

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-536282

(P2023-536282A)

(43)公表日 令和5年8月24日(2023.8.24)

(51)国際特許分類

A 6 1 M 21/02 (2006.01)

F I

A 6 1 M 21/02

C

A 6 1 M 21/02

B

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全127頁)

(21)出願番号	特願2023-506289(P2023-506289)	(71)出願人	519178951
(86)(22)出願日	令和3年7月27日(2021.7.27)		コグニート セラピューティクス, インク.
(85)翻訳文提出日	令和5年3月27日(2023.3.27)		アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチュー
(86)国際出願番号	PCT/US2021/071003		セッツ州 ケンブリッジ マサチューセツ
(87)国際公開番号	WO2022/027030		ツ・アベニュー 1 2 1 8 スイート 2
(87)国際公開日	令和4年2月3日(2022.2.3)		0 0
(31)優先権主張番号	63/057,121	(71)出願人	523031622
(32)優先日	令和2年7月27日(2020.7.27)		マルチャノ, ザカリー, ジョン, ハンプ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		レヒト
(31)優先権主張番号	63/143,481		アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチュー
(32)優先日	令和3年1月29日(2021.1.29)		セッツ州 ケンブリッジ マサチューセツ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ツ・アベニュー 1 2 1 8
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(71)出願人	523031633
	最終頁に続く		シメンサー, アイリン
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 感覚的ガンマ刺激治療は睡眠の質を改善し、アルツハイマー病患者における機能的能力を維持する

(57)【要約】

本開示のシステムおよび方法は、聴覚刺激および視覚刺激を介した神経刺激に関する。聴覚および視覚の脳刺激の組み合わせおよび／またはシーケンスは、睡眠不足に起因する認知的状態または認知機能に対して有害な結果を及ぼすことを軽減または防止しながら、脳の1つまたは複数の認知的状態または認知機能に有益な効果を与えるために、神経振動の周波数を調整、制御さなければ管理することができる。そうすることで、本システムおよび方法は、アルツハイマー病およびMCIを有する対象における睡眠断片化を減少させ、睡眠の質を改善し、認知低下の進行を遅らせることができる。

【選択図】 図 3 3

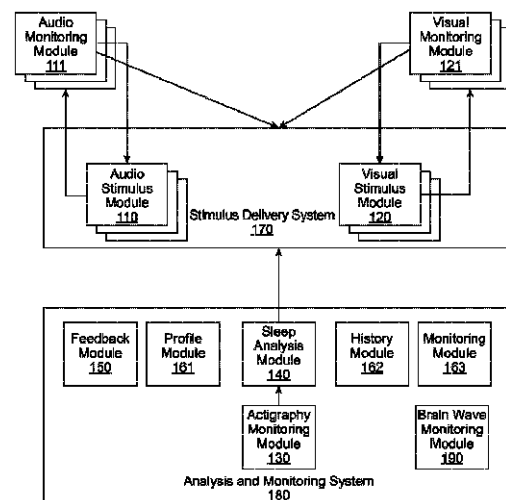


FIG. 33

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象が経験する睡眠の質を改善する方法であって、前記睡眠の質を改善する方法は、睡眠断片化を減少させるために有効な周波数で聴覚刺激および視覚刺激を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記周波数が 20 ヘルツ～60 ヘルツの間である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記周波数が約 40 ヘルツである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記睡眠を改善する方法が、睡眠中に経験される夜間の活動期間の持続時間を減少させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記睡眠を改善する方法が、睡眠中に経験される夜間の活動期間の数を減少させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記睡眠を改善する方法が、前記対象が経験する徐波睡眠の持続時間または急速眼球運動睡眠の持続時間を増加させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記対象がアルツハイマー病を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記対象が軽度認知障害を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記夜間の活動期間の持続時間を減少させることが、前記活動期間の持続時間を少なくとも半分に減少させることを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 10】

対象における夜間の乱れのない休止期間を延長する方法であって、前記夜間の乱れのない休止期間を延長する方法は、前記対象の少なくとも 1 つの脳の領域において同期されたガンマ振動を誘発するために有効な周波数で、前記対象に聴覚刺激および視覚刺激を含む非侵襲性感覚刺激を投与することを含む、方法。

【請求項 11】

前記対象の少なくとも 1 つの脳の領域におけるアミロイドベータ負荷を減少させることを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記対象が経験する夜間の活動期間の頻度を減少させることを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

前記対象が経験する徐波睡眠の持続時間を増加させることを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

前記対象が経験する急速眼球運動睡眠の持続時間を増加させることを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 15】

前記対象が経験する夜間の活動期間の持続時間を短縮させることを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 16】

定期的に繰り返される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 17】

前記対象がアルツハイマー病または軽度認知障害を有する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 18】

10

20

30

40

50

アルツハイマー病に関連する認知障害の進行を遅らせることをさらに含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

必要とする対象の睡眠障害を治療する方法であって、前記睡眠障害を治療する方法が、脳波コヒーレンスを改善するために有効な周波数で聴覚刺激および視覚刺激を投与することを含む、方法。

【請求項 20】

前記脳波コヒーレンスを改善するために有効な周波数が 5 ヘルツ～100 ヘルツの間である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記脳波コヒーレンスを改善するために有効な周波数が約 40 ヘルツである、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

前記対象がアルツハイマー病を発症するリスクがある、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】

前記睡眠障害が不眠症を含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 24】

前記対象が、徐波睡眠の減少、急速眼球運動睡眠の減少、またはそれらの組み合わせを経験する、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 25】

前記睡眠障害が認知機能を悪化させる、請求項 19 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本願は、2020年7月27日に提出された米国仮特許出願第63/057,121号および2021年1月29日に提出された米国仮特許出願第63/143,481号の利益を主張し、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

参照による組み込み

本願で引用された各特許、刊行物、および非特許文献は、それぞれが個別に参照により組み込まれているかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

神経振動は、ヒトまたは動物において起こり、中枢神経系における律動的または反復的な神経活動を含む。神経組織は、個々のニューロン内部の機構またはニューロン間の相互作用によって振動の活性を生じさせることができる。振動は、膜電位の振動または活動電位の律動パターンのいずれかとして現れることができ、これはシナプス後ニューロンの振動活性化をもたらす。一群のニューロンの同期した活性は、脳波記録法（「EEG」）によって観察することができる巨視的振動を生じさせることができる。神経振動は、これらの周波数、振幅および位相によって特徴付けることができる。神経振動は、脳波を形成する電気インパルスを生じることができる。これらのシグナル特性は、時間周波数分析を使用した神経の記録から見ることができる。

【0004】

アルツハイマー病（AD）は、前臨床および前駆期が長く、認知機能の障害、行動異常、および日常生活の活動での能力の減退に至る進行性の神経変性疾患である。Aβオリゴマーおよび高リン酸化タウ（h-tau）などのAD関連病理学的タンパク質の顕著な特徴が脳内の正常なニューロン機能を破壊することは十分に確立されているが、最近の仮説は、異常なニューロンの活性が疾患の病因に直接寄与することを示唆している。実際、光遺伝学的または感覚的刺激によるニューロンネットワークの同期ガンマ振動の誘導は、A

10

20

30

40

50

D 関連ヒト病理遺伝子を保有するトランスジェニックマウスにおける A 3 および h - タウなどの A D 関連病理学的マーカーを効果的に逆転させる。

【 0 0 0 5 】

睡眠障害は、認知面で正常な高齢者と比較して、軽度認知障害 (M C I) および A D 患者において、より頻繁に生じ、より重度になる。 M C I および A D 患者の睡眠障害は十分に認識されており、睡眠異常の何らかの形態の有病率は 3 5 ~ 6 0 % である。 A D 患者の睡眠に関する主な愁訴の 1 つは、過度の夜間覚醒である。相応に、睡眠ポリグラフ (P S G) 研究は、進行した A D 患者だけでなく、初期の M C I または前駆期の患者においても、徐波睡眠 (S W S) の減少および急速眼球運動 (R E M) 睡眠の減少を伴う異常な睡眠構造を報告している。さらに、 P S G 研究は、秒 (K 複合体、紡錘体形態) から分 / 時間 (睡眠周期) のスケールでの構造的変化を示し、そのため伝統的に確認されてきた睡眠段階を区別することさえ難題になることがある。

10

【 0 0 0 6 】

臨床データの蓄積は、 A D における睡眠障害と疾患の進行との間の強い双方向の関連を実証し、 A D の進行に寄与する悪性の循環を示している。睡眠障害は、 A D 関連脳脊髄液バイオマーカー (A 3 およびタウの両方) および神経炎症 / 星状膠細胞活性化のマーカーによって示される、認知面で正常な高齢の対象におけるより甚大な A D 病理に関連することが見出されている。 1 8 F - フロルベタベン P E T イメージングを使用して、健常な対象における睡眠不足が脳 A 3 負荷量の顕著な増加をもたらしたことも示されてきた。さらに、睡眠剥奪はまた、早期の A D におけるタウの病理学とも関連していた。しかし、 A 3 などの A D 関連の病理機構が睡眠および海馬依存性の記憶の固定を乱すことも十分に実証されている。これらの所見と一致して、最近の実験的および疫学的所見は、睡眠障害が A D を発症するリスクを表し、睡眠障害と A D 患者の認知機能および日常生活の活動の低下との間に密接な相関が存在することを実証している。

20

【 0 0 0 7 】

さらに、睡眠の乱れは広範な行動上の作用を及ぼし得るので、睡眠の改善を標的とすることは、 A D の対象に対する治療戦略の重要な側面である。さらに、 A D 患者ならびにより広範な集団では、睡眠の質および / または脳波コヒーレンスの改善は、毒性代謝産物およびミスフォールドタンパク質を除去する脳の過程を強化することから、パフォーマンス、気分、および健康状態の改善または維持に至る直接的な有益な効果を及ぼし得る。実際、睡眠障害は、患者の早期施設収容の主要な危険因子であると考えられている。人間の生理学的な睡眠のよく認識されている構造を所与のものとすると、厳密に後続する順序の異なるタイプの睡眠期間からなり、睡眠断片化は、睡眠構造を破壊し、結局睡眠の質を低下させる。睡眠断片化などの睡眠異常は、神経系の機能不全だけでなく、身体代謝または免疫防御システムを損なうことも含めて、ヒトの生理に複数の影響を及ぼす。さらに、睡眠異常の認知低下への影響は、疾患によって認知能力が既に低下している A D 患者において特に懸念される。さらに、睡眠断片化は、患者の情動機能を悪化させ、鬱病または動揺を悪化させる可能性がある。

30

【発明の概要】

【 0 0 0 8 】

一態様では、本明細書では、対象が経験する睡眠の質を改善する方法が提供され、睡眠の質を改善する方法は、睡眠断片化を減少させるために有効な周波数で聴覚刺激および視覚刺激を対象に投与することを含む。いくつかの態様では、周波数は 2 0 ~ 6 0 ヘルツの間である。いくつかの態様では、周波数は約 4 0 ヘルツである。一態様では、睡眠を改善する方法は、睡眠中に経験される夜間の活動期間の持続時間を減少させることを含む。いくつかの態様では、夜間の活動期間の持続時間を減少させることは、活動期間の持続時間を少なくとも半分に減少させることを含む。さらなる態様では、睡眠を改善する方法は、睡眠中に経験する夜間の活動期間の数を減少させることを含む。他の態様では、睡眠を改善する方法は、対象が経験する徐波睡眠の持続時間または急速眼球運動睡眠の持続時間を増加させることを含む。いくつかの態様では、対象はアルツハイマー病を有する。いくつ

40

50

かの態様において、対象は軽度認知障害を有する。

【0009】

別の態様では、本明細書では、対象における夜間の乱れのない休止期間を延長する方法であって、夜間の乱れのない休止期間を延長する方法は、対象の少なくとも1つの脳の領域において同期されたガンマ振動を誘発するために有効な周波数で、対象に聴覚刺激および視覚刺激を含む非侵襲性感覚刺激を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの態様では、方法は、対象の少なくとも1つの脳の領域におけるアミロイドベータ負荷を減少させることを含む。他の態様では、方法は、対象が経験する夜間の活動期間の頻度を低減することを含む。一態様では、方法は、対象が経験する徐波睡眠の持続時間を増加させることを含む。他の態様では、方法は、対象が経験する急速眼球運動睡眠の持続時間を増加させることを含む。一態様では、方法は、対象が経験する夜間の活動期間の持続時間を減少させることを含む。いくつかの態様では、方法は定期的に繰り返される。別の態様では、対象は、アルツハイマー病または軽度認知障害を有する。いくつかの態様では、方法は、アルツハイマー病に関連する認知障害の進行を遅らせることをさらに含む。

10

【0010】

さらなる態様では、本開示は、必要とする対象の睡眠障害を治療する方法であって、対象の睡眠障害を治療する方法が、脳波コヒーレンスを改善するために有効な周波数で聴覚刺激および視覚刺激を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの態様では、脳波コヒーレンスを改善するために有効な周波数は、5～100ヘルツの間である。いくつかの態様では、脳波コヒーレンスを改善するために有効な周波数は約40Hzである。さらなる態様では、対象はアルツハイマー病を発症するリスクがある。いくつかの態様では、睡眠障害は不眠症を含む。一態様では、対象は、徐波睡眠の減少、急速眼球運動睡眠の減少、またはそれらの組み合わせを経験する。別の態様では、睡眠障害は認知機能を悪化させる。

20

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】実施形態による、視覚刺激を介して神経刺激を実行するシステムを示すブロック図を示す。

【0012】

【図2A】いくつかの実施形態による、神経刺激を引き起こす視覚刺激信号を示す。

30

【図2B】いくつかの実施形態による、神経刺激を引き起こす視覚刺激信号を示す。

【図2C】いくつかの実施形態による、神経刺激を引き起こす視覚刺激信号を示す。

【図2D】いくつかの実施形態による、神経刺激を引き起こす視覚刺激信号を示す。

【図2E】いくつかの実施形態による、神経刺激を引き起こす視覚刺激信号を示す。

【図2F】いくつかの実施形態による、神経刺激を引き起こす視覚刺激信号を示す。

【0013】

【図3A】いくつかの実施形態による、視覚信号が視覚的な脳同調のために送られ得る視野を示す。

【図3B】いくつかの実施形態による、視覚信号が視覚的な脳同調のために送られ得る視野を示す。

40

【図3C】いくつかの実施形態による、視覚信号が視覚的な脳同調のために送られ得る視野を示す。

【0014】

【図4A】いくつかの実施形態による、神経刺激のための視覚信号を送るように構成されたデバイスを示す。

【図4B】いくつかの実施形態による、神経刺激のための視覚信号を送るように構成されたデバイスを示す。

【図4C】いくつかの実施形態による、神経刺激のための視覚信号を送るように構成されたデバイスを示す。

【0015】

50

【図 5 A】いくつかの実施形態による、神経刺激のための視覚信号を送るように構成されたデバイスを示す。

【図 5 B】いくつかの実施形態による、神経刺激のための視覚信号を送るように構成されたデバイスを示す。

【図 5 C】いくつかの実施形態による、神経刺激のための視覚信号を送るように構成されたデバイスを示す。

【図 5 D】いくつかの実施形態による、神経刺激のための視覚信号を送るように構成されたデバイスを示す。

【0016】

【図 6 A】いくつかの実施形態による、神経刺激を促進するためにフィードバックを受信するように構成されたデバイスを示す。 10

【図 6 B】いくつかの実施形態による、神経刺激を促進するためにフィードバックを受信するように構成されたデバイスを示す。

【0017】

【図 7 A】本明細書に記載のシステムおよび方法に関連して有用なコンピューティングデバイスの実施形態を示すブロック図である。

【図 7 B】本明細書に記載のシステムおよび方法に関連して有用なコンピューティングデバイスの実施形態を示すブロック図である。

【0018】

【図 8】実施形態による、視覚刺激を使用して神経刺激を実行する方法の流れ図である。 20

【0019】

【図 9】実施形態による、聴覚刺激による神経刺激のためのシステムを示すブロック図である。

【0020】

【図 10 A】いくつかの実施形態による、聴覚刺激を介して神経振動を誘発するために使用されるオーディオ信号およびオーディオ信号に対する変調の種類を示す。

【図 10 B】いくつかの実施形態による、聴覚刺激を介して神経振動を誘発するために使用されるオーディオ信号およびオーディオ信号に対する変調の種類を示す。

【図 10 C】いくつかの実施形態による、聴覚刺激を介して神経振動を誘発するために使用されるオーディオ信号およびオーディオ信号に対する変調の種類を示す。 30

【図 10 D】いくつかの実施形態による、聴覚刺激を介して神経振動を誘発するために使用されるオーディオ信号およびオーディオ信号に対する変調の種類を示す。

【図 10 E】いくつかの実施形態による、聴覚刺激を介して神経振動を誘発するために使用されるオーディオ信号およびオーディオ信号に対する変調の種類を示す。

【図 10 F】いくつかの実施形態による、聴覚刺激を介して神経振動を誘発するために使用されるオーディオ信号およびオーディオ信号に対する変調の種類を示す。

【図 10 G】いくつかの実施形態による、聴覚刺激を介して神経振動を誘発するために使用されるオーディオ信号およびオーディオ信号に対する変調の種類を示す。

【図 10 H】いくつかの実施形態による、聴覚刺激を介して神経振動を誘発するために使用されるオーディオ信号およびオーディオ信号に対する変調の種類を示す。 40

【図 10 I】いくつかの実施形態による、聴覚刺激を介して神経振動を誘発するために使用されるオーディオ信号およびオーディオ信号に対する変調の種類を示す。

【0021】

【図 11 A】実施形態による、バイノーラルのビートを使用して生成されたオーディオ信号を示す。

【0022】

【図 11 B】実施形態による、等時性トーンを有する音響パルスを示す。

【0023】

【図 11 C】実施形態による、オーディオフィルタを含む変調技術に関するオーディオ信号を示す。 50

【0024】

【図12A】いくつかの実施形態による、聴覚刺激を介した神経刺激のためのシステムの構成を示す。

【図12B】いくつかの実施形態による、聴覚刺激を介した神経刺激のためのシステムの構成を示す。

【図12C】いくつかの実施形態による、聴覚刺激を介した神経刺激のためのシステムの構成を示す。

【0025】

【図13】実施形態による、神経刺激のためのルームベースの聴覚刺激のためのシステムの構成を示す。

10

【0026】

【図14】いくつかの実施形態による、聴覚刺激を介した神経刺激を促進するためにフィードバックを受信するように構成されたデバイスを示す。

【0027】

【図15】実施形態による聴覚的脳同調を行う方法の流れ図である。

【0028】

【図16A】実施形態による、末梢神経刺激を介した神経刺激のためのシステムを示すブロック図である。

【0029】

【図16B】実施形態による、複数の刺激モードによる神経刺激のためのシステムを示すブロック図である。

20

【0030】

【図17A】実施形態による、視覚刺激および聴覚刺激による神経刺激のためのシステムを示すブロック図である。

【0031】

【図17B】実施形態による、視覚刺激および聴覚刺激を介した神経刺激に使用される波形を示す図である。

【0032】

【図18】実施形態による、視覚刺激および聴覚刺激による神経刺激のための方法の流れ図である。

30

【0033】

【図19】p値、差、信頼区間(CI)、および値に基づく有効性の標準化された推定値を含む、修正された治療意図(mITT)集団の有効性の概要のチャートである。

【0034】

【図20】偽群および活性治療群について中等度および中等度のアルツハイマー病(ADCOMS)に対して最適化されたアルツハイマー病複合スコア(MADCOMS)の別個の平均解析を左側に示し、線形モデル解析を右側に示す。

【0035】

【図21】偽群および活性治療群についてのアルツハイマー病評定尺度一下位尺度認知14(ADAS-Cog14)の値の別個の平均解析を左側に、線形モデル解析を右側に示す。

40

【0036】

【図22】偽群および活性治療群についてのClinical Dementia Rating-Sum of Boxes(CDR-SB)の値の別個の平均解析を左側に示し、線形モデル解析を右側に示す。

【0037】

【図23】偽群および活性治療群についてのAlzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living尺度(ADCS-ADL)スコアの別個の平均解析を左側に、線形モデル解析を右側に示す。

50

【0038】

【図24】処置の6ヶ月後（すなわち、最後の時点）に測定されるミニメンタルステート検査（MMSE）のスコアの線形モデル分析を示す。

【0039】

【図25】左は6ヶ月の治療後の全脳体積の値、右は海馬の体積の磁気共鳴画像法（MRI）の結果の線形モデル解析を示す。

【0040】

【図26】p値、治療の差、CI値および脳の萎縮の減速の割合を含む、ヒトの臨床試験から得られた有効性の所見の要約を示す表である。

【0041】

【図27】軽度から中程度のAD対象における、第1の12週間の治療期間（白い矢印に最も近い線によって示される）および第2の12週間の治療期間（白い矢印から最も遠い線によって示される）についての例示的なガンマ刺激治療の24週間の期間にわたる、より高い頻度のより長い休止期間として表される睡眠断片化の減少によって測定される睡眠の質の観察された改善（パネルaおよびb）を実証するグラフを示す。パネルcおよびdは、睡眠断片化の減少によって測定される、睡眠の質に対する偽の治療の観察された影響を示す。

【0042】

【図28】例示的な実施形態における、（1時間）40HzのLED刺激に応答したパワーの変化を示し、健常な若者の対象における、40Hzの定常状態の振動および刺激中および刺激後の強化されたアルファパワーを示す。両方のパネルは、40Hzのガンマ刺激の前、最中および後の頭極（Oz、チャンネル64）にわたって記録されたEEG活性の時間一周波数領域分解を示している。ガンマ刺激の開始および停止は、両方のパネルにおけるSTIM ONおよびSTIM OFF境界でマークされる。上のパネルは、刺激中の強化された40Hzのパワーを示しており、定常状態の視覚的誘発電位（SSVEP）を示している。下のパネルは、眼を開いている（EYO）および眼を閉じている（EYC）状態の間のアルファパワーの動態、ならびに眼を開いているガンマ刺激の間、および1時間の40Hzのガンマ刺激後の両方の強化されたアルファパワーを示す。

【0043】

【図29】平均睡眠断片化（パネルA）および加齢ミクログリアにおいて濃縮された遺伝子の複合発現（パネルB）の関数としての複合包括的認知要約スコアの例を提示する。点線は、推定値の95%信頼区間を示す。

【0044】

【図30】fsが40Hzに等しく、vdが50%に等しく、VDが50%に等しい典型的な非侵襲的感覚刺激の視覚信号（上側信号）およびオーディオ信号（下側信号）のオシロスコープによるキャプチャを提示する。ftは7,000Hzに等しく、ADは0.57%に等しい。

【0045】

【図31】刺激送達システム（170；図33）の聴覚刺激モジュール（110；図33）および視覚刺激モジュール（120；図33）によってそれぞれ送達される非侵襲的刺激的刺激オーディオおよび視覚成分を特徴付けるいくつかの態様およびパラメータの概略図を示す。図31の要素の数および相対寸法は、提示のために調整されており、実際の実施形態のものを表すものではない場合がある。

【0046】

【図32】軽度から中程度のADの対象における睡眠の質を改善する非侵襲的刺激的刺激の例示的な実施形態についての登録、治療、および制御の概要を示す。治療は、40Hzの周波数のオーディオを使用して対象の2/3（12名）に、別の周波数で対象の1/3（6名、「制御」）に送達された。

【0047】

【図33】例示的な刺激送達システムならびに分析および監視システムのブロック図を提

10

20

30

40

50

示し、前記分析および監視システムは、睡眠関連の監視および／または分析に特有のモジュールを備える。

【0048】

【図34】中央値フィルタリングされた曲線（点線の矢印でラベル付けされている；1507、図37）と共に、12AMを中心とする単一の例示的な患者についての2日間にわたる24時間の活動レベル（灰色バー；1501、図37）からのアクティグラフィのデータを提示する。図34横軸は時刻を示し、縦軸は、手首装着型の非点収差測定デバイス（任意の対数スケール）に記録された相対的な活性である。計算された睡眠期間（黒い横線；1508、図37参照）が、個々のサンプル休止期間（黄色の横線；1509、図37参照）と共に示されており、上部パネル（a）は睡眠期間の頻繁な動きおよび短い休止期間の例示的なパターンを示し、下部パネル（b）は睡眠期間のより頻度の少ない動きおよびより長い休止期間の例示的なパターンを示す。

10

【0049】

【図35】数日間にわたるアクティグラフィ（任意単位、図34参照）の例示的なパターンを提示しており、アクティグラフィ（灰色；例えば、図1501、図37）を示し、滑らかな曲線が重ねられている。カットオフ線（黒）は、活動期間対休止期間を分離する（例えば、1505、図37）。黒い四角は、深夜の時点（例えば、1507、図37）の初期推定値を表す。深夜の時点の最終的な評価は、最適化アルゴリズム（例えば、図1508、図37）によって判定される。

【0050】

【図36】単一の患者（例えば、1511、図37）からの休止期間の例示的な累積分布を提示する。第1の例示的な12週間の治療（実線の点、0～12週目）および第2の例示的な12週間の治療（破線の点）からのデータを示す。いくつかの実施形態では、分布は指数関数的分布（例えば、1512、図37）によって特徴付けられる。さらなる実施形態では、指数関数的減衰定数の増加は、睡眠の質の改善（例えば、1513、図37）を表す。本実施例では $t_{au2} = 45$ 分、 $t_{au1} = 40$ 分、 $t_{au diff} = 5$ 分 > 0 である。

20

【0051】

【図37】いくつかの実施形態において、アクティグラフィ監視モジュール130（図33）によって少なくとも部分的に提示される、アクティグラフィのデータに応答する例示的な分析ステップのフローチャートを提示する。いくつかの実施形態では、分析は、1人または複数の夜間睡眠期間の期間にわたる1人または複数の対象の休止期間の累積分布を判定すること（1511）を対象とする。いくつかの実施形態では、分析は、指数関数的分布を、判定された累積分布に当てはめること（1512）にさらに向けられる。いくつかの実施形態では、分析は、さらに、フィッティングされた指数関数的分布の概略的統計量または特性パラメータを計算することを対象とする。例示的な実施形態では、フィッティングされた指数関数的分布の指数関数的減衰定数が判定される（1512；図36）。図37では、括弧内のイタリック体の用語は、例示的な実施形態の対応するステップで使用されるMATLAB（R2020a）APIを指し、例えば、「medfilt1」は1-D中央値フィルタリングを指す。いくつかの実施形態では、同等の機能を有する代替のAPI、方法、またはプロセスが使用される（例えば、Wolfram Languageの「ButterworthFilterModel」を「バター」に置き換えてもよい）。

30

【0052】

【図38】単一の患者からの試料のアクティグラフィ記録を提示し、前記試料アクティグラフィ記録は、治療前の連続した5晩、および治療後の連続した5晩に行われた記録を通じて、睡眠に対するガンマ刺激治療の効果を実証する。X軸の下濃い灰色の水平バーは、継続的な活動期間を示し、継続的な活動期間は、治療後に行われたアクティグラフィ記録よりも治療前に行われたアクティグラフィ記録において有意に高く見える。

40

【0053】

50

【図 39】すべての参加者からプールされたデータに基づく夜間の休止期間および活動期間の累積分布を提示する。黒い四角は活動期間を示し、灰色の四角は休止期間を示す。図 39 のパネル A は対数線形尺度を用いた累積分布を示し、図 39 のパネル B は対数-対数尺度を用いた累積分布を示す。

【0054】

【図 40】活動期間の相対的变化を比較するグラフを示し、Y 軸は 13～24 週目の 1～12 週目に対する変化を示す。図 40 は、治療群の活動期間の長さの減少、ひいては睡眠の質の増加につながる睡眠断片化の減少を示す。対照的に、偽群では反対の効果が見られ、これは灰色の矢印に最も近い線で表される。図 40 のパネル A は、活動期間の持続時間に基づく相対的な変化を示し、図 40 のパネル B は、各活動期間の持続時間を一致する夜間期間全体の持続時間で除算することによって計算された、正規化された夜間の活動期間を示す。

10

【0055】

【図 41】活動的日常生活 (ADCS-ADL) スコアによって対処される、日中の活動の維持に対するガンマ刺激治療の効果を示す。グラフは、昼間活動の変化が治療群で有意に改善し、偽群で減少したことを示す。X 軸は、1～12 週目の期間と 13～24 週目の期間とを比較する。Y 軸は、1～12 週目と比較した 13～24 週目の ADCS-ADL スコアの変化を示す。

【0056】

【図 42】アルツハイマー病と睡眠機能障害との間の提案された関係を実証するフローチャートを提供する。これは、Wang, C. and D. M. Holtzman (2020). ' ' Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. ' ' Neuropsychopharmacology 45 (1) : 104-120 から適合された。

20

【0057】

【図 43】動作可能に結合された刺激装置によって送達される刺激のパラメータを調整するための手持ち式コントローラの例示的な実施形態を提示する。

【0058】

本解決策の特徴および利点は、図面と併せて以下に記載される詳細な説明からより明らかになるであろう。図面において、同様の参照符号は全体を通して対応する要素を識別する。図面において、同様の参照番号は一般に同様の要素を示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0059】

本明細書では、人間である対象への非侵襲的な刺激を使用し、および／または人間である対象の脳内でガンマ波の振動を生成するためのシステムおよび方法が記載され、他の睡眠関連の利益と共に、睡眠の質を改善し、認知症、特に AD を予防、緩和、および／または治療する可能性がある。特に、本開示は、非侵襲的な刺激を使用して、脳の少なくとも 1 つの領域に感覚誘発電位を生成し、その結果、睡眠剥奪に関連する認知面減退の症状に影響する。本開示は、より広い使用者集団に適用しながら、軽度から中程度の AD 対象において、非侵襲的で簡便かつ容易に認容される治療を通して、アクティグラフィのデータから評価されるときに睡眠断片化の減少および夜間の休止期間の増加を含む、睡眠の質の改善を達成する。さらに、本解決策は、患者または介護者によって家庭または他の身近な環境で容易に投与することができ、したがって家庭と臨床施設との間の移動を避ける方法を提供する。

40

【0060】

本技術的解決策は、様々な方法およびシステムを介して脳内のガンマ波の振動の同調化および／または睡眠断片化の減少を達成し、睡眠の質、使用者および第三者への動機付けおよびフィードバックの監視および分析、ならびに睡眠の改善を目的とした特定の刺激パラメータを含む態様を含む。本開示はさらに、アルファおよび他の周波数帯域の出力の増

50

加、ならびに認知機能、脳の健康、および全身の健康状態に関連する機能的な接続性を評価するための他の方法によって測定される、脳波コヒーレンスの改善を達成する。

【0061】

睡眠断片化は、老いたミクログリアに特徴的な遺伝子の発現の増加および形態学的に活性化されたミクログリアの割合に関連し、これらはやがて睡眠断片化に関連する認知欠損と相関し、その根底となり得る。これらおよび他の臨床所見に基づいて、MCIおよびAD患者における睡眠断片化の低減および／または睡眠の質の改善は、複数の利点をもたらすことができる。すなわち、より良い睡眠は、認知機能を含む患者の日中のパフォーマンスを向上させ、行動病理および日中の眠気を軽減する。さらに、睡眠断片化が減少する結果として睡眠の質が改善されることはまた、疾患の進行を肯定的に修正することができる。

10

【0062】

いくつかの実施形態では、本開示は、軽度から中等度のAD患者の夜間睡眠中の睡眠断片化の減少をもたらすことを目的として、非侵襲的刺激を送達する。いくつかの実施形態では、本開示は、睡眠中の休止期間の長さを増加させること、および／または睡眠中の覚醒の頻度を減少させることを目的とした技術をさらに記載する。睡眠断片化の減少は、非侵襲的ガンマオーディオビジュアル刺激を受けている対象では成功裏に実証されているが、対照群の対象において、同一のデバイスを使用しながらも交互の周波数のオーディオビジュアル刺激を受けることが、睡眠の質のさらなる低下を示し、睡眠断片化の進行を示した。アクティグラフィの記録および分析によって評価されるとき、データは、睡眠中のより長い休止期間を示し、したがって睡眠断片化を減少させた。

20

【0063】

いくつかの実施形態では、本開示は、軽度から中等度のAD患者の夜間睡眠中にアクティグラフィの有益な変化を生じること目的とした非侵襲的な刺激を送達する。いくつかの実施形態では、本開示は、軽度から中等度のAD患者において睡眠期間中にアクティグラフィでの有益な変化をもたらすことを目的とした非侵襲的ガンマ刺激を送達するための技術を記載する。いくつかの実施形態では、本開示は、ガンマ波での視聴覚の刺激の適用を通じて、軽度から中等度のAD患者の睡眠中にアクティグラフィの変化を生成することを対象とする。いくつかの実施形態では、本開示は、ガンマ波での視聴覚の刺激の適用を通じて軽度から中等度のAD患者の睡眠に有益な変化をもたらすことを目的とした技術を記載する。

30

【0064】

いくつかの実施形態では、本開示は、ADのリスクがある対象、認知面の減退を経験している対象、不眠を経験している対象、ADと診断された対象、MCIと診断された対象、健常な対象、睡眠の病態を有する対象、および不眠の対象のうちの1つまたは複数において、睡眠期間にアクティグラフィに有益な変化をもたらすことを目的とした非侵襲的ガンマ刺激を送達するための技術を記載する。いくつかの実施形態では、アクティグラフィの有益な変化は、睡眠断片化の減少を含む。いくつかの実施形態では、アクティグラフィの有益な変化は、睡眠期間の休止期間の頻度の増加、および／または睡眠期間の睡眠中断の頻度の減少のうちの1つまたは複数を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、軽度から中等度のAD患者の夜間睡眠中の睡眠断片化の減少をもたらすことを目的として、非侵襲的刺激を送達する。いくつかの実施形態では、本開示は、睡眠中の休止期間の長さを増加させること、および／または睡眠中の覚醒の頻度を減少させることを目的とした技術をさらに記載する。

40

【0065】

いくつかの実施形態では、アクティグラフィに有益な変化をもたらすことを目的とした技術は、さらに、有益な睡眠に関連する健康の転帰をもたらすことを目的としている。いくつかの実施形態において、有益な睡眠に関連する健康の転帰には、脳の老廃物の除去、認知欠損の軽減、ADの進行を遅らせるまたは遅延させること、概日リズムの乱れの軽減、ミクログリアの老いおよび活性化の軽減、認知障害の軽減、うつ症状の軽減、食欲また

50

は摂食障害の軽減、興奮の軽減、アパシーの軽減、精神病症状（妄想および幻覚を含む）の軽減、攻撃性の軽減、認知症の行動上の症状および精神症状の軽減、パフォーマンスの1つまたは複数の尺度の低下の安定化および／または予防のうちの1つまたは複数が含まれる。いくつかの実施形態では、軽減された概日リズムの乱れには、AD、MCI、老化、摂食障害、不規則な睡眠覚醒リズム障害、うつ病、不安、ストレスに関連する乱れが含まれるが、これらに限定されない。

【0066】

いくつかの実施形態では、睡眠、睡眠中、または睡眠期間は、相対的に不活動である夜間の期間または頻繁な休止期間を指すことができる。いくつかのさらなる実施形態では、そのような相対的に不活動である期間または頻繁な休止期間は、限定されないが、本技術的解決策の実施形態に記載された方法を使用して同定されたアクティグラフィのパターンを含む、アクティグラフィの特徴づけられたパターンを指す。図32は、本明細書に記載される方法を使用して特定されるアクティグラフィのパターンの例を提示する。図32は、単一の例示的な患者の2日間にわたる24時間の活動レベル（灰色；1501、図37）を、12AM頃（灰色の太い矢印で示されている）を中心として、中央値フィルタリングされた曲線（細い矢印でラベル付けされている；1507、図37）と共に示す。横軸は時刻を示す。縦軸は、手首装着型の非点収差測定デバイス（任意の対数スケール）に記録された相対的な活性である。計算された睡眠期間（黒い横線；1508、図37参照）が、個々のサンプル休止期間（黄色の横線；1509、図37参照）と共に示されており、（a）睡眠期間の頻繁な動きおよび短い休止期間の例示的なパターンを示し、（b）睡眠期間のより頻度の少ない動きおよびより長い休止期間の例示的なパターンを示す。同様に、図33は、アクティグラフィ（任意のユニット、図34参照）の例示的なパターンを提示する。図33は、数日間（灰色；例えば、図1501、図37）にわたるアクティグラフィのデータを提示し、滑らかな曲線が重ねられている。カットオフ線（黒い線）は、活動期間と休止期間とを分離する（例えば、1505、図37）。黒い四角は、深夜の時点（例えば、1507、図37）の初期推定値を表し、そのうちの深夜の時点の最終的な評価は、最適化アルゴリズム、例えば、図37の1508）を介して判定される。

【0067】

送達方法およびシステム

本開示は、対象の睡眠の質（2020a、2020b）を改善すること、および／またはガンマ波の振動を誘発することを対象とする方法を提供し、方法は、対象の睡眠の質を改善すること、および／またはガンマ波の振動を誘発することを対象とする刺激プログラムパラメータで構成された信号を非侵襲的に送達することを含む。いくつかの実施形態では、本開示は、対象の少なくとも1つの脳の領域においてガンマ振動のコヒーレンスまたはパワーを増強することによる睡眠の質の改善を記録する。

【0068】

いくつかの実施形態では、非侵襲的な信号は、視覚、聴覚、触覚、嗅覚刺激、または骨伝導のうちの1つまたは複数を経由して送達される。いくつかの実施形態では、組み合わせた視聴覚刺激は、3～6ヶ月またはそれ以上の期間にわたって毎日1時間送達される。いくつかの実施形態では、刺激は、毎日2時間送達される。いくつかの実施形態では、刺激は、1日の過程にわたって複数の期間送達される。いくつかの実施形態では、組み合わせた視聴覚刺激は、延長されたオープンエンド期間にわたって送達される。いくつかの実施形態において、刺激は、様々な持続時間の期間で送達される。いくつかの実施形態では、刺激は、刺激を効果的に送達する機会に応答して送達され、そのような機会は、監視、分析、使用者または介護者の入力、臨床医の入力のうちの1つまたは複数によって決定される。いくつかの実施形態では、第1の刺激期間は第1の装置を経由して送達され、第2の刺激期間は第2の装置を経由して送達される。いくつかの実施形態では、第1の刺激期間および第2の刺激期間は、単一の装置を経由して送達される。

