大的权重的两个功能连接是左背外侧前额叶皮质(DLPFC,BA46)-左右扣

带回 (PCC)/前扣带回和左额下回 (IFG岛盖, BA44) - 右DLPFC (BA9)/额眼区 (FEF, BA8)/补充运动区 (SMA, BA6)。这些功能连接与MDD的重复经颅磁刺激 (rTMS) 治疗MDD所针对的左DLPFC/IFG重叠。

[0616] 以这种方式, 创建了用于对忧郁型MDD患者和健康个体进行分类的回归表达式、即分类器。此外, 计算出相关加权和 (关联加权线性和: WLS) 作为用于判断各被检者是患有忧郁型MDD还是健康的指标。

[0617] 在图27的a中示出忧郁型MDD组和健康对照组中的WLS的分布。黑条表示忧郁型MDD组, 而白条表示健康对照组。准确度为70% (灵敏度: 64%, 特异度: 77%, AUC: 0.77; 并且置换检验中的 $p = .049$; 图30的a)。结果表明, 由所选择的12对功能连接构建的分类器 (以下称为“本发明的第一分类器”) 可以区分忧郁型MDD患者和健康个体。

[0618] 此外, 还使用通过上述方法所获得的分类器以考虑了在千叶市收集的队列 (庆应大学医院所收集的包括11名忧郁型MDD患者和40例健康个体)。在图27的b中示出该结果。在千叶市收集的队列的准确度为65% (灵敏度: 64%, 特异度: 65%, AUC: 0.62; 并且置换检验中的 $p = 0.036$; 图30的b)。本发明的分类器也成功地将独立于训练数据的队列分类为忧郁型MDD患者和健康个体。

[0619] 根据上述结果, 认为本发明的分类器可以对忧郁型MDD进行分类, 并且也是泛化的。

[0620] III. 实施例2: 本发明的分类器向非忧郁型MDD组和整个MDD组的应用

[0621] 图27的c示出如下的数据, 该数据是通过以整个MDD组、忧郁型MDD组和非忧郁型MDD组各自作为训练数据 (垂直方向) 来创建本发明的分类器、并且以各组作为测试数据 (水平方向) 来考虑准确度所获得的。作为LOOCV的结果, 例如, 由忧郁型MDD组生成的分类器对非忧郁型MDD的准确度为54% (灵敏度: 42%, 特异度: 67%, AUC: 0.65)。LOOCV对整个MDD组的准确度为66% (灵敏度: 58%, 特异度: 74%, AUC: 0.74)。

[0622] 结果表明如下事实: 以整个MDD组作为训练数据的分类器与以忧郁型MDD组作为训练数据的分类器或以忧郁型MDD组作为训练数据的分类器相比, 具有更低的分类精度。此外, 整个MDD组被视为包括MDD的更多的各种亚型。

[0623] 图28的d和e以及图29的f、g和h示出针对忧郁型MDD组 (d)、非忧郁型MDD组 (e)、抗治疗型MDD组 (f)、ASD组 (g) 和SSD组 (h) 的各被检者所获取到的、WLS的平滑直方图以及AUC值。通过Benjamini-Hochberg修正Kolmogorov-Smirnov检验来计算显著性差异。对各组的WLS数据进行归一化, 以使健康对照组的中值和标准偏差一致。该归一化不适用于定量分析。针对忧郁型MDD组-健康对照组 (d) 获得 $AUC = 0.77$ 和 $p = 1.5 \times 10^{-5}$ 的值。针对非忧郁型MDD组-健康对照组 (e) 获得 $AUC = 0.65$ 和 $p = .051$ 的值。针对抗治疗型MDD组-健康对照组 (f) 获得 $AUC = 0.46$ 和 $p = 0.54$ 的值。针对自闭症组-健康对照组 (g) 获得 $AUC = 0.51$ 和 $p = 0.74$ 的值。针对精神分裂症组-健康个体组 (h) 获得 $AUC = 0.43$ 和 $p = 0.038$ 的值。

[0624] IV. 实施例3: 使用WLS得分的抑郁症的严重程度的评价和治疗效果的评价

[0625] 核实BD得分和WLS得分之间的相关性, 以研究WLS得分是否与抑郁症的严重程度相关。如图31的a所示, 在针对包括整个MDD组和健康对照组的组计算BDI得分和WLS得分之间的相关性时, 在 $n = 186$ 处获得置换检验中的 $r = 0.655$ 的值和 $p = 0.001$ 的值, 这表明这两个得分彼此相关。此外, 在仅关注于整个MDD组的情况下 (图31的b), 在 $n = 93$ 处获得置换检验

中的 $r=0.188$ 的值和 $p=0.046$ 的值,这表明这两个得分彼此相对相关。

[0626] 接着,考虑通过WLS得分是否可以评价作为选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)的艾司西酞普兰的效果。在图31的c中示出在被施用了艾司西酞普兰6周至8周的表1a所示的有所缓解的24名忧郁型MDD患者各自的WLS得分的平滑直方图。在施用抗抑郁药时,WLS得分的分布向着健康对照组偏移。获得Benjamini-Hochberg修正Kolmogorov-Smirnov检验中的 $AUC=0.72$ 的值和 $p=0.008$ 的值。

[0627] 该结果与群体有关,并且不表示WLS与个人的改善之间的关系。因此,考虑了 ΔWLS (具体为 $WLS_{post}-WLS_{pre}$)和 ΔBDI (具体为 $BDI_{post}-BDI_{pre}$)之间的关系、以及 ΔWLS 和 $\Delta HAMD$ (具体为 $HAMD_{post}-HAMD_{pre}$)之间的关系。通过置换检验获取到显著性差异。如图31的d所示, ΔBDI 和 ΔWLS 彼此显著相关($r=0.373$ 并且 $p=0.040$),但 $\Delta HAMD$ 和 ΔWLS 彼此不相关($r=0.154$ 并且 $p=0.237$)。已报告了BDI和HAMD之间的偏差。

[0628] 实施例5:治疗前后的12对功能连接的变化

[0629] 其次,针对各功能连接考虑对 ΔWLS 的贡献,以考虑SSRI(艾司西酞普兰)对12对功能连接各自的影响。

[0630] 具体地,在施用的预备和随后分析中,使用以下的数值表达式来计算各功能连接的贡献得分。

[0631] [数学式13]

$$[0632] \quad c_i = w_i \left(\frac{\sum_{j=1}^N FC_{i,j}^{post}}{N} - \frac{\sum_{j=1}^N FC_{i,j}^{pre}}{N} \right)$$

[0633] (在以上给出的表达式中, N 表示接受了治疗的患者数量,并且 w_i 表示分类器的权重。)

[0634] 此外,为了获得参考点,还通过以下的数值表达式来计算MDD和健康对照组之间的相似贡献得分,由此计算贡献得分。

[0635] [数学式14]

$$[0636] \quad s_i = w_i \left(\frac{\sum_{j=1}^N FC_{i,j}^{HC}}{N} - \frac{\sum_{k=1}^M FC_{i,k}^{MDD}}{M} \right)$$

[0637] (在以上给出的表达式中, M 表示MDD的数量,并且 N 表示健康对照的数量。)

[0638] 也就是说, s_i 表示利用分类器的权重进行加权后的健康对照组和MDD组之间的平均连接强度的差。在分类器中,MDD呈阳性(正得分),并且健康个体呈阴性(负得分),因而 s_i 始终取负得分。此外,在表达式2中,

[0639] FC_i^{MDD}

[0640] 表示减数(在减法中为负号)。 c_i 和 s_i 取大的负值这一事实意味着在治疗后-治疗前健康个体-MDD中 FC_i 的贡献大。换句话说, c_i 变为负这一事实意味着治疗之后的 FC_i 更接近健康个体的相应 FC 。相比之下, c_i 变为正这一事实意味着治疗之后的 FC_i 变得更接近MDD。健康对照组和MDD组中的成员的数量彼此不同,因而通过Welch的t-检验来评价针对各 FC_i 的 c_i 和 s_i 之间的显著性差异。根据以下的数值表达式来计算Welch的t-检验。

[0641] [数学式15]

$$[0642] \quad t_i = \frac{s_i - c_i}{\sqrt{\frac{\sigma_s^2}{N_s} - \frac{\sigma_c^2}{N_c}}}$$

[0643] (其中: σ_s^2 表示 s_i 的样本的方差,并且是通过使用总方差定律作为 FC_i^{HC} 和 FC_i^{MDD} ($\sigma_s^2 = \sigma_{HC}^2 + \sigma_{MDD}^2$) 的方差的总和所计算出的。同样, σ_c^2 也是作为 FC_i^{post} 和 FC_i^{pre} ($\sigma_c^2 = \sigma_{post}^2 + \sigma_{pre}^2$) 的方差的总和所计算出的。 $N_s = (N_{CTRL} + N_{MDD})/2$ 和 $N_c = (N_{post} + N_{pre})/2$ 表示样本的大小。)

[0644] 通过Benjamini-Hochberg法来针对多个比较调整各检验的p值。如图32的a所示,FC1(即,DLPFC-楔前叶/PCC)在 c_i 和 s_i 之间表现出最大的显著性差异。这表明,在施用了抗抑郁药之后,FC1向着MDD组转变,这与健康对照组相反。

[0645] 忧郁型MDD的分类所用的12对功能连接中的8个功能连接(表C中所示的功能连接识别号可以由“FC#”表示)向着健康对照组的方向转变,并且变为“正常”。然而,FC#1、3、9和12的四对功能连接向着与健康对照组相反的方向转变(图32的a)。其中,FC#1(左DLPFC-左楔前叶/PCC FC)是12对功能连接中的贡献度最大的功能连接。在对忧郁型MDD组和健康对照组进行分类的成对比较中,治疗前后的FC#1的变化的显著性差异为 $p=0.009$ (图32的a)。

[0646] 作为关注贡献度最大的两个主要功能连接(FC#1、FC#2)的结果,在治疗之后观察到显著性差异(在相应的t-检验中为 $p=.002$),而在治疗之前未观察到差异($p=0.96$)。在通过双向方差分析的检验中,FC#1和FC#2的功能连接在治疗前后具有显著的时间交互(FC#编号 $\times$ 时间, $F(1,23)=6.70, p=0.016$),并且针对各主要效果未观察到显著性差异。然而,在治疗之后的FC#1和FC#2的成对t-检验中观察到过渡中的显著性差异($p=0.002$)。在图32和图33的所有图中,向着正方向的转变表示向着忧郁型MDD的方向的转变,而向着负方向的转变表示向着健康个体的方向的转变。这是因为忧郁型MDD分类器的权重的符号与FC或FC的差相乘。如上所述,在艾司西酞普兰的治疗之后FC#1已向着正方向转变,由此核实完全独立的队列是否得到相同的结果。考虑在千叶市收集的11名忧郁型MDD患者(被施用了5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)度洛西汀6周至8周)(图32的c)。在治疗之前不存在显著性差异(n.s., $p=0.77$),而在治疗之后的成对的t-检验中,观察到FC#1和FC#2之前的趋势水平的差异($p=0.10$)。接着,观察到在向健康被检者(19个人)施用SSRI时的FC#1和FC#2的变化。在单次施用帕罗西汀之后观察到FC#1和FC#2之间的显著性差异($p=0.033$)。在治疗之前不存在差异($p=0.18$),并且未观察到显著性相关(图32的d)。

[0647] 此外,通过将广岛市的队列中的由临床医生判断为表现出治疗效果的患者划分成非缓解患者($n=7$)和缓解患者($n=7$),来研究抗抑郁治疗的效果。结果,观察到缓解组和非缓解组 $\times$ FC#1和FC#2的功能连接 $\times$ 治疗前后的时间点之间的显著性交互(图33的e, $F(1,22)=8.86, p=.007$),这表示在FC#1和FC#2之间的治疗反应的模式上存在差异。具体地,在仅缓解组中的用抗抑郁药的治疗之后,FC#2的值减小($p=0.001$),并且在这些值中观察到显著性差异($p=.019$)。此外,在非缓解组中,尽管在治疗之前不存在差异,但在用抗抑郁药的治疗之后,观察到FC#1和FC#2之间的显著性差异($p=0.033$)。

[0648] 对24名患者二维地标绘FC#1和FC#2的变化,以考虑在缓解组和非缓解组中FC#1和FC#2如何改变(图33的f)。

[0649] FC#1和FC#2是通过以下的数值表达式获得的。

[0650] [数学式16]

[0651] $\Delta \text{sign}(W)FC1 = \text{sign}(w_1) \cdot (FC1^{\text{post}} - FC1^{\text{pre}})$

[0652] $\Delta \text{sign}(W)FC2 = \text{sign}(w_2) \cdot (FC2^{\text{post}} - FC2^{\text{pre}})$

[0653] $FC1^{\text{post}}$ 表示给药之后的 $FC1$, $FC1^{\text{pre}}$ 表示给药之前的 $FC1$, $FC2^{\text{post}}$ 表示给药之后的 $FC2$, $FC2^{\text{pre}}$ 表示给药之前的 $FC2$, 并且“sign”表示各功能连接的权重的符号。该表达式的精度为: 准确度: 0.75, AUC: 0.79, 特异度: 0.88, 灵敏度: 0.43。

[0654] 结果, $FC\#1$ 和 $FC\#2$ 的变化明显有助于缓解。另一方面, 在 $FC\#1$ 的变化和 $FC\#2$ 的变化之间未观察到显著性差异或相关性 ($p=0.57$)。

[0655] V. 实施例4: 神经反馈V-1. 要用于FC神经反馈训练的目标功能连接的选择

[0656] 根据以下的过程, 选择表5所示的第一功能连接作为神经反馈的目标。

[0657] 首先, 作为rs-fc MRI的生物标记物, 构建用于基于本发明的分类器和BDI得分来预测抑郁症状的严重程度的生物标记物 (Yamashita A, Hayasaka S, Lisi G, Ichikawa N, Takamura M, Okada G, Morimoto J, Yahata N, Okamoto Y, Kawato M, Imamizu H (2015) Common functional connectivity between depression and depressed mood. The 37th annual meeting of the Japanese society of biological psychiatry; 24-26 September; Tokyo, Japan)。

[0658] 目标功能连接被设置成包括上述的生物标记物。

[0659] 在神经反馈训练期间, 参与者试图降低目标FC的相关性。

[0660] 包括3名患有MDD的参与者和7名亚临床抑郁症参与者的总共10名参与者参加了训练。在神经反馈训练之前的两个不同时间点测量的亚临床抑郁症参与者的BDI-II的平均值大于10。

[0661] 在神经反馈训练中, 参与者仰卧在fMRI设备中, 经由棱镜眼镜观看该设备中的监视器, 并且想象图35所示的功能连接的连接指标向着负方向移动。

[0662] 神经反馈得分是根据公知的方法来计算的。

[0663] 图37的a示出3名MDD参与者在各自的训练日的神经反馈得分的聚合。得分在训练的4天期间表示增加的趋势。在通过使用包括2个解释变量 (各训练日和训练项目) 和一个应答变量 (神经反馈得分) 的多元回归模型来检查结果的显著性时, 在训练日表现出显著良好的效果 (95%可信区间 (CI) 系数: 1.9-9.1)。在作为随后的比较进行的t-检验中, 对于所有的3名MDD参与者, 与第一天的训练相比, 在最后一天获得显著高的神经反馈得分 ($t=4.01$, $P<.001$)。这些结果表明所有的MDD参与者都学习以通过训练诱导目标FC的负的相关性。此外, 如图37的b所示, 在训练之后, 针对所有的3个MDD参与者, 表示抑郁症状的严重程度的汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 下降。

[0664] 与MDD参与者同样, 7名亚临床抑郁参与者在训练期间具有神经反馈得分增加的趋势 (图37的c)。在分析该结果的显著性时, 在单向方差分析 (单向ANOVA) 中, 训练日的主要效果是显著的 ($p=0.0046$)。在随后的比较配对t-检验中, 与在训练的第一天相比, 在训练的最后一天, 神经反馈得分显著变高。训练之后的BDI得分也存在下降的趋势 ($p=.07$)。此外, 如图37的d所示, 7名亚临床抑郁症患者中的5名使目标rs-fc MRI向着正常方向改变, 并且训练前后的rs-fc MRI的变化量与BDI得分显著相关 ($r=0.87$, $p=0.011$)。

[0665] 如上所述, 半数以上的参与者通过训练降低了与BDI得分相关的表5所示的功能连接。因而, 这表明表5所示的功能连接可作用于改善抑郁症状的神经反馈训练的目标功能

连接。此外,这表明表5所示的功能连接可用于开发用于改善抑郁症状的神经反馈训练方法的治疗方法或生物标记物。

[0666] V-2. 与其它抗抑郁治疗的比较

[0667] 将通过神经反馈训练方法所获得的对MDD的治疗效果与其它治疗方法(抗抑郁药的施用、重复经颅磁刺激:rTMS和无抽搐电休克疗法:ECT干预)进行比较。神经反馈训练方法与其它抗抑郁治疗方法相比改善了治疗效果。

[0668] 附图标记说明

[0669] 2被检者、6显示器、10 MRI设备、11磁场施加机构、12静磁场产生线圈、14梯度磁场产生线圈、16 RF照射单元、18床、20接收线圈、21驱动单元、22静磁场电源、24梯度磁场电源、26信号发送单元、28信号接收单元、30床驱动单元、32数据处理单元、36存储单元、38显示单元、40输入单元、42控制单元、44接口单元、46数据收集单元、48图像处理单元、50网络接口。