【0069】

いくつかの実施形態では、非侵襲的な信号は、眼鏡、ゴーグル、マスク、または視覚的刺

激を与える他の装着装置を介して少なくとも部分的に送達される。いくつかの実施形態では、非侵襲的信号は、睡眠を改善するためにガンマ波の振動を誘起する。

【0070】

いくつかの実施形態では、非侵襲的信号は、スピーカ、照明器具、ベッドアタッチメント、壁に取り付けられたスクリーン、または他の家庭用デバイスなど、使用者の周囲の1つまたは複数のデバイスを少なくとも部分的に介して送達される。さらなる実施形態では、そのようなデバイスは、使用者の周囲の1つまたは複数のデバイスを介した非侵襲的な信号の送達を管理するように構成された、電話、タブレット、またはホームオートメーションハブなどのさらなるデバイスによって制御される。いくつかの実施形態では、そのようなデバイスは、装着されたデバイスをさらに含むことができる。

10

【0071】

いくつかの実施形態では、非侵襲的信号は、聴覚刺激を与えるヘッドホンを通じて少なくとも部分的に送達される。いくつかの実施形態では、本開示は、聴覚刺激を与えるヘッドホンを介してガンマ波の振動を誘発して、睡眠を改善する。

【0072】

いくつかの実施形態では、非侵襲的信号は、視覚刺激と聴覚刺激の組み合わせによって送達される。いくつかの実施形態では、本開示は、視覚刺激と聴覚刺激の組み合わせによって睡眠を改善するために、ガンマ波の振動を誘発する。

【0073】

いくつかの実施形態では、非侵襲的信号は、視覚信号を与える内部の照明要素を用いて、対象が着用する一对の不透明または部分的に透明な眼鏡を通して送達される。いくつかの実施形態では、非侵襲的信号は、聴覚信号を与える対象によって装着されたヘッドホンまたはイヤホンを介して送達される。いくつかの実施形態では、組み合わせられた視覚信号および聴覚信号は、同時に一緒に装着されたそのようなヘッドホンおよび眼鏡によって与えられる。いくつかの実施形態では、視覚信号および聴覚信号は、異なる時間に装着された眼鏡またはヘッドホンによって別々に送達される。例示的な実施形態は、一对の眼鏡を含み、眼鏡の内部のLEDは視覚刺激を与え、ヘッドホンは聴覚刺激を与える。

20

【0074】

いくつかの実施形態では、対象は、耐性、快適性、有効性、疲労の軽減、コンプライアンス、順守のうちの1つ以上を達成することを目的として、刺激信号の態様を制御する。いくつかの実施形態では、対象または第三者は、刺激の送達を一時停止、中断、または終了することができる。例示的な実施形態では、対象および／または第三者は、刺激送達装置に動作可能に結合されたハンドヘルドコントローラを使用して、所定の安全動作の範囲で刺激のピークの音量および／または視覚の強度を調整することができる。

30

【0075】

いくつかの実施形態では、非侵襲的信号は、睡眠または休止の期間の近く、またはその間に着用するために適した衣服または身体装着物を介した振動触覚刺激によって送達される。いくつかの実施形態では、そのような身体装着物は、CAPデバイスなどの、眠っている間使用者の状態に対する治療をするデバイスを含むことができる。いくつかの実施形態では、非侵襲的信号は、使用者の鼻孔を通して送達され得る。

40

【0076】

いくつかの実施形態では、非侵襲的信号は、米国特許第10307611号明細書、米国特許第10293177号明細書、または米国特許第10279192号明細書のうちの1つまたは複数で指定されているデバイスによって少なくとも部分的に投与される。

【0077】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の開いた眼または閉じた眼の上に装着された睡眠用マスクを通して、非侵襲的信号を送達する。いくつかの実施形態では、本技術的解決策は、閉じたまたは部分的に閉じた瞼を通して視覚刺激をさらに与える。いくつかの実施形態では、睡眠マスクは、睡眠期間に近接して使用者によって着用される任意のデバイスである。いくつかの実施形態では、睡眠マスクは、睡眠期間とは無関係な状況および時

50

間で使用され得る。

【0078】

例示的な実施形態では、内蔵、またはBluetoothペアリング、または他の無線技術でのペアリングまたは物理的にペアリングされたヘッドホンまたはイヤホンを備えた睡眠マスクは、視覚刺激、聴覚刺激、またはこれら2つの組み合わせを送達する能力を備える。さらなる例示的な実施形態では、マスクが目を覆っているときに視覚刺激が自動的に与えられ、ヘッドホンまたはイヤホンが着座または装着されているときにのみ聴覚刺激が与えられる。

【0079】

いくつかの実施形態では、刺激は、対象の睡眠期間（例えば、睡眠マスクの実施形態を含むが、これに限定されない）を通して着用することができるデバイスによって送達される。さらなる実施形態では、刺激は、使用者の検出された睡眠状態および／または使用者の活動を示す他の情報に応答して、デバイスによって送達され得る。例示的な実施形態では、デバイスは、検出された睡眠の中断期間、または限定はしないが、第1の睡眠期間の前の休止および／または夜間の睡眠領域の覚醒もしくは離脱を含む、特定の睡眠段階の間にのみ、刺激を送達する。いくつかの実施形態では、刺激パラメータは、検出された睡眠状態または他の監視に応じて調整される。例示的な実施形態では、使用者は、睡眠が中断されている夜の期間に、音声のみの刺激が提供される。いくつかの実施形態では、睡眠状態は、EEG、対象の位置または場所に関する情報、アクティグラフィのうちの1つまたは複数に応答して検出される。

【0080】

いくつかの実施形態では、刺激は、空間に存在する2人以上の対象に送達される。例示的な実施形態では、刺激は、空間内に存在するデバイスを介して空間内の2人以上の対象に送達され、そのようなデバイスは、すべての存在する対象に同じ刺激を送達するか、個々の対象にカスタマイズされた刺激を送達するか、またはそれらの組み合わせである。

【0081】

監視、フィードバック、および動機付け。

いくつかの実施形態では、本開示は、睡眠の質および睡眠関連の態様を監視すること、これらの態様に関連するフィードバックを使用者および第三者に提供すること、および刺激デバイスまたは他の関連する活動もしくは治療の使用において使用者または第三者を動機付けることのうちの1つまたは複数を提供する。例えば、表1は、例示的な試験および監視プロトコルを提示する。表1において、Xは診療室での評価を示し、Pは電話での評価を示し、Aは在宅での評価を示す。いくつかの実施形態では、在宅での評価は、直接評価を含む。いくつかの実施形態では、在宅での評価は、ビデオ通話または電話通話を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、睡眠関連状態を評価する際に図33の例示的なプロトコルを実行する。いくつかの実施形態では、本開示は、非侵襲的刺激の作用の他の尺度を使用する。いくつかの実施形態では、例えば、本開示は、図32に提示されるプロトコルを使用して睡眠関連状態を評価するシステムを提供する。

【0082】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1. 例示的な試験および監視プロトコル。

要求される試験	スクリーニング ／ベースライン、 同意から<12 週間	進行中の治療セッション (M=月、全来院期間±14 日、1M=4週間)							早 期	フォロー アップ
		初期Tx	1M	2M	3M	4M	5M	6M		
MMSE	X							X	X	
病歴	X									
理学的および神経学的検査	X				X			X	X	X
APOE状態試験	X									
投薬再検討	X				X			X	X	X
NPI ¹	X				X			X	X	X
ADAS-Cog14	X				X			X	X	X
CDR ¹	X				X			X	X	X
時計描画検査	X				X			X	X	X
C-SSRS	X				X			X	X	X
ADL ¹	X		P	P	X	P	P	X	X	X
QOL-AD ¹	X		P	P	X	P	P	X	X	X
有害事象のレビュー		X	P	P	X	P	P	X	X	X
アクティグラフィの監視	A		A	A	A	A	A	A	A	A
決定能力の評価	X				X			X	X	
ケアパートナーの能力調査 (ZBI) ₁	X		X	X	X	X	X	X	X	X
ブラインド評価		X						X	X	
EEG評価 (同調化)	X				X			X		
MRI評価	X				X			X	X _a	
アミロイドPET評価	X				X			X	X _a	
治療セッション (ケアパートナー用ダイアリー)		X						X		
B12、炎症パネルおよびバイオマーカーサンプル	X				X			X	X	
現場支援訪問 _b	X	X、A						A	A	
使用者の体験面接 _b		A						A	A	A

a 前の8週間以内に行われなかった場合のみ。

b Cognitoチームによる実行；研究を通して必要に応じた支援を可能にするために来院期間が適用されていない。追加のアドホック訪問が発生する可能性がある；適切な患者の支援およびデータ収集のために、必要に応じて訪問、ビデオ通話または電話連絡によって行える。

1 ケアパートナーの面接を含む。

2 7Mの来院は、対象が6Mの来院直後に延長段階を継続しなかった場合にのみ行った。

【0083】

監視

いくつかの実施形態では、本開示は、アクティグラフィ、心拍数、心拍変動（HRV）、呼吸数、覚醒、離床時間、周囲の音声、周囲光レベル、対象の眼もしくは瞼に到達する光レベル、または体温などの睡眠関連パラメータを監視する。さらなる実施形態では、本開示は、ガンマ刺激治療の送達に関連して、またはそれに応答して、そのような監視を行う。

【0084】

睡眠の質の測定は、覚醒時間、ベッドから出た時間、動き、体位、眼の動き、瞼の状態

10

20

30

40

50

、呼吸音、いびき、呼吸、心拍数、HRV、呼吸数、睡眠断片化のうちの1つまたは複数を含み得る。睡眠の質の測定は、限定はしないが、室内のノイズ、室温、空気循環、空気化学、ベッドの温度、パートナーの睡眠属性、室内の構成のうちの1つ以上を含む、睡眠の質に関連する環境的側面を含み得る。睡眠の質の測定は、睡眠の質に関連する他の側面を含むことができ、これには、覚醒度の試験または自己報告、評価、調査、認知的課題、身体的課題、タスクパフォーマンス、生産性、第三者の評価、日常的な活動、スポーツのパフォーマンス、食欲、体重の増加もしくは減少、ホルモンの変化、薬物使用、または使用者のパフォーマンスの他の側面、またはよく知られているもしくは睡眠の質と相関する可能性が高い側面のうちの1つまたは複数が含まれるが、これらに限定されない。睡眠の質の測定は、必要に応じて、睡眠中または他の時間に行われた測定を含むことができる。

10

【0085】

いくつかの実施形態では、使用者の睡眠環境および睡眠状態の測定が行われる。そのような測定は、室温、二酸化炭素レベル、空気循環、周囲の騒音などを含むことができる。測定はまた、睡眠の質に影響を与える可能性が高い、使用者の他の側面（例えば、ストレスの多いタスクまたはイベント、運動、食事）に関する情報を含むことができる。

【0086】

いくつかの実施形態では、監視は、限定するものではないが、神経活動、ガンマ同調、特定の周波数帯域のパワー、休止時の定量的EEGの属性、感覚誘発電位、定常状態の振動および誘導される振動、コヒーレンスの変化、交差周波数振幅結合、高調波を含む、対象の脳波パラメータの測定を含むことができる。いくつかの実施形態では、対象の脳波パラメータの測定は、刺激送達装置の構成要素に組み込まれたモジュールによって実行される。いくつかの実施形態では、対象の脳波パラメータの測定は、別個のデバイスに組み込まれたモジュールによって実行される。いくつかの実施形態では、他の周波数でのガンマ同調、および／または他の周波数での同調は、米国特許第10279192号明細書に少なくとも部分的に記載されている1つまたは複数の方法（例えば、図28）およびシステムによって検出される（例えば、図39に示すように、刺激の適用後または適用中に特定の周波数で振動する対象の脳の複数のニューロンを識別することによって）。

20

【0087】

いくつかの実施形態では、ガンマ線同調の測定に少なくとも部分的に応答する同調化スコアが計算される。いくつかの実施形態では、同調化検出活動を対象とした測定および計算が、スケジュール（例えば、表1）に従って行われる。いくつかの実施形態では、娯楽検出を対象とする活動のスケジューリング、タイミング、および／または他の属性は、使用者の入力、使用者の状態、第三者の入力、第三者の状態、使用者の状態または環境の観察のうちの1つまたは複数に応答する。

30

【0088】

例示的な実施形態では、携帯電話、タブレット、または同様に機能するデバイスなどのデバイスで実行されるアプリケーションに実装された睡眠の質監視モジュールは、接続されたデバイスからのそのようなパラメータを集約する。さらなる実施形態では、そのような接続されたデバイスは刺激送達デバイスを含む。いくつかの実施形態では、睡眠の質の監視モジュールが刺激送達デバイスに実装される。

40

【0089】

さらなる実施形態では、これらの測定値は、おそらく睡眠の質の測定値と共に分析される。例示的な実施形態では、使用者の側面またはコンテキストの分析は、睡眠の質がそのコンテキストによって影響を受ける可能性がある期間を識別するために、睡眠の質の測定と組み合わせて使用される。

【0090】

いくつかの実施形態では、測定は睡眠中に行われる。いくつかの実施形態では、他の時点で測定が行われる。さらなる実施形態では、他の時間に行われる測定は、最も関連性の高い情報（例えば、睡眠の質に対する覚醒時の休止の間のHRV；刺激している間および刺激後の両方の α 波測定、生産的に覚醒している日中の期間での認知の評価など）を与え

50

るように特にスケジュールされてもよい。

【0091】

一部の実施形態では、睡眠の質に関連するパラメータの測定は、受動的に行われてもよい。いくつかの実施形態では、使用者は、睡眠の質に関連する情報を提供するように促され、またはスケジュールされ得る（例えば、評価タスクを完了することによって、または特定の測定装置を着用することによって）。いくつかの実施形態では、使用者の介護者などの第三者は、測定値の収集をもたらすまたは促進するように促され、またはスケジュールされる。

【0092】

いくつかの実施形態では、本開示は、睡眠の中断の監視を成す。例示的な実施形態では、睡眠の中断は、アクティグラフィを使用して検出される。使用者に関連付けられ、睡眠中に装着されているかまたは使用者の近くにある1つまたは複数のデバイスから得られるアクティグラフィなどがある。さらなる例示的な実施形態では、そのようなアクティグラフィは、使用者が睡眠期間を通して装着する刺激送達デバイス（睡眠マスクを参照）に組み込まれたセンサによって得られる。例示的な実施形態では、アクティグラフィは、アクティグラフィ測定能力を備える腕時計などの装着型アクティグラフィデバイスで連続的に監視される。

【0093】

いくつかの実施形態では、アクティグラフィの観察は、加速度、重力、位置、場所、向きのうちの1つまたは複数の測定、観察、および／またはロギングを含む。いくつかの実施形態では、測定および／または観察は、1つまたは複数の身体部分で行われる。いくつかの実施形態では、非点収差測定値は、非点収差観察から計算される。いくつかの実施形態では、アクティグラフィ測定は、少なくとも部分的に、環境、時刻、使用者の自己報告、履歴、人口統計情報、診断、デバイスの相互作用、オンラインアクティビティ、第三者の評価に関して観察され、送られ、または記録された情報に応答する。

【0094】

広範な臨床および前臨床的な科学研究は、EEGと組み合わせて定常状態の聴覚および視覚刺激を使用する感覚刺激を利用して、感覚機能、脳のネットワーク動態、および疾患に関連する病態生理学的変化を評価している（Herrmann, C. S. (2001). 'Human EEG responses to 1-100 Hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena.' Exp Brain Res 137 (3-4): 346-353; Vialatte, F. B., M. Maurice, J. Dauwels and A. Cichocki (2010). 'Steady-state visually evoked potentials: focus on essential paradigms and future perspectives.' Prog Neurobiol 90 (4): 418-438; Tada, M., K. Kirihara, D. Koshiyama, M. Fujioka, K. Usui, T. Uka, M. Komatsu, N. Kuni, T. Araki and K. Kasai (2019). 'Gamma-Band Auditory Steady-State Response as a Neurophysiological Marker for Excitation and Inhibition Balance: A Review for Understanding Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders.' Clin EEG Neurosci: 1550059419868872; Richard, N., M. Nikolic, E. L. Mortensen, M. Osler, M. Lauritzen and K. Benedek (2020). 'Steady-state visual evoked potential temporal dynamics reveal correlates of cognitive decline.' Clin Ne

10

20

30

40

50

urophysiol 131 (4) : 836-846))。トランスジェニック動物におけるAD病理の複数の特徴における感覚誘発型の脳でのガンマ振動の周波数特異的な治療の利益を示す最近の知見 (Recent findings showing frequency-specific therapeutic benefits of sensory-evoked brain gamma oscillation on multiple hallmarks of AD pathology in transgenic animals (Iaccarino, H. F., A. C. Singer, A. J. Martorell, A. Rudenko, F. Gao, T. Z. Gillingham, H. Mathys, J. Seo, O. Kritskiy, F. Abdurrob, C. Adaikkan, R. G. Canter, R. Rueda, E. N. Brown, E. S. Boyden and L. H. Tsai (2016). ' ' Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. ' ' Nature 540 (7632) : 230-235; Martorell, A. J., A. L. Paulson, H. J. Suk, F. Abdurrob, G. T. Drummond, W. Guan, J. Z. Young, D. N. Kim, O. Kritskiy, S. J. Barker, V. Mangena, S. M. Prince, E. N. Brown, K. Chung, E. S. Boyden, A. C. Singer and L. H. Tsai (2019)) . ' ' Multi-sensory Gamma Stimulation Ameliorates Alzheimer's-Associated Pathology and Improves Cognition. ' ' Cell 177 (2) : 256-271 e222)) は、MCIおよび軽度から中程度のAD患者における慢性的な反復性の視聴覚的な刺激の潜在的な利益を評価するための臨床試験を開始した。本開示の実施例で得られる結果から、感覚刺激によって誘導された40Hzのガンマ帯域の定常状態の振動が、AD患者の臨床症状を改善するという第1の証拠が得られる。

【0095】

MCIおよびAD患者の睡眠障害は十分に認識されており、睡眠異常の何らかの形態の有病率は35%~60%である。睡眠の機能不全とAD病理との間の確立された関連性を考慮すると、睡眠障害の早期検出は特に重要であるが、患者におけるこれらの病理学的変化の検出は明らかではない。ピッツバーグの睡眠の質指数またはAthens不眠症尺度などの睡眠障害の臨床診療で使用される睡眠質問者の実用性は、患者が睡眠障害を認識しないことが多いため、限られた値しか得られない (最も多いのは、E. I., S. Aboudan, P. Scheltens and E. J. Van Someren (2012). ' ' Discrepancy between subjective and objective sleep disturbances in early-and moderate-stage Alzheimer disease. ' ' Am J Geriatr Psychiatry 20 (6) : 460-467))。言うまでもなく、ポリソノグラム (PSG) 研究は、睡眠異常を検出および監視し、睡眠構造の変化を明らかにするために最も適しているが、MCIまたはAD患者への適用は、患者の協力が乏しいために特に困難である。より長期間にわたる治療的介入に応答したMCIおよびAD患者のPSGによる睡眠の変化の監視もまた非現実的である。昨今、睡眠および覚醒時間におけるPSGとアクティグラフィのデータとの間の強い相関が確立されてきたため、AD患者におけるアクティグラフィを用いた睡眠の監視が普及している (Ancoli-Israel, S., B. W. Palmer, J. R. Cooke, J. Corey-Bloom, L. Fiorentino, L. Natarajan, L. Liu, L. Ayalon, F. He and J. S. Loreda (2008). ' ' Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. ' ' J Am Geriatr Soc 56 (11) : 2076-2081))。さらに、患者は手首用のアクティグラフィデバイスに耐容性がある

り、アクティグラフィのデータは数週間にわたって継続的に収集することができる。これは、治療の開始が不明である場合の重要な追加の利点である。本発明者らの研究では、アクティグラフィを使用して、6ヶ月間にわたって患者の活動を連続的に監視した。現在のアクティグラフィのデータの分析は、PSGデータ分析に基づくものと同じの夜間安静／睡眠活動／覚醒動態を明らかにした。この観察は、アクティグラフィを用いた夜間の睡眠覚醒活動の継続的な監視の適用性、およびAD患者を監視するためのその適合性をさらに検証する。

【0096】

いくつかの実施形態では、本技術的解決策は、脳波パラメータの監視を使用して刺激パラメータを判定する。例示的な実施形態では、対象の主要一次的 α 波周波数の識別は、対象に加えられる刺激の周波数を判定するために少なくとも部分的に使用される。例示的な実施形態では、対象の主要一次的 α 波周波数の4倍で刺激が加えられる。いくつかの実施形態では、刺激は、対象の主要一次的 α 波周波数の整数倍で適用される。いくつかの実施形態では、対象の主要一次的 α 波周波数は、対象の脳波パラメータの観察または測定値、対象に関連する人口統計的情報、対象に関連する履歴情報、対象に関連するプロフィール情報のうちの1つ以上に少なくとも部分的に基づいて判定され得る。

【0097】

いくつかの実施形態では、本技術的解決策は、脳波パラメータの監視を利用して、MCIまたはADを発症する使用者のリスクを分類するか、MCIまたはADの進行を評価するか、またはMCIまたはADを診断する。さらなる実施形態では、そのような分類は、ガンマ脳波の活動量の検出された減少に少なくとも部分的に基づく。

【0098】

いくつかの実施形態では、本技術的解決策は、空間内の1または複数の対象を監視し、そのような監視は、空間内の存在、刺激送達デバイスへの近接性、各対象に入射する刺激パラメータのレベルおよび値、対象の活動および行動のうちの1つまたは複数を含む。例示的な実施形態では、空間内の対象の存在が観察され、記録される。例示的な実施形態では、送達された刺激のオーディオまたはビジュアル特性は、空間内の様々な位置、空間内の1つまたは複数の対象の位置、1つまたは複数の対象の眼、1つまたは複数の対象の耳のうちの1つまたは複数で観察および記録される。いくつかの実施形態では、そのような監視のログを使用して、空間にある間の各対象の有効な刺激への総曝露の尺度を構築する。

【0099】

いくつかの実施形態では、監視情報は、使用者または第三者との自動化された対話の動作に寄与するシステムに通信される。例示的な実施形態では、監視情報は、使用者または介護者と対話するチャットボットを動作させるシステムに通信される。

【0100】

いくつかの実施形態では、監視情報は、監視情報の分析を含むか、またはそれに応答する。いくつかの実施形態では、監視される情報は、アクティグラフィからの睡眠断片化分析および／またはアクティグラフィからの2つ以上の睡眠断片化分析の比較を含むか、またはそれらに少なくとも部分的に応答する。

【0101】

フィードバック

いくつかの実施形態では、本開示は、使用者の睡眠の質の側面に関するフィードバックを使用者および第三者に提供する。さらなる態様では、本開示は、ガンマ刺激治療の送達に応答した、または監視もしくは監視の分析に応じたそのようなフィードバックを提供する。いくつかの実施形態では、フィードバックは、監視または分析に関する情報の有無にかかわらず、刺激デバイスの使用に関するフィードバックまたは情報を含む。

【0102】

いくつかの実施形態では、フィードバックは、持続時間、パラメータ、スケジュールなどを含む刺激の側面に関する使用者または第三者への報告を含むことができる。いくつか

10

20

30

40

50

の実施形態では、フィードバックは、睡眠関連パラメータの測定値または監視の値または値のまとめを含むことができる。いくつかの実施形態では、フィードバックは、休止期間の頻度、持続時間、および分布を含む、睡眠の質の改善に関する情報を含み得る。いくつかの実施形態では、第三者は、介護者、ヘルスケア専門家、提供者、保険業者、または雇用者を含むことができる。いくつかの実施形態では、フィードバックは、刺激デバイス、二次デバイス（電話またはタブレットなど）、または遠隔で（例えば、コンソールまたは第三者と関連付けられた他のデバイスで）与えられてもよい。いくつかの実施形態では、1人または複数の対象の1つまたは複数の群および／または1つまたは複数の期間について、分布、分布の概略の統計、またはフィッティングされた分布の特性パラメータのうちの1つまたは複数と比較される。例示的な実施形態（例えば、図37）では、2つの群の対象の分布が比較され、および／またはその後の期間（例えば、12週間）にわたる群内の分布が比較される。いくつかの実施形態では、2つの異なる連続した期間（例えば、12週間）にわたる単一の患者の分布が比較される。いくつかの実施形態では、指数関数的減衰定数間の差は、1人または複数の対象または期間間の睡眠の質の差の尺度として計算される（例えば、1513）。例示的な実施形態では、指数関数的減衰定数、すなわち第1の期間の $t a u_1$ および第2の期間の $t a u_2$ が決定される。さらなる実施形態では、 $t a u_{diff} = t a u_2 - t a u_1$ が計算される。さらなる実施形態では、 $t a u_{diff}$ は、睡眠の質の改善または低下の尺度として用いられ、例えば、 $t a u_{diff} > 0$ は、睡眠の質の改善として報告され、および／または $t a u_{diff} < 0$ は、睡眠の質の低下（例えば、図36）として報告される。いくつかの実施形態では、1つまたは複数のステップ1501から1513は、アクティグラフィ監視モジュール130（図33）によって実行される。

10

20

【0103】

例示的な実施形態では、使用者は、刺激デバイスと接続またはペアリングされたパーソナルデバイス（電話またはタブレットなど）で、刺激デバイスの使用の概要（装着期間、適用された刺激、パラメータ、使用などのうちの1つまたは複数を含む）、または睡眠の質の変化の概要、またはこれらの組み合わせと共に提示される。

【0104】

例示的な実施形態では、介護者は、1つまたは複数の刺激デバイスの1人または複数の使用者にリンクされたウェブダッシュボードに、刺激デバイスの使用の概要（装着期間、適用された刺激、パラメータ、使用などのうちの1つまたは複数を含む）、または1人または複数の使用者の睡眠の質の変化の概要、またはこれらの組み合わせと共に提示される。

30

【0105】

いくつかの実施形態では、空間にいる1人または複数の対象の監視は、空間の位置、場所、行動、または姿勢に関する1人または複数の対象に関連するガイダンスを提示するために使用される。例示的な実施形態では、対象は、1人または複数の対象について、受けた刺激の有効性、受けた刺激の特性（例えば、光のレベル、音量、強度、周波数、持続時間、変動など）のうちの1つまたは複数を変更することを目的としたそのようなガイダンスを提示される。いくつかの実施形態では、そのようなガイダンスは第三者に提供される。いくつかの実施形態では、そのようなガイダンスは、対象に提供される。

40

【0106】

いくつかの実施形態では、フィードバックは、1人または複数の刺激受容者に伝達または提示される。いくつかの実施形態では、フィードバックは、臨床医、送達施設のスタッフ、デバイスのオペレータ、デバイスの製造業者、治療構成要素提供者、介護者、支払人、プロバイダー、雇用者、家族、研究者、健康関連機関を含むがこれらに限定されない第三者に通信または提示される。

【0107】

いくつかの実施形態では、第三者に伝達されるフィードバックは、刺激受容者に関する受容者のストレスまたは憂慮事項の軽減、1人または複数の刺激受容者の転帰の改善、1

50

人または複数の刺激受容者に関連するコストの削減、刺激の送達に関連する規制の順守のうちの1つまたは複数を実現するために、修正、処理、フィルタリング、選択、または提示される。

【0108】

いくつかの実施形態では、フィードバックは、監視された情報に少なくとも部分的に応答して、使用者または第三者とのプログラムでの対話を介して通信または提示される。例示的な実施形態では、フィードバックは、使用者または介護者と対話するチャットボットまたはチャットボット構成要素によって通信される。

【0109】

いくつかの実施形態では、フィードバックは、処理されたまたは処理されていない監視の情報または分析を組み込むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、フィードバックは、アクティグラフィからの睡眠断片化分析および／またはアクティグラフィからの2つ以上の睡眠断片化分析の比較を組み込み、および／またはそれらからなり、および／またはそれらに少なくとも部分的に応答する。

【0110】

動機付け

いくつかの実施形態では、本開示は、刺激デバイスまたは他の関連する活動もしくは治療の使用において、使用者または第三者を動機付けることをもたらす。さらなる実施形態では、本開示は、ガンマ刺激治療の送達に応答した、または監視もしくは監視の分析に応じたそのような動機付けをもたらす。

【0111】

動機付けは、使用に関する指示（または使用に関する指示への関連付け）、リマインダもしくは通知、カレンダーイベント、報酬、進捗の指標、目的もしくは目標との比較、または他の使用者もしくは目標の使用者の集団もしくは人口統計集団のとの比較を含むことができる。

【0112】

例示的な実施形態では、使用者は、就寝するとき、または過去に就寝直前に刺激デバイスを使用することによって達成した通常進行する就寝の直前にリマインドされる。そのようなリマインダはパーソナルデバイス（例えば、通知として）、刺激デバイス（例えば、点滅する光またはオーディオのトーンとして）、または他のデバイス（例えば、デスクトップカレンダー）のうちの1つまたは複数に現れ、そのようなリマインダの内容およびタイミングは、改善された睡眠の質に関連するデバイスの使用の時間および持続時間の分析にさらに応答する。

【0113】

例示的な実施形態では、使用者は、刺激デバイスまたは刺激デバイスの使用者に関連するパーソナルデバイスに、睡眠の質の改善をもたらした使用者のデバイス使用歴に応じて、デバイスの使用を促す指示、動機付けの報酬、プロンプト、または成果が提示される。

【0114】

例示的な実施形態では、介護者は、ウェブダッシュボードまたはコンソール上に、1人または複数の使用者に文脈にある刺激デバイスを使用するように促す方法、または睡眠の質の改善をもたらす可能性が高い方法（例えば、スケジュール、技法、環境条件など）を使用する方法に関する指示またはガイダンスを提示される。さらなる例示的な実施形態では、これらの方法は、効果的な睡眠の質の改善に関連するそれらの1人以上の使用者または他の使用者の使用の監視または分析に少なくとも部分的に基づいて優先順位付けまたは選択される。

【0115】

いくつかの実施形態では、動機は、監視された情報に少なくとも部分的に応答する使用者または第三者とのプログラムによる対話を介して、通信または提示される。例示的な実施形態では、フィードバックは、使用者または介護者と対話するチャットボットまたはチャットボット構成要素によって通信される。

【0116】

いくつかの実施形態では、動機付けは、フィードバックを組み込むか、またはフィードバックからなる。いくつかの実施形態では、動機付けは、アクティグラフィからの睡眠断片化分析および／またはアクティグラフィからの2つ以上の睡眠断片化分析の比較を組み込み、および／またはそれらからなり、および／またはそれらに少なくとも部分的に応答する。

【0117】

分析

いくつかの実施形態では、アクティグラフィの有益な変化は、睡眠断片化、睡眠期間中の休止期間、睡眠期間中の睡眠中断（図37）のうちの1つまたは複数の分布に関連する統計的な大きさを計算することによって識別される。例示的な実施形態では、そのような分析は、休止期間の持続時間の分布または睡眠断片化の他の尺度を生成することを含むことができる。さらなる実施形態では、そのような分析は、これらの分布を経時的に比較すること、またはデバイスの使用の様々な治療パラメータまたはパターンに応じて比較することを含むことができる。

【0118】

いくつかの実施形態では、本技術的解決策は、アクティグラフィから睡眠断片化を分析することを対象とする方法およびシステムを含む。いくつかの実施形態では、そのような方法およびシステムは、1つまたは複数の対象に関連する1つまたは複数のデバイスについてのアクティグラフィのデータを1つまたは複数の期間（1501、図37；例えば、図34の灰色）にわたって収集および／または受信することを含む。いくつかの実施形態では、そのような方法およびシステムは、そのようなアクティグラフィデータ（1502、図37）の少なくとも一部のバンドパスフィルタリング、もう1つ多くのより低減されたサンプリング周波数（1503、図37）でのそのようなアクティグラフィのデータ加速の少なくとも一部の振幅の抽出のうちの1つまたは複数のさらに含む。いくつかの実施形態では、そのような方法およびシステムは、推定加速の分布の決定をさらに含む（1504、図37）。いくつかの実施形態では、そのような方法およびシステムは、デバイス不使用（1505、図37；例えば、図35の黒「カットオフ」）に関連付けられたアクティグラフィの値のデバイスの特性に少なくとも部分的に基づいて、活動時間と非活動時間とを区別する1つまたは複数のデバイス特有のカットオフを識別することと、そのような区別に基づいて、アクティグラフィのデータを分類することとをさらに含む。例示的な実施形態では、デバイスの不使用に関連する値を上回るアクティグラフィ値を有するデータ点には1のスコアが割り当てられ、他のすべてのデータ点には0の値が割り当てられる（1506、図375）。いくつかの実施形態では、そのような方法およびシステムは、アクティグラフィのデータ（1507、図37；例えば、図34の緑色）から活性の平滑化させた推定値を生成することを含む。いくつかの実施形態では、そのような方法およびシステムは、活動の平滑化した推定値からのそれぞれの夜の最初の推定される深夜の時点を決断することとをさらに含む（1507、図37；例えば、図35の黒い点）。いくつかの実施形態では、最初の推定された深夜の時点は、連続する日の12:00PMからの期間にわたる活動の平滑化した推定値の最小値に対応する。

【0119】

いくつかの実施形態では、本解決策は、1つまたは複数の夜間睡眠時間（図34の黒の強調期間）の時間的範囲を決断することを対象とする方法およびシステムをさらに含み、そのような方法は、最適化された深夜の時点および周囲の時間枠を決断することを対象とする最適化を含み、最適化された深夜の時点の周囲の最適化された時間枠で、識別された非活動データポイント（例えば、0の値が割り当てられたもの）にクレジットを割り当て、識別された活動データポイント（例えば、1の値が割り当てられたもの）にペナルティを割り当てること、およびそのような最適化された時間枠外で、識別された活動データポイントにクレジットを割り当て、識別された非活動データポイントにペナルティを割り当てること（1508、図37）を含む。いくつかの実施形態では、本解決策は、各夜間睡

10

20

30

40

50

眠期間（１５０９、図３７）内の活動期間および休止期間（例えば、図３４の灰色のバー）を識別することを対象とする方法およびシステムをさらに含む。例示的な実施形態では、デバイスの不使用に関連する値を上回るアクティグラフィの値を有する期間は、活動期間として分類され、他のすべてのデータ点は、休止期間（１５０６、図３７）として分類される。例示的な実施形態では、休止期間には１の値が割り当てられ、活動期間には０の値が割り当てられる。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、本解決策は、識別された休止期間の分布を特徴付けることを対象とする方法およびシステムをさらに含み、そのような方法は、１人または複数の対象または対象の群について１つまたは複数の夜または他の期間から休止期間を収集および／または累積すること（１５１０、図３７）、収集された休止期間の累積的分布を決定すること（１５１１、図３７）、統計的分布を収集された休止期間の分布に当てはめることのうちの１つまたは複数を含む。いくつかの実施形態では、そのような方法およびシステムは、指数分布を収集された休止期間の分布に当てはめること、当てはめられた指数分布に対する指数減衰定数を決定することをさらに含む（１５１２、図３７）。いくつかの実施形態は、１日または複数の日および／または他の期間にわたる１または複数の対象の休止期間の累積的分布に適合する指数分布について決定された指数減衰定数に少なくとも部分的に基づいて値を決定および／または報告および／または送ること（１５１３、図３７）、ならびに／あるいは１または複数の日および／または他の期間にわたる１または複数の対象の休止期間の累積的分布に適合する２またはそれより多い指数分布についての指数減衰定数の間の比較に少なくとも部分的に基づいて値を決定および／または報告および／または送ること（１５１３、図３７）を対象とする方法をさらに含む。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、１つまたは複数のそのような決定された指数関数的減衰定数、そのような定数の比較、そのような定数の関数、またはそのような定数に応答する値が、睡眠の質、睡眠の改善、睡眠の進行、治療有効性、治療の結果、疾患の進行、および／または治療の成功、失敗、有効性、もしくは転帰の他のメトリックの尺度として、単独でまたは複数報告される。例示的な実施形態では、異なる使用者または異なる期間の指数関数的減衰定数間の差に応答するか、またはそれに基づく値を組み込む報告が、使用者または第三者に報告される。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、特定された休止期間の分布を特徴付けることを含む睡眠断片化の分析は、睡眠期間中のアクティグラフィの有益な変化、睡眠期間中の休止期間の頻度の増加、睡眠期間中の睡眠の中断の頻度の減少、睡眠関連健康転帰の悪化の改善および／または維持予防のうちの１つまたは複数を確認および／または評価および／または報告するために少なくとも部分的に使用される。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、識別された休止期間の分布を特徴付けることを含む睡眠断片化の分析は、少なくとも部分的に、刺激パラメータ、刺激モダリティ、刺激を送達する機会、睡眠断片化の減少の目標、刺激に使用するデバイス、刺激に使用する場所、刺激に関連する環境調整、刺激に関連する使用者の状態の調整、刺激に関連する使用のための活動、刺激における第三者の役割のうちの１つまたは複数を決

10

20

30

40

50

に使用される。例示的な実施形態では、睡眠断片化の分析におけるパターンによって少なくとも部分的に評価される、効果的なおよび／または改善されたおよび／または緩和された結果に関連する刺激および／またはパラメータのためのデバイスおよび／または機会が、使用者および／または第三者に提示および／または提案される。

【0124】

いくつかの実施形態では、測定または観察された睡眠関連パラメータは、睡眠の質の測度を計算するために、ローカルおよび／またはサーバ上で分析される。

【0125】

いくつかの実施形態では、経時的な睡眠の質または睡眠断片化の測度または分析の比較を使用して、ADなどの睡眠関連疾患の進行またはリスクを特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、分析によって計算された睡眠の質の測度は、AD疾患の進行、リスク、または診断の尺度として使用される。例示的な実施形態では、分析によって決定される特定のレベルの睡眠断片化、または経時的なそれらのレベルの変化の検出を使用して、ADのリスクがある患者またはADの初期段階にある患者を識別する。

【0126】

いくつかの実施形態では、測定された睡眠関連および他のパラメータを複数の使用者から集約して、睡眠の改善に関連する人口または人口統計パターン、およびプログラムのパラメータまたは刺激送達他の側面間の関連付けを識別する。いくつかの実施形態では、単一の使用者からの測定された睡眠関連および他のパラメータが、使用者固有のパターンを識別するために使用される。

【0127】

いくつかの実施形態では、識別されたパターンは、1人または複数の使用者または使用者の集団に対する、プログラムのパラメータまたは値の選択、治療のスケジュール、動機、使用者、介護者、またはヘルスケア提供者とのコミュニケーションのうちの1つまたは複数に通知するために使用される。

【0128】

いくつかの実施形態では、分析または分析の結果は、使用者、介護者、医療提供者、または他の第三者に報告され得る。例示的な実施形態では、ADの進行に関連する疾患進行分析は、医療提供者または介護者に報告される。

【0129】

プログラムのパラメータおよびパラメータの値

いくつかの実施形態では、刺激プログラムパラメータは、オーディオ信号および視覚信号の両方について約35 Hz～約45 Hzの刺激周波数（例えば、図31のf_s）で構成される。いくつかの実施形態では、オーディオ信号および視覚信号は、遅延（例えば、図31におけるt_d）によって互いに対してオフセットされる。例示的な実施形態では、オーディオおよびビジュアル信号は同期される（t_d = 0 s）。

【0130】

いくつかの実施形態では、刺激プログラムパラメータは、様々なタイミングおよび強度パラメータで構成される。例示的な実施形態では、これらのパラメータは、図31に示すものを含む。いくつかの実施形態では、これらのパラメータは事前に構成されている。いくつかの実施形態では、それらは、介護者または医療提供者などの第三者によって少なくとも部分的に調整される。いくつかの実施形態では、1つまたは複数のパラメータは、使用者の状況、使用者に関連する測定された睡眠の質関連パラメータ、観察または検出された刺激デバイスの使用のうちの1つまたは複数の測定または分析に応答して調整される。いくつかの実施形態では、刺激パラメータは、検出または分析された睡眠に関連するADの症状の進行に応じて調整される。

【0131】

いくつかの実施形態では、本開示は、様々な周波数および強度パラメータを介してガンマ波振動を引き起こす。

【0132】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、非侵襲的刺激は、非侵襲的感覚刺激、非侵襲的ガンマ刺激、非侵襲的ガンマ感覚刺激、ガンマ刺激療法、非侵襲的ガンマ刺激療法のうちの1つまたは複数を含む。いくつかの実施形態では、非侵襲的刺激は非侵襲的療法として送達される。

【0133】

例示的な実施形態では、対象は、1日1時間の非侵襲性感覚ガンマ刺激療法を受ける。いくつかの実施形態では、対象29は、1日2回の2時間の非侵襲的感覚刺激を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、1日の過程での様々な持続時間および合計の複数の期間の非侵襲的刺激を受ける。いくつかの実施形態では、タイミング、持続時間の分布、および／または1日の総持続時間は、送達された刺激の値、環境的な値、観察された使用者の状態、観察されたまたは推測された有効性のうちの1つまたは複数に応答する。例示的な実施形態では、対象は、効果的な刺激送達に適していると判定された時間に、1日の間に短時間の刺激を送達され、全期間の合計は、刺激有効性の累積的な測定値に少なくとも部分的に応じる。いくつかの実施形態では、刺激有効性は同調化スコアに応じる。

【0134】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の刺激パラメータまたは他の態様は、アクティグラフィからの睡眠断片化分析および／またはアクティグラフィからの2つ以上の睡眠断片化分析の比較に、少なくとも部分的に応答する。例示的な実施形態では、様々な組み合わせの刺激パラメータが異なる期間に使用され、その後の刺激パラメータは、それらの期間の少なくとも一部の間のアクティグラフィからの睡眠断片化分析の比較に少なくとも部分的に基づいて選択される。いくつかの実施形態では、刺激パラメータは、アクティグラフィからの睡眠断片化分析によって少なくとも部分的に評価されるように、睡眠の改善を最適化、改善、および／または強化するように選択される。

【0135】

いくつかの実施形態では、本開示は、40Hzの非侵襲的オーディオ、ビジュアル、または組み合わせた視聴覚刺激を送達する。いくつかの実施形態では、刺激は、およそ35～45Hzの範囲の1つまたは複数の刺激周波数（例えば、図31のf_s）で送達される。いくつかの実施形態では、「ガンマ」は、35～45Hzの範囲の周波数を指す。いくつかの実施形態では、刺激は、使用者の検出、報告、または人口統計学的もしくは個別に関連付けられたもしくは支配的なα波周波数に少なくとも部分的に基づいて送達される。

【0136】

いくつかの実施形態では、特定の視覚パラメータは、刺激周波数、強度（明るさ）、色相、視覚パターン、空間周波数、コントラスト、およびデューティサイクルのうちの1つまたは複数を含む。例示的な実施形態では、視覚刺激は、40Hzの刺激周波数、0 μW / cm²～1120 μW / cm²の輝度、および50%の視覚信号デューティサイクルでもたらされる。

【0137】

いくつかの実施形態では、非侵襲的刺激は、40Hzの周波数で送達される視覚刺激と聴覚刺激の組み合わせとして送達される。いくつかの実施形態では、視覚および聴覚刺激は、各サイクルを同時に開始するように同期される。いくつかの実施形態では、各聴覚および視覚刺激サイクルの開始は、構成された時間だけオフセットされる。いくつかの実施形態では、視覚および聴覚信号は、対象によって明確に認識され、それらの許容レベルに調整された強度で送達される。

【0138】

いくつかの実施形態において、対象に投与される非侵襲的シグナルのパラメータまたは特徴の少なくともいくつかは、米国特許第10307611号明細書、米国特許第10293177号明細書、または米国特許第10279192号明細書のうちの1つまたは複数において明記されているものに対応する。いくつかの実施形態において、対象に投与される非侵襲的シグナルのパラメータまたは特徴の少なくともいくつかは、米国特許第10159816号明細書または米国特許第10265497号明細書のうちの1つまたは複数において明記されているものに対応する。

【0139】

いくつかの実施形態では、特定のオーディオパラメータは、刺激周波数、強度（音量）、およびデューティサイクルのうちの1つまたは複数を含む。いくつかの実施形態では、オーディオの周波数は、対象の聴覚特性に応じて、例えば、対象の聴力がより良好である周波数に応じて調整される。例示的な実施形態では、7,000 Hzのオーディオトーンの周波数、0 dBA～80 dBAの音量レベル、および0.57%のオーディオ信号のデューティサイクルで、聴覚刺激が与えられる。

【0140】

いくつかの実施形態では、非侵襲的刺激のパラメータは、ヒト対象の脳におけるガンマ波振動の誘発に向けて選択される。いくつかの実施形態では、非侵襲的刺激のパラメータは、ヒト対象においてアルファ波を誘導することを対象として選択される（図40）。いくつかの実施形態では、非侵襲的刺激パラメータは、ヒト対象においてベータ波を誘導することを対象とする。いくつかの実施形態では、非侵襲的刺激パラメータは、ヒト対象においてベータ波を誘導することを対象とする。いくつかの実施形態では、非侵襲的刺激パラメータは、ヒト対象においてガンマ波を誘導することを対象とする。

【0141】

いくつかの実施形態では、光のレベルおよび色相は、対象の疲労を回避するように調整される。いくつかの実施形態では、光のレベルおよび色相は、対象に動機を与えるように調整される。いくつかの実施形態では、各耳または眼に対するパラメータは、同様の方法で調整される。いくつかの実施形態では、各耳または眼に対するパラメータは異なるように調整される。例示的な実施形態では、トーンおよび色相などのオーディオおよびビジュアルパラメータを変化させて、刺激または監視を適用し続けるように対象に関与または動機を与える。

【0142】

視覚刺激による神経刺激

いくつかの実施形態では、本開示のシステムおよび方法は、視覚信号を使用して神経振動の周波数を制御し、その際に、睡眠の質の改善を促すことに関する。視覚刺激は、認知的な状態または認知機能に対して有害な結果を及ぼすのを軽減または防止しながら、脳または免疫系の1つまたは複数の認知的状態または認知機能に有益な効果を与えるために、神経振動の周波数を調整、制御または別様には影響を与えることができる。視覚刺激は、例えば、使用者が経験する睡眠の質の有益な改善をもたらすことができる。視覚刺激は、脳の1つまたは複数の認知的状態、脳の認知機能、免疫系、または炎症に対して有益な効果をもたらすことができる脳波同調をもたらすことができる。場合によっては、視覚刺激は、視覚野や関連領域などにおける局所的な効果をもたらすことができる。いくつかの花びらでは、視覚刺激は、より拡張的な効果をもたらす、神経系だけでなく生理学の変化を引き起こす可能性がある。脳波同調は、例えば、睡眠異常を治療することができる。睡眠断片化などの睡眠異常は、神経系の機能不全だけでなく、身体代謝または免疫防御系を損なうことも含めて、ヒトの生理に複数の影響を及ぼす。脳波同調は、脳の認知機能、脳の認知的状態、免疫系、または炎症に関連する障害、疾病、疾患、非効率性、傷害、または他の問題を治療することができる。

【0143】

神経振動は、ヒトまたは動物において起こり、中枢神経系における律動的または反復的な神経活動を含む。神経組織は、個々のニューロン内部の機構またはニューロン間の相互作用によって振動の活性を生じさせることができる。振動は、膜電位の振動または活動電位の律動パターンのいずれかとして現れることができ、これはシナプス後ニューロンの振動活性化をもたらす。ニューロン群の同期した活動は、例えば、脳波記録法（「EEG」）、脳磁図法（「MEG」）、機能的磁気共鳴画像法（「fMRI」）、または皮質脳波記録法（「ECOG」）によって観察することができる巨視的振動を生じさせることができる。神経振動は、それらの周波数、振幅および位相によって特徴付けることができる。これらのシグナル特性は、時間周波数分析を使用した神経の記録から見ることで

る。

【0144】

例えば、EEGは、ニューロン群の間の振動活性を測定することができ、測定された振動活性は、以下のような周波数帯域に分類することができる。デルタ活性は、1～4 Hzの周波数帯域に対応する。シータ活性は4～8 Hzの周波数帯域に対応する。α活性は8～12 Hzの周波数帯域に対応する。ベータ活性は13～30 Hzの周波数帯域に対応する。ガンマ活性は30～70 Hzの周波数帯域に対応する。

【0145】

神経振動の頻度および存在または活性は、情報の伝達、知覚、運動の制御および記憶などの認知的状態または認知機能と関連付けることができる。認知的状態または認知機能に基づいて、神経振動の頻度は変化し得る。さらに、神経振動の特定の周波数は、1つまたは複数の認知的状態または機能に有益な効果または悪影響を及ぼす可能性がある。しかし、そのような有益な効果をもたらすために、またはそのような有害な結果を低減または防止するために、外部刺激を使用して神経振動を同期させることは、困難であり得る。

【0146】

脳波同調（例えば、神経同調化または脳同調）は、特定の周波数の外部刺激が脳によって知覚され、脳の神経活動を誘発し、外部刺激の特定の周波数に対応する周波数で振動するニューロンをもたらすときに発生する。したがって、脳同調は、外部刺激の特定の周波数に対応する周波数で神経振動が起こるように、外部刺激を使用して脳の神経振動を同期させることを指すことができる。

【0147】

本開示のシステムおよび方法は、脳同調を達成するための外的視覚刺激を与えることができる。例えば、光パルスまたは高いコントラストの視覚パターンなどの外部信号は、脳によって知覚され得る。脳は、光パルスの観察または知覚に応答して、神経振動の周波数を調整、管理、または制御することができる。所定の周波数で生成され、直接的な視野または周辺視野を介した眼性手段によって知覚される光パルスは、脳の神経活動を誘発して脳波同調を誘発することができる。神経振動の周波数は、光パルスの周波数によって少なくとも部分的に影響を受ける可能性がある。高いレベルの認知機能が、取り込まれているいくつかの領域をゲート開閉し得るまたは干渉し得る間に、脳は、感覚皮質での視覚刺激に反応し得る。したがって、本開示のシステムおよび方法は、光パルスの周波数に基づいてニューロンの群間の電気的活動を同期させるために、所定の周波数で放出される光パルスなどの外的視覚刺激を使用して、脳波同調をもたらすことができる。脳の1つまたは複数の部分または領域の同調は、皮質ニューロンの集合体における同期的電気活性によって生成される振動の総周波数に基づいて、観察することができる。光パルスの周波数は、光パルスの周波数に対応する周波数で振動するように皮質ニューロンの集合におけるこの同期電気的活性を引き起こすかまたは調整することができる。

【0148】

図1は、実施形態による視覚的な脳同調を実行するシステムを示すブロック図である。システム100は、神経刺激システム（「NSS」）105を含むことができる。NSS105は、視覚的NSS105またはNSS105と称され得る。簡単に概観すると、NSS105は、光生成モジュール110、光調整モジュール115、不要周波数フィルタリングモジュール120、プロファイルマネージャ125、副作用管理モジュール130、フィードバックモニタ135、データリポジトリ140、視覚信号伝達構成要素150、フィルタリング構成要素155、またはフィードバック構成要素160のうちの1つまたは複数を含むか、これらにアクセスするか、これらとインターフェースするか、さもなければこれらと通信することができる。光生成モジュール110、光調整モジュール115、不要周波数フィルタリングモジュール120、プロファイルマネージャ125、副作用管理モジュール130、フィードバックモニタ135、視覚信号伝達構成要素150、フィルタリング構成要素155、またはフィードバック構成要素160はそれぞれ、少なくとも1つの処理ユニットまたはプログラマブル論理アレイエンジンなどの他の論理デバ

10

20

30

40

50

イス、またはデータベースリポジトリ 150 と通信するように構成されたモジュールを含むことができる。光生成モジュール 110、光調整モジュール 115、不要周波数フィルタリングモジュール 120、プロファイルマネージャ 125、副作用管理モジュール 130、フィードバックモニタ 135、視覚信号伝達構成要素 150、フィルタリング構成要素 155、またはフィードバック構成要素 160 は、別個の構成要素、単一の構成要素、または NSS 105 の一部であってもよい。システム 100 および NSS 105 などのその構成要素は、1 つまたは複数のプロセッサ、論理デバイス、または回路などのハードウェア要素を含むことができる。システム 100 および NSS 105 などのその構成要素は、図 7A および図 7B のシステム 700 に示す 1 つまたは複数のハードウェアまたはインターフェース構成要素を含むことができる。例えば、システム 100 の構成要素は、1 つまたは複数のプロセッサ 721 を含むかまたはそれにおいて実行し、記憶装置 728 またはメモリ 722 にアクセスし、ネットワークインターフェース 718 を介して通信することができる。

10

【0149】

さらに図 1 を参照すると、さらに詳細には、NSS 105 は、少なくとも 1 つの光生成モジュール 110 を含むことができる。光生成モジュール 110 は、1 つまたは複数の所定のパラメータを有する光パルスまたはフラッシュ光などの視覚信号の生成を命令するか、さもなければ引き起こすかもしくは容易にするために、視覚信号伝達構成要素 150 とインターフェースするように設計および構築することができる。光生成モジュール 110 は、NSS 105 の 1 つまたは複数のモジュールまたは構成要素から命令またはデータパケットを受信および処理するためのハードウェアまたはソフトウェアを含むことができる。光生成モジュール 110 は、視覚信号伝達構成要素 150 に視覚信号を生成させる命令を生成することができる。光生成モジュール 110 は、視覚信号伝達構成要素 150 を制御またはイネーブルして、1 つまたは複数の所定のパラメータを有する視覚信号を生成することができる。

20

【0150】

光生成モジュール 110 は、視覚信号伝達構成要素 150 に通信可能に結合することができる。光生成モジュール 110 は、回路、電線、データポート、ネットワークポート、電力線、接地、電気接点またはピンを介して視覚信号伝達構成要素 150 と通信することができる。光生成モジュール 110 は、Bluetooth、Bluetooth Low Energy、Zigbee、Z-Wave、IEEE 802.11、WiFi、3G、4G、LTE、近距離通信（「NFC」）、または他の短距離、中距離または長距離通信プロトコルなどの 1 つまたは複数の無線プロトコルを使用して、視覚信号伝達構成要素 150 と無線通信することができる。光生成モジュール 110 は、無線または有線で視覚信号伝達構成要素 150 と通信するためのネットワークインターフェース 718 を含むか、またはそれにアクセスすることができる。

30

【0151】

光生成モジュール 110 は、視覚信号伝達構成要素 150 に、1 つまたは複数の所定のパラメータを有する視覚信号を生成、ブロック、制御、さもなければ伝えるために、様々な種類の視覚信号伝達構成要素 150 をインターフェース、制御、さもなければ管理することができる。光生成モジュール 110 は、視覚信号伝達構成要素 150 の光源を駆動するように構成されたドライバを含むことができる。例えば、光源は発光ダイオード（「LED」）を含むことができ、光生成モジュール 110 は、特定の電圧および電流の特性を有する電気または電力を供給することによって LED 光源を駆動するように構成された LED ドライバ、チップ、マイクロコントローラ、演算増幅器、トランジスタ、抵抗器、またはダイオードを含むことができる。

40

【0152】

いくつかの実施形態では、光生成モジュール 110 は、図 2A に示すように光波 200 を含む視覚信号を伝えるように視覚信号伝達構成要素 150 に命令することができる。光波 200 は、電磁波を含むか、または電磁波から形成することができる。光波の電磁波は

50

、それぞれの振幅を有し、時間に対する電界 205 の振幅および時間に対する磁界 210 の振幅によって示されるように、互いに直交して移動することができる。光波 200 は、波長 215 を有することができる。光波はまた、周波数を有することができる。波長 215 と周波数との積は、光波の速度とすることができる。例えば、光波の速度は、真空中で約 299,792,458 メートル毎秒であり得る。

【0153】

光生成モジュール 110 は、視覚信号伝達構成要素 150 に、1 つまたは複数の所定の波長または強度を有する光波を生成するよう命令することができる。光波の波長は、可視スペクトル、紫外スペクトル、赤外スペクトル、または他の何らかの波長の光に対応することができる。例えば、可視スペクトル範囲内の光波の波長は、390 から 700 ナノメートル（「nm」）の範囲であり得る。可視スペクトル内で、光生成モジュール 110 は、さらに、1 つ以上の色に対応する 1 つ以上の波長を特定することができる。例えば、光生成モジュール 110 は、視覚信号伝達構成要素 150 に、紫外線（例えば、10～380 nm）、紫（例えば、380～450 nm）、青（例えば、450～495 nm）、緑（例えば、495～570 nm）、黄（例えば、570～590 nm）、オレンジ（例えば、590～620 nm）、赤（例えば、620～750 nm）、または赤外線（例えば、750～1000000 nm）のうちの 1 つまたは複数に対応する 1 つまたは複数の波長を有する 1 つまたは複数の光波を含む視覚信号を生成するよう命令することができる。波長は、10 nm～100 マイクロメートルの範囲であり得る。いくつかの実施形態では、波長は 380 から 750 nm の範囲であり得る。

【0154】

光生成モジュール 110 は、光パルスを含む視覚信号を伝えることを決定することができる。光生成モジュール 110 は、光パルスを生成するよう視覚信号伝達構成要素 150 に指示するか、そうでなければ行わせることができる。光パルスは、光波のバーストを指すことができる。例えば、図 2B は、光波のバーストを示す。光波のバーストは、光波によって生成された電界 250 のバーストを指すことができる。光波の電界 250 のバーストは、光パルスまたはフラッシュ光と呼ぶことができる。例えば、断続的にオンおよびオフにされる光源は、光のバースト、フラッシュまたはパルスを生成することができる。

【0155】

図 2C は、実施形態による光 235 a～235 c のパルスを示す。光パルス 235 a～235 c は、y 軸が光波の周波数（例えば、光波の速度を波長で割ったもの）を表し、x 軸が時間を表す周波数スペクトルのグラフを介して示すことができる。視覚信号は、 F_a の周波数と F_a とは異なる周波数との間の光波の変調を含むことができる。例えば、NSS105 は、 F_a などの可視スペクトルの周波数と、可視スペクトル外の周波数との間で光波を変調することができる。NSS105 は、2 つ以上の周波数の間、オン状態とオフ状態の間、またはハイパワー状態とローパワー状態の間で光波を変調することができる。

【0156】

場合によっては、光パルスを生成するために使用される光波の周波数は F_a で一定であり得、それによって周波数スペクトルに方形波が生成される。いくつかの実施形態では、3 つのパルス 235 a～235 c の各々は、同じ周波数 F_a を有する光波を含むことができる。

【0157】

各光パルスの幅（例えば、光波のバーストの持続時間）は、パルス幅 230 a に対応することができる。パルス幅 230 a は、バーストの長さまたは持続時間を指すことができる。パルス幅 230 a は、時間または距離の単位で測定することができる。いくつかの実施形態では、パルス 235 a～235 c は、互いに異なる周波数を有する光波を含むことができる。いくつかの実施形態では、パルス 235 a～235 c は、図 2D に示すように、互いに異なるパルス幅 230 a を有することができる。例えば、図 2D の第 1 のパルス 235 d はパルス幅 230 a を有することができ、一方で第 2 のパルス 235 e は第 1 のパルス幅 230 a よりも大きい第 2 のパルス幅 230 b を有する。第 3 のパルス 235 f

は、第2のパルス幅230bよりも小さい第3のパルス幅230cを有することができる。第3のパルス幅230cは、第1のパルス幅230aより小さくすることもできる。パルス列のパルス235d～fのパルス幅230a～cは変化してもよいが、光生成モジュール110は、パルス列に対して一定のパルスレート間隔240を維持することができる。

【0158】

パルス235a～235cは、パルスレート間隔240を有するパルス列を形成することができる。パルスレート間隔240は、時間の単位を使用して定量化することができる。パルスレート間隔240は、パルス列201のパルスの周波数に基づくことができる。パルス列201のパルスの周波数は、変調周波数と呼ぶことができる。例えば、光生成モジュール110は、40Hzなどのガンマ活性に対応する所定の周波数のパルス列201を設けることができる。そうするために、光生成モジュール110は、周波数の乗法逆数（または逆数）をとることによってパルスレート間隔240を決定する（例えば、パルス列について1を所定の周波数で割る）ことができる。例えば、光生成モジュール110は、パルスレート間隔240を0.25秒として決定するために、1を40Hzで除算することによって40Hzの乗法逆数をとることができる。パルスレート間隔240は、パルス列全体にわたって一定のままであり得る。いくつかの実施形態では、パルスレート間隔240は、パルス列全体にわたって、またはあるパルス列から次のパルス列まで変化し得る。いくつかの実施形態では、パルスレート間隔240は変化するが、第2の間に送られるパルスの数は固定することができる。

【0159】

いくつかの実施形態では、光生成モジュール110は、周波数が増加する光波を有する光パルスを生成することができる。例えば、光生成モジュール110は、図2Eに示すように、光パルスの光波の周波数がパルスの開始からパルスの終了まで増加するアップチャープパルス生成することができる。例えば、パルス235gの開始時の光波の周波数を F_a とすることができる。パルス235gの光波の周波数は、パルス235gの中央で F_a から F_b に増加し、その後、パルス235gの終わりで F_c の最大値に増加することができる。したがって、パルス235gを生成するために使用される光波の周波数は、 F_a から F_c までの範囲であり得る。周波数は、線形的に、指数関数的に、または何らかの他のレートもしくは曲線に基づいて増加することができる。

【0160】

光生成モジュール110は、図2Fに示すように、パルスの開始からパルスの終了まで光パルスの光波の周波数が減少するダウンチャープパルス生成することができる。例えば、パルス235jの開始時の光波の周波数を F_d とすることができる。パルス235jの光波の周波数は、パルス235jの中央で F_d から F_e に減少し、その後、パルス235jの終わりで F_f の最小値に減少することができる。したがって、パルス235jを生成するために使用される光波の周波数は、 F_d から F_f までの範囲であり得る。周波数は、線形的に、指数関数的に、または何らかの他のレートもしくは曲線に基づいて減少することができる。

【0161】

視覚信号伝達構成要素150は、光生成モジュール110からの命令に応答して光パルス生成するように設計および構築することができる。命令は、例えば、光波の周波数もしくは波長、強度、パルスの持続時間、パルス列の周波数、パルスレート間隔、またはパルス列の持続時間（例えば、パルス列のパルスの数または所定の周波数を有するパルス列を送る時間の長さ）などの光パルスのパラメータを含むことができる。光パルスは、眼などの眼性手段を介して脳によって知覚、観察、さもなければ特定することができる。光パルスは、直接的視野または周辺視野を介して眼に伝達することができる。

【0162】

図3Aには、水平の直接的視野310および水平の周辺視野が示されている。図3Bは、垂直の直接的視野320および垂直の周辺視野325を示す。図3Cは、直接的視野と

周辺視野の度合いを示しており、視覚信号が異なる視野で知覚可能な相対的な距離を含んでいる。視覚信号伝達構成要素 150 は、光源 305 を含むことができる。光源 305 は、人の目の直接的視野 310 または 320 に光パルスを送るように配置することができる。NSS105 は、光パルスを直接的視野 310 または 320 に送るように構成することができる。これは、人が光パルスにより注意を払うことができるため、脳の同調化を促進することができるからである。注意のレベルは、脳で直接的に、人の目の挙動を介して間接的に、または能動的フィードバック（例えば、マウス追跡）によって定量的に測定することができる。

【0163】

光源 305 は、人の目の周辺視野 315 または 325 に光パルスを送るように配置することができる。例えば、NSS105 は、周辺視野 315 または 325 に光パルスを送ることができるが、これは、これらの光パルスが、読書、歩行、運転などの他のタスクを実行している可能性がある人の注意を相対的にそらさないためである。したがって、NSS105 は、周辺視野を介して光パルスを送ることによって、微妙な継続的な視覚的脳刺激を与えることができる。

【0164】

いくつかの実施形態では、光源 305 は頭部装着型であってもよく、一方で他の実施形態では、光源 305 は、対象の手によって保持されてもよく、スタンドに置かれてもよく、天井から吊り下げられてもよく、椅子に接続されてもよく、さもなければ直接または周辺視野に光を向けるように配置されてもよい。例えば、椅子または外部に支持されたシステムは、対象の視野と視覚刺激との間の固定された／予め指定された関係を維持しながら、視覚入力をもたらすために光源 305 を含むかまたは配置することができる。システムは没入型体験をもたらすことができる。例えば、システムは、光源を含む不透明または部分的に不透明なドームを含むことができる。ドームは、対象が椅子に座っているか、またはリクライニングしている間、対象の頭部の上に配置することができる。ドームは、対象の視野の一部を覆うことができ、それによって外的な注意散漫を低減し、脳の領域の同調化を容易にする。

【0165】

光源 305 は、任意のタイプの光源または発光デバイスを含むことができる。光源は、レーザなどのコヒーレント光源を含むことができる。光源 305 は、発光ダイオード（LED）、有機LED、蛍光光源、白熱光、または任意の他の発光デバイスを含むことができる。光源は、ランプ、電球、または様々な色（例えば、白、赤、緑、青）の1つ以上の発光ダイオードを含むことができる。いくつかの実施形態では、光源は、任意のスペクトルまたは波長範囲の発光ダイオードなどの半導体発光デバイスを含む。いくつかの実施形態では、光源 305 は、広帯域ランプまたは広帯域光源を含む。いくつかの実施形態では、光源はブラックライトを含む。いくつかの実施形態では、光源 305 は、中空陰極ランプ、蛍光管光源、ネオンランプ、アルゴンランプ、プラズマランプ、キセノンフラッシュランプ、水銀のランプ、メタルハライドランプ、または硫黄のランプを含む。いくつかの実施形態では、光源 305 は、レーザまたはレーザダイオードを含む。いくつかの実施形態では、光源 305 は、OLED、PHOLED、QDLED、または有機材料を利用する光源の任意の他の変形を含む。いくつかの実施形態では、光源 305 は単色光源を含む。いくつかの実施形態では、光源 305 は、多色光源を含む。いくつかの実施形態では、光源 305 は、紫外光のスペクトル範囲の光を部分的に放射する光源を含む。いくつかの実施形態では、光源 305 は、可視光のスペクトル範囲の光を部分的に放出するデバイス、製品、または材料を含む。いくつかの実施形態では、光源 305 は、赤外光のスペクトル範囲の光を部分的に発散または放出するデバイス、製品または材料である。いくつかの実施形態では、光源 305 は、可視スペクトル範囲の光を発散または放出するデバイス、製品または材料を含む。いくつかの実施形態では、光源 305 は、光源から光が放射される光ガイド、光ファイバ、または導波路を含む。

【0166】

いくつかの実施形態では、光源 305 は、光を反射または方向転換するための 1 つまたは複数のミラーを含む。例えば、ミラーは、直接的視野 310 もしくは 320、または周辺視野 315 もしくは 325 に向かって光を反射または方向転換することができる。光源 305 は、微小電気機械デバイス（「MEMS」）との相互作用を含むことができる。光源 305 は、デジタル光プロジェクタ（「DLP」）を含むか、またはそれと相互作用することができる。いくつかの実施形態では、光源 305 は、周囲光または太陽光を含むことができる。周囲光または太陽光は、1 つまたは複数の光学レンズによって集束され、直接的視野または周辺視野に向けられ得る。周囲光または太陽光は、1 つまたは複数のミラーによって、誘導された視野または周辺視野に向けられ得る。

【0167】

光源が周囲光である場合、周囲光は配置されないが、周囲光は直接的視野または周辺視野を介して眼に入ることができる。いくつかの実施形態では、光源 305 は、光パルスを経直接的視野または周辺視野に向けるように配置することができる。例えば、図 4A に示すように、1 つまたは複数の光源 305 は、フレーム 400 に取り付けられ、固定され、結合され、機械的に結合され、さもなければ設けることができる。いくつかの実施形態では、視覚信号伝達構成要素 150 は、フレーム 400 を含むことができる。1 つまたは複数の光源 305 を含むフレーム 400 と連携する NSS 105 の動作のさらなる詳細は、下部の「NSS Operating With A Frame」と分類されたセクションにおいて提示される。したがって、光源は、光学的光源、機械的光源、または化学的光源などの任意のタイプの光源を含むことができる。光源は、光の前で回転するファン、または気泡など、光の振動パターンを生成、放出、または反射することができる反射性または不透明な任意の材料または物体を含むことができる。いくつかの実施形態では、光源は、可視ではない錯視、眼の中での生理学的現象（例えば、眼球を圧迫する）、または眼に適用される化学物質を含むことができる。

【0168】

視覚刺激を介した神経刺激のために構成されたシステムおよびデバイス

ここで図 4A を参照すると、フレーム 400 は、人の頭部に置くまたは配置されるように設計および構築することができる。フレーム 400 は、人が着用するように構成することができる。フレーム 400 は、所定の位置に留まるように設計および構築することができる。フレーム 400 は、人が座ったり、立ったり、歩いたり、走ったり、横になったりするときに着用されて所定の位置に留まるように構成することができる。光源 305 は、これらの様々な配置の間に人の目に向けて光パルスを投射するようにフレーム 400 に構成することができる。いくつかの実施形態では、光源 305 は、人の瞼が閉じている場合、光パルスを人の目に向かって投射するように構成することができ、光パルスが瞼を貫通して網膜によって知覚されるようにする。フレーム 400 は、ブリッジ 420 を含むことができる。フレーム 400 は、ブリッジ 420 に結合された 1 つまたは複数のアイワイヤ 415 を含むことができる。ブリッジ 420 は、アイワイヤ 415 の間に配置することができる。フレーム 400 は、1 つ以上のアイワイヤ 415 から延びる 1 つ以上のテンプレを含むことができる。いくつかの実施形態では、アイワイヤ 415 は、レンズ 425 を含むかまたは保持することができる。いくつかの実施形態では、アイワイヤ 415 は、固体材料 425 またはカバー 425 を含むかまたは保持することができる。レンズ、固体材料、またはカバー 425 は、透明、半透明、不透明、または外光を完全に遮断することができる。

【0169】

1 つまたは複数の光源 305 は、アイワイヤ 415、レンズもしくは他の固体材料 425、またはブリッジ 420 に、またはそれに隣接して配置することができる。例えば、光源 305 は、光パルスを直接的視野に伝達するために、固体材料 425 のアイワイヤ 415 の中央に配置することができる。いくつかの実施形態では、周辺視野に向かって光パルスを伝送するために、光源 305 を、テンプレート 410 に結合されたアイワイヤ 415 の角などのアイワイヤ 415 の角に配置することができる。

【0170】

NSS105は、単眼または両眼で視覚的な脳の同調化を行うことができる。例えば、NSS105は、光パルスを送るまたは誘導することができる。NSS105は、フレーム400および2つのアイワイヤ415を含む視覚信号伝達構成要素150とインターフェースすることができる。しかし、視覚信号伝達構成要素150は、第1の眼に光パルスを誘導するように構成され配置された単一の光源305を含んでもよい。視覚信号伝達構成要素150は、光源305から生成された光パルスが第2の眼に入るのを阻止または遮断する遮光構成要素をさらに含むことができる。視覚信号伝達構成要素150は、脳同調プロセスの間に光が第2の眼に入るのを遮断または防止することができる。

【0171】

いくつかの実施形態では、視覚信号伝達構成要素150は、代替的に、第1の眼および第2の眼に光パルスを送るまたは誘導することができる。例えば、視覚信号伝達構成要素150は、第1の時間間隔の間、第1の眼に光パルスを誘導することができる。視覚信号伝達構成要素150は、第2の時間間隔にわたって第2の眼に光パルスを誘導することができる。第1の時間間隔および第2の時間間隔は、同じ時間間隔、重複する時間間隔、相互に排他的な時間間隔、または後続の時間間隔であり得る。

【0172】

図4Bは、アイワイヤ415を通して入射する光の少なくとも一部を遮断することができる一組のシャッタ435を備えるフレーム400を示す。一組のシャッタ435は、アイワイヤ415を通して入射する周囲光または太陽光を断続的に遮断することができる。一組のシャッタ435は、光がアイワイヤ415を通して入射することを可能にするために開き、またアイワイヤ415を通して入射する光を少なくとも部分的に遮断するように閉じることができる。1つまたは複数のシャッタ430を含むフレーム400と連携するNSS105の動作のさらなる詳細は、下部の「NSS Operating With A Frame」と分類されたセクションにおいて提示される。

【0173】

一組のシャッタ435は、1つまたは複数のアクチュエータによって開閉される1つまたは複数のシャッタ430を含むことができる。シャッタ430は、1つまたは複数の材料から形成することができる。シャッタ430は、1つまたは複数の材料を含むことができる。シャッタ430は、光を少なくとも部分的に遮断または減衰することができる材料を含むか、またはそれから形成することができる。

【0174】

フレーム400は、一組のシャッタ435または個々のシャッタ430を少なくとも部分的に開閉するように構成された1つまたは複数のアクチュエータを含むことができる。フレーム400は、シャッタ435を開閉するための1つまたは複数のタイプのアクチュエータを含むことができる。例えば、アクチュエータは、機械的に駆動されるアクチュエータを含むことができる。アクチュエータは、磁気駆動アクチュエータを含むことができる。アクチュエータは、空気圧アクチュエータを含むことができる。アクチュエータは、油圧アクチュエータを含むことができる。アクチュエータは、圧電アクチュエータを含むことができる。アクチュエータは、微小電気機械システム（「MEMS」）を含むことができる。

【0175】

一組のシャッタ435は、電氣的または化学的技術によって開閉される1つまたは複数のシャッタ430を含むことができる。例えば、シャッタ430または一組のシャッタ435は、1つまたは複数の化学物質から形成することができる。シャッタ430または一組のシャッタは、1つまたは複数の化学物質を含むことができる。シャッタ430または一組のシャッタ435は、光を少なくとも部分的に遮断または減衰することができる化学物質を含むか、またはそれらから形成することができる。

【0176】

例えば、シャッタ430または一組のシャッタ435は、光をフィルタリング、減衰、

10

20

30

40

50

または遮断するように構成されたフォトクロミックレンズを含むことができる。フォトクロミックレンズは、太陽光にさらされると自動的に暗くなり得る。フォトクロミックレンズは、レンズを暗くするように構成された分子を含むことができる。分子は、紫外線または他の光波などの光波によって活性化され得る。したがって、フォトクロミック分子は、所定の波長の光に応答してレンズを暗くするように構成することができる。

【0177】

シャッタ430または一組のシャッタ435は、エレクトロクロミックガラスまたはプラスチックを含むことができる。エレクトロクロミックガラスまたはプラスチックは、電圧または電流に応答して明から暗（例えば、透明から不透明まで）に変化することができる。エレクトロクロミックガラスまたはプラスチックは、ガラスまたはプラスチックに堆積された金属酸化物コーティング、複数の層、およびガラスを明るくまたは暗くするために層の間の2つの電極間を移動するリチウムイオンを含むことができる。

10

【0178】

シャッタ430または一組のシャッタ435は、マイクロシャッタを含むことができる。マイクロシャッタは、100×200ミクロンに測定される小さな窓を含むことができる。マイクロシャッタは、ワッフル状のグリッドでアイフレーム415に配列することができる。個々のマイクロシャッタは、アクチュエータによって開閉させることができる。アクチュエータは、マイクロシャッタを越えるように掃引して、マイクロシャッタを開閉する、磁気アームを含むことができる。開いたマイクロシャッタは、光がアイフレーム415を通して入ることを可能にし、一方で閉じたマイクロシャッタは、光を遮断、減衰、またはフィルタリングすることができる。

20

【0179】

NSS105は、アクチュエータを駆動して、40Hzなどの所定の周波数で、1つまたは複数のシャッタ430または一組のシャッタ435を開閉することができる。シャッタ430を所定の周波数で開閉することにより、シャッタ430は、所定の周波数でフラッシュ光をアイワイヤ415に通過させることができる。したがって、一組のシャッタ435を含むフレーム400は、図4Aに示すフレーム400に結合された光源305など、フレーム400に結合された別個の光源を含まないか、または使用しない場合がある。

【0180】

いくつかの実施形態では、視覚信号伝達構成要素150または光源305は、図4Cに示すように、仮想現実ヘッドセット401を参照するか、またはそれに含まれ得る。例えば、仮想現実ヘッドセット401は、光源305を受け取るように設計および構築することができる。光源305は、スマートフォンまたはモバイル通信デバイスなどの表示デバイスを有するコンピューティングデバイスを含むことができる。仮想現実ヘッドセット401は、光源305を受け入れるために開くカバー440を含むことができる。カバー440は、光源305を所定の位置にロックまたは保持するために閉じることができる。閉じられると、カバー440ならびにケース450および445は、光源305のためのエンクロージャを形成することができる。このエンクロージャは、望ましくない視覚的な散漫を最小化または排除する没入体験をもたらすことができる。仮想現実ヘッドセットは、脳波同調を最大化する環境をもたらすことができる。仮想現実ヘッドセットは、拡張された現実体験をもたらすことができる。いくつかの実施形態では、光源305は、画像が表面から対象の眼に向かって反射されるように、別の表面に画像を形成することができる（例えば、点滅する物体または現実の拡張部分を画面にオーバーレイするヘッドアップディスプレイ）。仮想現実ヘッドセット401と連携したNSS105の動作の追加の詳細は、「視覚刺激による神経刺激用に構成されたシステムおよびデバイス」と分類されたセクションで下部に提示される。