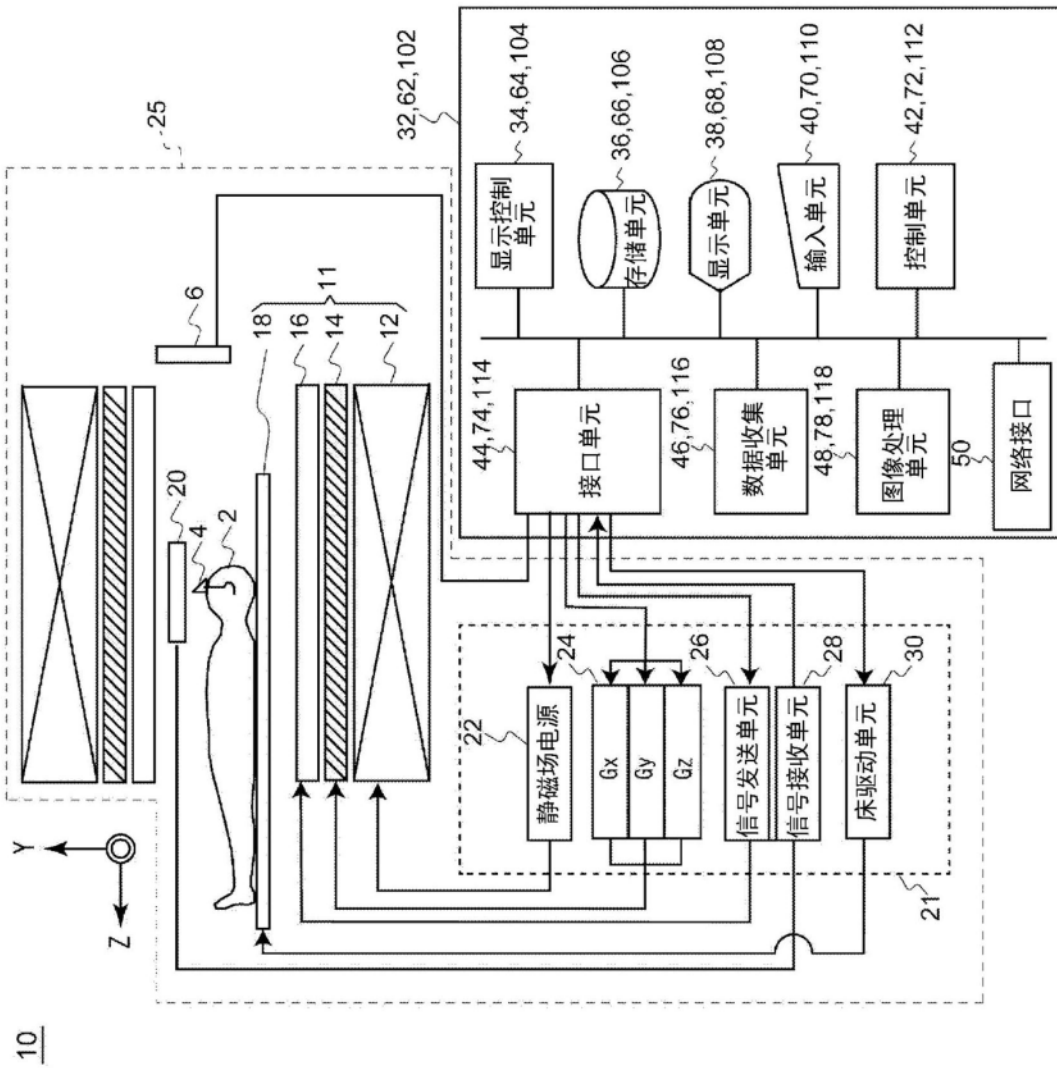


图1

32,62,102

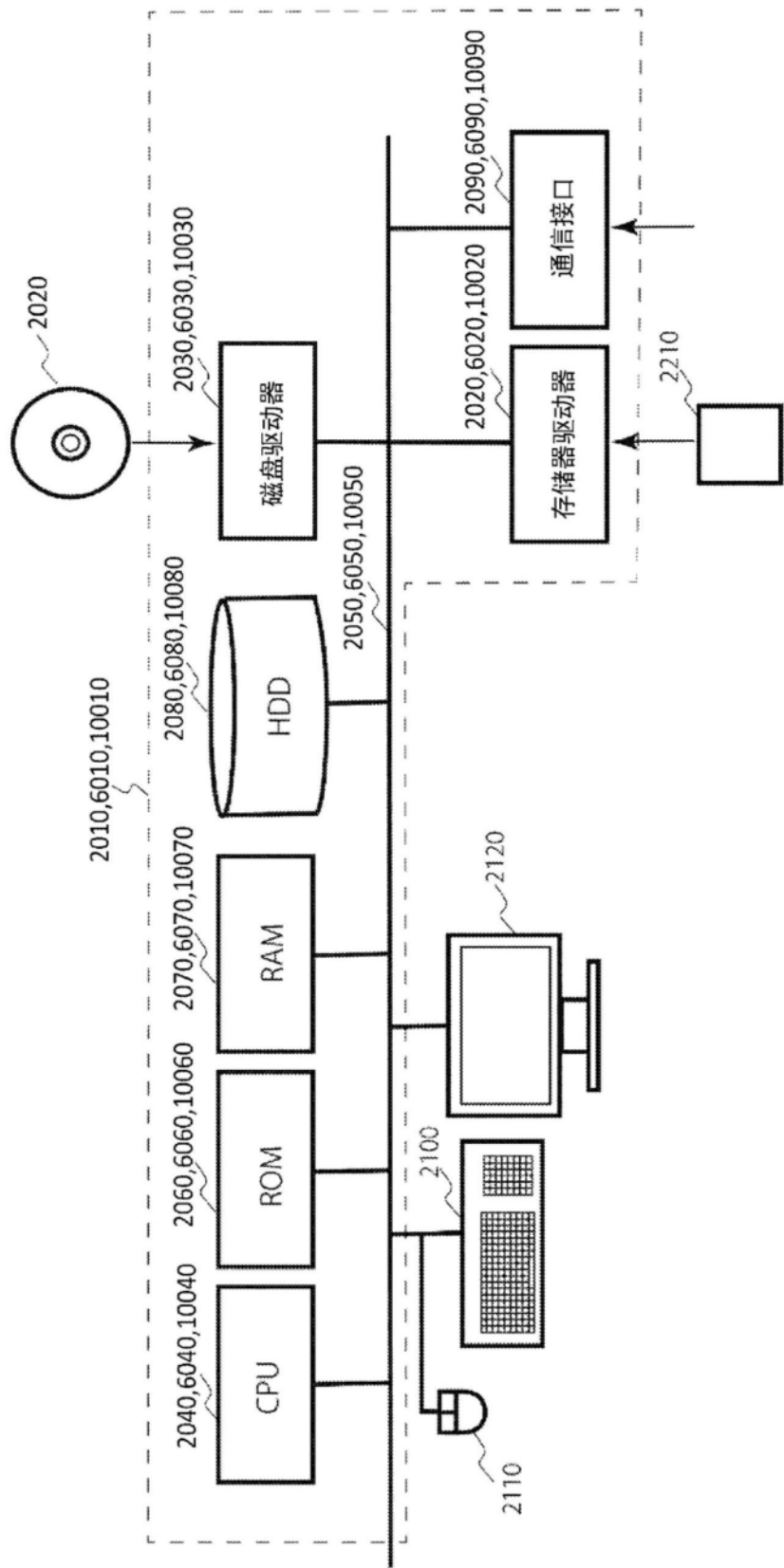


图2

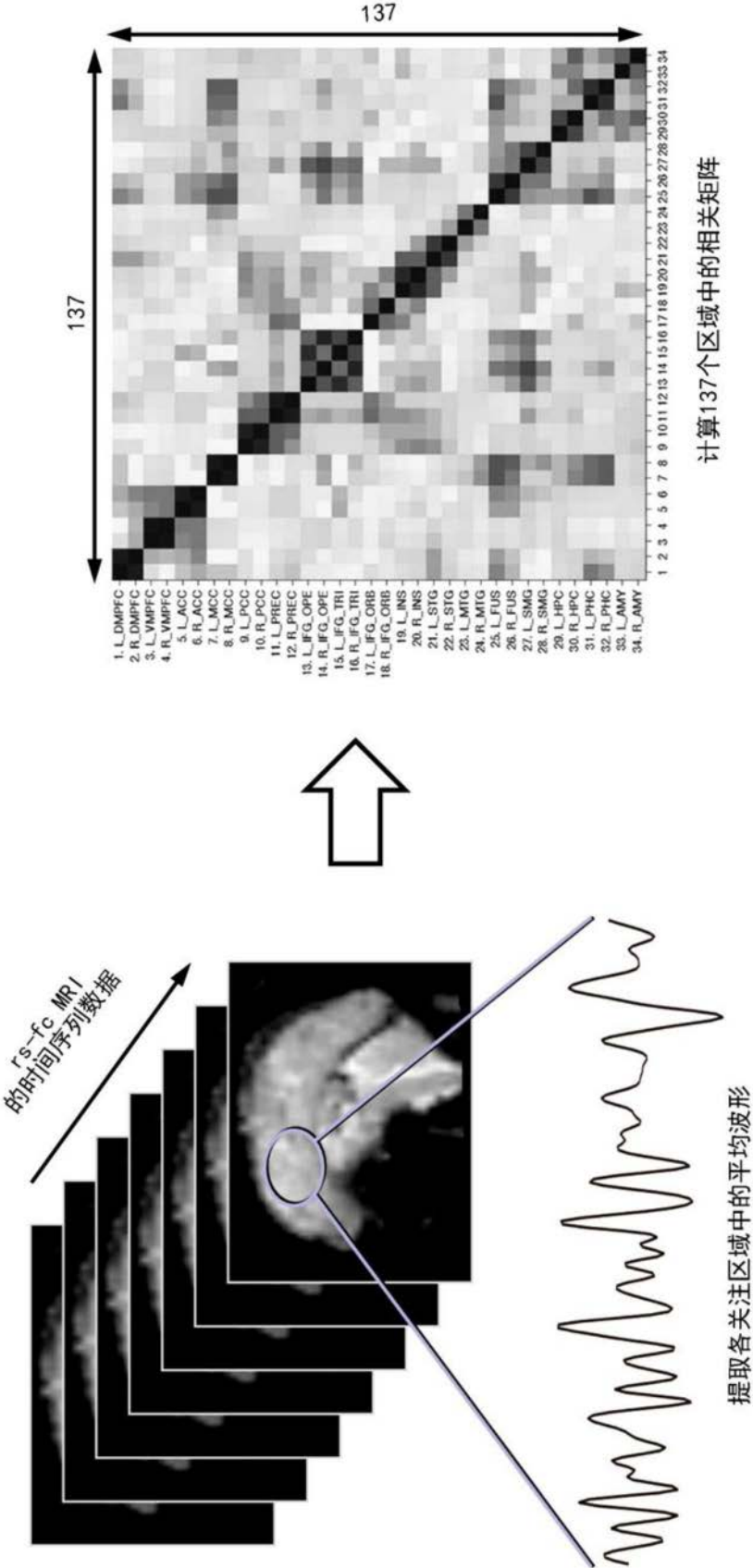


图3

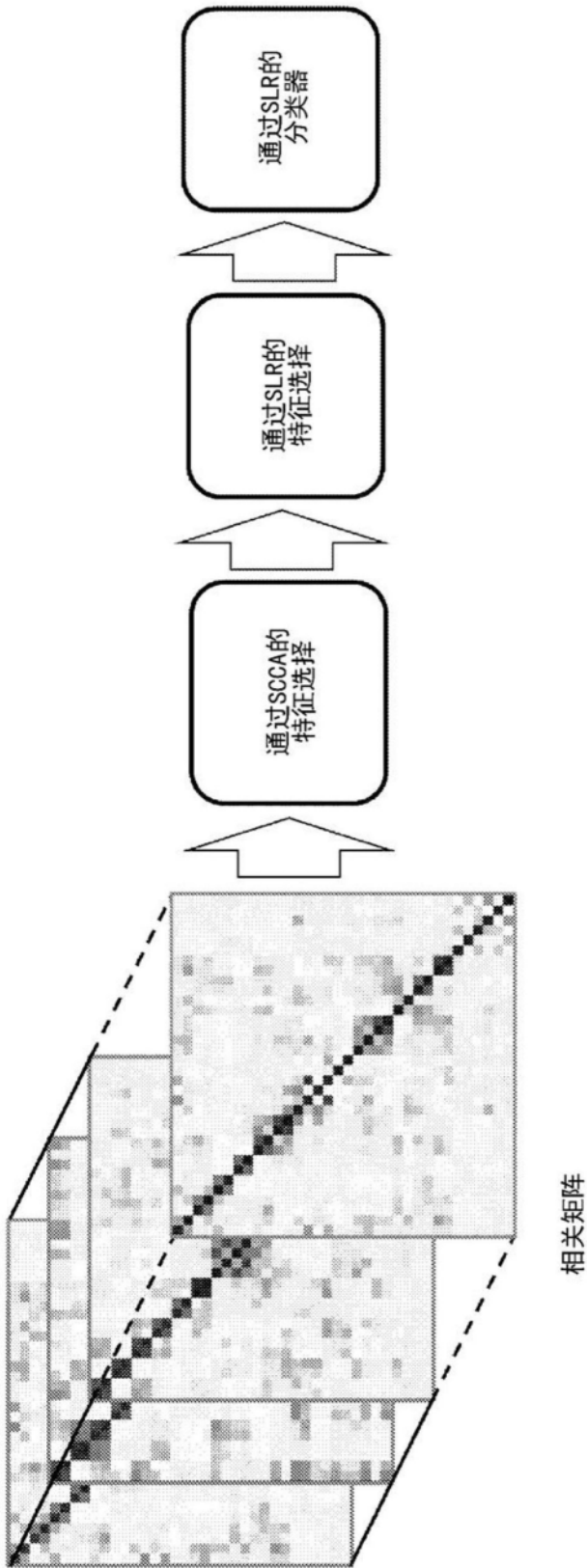


图4

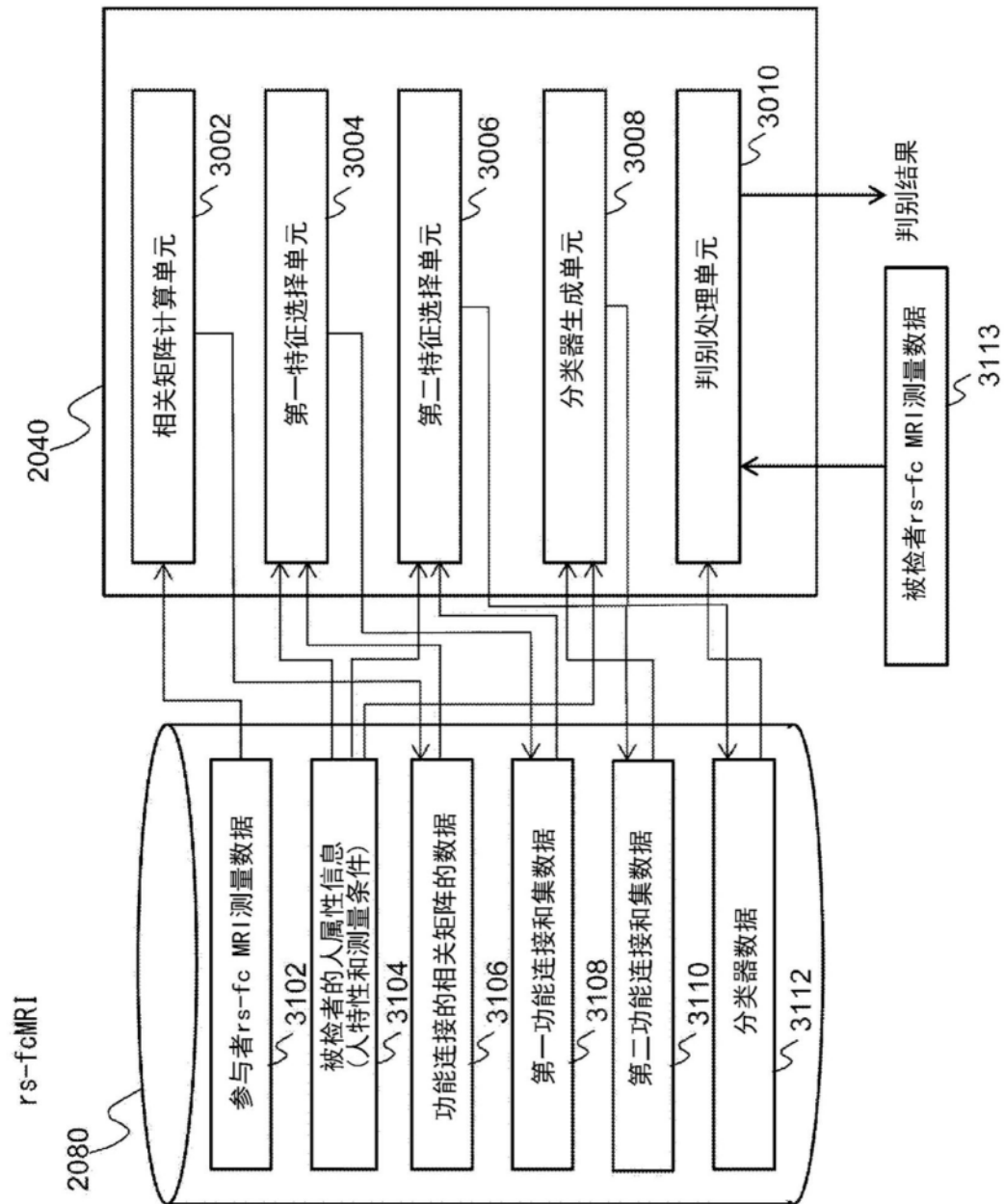


图5

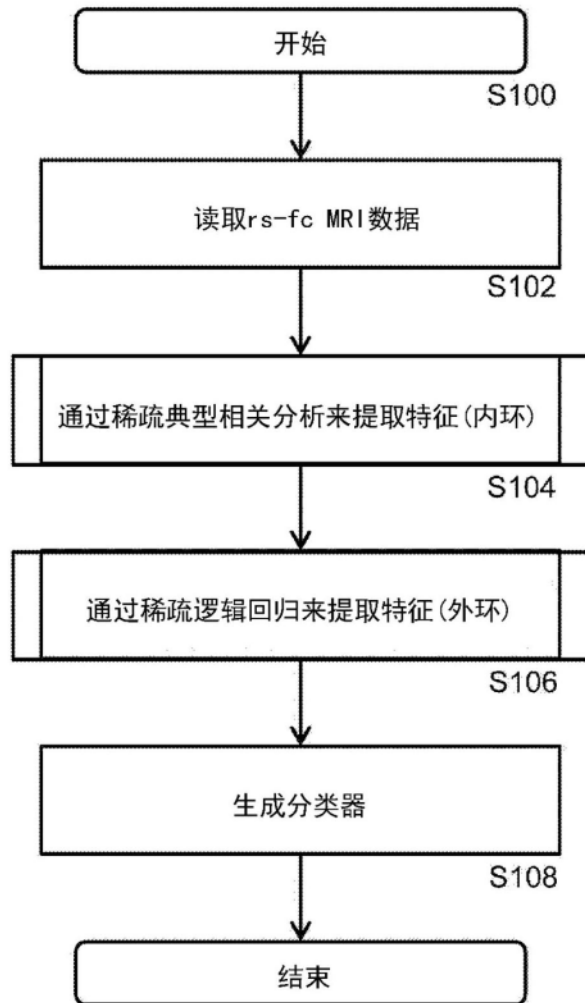