30

40

【0181】

仮想現実ヘッドセット401は、仮想現実ヘッドセット401を人の頭部に固定するように構成されたストラップ455および460を含む。仮想現実ヘッドセット401は、歩行または走行などの身体活動中に装着されたヘッドセット401の動きを最小限に抑え

50

るように、ストラップ 455 および 460 を介して固定することができる。仮想現実ヘッドセット 401 は、460 または 455 から形成されたスカルキャップを含むことができる。

【0182】

フィードバックセンサ 605 は、電極、乾式電極、ゲル電極、生理食塩水浸漬電極、または接着剤ベースの電極を含むことができる。

【0183】

図 5A ～ 5D は、光源 305 として表示画面 305 を有するタブレットコンピューティングデバイス 500 または他のコンピューティングデバイス 500 を含むことができる視覚信号伝達構成要素 150 の実施形態を示す。視覚信号伝達構成要素 150 は、表示画面 305 または光源 305 を介して光パルス、光閃光、または光のパターンを送ることができる。

10

【0184】

図 5A は、光を透過する表示画面 305 または光源 305 を示す。光源 305 は、可視スペクトルの波長を含む光を透過することができる。NSS105 は、光源 305 を介して光を伝送するように視覚信号伝達構成要素 150 に命令することができる。NSS105 は、所定のパルスレート間隔を有するフラッシュ光または光パルスを送るように視覚信号伝達構成要素 150 に命令することができる。例えば、図 5B は、光源が発光しないか、または最小量もしくは低減された量の光を発するようにオフまたは無効にされた光源 305 を示す。視覚信号伝達構成要素 150 は、タブレットコンピューティングデバイス 500 に、フラッシュ光が 40 Hz などの所定の周波数を有するように光源 305 を有効（例えば、図 5A）および無効（例えば、図 5B）にさせることができる。視覚信号伝達構成要素 150 は、所定の周波数のフラッシュ光または光パルスを生成するために、光源 305 を 2 つ以上の状態の間でトグルする、または切り替えることができる。

20

【0185】

いくつかの実施形態では、光生成モジュール 110 は、図 5C および 5D に示すように、表示デバイス 305 または光源 305 を介して、視覚信号伝達構成要素 150 に、光のパターンを表示させることを命令または惹起することができる。光生成モジュール 110 は、フラッシュ光または光パルスを生成するために、視覚信号伝達構成要素 150 に、2 つ以上のパターンの間で点滅、トグルする、または切り替えるようにすることができる。パターンは、例えば、交互の市松模様のパターン 510 および 515 を含むことができる。パターンは、1 つの状態から別の状態にトグルまたは調整することができるシンボル、文字、または画像を含むことができる。例えば、背景色に対して文字またはテキストの色を反転させて、第 1 の状態 510 と第 2 の状態 515 とを切り替えることができる。前景色および背景色を所定の周波数で反転させることにより、神経振動の周波数の調整または管理を容易にすることができる視覚的变化を示すことによって、光パルスを生成することができる。タブレット 500 と連携した NSS105 の動作の追加の詳細は、「タブレットを用いた NSS 動作」と分類されたセクションにおいて下部に提示される。

30

【0186】

いくつかの実施形態では、光生成モジュール 110 は、脳または特定の皮質の特定のまたは所定の部分を刺激するように構成された画像間で点滅、トグル、または切り替えることを視覚信号伝達構成要素 150 に命令するまたは引き起こすことができる。光または画像ベースの刺激の提示、形態、色、動きおよび他の側面は、刺激を処理するためにどの皮質が動員されるかを決定することができる。視覚信号伝達構成要素 150 は、特定のまたは一般的な関心領域を標的とする刺激の提示を調節することによって、皮質の個別の部分を刺激することができる。視野の相対的な位置、入力の色、または光刺激の動きおよび速度は、皮質のどの領域が刺激されるかを決定することができる。

40

【0187】

例えば、脳は、所定の種類の視覚刺激を処理する少なくとも 2 つの部分、すなわち、脳の左側の一次視覚皮質と、脳の右側の鳥距溝とを含むことができる。これらの 2 つの部分

50

の各々は、所定の種類の視覚刺激を処理する1つ以上の複合的な下位部分を有することができる。例えば、鳥距溝は、運動に強く反応するが静止物体を記録しない場合があるニューロンを含み得る、領域V5と呼ばれる下位部分を含むことができる。領域V5に損傷を有する対象は、運動盲を有し得るが、そうでなければ正常な視力を有し得る。別の例では、一次視覚野は、色の知覚に特化したニューロンを含むことができる、領域V4と呼ばれる下位部分を含むことができる。領域V4に損傷のある対象は、色盲を有し得、灰色の濃淡でしか物体を知覚しない。別の例では、一次視覚野は、コントラストエッジに強く反応し、像を別々の対象物にセグメント化するために役立つニューロンを含む、領域V1と呼ばれる下位部分を含むことができる。

【0188】

したがって、光生成モジュール110は、視覚信号伝達構成要素150に、ある種の静止画像もしくはビデオを形成するように、またはフリッカを生成するように、または脳もしくは特定の皮質の特定の部分もしくは所定の部分を刺激するように構成された画像間でトグルするように命令する、またはそれらを引き起こすことができる。例えば、光生成モジュール110は、視覚信号伝達構成要素150に、紡錘状の顔領域を刺激するよう人間の顔の画像を生成させることを命令するか、または引き起こすことができ、これにより、顔貌失認または相貌失認の対象の脳の同調化を促進することができる。光生成モジュール110は、対象の脳のこの領域を標的とするために点滅する顔の画像を生成することを、視覚信号伝達構成要素150に命令する、または引き起こすことができる。別の例では、光生成モジュール110は、コントラストエッジに強く反応する一次視覚野のニューロンを刺激するための、エッジまたは線画を含む画像を生成するように、視覚信号伝達構成要素150に命令することができる。

【0189】

NSS105は、少なくとも1つの光調整モジュール115を含むか、それにアクセスするか、インターフェースするか、さもなければそれと通信することができる。光調整モジュール115は、環境変数（例えば、光強度、タイミング、入射光、環境光、まぶたの状態などである）を測定または検証して、視覚信号の周波数、振幅、波長、強度パターン、または他のパラメータなどの視覚信号に関連するパラメータを調整するように設計および構築することができる。光調整モジュール115は、プロファイル情報またはフィードバックに基づいて視覚信号のパラメータを自動的に変更することができる。光調整モジュール115は、フィードバックモニタ135からフィードバック情報を受け取ることができる。光調整モジュール115は、副作用管理モジュール130から命令または情報を受信することができる。光調整モジュール115は、プロファイルマネージャ125からプロファイル情報を受信することができる。

【0190】

NSS105は、少なくとも1つの不要周波数フィルタリングモジュール120を含み、これにアクセスし、これとインターフェースし、さもなければこれと通信することができる。不要周波数フィルタリングモジュール120は、そのような視覚信号の量が脳によって知覚されるのを防止または低減するために望ましくない視覚信号の周波数を遮断、緩和、低減、さもなければフィルタリングするように設計および構築することができる。不要周波数フィルタリングモジュール120は、フィルタリング構成要素155に、神経振動に対する不要な周波数の影響を阻止、減衰、さもなければ低減させるように、フィルタリング構成要素155とインターフェース、命令、制御、さもなければ通信することができる。

【0191】

NSS105は、少なくとも1つのプロファイルマネージャ125を含むか、それにアクセスするか、インターフェースするか、さもなければそれと通信することができる。プロファイルマネージャ125は、視覚的脳同調に関連する1人または複数の対象に関連する情報を記憶し、更新し、検索し、さもなければ管理するように設計または構築することができる。プロファイル情報は、例えば、過去の治療情報、過去の脳同調情報、投薬情報

10

20

30

40

50

、光波のパラメータ、フィードバック、生理学的情報、環境情報、または脳同調のシステムおよび方法に関連する他のデータを含むことができる。

【0192】

NSS105は、少なくとも1つの副作用管理モジュール130を含むか、それにアクセスするか、インターフェースするか、さもなければそれと通信することができる。副作用管理モジュール130は、副作用を低減するために視覚信号の1つまたは複数のパラメータを変更するために光調整モジュール115または光生成モジュール110に情報を伝えるように設計および構築することができる。副作用には、例えば、悪心、片頭痛、疲労、発作、眼精疲労または視力喪失が含まれ得る。

【0193】

副作用管理モジュール130は、視覚信号のパラメータを変更するまたは変えるようにNSS105の構成要素に自動的に命令することができる。副作用管理モジュール130は、副作用を低減するために所定の閾値で構成することができる。例えば、副作用管理モジュール130は、パルス列の最長持続時間、光波の最大強度、最大振幅、パルス列の最大デューティサイクル（例えば、パルス列の周波数を乗算したパルス幅）、一定期間（例えば、1時間、2時間、12時間、または24時間）での脳波同調のための最大の治療の回数で構成することができる。

【0194】

副作用管理モジュール130は、フィードバック情報に応答して視覚信号のパラメータを変化させることができる。副作用管理モジュール130は、フィードバックモニタ135からフィードバックを受け取ることができる。副作用管理モジュール130は、フィードバックに基づいて視覚信号のパラメータを調整することを決定することができる。副作用管理モジュール130は、フィードバックを閾値と比較して、視覚信号のパラメータを調整することを決定することができる。

【0195】

副作用管理モジュール130は、現在の視覚信号および視覚信号に対する調整を決定するためのフィードバックにポリシーまたは規則を適用するポリシーエンジンを用いて構成することができる、または含むことができる。例えば、フィードバックが、視覚信号を受信している患者が閾値を上回る心拍数または脈拍数を有することを示す場合、副作用管理モジュール130は、脈拍数が閾値を下回る値、または閾値を下回る第2の閾値を下回る値に安定するまでパルス列をオフにすることができる。

【0196】

NSS105は、少なくとも1つのフィードバックモニタ135を含むか、それにアクセスするか、インターフェースするか、さもなければそれと通信することができる。フィードバックモニタは、フィードバック構成要素160からフィードバック情報を受信するように設計および構築することができる。フィードバック構成要素160は、例えばフィードバックセンサ605、例えば、温度センサ、心拍数または脈拍数モニタ、生理学的センサ、周囲光センサ、周囲温度センサ、アクティグラフィを介した睡眠状態、血圧モニタ、呼吸数モニタ、脳波センサ、EEGプローブ、人間の目の前部と後部との間に存在する角膜網膜定在電位を測定するように構成された眼電図（「EOG」）プローブ、加速度計、ジャイロスコープ、動き検出器、近接センサ、カメラ、マイクロフォン、または光検出器を含むことができる。

【0197】

いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイス500は、図5Cおよび図5Dに示すように、フィードバック構成要素160またはフィードバックセンサ605を含むことができる。例えば、タブレット500のフィードバックセンサは、光源305を見ている人の画像をキャプチャすることができる前向きカメラを含むことができる。

【0198】

図6Aは、フレーム400に設けられた1つ以上のフィードバックセンサ605を示す。

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、フレーム 400 は、ブリッジ 420 またはアイワイヤ 415 の一部などのフレームの一部に設けられた単一または複数のフィードバックセンサ 605 を含むことができる。フィードバックセンサ 605 は、光源 305 を備えるか、またはそれに結合することができる。フィードバックセンサ 605 は、光源 305 から分離することができる。

【0199】

フィードバックセンサ 605 は、NSS105 と対話または通信することができる。例えば、フィードバックセンサ 605 は、検出されたフィードバック情報またはデータを NSS105（例えば、フィードバックモニタ 135）に伝えることができる。フィードバックセンサ 605 は、例えば、フィードバックセンサ 605 が検出または感知または通知のときに、リアルタイムで NSS105 にデータを伝えることができる。フィードバックセンサ 605 は、1 分、2 分、5 分、10 分、1 時間、2 時間、4 時間、12 時間、または 24 時間などの時間間隔に基づいてフィードバック情報を NSS105 に伝えることができる。フィードバックセンサ 605 は、フィードバック測定値が閾値を超える、または閾値を下回るなどの条件またはイベントに応答して、フィードバック情報を NSS105 に提供することができる。フィードバックセンサ 605 は、フィードバックパラメータの変化に応答してフィードバック情報を伝えることができる。いくつかの実施形態では、NSS105 は、情報を求めてフィードバックセンサ 605 に ping、問い合わせ、または要求を送信することができ、フィードバックセンサ 605 は、ping、要求、または問い合わせに応答してフィードバック情報を伝えることができる。

【0200】

図 6B は、人の頭部、頭部の上、または頭部の近くに置いたまたは配置されたフィードバックセンサ 605 を示す。フィードバックセンサ 605 は、例えば、脳波活動を検出する EEG プローブを含むことができる。

【0201】

フィードバックモニタ 135 は、1 つまたは複数のフィードバックセンサ 605 からのフィードバック情報を検出、受信、取得、さもなければ識別することができる。フィードバックモニタ 135 は、さらなる処理または記憶のために、フィードバック情報を NSS105 の 1 つまたは複数の構成要素に提供することができる。例えば、プロファイルマネージャ 125 は、フィードバック情報を用いてデータリポジトリ 140 に格納されたプロファイルデータ構造 145 を更新することができる。プロファイルマネージャ 125 は、フィードバック情報を、視覚的脳刺激を受けている患者または人の識別子、ならびにフィードバック情報の受信または検出に対応するタイムスタンプおよび日付スタンプと関連付けることができる。

【0202】

フィードバックモニタ 135 は、注意のレベルを判定することができる。注意のレベルは、脳刺激に使用される光パルスに設けられる焦点を指すことができる。フィードバックモニタ 135 は、様々なハードウェアおよびソフトウェア技術を使用して注意のレベルを判定することができる。フィードバックモニタ 135 は、注意のレベル（例えば、1 が低い注意であり、10 が高い注意である 1 から 10、またはその逆、1 が低い注意であり、100 が高い注意である 1 から 100、またはその逆、0 が低い注意であり、1 が高い注意である 0 から 1、またはその逆）にスコアを割り当てることができ、注意のレベル（例えば、低、中、高）を分類することができ、注意を等級付けする（例えば、A、B、C、D、または F）ことができ、さもなければ注意のレベルの指示を与えることができる。

【0203】

場合によっては、フィードバックモニタ 135 は、注意のレベルを識別するために人の眼球運動を追跡することができる。フィードバックモニタ 135 は、アイトラッカーを含むフィードバック構成要素 160 とインターフェースすることができる。フィードバックモニタ 135（例えば、フィードバック構成要素 160 を介して）は、人の眼球運動を検出および記録し、記録された眼球運動を分析して、注意スパンまたは注意のレベルを決定

することができる。フィードバックモニタ 135 は、隠れた注意に関連する情報を示し、または伝えることができる視線を測定することができる。例えば、フィードバックモニタ 135（例えば、フィードバック構成要素 160 を介して）は、眼電図（「EOG」）で構成して、眼の周りの皮膚電位を測定することができ、眼が頭部に対して向いている方向を示すことができる。いくつかの実施形態では、EOG は、頭部に対する眼の方向を決定するために頭部が動かないように頭部を安定させるためのシステムまたはデバイスを含むことができる。いくつかの実施形態では、EOG は、頭部の位置を決定し、次いで頭部に対する眼の方向を決定するために、ヘッドトラッカーシステムを含むかまたはそれとインターフェースすることができる。

【0204】

いくつかの実施形態では、フィードバックモニタ 135 およびフィードバック構成要素 160 は、瞳孔または角膜反射のビデオ検出を使用して眼球または眼球運動の方向を決定または追跡することができる。例えば、フィードバック構成要素 160 は、1 つまたは複数のカメラまたはビデオカメラを含むことができる。フィードバック構成要素 160 は、眼に向かって光パルスを送る赤外線源を含むことができる。光は、眼によって反射され得る。フィードバック構成要素 160 は、反射の位置を検出することができる。フィードバック構成要素 160 は、反射の位置を捉えるまたは記録することができる。フィードバック構成要素 160 は、反射に対して画像処理を実行して、眼の方向または眼の視線の方向を判定または計算することができる。

【0205】

フィードバックモニタ 135 は、眼の方向または動きを、同一人物の過去の眼の方向または動き、公の眼の動き、または他の過去の眼の動き情報と比較して、注意のレベルを判定することができる。例えば、パルス列の間に眼が光パルスに焦点を合わせている場合、フィードバックモニタ 135 は、注意のレベルが高いと判断することができる。フィードバックモニタ 135 が、眼がパルス列の 25% の間パルス列から離れたと判定した場合、フィードバックモニタ 135 は、注意のレベルが中程度であると判断することができる。フィードバックモニタ 135 が、眼球運動がパルス列の 50% を超えて発生した、または眼がパルス列に 50% を超えて集中しなかったと判定した場合、フィードバックモニタ 135 は、注意のレベルが低いと判断することができる。

【0206】

いくつかの実施形態では、システム 100 は、光源から放射される光のスペクトル範囲を制御するためのフィルタ（例えば、フィルタリング構成要素 155）を含むことができる。いくつかの実施形態において、光源は、放射される光に影響を及ぼす光反応性材料、例えば、偏光子、フィルタ、プリズムもしくはフォトリソミック材料、またはエレクトロクロミックガラスもしくはプラスチックを含む。フィルタリング構成要素 155 は、不要周波数フィルタリングモジュール 120 からの命令を受信して、光の 1 つまたは複数の周波数を遮断または減衰させることができる。

【0207】

フィルタリング構成要素 155 は、特定の波長または色の範囲の光を選択的に透過することができる一方で、波長または色の 1 つまたは複数の他の範囲を遮断することができる光学フィルタを含むことができる。光学フィルタは、ある波長範囲で入射する光波の大きさまたは位相を変更することができる。光学フィルタは、吸収フィルタ、または干渉もしくはダイクロイックフィルタを含むことができる。吸収フィルタは、光波の電磁エネルギーを吸収器の内部エネルギー（例えば、熱エネルギー）に変換するために、光子のエネルギーを取り込むことができる。媒体を伝搬する光波の一部の光子の吸収による強度の低下は、減衰と呼ぶことができる。

【0208】

干渉フィルタまたはダイクロイックフィルタは、光の 1 つまたは複数のスペクトル帯域を反射し、光の他のスペクトル帯域を透過する光学フィルタを含むことができる。干渉フィルタまたはダイクロイックフィルタは、1 つまたは複数の波長に対してほぼ 0 の吸収係

10

20

30

40

50

数を有することができる。干渉フィルタは、高域通過、低域通過、帯域通過、または帯域阻止とすることができる。干渉フィルタは、異なる屈折率を有する誘電材料または金属材料の1つまたは複数の薄層を含むことができる。

【0209】

例示的な実施態様では、NSS105は、視覚信号伝達構成要素150、フィルタリング構成要素155、およびフィードバック構成要素160とインターフェースすることができる。視覚信号伝達構成要素150は、ガラスフレーム400および1つまたは複数の光源305などのハードウェアまたはデバイスを含むことができる。フィルタリング構成要素155は、フィードバックセンサ605などのハードウェアまたはデバイスを含むことができる。フィルタリング構成要素155は、偏光レンズ、シャッタ、エレクトロクロミック材料またはフォトリソグラフィック材料などのハードウェア、材料または化学物質を含むことができる。

10

【0210】

コンピューティング環境

図7Aおよび7Bは、コンピューティングデバイス700のブロック図を示す。図7Aおよび図7Bに示すように、各コンピューティングデバイス700は、中央処理ユニット721と、主要メモリユニット722とを含む。図7Aに示すように、コンピューティングデバイス700は、記憶デバイス728、インストールデバイス716、ネットワークインターフェース718、I/Oコントローラ723、表示デバイス724a~724n、キーボード726、および例えばマウスなどのポインティングデバイス727を含むことができる。記憶デバイス728は、限定はしないが、神経刺激システム(「NSS」)701のオペレーティングシステム、ソフトウェア、およびソフトウェアを含むことができる。NSS701は、NSS105、NSS905、またはNSS1605のうちの1つまたは複数を含むか、または参照することができる。図7Bに示すように、各コンピューティングデバイス700はまた、追加の任意選択の要素、例えば、メモリポート703、ブリッジ770、1つまたは複数の入出力デバイス730a~730n(概して参照符号730を使用して参照される)、および中央処理ユニット721と通信するキャッシュメモリ740を含むことができる。

20

【0211】

中央処理ユニット721は、主要メモリユニット722からフェッチされた命令にตอบสนองしてこれを処理する任意の論理回路である。多くの実施形態において、中央処理ユニット721は、マイクロプロセッサユニット、例えば、カリフォルニア州マウンテンビュー所在のインテル社製のマイクロプロセッサユニット、イリノイ州シャンバーグのモトローラ社製のマイクロプロセッサユニット、カリフォルニア州サンタクララのNvidia製のARMプロセッサ(例えば、ARM Holdings由来のものであり、ST、TI、ATMELなどによって製造されている)およびTEGRAシステムオンチップ(SoC)、POWER7プロセッサ、ニューヨーク州ホワイトプレーンズのInternational Business Machinesによって製造されたもの、またはカリフォルニア州サンバールのアドバンスト・マイクロ・デバイシズ製のもの、またはカリフォルニア州サンノゼのAltera、カリフォルニア州インテルコーポレーション、Xilinx、またはカリフォルニア州アリソピエホのMicrosemiなどのフィールドプログラマブルゲートアレイ(「FPGA」)によって提供される。コンピューティングデバイス700は、これらのプロセッサのいずれか、または本明細書で説明するように動作することができる任意の他のプロセッサに基づくことができる。中央処理ユニット721は、命令レベルの並列性、スレッドレベルの並列性、異なるレベルのキャッシュ、およびマルチコアプロセッサを利用することができる。マルチコアプロセッサは、単一のコンピューティング構成要素に2つ以上の処理ユニットを含むことができる。マルチコアプロセッサの例には、AMD PHENOM IIX2、INTEL CORE i5およびINTEL CORE i7が含まれる。

30

40

【0212】

50

主要メモリユニット722は、データを記憶し、任意の記憶場所がマイクロプロセッサ721によって直接アクセスされることを可能にすることができる1つまたは複数のメモリチップを含むことができる。主要メモリユニット722は、揮発性であり、記憶装置728のメモリよりも高速であり得る。主要メモリユニット722は、ダイナミックランダムアクセスメモリ(DRAM)、またはスタティックランダムアクセスメモリ(SRAM)、Burst SRAMもしくはSynchBurst SRAM(BSRAM)、高速ページモードDRAM(FPM DRAM)、拡張DRAM(EDRAM)、拡張データ出力RAM(EDO RAM)、拡張データ出力DRAM(EDO DRAM)、バースト拡張データ出力DRAM(BEDO DRAM)、シングルデータレート同期DRAM(SDR SDRAM)、ダブルデータレートSDRAM(DDR SDRAM)、ダイレクトラムバスDRAM(DRDRAM)、もしくはエクストリームデータレートDRAM(XDR DRAM)を含む任意の変形であり得る。いくつかの実施形態では、主要メモリ722または記憶装置728は不揮発性であってもよく、例えば、不揮発性読み出しアクセスメモリ(NVRAM)、フラッシュメモリ不揮発性スタティックRAM(nvSRAM)、強誘電体RAM(FeRAM)、磁気抵抗RAM(MRAM)、相変化メモリ(PRAM)、導電性架橋RAM(CBRAM)、シリコン酸化膜窒化膜酸化膜シリコン(SONOS)、抵抗RAM(RRAM)、レーストラック、ナノRAM(NRAM)、またはミリピードメモリがある。主要メモリ722は、上述のメモリチップのいずれか、または本明細書で説明されるように動作することができる任意の他の利用可能なメモリチップに基づくことができる。図7Aに示す実施形態では、プロセッサ721は、システムバス750(以下でより詳細に説明する)を介して主要メモリ722と通信する。図7Bは、プロセッサがメモリポート703を介して主要メモリ722と直接通信するコンピューティングデバイス700の実施形態を示す。例えば、図7Bでは、主要メモリ722はDRDRAMとすることができる。

10

20

30

40

50

【0213】

図7Bは、主要プロセッサ721が、裏面バスと呼ばれることもある二次バスを介してキャッシュメモリ740と直接通信する実施形態を示す。他の実施形態では、主要プロセッサ721は、システムバス750を使用してキャッシュメモリ740と通信する。キャッシュメモリ740は、典型的には、主要メモリ722よりも速い応答時間を有し、典型的には、SRAM、BSRAM、またはEDRAMによって提供される。図7Bに示す実施形態では、プロセッサ721は、ローカルシステムバス750を介して様々なI/Oデバイス730と通信する。中央処理ユニット721を、I/Oデバイス730のいずれかに接続するために、様々なバスを使用することができ、PCIバス、PCI-Xバス、またはPCI-Expressバス、またはNuBusを含む。I/Oデバイスがビデオディスプレイ724である実施形態の場合、プロセッサ721は、アドバンスト・グラフィックス・ポート(AGP)を使用して、ディスプレイ724またはディスプレイ724用のI/Oコントローラ723と通信することができる。図7Bは、主要プロセッサ721が、HYPERTRANSPORT、RAPIDIO、またはINFINIBAND通信技術を介してI/Oデバイス730bまたは他のプロセッサ721'と直接通信するコンピュータ700の実施形態を示す。図7Bはまた、ローカルバスおよび直接的な通信が混在する実施形態を示し、プロセッサ721は、I/Oデバイス730bと直接通信しながらローカル相互接続バスを使用してI/Oデバイス730aと通信する。

【0214】

多種多様なI/Oデバイス730a~730nがコンピューティングデバイス700に存在することができる。入力デバイスは、キーボード、マウス、トラックパッド、トラックボール、タッチパッド、タッチマウス、マルチタッチパッドおよびタッチマウス、マイクロフォン(アナログまたはMEMS)、マルチアレイマイクロフォン、描画タブレット、カメラ、一眼レフカメラ(SLR)、デジタルSLR(DSLR)、CMOSセンサ、CCD、加速度計、慣性測定ユニット、赤外線光学センサ、圧力センサ、磁力計センサ、角速度センサ、深度センサ、近接センサ、周囲光センサ、ジャイロセンサ、または他のセ

ンサを含むことができる。出力デバイスは、ビデオディスプレイ、グラフィカルディスプレイ、スピーカ、ヘッドホン、インクジェットプリンタ、レーザプリンタ、および3Dプリンタを含むことができる。

【0215】

デバイス730a~730nは、例えば、Microsoft KINECT、WII用のNintendo Wiimote、Nintendo WII U GAMEPAD、またはApple IPHONEを含む複数の入力または出力デバイスの組み合わせを含むことができる。いくつかのデバイス730a~730nは、入力および出力のいくつかを組み合わせることによってジェスチャ認識入力を可能にする。いくつかのデバイス730a~730nは、認証および他のコマンドを含む異なる目的のための入力として利用することができる顔認識をもたらす。いくつかのデバイス730a~730nは、例えば、Microsoft KINECT、AppleによるIPHONEのSIRI、Google Now、またはGoogle Voice Searchを含む音声認識および入力をもたらす。

10

【0216】

追加のデバイス730a~730nは、例えば、触覚フィードバックデバイス、タッチスクリーンディスプレイ、またはマルチタッチディスプレイを含む入力および出力機能の両方を有する。タッチスクリーン、マルチタッチディスプレイ、タッチパッド、タッチマウス、または他のタッチ感知デバイスは、例えば、容量性、表面容量性、投影型容量性タッチ（PCT）、インセル容量性、抵抗性、赤外線、導波路、分散型信号タッチ（DST）、インセル光学、表面音響波（SAW）、曲げ波タッチ（BWT）、または力ベースの感知技術を含む、タッチを感知するための異なる技術を使用することができる。いくつかのマルチタッチデバイスは、表面との2つ以上の接点を可能にすることができ、例えば、ピンチ、拡散、回転、スクロール、または他のジェスチャを含む高度な機能を可能にする。例えば、Microsoft PIXELSENSEまたはMulti-Touch Collaboration Wallを含むいくつかのタッチスクリーンデバイスは、テーブルトップまたは壁などのより大きな表面を有することができ、また他の電子デバイスと相互作用することもできる。いくつかのI/Oデバイス730a~730n、表示デバイス724a~724nまたはデバイス群は、拡張現実デバイスであり得る。I/Oデバイスは、図7Aに示すように、I/Oコントローラ721によって制御することができる。I/Oコントローラ721は、例えばキーボード126および例えばマウスまたは光学ペンなどのポインティングデバイス727などの1つ以上のI/Oデバイスを制御することができる。さらに、I/Oデバイスは、コンピューティングデバイス700に記憶および/またはインストール媒体116を設けることもできる。さらに他の実施形態では、コンピューティングデバイス700は、ハンドヘルドUSB記憶デバイスを受け入れるためのUSB接続（図示せず）を設けることができる。さらなる実施形態では、I/Oデバイス730は、システムバス750と外部通信バス、例えば、USBバス、SCSIバス、FireWireバス、イーサネットバス、ギガビットイーサネットバス、ファイバチャネルバス、またはThunderboltバスとの間のブリッジとすることができる。

20

30

【0217】

いくつかの実施形態では、表示デバイス724a~724nは、I/Oコントローラ721に接続することができる。表示デバイスは、例えば、液晶ディスプレイ（LCD）、薄膜トランジスタLCD（TFT-LCD）、青色相LCD、電子ペーパー（e-ink）ディスプレイ、フレキシブルディスプレイ、発光ダイオードディスプレイ（LED）、デジタル光処理（DLP）ディスプレイ、液晶オンシリコン（LCOS）ディスプレイ、有機発光ダイオード（OLED）ディスプレイ、アクティブマトリクス有機発光ダイオード（AMOLED）ディスプレイ、液晶レーザディスプレイ、時間多重光シャッタ（TMOS）ディスプレイ、または3Dディスプレイを含むことができる。3Dディスプレイの例は、例えば、立体視、偏光フィルタ、アクティブシャッタ、または自動実体視を使用することができる。表示デバイス724a~724nは、ヘッドマウントディスプレイ（H

40

50

M D)であってもよい。いくつかの実施形態では、表示デバイス724a~724nまたは対応するI/Oコントローラ723は、OPENGLもしくはDIRECTX APIまたは他のグラフィックスライブラリを介して制御されるか、またはそれらのハードウェアサポートを有することができる。

【0218】

いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイス700は、各々が同じまたは異なるタイプおよび／または形態であり得る複数の表示デバイス724a~724nを含むかまたはそれらに接続することができる。このように、I/Oデバイス730a~730nおよび／またはI/Oコントローラ723のいずれかは、コンピューティングデバイス700による複数の表示デバイス724a~724nの接続および使用をサポート、有効化、またはもたらすために、任意のタイプおよび／または形態の適切なハードウェア、ソフトウェア、またはハードウェアとソフトウェアの組み合わせを含むことができる。例えば、コンピューティングデバイス700は、表示デバイス724a~724nをインターフェース、通信、接続、さもなければ使用するための任意のタイプおよび／または形態のビデオアダプタ、ビデオカード、ドライバ、および／またはライブラリを含むことができる。一実施形態では、ビデオアダプタは、複数の表示デバイス724a~724nにインターフェースするための複数のコネクタを含むことができる。他の実施形態では、コンピューティングデバイス700は、複数のビデオアダプタを含むことができ、各ビデオアダプタは、表示デバイス724a~724nのうちの1つまたは複数に接続される。いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイス700のオペレーティングシステムの任意の部分は、複数のディスプレイ724a~724nを使用するように構成することができる。他の実施形態では、表示デバイス724a~724nのうちの1つ以上は、ネットワーク140を介して、コンピューティングデバイス700に接続された1つ以上の他のコンピューティングデバイス700aまたは700bによって設けることができる。いくつかの実施形態では、ソフトウェアは、別のコンピュータの表示デバイスをコンピューティングデバイス700のための第2の表示デバイス724aとして使用するように、設計および構築することができる。例えば、一実施形態では、Apple iPadはコンピューティングデバイス700に接続し、デバイス700のディスプレイを拡張デスクトップとして使用できる追加のディスプレイ画面として使用することができる。

【0219】

再び図7Aを参照すると、コンピューティングデバイス700は、オペレーティングシステムまたは他の関連ソフトウェアを記憶し、NSS用のソフトウェアに関連する任意のプログラムなどのアプリケーションソフトウェアプログラムを記憶するための記憶デバイス728（例えば、1つまたは複数のハードディスクドライブまたは独立ディスクの重複するアレイ）を備えることができる。記憶デバイス728の例は、ハードディスクドライブ（HDD）、CDドライブ、DVDドライブ、またはBLU-RAYドライブを含む光学ドライブ、ソリッドステートドライブ（SSD）、USBフラッシュドライブ、またはデータを記憶するために適した任意の他のデバイスを含む。いくつかの記憶デバイスは、例えば、ハードディスクをソリッドステートキャッシュと組み合わせるソリッドステートハイブリッドドライブを含む、複数の揮発性および不揮発性メモリを含むことができる。一部の記憶デバイス728は、不揮発性、可変、または読み取り専用であり得る。一部の記憶デバイス728は内部にあり、バス750を介してコンピューティングデバイス700に接続することができる。一部の記憶デバイス728は外部にあって、外部バスを備えるI/Oデバイス730を介してコンピューティングデバイス700に接続し得る。いくつかの記憶デバイス728は、例えばAppleによるMACBOOK AIR用リモートディスクを含むネットワークを介して、ネットワークインターフェース718を介してコンピューティングデバイス700に接続することができる。一部のクライアントデバイス700は、不揮発性記憶デバイス728を必要とせず、シンクライアントまたはゼロクライアント202であってもよい。一部の記憶デバイス728はまた、インストールデバイス716として使用することもでき、ソフトウェアおよびプログラムをインストールす

10

20

30

40

50

るために適し得る。さらに、オペレーティングシステムおよびソフトウェアは、ブート可能媒体、例えば、`knoppix.net`からGNU/Linux配信として入手可能なGNU/Linux用のブート可能CD、KNOPPIXなどのブート可能CDから実行することができる。

【0220】

コンピューティングデバイス700はまた、アプリケーション配信プラットフォームからソフトウェアまたはアプリケーションをインストールすることもできる。アプリケーション配信プラットフォームの例には、Apple, Inc. が提供するiOS用App Store、Apple, Inc. が提供するMac App Store、Google Inc. が提供するAndroid OS用Google PLAY、Google Inc. が提供するCHROME OS用Chrome Webstore、Amazon.com, Inc. が提供するAndroid OS用Amazon AppstoreおよびKINDLE FIREが含まれる。

10

【0221】

さらに、コンピューティングデバイス700は、標準電話回線LANまたはWANリンク（例えば、802.11、T1、T3、ギガビットイーサネット、Infiniband）、ブロードバンド接続（例えば、ISDN、Frame Relay、ATM、Gigabit Ethernet、Ethernet-over-SONET、ADSL、VDSL、BPON、GPON、Fiosを含む光ファイバ）、無線接続、または上記のいずれかまたはすべてのいくつかの組み合わせを含むがこれらに限定されない、様々な接続を介してネットワーク140にインターフェースするためのネットワークインターフェース718を含むことができる。接続は、様々な通信プロトコル（例えば、TCP/IP、Ethernet、ARCNET、SONET、SDH、ファイバ分散データインターフェース（FDDI）、IEEE 802.11a/b/g/n/ac CDMA、GSM、WiMax、および直接非同期接続）を使用して確立することができる。一実施形態では、コンピューティングデバイス700は、任意のタイプおよび/または形態のゲートウェイまたはトンネリングプロトコル、例えば、セキュア・ソケット・レイヤ（SSL）もしくはトランスポート・レイヤ・セキュリティ（TLS）、またはFt. ローダーデール、フロリダ州のシトリックス・システムズ社によって製造されたシトリックス・ゲートウェイ・プロトコルを介して他のコンピューティングデバイス700'と通信する。ネットワークインターフェース118は、内蔵型ネットワークアダプタ、ネットワークインターフェースカード、PCMCIAネットワークカード、EXPRESSCARDネットワークカード、カードバスネットワークアダプタ、無線ネットワークアダプタ、USBネットワークアダプタ、モデム、またはコンピューティングデバイス700を通信および本明細書に記載の動作を実行することができる任意の種類のネットワークにインターフェース接続するために適した任意の他のデバイスを含むことができる。

20

30

【0222】

図7Aに示す種類のコンピューティングデバイス700は、タスクのスケジューリングおよびシステムリソースへのアクセスを制御するオペレーティングシステムの制御下で動作することができる。コンピューティングデバイス700は、任意のバージョンのMICROSOFT WINDOWSオペレーティングシステム、異なるリリースのUnixおよびLinuxオペレーティングシステム、Macintoshコンピュータ用の任意のバージョンのMAC OS、任意の組み込みオペレーティングシステム、任意のリアルタイムオペレーティングシステム、任意のオープンソースのオペレーティングシステム、任意の独自仕様のオペレーティングシステム、モバイルコンピューティングデバイス用の任意のオペレーティングシステム、またはコンピューティングデバイスで動作し本明細書に記載の動作を実行することが可能な任意の他のオペレーティングシステムなどの、任意のオペレーティングシステムを実行することができる。典型的なオペレーティングシステムには、それだけに限らないが、いずれもワシントン州レッドモンド所在のマイクロソフト社が製造するWINDOWS 7000、WINDOWS Server 2012、WIND

40

50

OWS CE、WINDOWS Phone、WINDOWS XP、WINDOWS VISTAおよびWINDOWS 7、WINDOWS RTおよびWINDOWS 8、カリフォルニア州クパチーノのApple, Inc. 製のMAC OSおよびiOS、; ならびに、英国ロンドンのカノニカル社が配信するLinux Mint 配信 (「distro」) またはUbuntuなどの無料で入手可能なオペレーティングシステム、またはUnixまたは他のUnix様の派生したオペレーティングシステム、およびカリフォルニア州マウンテンビューのGoogleが設計したAndroidなどが含まれる。例えばGoogleによるCHROME OSを含むいくつかのオペレーティングシステムは、例えばCHROMEBOOKSを含むクライアントまたはシンクライアントで使うことができる。

10

【0223】

コンピュータシステム700は、任意のワークステーション、電話、デスクトップコンピュータ、ラップトップまたはノートブックコンピュータ、ネットブック、ULTRABOOK、タブレット、サーバ、ハンドヘルドコンピュータ、携帯電話、スマートフォンまたは他のポータブル電気通信デバイス、メディア再生デバイス、ゲームシステム、モバイルコンピューティングデバイス、または通信可能な任意の他のタイプおよび/または形態のコンピューティング、電気通信またはメディアデバイスであり得る。コンピュータシステム700は、本明細書に記載の動作を実行するために十分なプロセッサの電力およびメモリ容量を有する。いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイス700は、デバイスと一致する異なるプロセッサ、オペレーティングシステム、および入力デバイスを有することができる。例えば、Samsung GALAXYスマートフォンは、Google, Inc.によって開発されたAndroidオペレーティングシステムの制御下で動作する。GALAXYスマートフォンは、タッチインターフェースを介して入力を受信する。

20

【0224】

いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイス700はゲームシステムである。例えば、コンピュータシステム700は、日本の東京のSony Corporationによって製造されたPLAYSTATION3、またはPERSONAL PLAYSTATION PORTABLE (PSP)、またはPLAYSTATION VITAデバイス、日本の京都のNintendo Co., Ltd.によって製造されたNINTENDO DS、NINTENDO3DS、NINTENDO WII、もしくはNINTENDO WII Uデバイス、またはワシントン州レッドモンドのMicrosoft Corporationによって製造されたXBOX360デバイス、またはカリフォルニア州メンロパークのOCULUS VR, LLCによって製造されたOCULUS RIFTもしくはOCULUS VRデバイスを含むことができる。

30

【0225】

いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイス700は、カリフォルニア州クパチーノのApple Computerによって製造された、Apple IPOD、IPOD Touch、およびIPOD NANOデバイスラインなどのデジタルオーディオプレーヤーである。いくつかのデジタルオーディオプレーヤーは、例えば、ゲームシステム、またはデジタルアプリケーション配信プラットフォームからのアプリケーションによって利用可能にされる任意の機能を含む、他の機能を有することができる。例えば、IPOD TouchはApple App Storeにアクセスできる。いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイス700は、MP3、WAV、M4A/AAC、WMA Protected AAC、AIFF、Audible audiobook、Apple Losslessオーディオファイルフォーマット、および.mov、.m4v、および.mp4MPEG-4 (H.264/MPEG-4 AVC方式) ビデオファイルフォーマットを含むがこれらに限定されないファイルフォーマットをサポートするポータブルメディアプレーヤーまたはデジタルオーディオプレーヤーである。

40

【0226】

50

いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイス 700 は、タブレット、例えば Apple の IPAD デバイスライン、Samsung の GALAXY TAB ファミリーのデバイス、またはワシントン州シアトルの Amazon. com, Inc の KINDLE FIRE である。他の実施形態では、コンピューティングデバイス 700 は、eBook リーダ、例えば、Amazon. com による KINDLE デバイスファミリ、またはニューヨーク州ニューヨークシティの Barnes & Noble, Inc による NOOK デバイスファミリである。

【0227】

いくつかの実施形態では、通信デバイス 700 は、デバイスの組み合わせ、例えば、デジタルオーディオプレーヤまたはポータブルメディアプレーヤと組み合わせられたスマートフォンを含む。例えば、これらの実施形態のうちの 1 つは、スマートフォン、例えば、Apple, Inc. によって製造されたスマートフォンの IPHONE ファミリー、Samsung, Inc 製のスマートフォンの Samsung GALAXY ファミリー、またはスマートフォンの Motorola DROID ファミリーである。さらに別の実施形態では、通信デバイス 700 は、ウェブブラウザおよびマイクロフォンおよびスピーカシステム、例えば電話用ヘッドセットを備えたラップトップまたはデスクトップコンピュータである。これらの実施形態では、通信デバイス 700 はウェブ対応であり、電話を受信および開始することができる。いくつかの実施形態では、ラップトップまたはデスクトップコンピュータはまた、ビデオチャットおよびビデオ通話を可能にするウェブカメラまたは他のビデオキャプチャデバイスを装備する。

【0228】

いくつかの実施形態では、ネットワーク内の 1 つまたは複数のマシン 700 のステータスは、一般にネットワーク管理の一部として監視される。これらの実施形態のうちの 1 つでは、マシンのステータスは、負荷情報（例えば、マシンのプロセスの数、CPU およびメモリの利用率）、ポートの情報（例えば、利用可能な通信ポートの数およびポートアドレス）、またはセッションステータス（例えば、プロセスの持続時間およびタイプ、ならびにプロセスがアクティブであるかアイドルであるか）の識別を含むことができる。これらの実施形態のうちの別の実施形態では、この情報は、複数のメトリックによって識別することができ、複数のメトリックは、負荷の分散、ネットワークトラフィック管理、およびネットワーク障害回復、ならびに本明細書に記載の本解決策の動作の任意の態様における決定に少なくとも部分的に適用することができる。上述した動作環境および構成要素の態様は、本明細書に開示されるシステムおよび方法の文脈において明らかになるであろう。

【0229】

神経刺激のための方法

図 8 は、実施形態による視覚的脳同調を行う方法の流れ図である。方法 800 は、例えば神経刺激システム（NSS）を含む、図 1～7B に示す 1 つまたは複数のシステム、構成要素、モジュールまたは要素によって実行することができる。簡略的な概要で、NSS は、ブロック 805 で提示する視覚信号を識別することができる。ブロック 810 において、NSS は、識別された視覚信号を生成および送ることができる。815 において、NSS は、神経活性、生理学的活性、環境パラメータ、またはデバイスのパラメータに関連するフィードバックを受信または判定することができる。820 において、NSS は、フィードバックに基づいて視覚信号を管理、制御、または調整することができる。

【0230】

フレームで動作する NSS

NSS 105 は、図 4A に示すように光源 305 を含むフレーム 400 と連携して動作することができる。NSS 105 は、図 6A に示すように、光源 30 およびフィードバックセンサ 605 を含むフレーム 400 と連携して動作することができる。NSS 105 は、図 4B に示すように、少なくとも 1 つのシャッタ 430 を含むフレーム 400 と連携して動作することができる。NSS 105 は、少なくとも 1 つのシャッタ 430 およびフィ

ードバックセンサ 605 を含むフレーム 400 と連携して動作することができる。

【0231】

動作中、フレーム 400 の使用者は、アイワイヤ 415 が目を取り囲むかまたは実質的に取り囲むように、フレーム 400 を頭に装着することができる。場合によっては、使用者は、ガラスフレーム 400 が装着されたこと、および使用者が脳波同調を受ける準備ができていることを NSS105 に示すことができる。表示は、キーボード 726、ポインティングデバイス 727、または他の I/O デバイス 730a~n などの入出力インターフェースを介した命令、コマンド、選択、入力、または他の表示を含むことができる。表示は、動きがベースの表示、視覚的表示、または音声ベースの表示とすることができる。例えば、使用者は、使用者が脳波同調を受ける準備ができていることを示す音声コマンドを与えることができる。

10

【0232】

場合によっては、フィードバックセンサ 605 は、使用者が脳波同調を受ける準備ができていないと判定することができる。フィードバックセンサ 605 は、ガラスフレーム 400 が使用者の頭部に配置されたことを検出することができる。NSS105 は、フレーム 400 が使用者の頭部に配置されたことを判定するために、モーションデータ、加速度データ、ジャイロスコープデータ、温度データ、または容量性タッチデータを受信することができる。モーションデータなどの受信したデータは、フレーム 400 がピックアップされて使用者の頭部に配置されたことを示すことができる。温度データは、フレーム 400 の温度またはその付近の温度を測定することができ、フレームが使用者の頭部にあることを示すことができる。場合によっては、フィードバックセンサ 605 は、アイトラッキングを実行して、使用者が光源 305 またはフィードバックセンサ 605 に注目している注意のレベルを判定することができる。NSS105 は、使用者が光源 305 またはフィードバックセンサ 605 に高い注意のレベルを払っていると判定したことに応答して、使用者の準備ができていないことを検出することができる。例えば、光源 305 またはフィードバックセンサ 605 の方向を凝視する、注視する、または見ることは、使用者が脳波同調を受ける準備ができていないという表示を提示することができる。

20

【0233】

したがって、NSS105 は、フレーム 400 が装着され、使用者が準備状態にあることを検出または判定することができる、あるいは NSS105 は、使用者がフレーム 400 を装着し、使用者が脳波同調を受ける準備ができていないという表示または確認を使用者から受信することができる。使用者の準備ができていないと判定すると、NSS105 は脳波同調プロセスを初期化することができる。いくつかの実施形態では、NSS105 は、プロファイルデータ構造 145 にアクセスすることができる。例えば、プロファイルマネージャ 125 は、プロファイルデータ構造 145 に照会して、脳同調処理に使用される外的視覚刺激のための 1 つまたは複数のパラメータを判定することができる。パラメータは、例えば、視覚刺激の種類、視覚刺激の強度、視覚刺激の周波数、視覚刺激の持続時間、または視覚刺激の波長を含むことができる。プロファイルマネージャ 125 は、プロファイルデータ構造 145 に照会して、以前の視覚刺激セッションなどの脳同調歴の情報を取得することができる。プロファイルマネージャ 125 は、プロファイルデータ構造 145 で検索を実行することができる。プロファイルマネージャ 125 は、使用者の名前、使用者の識別子、位置情報、指紋、生体認証識別子、網膜スキャン、音声認識および認証、または他の識別技術を用いて検索を実行することができる。

30

【0234】

NSS105 は、ハードウェア 400 に基づいて外的視覚刺激のタイプを決定することができる。NSS105 は、利用可能な光源 305 のタイプに基づいて外的視覚刺激のタイプを決定することができる。例えば、光源 305 が赤色スペクトルの光波を生成する単色 LED を含む場合、NSS105 は、視覚刺激のタイプが、光源によって伝送された光のパルスを含むと判定することができる。しかし、フレーム 400 が能動式の光源 305 を含まず、代わりに、1 つまたは複数のシャッタ 430 を含む場合、NSS105 は、光

40

50

源が、アイワイヤ 4 1 5 によって形成された平面を介して使用者の眼に入るときに変調される太陽光または周囲光であると判定することができる。

【0 2 3 5】

いくつかの実施形態では、NSS 1 0 5 は、過去の脳波同調セッションに基づいて外的視覚刺激のタイプを判定することができる。例えば、プロファイルデータ構造 1 4 5 は、視覚信号伝達構成要素 1 5 0 のタイプに関する情報で事前構成することができる。

【0 2 3 6】

NSS 1 0 5 は、プロファイルマネージャ 1 2 5 を介して、パルス列または周囲光の変調周波数を判定することができる。例えば、NSS 1 0 5 は、プロファイルデータ構造 1 4 5 から、外的視覚刺激の変調周波数が 4 0 Hz に設定されるべきであると判定することができる。視覚刺激の種類に応じて、プロファイルデータ構造 1 4 5 は、パルスの長さ、強度、光パルスを形成する光波の波長、またはパルス列の持続時間をさらに示すことができる。

【0 2 3 7】

場合によっては、NSS 1 0 5 は、外的視覚刺激の 1 つまたは複数のパラメータを判定または調整することができる。例えば、NSS 1 0 5 (例えば、フィードバック構成要素 1 6 0 またはフィードバックセンサ 6 0 5 を介して) は、周囲光のレベルまたは量を判定することができる。NSS 1 0 5 (例えば、光調整モジュール 1 1 5 または副作用管理モジュール 1 3 0 を介して) は、光パルスの強度または波長を確立、初期化、設定、または調整することができる。例えば、NSS 1 0 5 は、低レベルの周囲光があると判定することができる。周囲光のレベルが低いため、使用者の瞳孔は拡張され得る。NSS 1 0 5 は、低レベルの周囲光の検出に基づいて、使用者の瞳孔が拡張している可能性が高いと判断することができる。使用者の瞳孔が開いている可能性が高いと判定したことに応答して、NSS 1 0 5 は、パルス列の強度のレベルを低く設定することができる。さらに、NSS 1 0 5 は、より長い波長 (例えば、赤色) の光波を用いることができるため、眼への負担を軽減することができる。

【0 2 3 8】

いくつかの実施形態では、NSS 1 0 5 は、脳波同調プロセス全体を通して周囲光のレベルを監視 (例えば、フィードバックモニタ 1 3 5 およびフィードバック構成要素 1 6 0 を介して) して、光パルスの強度または色を自動的かつ周期的に調整することができる。例えば、高いレベルの周囲光があったときに使用者が脳波同調プロセスを開始した場合、NSS 1 0 5 は最初に光パルスの強度レベルをより高く設定し、より低い波長 (例えば、青色) を有する光波を含む色を使用することができる。しかし、周囲光のレベルが脳波同調プロセス全体にわたって減少するいくつかの実施形態では、NSS 1 0 5 は、周囲光の減少を自動的に検出し、検出に応答して、光波の波長を増加させながら強度を調整または低下させることができる。NSS 1 0 5 は、脳波同調を容易にするべく高いコントラスト比を設けるように光パルスを調整することができる。

【0 2 3 9】

いくつかの実施形態では、NSS 1 0 5 (例えば、フィードバックモニタ 1 3 5 およびフィードバック構成要素 1 6 0 を介して) は、光波のパラメータを設定または調整するために生理学的条件を監視または測定することができる。例えば、NSS 1 0 5 は、瞳孔の拡張のレベルを監視または測定して、光波のパラメータを調整または設定することができる。いくつかの実施形態では、NSS 1 0 5 は、光波のパラメータを設定または調整するために、心拍数、脈拍数、血圧、体温、発汗、または脳の活性を監視または測定することができる。

【0 2 4 0】

いくつかの実施形態では、NSS 1 0 5 は、最低の光波の強度の設定 (例えば、光波の低い振幅または光波の高い波長) を有する光パルスを最初に送り、最適な光の強度に達するまでフィードバックを監視しながら強度を徐々に増加させる (例えば、光波の振幅を増加させるか、または光波の波長を減少させる) ように事前構成することができる。最適な

光の強度は、失明、発作、心臓発作、片頭痛、または他の不快感などの有害な生理学的副作用のない最高の強度を指すことができる。NSS105（例えば、副作用管理モジュール130を介して）は、生理学的症状を監視して外的視覚刺激の有害な副作用を識別し、それに応じて外的視覚刺激を調整（例えば、光調整モジュール115を介して）して有害な副作用を低減または排除することができる。

【0241】

いくつかの実施形態では、NSS105（例えば、光調整モジュール115を介して）は、注意のレベルに基づいて光波または光パルスのパラメータを調整することができる。例えば、脳波同調プロセスの間に、使用者は、退屈したり、集中力を失ったり、眠りに落ちたり、さもなければ光パルスに注意を払わなくなったりする可能性がある。光パルスに注意を払わないと、脳波同調プロセスの有効性が低下し、光パルスの所望の変調周波数とは異なる周波数で振動するニューロンが生じる可能性がある。

【0242】

NSS105は、フィードバックモニタ135および1つまたは複数のフィードバック構成要素160を使用して、使用者が光パルスに注目している注意のレベルを検出することができる。NSS105は、アイトラッキングを実行して、網膜または瞳孔の視線方向に基づいて、使用者が光パルスに向けている注意のレベルを判定することができる。NSS105は、眼球運動を測定して、使用者が光パルスに向けている注意のレベルを判定することができる。NSS105は、使用者が光パルスに向けている注意のレベルを示す使用者フィードバックを求める調査またはプロンプトを提示することができる。使用者が光パルスに十分な程度の注意を払っていない（例えば、閾値よりも高い眼球運動のレベル、または光源305の直接的視野の外側にある視線方向）と判定したことに応答して、光調整モジュール115は、使用者の注目を得るために光源のパラメータを変更することができる。例えば、光調整モジュール115は、光パルスの強度を増加させ、光パルスの色を調整し、または光パルスの持続時間を変更することができる。光調整モジュール115は、光パルスの1つまたは複数のパラメータをランダムに変化させることができる。光調整モジュール115は、使用者の注意を取り戻すように構成された注意追求用光シーケンスを開始することができる。例えば、光シーケンスは、光パルスの色または強度の変化を所定の、ランダムな、または仮性のランダムなパターンで含むことができる。注意追求用光シーケンスは、視覚信号伝達構成要素150が複数の光源を含む場合、異なる光源を有効または無効にすることができる。したがって、光調整モジュール115は、フィードバックモニタ135と対話して、使用者が光パルスに提示している注意のレベルを判定し、注意のレベルが閾値を下回った場合に光パルスを調整して使用者の注意を取り戻すことができる。

【0243】

いくつかの実施形態では、光調整モジュール115は、所定の時間間隔（例えば、5分、10分、15分、または20分ごと）で光パルスまたは光波の1つまたは複数のパラメータを変更または調整して、使用者の注意のレベルを回復または維持することができる。

【0244】

いくつかの実施形態では、NSS105（例えば、不要周波数フィルタリングモジュール120を介して）は、望ましくない視覚的外部刺激をフィルタリング、遮断、減衰、または除去することができる。望ましくない視覚的外部刺激は、例えば、光波の望ましくない変調周波数、望ましくない強度、または望ましくない波長を含み得る。NSS105は、パルス列の変調周波数が所望の周波数とは異なるかまたは実質的に異なる（例えば、1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、または25%超）場合、変調周波数を望ましくないとみなすことができる。

【0245】

例えば、脳波同調のための所望の変調周波数は、40Hzであり得る。しかし、20Hzまたは80Hzの変調周波数は、脳波同調を妨げる可能性がある。したがって、NSS105は、20Hzまたは80Hzの変調周波数に対応する光パルスまたは光波をフィル

10

20

30

40

50

タリングすることができる。

【0246】

いくつかの実施形態では、NSS105は、フィードバック構成要素160を介して、20Hzの望ましくない変調周波数に対応する周囲光源からの光パルスがあることを検出することができる。NSS105は、望ましくない変調周波数に対応する光パルスの光波の波長をさらに決定することができる。NSS105は、望ましくない変調周波数に対応する波長をフィルタリングするようにフィルタリング構成要素155に命令することができる。例えば、望ましくない変調周波数に対応する波長は、青色に対応することがある。フィルタリング構成要素155は、特定の波長または色の範囲の光を選択的に透過することができる一方で、波長または色の1つまたは複数の他の範囲を遮断することができる光学フィルタを含むことができる。光学フィルタは、ある波長範囲で入射する光波の大きさまたは位相を変更することができる。例えば、光学フィルタは、望ましくない変調周波数に対応する青色の光波を遮断、反射、または減衰するように構成することができる。光調整モジュール115は、所望の変調周波数が不要周波数フィルタリングモジュール120によって遮断または減衰されないように、光生成モジュール110および光源305によって生成された光波の波長を変更することができる。

10

【0247】

NSSの仮想現実ヘッドセットでの動作

NSS105は、図4Cに示すように光源305を含む仮想現実ヘッドセット401と連携して動作することができる。NSS105は、図4Cに示すように、光源305およびフィードバックセンサ605を含む仮想現実ヘッドセット401と連携して動作することができる。いくつかの実施形態では、NSS105は、視覚信号伝達構成要素150のハードウェアが仮想現実ヘッドセット401を含むと判定することができる。視覚信号伝達構成要素150が仮想現実ヘッドセット401を含むと判定したことに応答して、NSS105は、光源305がスマートフォンまたは他のモバイルコンピューティングデバイスの表示画面を含むと判定することができる。

20

【0248】

仮想現実ヘッドセット401は、没入型の中断のない視覚刺激体験をもたらすことができる。仮想現実ヘッドセット401は、拡張現実体験をもたらすことができる。フィードバックセンサ605は、拡張現実体験をもたらすために、物理的な現実世界の写真またはビデオをキャプチャすることができる。不要周波数フィルタリングモジュール120は、表示画面305を介して拡張現実画像を投影、表示、または提示する前に、望ましくない変調周波数をフィルタリングすることができる。

30

【0249】

動作中、フレーム401の使用者は、仮想現実ヘッドセットのアイソケット465が使用者の眼を覆うようにフレーム401を頭に装着することができる。仮想現実ヘッドセットのアイソケット465は、眼を取り囲むか、または実質的に取り囲むことができる。使用者は、1つ以上のストラップ455または460、スカルキャップ、または他の固定機構を使用して、仮想現実ヘッドセット401を使用者のヘッドセットに固定することができる。場合によっては、使用者は、仮想現実ヘッドセット401が使用者の頭部に配置され固定されていること、および使用者が脳波同調を受ける準備ができていることをNSS105に示すことができる。表示は、キーボード726、ポインティングデバイス727、または他のI/Oデバイス730a~nなどの入出力インターフェースを介した命令、コマンド、選択、入力、または他の表示を含むことができる。表示は、動きがベースの表示、視覚的表示、または音声ベースの表示とすることができる。例えば、使用者は、使用者が脳波同調を受ける準備ができていることを示す音声コマンドを与えることができる。

40

【0250】

場合によっては、フィードバックセンサ605は、使用者が脳波同調を受ける準備ができていると判定することができる。フィードバックセンサ605は、仮想現実ヘッドセット401が使用者の頭部に配置されたことを検出することができる。NSS105は、仮

50

想現実ヘッドセット401が使用者の頭部に配置されたことを判定するために、モーションデータ、加速度データ、ジャイロスコプデータ、温度データ、または容量性タッチデータを受信することができる。モーションデータなどの受信したデータは、仮想現実ヘッドセット401がピックアップされて使用者の頭部に配置されたことを示すことができる。温度データは、仮想現実ヘッドセット401の温度またはその付近の温度を測定することができる、仮想現実ヘッドセット401が使用者の頭部にあることを示すことができる。場合によっては、フィードバックセンサ605は、アイトラッキングを実行して、使用者が光源305またはフィードバックセンサ605に注目している注意のレベルを判定することができる。NSS105は、使用者が光源305またはフィードバックセンサ605に高い注意のレベルを払っていると判定したことに応答して、使用者の準備ができてい

10

【0251】

いくつかの実施形態では、ストラップ455、ストラップ460、またはアイソケット605のセンサ605は、仮想現実ヘッドセット401が使用者の頭部に固定され、置かれ、または配置されていることを検出することができる。センサ605は、使用者の頭部の接触を検知または検出するタッチセンサとすることができる。

【0252】

したがって、NSS105は、仮想現実ヘッドセット401が装着され、使用者が準備状態にあることを検出または判定することができる、あるいはNSS105は、使用者が仮想現実ヘッドセット401を装着し、使用者が脳波同調を受ける準備ができてい

20

【0253】

NSS105は、ハードウェア401に基づいて外的視覚刺激のタイプを決定することができる。NSS105は、利用可能な光源305のタイプに基づいて外的視覚刺激のタイプを決定することができる。例えば、光源305がスマートフォンまたは表示デバイスを含む場合、視覚刺激は、表示デバイスの表示画面をオンおよびオフにすることを含むことができる。視覚刺激は、所望の周波数の変調に従い交互になり得る市松模様などのパター

30

40

【0254】

仮想現実ヘッドセット401が拡張現実体験をもたらす場合、視覚刺激は、表示デバイスにコンテンツをオーバーレイすることと、オーバーレイされたコンテンツを所望の変調周波数で変調することとを含むことができる。例えば、仮想現実ヘッドセット401は、現実の物理的な世界をキャプチャするカメラ605を含むことができる。NSS105は、現実の物理世界のキャプチャされた画像を表示しながら、所望の変調周波数で変調されたコンテンツを表示することもできる。NSS105は、所望の変調周波数で変調された

50

コンテンツをオーバーレイすることができる。そうでなければ、NSS105は、所望の変調周波数を生成するまたはもたすために、表示画面の一部または拡張現実の一部を修正、操作、変調、または調整することができる。

【0255】

例えば、NSS105は、所望の変調周波数に基づいて、1つ以上の画素を変調することができる。NSS105は、変調周波数に基づいて画素をオンオフすることができる。NSS105は、表示デバイスの任意の部分のピクセルを回転させることができる。NSS105は、パターンの画素をオン／オフすることができる。NSS105は、直接的視野または周辺視野の画素をオン／オフすることができる。NSS105は、眼の視線方向を追跡または検出し、視線方向の画素をオンおよびオフにし得、光パルス（または変調）が直接的視野にあるようにする。したがって、オーバーレイされたコンテンツを変調するか、そうでなければ仮想現実ヘッドセット401の表示デバイスを介して提示される拡張現実ディスプレイまたは他の画像を操作することにより、脳波同調を促進するように構成された変調周波数を有する光パルスまたは光のフラッシュを生成することができる。

10

【0256】

NSS105は、プロファイルマネージャ125を介して、パルス列または周囲光の変調周波数を判定することができる。例えば、NSS105は、プロファイルデータ構造145から、外的視覚刺激の変調周波数が40Hzに設定されるべきであると判定することができる。視覚刺激の種類に応じて、プロファイルデータ構造145は、変調する画素の数、変調する画素の強度、パルスの長さ、強度、光パルスを形成する光波の波長、またはパルス列の持続時間をさらに示すことができる。

20

【0257】

場合によっては、NSS105は、外的視覚刺激の1つまたは複数のパラメータを判定または調整することができる。例えば、NSS105（例えば、フィードバック構成要素160またはフィードバックセンサ605を介して）は、拡張現実体験をもたすために使用されるキャプチャされた画像の光のレベルまたは量を判定することができる。NSS105（例えば、光調整モジュール115または副作用管理モジュール130を介して）は、拡張現実体験に対応する画像データの光のレベルに基づいて、光パルスの強度または波長を確立、初期化、設定、または調整することができる。例えば、NSS105は、外部が暗い可能性があるため、拡張現実ディスプレイに低レベルの光があると判断することができる。拡張現実ディスプレイの光のレベルが低いため、使用者の瞳孔が拡張される可能性がある。NSS105は、低レベルの光の検出に基づいて、使用者の瞳孔が拡張している可能性が高いと判断することができる。使用者の瞳孔が拡張している可能性が高いと判定したことに応答して、NSS105は、変調周波数を与える光パルスまたは光源の強度レベルを低く設定することができる。さらに、NSS105は、より長い波長（例えば、赤色）の光波を用いることができるため、眼への負担を軽減することができる。

30

【0258】

いくつかの実施形態では、NSS105は、脳波同調プロセス全体を通して光のレベルを監視（例えば、フィードバックモニタ135およびフィードバック構成要素160を介して）して、光パルスの強度または色を自動的かつ周期的に調整することができる。例えば、高いレベルの周囲光があったときに使用者が脳波同調プロセスを開始した場合、NSS105は最初に光パルスの強度レベルをより高く設定し、より低い波長（例えば、青色）を有する光波を含む色を使用することができる。しかし、光のレベルが脳波同調プロセス全体にわたって減少すると、NSS105は、光の減少を自動的に検出し、検出に応答して、光波の波長を増加させながら強度を調整または低下させることができる。NSS105は、脳波同調を容易にするべく高いコントラスト比を設けるように光パルスを調整することができる。

40

【0259】

いくつかの実施形態では、NSS105（例えば、フィードバックモニタ135およびフィードバック構成要素160を介して）は、生理学的状態を監視または測定して、使用

50

者が仮想現実ヘッドセット401を装着している間に光パルスのパラメータを設定または調整することができる。例えば、NSS105は、瞳孔の拡張のレベルを監視または測定して、光波のパラメータを調整または設定することができる。いくつかの実施形態では、NSS105は、仮想現実ヘッドセット401の1つまたは複数のフィードバックセンサまたは他のフィードバックセンサを介して、心拍数、脈拍数、血圧、体温、発汗、または脳の活性を監視または測定して、光波のパラメータを設定または調整することができる。

【0260】

いくつかの実施形態では、NSS105は、表示デバイス305を介して、最低の光波の強度の設定（例えば、光波の低い振幅または光波の高い波長）を有する光パルスを最初に送り、最適な光の強度に達するまでフィードバックを監視しながら強度を徐々に増加させる（例えば、光波の振幅を増加させるか、または光波の波長を減少させる）ように事前構成することができる。最適な光の強度は、失明、発作、心臓発作、片頭痛、または他の不快感などの有害な生理学的副作用のない最高の強度を指すことができる。NSS105（例えば、副作用管理モジュール130を介して）は、生理学的症状を監視して外的視覚刺激の有害な副作用を識別し、それに応じて外的視覚刺激を調整（例えば、光調整モジュール115を介して）して有害な副作用を低減または排除することができる。

【0261】

いくつかの実施形態では、NSS105（例えば、光調整モジュール115を介して）は、注意のレベルに基づいて光波または光パルスのパラメータを調整することができる。例えば、脳波同調プロセスの間に、使用者は、退屈たり、集中力を失ったり、眠りに落ちたり、さもないと仮想現実ヘッドセット401の表示画面305を介して生成された光パルスに注意を払わなかったりする可能性がある。光パルスに注意を払わないと、脳波同調プロセスの有効性が低下し、光パルスの所望の変調周波数とは異なる周波数で振動するニューロンが生じる可能性がある。

【0262】

NSS105は、フィードバックモニタ135および1つまたは複数のフィードバック構成要素160（例えば、フィードバックセンサ605を含む）を使用して、使用者が光パルスに払っているまたは向けている注意のレベルを検出することができる。NSS105は、アイトラッキングを実行して、網膜または瞳孔の視線方向に基づいて、使用者が光パルスに向けている注意のレベルを判定することができる。NSS105は、眼球運動を測定して、使用者が光パルスに向けている注意のレベルを判定することができる。NSS105は、使用者が光パルスに向けている注意のレベルを示す使用者フィードバックを求める調査またはプロンプトを提示することができる。使用者が光パルスに十分な程度の注意を払っていない（例えば、閾値よりも高い眼球運動のレベル、または光源305の直接的視野の外側にある視線方向）と判定したことに応答して、光調整モジュール115は、使用者の注目を得るために光源305または表示デバイス305のパラメータを変更することができる。例えば、光調整モジュール115は、光パルスの強度を増加させ、光パルスの色を調整し、または光パルスの持続時間を変更することができる。光調整モジュール115は、光パルスの1つまたは複数のパラメータをランダムに変化させることができる。光調整モジュール115は、使用者の注意を取り戻すように構成された注意追求用光シーケンスを開始することができる。例えば、光シーケンスは、光パルスの色または強度の変化を所定の、ランダムな、または仮性のランダムなパターンで含むことができる。注意追求用光シーケンスは、視覚信号伝達構成要素150が複数の光源を含む場合、異なる光源を有効または無効にすることができる。したがって、光調整モジュール115は、フィードバックモニタ135と対話して、使用者が光パルスに提示している注意のレベルを判定し、注意のレベルが閾値を下回った場合に光パルスを調整して使用者の注意を取り戻すことができる。

【0263】

いくつかの実施形態では、光調整モジュール115は、所定の時間間隔（例えば、5分、10分、15分、または20分ごと）で光パルスまたは光波の1つまたは複数のパラメ

ータを変更または調整して、使用者の注意のレベルを回復または維持することができる。

【0264】

いくつかの実施形態では、NSS105（例えば、不要周波数フィルタリングモジュール120を介して）は、望ましくない視覚的外部刺激をフィルタリング、遮断、減衰、または除去することができる。望ましくない視覚的外部刺激は、例えば、光波の望ましくない変調周波数、望ましくない強度、または望ましくない波長を含み得る。NSS105は、パルス列の変調周波数が所望の周波数とは異なるかまたは実質的に異なる（例えば、1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、または25%超）場合、変調周波数を望ましくないとみなすことができる。

【0265】

例えば、脳波同調のための所望の変調周波数は、40Hzであり得る。しかし、20Hzまたは80Hzの変調周波数は、脳波同調を妨げる可能性がある。したがって、NSS105は、20Hzまたは80Hzの変調周波数に対応する光パルスまたは光波をフィルタリングすることができる。例えば、仮想現実ヘッドセット401は、物理的な現実世界における望ましくない変調周波数を検出し、拡張現実体験を生成するかまたはもたすために生じる望ましくない周波数を排除、減衰、フィルタリング、さもなければ除去することができる。NSS105は、フィードバックセンサ605によって取り込まれた現実世界における望ましくない変調周波数を検出するためにデジタル信号処理またはデジタル画像処理を実行するように構成された光学フィルタを含むことができる。NSS105は、望ましくないパラメータ（例えば、色、明るさ、コントラスト比、変調周波数）を有する他のコンテンツ、画像、または動きを検出し、表示画面305を介して使用者に投影される拡張現実体験からそれを排除することができる。NSS105は、拡張現実ディスプレイの色を調整するか、または色を除去するために、カラーフィルタを適用することができる。NSS105は、表示デバイス305を介して表示される画像またはビデオの明るさ、コントラスト比、シャープネス、色合い、色相、または他のパラメータを調整、修正、または操作することができる。

【0266】

いくつかの実施形態では、NSS105は、フィードバック構成要素160を介して、20Hzの望ましくない変調周波数に対応する現実の物理的世界からのキャプチャされた画像またはビデオコンテンツがあることを検出することができる。NSS105は、望ましくない変調周波数に対応する光パルスの光波の波長をさらに決定することができる。NSS105は、望ましくない変調周波数に対応する波長をフィルタリングするようにフィルタリング構成要素155に命令することができる。例えば、望ましくない変調周波数に対応する波長は、青色に対応することがある。フィルタリング構成要素155は、特定の波長または色の範囲のコンテンツまたは光をデジタル的に除去する一方、波長または色の1つまたは複数の他の範囲を可能にすることができるデジタル光学フィルタを含むことができる。デジタル光学フィルタは、ある波長範囲で画像の大きさまたは位相を変更することができる。例えば、デジタル光学フィルタは、望ましくない変調周波数に対応する青色の光波を減衰、消去、置換、さもなければ変更するように構成することができる。光調整モジュール115は、所望の変調周波数が不要周波数フィルタリングモジュール120によって遮断または減衰されないように、光生成モジュール110および表示デバイス305によって生成された光波の波長を変更することができる。

【0267】

タブレットで動作するNSS

NSS105は、図5A～5Dに示すように、タブレット500と連携して動作することができる。いくつかの実施形態では、NSS105は、視覚信号伝達構成要素150のハードウェアが、使用者の頭部に固定されていないタブレットデバイス500または他の表示画面を含むと判定することができる。タブレット500は、図4Aおよび4Cに関連して示される表示画面305または光源305の1つ以上の構成要素または機能を有する表示画面を含むことができる。タブレットの光源305は、表示画面とすることができる

10

20

30

40

50

。タブレット５００は、図４Ｂ、４Ｃおよび６Ａに関連して示されるフィードバックセンサの１つ以上の構成要素または機能を含む１つ以上のフィードバックセンサを含むことができる。

【０２６８】

タブレット５００は、無線ネットワークまたはセルラーネットワークなどのネットワークを介してNSS１０５と通信することができる。NSS１０５は、いくつかの実施形態では、NSS１０５またはその構成要素を実行することができる。例えば、タブレット５００は、NSS１０５の少なくとも１つの機能をもたらすように構成されたアプリケーションまたはリソースを起動する、開く、または切り替えることができる。タブレット５００は、アプリケーションをバックグラウンド処理またはフォアグラウンド処理として実行することができる。例えば、当該のアプリケーション用のグラフィカルユーザインターフェースは、アプリケーションがタブレットの表示画面３０５に脳同調のための所望の周波数（例えば、４０Ｈｚ）で変化または変調するコンテンツまたは光をオーバーレイさせている間、バックグラウンドにあることができる。

10

【０２６９】

タブレット５００は、１つ以上のフィードバックセンサ６０５を含むことができる。いくつかの実施形態では、タブレットは、使用者がタブレット５００を保持していることを検出するために、１つ以上のフィードバックセンサ６０５を使用することができる。タブレットは、光源３０５と使用者との間の距離を判定するために、１つ以上のフィードバックセンサ６０５を使用することができる。タブレットは、光源３０５と使用者の頭部との間の距離を判定するために、１つ以上のフィードバックセンサ６０５を使用することができる。タブレットは、光源３０５と使用者の眼との間の距離を判定するために、１つ以上のフィードバックセンサ６０５を使用することができる。

20

【０２７０】

いくつかの実施形態では、タブレット５００は、距離を判定するために受信器を含むフィードバックセンサ６０５を使用することができる。タブレットは、信号を送り、送られた信号がタブレット５００を離れ、物体（例えば、使用者の頭部）で跳ね返り、フィードバックセンサ６０５によって受信されるためにかかる時間の長さを測定することができる。タブレット５００またはNSS１０５は、測定された時間の程度および送られた信号の速度（例えば、光の速度）に基づいて距離を判定することができる。

30

【０２７１】

いくつかの実施形態では、タブレット５００は、距離を判定するために２つのフィードバックセンサ６０５を含むことができる。２つのフィードバックセンサ６０５は、送信機である第１のフィードバックセンサ６０５と、受信機である第２のフィードバックセンサとを含むことができる。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、タブレット５００は、２つ以上のカメラを含む２つ以上のフィードバックセンサ６０５を含むことができる。２つ以上のカメラは、各カメラと接している物体（例えば、使用者の頭部）の角度および位置を測定し、測定された角度および位置を使用して、タブレット５００と物体との間の距離を判定または計算することができる。

40

【０２７３】

いくつかの実施形態では、タブレット５００（またはそのアプリケーション）は、使用者の入力を受信することによってタブレットと使用者の頭部との間の距離を判定することができる。例えば、使用者の入力は、使用者の頭部のおおよそのサイズを含むことができる。次いで、タブレット５００は、入力された近似サイズに基づいて使用者の頭部からの距離を判定することができる。

【０２７４】

タブレット５００、アプリケーション、またはNSS１０５は、測定または判定された距離を使用して、タブレット５００の光源３０５によって放射される光パルスまたは光の

50

フラッシュを調整することができる。タブレット500、アプリケーション、またはNSS105は、距離を使用して、光パルス、フラッシュ光、またはタブレット500の光源305を介して放出される他のコンテンツの1つまたは複数のパラメータを調整することができる。例えば、タブレット500は、距離に基づいて光源305によって放射される光パルスの強度を調整することができる。タブレット500は、光源305と眼との間の距離にかかわらず、眼における一貫したまたは同様の強度を維持するために、距離に基づいて強度を調整することができる。タブレットは、距離の2乗に比例して強度を増加させることができる。

【0275】

タブレット500は、表示画面305の1つまたは複数のピクセルを操作して、脳波同調のための光パルスまたは変調周波数を生成することができる。タブレット500は、光源、光パルスまたは他のパターンを重ね合わせて、脳波同調のための変調周波数を生成することができる。仮想現実ヘッドセット401と同様に、タブレットは、望ましくない周波数、波長または強度をフィルタリングまたは修正することができる。

【0276】

フレーム400と同様に、タブレット500は、周囲光、環境パラメータ、またはフィードバックに基づいて、光源305によって生成された光パルスまたはフラッシュ光のパラメータを調整することができる。