图6

内环特征提取

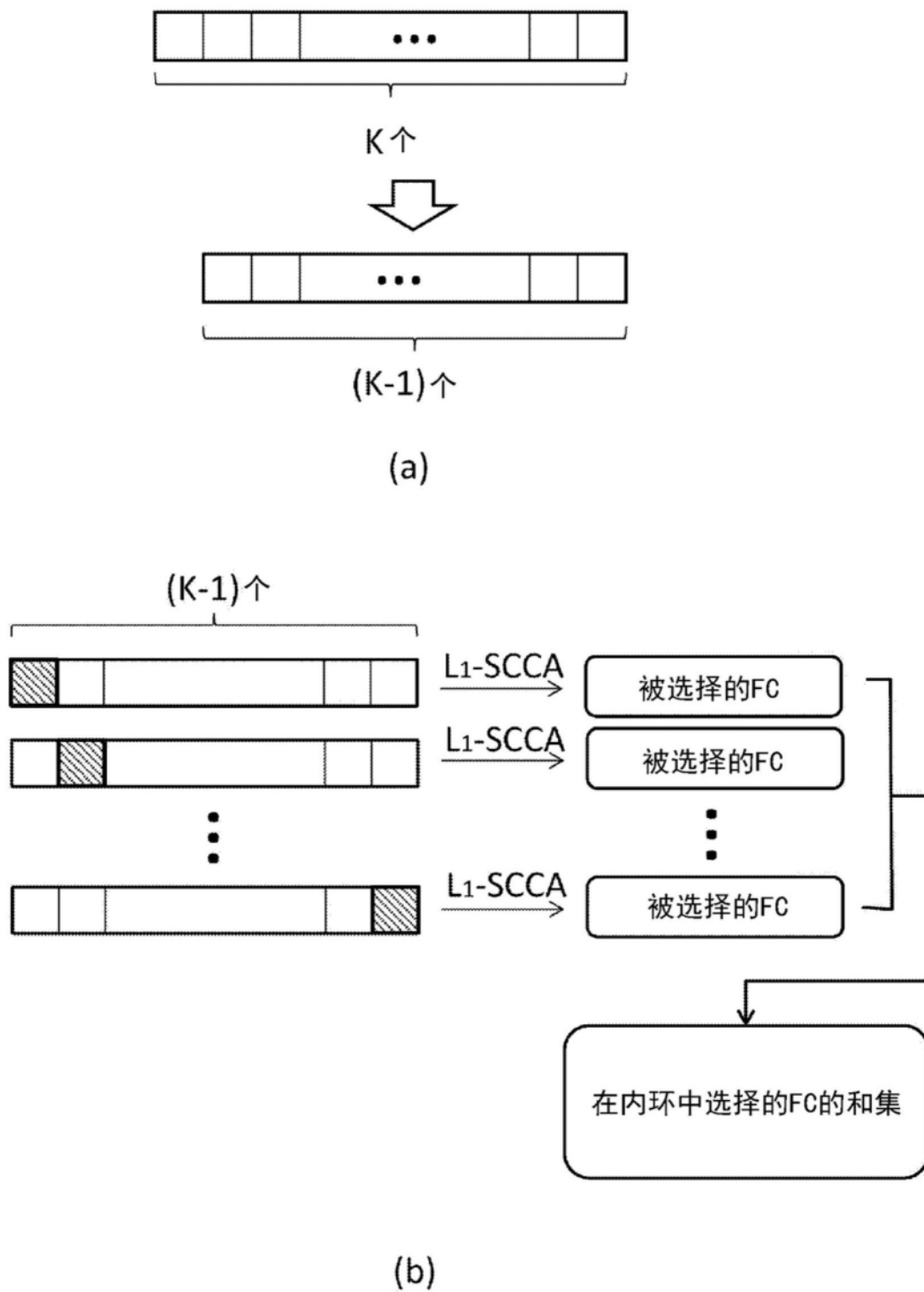


图7

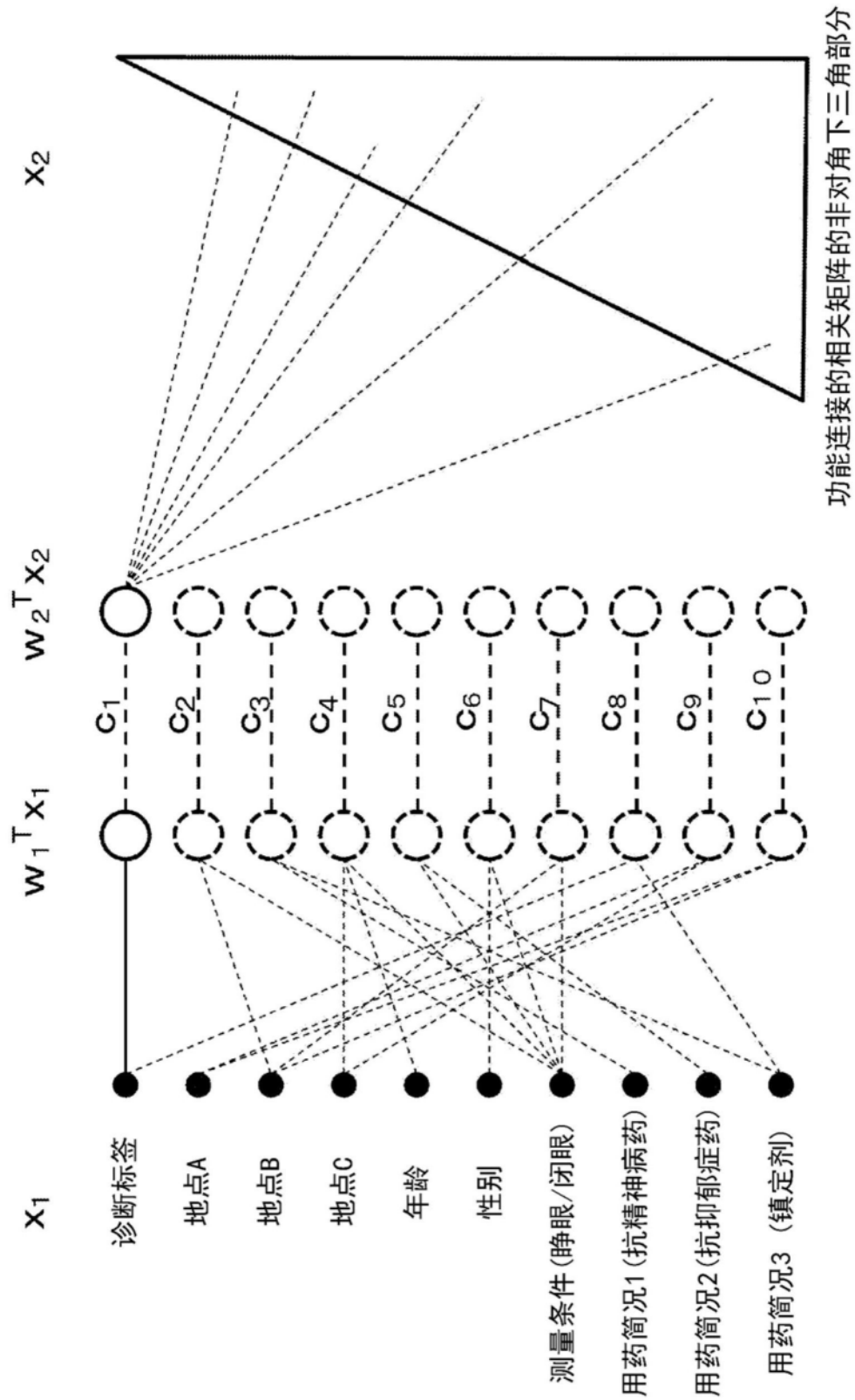


图8

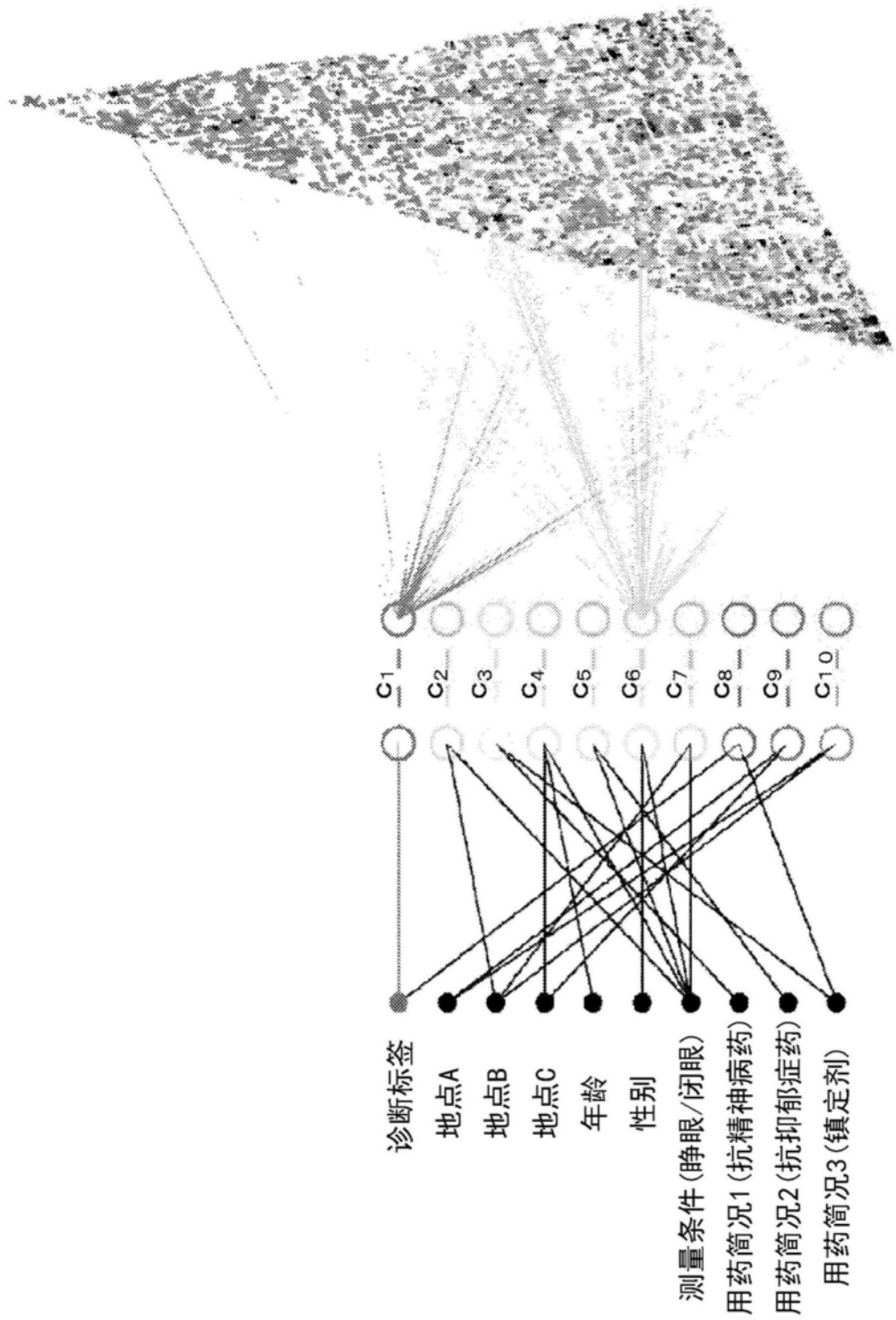


图9

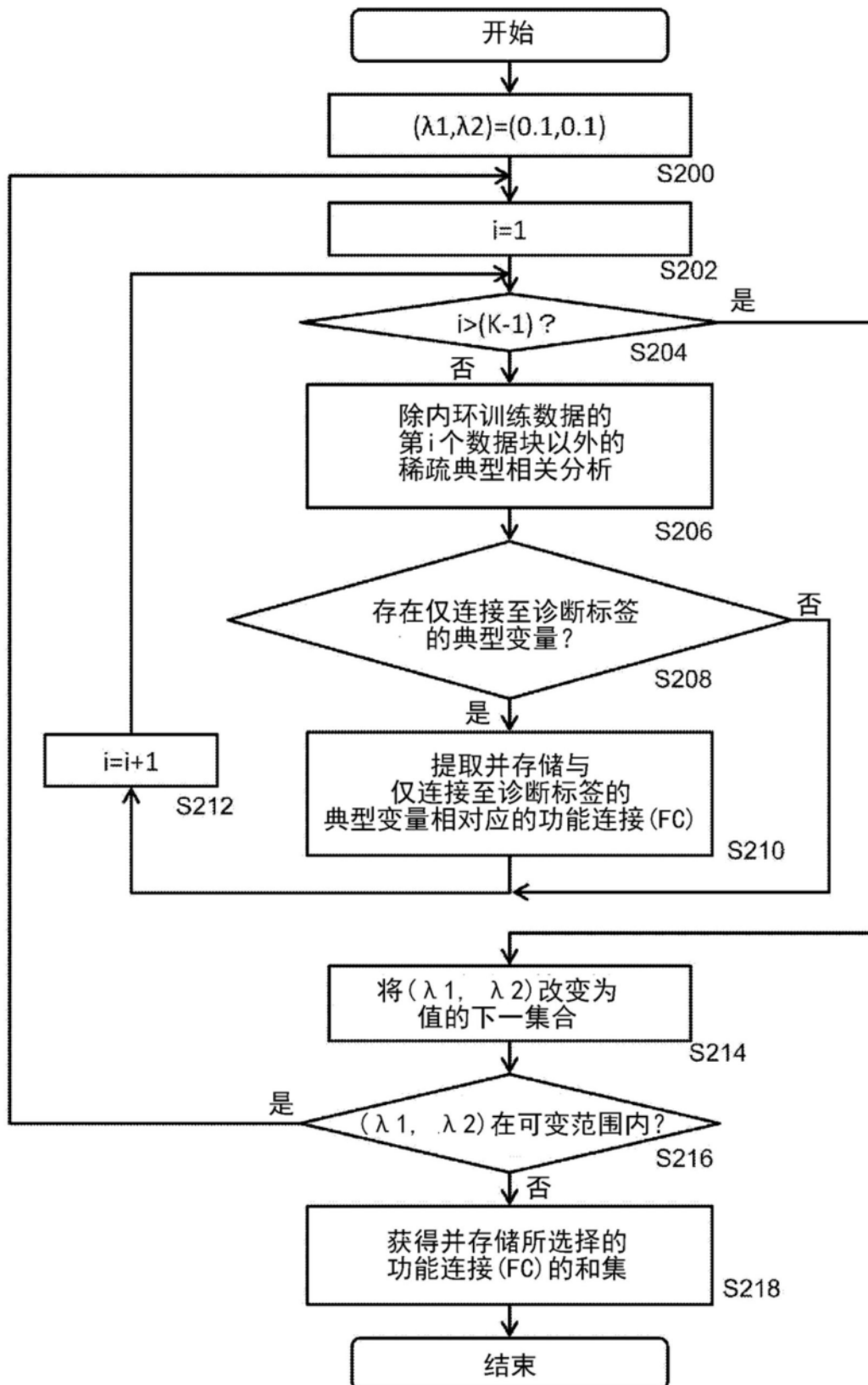


图10

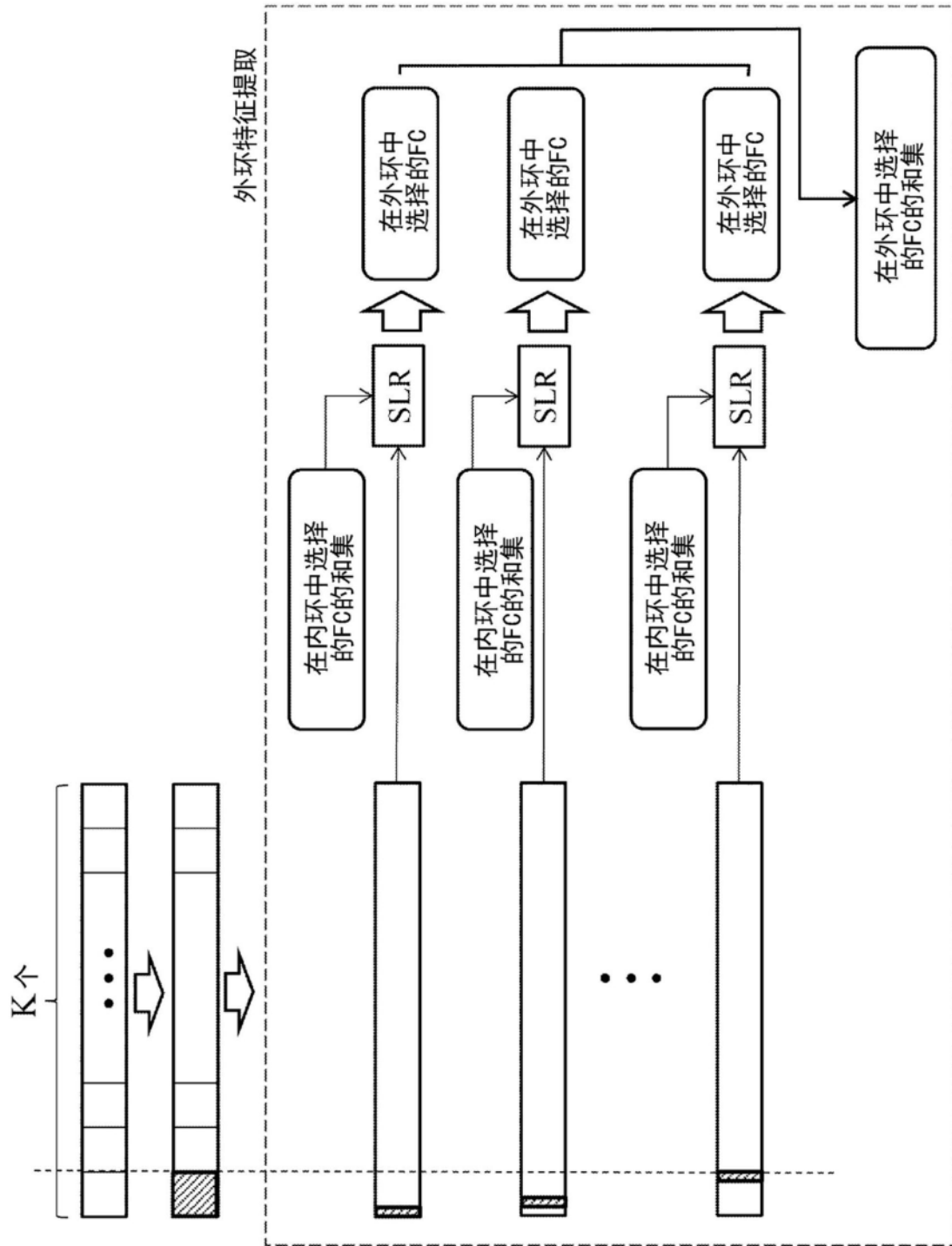


图11