【0277】

いくつかの実施形態では、タブレット500は、脳波同調のための光パルスまたは変調周波数を生成するように構成されたアプリケーションを実行することができる。アプリケーションは、タブレットの表示画面に表示されるすべてのコンテンツが所望の周波数で光パルスとして表示されるように、タブレットのバックグラウンドで実行することができる。タブレットは、使用者の視線の方向を検出するように構成することができる。いくつかの実施形態では、タブレットは、タブレットのカメラを介して使用者の眼の画像をキャプチャすることによって視線の方向を検出することができる。タブレット500は、使用者の視線の方向に基づいて表示画面の特定の位置に光パルスを生成するように構成することができる。直接的視野が使用される実施形態では、光パルスは、使用者の視線に対応する表示画面の位置に表示することができる。周辺視野が使用される実施形態では、光パルスは、使用者の視線に対応する表示画面の部分の外側にある表示画面の位置に表示することができる。

【0278】

聴覚刺激による神経刺激

図9は、実施形態による、聴覚刺激による神経刺激のためのシステムを示すブロック図である。システム900は、神経刺激システム(「NSS」)905を含むことができる。NSS905は、聴覚NSS905またはNSS905と称され得る。簡単に概観すると、聴覚神経刺激システム(「NSS」)905は、オーディオ生成モジュール910、オーディオ調整モジュール915、不要周波数フィルタリングモジュール920、プロファイルマネージャ925、副作用管理モジュール930、フィードバックモニタ935、データリポジトリ940、オーディオ信号伝達構成要素950、フィルタリング構成要素955、またはフィードバック構成要素960のうちの1つまたは複数を含むか、それにアクセスするか、それとインターフェースするか、さもなければそれと通信することができる。オーディオ生成モジュール910、オーディオ調整モジュール915、不要周波数フィルタリングモジュール920、プロファイルマネージャ925、副作用管理モジュール930、フィードバックモニタ935、オーディオ信号伝達構成要素950、フィルタリング構成要素955、またはフィードバック構成要素960はそれぞれ、少なくとも1つの処理ユニット、またはプログラマブルロジックアレイエンジンなどの他の論理デバイス、またはデータベースリポジトリ950と通信するように構成されたモジュールを含むことができる。オーディオ生成モジュール910、オーディオ調整モジュール915、不要周波数フィルタリングモジュール920、プロファイルマネージャ925、副作用管理

10

20

30

40

50

モジュール 930、フィードバックモニタ 935、オーディオ信号伝達構成要素 950、フィルタリング構成要素 955、またはフィードバック構成要素 960 は、別個の構成要素、単一の構成要素、または NSS 905 の一部であってもよい。システム 100 および NSS 905 などのその構成要素は、1 つまたは複数のプロセッサ、論理デバイス、または回路などのハードウェア要素を含むことができる。システム 100 および NSS 905 などのその構成要素は、図 7A および図 7B のシステム 700 に示す 1 つまたは複数のハードウェアまたはインターフェース構成要素を含むことができる。例えば、システム 100 の構成要素は、1 つまたは複数のプロセッサ 721 を含むかまたはそれを実行し、記憶装置 728 またはメモリ 722 にアクセスし、ネットワークインターフェース 718 を介して通信することができる。

10

【0279】

さらに図 9 を参照すると、さらに詳細には、NSS 905 は、少なくとも 1 つのオーディオ生成モジュール 910 を含むことができる。オーディオ生成モジュール 910 は命令を与えるか、さもなければ、オーディオバースト、オーディオパルス、オーディオチャープ、オーディオスweep、または 1 つもしくは複数の所定のパラメータを有する他の音響波などのオーディオ信号の生成を引き起こすかもしくは容易にするために、オーディオ信号伝達構成要素 950 とインターフェースするように設計および構築することができる。オーディオ生成モジュール 910 は、NSS 905 の 1 つまたは複数のモジュールまたは構成要素から命令またはデータパケットを受信および処理するためのハードウェアまたはソフトウェアを含むことができる。オーディオ生成モジュール 910 は、オーディオ信号伝達構成要素 950 にオーディオ信号を生成させるための命令を生成することができる。オーディオ生成モジュール 910 は、オーディオ信号伝達構成要素 950 を制御またはイネーブルして、1 つまたは複数の所定のパラメータを有するオーディオ信号を生成することができる。

20

【0280】

オーディオ生成モジュール 910 は、オーディオ信号伝達構成要素 950 に通信可能に結合することができる。オーディオ生成モジュール 910 は、回路、電線、データポート、ネットワークポート、電源線、接地、電気接点またはピンを介してオーディオ信号伝達構成要素 950 と通信することができる。オーディオ生成モジュール 910 は、Bluetooth、Bluetooth Low Energy、Zigbee、Z-Wave、IEEE 802、WIFI、3G、4G、LTE、近距離通信（「NFC」）、または他の短距離、中距離または長距離通信プロトコルなどのような 1 つまたは複数の無線プロトコルを使用して、オーディオ信号伝達構成要素 950 と無線通信することができる。オーディオ生成モジュール 910 は、オーディオ信号伝達構成要素 950 と無線または有線で通信するためのネットワークインターフェース 718 を含むか、またはそれにアクセスすることができる。

30

【0281】

オーディオ生成モジュール 910 は、様々なタイプのオーディオ信号伝達構成要素 950 をインターフェース、制御、さもなければ管理して、オーディオ信号伝達構成要素 950 に、1 つまたは複数の所定のパラメータを有するオーディオ信号を生成、ブロック、制御、さもなければ伝えることができる。オーディオ生成モジュール 910 は、オーディオ信号伝達構成要素 950 の音源を駆動するように構成されたドライバを含むことができる。例えば、音源はスピーカを含むことができ、オーディオ生成モジュール 910（またはオーディオ信号伝達構成要素）は、電気エネルギーを音波または音響波に変換するトランスデューサを含むことができる。オーディオ生成モジュール 910 は、スピーカを駆動して所望の音響特性を有するオーディオ信号を生成するために、特定の電圧および電流特性を有する電気または電力を供給するように構成されたコンピューティングチップ、マイクロチップ、回路、マイクロコントローラ、演算増幅器、トランジスタ、抵抗器、またはダイオードを含むことができる。

40

【0282】

50

いくつかの実施形態では、オーディオ生成モジュール 910 は、オーディオ信号を伝えるようにオーディオ信号伝達構成要素 950 に命令することができる。例えば、オーディオ信号は、図 10A に示すように音響波 1000 を含むことができる。オーディオ信号は、複数の音響波を含むことができる。オーディオ信号は、1 つまたは複数の音響波を生成することができる。音響波 1000 は、気体、液体、および固体などの媒体を通して移動する圧力および変位の力学的な波を含むか、またはそれから形成することができる。音響波は、振動、音、超音響波または超音響波下を引き起こすために媒体を通して移動することができる。音響波は、空気、水または固体を通して縦波として伝播することができる。音響波は、横波として固体を通して伝播することができる。

【0283】

音響波は、媒体を内的な力（例えば、弾性または粘性）で伝播する圧力、応力、粒子変位、粒子速度の振動、またはそのような伝播された振動の重畳によって音を発生させることができる。音は、この振動によって誘起される聴覚を指すことができる。例えば、音は、音響波の受信および脳によるそれらの知覚を指すことができる。

【0284】

オーディオ信号伝達構成要素 950 またはその音源は、音源の振動板を振動させることによって音響波を生成することができる。例えば、音源は、機械的振動を音に相互変換するように構成されたトランスデューサなどの振動板を含むことができる。振動板は、その縁部に懸架された様々な材料の薄い膜またはシートを含むことができる。音波の変化する圧力は、振動板に機械的振動を与え、次いで、振動板は音響波または音を生成することができる。

【0285】

図 10A に示す音響波 1000 は、波長 1010 を含む。波長 1010 は、波の連続する頂点 1020 間の距離を指すことができる。波長 1010 は、音響波の周波数および音響波の速度に関連付けることができる。例えば、波長は、音響波の速度を音響波の周波数で割った商として求めることができる。音響波の速度は、周波数と波長との積とすることができる。音響波の周波数は、音響波の速度を音響波の波長で割った商とすることができる。したがって、音響波の周波数および波長は反比例することができる。音速は、音響波が伝搬する媒体に基づいて変化し得る。例えば、空気中の音速は毎秒 343 メートルであり得る。

【0286】

頂点 1020 は、最大値を有する波の頂部または波の点を指すことができる。媒体の変位は、波の頂点 1020 において最大である。トラフ 1015 は、頂点 1020 の反対側にある。トラフ 1015 は、最小変位量に対応する波の最小点または最下点である。

【0287】

音響波 1000 は、振幅 1005 を含むことができる。振幅 1005 は、平衡な位置から測定された音響波 1000 の最大の振動の範囲を指すことができる。音響波 1000 は、同じ進行方向 1025 に振動する場合、縦波とすることができる。場合によっては、音響波 1000 は、その伝播方向に対して直角に振動する横波とすることができる。

【0288】

オーディオ生成モジュール 910 は、オーディオ信号伝達構成要素 950 に、1 つまたは複数の所定の振幅または波長を有する音響波または音波を生成するよう命令することができる。人間の耳に聞こえる音響波の波長は、約 17 メートル～17 ミリメートル（または 20 Hz～20 kHz）の範囲である。オーディオ生成モジュール 910 は、可聴スペクトル内または可聴スペクトル外の音響波の 1 つまたは複数の特性をさらに指定することができる。例えば、音響波の周波数は、0～50 kHz の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、音響波の周波数は、8～12 kHz の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、音響波の周波数は 10 kHz であり得る。

【0289】

NSS 905 は、音響波 1000 の特性を変調、修正、変化、さもなければ変更するこ

10

20

30

40

50

とができる。例えば、NSS905は、音響波の振幅または波長を変調することができる。図10Bおよび図10Cに示すように、NSS905は、音響波1000の振幅1005を調整、操作、さもなければ修正することができる。例えば、NSS905は、図10Bに示すように、振幅1005を下げて音をより静かにすることができ、または図10Cに示すように、振幅1005を上げて音をより大きくすることができる。

【0290】

場合によっては、NSS905は、音響波の波長1010を調整、操作、さもなければ修正することができる。図10Dおよび図10Eに示すように、NSS905は、音響波1000の波長1010を調整、操作、さもなければ修正することができる。例えば、NSS905は、図10Dに示すように、音をより低いピッチにするために波長1010を増加させることができ、または図10Eに示すように、音をより高いピッチにするために波長1010を減少させることができる。

【0291】

NSS905は、音響波を変調することができる。音響波を変調することは、音響波の1つまたは複数の特性を変調することを含むことができる。音響波を変調することは、音響波をフィルタリングすること、例えば望ましくない周波数をフィルタリングすること、または振幅を低下させるために音響波を減衰させることを含むことができる。音響波を変調することは、元の音響波に1つまたは複数のさらなる音響波を追加することを含むことができる。音響波を変調することは、結果として得られる合成音響波が変調された音響波に対応する建設的または破壊的干渉が存在するように音響波を合成することを含むことができる。

【0292】

NSS905は、時間間隔に基づいて音響波の1つまたは複数の特性を変調または変更することができる。NSS905は、時間間隔の終わりに音響の1つまたは複数の特性を変更することができる。例えば、NSS905は、30秒ごと、1分ごと、2分ごと、3分ごと、5分ごと、7分ごと、10分ごと、または15分ごとに音響波の性質を変化させることができる。NSS905は、音響波の変調周波数を変更することができ、変調周波数は、音響パルスの反復的な変調またはパルスレート間隔の逆数を指す。変調周波数は、所定または所望の周波数とすることができる。変調周波数は、神経振動の所望の刺激周波数に対応することができる。変調周波数は、脳波同調を促進するかまたは引き起こすように設定することができる。NSS905は、変調周波数を0.1Hz~10,000Hzの範囲の周波数に設定することができる。例えば、NSS905は、変調周波数を1Hz、1Hz、5Hz、10Hz、20Hz、25Hz、30Hz、31Hz、32Hz、33Hz、34Hz、35Hz、36Hz、37Hz、38Hz、39Hz、40Hz、41Hz、42Hz、43Hz、44Hz、45Hz、46Hz、47Hz、48Hz、49Hz、50Hz、60Hz、70Hz、80Hz、90Hz、100Hz、150Hz、200Hz、250Hz、300Hz、400Hz、500Hz、1000Hz、2000Hz、3000Hz、4,000Hz、5000Hz、6,000Hz、7,000Hz、8,000Hz、9,000Hzまたは10,000Hzに設定することができる。

【0293】

オーディオ生成モジュール910は、音響波のバースト、オーディオパルス、または音響波の変調を含むオーディオ信号を伝えると判定することができる。オーディオ生成モジュール910は、オーディオ信号伝達構成要素950に、音響バーストまたはパルスを生成するように命令するか、そうでなければ行わせることができる。音響パルスは、音響波のバースト、または音の変化として脳によって知覚される音響波の特性に対する変調を指すことができる。例えば、断続的にオンおよびオフにされる音源は、オーディオバーストまたは音の変化を生成できる。音源は、40Hzのパルス繰り返し周波数をもたらすために、0.025秒ごとなど、所定のまたは固定されたパルスレート間隔に基づいてオンおよびオフにすることができる。音源は、0.1Hz~10kHz以上の範囲のパルス繰り返し

返し周波数をもたらしためにオンおよびオフにすることができる。

【0294】

例えば、図10F～10Iは、音響波のバーストまたは音響波に適用することができる変調のバーストを示す。音響波のバーストは、例えば、オーディオトーン、ビーブ音、またはクリックを含むことができる。変調は、音響波の振幅の変化、音響波の周波数または波長の変化、元の音響波に別の音響波を重ね合わせる、さもなければ音響波を修正または変更することを指すことができる。

【0295】

例えば、図10Fは、実施形態による音響バースト1035a～c（または変調パルス1035a～c）を示す。音響バースト1035a～1035cは、y軸が音響波の音響波パラメータ（例えば、周波数、波長、または振幅）を表すグラフを介して示すことができる。x軸は時間（例えば、秒、ミリ秒、またはマイクロ秒）を表すことができる。

10

【0296】

オーディオ信号は、異なる周波数、波長、または振幅の間で変調された変調音響波を含むことができる。例えば、NSS905は、Maなどのオーディオスペクトルの周波数と、Moなどのオーディオスペクトル外の周波数との間で音響波を変調することができる。NSS905は、2つ以上の周波数間、オンの状態とオフの状態との間、または高い電力状態と低い電力状態との間で音響波を変調することができる。

【0297】

音響バースト1035a～1035cは、弾性波パラメータの値Moとは異なる値Maを有する音響波パラメータを有することができる。変調Maは、周波数もしくは波長、または振幅を指すことができる。パルス1035a～cは、パルスレート間隔（PRI）1040で生成することができる。

20

【0298】

例えば、音響波パラメータは、音響波の周波数とすることができる。第1の値Moは、10kHzなどの音響波の低周波数または搬送波周波数とすることができる。第2の値Maは、第1の周波数Moとは異なり得る。第2の周波数Maは、第1の周波数Moよりも低くても高くてもよい。例えば、第2の周波数Maは、11kHzとすることができる。第1の周波数と第2の周波数との間の差は、人間の耳の感度のレベルに基づいて判定または設定することができる。第1の周波数と第2の周波数との差は、対象者のプロファイル情報945に基づいて判定または設定され得る。第1の周波数Moと第2の周波数Maとの間の差は、音響波の変調または変化が脳波同調を促進するように判定することができる。

30

【0299】

場合によっては、音響バースト1035aを生成するために使用される音響波のパラメータはMaで一定であり得、それによって、図10Fに示すように方形波が生成される。いくつかの実施形態では、3つのパルス1035a～1035cの各々は、同じ周波数Maを有する音響波を含むことができる。

【0300】

各音響バーストまたはパルスの幅（例えば、パラメータMaを有する音響波のバーストの持続時間）は、パルス幅1030aに対応することができる。パルス幅1030aは、バーストの長さまたは持続時間を指すことができる。パルス幅1030aは、時間または距離の単位で測定することができる。いくつかの実施形態では、パルス1035a～1035cは、互いに異なる周波数を有する音響波を含むことができる。いくつかの実施形態では、パルス1035a～cは、図10Gに示すように、互いに異なるパルス幅1030aを有することができる。例えば、図10Gの第1のパルス1035dはパルス幅1030aを有することができるが、第2のパルス1035eは第1のパルス幅1030aよりも大きい第2のパルス幅1030bを有する。第3のパルス1035fは、第2のパルス幅1030bよりも小さい第3のパルス幅1030cを有することができる。第3のパルス幅1030cは、第1のパルス幅1030aよりも小さくすることもできる。パルス列

40

50

のパルス 1035 d ~ f のパルス幅 1030 a ~ c は変化し得るが、オーディオ生成モジュール 910 は、パルス列について一定のパルスレート間隔 1040 を維持することができる。

【0301】

パルス 1035 a ~ c は、パルスレート間隔 1040 を有するパルス列を形成することができる。パルスレート間隔 1040 は、時間の単位を使用して定量化することができる。パルスレート間隔 1040 は、パルス列 201 のパルスの周波数に基づくことができる。パルス列 201 のパルスの周波数は、変調周波数と呼ぶことができる。例えば、オーディオ生成モジュール 910 は、40 Hz などの所定の周波数のパルス列 201 をもたすことができる。そうするために、オーディオ生成モジュール 910 は、周波数の乗法逆数（または逆数）をとることによってパルスレート間隔 1040 を判定する（例えば、パルス列について 1 を所定の周波数で割る）ことができる。例えば、オーディオ生成モジュール 910 は、パルスレート間隔 1040 を 0.025 秒として判定するために、1 を 40 Hz で除算することによって 40 Hz の乗法逆数をとることができる。パルスレート間隔 1040 は、パルス列全体にわたって一定のままであり得る。いくつかの実施形態では、パルスレート間隔 1040 は、パルス列全体にわたって、またはあるパルス列から次のパルス列まで変化し得る。いくつかの実施形態では、パルスレート間隔 1040 は変化するが、第 2 の間に送られるパルスの数は固定することができる。

10

【0302】

いくつかの実施形態では、オーディオ生成モジュール 910 は、周波数、振幅、または波長が変化する音響波を有するオーディオバーストまたはオーディオパルスを生成することができる。例えば、オーディオ生成モジュール 910 は、図 10 H に示すように、オーディオパルスの音響波の周波数、振幅、または波長がパルスの開始からパルスの終了まで増加するアップチャープパルスを生成することができる。例えば、パルス 1035 g の開始時の音響波の周波数、振幅または波長は、M a とすることができる。パルス 1035 g の音響波の周波数、振幅または波長は、パルス 1035 g の中央で M a から M b に増加し、次いでパルス 1035 g の終わりで最大 M c に増加することができる。したがって、パルス 1035 g を生成するために使用される音響波の周波数、振幅、または波長は、M a ~ M c の範囲であり得る。周波数、振幅、または波長は、線形に、指数関数的に、または何らかの他のレートもしくは曲線に基づいて増加することができる。音響波の周波数、振幅、または波長のうちの 1 つまたは複数は、パルスの開始からパルスの終了まで変化し得る。

20

30

【0303】

オーディオ生成モジュール 910 は、図 10 I に示すように、ダウンチャープパルスを生成することができ、ここで、音響パルスの音響波の周波数、振幅、または波長は、パルスの開始からパルスの終了まで減少する。例えば、パルス 1035 j の開始時の音響波の周波数、振幅、または波長は、M c とすることができる。パルス 1035 j の音響波の周波数、振幅、または波長は、パルス 1035 j の中央で M c から M b に減少し、次いでパルス 1035 j の終わりで M a の最小値に減少することができる。したがって、パルス 1035 j を生成するために使用される音響波の周波数、振幅、または波長は、M c ~ M a の範囲であり得る。周波数、振幅、または波長は、線形的に、指数関数的に、または何らかの他のレートもしくは曲線に基づいて減少することができる。音響波の周波数、振幅、または波長のうちの 1 つまたは複数は、パルスの開始からパルスの終了まで変化し得る。

40

【0304】

いくつかの実施形態では、オーディオ生成モジュール 910 は、オーディオ信号伝達構成要素 950 に、脳または特定の皮質の特定のまたは所定の部分を刺激するためのオーディオパルスを生成することを命令するかまたは引き起こすことができる。オーディオパルス、トーンまたは音楽ベースの刺激の周波数、波長、変調周波数、振幅および他の側面は、刺激を処理するためにどの皮質が動員されるかを決定することができる。オーディオ信号伝達構成要素 950 は、特定のまたは一般的な関心領域を標的とする刺激の提示を変調

50

することによって、皮質の個別の部分を刺激することができる。聴覚刺激の変調パラメータまたは振幅は、皮質のどの領域が刺激されるかを決定することができる。例えば、皮質の異なる領域は、それらの特徴的な周波数と呼ばれる異なる周波数の音进行处理するために動員される。さらに、一部の対象は、両耳ではなく片耳を刺激することによって治療することができるので、刺激の片耳であることは皮質の反応に影響を及ぼす可能性がある。

【0305】

オーディオ信号伝達構成要素950は、オーディオ生成モジュール910からの命令に
応答してオーディオパルスを生成するように設計および構築することができる。命令は、
例えば、周波数、波長または音響波、パルスの持続時間、パルス列の周波数、パルスレ
ート間隔、またはパルス列の持続時間（例えば、パルス列のパルスの数または所定の周波数
を有するパルス列を送る時間の長さ）などのオーディオパルスのパラメータを含むことが
できる。オーディオパルスは、耳などの蝸牛の手段を介して脳によって知覚、観察、さも
なければ識別することができる。オーディオパルスは、ヘッドホン、イヤホン、骨伝導ト
ランスデューサ、または蝸牛インプラントなど、耳に近接した音源スピーカを介して耳に
送ることができる。オーディオパルスは、サラウンドサウンドスピーカシステム、本棚ス
ピーカ、または耳に直接接触していないまたは間接的に接触している他のスピーカなど、
耳に近接していない音源またはスピーカを介して耳に送ることができる。

【0306】

図11Aは、実施形態による、バイノーラルのビートまたはバイノーラルのパルスを使
用するオーディオ信号を示す。簡潔に要約すると、バイノーラルのビートは、対象の各耳
に異なるトーンを伝えることを指す。脳が2つの異なるトーンを知覚すると、脳は2つの
トーンを一緒に混合してパルスを生成する。トーンの合計が所望のパルスレート間隔10
40を有するパルス列を生成するように、2つの異なるトーンを選択することができる。

【0307】

オーディオ信号伝達構成要素950は、オーディオ信号を対象の第1の耳に伝える第1
の音源と、第2のオーディオ信号を対象の第2の耳に伝える第2の音源とを含むことがで
きる。第1の音源と第2の音源とは異なってもよい。第1の耳は、第1の音源からの
第1のオーディオ信号のみを知覚することができ、第2の耳は、第2の音源からの第2の
オーディオ信号のみを受信することができる。音源は、例えば、ヘッドホン、イヤホン、
または骨伝導トランスデューサを含むことができる。音源は、ステレオ音源を含むことが
できる。

【0308】

オーディオ生成構成要素910は、第1の耳のための第1のトーンと、第2の耳のため
の異なる第2のトーンとを選択することができる。トーンは、その持続時間、ピッチ、強
度（または音量）、または音色（または質）によって特徴付けることができる。場合によ
っては、第1のトーンと第2のトーンとは、それらが異なる周波数を有する場合に異なり
得る。場合によっては、第1のトーンと第2のトーンとは、それらが異なる位相オフセッ
トを有する場合に異なり得る。第1のトーンおよび第2のトーンは、それぞれ純音とする
ことができる。純音は、単一周波数の正弦波形を有する音とすることができる。

【0309】

図11Aに示すように、第1のトーンまたはオフセット波1105は、第2のトーン1
110または搬送波1110とはわずかに異なる。第1のトーン1105は、第2のト
ーン1110よりも高い周波数を有する。第1のトーン1105は、対象の一方の耳に挿入
される第1のイヤホンによって生成され得、第2のトーン1110は、対象の他方の耳に
挿入される第2のイヤホンによって生成され得る。脳の聴覚皮質が第1のトーン1105
および第2のトーン1110を知覚すると、脳は2つのトーンを合計することができる。
脳は、2つのトーンに対応する音響波形を合計することができる。脳は、波形の和111
5によって示されるように2つの波形を合計することができる。（異なる周波数または位
相オフセットなどの）異なるパラメータを有する第1および第2のトーンにより、波の部
分は、別のものから加算および減算して、1つまたは複数のパルス1130（またはビー

10

20

30

40

50

ト 1 1 3 0) を有する波形 1 1 1 5 をもたすことができる。パルス 1 1 3 0 は、平衡状態にある部分 1 1 2 5 によって分離することができる。これらの 2 つの異なる波形と一緒に混合することによって脳によって知覚されるパルス 1 1 3 0 は、脳波同調を誘発することができる。

【 0 3 1 0 】

いくつかの実施形態では、NSS 9 0 5 は、ピッチパンニング技術を使用してバイノーラルのビートを生成することができる。例えば、オーディオ生成モジュール 9 1 0 またはオーディオ調整モジュール 9 1 5 は、音声ファイルまたは単一トーンのピッチを上下に変調すると同時に、一方の側がわずかに高いピッチを有し、他方の側がわずかに低いピッチを有するように、ステレオのサイドの間の変調をパンするためのフィルタを含むかまたは使用することができる。ステレオのサイドは、オーディオ信号を生成して対象の第 1 の耳に伝える第 1 の音源、およびオーディオ信号を生成して対象の第 2 の耳に伝える第 2 の音源を指すことができる。音声ファイルは、音響波の表現または情報を格納するように構成されたファイルのフォーマットを指すことができる。例示的な音声ファイルフォーマットは、. mp 3、. wav、. a a c、. m 4 a、. s m f などを含むことができる。

10

【 0 3 1 1 】

NSS 9 0 5 は、このピッチパンニング技術を使用して、ステレオ式ヘッドホンを介して聴取されたときにバイノーラルのビートと同様の方法で脳によって知覚されるタイプの空間測位を生成することができる。したがって、NSS 9 0 5 は、このピッチパンニング技術を使用して、単一のトーンまたは単一の音声ファイルを使用してパルスまたはビートを生成することができる。

20

【 0 3 1 2 】

場合によっては、NSS 9 0 5 は、モノラルのビートまたはモノラルのパルスを生成することができる。モノラルのビートまたはパルスは、2 つのトーンを組み合わせてビートを形成することによっても生成されるという点で、バイノーラルのビートに類似している。NSS 9 0 5 またはシステム 1 0 0 の構成要素は、バイノーラルのビートのように脳が波形を組み合わせるのとは対照的に、音が耳に到達する前にデジタルまたはアナログ技術を使用して 2 つのトーンを組み合わせることによって、モノラルのビートを形成することができる。例えば、NSS 9 0 5 (またはオーディオ生成構成要素 9 1 0) は、組み合わせられたときに所望のパルスレート間隔を有するビートまたはパルスを生成する 2 つの異なる波形を識別および選択することができる。NSS 9 0 5 は、第 1 の音響波形の第 1 のデジタル表現を識別し、第 1 の音響波形とは異なるパラメータを有する第 2 の音響波形の第 2 のデジタル表現を識別することができる。NSS 9 0 5 は、第 1 のデジタル波形と第 2 のデジタル波形とを合成して、第 1 のデジタル波形および第 2 のデジタル波形とは異なる第 3 のデジタル波形を生成することができる。次いで、NSS 9 0 5 は、第 3 のデジタル波形をデジタル形式でオーディオ信号伝達構成要素 9 5 0 に送ることができる。NSS 9 0 5 は、デジタル波形をアナログフォーマットに変換し、そのアナログフォーマットをオーディオ信号伝達構成要素 9 5 0 に送ることができる。次いで、オーディオ信号伝達構成要素 9 5 0 は、音源を介して、片耳または両耳によって知覚される音を生成することができる。両耳で同じ音を知覚し得る。音は、所望のパルスレート間隔 1 0 4 0 で離間したパルスまたはビートを含むことができる。

30

40

【 0 3 1 3 】

図 1 1 B は、実施形態による、等時性トーンを有する音響パルスを示す。等時性トーンは、等間隔のトーンパルスである。等時性トーンは、2 つの異なるトーンを組み合わせる必要なく作成することができる。NSS 9 0 5 またはシステム 1 0 0 の他の構成要素は、トーンをオンおよびオフにすることによって等時性トーンを生成することができる。NSS 9 0 5 は、オーディオ信号伝達構成要素にオンおよびオフを命令することによって、等時性トーンまたはパルスを生成することができる。NSS 9 0 5 は、音響波のデジタル表現を修正して、音響波のデジタル値を除去または設定し、パルス 1 1 3 5 の間に音が生成され、ヌル部分 1 1 4 0 の間に音が生成されないようにすることができる。

50

【0314】

音響波をオンおよびオフにすることにより、NSS905は、40Hzなどの所望の刺激周波数に対応するパルスレート間隔1040だけ離間した音響パルス1135を確立することができる。所望のPRI1040で部分的に離間した等時性パルスは、脳波同調を誘発することができる。

【0315】

図11Cは、実施形態による、オーディオトラックを使用してNSS905によって生成されるオーディオパルスを示す。サウンドトラックは、複数の異なる周波数、振幅、またはトーンを含む複雑な音響波を含むか、または参照することができる。例えば、サウンドトラックは、音声トラック、楽器トラック、音声と楽器の両方を有する音楽トラック、自然音、またはホワイトノイズを含むことができる。

10

【0316】

NSS905は、音の成分をリズムカルに調整することによって、音声トラックを変調して脳波同調を誘発することができる。例えば、NSS905は、脳波同調を誘発するための刺激周波数に対応する律動刺激を生成するために、音響波または音声トラックの振幅を増減することによって音量を調節することができる。したがって、NSS905は、脳波同調を誘発するために、所望の刺激周波数に対応するパルスレート間隔を有する音響パルスを音響トラックに埋め込むことができる。NSS905は、脳波同調を誘発するために所望の刺激周波数に対応するパルスレート間隔を有する音響パルスを有する新しい修正された音声トラックを生成するように音声トラックを操作することができる。

20

【0317】

図11Cに示すように、パルス1135は、音量を第1のレベルVaから第2のレベルVbに変調することによって生成される。音響波345の部分1140の間、NSS905は、音量をVaに設定または保持することができる。音量Vaは、波の振幅、または部分1140の間の波345の最大振幅または頂点を指すことができる。次いで、NSS905は、部分1135の間に音量をVbに調整、変更、または増加させることができる。NSS905は、パーセンテージ、デシベル数、対象の指定量、または他の量などの所定の量だけ音量を増加させることができる。NSS905は、パルス1135の所望のパルスの長さに対応する持続時間にわたって音量をVbに設定または維持することができる。

【0318】

いくつかの実施形態では、NSS905は、音量をレベルVbからレベルVaに減衰させる減衰器を含むことができる。いくつかの実施形態では、NSS905は、減衰器（例えば、オーディオ信号伝達構成要素950の減衰器）に、音量をレベルVbからレベルVaまで減衰させるよう命令することができる。いくつかの実施形態では、NSS905は、音量をVaからVbに増幅または増加させるための増幅器を含むことができる。いくつかの実施形態では、NSS905は、増幅器（例えば、オーディオ信号伝達構成要素950の増幅器）に、音量をVaからVbに増幅または増加するように命令することができる。

30

【0319】

図9に戻って参照すると、NSS905は、少なくとも1つのオーディオ調整モジュール915を含むか、それにアクセスするか、インターフェースするか、さもなければそれと通信することができる。オーディオ調整モジュール915は、オーディオ信号の周波数、振幅、波長、パターン、または他のパラメータなど、オーディオ信号に関連するパラメータを調整するように設計および構築することができる。オーディオ調整モジュール915は、プロファイル情報またはフィードバックに基づいてオーディオ信号のパラメータを自動的に変更することができる。オーディオ調整モジュール915は、フィードバックモニタ935からフィードバック情報を受信することができる。オーディオ調整モジュール915は、副作用管理モジュール930から命令または情報を受信することができる。オーディオ調整モジュール915は、プロファイルマネージャ925からプロファイル情報を受信することができる。

40

50

【0320】

NSS905は、少なくとも1つの不要周波数フィルタリングモジュール920を含み、これにアクセスし、これとインターフェースし、さもないとこれと通信することができる。不要周波数フィルタリングモジュール920は、そのようなオーディオ信号の量が脳によって知覚されるのを防止または低減するために望ましくないオーディオ信号の周波数を遮断、緩和、低減、さもないとフィルタリングするように設計および構築することができる。不要周波数フィルタリングモジュール920は、フィルタリング構成要素955に、神経振動に対する不要な周波数の影響を阻止、減衰、さもないと低減させるように、フィルタリング構成要素955とインターフェース、命令、制御、さもないと通信することができる。

10

【0321】

不要周波数フィルタリングモジュール920は、能動式ノイズ制御構成要素（例えば、図12Bに示す能動式ノイズキャンセル構成要素1215）を含むことができる。能動式ノイズ制御は、能動式ノイズキャンセルまたは能動式ノイズリダクションを参照または含むことができる。能動式ノイズ制御は、第1の音をキャンセルまたは減衰するように特に選択されたパラメータを有する第2の音を追加することによって、不要な音を低減することができる。場合によっては、能動式ノイズ制御構成要素は、同じ振幅を有するが、元の不要な音に対して逆位相（または逆位相）を有する音波を放出することができる。2つの波は結合して新しい波を形成し、相殺的干渉によって互いに効果的に相殺することができる。

20

【0322】

能動式ノイズ制御構成要素は、アナログ回路またはデジタル信号処理を含むことができる。能動式ノイズ制御構成要素は、バックグラウンドオーラルノイズまたは非オーラルノイズの波形を分析するための適応技術を含むことができる。背景のノイズに応答して、能動式ノイズ制御構成要素は、元の信号の極性を位相シフトまたは反転させることができるオーディオ信号を生成することができる。この反転信号は、トランスデューサまたはスピーカによって増幅されて、元の波形の振幅に正比例する音波を生成し、相殺的干渉を生成することができる。これにより、知覚可能なノイズの音量を低減することができる。

【0323】

いくつかの実施形態では、ノイズキャンセルスピーカを音源スピーカと同じ場所に配置することができる。いくつかの実施形態では、ノイズキャンセルスピーカは、減衰される音源と同じ場所に配置することができる。

30

【0324】

不要周波数フィルタリングモジュール920は、聴覚脳波同調に悪影響を及ぼし得る望ましくない周波数を除去することができる。例えば、能動式ノイズ制御構成要素は、オーディオ信号が、所望のパルスレートの間隔を有する音響バースト、ならびに望ましくないパルスレート間隔を有する音響バーストを含むことを識別することができる。能動式ノイズ制御構成要素は、望ましくないパルスレートの間隔を有する音響バーストに対応する波形を識別し、望ましくない音響バーストを相殺または減衰するために反転位相波形を生成することができる。

40

【0325】

NSS905は、少なくとも1つのプロファイルマネージャ925を含むか、それにアクセスするか、インターフェースするか、さもないとそれと通信することができる。プロファイルマネージャ925は、聴覚脳同調に関連する1人または複数の対象に関連する情報を記憶し、更新し、検索し、あるいは管理するように設計または構築することができる。プロファイル情報は、例えば、過去の治療情報、過去の脳同調情報、投薬情報、音響波のパラメータ、フィードバック、生理学的情報、環境情報、または脳同調のシステムおよび方法に関連する他のデータを含むことができる。

【0326】

NSS905は、少なくとも1つの副作用管理モジュール930を含むか、それにアク

50

セスするか、インターフェースするか、さもなければそれと通信することができる。副作用管理モジュール 930 は、副作用を低減するためにオーディオ信号の 1 つまたは複数のパラメータを変更するためにオーディオ調整モジュール 915 またはオーディオ生成モジュール 910 に情報を伝えるように設計および構築することができる。副作用には、例えば、悪心、片頭痛、疲労、発作、耳の緊張、難聴、耳鳴り、または耳鳴症が含まれ得る。

【0327】

副作用管理モジュール 930 は、オーディオ信号のパラメータを変更するまたは変えるように NSS 905 の構成要素に自動的に命令することができる。副作用管理モジュール 930 は、副作用を低減するために所定の閾値で構成することができる。例えば、副作用管理モジュール 930 は、パルス列の最長持続時間、音響波の最大振幅、最大の音量、パルス列の最大デューティサイクル（例えば、パルス列の周波数を乗算したパルス幅）、一定期間（例えば、1 時間、2 時間、12 時間、または 24 時間）での脳波同調のための最大の治療の回数で構成することができる。

【0328】

副作用管理モジュール 930 は、フィードバック情報に応答してオーディオ信号のパラメータを変化させることができる。副作用管理モジュール 930 は、フィードバックモニタ 935 からフィードバックを受け取ることができる。副作用管理モジュール 930 は、フィードバックに基づいてオーディオ信号のパラメータを調整することを判定することができる。副作用管理モジュール 930 は、フィードバックを閾値と比較して、オーディオ信号のパラメータを調整することを判定することができる。

【0329】

副作用管理モジュール 930 は、現在のオーディオ信号およびオーディオ信号に対する調整を決定するためのフィードバックにポリシーまたは規則を適用するポリシーエンジンを用いて構成することができ、または含むことができる。例えば、フィードバックが、オーディオ信号を受信している患者が閾値を上回る心拍数または脈拍数を有することを示す場合、副作用管理モジュール 930 は、脈拍数が閾値を下回る値、または閾値を下回る第 2 の閾値を下回る値に安定するまでパルス列をオフにすることができる。

【0330】

NSS 905 は、少なくとも 1 つのフィードバックモニタ 935 を含むか、それにアクセスするか、インターフェースするか、さもなければそれと通信することができる。フィードバックモニタは、フィードバック構成要素 960 からフィードバック情報を受信するように設計および構築することができる。フィードバック構成要素 960 は、例えばフィードバックセンサ 1405、例えば、温度センサ、心拍数または脈拍数モニタ、生理学的センサ、周囲ノイズセンサ、マイクロフォン、周囲温度センサ、血圧モニタ、脳波センサ、EEG プローブ、人間の眼の前部と後部との間に存在する角膜網膜定位電位を測定するように構成された眼電図（「EOG」）プローブ、加速度計、ジャイロスコープ、動き検出器、近接センサ、カメラ、マイクロフォン、または光検出器を含むことができる。

【0331】

聴覚刺激による神経刺激のために構成されたシステムおよびデバイス

図 12A は、実施形態による聴覚脳同調のためのシステムを示す図である。システム 1200 は、1 つまたは複数のスピーカ 1205 を含むことができる。システム 1200 は、1 つまたは複数のマイクロフォンを含むことができる。いくつかの実施形態では、システムは、スピーカ 1205 とマイクロフォン 1210 の両方を含むことができる。いくつかの実施形態では、システム 1200 はスピーカ 1205 を含み、マイクロフォン 1210 を含まなくてもよい。いくつかの実施形態では、システム 1200 はマイクロフォン 1210 を含み、スピーカ 1210 を含まなくてもよい。