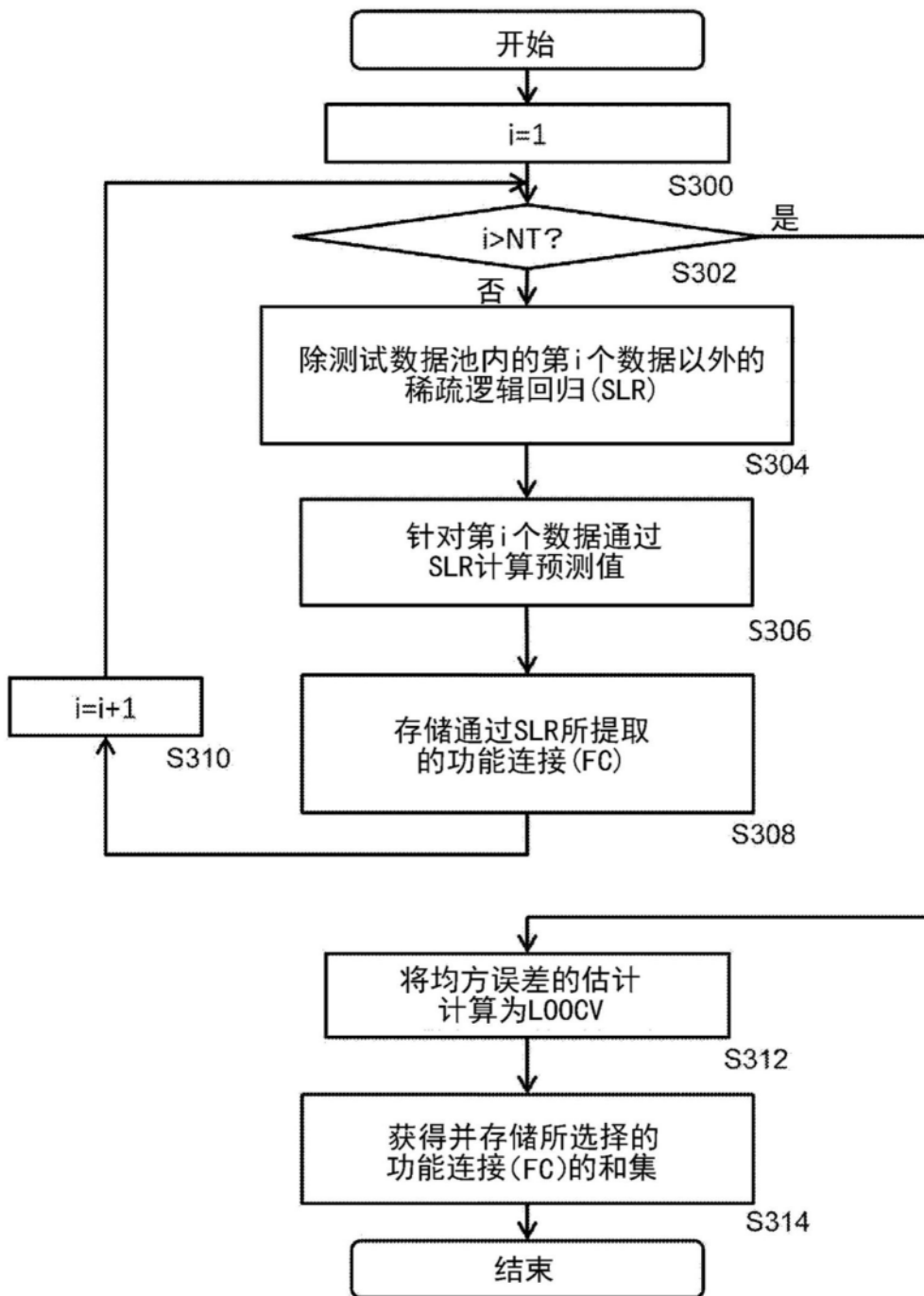


图12

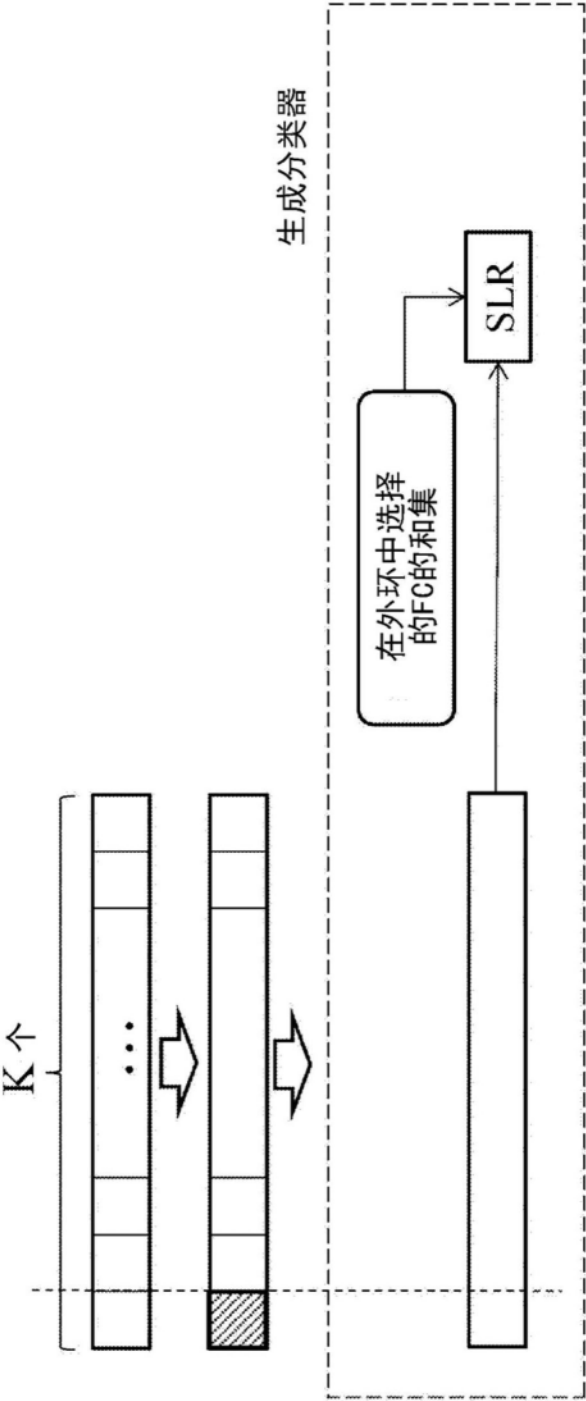


图13

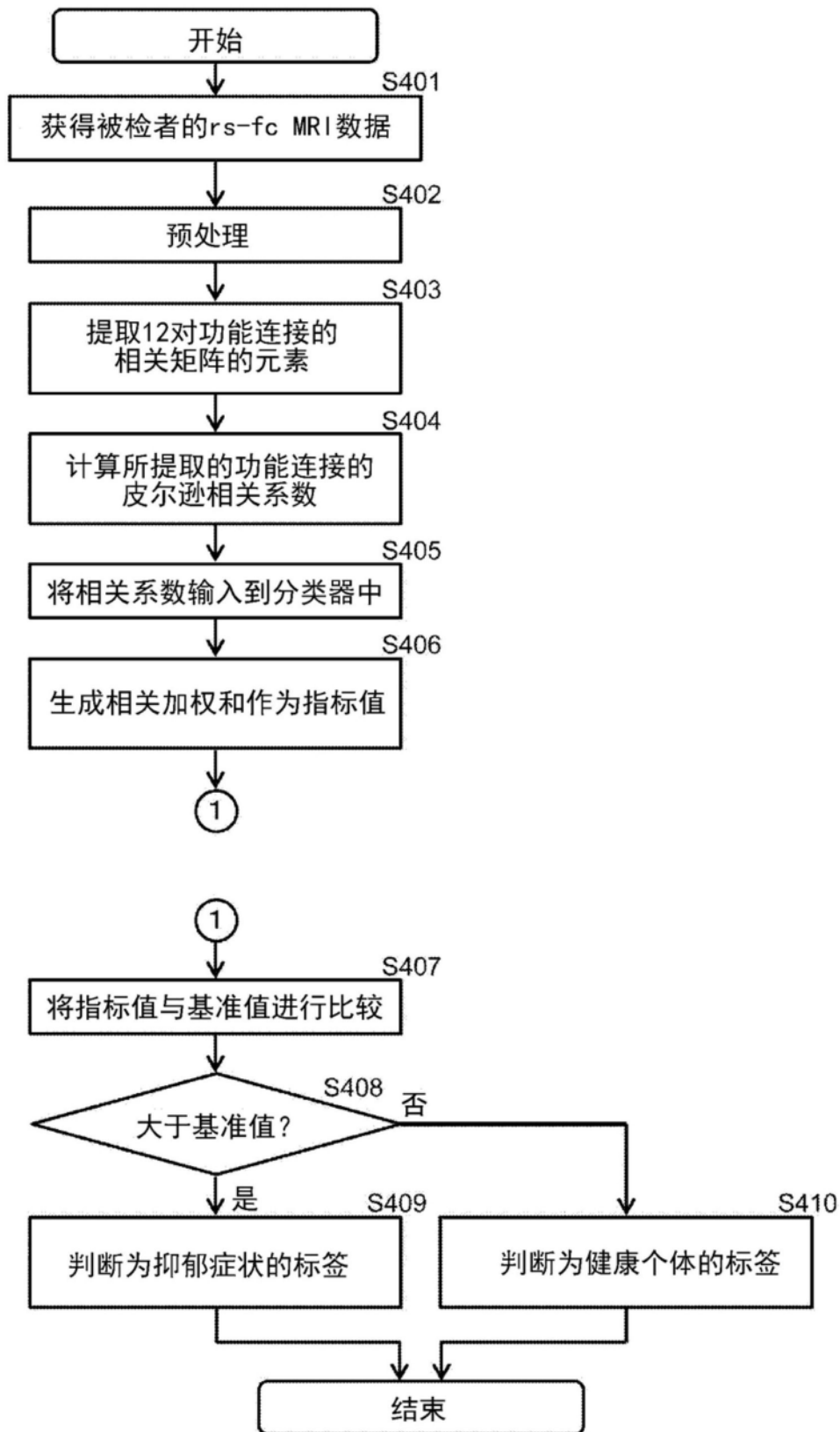


图14

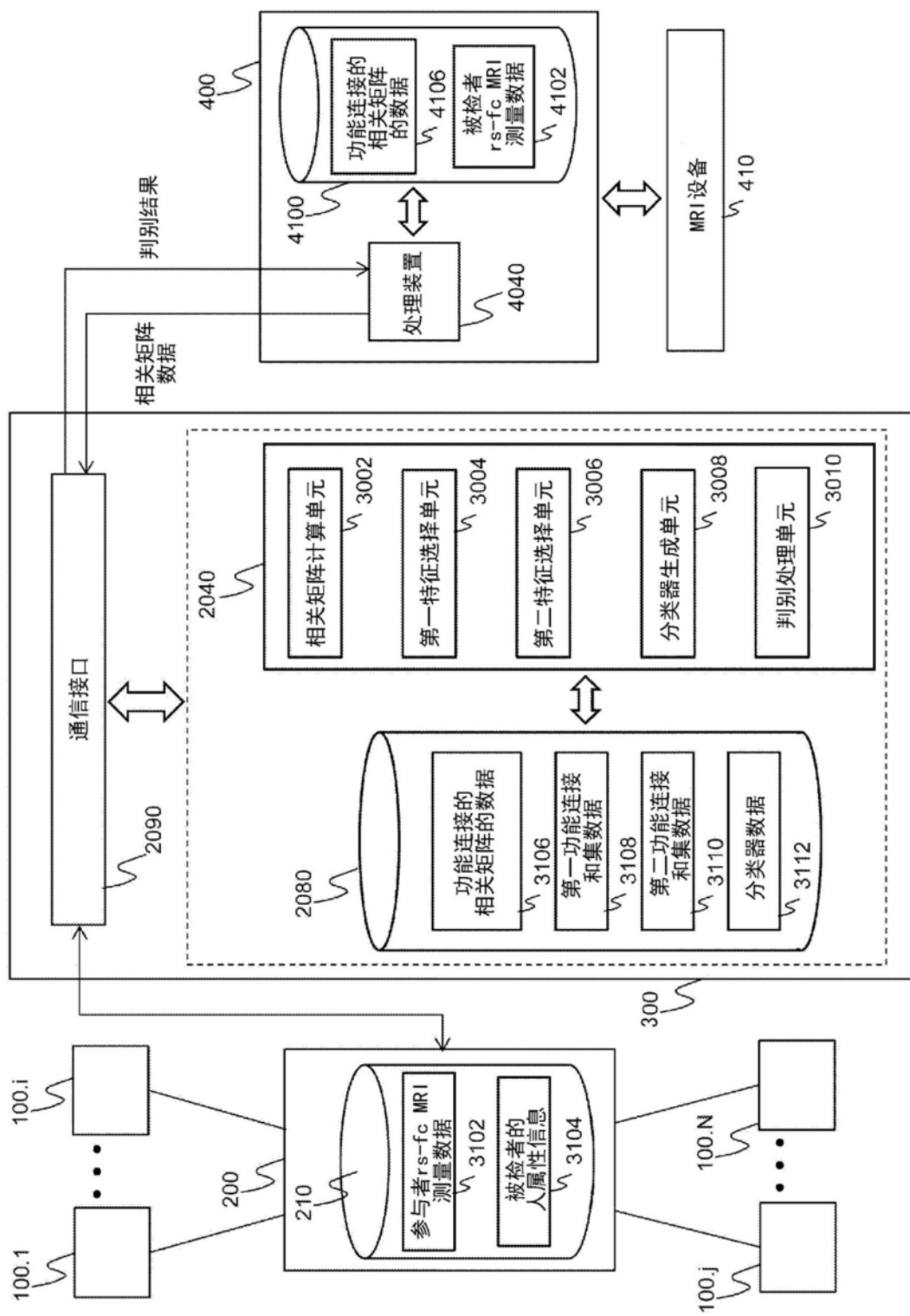


图15

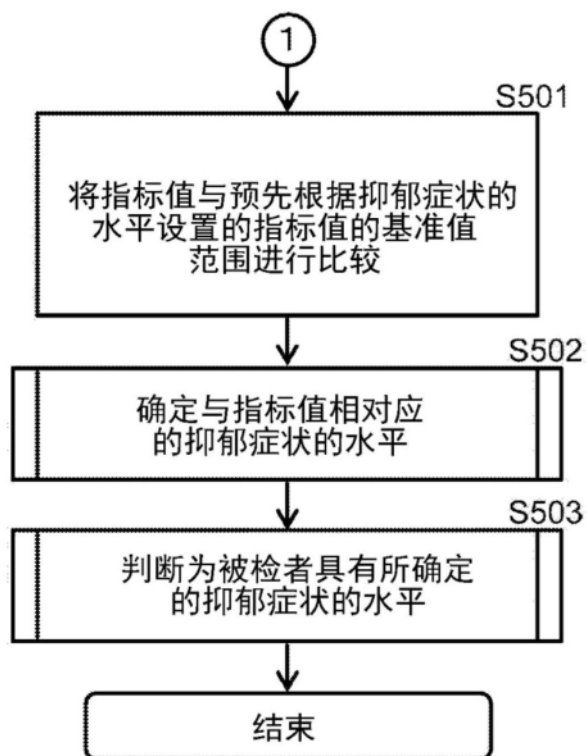


图16

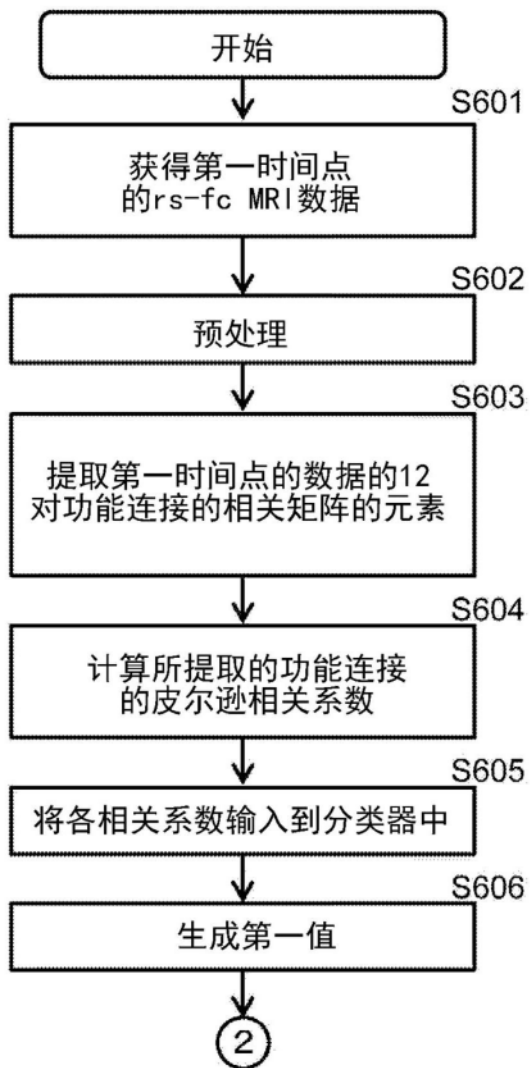