【0332】

スピーカ 1205 は、オーディオ信号伝達構成要素 950 と一体化することができる。オーディオ信号伝達構成要素 950 は、スピーカ 1205 を含むことができる。スピーカ 1205 は、オーディオ信号伝達構成要素 950 と対話または通信することができる。例

例えば、オーディオ信号伝達構成要素 950 は、音を生成するようにスピーカ 1205 に命令することができる。

【0333】

マイクロフォン 1210 は、フィードバック構成要素 960 と一体化することができる。フィードバック構成要素 960 は、マイクロフォン 1210 を含むことができる。マイクロフォン 1210 は、フィードバック構成要素 960 と対話または通信することができる。例えば、フィードバック構成要素 960 は、マイクロフォン 1210 から情報、データ、または信号を受信することができる。

【0334】

いくつかの実施形態では、スピーカ 1205 およびマイクロフォン 1210 は、一緒にまたは同じデバイスに統合することができる。例えば、スピーカ 1205 は、マイクロフォン 1210 として機能するように構成され得る。NSS905 は、スピーカ 1205 をスピーカモードからマイクモードに切り替えることができる。

【0335】

いくつかの実施形態では、システム 1200 は、対象の耳の一方に配置された単一のスピーカ 1205 を含むことができる。いくつかの実施形態では、システム 1200 は、2つのスピーカを含むことができる。2つのスピーカのうちの第1のスピーカを第1の耳に配置することができ、2つのスピーカのうちの第2のスピーカを第2の耳に配置することができる。いくつかの実施形態では、追加のスピーカを対象の頭部の前または対象の頭部の後ろに配置することができる。いくつかの実施形態では、1つまたは複数のマイクロフォン 1210 は、片耳または両耳、対象の頭部の前、または対象の頭部の後ろに配置することができる。

【0336】

スピーカ 1205 は、電気信号から音を生成するように構成されたダイナミックコーンスピーカを含むことができる。スピーカ 1205 は、可聴域（例えば、60 Hz ~ 20,000 Hz）の一部または全部にわたる周波数を有する音響波を生成するためのフルレンジドライバを含むことができる。スピーカ 1205 は、0 ~ 60 Hz などの可聴範囲外の周波数、または 20 kHz ~ 4 GHz などの超音響波範囲の周波数を有する音響波を生成するためのドライバを含むことができる。スピーカ 1205 は、可聴周波数範囲の様々な部分で音を生成するための1つまたは複数のトランスデューサまたはドライバを含むことができる。例えば、スピーカ 1205 は、高域周波数用のツイータ（例えば、2,000 Hz ~ 20,000 Hz）、中域周波数用の中域ドライバ（例えば、250 Hz ~ 2,000 Hz）、または低域周波数用のウーファ（例えば、60 Hz ~ 250 Hz）を含むことができる。

【0337】

スピーカ 1205 は、音を生成するための1つまたは複数の種類のスピーカハードウェア、構成要素、または技術を含むことができる。例えば、スピーカ 1205 は、音を生成するための振動板を含むことができる。スピーカ 1205 は、固定コイルを使用して磁化された金属片を振動させる可動の鉄ラウドスピーカを含むことができる。スピーカ 1205 は、圧電スピーカを含むことができる。圧電スピーカは、圧電効果を利用して圧電材料に電圧を印加して運動を発生させることによって音を発生させることができ、振動板および共振器を使用して可聴音に変換される。

【0338】

スピーカ 1205 は、静磁気ラウドスピーカ、磁歪スピーカ、静電ラウドスピーカ、リボンスピーカ、平面磁気ラウドスピーカ、曲げ波ラウドスピーカ、同軸ドライバ、ホーンスピーカ、ハイル空気運動変換器、または透明イオン伝導スピーカなどの様々な他のタイプのハードウェアまたは技術を含むことができる。

【0339】

場合によっては、スピーカ 1205 は、振動板を備えなくてもよい。例えば、スピーカ 1205 は、放射素子として電気プラズマを用いたプラズマアークスピーカとすることが

10

20

30

40

50

できる。スピーカ１２０５は、カーボンナノチューブ薄膜を用いた熱音響スピーカとすることができる。スピーカ１２０５は、それらのピッチを絶えず変化させるブレードを有するファンを含む回転ウーファとすることができる。

【０３４０】

いくつかの実施形態では、スピーカ１２０５は、ヘッドホン、またはヘッドホン、イヤースピーカー、イヤホン、またはイヤホンのペアを含むことができる。ヘッドホンは、スピーカと比較して比較的小さいスピーカであり得る。ヘッドホンは、耳の中、耳の周り、さもなければ耳または耳の近くに配置されるように設計および構築することができる。ヘッドホンは、電気信号を対象の耳の中の対応する音に変換する電気音響トランスデューサを含むことができる。いくつかの実施形態では、ヘッドホン１２０５は、一体型増幅器またはスタンドアロンユニットなどのヘッドホン増幅器を含むかまたはそれとインターフェースすることができる。

10

【０３４１】

いくつかの実施形態では、スピーカ１２０５は、空気を耳道内に押し込み、音波と同様の方法で鼓膜を押すエアジェットを含むことができるヘッドホンを含むことができる。空気の破裂（いずれかの識別可能な音の有無にかかわらず）による鼓膜の圧縮および希薄化は、聴覚信号と同様の神経振動の周波数を制御することができる。例えば、スピーカ１２０５は、鼓膜を圧縮または引き込んで神経振動の周波数に影響を与えるために、空気を外耳道に押し込み、引き込み、または押したり引いたりすることの両方を行うインイヤードヘッドホンに似た空気ジェットまたはデバイスを含むことができる。NSS905は、所定の周波数で空気のバーストを発生することを空気ジェットに命令する、構成する、または引き起こすことができる。

20

【０３４２】

いくつかの実施形態では、ヘッドホンは、有線または無線接続を介してオーディオ信号伝達構成要素９５０に接続することができる。いくつかの実施形態では、オーディオ信号伝達構成要素９５０は、ヘッドホンを含むことができる。いくつかの実施形態では、ヘッドホン１２０５は、有線または無線接続を介してNSS905の１つまたは複数の構成要素とインターフェースすることができる。いくつかの実施形態では、ヘッドホン１２０５は、NSS905またはシステム１００の１つまたは複数のコンポーネントを含むことができ、例えばオーディオ生成モジュール９１０、オーディオ調整モジュール９１５、不要周波数フィルタリングモジュール９２０、プロファイルマネージャ９２５、副作用管理モジュール９３０、フィードバックモニタ９３５、オーディオ信号伝達構成要素９５０、フィルタリング構成要素９５５、またはフィードバック構成要素９６０が挙げられる。

30

【０３４３】

スピーカ１２０５は、様々なタイプのヘッドホンを含むか、またはそれに一体化することができる。例えば、ヘッドホンは、例えば、外部ノイズを減衰させるために頭部に対してシールするように設計および構築された円形または楕円形のイヤパッドを含む耳周辺ヘッドホン（例えば、フルサイズのヘッドホン）を含むことができる。耳周囲ヘッドホンは、外部の注意散漫を低減しながら、没入型聴覚脳波刺激体験の提供を容易にすることができる。いくつかの実施形態では、ヘッドホンは、耳の周りではなく耳を圧迫するパッドを含む耳上ヘッドホンを含むことができる。耳上ヘッドホンは、外部ノイズの減衰を少なくすることができる。

40

【０３４４】

耳周囲ヘッドホンおよび耳上ヘッドホンの両方は、開いた背中、閉じた背中、または半開いた背中を有することができる。オープンバックは、より多くの音を漏洩させ、より多くの周囲音を入力させるが、より自然なまたはスピーカのような音を提供する。クローズドバックヘッドホンは、オープンバックヘッドホンと比較して周囲ノイズをより遮断し、したがって、外部の注意散漫を低減しながら、より没入型の聴覚脳波刺激体験を提供する。

。

【０３４５】

50

いくつかの実施形態では、ヘッドホンは、イヤホンまたはインイヤーヘッドホンなどのイヤフィッティングヘッドホンを含むことができる。イヤホンは、外耳道に面しているが挿入されていない、外耳に直接装着される小型ヘッドホンを指すことができる。しかし、イヤホンは、最小限の音響隔離をもたらし、周囲ノイズが入ることを可能にする。インイヤーヘッドホン（またはインイヤーモニタまたはカナルフォン）は、外耳道内に挿入するために設計および構築することができる小型ヘッドホンを指すことができる。インイヤーヘッドホンは、外耳道と係合し、イヤホンと比較してより多くの周囲ノイズを遮断することができる。したがって、より没入型の聴覚脳波刺激体験を提供する。インイヤーヘッドホンは、シリコンゴム、エラストマー、またはフォームなどの1つ以上の材料から作製または形成された外耳道プラグを含むことができる。いくつかの実施形態では、インイヤーヘッドホンは、外耳道のカスタムメイドの鋳造物を含むことができ、対象に快適性およびノイズ分離を追加するカスタム成形プラグを作成し、それによって聴覚脳波刺激体験の没入感をさらに改善する。

10

【0346】

いくつかの実施形態では、音を検出するために、1つまたは複数のマイクロフォン1210を使用することができる。マイクロフォン1210は、スピーカ1205と一体化することができる。マイクロフォン1210は、NSS905またはシステム100の他の構成要素にフィードバック情報を提供することができる。マイクロフォン1210は、スピーカ1205の構成要素にフィードバックを提供して、スピーカ1205にオーディオ信号のパラメータを調整させることができる。

20

【0347】

マイクロフォン1210は、音を電気信号に変換するトランスデューサを含むことができる。マイクロフォン1210は、電磁誘導、静電容量変化、または圧電を使用して、空気圧変動から電気信号を生成することができる。場合によっては、マイクロフォン1210は、信号が記録または処理される前に信号を増幅するための前置増幅器を含むか、または前置増幅器に接続することができる。マイクロフォン1210は、例えば、コンデンサマイクロホン、RFコンデンサマイクロホン、エレクトレットコンデンサ、ダイナミックマイクロホン、可動コイルマイクロホン、リボンマイクロホン、カーボンマイクロホン、圧電マイクロフォン、水晶マイクロフォン、光ファイバマイクロホン、レーザマイクロホン、液体または水マイクロフォン、微小電気機械システム（「MEMS」）マイクロフォン、またはマイクロフォンとしてのスピーカを含む、1つまたは複数のタイプのマイクロフォンを含むことができる。

30

【0348】

フィードバック構成要素960は、音声を取得、識別、または受信するためにマイクロフォン1210を含むか、またはこれとインターフェースすることができる。フィードバック構成要素960は、周囲ノイズを取得することができる。フィードバック構成要素960は、スピーカ1205によって生成されたオーディオ信号の特性をNSS905が調整するのを容易にするために、スピーカ1205から音を取得することができる。マイクロフォン1210は、オーディオコマンド、命令、要求、フィードバック情報、または調査質問に対する応答などの、対象からの音声入力を受信することができる。

40

【0349】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数のスピーカ1205を、1つまたは複数のマイクロフォン1210と一体化することができる。例えば、スピーカ1205およびマイクロフォン1210は、ヘッドセットを形成することができ、単一のエンクロージャ内に配置することができ、または、スピーカ1205およびマイクロフォン1210は、音響発生モードと音響受信モードとを切り替えるように構造的に設計され得るため、同じデバイスでさえあってもよい。

【0350】

図12Bは、実施形態による聴覚脳同調のためのシステム構成を示す。システム1200は、少なくとも1つのスピーカ1205を含むことができる。システム1200は、少

50

なくともマイクロフォン1210を含むことができる。システム1200は、少なくとも1つの能動式ノイズキャンセル構成要素1215を含むことができる。システム1200は、少なくとも1つのフィードバックセンサ1225を含むことができる。システム1200は、NSS905を含むか、またはそれとインターフェースすることができる。システム1200は、オーディオプレーヤ1220を含むか、またはこれとインターフェースすることができる。

【0351】

システム1200は、第1の耳に配置された第1のスピーカ1205を含むことができる。システム1200は、2年目に配置される第2のスピーカ1205を含むことができる。システム1200は、第1のマイクロフォン1210と通信可能に結合された第1の能動式ノイズキャンセル構成要素1215を含むことができる。システム1200は、第2のマイクロフォン1210と通信可能に結合された第2の能動式ノイズキャンセル構成要素1215を含むことができる。場合によっては、能動式ノイズキャンセル構成要素1215は、第1のスピーカ1205および第2のスピーカ1205の両方、または第1のマイクロフォン1210および第2のマイクロフォン1210の両方と通信することができる。システム1200は、能動式ノイズキャンセル構成要素1215と通信可能に結合された第1のマイクロフォン1210を含むことができる。システム1200は、能動式ノイズキャンセル構成要素1215と通信可能に結合された第2のマイクロフォン1210を含むことができる。いくつかの実施形態では、マイクロフォン1210、スピーカ1205、および能動式ノイズキャンセル構成要素の各々は、NSS905と通信またはインターフェースすることができる。いくつかの実施形態では、システム1200は、NSS905、スピーカ1205、マイクロフォン1210、または能動式ノイズキャンセル構成要素1215に通信可能に結合されたフィードバックセンサ1225および第2のフィードバックセンサ1225を含むことができる。

【0352】

動作中、いくつかの実施形態では、オーディオプレーヤ1220は、音楽トラックを再生することができる。オーディオプレーヤ1220は、第1のおよび第2のスピーカ1205への有線または無線接続を介して音楽トラックに対応するオーディオ信号を伝えることができる。いくつかの実施形態では、NSS905は、オーディオプレーヤからのオーディオ信号を傍受することができる。例えば、NSS905は、オーディオプレーヤ1220からデジタルまたはアナログのオーディオ信号を受信することができる。NSS905は、オーディオプレーヤ1220およびスピーカ1205を媒介することができる。NSS905は、聴覚脳波刺激信号を埋め込むために、音楽に対応するオーディオ信号を解析することができる。例えば、NSS905は、図11Cに示すようなパルスレート間隔を有する音響パルスを生成するために、オーディオプレーヤ1220からの聴覚信号の音量を調整することができる。いくつかの実施形態では、NSS905は、バイノーラルのビート技術を使用して、脳によって知覚されたときに所望の刺激周波数を有するように組み合わせられる異なる聴覚信号を第1および第2のスピーカに伝えることができる。

【0353】

いくつかの実施形態では、NSS905は、脳がオーディオ信号を同時にまたは実質的に同時に（例えば、1ミリ秒、2ミリ秒、5ミリ秒、または10ミリ秒以内）知覚するように、第1および第2のスピーカ1205との間のいずれかの待ち時間を調整することができる。NSS905は、オーディオ信号がスピーカから同時に送られるように、待ち時間を考慮してオーディオ信号をバッファすることができる。

【0354】

いくつかの実施形態では、NSS905は、オーディオプレーヤ1220およびスピーカを媒介しなくてもよい。例えば、NSS905は、デジタル音楽リポジトリから音楽トラックを受信することができる。NSS905は、所望のPRIに従って音響パルスを埋め込むように音楽トラックを操作または修正することができる。次いで、NSS905は、修正されたオーディオ信号をスピーカ1205に伝えるために、修正された音楽トラッ

クをオーディオプレーヤ 1 2 2 0 に伝えることができる。

【0 3 5 5】

いくつかの実施形態では、能動式ノイズキャンセル構成要素 1 2 1 5 は、マイクロフォン 1 2 1 0 から周囲ノイズ情報を受信し、望ましくない周波数またはノイズを識別し、望ましくない波形を相殺または減衰させるために逆位相波形を生成することができる。いくつかの実施形態では、システム 1 2 0 0 は、ノイズキャンセル構成要素 1 2 1 5 によってもたらされるノイズキャンセリング波形を生成する追加のスピーカを含むことができる。ノイズキャンセル構成要素 1 2 1 5 は、追加のスピーカを含むことができる。

【0 3 5 6】

システム 1 2 0 0 のフィードバックセンサ 1 2 2 5 は、環境パラメータまたは生理学的状態などのフィードバック情報を検出することができる。フィードバックセンサ 1 2 2 5 は、フィードバック情報を NSS 9 0 5 に提供することができる。NSS 9 0 5 は、フィードバック情報に基づいてオーディオ信号を調整または変更することができる。例えば、NSS 9 0 5 は、対象の脈拍数が所定の閾値を超えたと判定した後、オーディオ信号の音量を下げるすることができる。NSS 9 0 5 は、聴覚信号の音量が閾値を超えたことを検出し、振幅を小さくすることができる。NSS 9 0 5 は、パルスレート間隔が閾値を下回っていると判定することができ、閾値は、対象が焦点を失っているか、またはオーディオ信号に満足のいくレベルの注意を払っていないことを示すことができ、NSS 9 0 5 は、オーディオ信号の振幅を増加させるか、またはトーンもしくは音楽トラックを変更することができる。いくつかの実施形態では、NSS 9 0 5 は、時間間隔に基づいてトーンまたは音楽トラックを変えることができる。トーンまたは音楽トラックを変えることにより、対象は聴覚刺激に対してより高いレベルの注意を払うことができ、脳波同調を促進することができる。

【0 3 5 7】

いくつかの実施形態では、NSS 9 0 5 は、EEG プローブ 1 2 2 5 から神経振動情報を受信し、EEG 情報に基づいて聴覚刺激を調整することができる。例えば、NSS 9 0 5 は、プローブ情報から、ニューロンが望ましくない周波数で振動していることを判定することができる。次いで、NSS 9 0 5 は、マイクロフォン 1 2 1 0 を使用して周囲ノイズ内の対応する望ましくない周波数を識別することができる。次いで、NSS 9 0 5 は、能動式ノイズキャンセル構成要素 1 2 1 5 に、望ましくない周波数を有する周囲ノイズに対応する波形を除去するよう命令することができる。

【0 3 5 8】

いくつかの実施形態では、NSS 9 0 5 は受動式ノイズフィルタを有効にすることができる。パスノイズフィルタは、ノイズの望ましくない周波数をフィルタリングする 1 つまたは複数の抵抗器、コンデンサ、またはインダクタを有する回路を含むことができる。場合によっては、受動式フィルタは、遮音材料、防音材料、または吸音材料を含むことができる。

【0 3 5 9】

図 4 C は、実施形態による聴覚脳同調のためのシステム構成を示す。システム 4 0 1 は、周囲ノイズ源 1 2 3 0 を使用して聴覚脳波刺激を与えることができる。例えば、システム 4 0 1 は、周囲ノイズ 1 2 3 0 を検出するマイクロフォン 1 2 1 0 を含むことができる。マイクロフォン 1 2 1 0 は、検出された周囲ノイズを NSS 9 0 5 に伝えることができる。NSS 9 0 5 は、周囲ノイズ 1 2 3 0 を、第 1 のスピーカ 1 2 0 5 または第 2 のスピーカ 1 2 0 5 に伝える前に修正することができる。いくつかの実施形態では、システム 4 0 1 は、補聴器デバイスと統合またはインターフェースすることができる。補聴器は、聴覚を改善するように設計されたデバイスであり得る。

【0 3 6 0】

NSS 9 0 5 は、周囲ノイズ 1 2 3 0 の振幅を増減して、所望のパルスレート間隔を有する音響バーストを生成することができる。NSS 9 0 5 は、修正されたオーディオ信号を第 1 および第 2 のスピーカ 1 2 0 5 に与えて、聴性脳波同調を容易にすることができる

。

【0361】

いくつかの実施形態では、NSS905は、クリックトレイン、トーン、または他の音響パルスを周囲ノイズ1230にオーバーレイすることができる。例えば、NSS905は、マイクロフォン1210から周囲ノイズ情報を受信し、周囲ノイズ情報に聴覚刺激信号を適用し、次いで、組み合わせられた周囲ノイズ情報および聴覚刺激信号を第1および第2のスピーカ1205に提示することができる。場合によっては、NSS905は、聴覚刺激信号をスピーカ1205に伝える前に、周囲ノイズ1230の不要な周波数をフィルタリングすることができる。

【0362】

したがって、周囲ノイズ1230を聴覚刺激の一部として使用して、対象は、脳波同調を促進するために聴覚刺激を受けながら周囲を観察するか、または日常的な活動を続けることができる。

【0363】

図13は、実施形態による聴覚脳同調のためのシステム構成を示す。システム1300は、室内環境を使用して脳波同調のための聴覚刺激を与えることができる。システム1300は、1つまたは複数のスピーカを含むことができる。システム1300は、サラウンドサウンドシステムを含むことができる。例えば、システム1300は、左側スピーカ1310、右側スピーカ1315、センタースピーカ1305、右側サラウンドスピーカ1325、および左側サラウンドスピーカ1330を含む。システム1300は、サブウーファ1320を含む。システム1300は、マイクロフォン1210を含むことができる。システム1300は、5.1サラウンドシステムを含むか、または参照することができる。いくつかの実施形態では、システム1300は、1、2、3、4、5、6、7またはそれより多いスピーカを有することができる。

【0364】

サラウンドシステムを使用して聴覚刺激を与える場合、NSS905は、システム1300のスピーカの各々に同じまたは異なるオーディオ信号を伝えることができる。NSS905は、脳波同調を容易にするために、システム1300のスピーカのうちの1つまたは複数に与えられるオーディオ信号を修正または調整することができる。例えば、NSS905は、マイクロフォン1210からフィードバックを受信し、マイクロフォン1210の位置に対応する室内の位置に位置する対象に与えられる聴覚刺激を最適化するように、オーディオ信号を修正、操作、さもなければ調整することができる。NSS905は、マイクロフォン1210に向かって伝播するスピーカによって生成された音響ビームまたは波を分析することによって、マイクロフォン1210に対応する位置で知覚される聴覚刺激を最適化または改善することができる。

【0365】

NSS905は、各スピーカの設計および構成に関する情報で構成することができる。例えば、スピーカ1305は、角度1335の方向に音を発生させることができる。スピーカ1310は、角度1340の方向に進む音を発生させることができる。スピーカ1315は、角度1345の方向に進む音を発生させることができる。スピーカ1325は、角度1355の方向に進む音を発生させることができる。スピーカ1330は、角度1350の方向に進む音を発生させることができる。これらの角度は、スピーカごとに最適または所定の角度とすることができる。これらの角度は、マイクロフォン1210に対応する場所に位置する人が最適な聴覚刺激を受けることができるように、各スピーカの最適な角度を指すことができる。したがって、システム1300のスピーカは、対象に向かって聴覚刺激を伝達するように配向することができる。

【0366】

いくつかの実施形態では、NSS905は、1つまたは複数のスピーカを有効または無効にすることができる。いくつかの実施形態では、NSS905は、脳波同調を容易にするために、話者の音量を増減することができる。NSS905は、音楽トラック、テレビ

10

20

30

40

50

オーディオ、ムービーオーディオ、インターネットオーディオ、セットトップボックスからのオーディオ出力、または他の音源を傍受することができる。NSS905は、受信したオーディオを調整または操作し、調整されたオーディオ信号をシステム1300のスピーカに送り、脳波同調を誘発することができる。

【0367】

図14は、人の頭部、頭部の上、または頭部の近くに置いたまたは配置されたフィードバックセンサ1405を示す。フィードバックセンサ1405は、例えば、脳波活動を検出するEEGプローブを含むことができる。

【0368】

フィードバックモニタ935は、1つまたは複数のフィードバックセンサ1405からのフィードバック情報を検出、受信、取得、さもなければ識別することができる。フィードバックモニタ935は、さらなる処理または記憶のために、フィードバック情報をNSS905の1つまたは複数の構成要素に提供することができる。例えば、プロファイルマネージャ925は、フィードバック情報を用いてデータリポジトリ940に格納されたプロファイルデータ構造945を更新することができる。プロファイルマネージャ925は、フィードバック情報を、オーディオ脳刺激を受けている患者または人の識別子、ならびにフィードバック情報の受信または検出に対応するタイムスタンプおよび日付スタンプと関連付けることができる。

【0369】

フィードバックモニタ935は、注意のレベルを判定することができる。注意のレベルは、脳刺激に使用される音響パルスに設けられる焦点を指すことができる。フィードバックモニタ935は、様々なハードウェアおよびソフトウェア技術を使用して注意のレベルを判定することができる。フィードバックモニタ935は、注意のレベル（例えば、1が低い注意であり、10が高い注意である1から10、またはその逆、1が低い注意であり、100が高い注意である1から100、またはその逆、0が低い注意であり、1が高い注意である0から1、またはその逆）にスコアを割り当てることができる。注意のレベル（例えば、低、中、高）を分類することができ、注意を等級付けする（例えば、A、B、C、D、またはF）ことができ、さもなければ注意のレベルの指示を与えることができる。

【0370】

場合によっては、フィードバックモニタ935は、注意のレベルを識別するために人の眼球運動を追跡することができる。フィードバックモニタ935は、アイトラッカーを含むフィードバック構成要素960とインターフェースすることができる。フィードバックモニタ935（例えば、フィードバック構成要素960を介して）は、人の眼球運動を検出および記録し、記録された眼球運動を分析して、注意スパンまたは注意のレベルを判定することができる。フィードバックモニタ935は、隠れた注意に関連する情報を示し、または伝えることができる視線を測定することができる。例えば、フィードバックモニタ935（例えば、フィードバック構成要素960を介して）は、眼電図（「EOG」）で構成して、眼の周りの皮膚電位を測定することができ、眼が頭部に対して向いている方向を示すことができる。いくつかの実施形態では、EOGは、頭部に対する眼の方向を決定するために頭部が動かないように頭部を安定させるためのシステムまたはデバイスを含むことができる。いくつかの実施形態では、EOGは、頭部の位置を決定し、次いで頭部に対する眼の方向を決定するために、ヘッドトラッカーシステムを含むかまたはそれとインターフェースすることができる。

【0371】

いくつかの実施形態では、フィードバックモニタ935およびフィードバック構成要素960は、眼球運動に基づいて、対象が聴覚刺激に注意している注意のレベルを判定することができる。例えば、眼球運動の増加は、聴覚刺激とは対照的に、対象が視覚刺激に集中していることを示し得る。聴覚刺激とは対照的に、対象が視覚刺激に払っている注意のレベルを判定するために、フィードバックモニタ935およびフィードバック構成要素960は、瞳孔または角膜の反射のビデオ検出を使用して、眼または眼球運動の方向を判定

10

20

30

40

50

または追跡することができる。例えば、フィードバック構成要素 960 は、1 つまたは複数のカメラまたはビデオカメラを含むことができる。フィードバック構成要素 960 は、眼に向かって光パルスを送る赤外線源を含むことができる。光は、眼によって反射され得る。フィードバック構成要素 960 は、反射の位置を検出することができる。フィードバック構成要素 960 は、反射の位置を捉えるまたは記録することができる。フィードバック構成要素 960 は、反射に対して画像処理を実行して、眼の方向または眼の視線の方向を判定または計算することができる。

【0372】

フィードバックモニタ 935 は、眼の方向または動きを、同一人物の過去の眼の方向または動き、公の眼の動き、または他の過去の眼の動き情報と比較して、注意のレベルを判定することができる。例えば、フィードバックモニタ 935 は、過去の聴覚刺激セッション中の眼球運動の過去の量を判定することができる。フィードバックモニタ 935 は、現在の眼球運動を過去の眼球運動と比較して偏差を特定することができる。NSS905 は、比較に基づいて、眼球運動の増加を判定し、眼球運動の増加に基づいて、対象が現在の聴覚刺激に、相対的に注意を払っていないとさらに判定することができる。注意の低下の検出に応答して、フィードバックモニタ 935 は、対象者に注意を向けさせるためにオーディオ信号のパラメータを変更するようにオーディオ調整モジュール 915 に命令することができる。オーディオ調整モジュール 915 は、音量、トーン、ピッチ、または音楽トラックを変更して、対象者に注意を向けさせるか、または対象が聴覚刺激に払っている注意のレベルを高めることができる。オーディオ信号を変更すると、NSS905 は、注意のレベルを監視し続けることができる。例えば、オーディオ信号を変更すると、NSS905 は、オーディオ信号に与えられる注意のレベルの増加を示すことができる眼球運動の減少を検出することができる。

【0373】

フィードバックセンサ 1405 は、NSS905 と対話または通信することができる。例えば、フィードバックセンサ 1405 は、検出されたフィードバック情報またはデータを NSS905（例えば、フィードバックモニタ 935）に伝えることができる。フィードバックセンサ 1405 は、例えば、フィードバックセンサ 1405 が検出または感知または通知のときに、リアルタイムで NSS905 にデータを伝えることができる。フィードバックセンサ 1405 は、1 分、2 分、5 分、10 分、1 時間、2 時間、4 時間、12 時間、または 24 時間などの時間間隔に基づいてフィードバック情報を NSS905 に提供することができる。フィードバックセンサ 1405 は、フィードバック測定値が閾値を超える、または閾値を下回るなどの条件またはイベントに응答して、フィードバック情報を NSS905 に提供することができる。フィードバックセンサ 1405 は、フィードバックパラメータの変化に응答してフィードバック情報を提供することができる。いくつかの実施形態では、NSS905 は、情報を求めてフィードバックセンサ 1405 に ping、問い合わせ、または要求を送信することができ、フィードバックセンサ 1405 は、ping、要求、または問い合わせに응答してフィードバック情報を提供することができる。

【0374】

聴覚刺激による神経刺激のための方法

図 15 は、実施形態による聴覚的脳同調を行う方法の流れ図である。方法 800 は、例えば神経刺激システム（NSS）を含む、図 7A、7B、および 9～14 に示す 1 つまたは複数のシステム、構成要素、モジュールまたは要素によって実行することができる。簡単に概観すると、NSS は、ブロック 1505 で提示するオーディオ信号を識別することができる。ブロック 1510 において、NSS は、識別されたオーディオ信号を生成および送ることができる。1515 において、NSS は、神経活性、生理学的活性、環境パラメータ、またはデバイスのパラメータに関連するフィードバックを受信または判定することができる。1520 において、NSS は、フィードバックに基づいてオーディオ信号を管理、制御、または調整することができる。

【0375】

ヘッドホンで動作するNSS

NSS905は、図12Aに示すように、スピーカ1205と連動して動作することができる。NSS905は、スピーカ1205およびフィードバックセンサ1405を含むイヤホンまたはインイヤフォンと連携して動作することができる。

【0376】

動作中、ヘッドホンを使用する対象は、ヘッドホンを頭部に装着することができ、その結果、スピーカは、または、外耳道または外耳道内に配置される。場合によっては、対象は、ヘッドホンが装着されたこと、および対象が脳波同調を受ける準備ができていることをNSS905に示すことができる。表示は、キーボード726、ポインティングデバイス727、または他のI/Oデバイス730a~nなどの入出力インターフェースを介した命令、コマンド、選択、入力または他の表示を含むことができる。表示は、動きがベースの表示、視覚的表示、または音声ベースの表示とすることができる。例えば、対象は、対象が脳波同調を受ける準備ができていることを示す音声コマンドを与えることができる。

10

【0377】

場合によっては、フィードバックセンサ1405は、対象が脳波同調を受ける準備ができていると判定することができる。フィードバックセンサ1405は、ヘッドホンが対象の頭部に置かれたことを検出することができる。NSS905は、ヘッドホンが対象の頭部に配置されたことを判定するために、モーションデータ、加速度データ、ジャイロスコープデータ、温度データ、または容量性タッチデータを受信することができる。モーションデータなどの受信したデータは、ヘッドホンがピックアップされて対象の頭部に配置されたことを示すことができる。温度データは、ヘッドホンの温度またはその付近の温度を測定することができ、ヘッドホンが対象の頭部にあることを示すことができる。NSS905は、対象がヘッドホンまたはフィードバックセンサ1405に高いレベルの注意を向けているとの判定に応答して、対象が準備完了であることを検出することができる。

20

【0378】

したがって、NSS905は、ヘッドホンが装着され、対象が準備状態にあることを検出または判定することができる、あるいはNSS905は、対象がヘッドホンを装着し、対象が脳波同調を受ける準備ができているという表示または確認を対象から受信することができる。対象の準備ができていると判定すると、NSS905は脳波同調プロセスを初期化することができる。いくつかの実施形態では、NSS905は、プロファイルデータ構造945にアクセスすることができる。例えば、プロファイルマネージャ925は、プロファイルデータ構造945に照会して、脳同調処理に使用される外耳刺激のための1つまたは複数のパラメータを判定することができる。パラメータは、例えば、聴覚刺激技術の種類、聴覚刺激の強度または音量、聴覚刺激の周波数、聴覚刺激の持続時間、または聴覚刺激の波長を含むことができる。プロファイルマネージャ925は、プロファイルデータ構造945に照会して、以前の聴覚刺激セッションなどの脳同調歴の情報を取得することができる。プロファイルマネージャ925は、プロファイルデータ構造945で検索を実行することができる。プロファイルマネージャ925は、使用者の名前、使用者の識別子、位置情報、指紋、生体認証識別子、網膜スキャン、音声認識および認証、または他の識別技術を用いて検索を実行することができる。

30

40

【0379】

NSS905は、ヘッドホンに接続された構成要素に基づいて、外耳刺激の種類を判定することができる。NSS905は、利用可能なスピーカ1205の種類に基づいて、外耳刺激の種類を判定することができる。例えば、ヘッドホンがオーディオプレーヤに接続されている場合、NSS905は、音響パルスを埋め込むように判定することができる。ヘッドホンがオーディオプレーヤに接続されておらず、マイクロフォンのみに接続されている場合、NSS905は、純音を注ぐ、または周囲ノイズを修正すると判定することができる。

50

【0380】

いくつかの実施形態では、NSS905は、過去の脳波同調セッションに基づいて外耳刺激のタイプを判定することができる。例えば、プロファイルデータ構造945は、オーディオ信号伝達構成要素950のタイプに関する情報で事前構成することができる。

【0381】

NSS905は、プロファイルマネージャ925を介して、パルス列またはオーディオ信号の変調周波数を判定することができる。例えば、NSS905は、プロファイルデータ構造945から、外耳刺激の変調周波数を40Hzに設定すべきであると判定することができる。聴覚刺激の種類に応じて、プロファイルデータ構造945は、パルスの長さ、強度、オーディオ信号を形成する音響波の波長、またはパルス列の持続時間をさらに示すことができる。

10

【0382】

場合によっては、NSS905は、外耳刺激の1つまたは複数のパラメータを判定または調整することができる。例えば、NSS905（例えば、フィードバック構成要素960またはフィードバックセンサ1405を介して）は、音響波の振幅または音のボリュームのレベルを判定することができる。NSS905（例えば、オーディオ調整モジュール915または副作用管理モジュール930を介して）は、音響波または音響パルスの振幅または波長を確立、初期化、設定、または調整することができる。例えば、NSS905は、低レベルの周囲ノイズがあると判定することができる。周囲ノイズのレベルが低いため、対象の聴覚が損なわれ得ない、または気がそらされ得ない。NSS905は、低レベルの周囲ノイズを検出することに基づいて、音量を上げる必要がない可能性がある、または脳波同調の有効性を維持するために音量を下げるのが可能であり得ると判定することができる。

20

【0383】

いくつかの実施形態では、NSS905は、脳波同調プロセス全体を通して周囲ノイズのレベルを監視（例えば、フィードバックモニタ935およびフィードバック構成要素960を介して）して、音響パルスの振幅を自動的かつ周期的に調整することができる。例えば、高いレベルの周囲ノイズがあったときに対象が脳波同調プロセスを開始した場合、NSS905は最初に音響パルスの振幅をより大きく設定し、10kHzなどの知覚しやすい周波数を含むトーンを使用することができる。しかし、周囲ノイズのレベルが脳波同調プロセス全体にわたって減少するいくつかの実施形態では、NSS905は、周囲ノイズの減少を自動的に検出し、検出に応答して、音響波の周波数を減少させながら音量を調整または低下させることができる。NSS905は、脳波同調を容易にするべく周囲ノイズに対して高いコントラスト比を設けるように音響パルスを調整することができる。

30

【0384】

いくつかの実施形態では、NSS905（例えば、フィードバックモニタ935およびフィードバック構成要素960を介して）は、音響波のパラメータを設定または調整するために生理学的条件を監視または測定することができる。いくつかの実施形態では、NSS905は、音響波のパラメータを設定または調整するために、心拍数、脈拍数、血圧、体温、発汗、または脳の活性を監視または測定することができる。

40

【0385】

いくつかの実施形態では、NSS905は、最初に音響波強度の最低設定（例えば、低振幅または高波長）を有する音響パルスを送り、最適なオーディオ強度に達するまでフィードバックを監視しながら強度を徐々に増加させる（例えば、波長の振幅を増加させるか、または波長を減少させる）ように事前構成することができる。最適なオーディオの強度は、聴覚障害、発作、心臓発作、片頭痛、または他の不快感などの有害な生理学的副作用のない最高の強度を指すことができる。NSS905（例えば、副作用管理モジュール930を介して）は、生理学的症状を監視して、外耳刺激の有害な副作用を識別し、それに応じて外耳刺激を調整（例えば、オーディオ調整モジュール915を介して）して、有害な副作用を低減または排除することができる。

50

【0386】

いくつかの実施形態では、NSS905（例えば、オーディオ調整モジュール915を介して）は、注意のレベルに基づいて、音響波または音響パルスのパラメータを調整することができる。例えば、脳波同調プロセスの間に、対象は、退屈したり、集中力を失ったり、眠りに落ちたり、さもなければ音響パルスに注意を払わなくなったりする可能性がある。音響パルスに注意を払わないと、脳波同調プロセスの有効性が低下し、音響パルスの所望の変調周波数とは異なる周波数で振動するニューロンが生じる可能性がある。

【0387】

NSS905は、フィードバックモニタ935および1つまたは複数のフィードバック構成要素960を使用して、対象が音響パルスに向けている注意のレベルを検出することができる対象が音響パルスに十分な量の注意を払っていないと判定したことに応答して、オーディオ調整モジュール915は、対象の注意を引くためにオーディオ信号のパラメータを変更することができる。例えば、オーディオ調整モジュール915は、音響パルスの振幅を増加させ、音響パルスのトーンを調整し、または音響パルスの持続時間を変更することができる。オーディオ調整モジュール915は、音響パルスの1つ以上のパラメータをランダムに変化させることができる。オーディオ調整モジュール915は、対象の注意を回復するように構成された注意追究音響シーケンスを開始することができる。例えば、オーディオシーケンスは、周波数、トーン、振幅の変化、または所定の、ランダムな、もしくは擬似ランダムなパターンでの単語もしくは音楽の挿入を含むことができる。注意追求用オーディオシーケンスは、オーディオ信号伝達構成要素950が複数の音源またはスピーカを含む場合、異なる音源を有効または無効にすることができる。したがって、オーディオ調整モジュール915は、フィードバックモニタ935と対話して、対象が音響パルスに与えている注意のレベルを判定し、注意のレベルが閾値を下回った場合に対象の注意を取り戻すように音響パルスを調整することができる。