图17-1

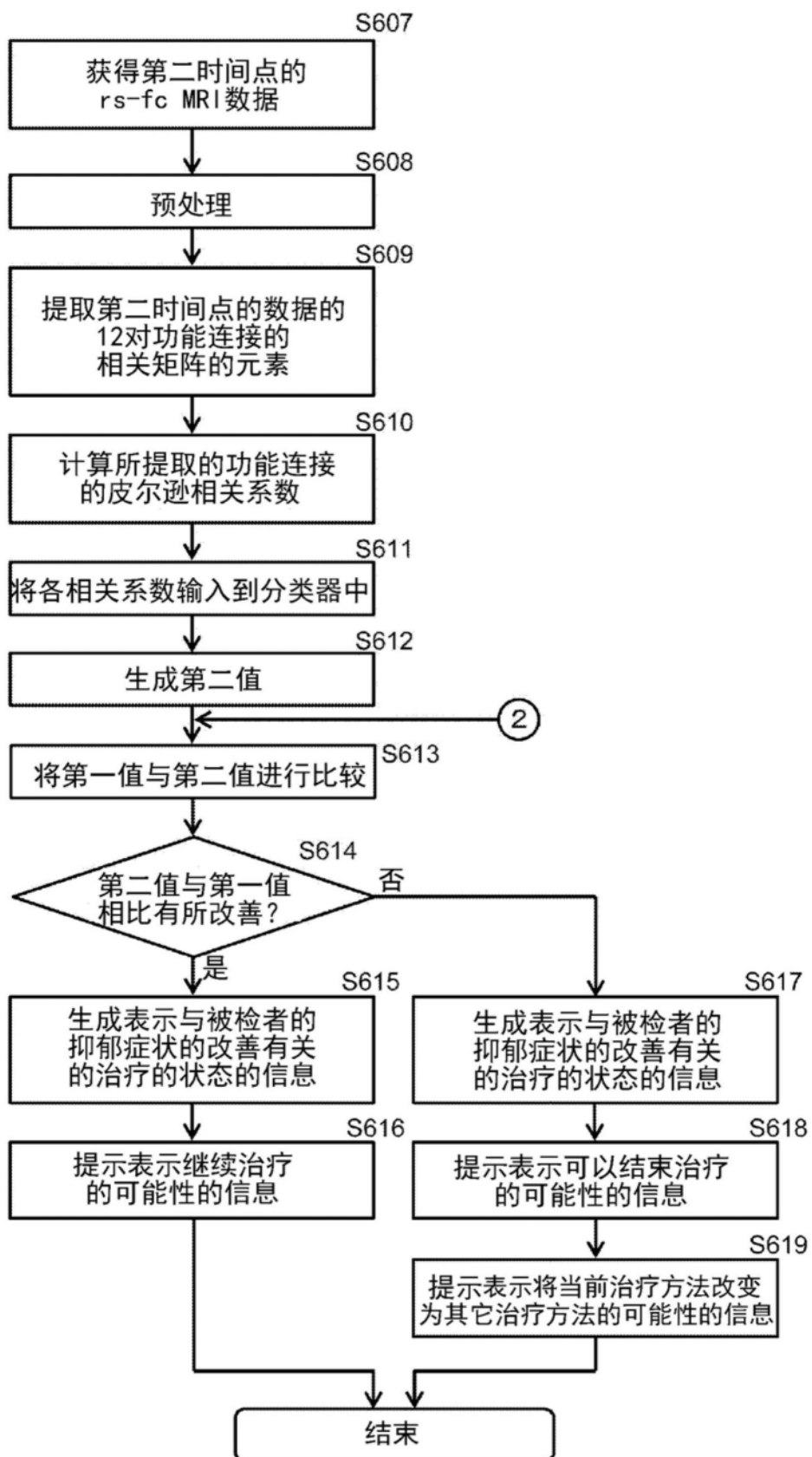


图17-2

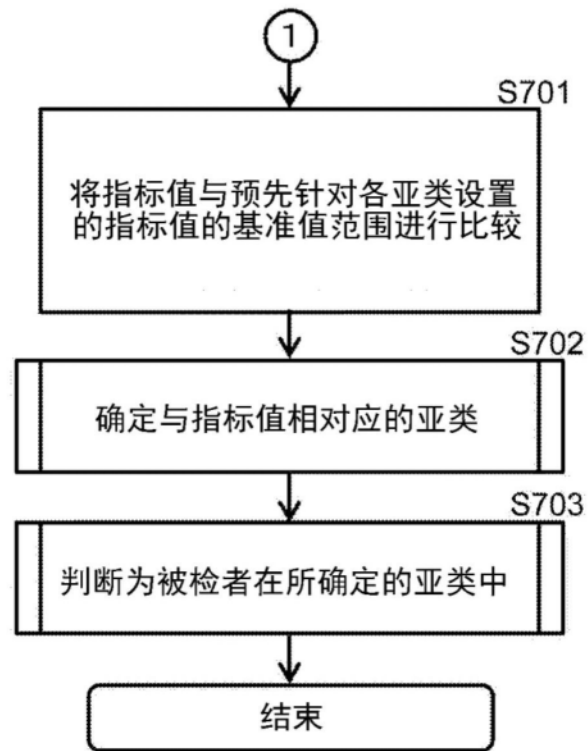


图18

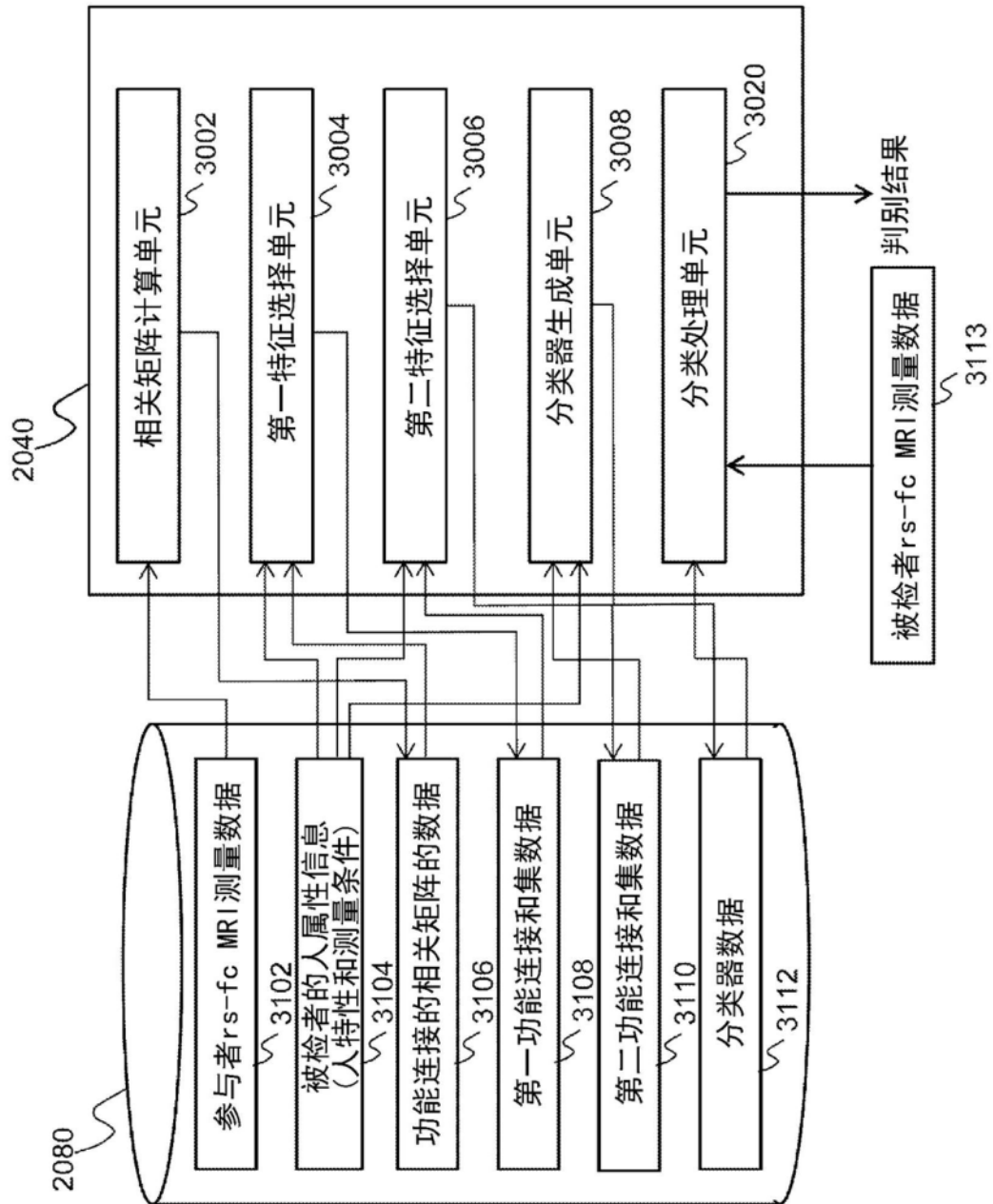


图19

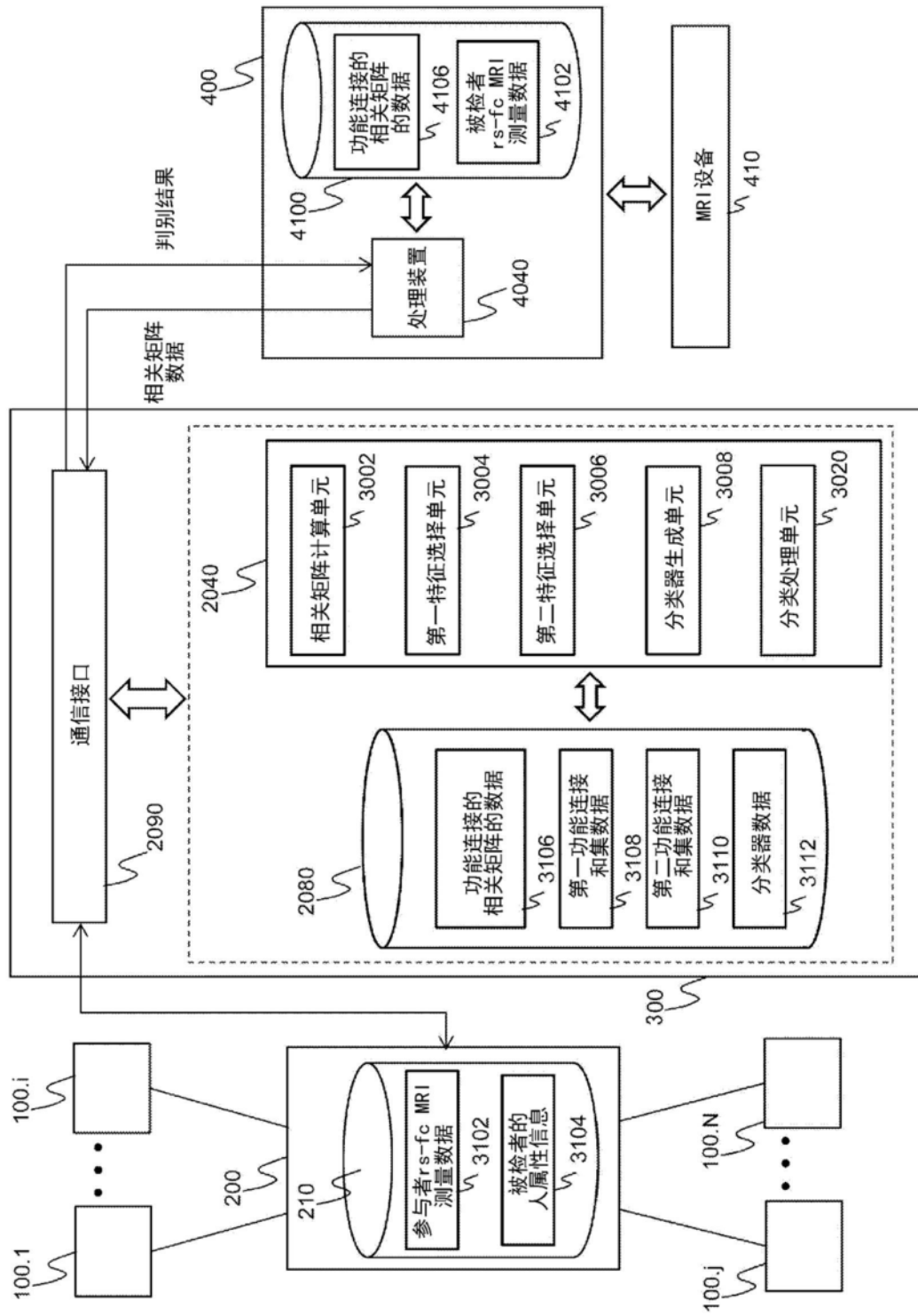


图20

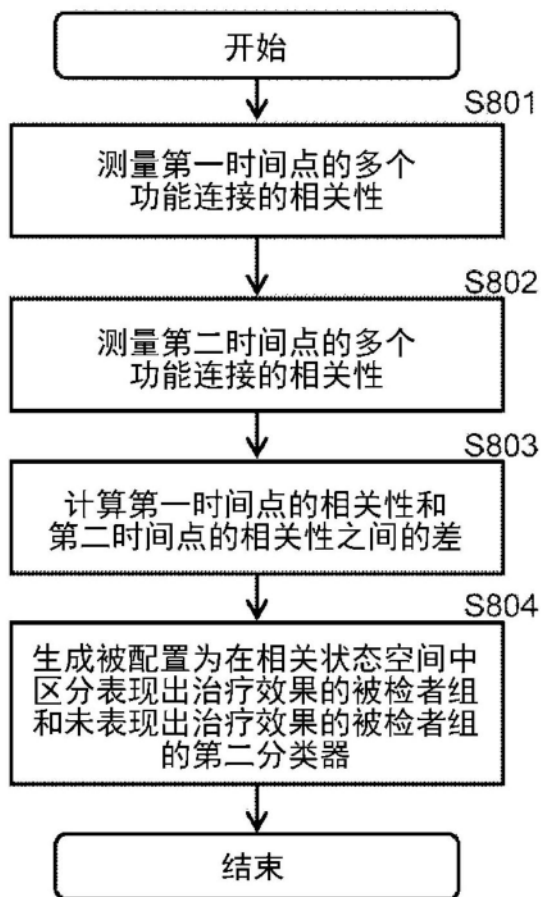


图21

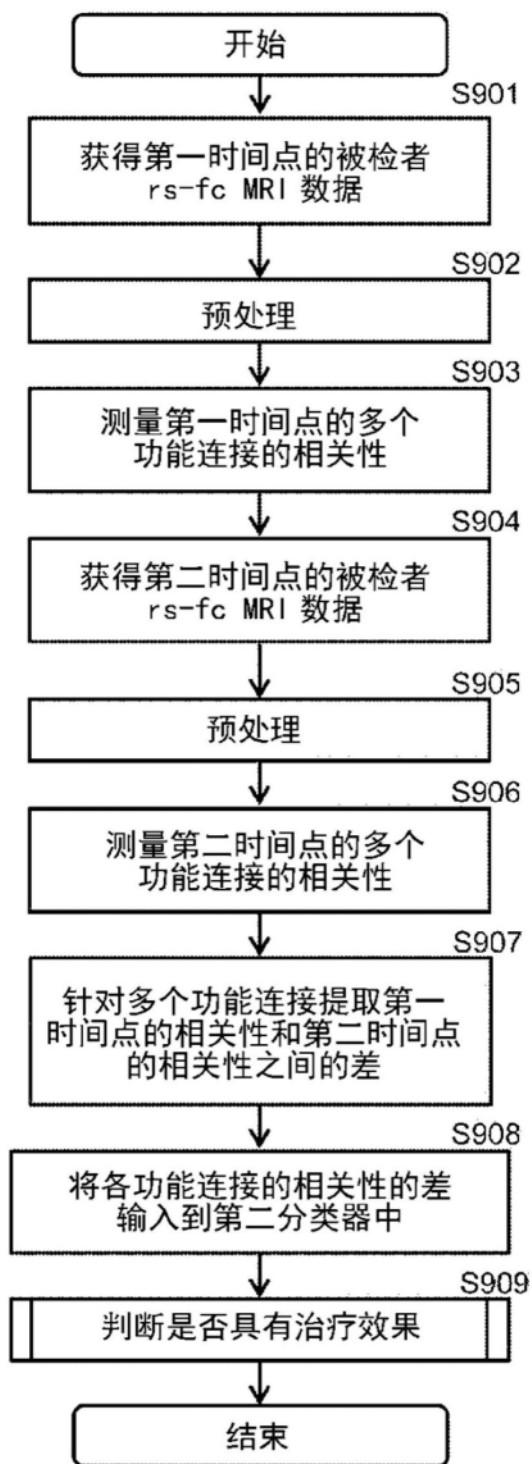


图22

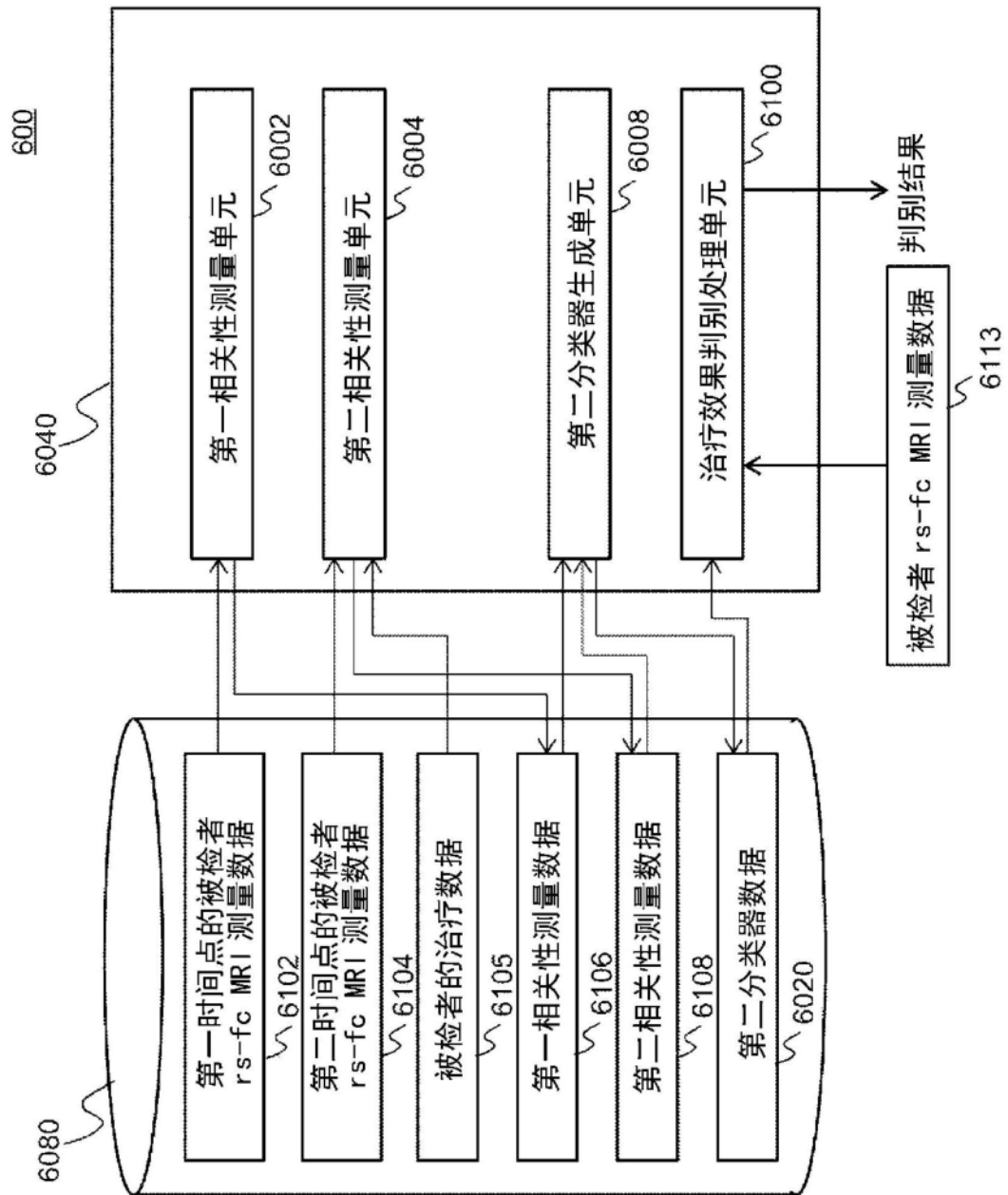


图23

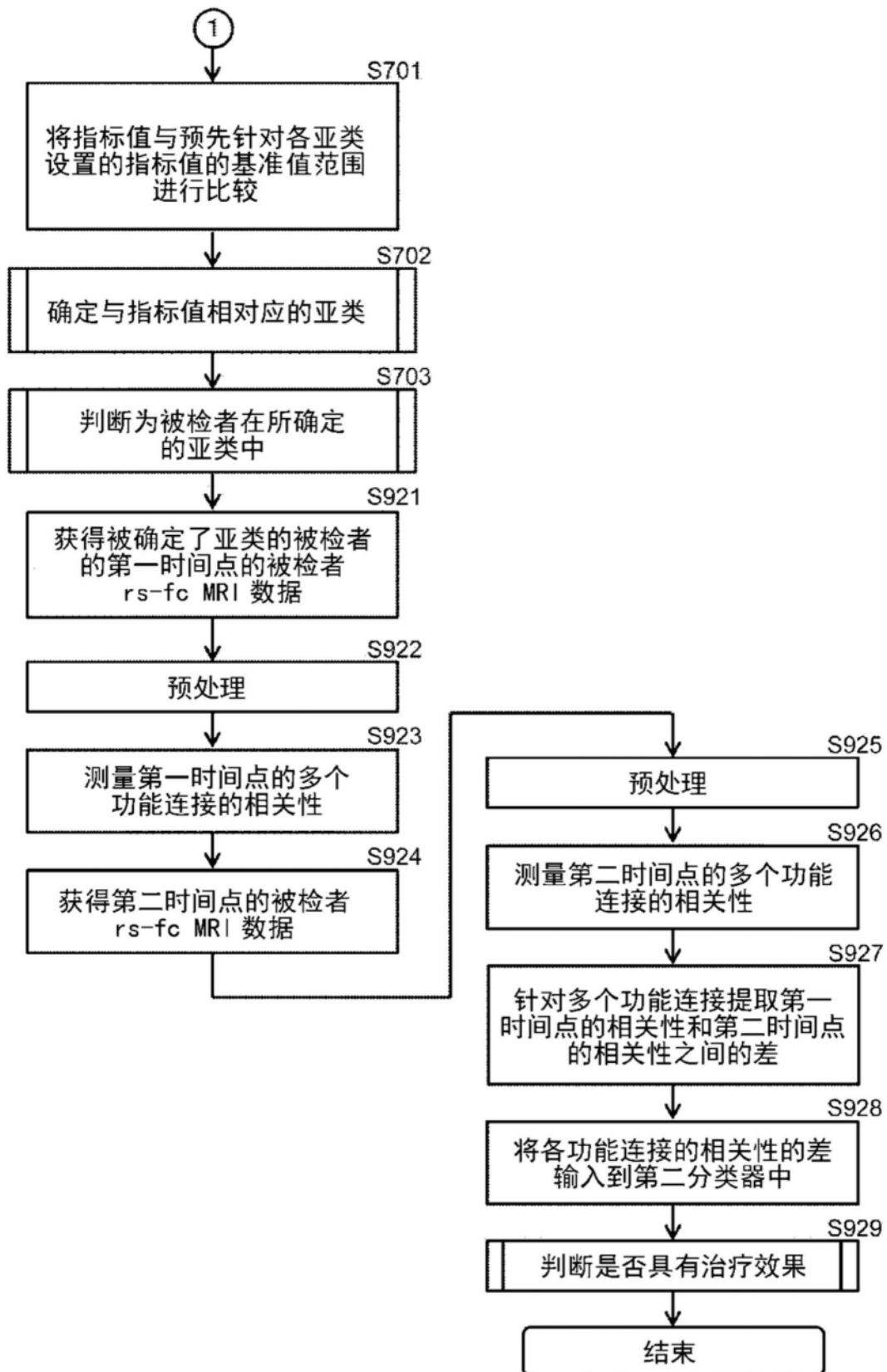


图24

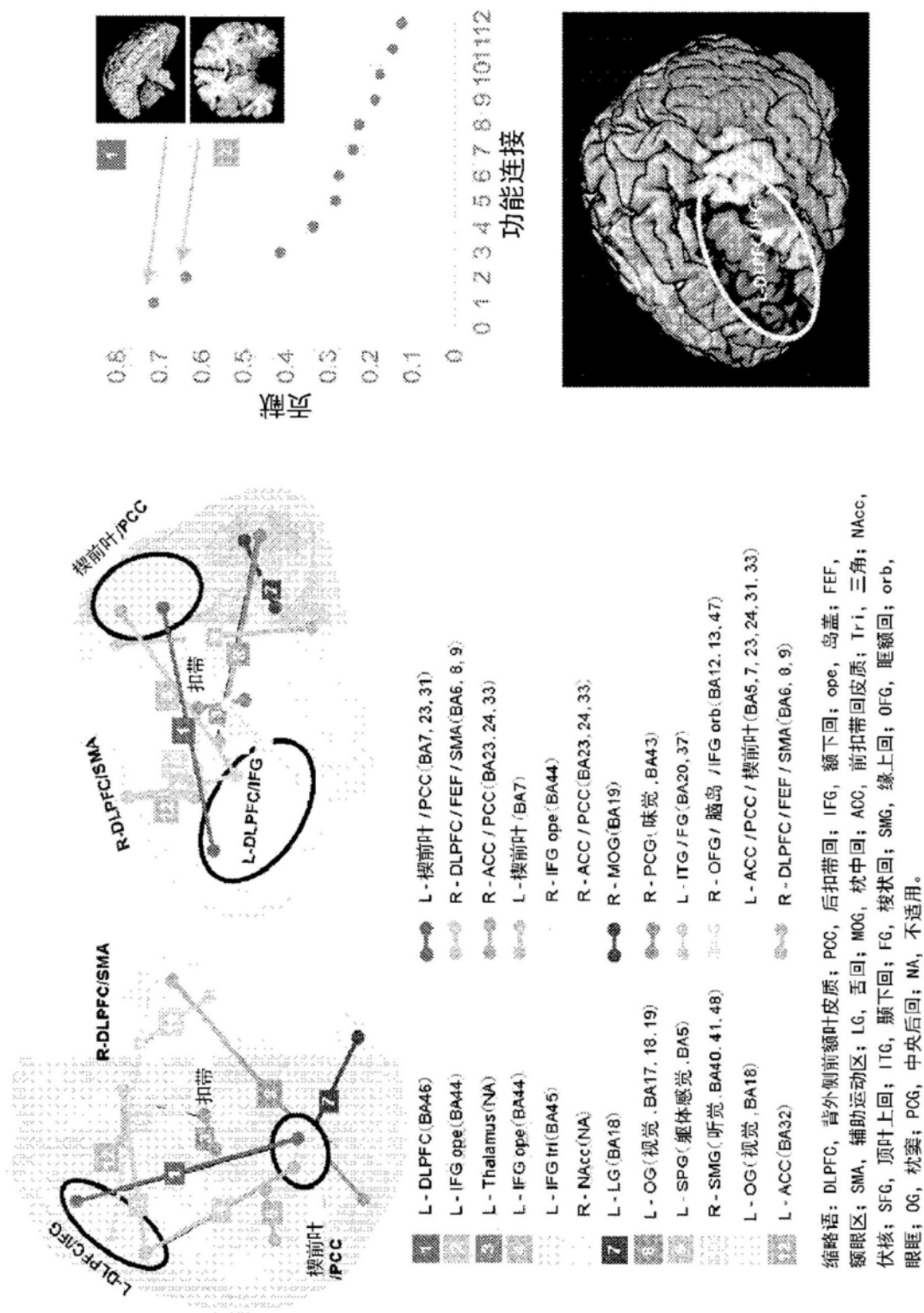


图25

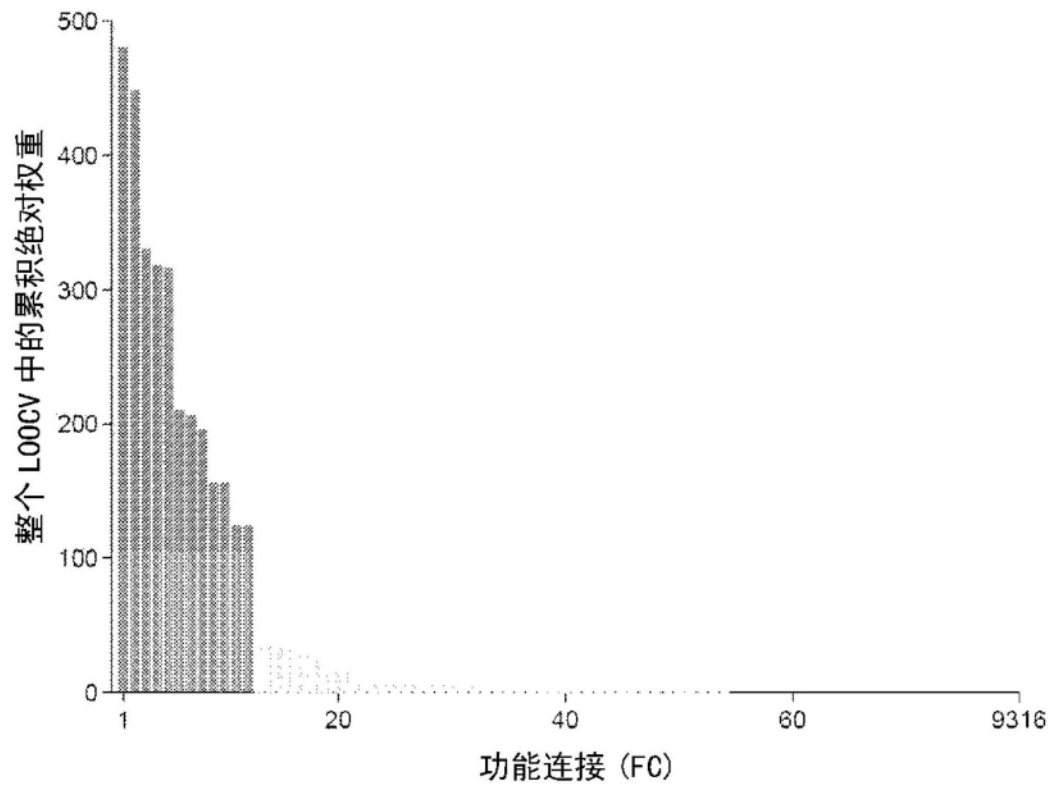


图26

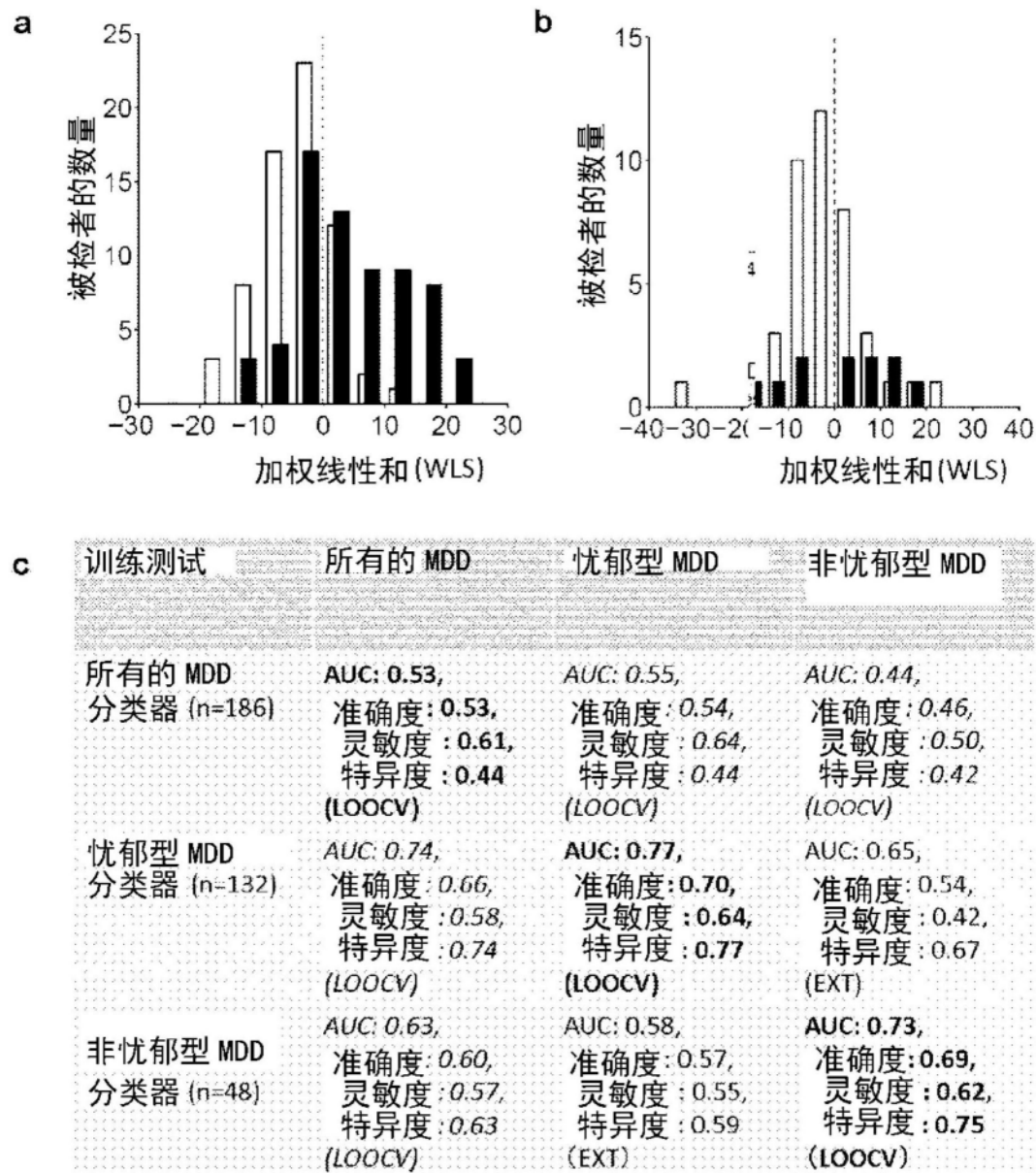


图27

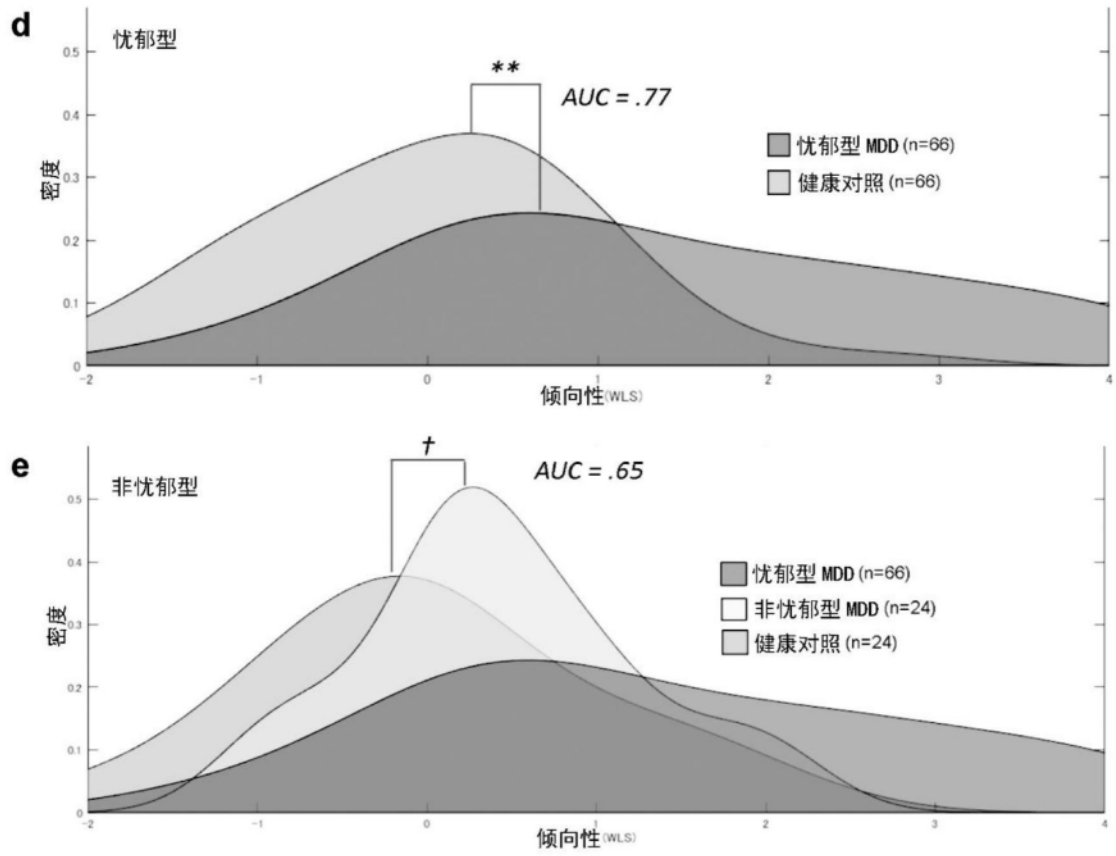


图28

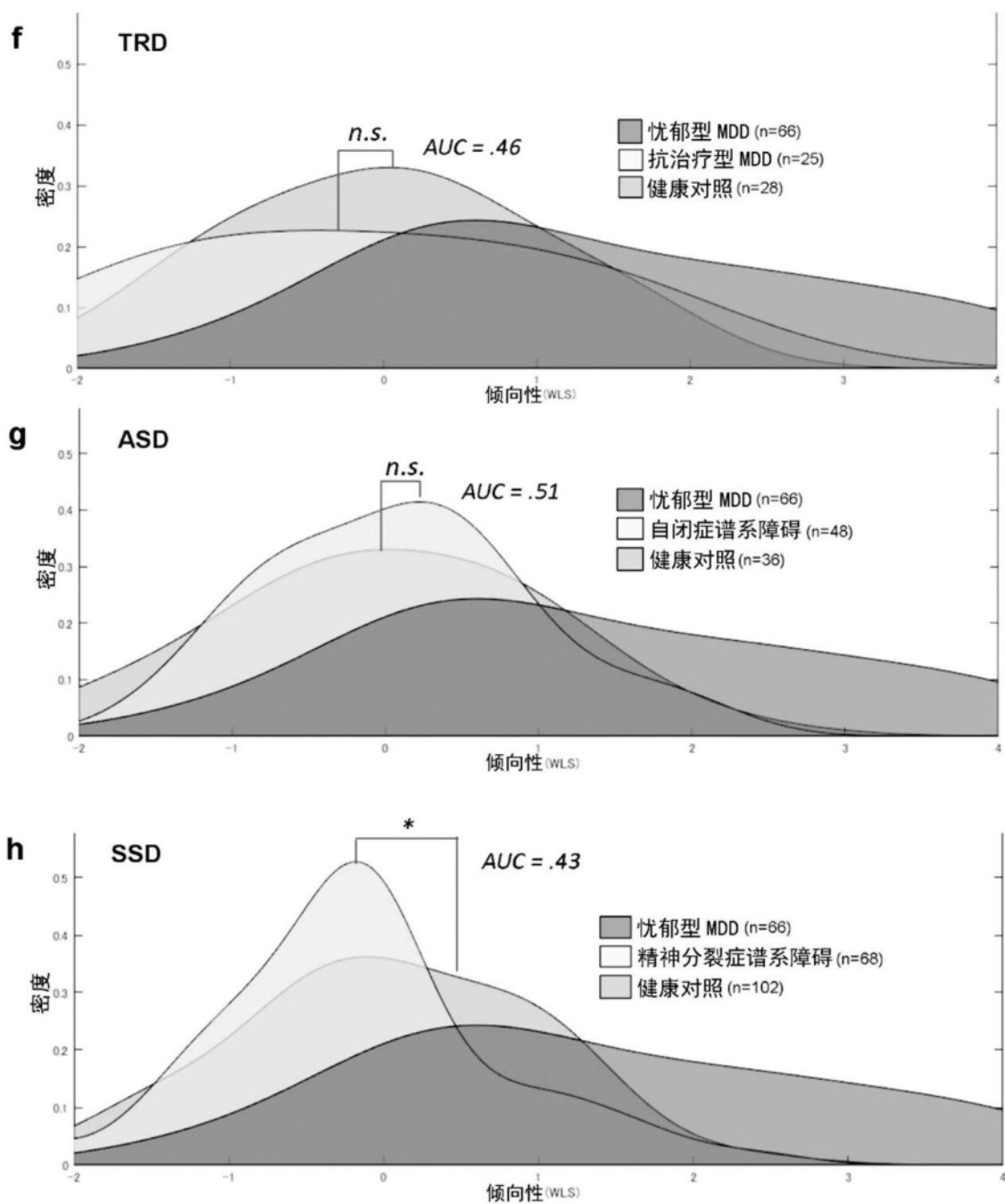


图29

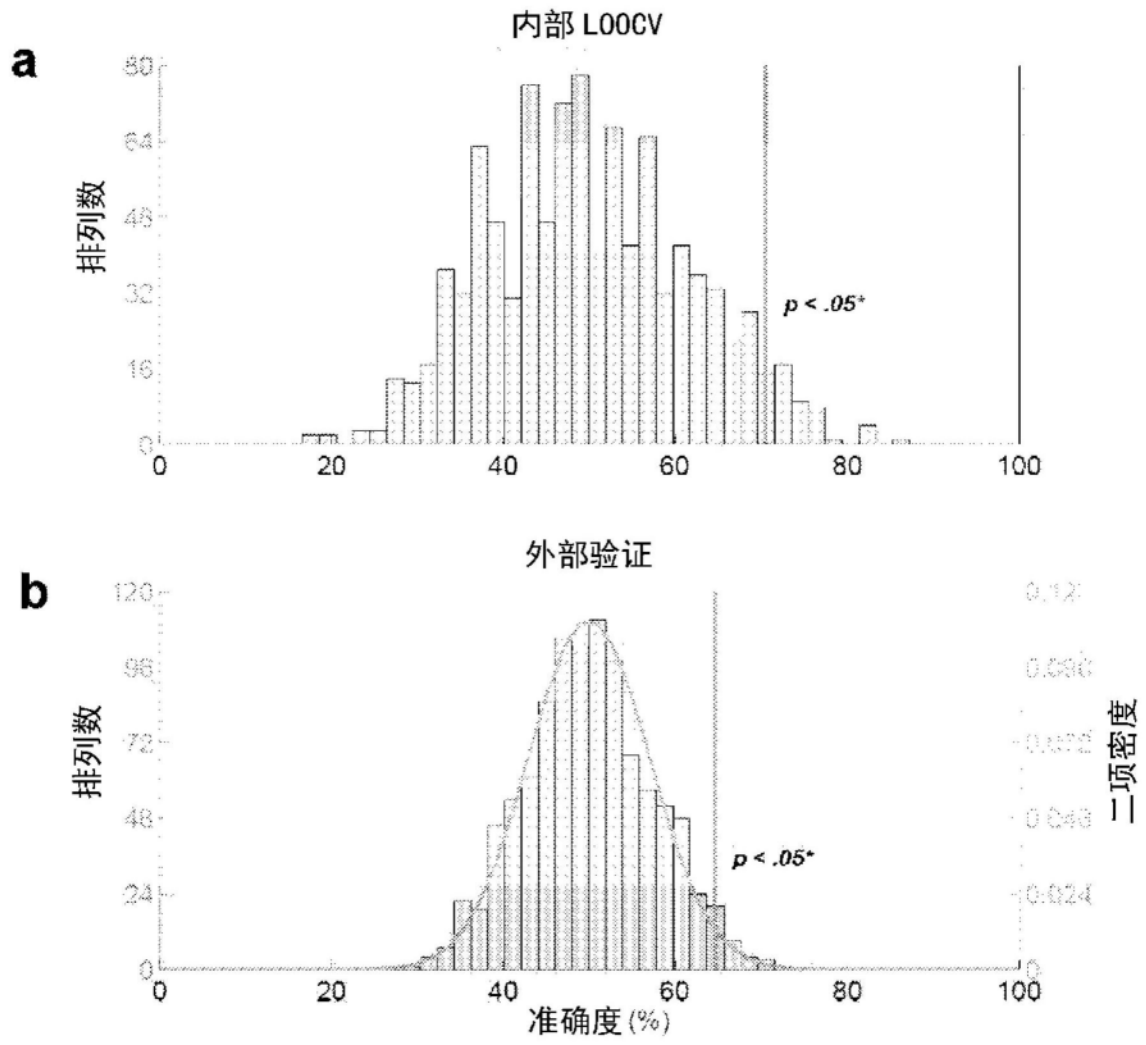


图30

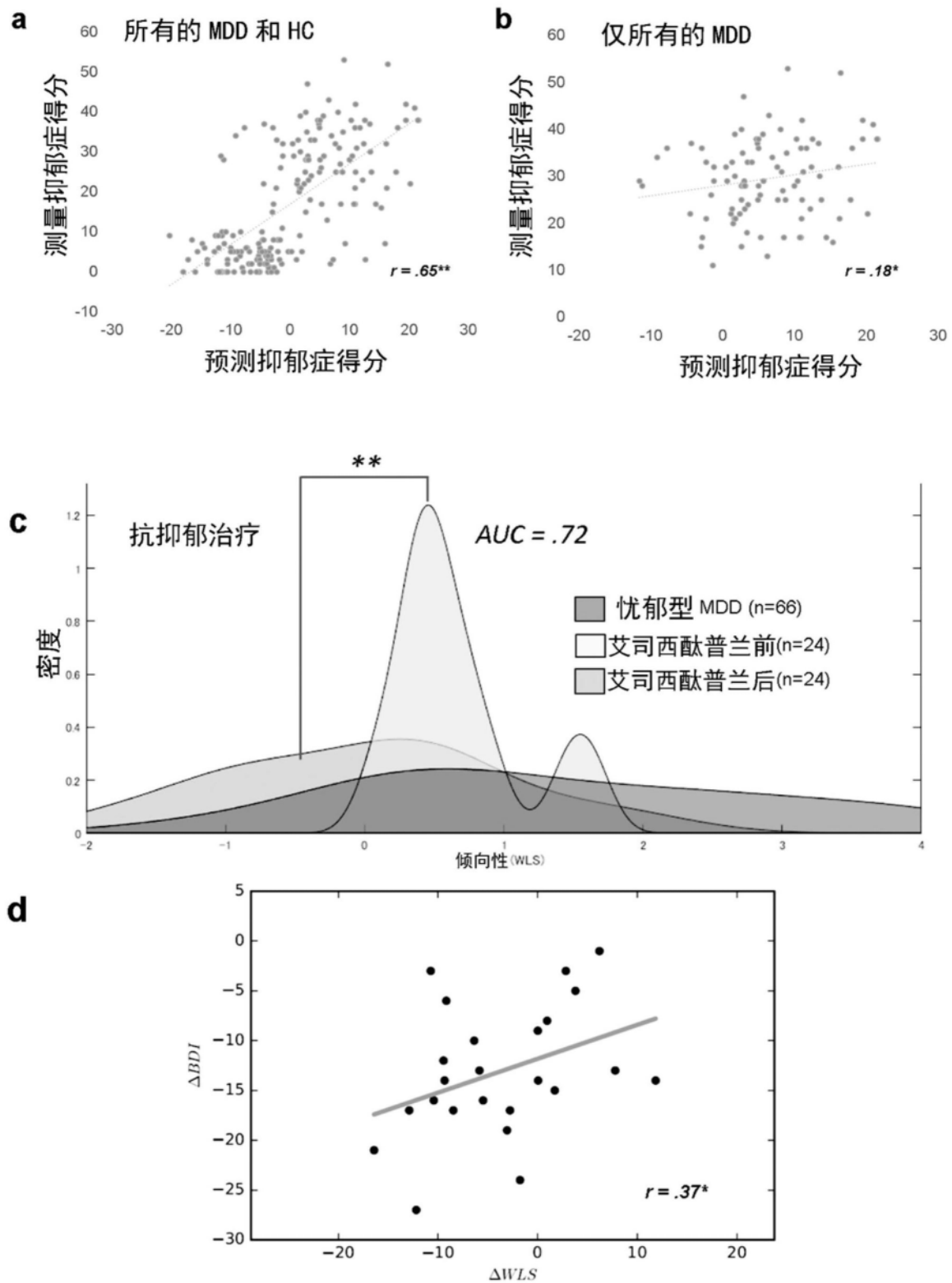


图31

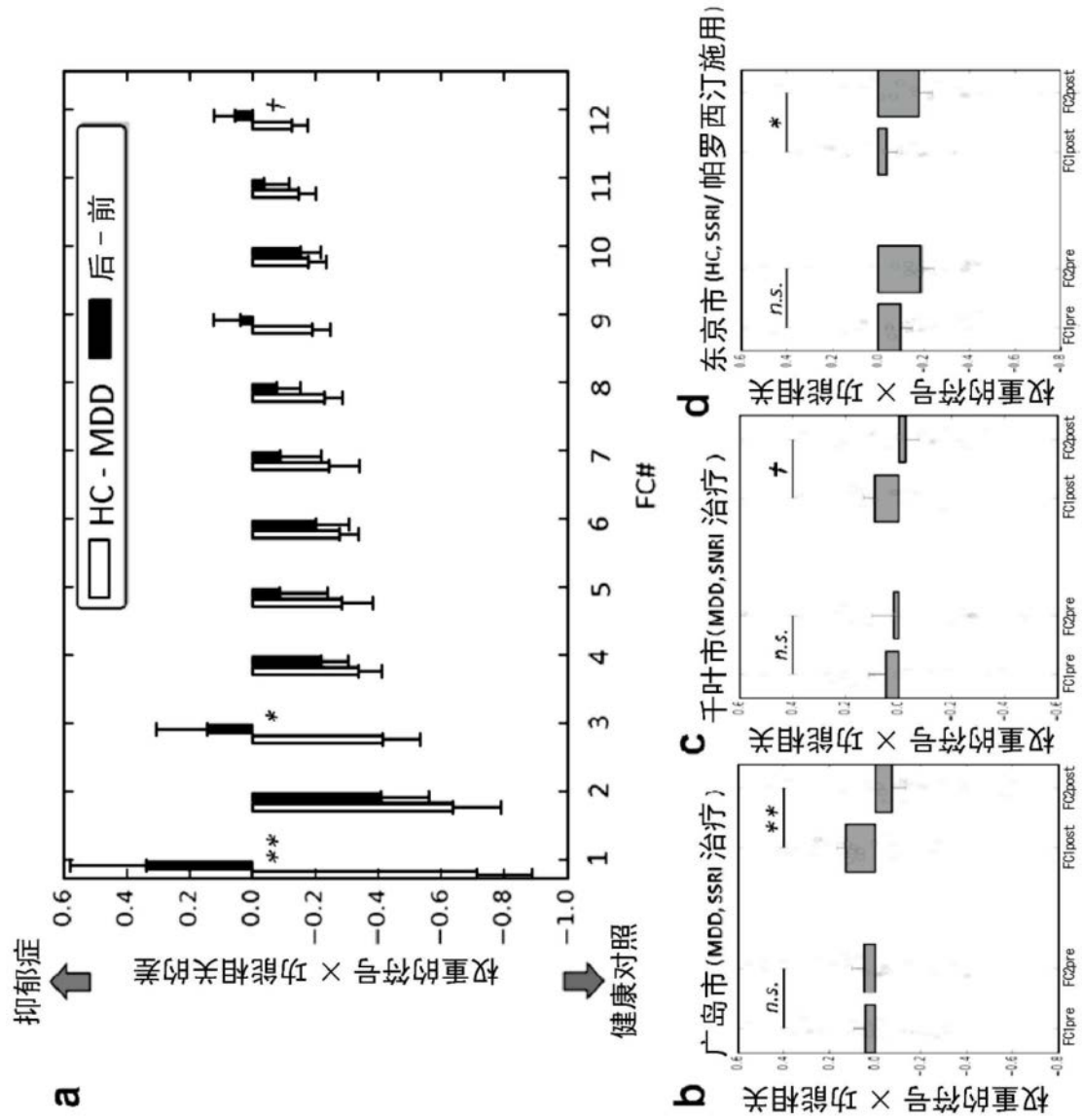


图32

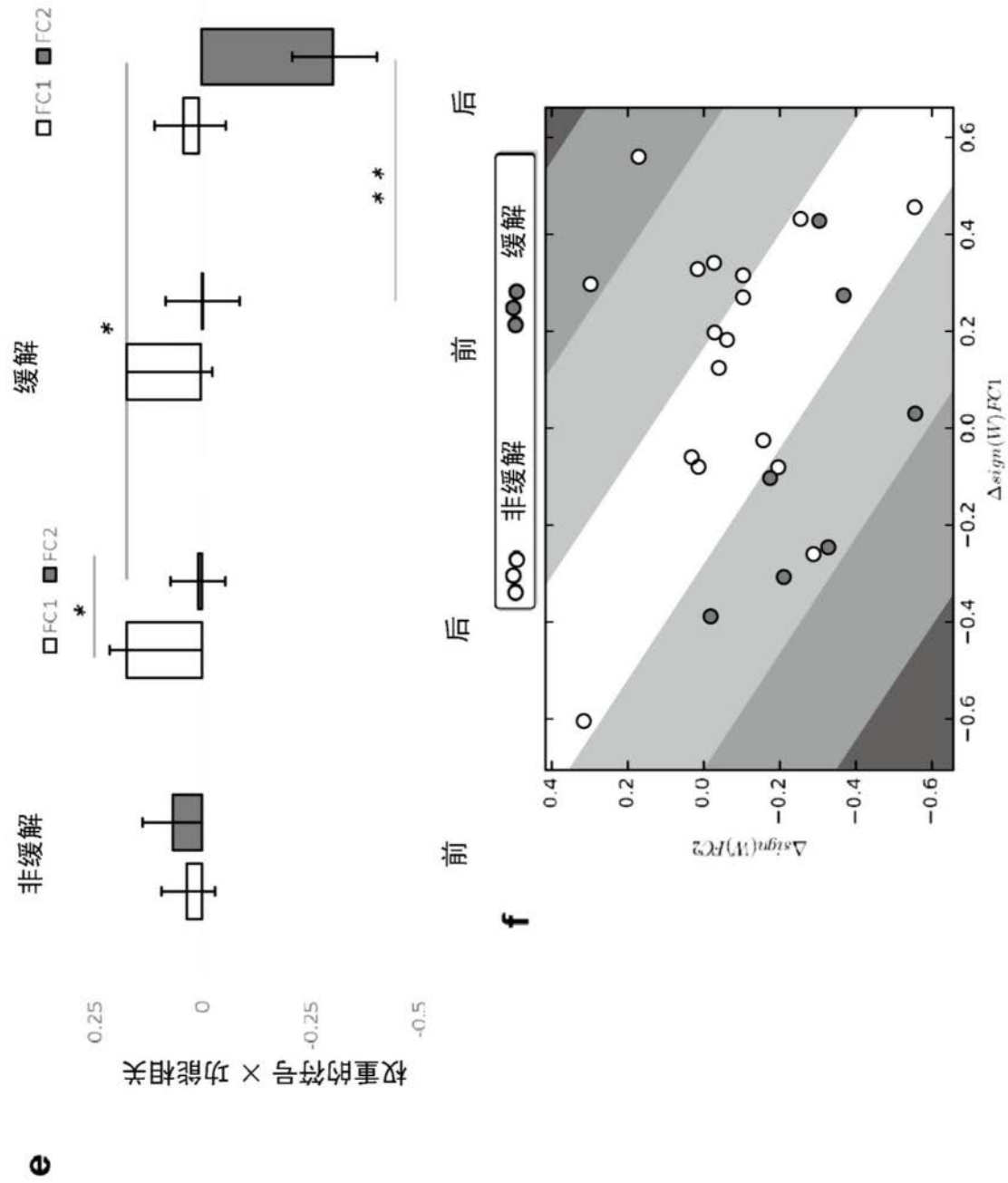


图33

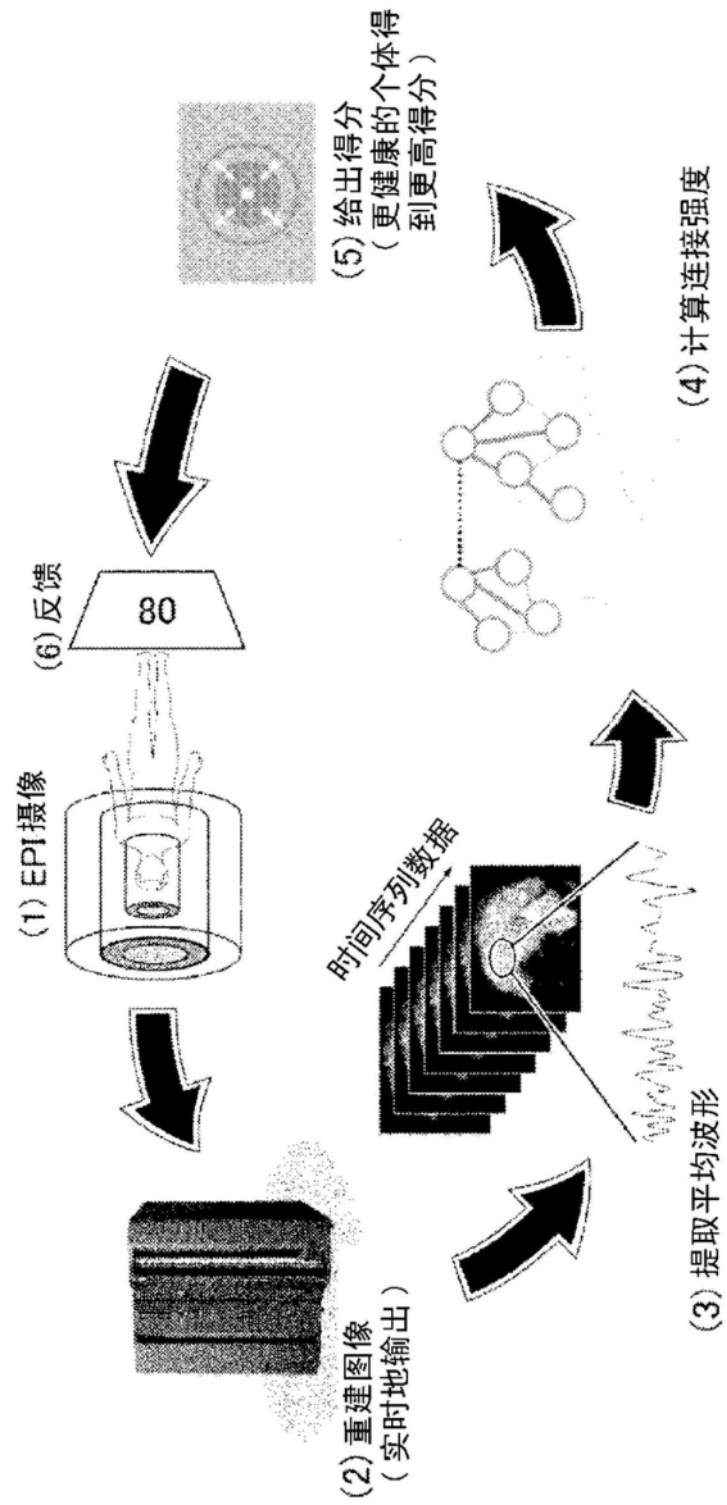


图34

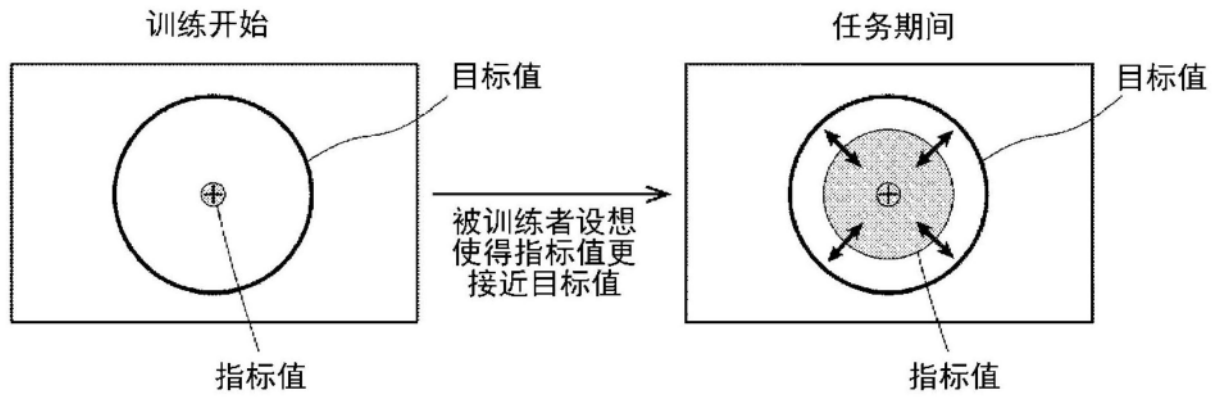


图35

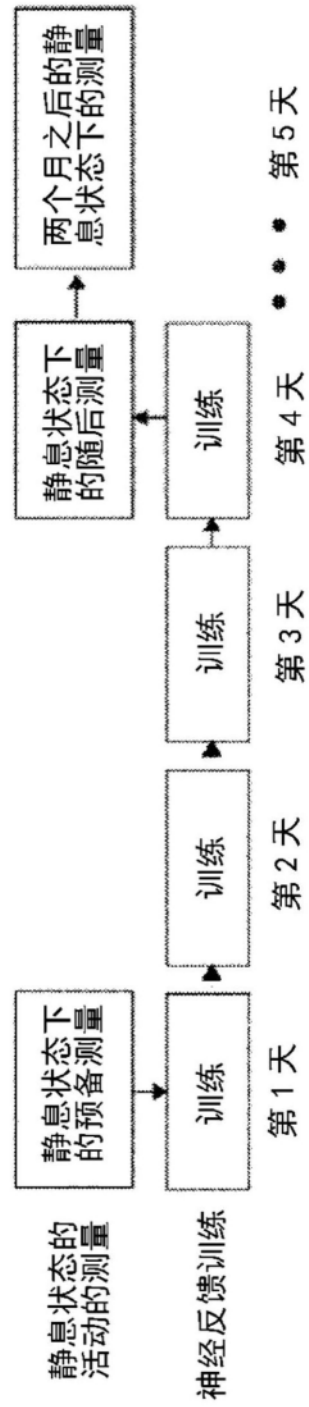


图36

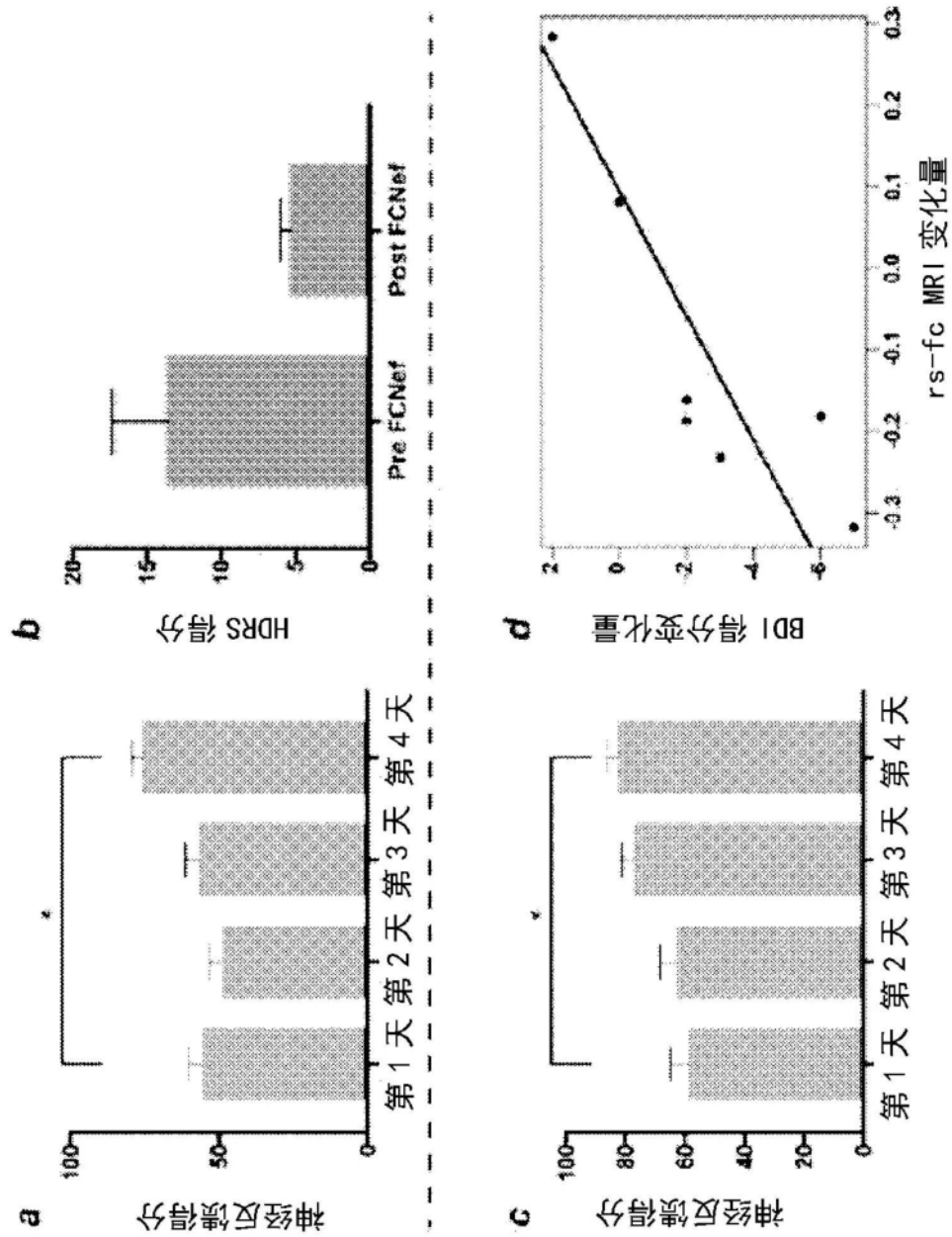


图37

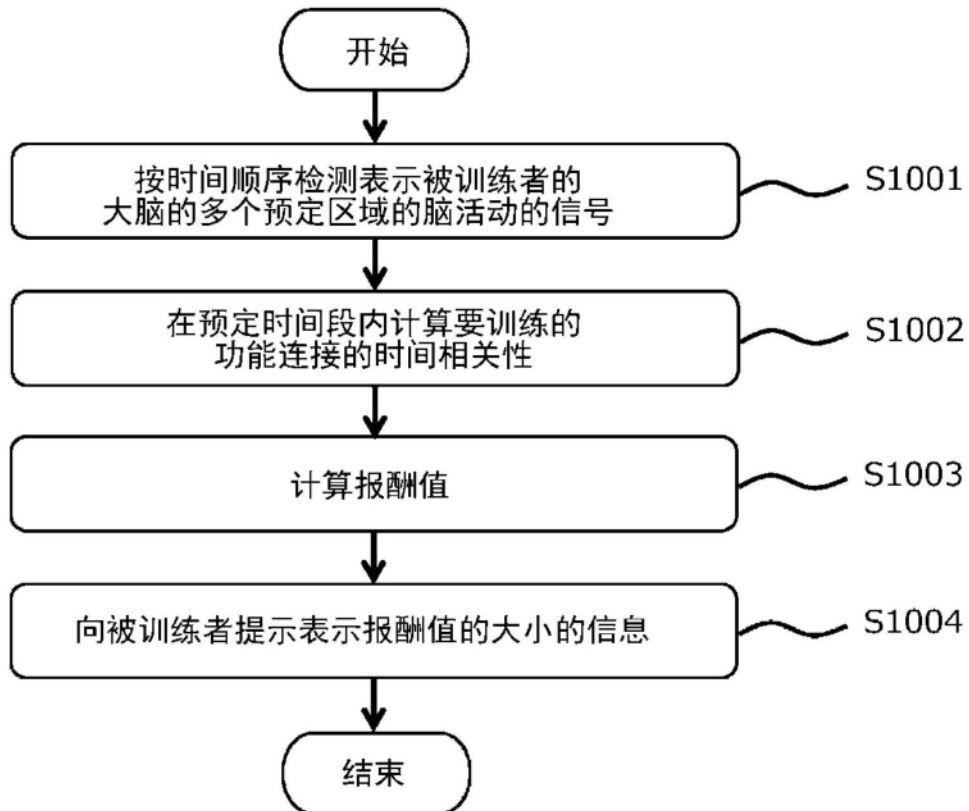


图38