【0388】

いくつかの実施形態では、オーディオ調整モジュール915は、所定の時間間隔（例えば、5分、10分、15分、または20分ごと）で音響パルスまたは音響波の1つまたは複数のパラメータを変更または調整して、対象の注意のレベルを回復または維持することができる。

【0389】

いくつかの実施形態では、NSS905（例えば、不要周波数フィルタリングモジュール920を介して）は、望ましくない聴覚的外部刺激をフィルタリング、遮断、減衰、または除去することができる。望ましくない聴覚的外部刺激は、例えば、音波の望ましくない変調周波数、望ましくない強度、または望ましくない波長を含み得る。NSS905は、パルス列の変調周波数が所望の周波数とは異なるかまたは実質的に異なる（例えば、1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、または25%超）場合、変調周波数を望ましくないとみなすことができる。

【0390】

例えば、脳波同調のための所望の変調周波数は、40Hzであり得る。しかし、20Hzまたは80Hzの変調周波数は、40Hzなどの他の周波数での脳波同調から生じ得る脳の認知機能、脳の認知的状態、免疫系、または炎症に対する有益な効果を減少させ得る。したがって、NSS905は、20Hzまたは80Hzの変調周波数に対応する音響パルスをフィルタリングすることができる。

【0391】

いくつかの実施形態では、NSS905は、フィードバック構成要素960を介して、20Hzの望ましくない変調周波数に対応する周囲ノイズ源からの音響パルスがあることを検出することができる。NSS905は、望ましくない変調周波数に対応する音響パルスの音響波の波長をさらに判定することができる。NSS905は、望ましくない変調周波数に対応する波長をフィルタリングするようにフィルタリング構成要素955に命令することができる。

【0392】

末梢神経刺激による神経刺激

いくつかの実施形態では、本開示のシステムおよび方法は、神経振動を引き起こすまたは誘発するための末梢神経刺激を与えることができる。例えば、末梢神経系の一部を形成する、または末梢神経系に接続された感覚神経の周囲の皮膚への触覚刺激は、感覚神経の電気的活動を引き起こし、または誘発することができ、中枢神経系を介した脳への伝達を引き起こし、これは脳によって知覚され得るか、または神経振動をもたらす活性を含む脳の電気的および神経活性を引き起こし、または誘発することができる。同様に、末梢神経系の一部を形成する、または末梢神経系に接続された感覚神経の周囲の皮膚の、または皮膚を通る電流は、感覚神経の電気的活動を引き起こし、または誘発することができ、中枢神経系を介した脳への伝達を引き起こし、これは脳によって知覚され得るか、または神経振動をもたらす活性を含む脳の電気的および神経活性を引き起こし、または誘発することができる。脳は、末梢神経刺激の受信に応答して、神経振動の周波数を調整、管理、または制御することができる。電流は、例えば時変パルスなどの電流刺激に起因して、神経細胞の脱分極をもたらす。電流パルスは、脱分極を直接引き起こし得る。脳の他の領域における二次的効果は、脱分極に反応して脳によってゲート制御または制御され得る。所定の周波数で生成された末梢神経刺激は、脳の神経活性を誘発して、神経振動を引き起こすかまたは誘発することができる。神経振動の周波数は、末梢神経刺激の周波数、または末梢神経刺激に関連する変調周波数に基づくか、またはそれに対応することができる。したがって、本開示のシステムおよび方法は、末梢神経刺激の周波数に基づいてニューロンのグループ間の電気的活動を同期させる所定の周波数で変調された電流パルスなどの末梢神経刺激を使用して、神経振動を引き起こし、または誘発することができる。神経振動に関連する脳同調は、皮質ニューロンの集合体における同期的電気活性によって生成される振動の総周波数に基づいて、観察することができる。電流またはそのパルスの変調の周波数は、皮質ニューロンの集合におけるこの同期電気活性を、末梢神経刺激パルスの周波数に対応する周波数で振動させるかまたは調整することができる。

10

20

【0393】

図16Aは、実施形態による、例えば脳同調を引き起こすために、末梢神経刺激を実行して神経振動を引き起こすまたは誘発するシステムを示すブロック図である。システム1600は、末梢神経刺激システム1605を含むことができる。簡単に概観すると、末梢神経刺激システム（または末梢神経刺激神経刺激システム）（「NSS」）1605は、神経刺激生成モジュール1610、神経刺激調整モジュール1615、プロファイルマネージャ1625、副作用管理モジュール1630、フィードバックモニタ1635、データリポジトリ1640、神経刺激発生器構成要素1650、遮蔽構成要素1655、フィードバック構成要素1660、または神経刺激増幅構成要素1665のうちの1つ以上を含むか、それにアクセスするか、それとインターフェースするか、そうでなければそれと通信することができる。神経刺激生成モジュール1610、神経刺激調整モジュール1615、プロファイルマネージャ1625、副作用管理モジュール1630、フィードバックモニタ1635、神経刺激発生器構成要素1650、遮蔽構成要素1655、フィードバック構成要素1660、または神経刺激増幅構成要素1665はそれぞれ、少なくとも1つの処理ユニットまたはプログラマブル論理アレイエンジンなどの他の論理デバイス、またはデータベースリポジトリ1650と通信するように構成されたモジュールを含むことができる。神経刺激生成モジュール1610、神経刺激調整モジュール1615、プロファイルマネージャ1625、副作用管理モジュール1630、フィードバックモニタ1635、神経刺激発生器構成要素1650、遮蔽構成要素1655、フィードバック構成要素1660、または神経刺激増幅構成要素1665は、別個の構成要素、単一の構成要素、またはNSS1605の一部とすることができる。システム1600およびNSS1605などのその構成要素は、1つまたは複数のプロセッサ、論理デバイス、または回路などのハードウェア要素を含むことができる。システム1600およびNSS1605などのその構成要素は、図7Aおよび図7Bのシステム700に示す1つまたは複数のハー

30

40

50

ドウェアまたはインターフェース構成要素を含むことができる。例えば、システム1600の構成要素は、1つまたは複数のプロセッサ721を含むかまたはそれを実行し、記憶装置728またはメモリ722にアクセスし、ネットワークインターフェース718を介して通信することができる。

【0394】

複数の刺激モードによる神経刺激

図16Bは、実施形態による、複数の刺激モードによる神経刺激のためのシステムを示すブロック図である。システム1600は、神経刺激オーケストレーションシステム（「NSOS」）1605を含むことができる。NSOS1605は、複数の刺激モードを設けることができる。例えば、NSOS1605は、視覚刺激を含む第1の刺激モードと、聴覚刺激を含む第2の刺激モードとを設けることができる。各刺激モードについて、NSOS1605はある種の信号を伝えることができる。例えば、刺激の視覚モードの場合、NSOS1605は、以下のタイプの信号、すなわち、光パルス、画像パターン、周囲光のフリッカ、または拡張現実を伝えることができる。NSOS1605は、複数の刺激モードおよび刺激タイプを統合、管理、制御、さもなければ与えることを容易にすることができる。

【0395】

簡単に概観すると、NSOS1605は、刺激オーケストレーション構成要素1610、対象評価モジュール1650、データリポジトリ1615、1つまたは複数の信号伝達構成要素1630a~n、1つまたは複数のフィルタリング構成要素1635a~n、1つまたは複数のフィードバック構成要素1640a~n、および1つまたは複数の神経刺激システム（「NSS」）1645a~nのうちの1つまたは複数を含むか、それにアクセスするか、それとインターフェースをとるか、さもなければ通信することができる。データリポジトリ1615は、プロファイルデータ構造1620およびポリシーデータ構造1625を含むかまたは格納することができる。刺激オーケストレーション構成要素1610および対象評価モジュール1650は、少なくとも1つの処理ユニットまたはプログラマブル論理アレイエンジンなどの他の論理デバイス、またはデータベースリポジトリ1615と通信するように構成されたモジュールを含むことができる。刺激オーケストレーション構成要素1610および対象評価モジュール1650は、単一の構成要素であってもよく、別個の構成要素を含んでもよく、またはNSOS1605の一部であってもよい。システム1600およびNSOS1605などのその構成要素は、1つまたは複数のプロセッサ、論理デバイス、または回路などのハードウェア要素を含むことができる。システム1600およびNSOS1605などのその構成要素は、図7Aおよび図7Bのシステム700に示す1つまたは複数のハードウェアまたはインターフェース構成要素を含むことができる。例えば、システム1600の構成要素は、1つまたは複数のプロセッサ721を含むかまたはそれを実行し、記憶装置728またはメモリ722にアクセスし、ネットワークインターフェース718を介して通信することができる。システム1600は、図1~15に示す1つまたは複数の構成要素または機能を含むことができ、例えば、システム100、システム900、視覚的NSS105、または聴覚NSS905を含む。例えば、信号伝達構成要素1630a~nのうちの少なくとも1つは、視覚信号伝達構成要素150またはオーディオ信号伝達構成要素950の1つまたは複数の構成要素または機能を含むことができる。フィルタリング構成要素1635a~nの少なくとも1つは、フィルタリング構成要素155またはフィルタリング構成要素955の1つまたは複数の構成要素または機能を含むことができる。フィードバック構成要素1640a~nの少なくとも1つは、フィードバック構成要素160またはフィードバック構成要素960の1つまたは複数の構成要素または機能を含むことができる。NSS1645a~nのうちの少なくとも1つは、視覚NSS105または聴覚NSS905の1つまたは複数の構成要素または機能を含むことができる。

【0396】

さらに図16Bを参照すると、さらに詳細には、NSOS1605は、少なくとも刺激

オーケストレーション構成要素 1610 を含むことができる。刺激オーケストレーション構成要素 1610 は、複数の刺激モダリティを使用して神経刺激を実行するように設計および構築することができる。刺激オーケストレーション構成要素 1610 または NSOS 1605 は、信号伝達構成要素 1630a~n のうちの少なくとも 1 つ、フィルタリング構成要素 1635a~n のうちの少なくとも 1 つ、またはフィードバック構成要素 1640a~n のうちの少なくとも 1 つとインターフェースすることができる。信号伝達構成要素 1630a~n のうちの 1 つまたは複数は、同じタイプの信号伝達構成要素または異なるタイプの信号伝達構成要素であり得る。信号伝達成分のタイプは、刺激のモードに対応することができる。例えば、複数のタイプの信号伝達構成要素 1630a~n は、視覚信号伝達構成要素または聴覚信号伝達構成要素に対応することができる。場合によっては、信号伝達構成要素 1630a~n のうちの少なくとも 1 つは、光源、LED、レーザ、タブレットコンピューティングデバイス、または仮想現実ヘッドセットなどの視覚信号伝達構成要素 150 を含む。信号伝達構成要素のうちの少なくとも 1 つは、ヘッドホン、スピーカー、蝸牛インプラント、またはエアジェットなどのオーディオ信号伝達構成要素 950 を含む。

10

【0397】

フィルタ構成要素 1635a~n のうちの 1 つまたは複数は、同じタイプのフィルタ構成要素または異なるタイプのフィルタ構成要素であってもよい。フィードバック構成要素 1640a~n のうちの 1 つまたは複数は、同じタイプのフィードバック構成要素または異なるタイプのフィードバック構成要素であり得る。例えば、フィードバック構成要素 1640a~n は、電極、乾式電極、ゲル電極、生理食塩水浸漬電極、接着剤ベースの電極、温度センサ、心拍数または脈拍数モニタ、生理学的センサ、周囲光センサ、周囲温度センサ、アクティグラフィを介した睡眠状態、血圧モニタ、呼吸数モニタ、脳波センサ、EEGプローブ、人間の目の前部と後部との間に存在する角膜網膜定在電位を測定するように構成されたEOGプローブ、加速度計、ジャイロスコープ、動き検出器、近接センサ、カメラ、マイクロフォン、または光検出器を含むことができる。

20

【0398】

刺激オーケストレーション構成要素 1610 は、異なる種類の信号伝達構成要素 1630a~n、フィルタリング構成要素 1635a~n、またはフィードバック構成要素 1640a~n と通信するためのインターフェースを含むか、またはインターフェースと共に構成することができる。NSOS 1605 または刺激オーケストレーション構成要素 1610 は、信号伝達構成要素 1630a~n、フィルタリング構成要素 1635a~n、またはフィードバック構成要素 1640a~n のうちの 1 つへのシステム媒介とインターフェースすることができる。例えば、刺激オーケストレーション構成要素 1610 は、図 1 に示す視覚的NSS105 または図 9 に示す聴覚NSS905 とインターフェースすることができる。したがって、いくつかの実施形態では、刺激オーケストレーション構成要素 1610 または NSOS 1605 は、信号伝達構成要素 1630a~n、フィルタリング構成要素 1635a~n、またはフィードバック構成要素 1640a~n のうちの少なくとも 1 つと間接的にインターフェースすることができる。

30

【0399】

刺激オーケストレーション構成要素 1610 (例えば、インターフェースを介して) は、構成要素に関する情報を判定するために、信号伝達構成要素 1630a~n、フィルタリング構成要素 1635a~n、およびフィードバック構成要素 1640a~n のそれぞれに ping を送信することができる。情報は、構成要素のタイプ (例えば、視覚、聴覚、減衰器、光学フィルタ、温度センサ、または光センサ)、構成要素の構成 (例えば、周波数範囲、振幅範囲)、またはステータス情報 (例えば、スタンバイ、準備状態、オンライン、有効、エラー、障害、オフライン、無効、警告、要サービス、可用性、またはバッテリレベル) を含むことができる。

40

【0400】

刺激オーケストレーション構成要素 1610 は、脳によって知覚、受け取り、または観

50

察され、対象の脳の少なくとも1つの領域または部分における神経振動の周波数に影響を及ぼすことができる信号を生成する、送る、さもなければ伝えるように、信号伝達構成要素1630a~nの少なくとも一方に命令または引き起こすことができる。信号は、例えば、光学神経または蝸牛細胞を含む様々な手段を介して知覚することができる。

【0401】

刺激オーケストレーション構成要素1610は、プロファイル情報1620およびポリシー1625を取得するためにデータリポジトリ1615にアクセスすることができる。プロファイル情報1620は、プロファイル情報145またはプロファイル情報945を含むことができる。ポリシー1625は、マルチモーダル刺激ポリシーを含むことができる。ポリシー1625は、マルチモーダル刺激プログラムを示すことができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、ポリシー1625をプロファイル情報に適用して、刺激のタイプ（例えば、視覚的または聴覚的）を判定し、刺激の各タイプ（例えば、振幅、周波数、波長、色などである）のパラメータの値を判定することができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、ポリシー1625をプロファイル情報1620および1つ以上のフィードバック構成要素1640a~nから受信されたフィードバック情報に適用して、刺激のタイプ（例えば、視覚的または聴覚的）を判定または調整し、刺激の各タイプ（例えば、振幅、周波数、波長、色など）の値のパラメータを判定または調整することができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、ポリシー1625をプロファイル情報に適用して、フィルタリング構成要素1635a~nの少なくとも1つ（例えば、オーディオフィルタまたは視覚フィルタ）によって適用されるフィルタの種類を判定し、フィルタの種類のパラメータの値（例えば、周波数、波長、色、音の減衰など）を判定することができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、ポリシー1625を、1つ以上のフィードバック構成要素1640a~1640nから受信されるプロファイル情報およびフィードバック情報に適用して、フィルタリング構成要素1635a~1635nのうちの少なくとも1つによって適用されるフィルタのタイプを判定または調整し（例えば、オーディオフィルタまたは視覚フィルタ）、フィルタのパラメータの値を判定または調整する（例えば、周波数、波長、色、音の減衰など）ことができる。

【0402】

NSOS1605は、対象評価モジュール1650を介してプロファイル情報1620を取得することができる。対象評価モジュール1650は、1人または複数の対象について、1つまたは複数の刺激モードを介した神経刺激を容易にすることができる情報を判定するように設計および構築することができる。対象評価モジュール1650は、フィードバック構成要素1640a~n、調査、クエリ、アンケート、プロンプト、ネットワークを介して、アクセス可能なリモートプロファイル情報、診断試験、または過去の治療を介して情報を受信、取得、検出、判定、さもなければ識別することができる。

【0403】

対象評価モジュール1650は、神経刺激を開始する前、神経刺激中、または神経刺激後に情報を受信することができる。例えば、対象評価モジュール1650は、神経刺激セッションを開始する前に情報の要求をプロンプトで伝えることができる。対象評価モジュール1650は、神経刺激セッション中に情報の要求をプロンプトで伝えることができる。対象評価モジュール1650は、神経刺激セッション中にフィードバック構成要素1640a~n（例えば、脳波プローブ）からフィードバックを受信することができる。対象評価モジュール1650は、神経刺激セッションの終了後に情報の要求をプロンプトで伝えることができる。対象評価モジュール1650は、神経刺激セッションの終了後にフィードバック構成要素1640a~nからフィードバックを受信することができる。

【0404】

対象評価モジュール1650は、刺激のモダリティ（例えば、視覚刺激または聴覚刺激）または信号のタイプ（例えば、レーザまたはLED光源からの光パルス、周囲光フリッカ、またはタブレットコンピューティングデバイスによって表示される画像パターン）の有効性を判定するために情報を使用することができる。例えば、対象評価モジュール16

50は、所望の神経刺激が第1の刺激モードまたは第1の種類の信号から生じたが、所望の神経刺激は第2の刺激モードまたは第2の種類の信号では生じなかったか、または生じるために時間がかかったと判定することができる。対象評価モジュール1650は、フィードバック構成要素1640a~nからのフィードバック情報に基づいて、第1の刺激モードまたは第1の種類の信号と比較して、第2の刺激モードまたは第2の種類の信号から所望の神経刺激があまり顕著ではなかったと判定することができる。

【0405】

対象評価モジュール1650は、各刺激モードまたは刺激タイプの有効性のレベルを独立して、または刺激モードまたは刺激タイプの組み合わせに基づいて判定することができる。刺激モードの組み合わせは、同じまたは実質的に同様の時間に異なる刺激モードからの信号を送ることを指すことができる。刺激モードの組み合わせは、異なる刺激モードからの信号を重複して送ることを指すことができる。刺激モードの組み合わせは、異なる刺激モードからの信号を重複しない方式であるが、互いに時間間隔（例えば、0.5秒、1秒、1.5秒、2秒、2.5秒、3秒、5秒、7秒、10秒、12秒、15秒、20秒、30秒、45秒、60秒、1分、2分、3分、5分、10分、または第1のモードによる神経振動の周波数への影響が第2のモードと重複し得る他の時間間隔以内に、第2の刺激モードから信号パルス列を送る）内で送ることを指すことができる。

【0406】

対象評価モジュール1650は、情報を集約またはコンパイルし、データリポジトリ1615に格納されたプロファイルデータ構造1620を更新することができる。場合によっては、対象評価モジュール1650は、受信した情報に基づいてポリシー1625を更新または生成することができる。ポリシー1625またはプロファイル情報1620は、副作用を低減しながら、どのモードまたはタイプの刺激が神経刺激に対して所望の効果を有する可能性が高いかを示すことができる。

【0407】

刺激オーケストレーション構成要素1610は、ポリシー1625、プロファイル情報1620、またはフィードバック構成要素1640a~nによって検出されたフィードバック情報に従って、複数の信号伝達構成要素1630a~nに、異なる種類の刺激または信号を生成、送信、さもなければ伝えることを命令するか引き起こすことができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、複数の信号伝達構成要素1630a~nに、異なる種類の刺激または信号を同時にまたは実質的に同時に生成、送信または伝えさせることができる。例えば、第1の信号伝達構成要素1630aは、第2の信号伝達構成要素1630bが第2のタイプの刺激を送ると同時に第1のタイプの刺激を送ることができる。第1の信号伝達構成要素1630aは、第1の組の信号、パルスまたは刺激を送信または提供することができ、同時に第2の信号伝達構成要素1630bは、第2の組の信号、パルスまたは刺激を送信または送る。例えば、第1の信号伝達構成要素1630aからの第1のパルスは、第2の信号伝達構成要素1630bからの第2のパルスと同時に、または実質的に同時に（例えば、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、10%、15%、20%）開始することができる。第1および第2のパルスは、同時にまたは実質的に同時に終了することができる。別の例では、第1のパルス列は、第2の信号伝達構成要素1630bによって送られる第2のパルス列と同じまたは実質的に同様の時間に、第1の信号伝達構成要素1630aによって送られ得る。

【0408】

刺激オーケストレーション構成要素1610は、複数の信号伝達構成要素1630a~nに、異なる種類の刺激または信号を重複して生成、送信、または伝えさせることができる。異なるパルスまたはパルス列は、互いに重なり合ってもよいが、必ずしも同時に存在しなくてもよく、または同時に終了しなくてもよい。例えば、第1の信号伝達構成要素1630aからの第1のセットのパルスのうちの少なくとも1つのパルスは、第2の信号伝達構成要素1630bからの第2のセットのパルスのうちの少なくとも1つのパルスと時間的に少なくとも部分的に重複し得る。例えば、パルスは互いにまたがることができる。

場合によっては、第1の信号伝達構成要素1630aによって送信されるまたは送られる第1のパルス列は、第2の信号伝達構成要素1630bによって送信されるまたは送られる第2のパルス列と少なくとも部分的に重複し得る。第1のパルス列は、第2のパルス列にまたがることができる。

【0409】

刺激オーケストレーション構成要素1610は、複数の信号伝達構成要素1630a～nに、異なる種類の刺激または信号を生成、送信さなければ伝えさせて、それらが同時に、同時発生的に、または実質的に同時に脳の1つ以上の領域または部分によって受け取られ、知覚され、さなければ観察されるようにすることができる。脳は、異なる時間に異なる刺激モードまたは信号タイプを受け取ることができる。信号伝達構成要素1630a～nによる信号の送信と脳による信号の受け取りまたは知覚との間の持続時間は、信号の種類（例えば、視覚、聴覚）、信号のパラメータ（例えば、波の速度または速さ、振幅、周波数、波長）、または信号伝達構成要素1630a～nと信号を受け取るように構成された対象の神経もしくは細胞との間の距離（例えば、眼または耳）に基づいて変化し得る。刺激オーケストレーション構成要素1610は、脳が所望の時間に異なる信号を知覚するように、信号の送信をオフセットまたは遅延させることができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、第2の信号伝達構成要素1630bによって送られる第2の信号の送信に対して、第1の信号伝達構成要素1630aによって送られる第1の信号の送信をオフセットまたは遅延させることができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、基準クロックまたは基準信号に対する各タイプの信号または各信号伝達構成要素1630a～nのオフセットの量を判定することができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、各信号伝達構成要素1630a～nのオフセットで事前構成または校正され得る。

【0410】

刺激オーケストレーション構成要素1610は、ポリシー1625に基づいてオフセットを有効または無効にすることを判定することができる。例えば、ポリシー1625は、同時に複数の信号を送るように表示することができ、その場合、刺激オーケストレーション構成要素1610は、オフセットを無効にするか、または使用しないことができる。別の例では、ポリシー1625は、複数の信号が同時に脳によって知覚されるように複数の信号を送るように表示することができ、その場合、刺激オーケストレーション構成要素1610はオフセットを有効にするかまたは使用することができる。

【0411】

いくつかの実施形態では、刺激オーケストレーション構成要素1610は、異なる信号伝達構成要素1630a～nによって送られる信号をずらすことができる。例えば、刺激オーケストレーション構成要素1610は、異なる信号伝達構成要素1630a～nからのパルスが重なり合わないよう信号をずらすことができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、異なる信号伝達構成要素1630a～nからのパルス列を、それらが重なり合わないようずらすことができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、信号が重なり合わないよう、刺激または信号伝達構成要素1630a～nの各モードのパラメータを設定することができる。

【0412】

したがって、刺激オーケストレーション構成要素1610は、信号が同期的もしくは非同期的に送られるか、または脳によって同期的もしくは非同期的に知覚されるように、1つまたは複数の信号伝達構成要素1630a～nによって送られる信号のパラメータを設定することができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、ポリシー1625を利用可能な信号伝達構成要素1630a～nに適用して、同期または非同期の送信のために各信号伝達構成要素1630a～nに対して設定されるパラメータを判定することができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、時間の遅延、位相オフセット、周波数、パルスレート間隔、または振幅などのパラメータを調整して信号を同期させることができる。

【0413】

いくつかの実施形態では、NSOS1605は、フィードバック構成要素1640a～nから受信したフィードバックに基づいて刺激のモードまたは信号の種類を調整または変更することができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、対象に対するフィードバック、環境に対するフィードバック、または対象および環境に対するフィードバックの組み合わせに基づいて刺激のモードまたは信号の種類を調整することができる。対象に対するフィードバックは、例えば、生理学的情報、温度、注意のレベル、疲労のレベル、活動（例えば、座る、横になる、歩く、自転車に乗る、または運転する）、視覚能力、聴力能力、副作用（例えば、疼痛、片頭痛、耳鳴り、または失明）、または脳の領域もしくはは部分における神経振動の頻度（例えば、EEGプローブ）を含むことができる。環境に関するフィードバック情報は、例えば、周囲温度、周囲光、周囲音、電池の情報、または電源を含むことができる。

10

【0414】

刺激オーケストレーション構成要素1610は、フィードバックに基づいて刺激治療の側面を維持または変更することを判定することができる。例えば、刺激オーケストレーション構成要素1610は、ニューロンが第1の刺激モードにตอบสนองして所望の周波数で振動していないと判定することができる。ニューロンが所望の周波数で振動していないと判定したことにตอบสนองして、刺激オーケストレーション構成要素1610は、第1の刺激モードを無効にし、第2の刺激モードを有効にすることができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、やはり、ニューロンが第2の刺激モードにตอบสนองして所望の周波数で振動していないことを判定することができる（例えば、フィードバック構成要素1640aを介して）。ニューロンが依然として所望の周波数で振動していないと判定したことにตอบสนองして、刺激オーケストレーション構成要素1610は、第2の刺激のモードに対応する信号の振幅を増加させることができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、第2の刺激のモードに対応する信号の振幅の増加にตอบสนองして、ニューロンが所望の周波数で振動していると判定することができる。

20

【0415】

刺激オーケストレーション構成要素1610は、脳の領域または一部における神経振動の周波数を監視することができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、脳の第1の領域のニューロンは所望の周波数で振動しているが、脳の第2の領域のニューロンは所望の周波数で振動していないと判定することができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、プロファイルデータ構造1620で検索を実行して、脳の第2の領域にマッピングされる刺激のモードまたは信号のタイプを判定することができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、検索の結果を現在有効にされている刺激モードと比較して、第3の刺激のモードが脳の第2の領域のニューロンを所望の周波数で振動させる可能性がより高いと判断することができる。判定にตอบสนองして、刺激オーケストレーション構成要素1610は、選択された第3の刺激のモードに対応する信号を生成して送るように構成された信号伝達構成要素1630a～nを識別し、識別された信号伝達構成要素1630a～nに信号を送ることを命令するかまたは引き起こすことができる。

30

【0416】

いくつかの実施形態では、刺激オーケストレーション構成要素1610は、フィードバック情報に基づいて、刺激モードが神経振動の周波数に影響を与える可能性が高いか、または神経振動の周波数に影響を与える可能性が低いと判断することができる。刺激オーケストレーション構成要素1610は、神経刺激の周波数に影響を及ぼす可能性が最も高いか、または神経振動の所望の周波数をもたらす可能性が最も高い複数の刺激モードから刺激モードを選択することができる。刺激オーケストレーション構成要素1610が、フィードバック情報に基づいて、刺激のモードが神経振動の周波数に影響を及ぼす可能性が低いと判定した場合、刺激オーケストレーション構成要素1610は、所定の期間またはフィードバック情報が刺激のモードが有効であることを示すまで、刺激のモードを無効にすることができる。

40

50

【0417】

刺激オーケストレーション構成要素1610は、リソースを節約するかまたはリソースの利用を最小限に抑えるために、刺激の1つまたは複数のモードを選択することができる。例えば、刺激オーケストレーション構成要素1610は、電源が電池である場合、または電池レベルが低い場合、電力消費を低減または最小化するために、1つまたは複数の刺激のモードを選択することができる。別の例では、刺激オーケストレーション構成要素1610は、周囲温度が閾値を上回るか、または対象の温度が閾値を上回る場合、発熱を低減するために、1つまたは複数の刺激のモードを選択することができる。別の例では、刺激オーケストレーション構成要素1610は、刺激オーケストレーション構成要素1610が、対象が刺激に集中していないと判定した場合（例えば、アイトラッキングまたは神経振動の望ましくない周波数に基づいて）、注意のレベルを高めるために1つまたは複数の刺激のモードを選択することができる。

10

【0418】

視覚刺激および聴覚刺激による神経刺激

図17Aは、視覚刺激および聴覚刺激による神経刺激のためのシステムの実施形態を示すブロック図である。システム1700は、NSOS1605を含むことができる。NSOS1605は、視覚的NSS105および聴覚NSS905とインターフェースすることができる。視覚NSS105は、視覚信号伝達構成要素150、フィルタリング構成要素155、およびフィードバック構成要素160とインターフェースまたは通信することができる。聴覚NSS905は、オーディオ信号伝達構成要素950、フィルタリング構成要素955、およびフィードバック構成要素960とインターフェースまたは通信することができる。

20

【0419】

視覚刺激および聴覚刺激を介して神経刺激を与えるために、NSOS1605は、神経刺激セッションに利用可能な構成要素の種類を識別することができる。NSOS1605は、視覚信号伝達構成要素150が生成するように構成されている視覚信号のタイプを識別することができる。NSOS1605はまた、オーディオ信号伝達構成要素950が生成するように構成されているオーディオ信号のタイプを識別することもできる。NSOS1605は、構成要素150および950が生成するように構成された視覚信号およびオーディオ信号のタイプに関して構成することができる。NSOS1605は、構成要素150および950に関する情報を求めて構成要素150および950にpingすることができる。NSOS1605は、構成要素に問い合わせ、SNMP要求を送信し、問い合わせをブロードキャストし、あるいは利用可能な視覚信号伝達構成要素150およびオーディオ信号伝達構成要素950に関する情報を判定することができる。

30

【0420】

例えば、NSOS1605は、以下の構成要素が神経刺激に利用可能であると判定することができる：視覚信号伝達構成要素150は、図4Cに示す仮想現実ヘッドセット401を含む。オーディオ信号伝達構成要素950は、図12Bに示すスピーカ1205を含む。フィードバック構成要素160は、周囲光センサ605と、アイトラッキング装置605と、図4Cに示すEEGプローブとを含む。フィードバック構成要素960は、図12Bに示すマイクロフォン1210およびフィードバックセンサ1225を含む。フィルタリング構成要素955はノイズキャンセル構成要素1215を含む。NSOS1605は、視覚的NSS105に通信可能に結合されたフィルタリング構成要素155の不在をさらに判定することができる。NSOS1605は、視覚NSS105または聴覚NSS905を介して構成要素の存在（利用可能またはオンライン）または不在（オフライン）を判定することができる。NSOS1605はさらに、利用可能なまたはオンラインの構成要素の各々の識別子を取得することができる。

40

【0421】

NSOS1605は、対象の識別子を使用してプロファイルデータ構造1620で検索を実行して、対象に伝えるためのもう1つのタイプの視覚信号およびオーディオ信号を識

50

別することができる。NSOS1605は、対象および各オンライン構成要素の識別子を使用してプロファイルデータ構造1620で検索を実行して、対象に伝えるためのもう1つのタイプの視覚信号およびオーディオ信号を識別することができる。NSOS1605は、対象のためのポリシーを取得するために、対象の識別子を使用してポリシーデータ構造1625の検索を実行することができる。NSOS1605は、対象および各オンライン構成要素の識別子を使用してポリシーデータ構造1625で検索を実行して、対象に伝えるための視覚信号およびオーディオ信号のタイプのポリシーを識別することができる。

【0422】

図17Bは、実施形態による、視覚刺激および聴覚刺激を介した神経刺激に使用される波形を示す図である。図17Bは、刺激オーケストレーション構成要素1610が生成することができる、または1つまたは複数の視覚信号伝達構成要素150またはオーディオ信号伝達構成要素950により生成させることができる例示的なシーケンスまたはシーケンスのセット1701を示す。刺激オーケストレーション構成要素1610は、NSOS1605のデータリポジトリ1615、またはNSS105もしくはNSS905に対応するデータリポジトリに記憶されたデータ構造からシーケンスを取り出すことができる。シーケンスは、以下の表1などの表形式で記憶することができる。いくつかの実施形態では、NSOS1605は、所定のシーケンスを選択して、表1のシーケンスのセットなどの治療セッションまたは期間のシーケンスのセットを生成することができる。いくつかの実施形態では、NSOS1605は、所定のまたは事前構成されたシーケンスのセットを取得することができる。いくつかの実施形態では、NSOS1605は、対象評価モジュール1650から得られた情報に基づいてシーケンスのセットまたは各シーケンスを構築または生成することができる。いくつかの実施形態では、NSOS1605は、有害な副作用などのフィードバックに基づいてシーケンスのセットからシーケンスを除去または削除することができる。NSOS1605は、対象評価モジュール1650を介して、脳の所定の領域のニューロンを刺激して所望の周波数で振動させる可能性がより高いシーケンスを含むことができる。

【0423】

NSOS1605は、プロファイル情報、ポリシー、および利用可能な構成要素に基づいて、例示的な表2に示す以下のシーケンスを使用して、視覚信号および聴覚信号の両方を使用して神経刺激を与えることを判定することができる。

【0424】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2. オーディオおよびビデオ刺激シーケンス

シーケンス識別子	モード	信号のタイプ	信号パラメータ	刺激周波数	タイミングスケジュール
1755	視覚	レーザー光源からの光パルス	色：赤； 強度：低； PW：230a	40Hz	{t0:t8}
1760	視覚	タブレットディスプレイスクリーン光源からの市松模様の画像	色：黒／白 強度：高 PW：230a	40Hz	{t1:t4}
1765	視覚	作動されたシャッタを有するフレームによって変調された周囲光	PW：230c/230a	40Hz	{t2:t6}
1770	オーディオ	オーディオプレーヤに接続されたヘッドホンまたはスピーカからの音楽	M _a からM _c への振幅変動； PW：1030a	40Hz	{t3:t5}
1775	オーディオ	ヘッドホンまたはスピーカによって伝えられる音響または音響バースト	PW：1030a M _c からM _o への周波数変動；	39.8Hz	{t4:t7}
1780	オーディオ	蝸牛エアジェットによって生成される空気圧	PW：1030a 圧力がM _c からM _a まで変化	40Hz	{t6:t8}

10

20

【0425】

表 2 に示すように、各波形シーケンスは、シーケンス識別子、モード、信号のタイプ、1 つまたは複数の信号パラメータ、変調または刺激周波数、およびタイミングスケジュールなどの 1 つまたは複数の特性を含むことができる。図 17B および表 2 に示すように、シーケンス識別子は、1755、1760、1765、1765、1770、1775 および 1760 である。

【0426】

刺激オーケストレーション構成要素 1610 は、各シーケンスの特性を受け取ることができる。刺激オーケストレーション構成要素 1610 は、シーケンス特性を信号伝達構成要素 1630a～n に送信、構成、ロード、命令、さもなければ伝えることができる。いくつかの実施形態では、刺激オーケストレーション構成要素 1610 は、視覚 NSS105 または聴覚 NSS905 にシーケンス特性を与えることができるが、場合によっては、刺激オーケストレーション構成要素 1610 は、視覚信号伝達構成要素 150 またはオーディオ信号伝達構成要素 950 にシーケンス特性を直接与えることができる。

【0427】

NSOS1605 は、表 2 のデータ構造から、表を解析してモードを識別することによって、シーケンス 1755、1760、および 1765 に対する刺激のモードが視覚的であると判定することができる。NSOS1605 は、モードが視覚的であると判定することに対応して、シーケンス 1755、1760、および 1765 に関連付けられた情報または特性を視覚 NSS105 に伝えることができる。NSS105（例えば、光生成モジュール 110 を介して）は、シーケンス特性を解析し、次いで、視覚信号伝達構成要素 150 に、対応する視覚信号を生成および送るよう命令することができる。いくつかの実施形態では、NSOS1605 は、シーケンス 1755、1760、および 1765 に対応する視覚信号を生成および送るよう視覚信号伝達構成要素 150 に直接命令することができる。

40

【0428】

NSOS1605 は、表 2 のデータ構造から、表を解析してモードを識別することによ

50

って、シーケンス1770、1775、および1780の刺激のモードがオーディオであると判定することができる。NSOS1605は、モードがオーディオであると判定したことに応答して、シーケンス1770、1775、および1780に関連付けられた情報または特性を聴覚NSS905に伝えることができる。NSS905（例えば、光生成モジュール110を介して）は、シーケンス特性を解析し、次いで、オーディオ信号伝達構成要素950に、対応するオーディオ信号を生成および送るよう命令することができる。いくつかの実施形態では、NSOS1605は、シーケンス1770、1775、および1780に対応する視覚信号を生成および送るよう視覚信号伝達構成要素150に直接命令することができる。

【0429】

例えば、第1のシーケンス1755は視覚信号を含むことができる。信号のタイプは、レーザを含む光源305によって生成された光パルス235を含むことができる。光パルスは、可視スペクトルの赤色に対応する波長を有する光波を含むことができる。光の強度を低く設定することができる。低い強度レベルは、低いコントラスト比（例えば、周囲光のレベルに対して）または低い絶対強度に対応することができる。光バーストのパルス幅は、図2Cに示すパルス幅230aに対応することができる。刺激周波数は、40Hzであってもよく、または0.025秒のパルスレート間隔（「PRI」）に対応してもよい。第1のシーケンス1655は t_0 から t_8 まで実行することができる。第1のシーケンス1655は、セッションまたは治療の期間実行することができる。第1のシーケンス1655は、1つまたは複数の他のシーケンスが他を実行している間に実行することができる。時間間隔は、絶対時間、期間、サイクル数、または他のイベントを指すことができる。 t_0 から t_8 までの時間間隔は、例えば、1分、2分、3分、4分、5分、7分、10分、12分、15分、20分、またはそれより多いまたは少ないものとすることができる。時間間隔は、対象によって、またはフィードバック情報に回答して、短くするか、または終了することができる。時間間隔は、プロファイル情報に基づいて、または入力デバイスを介して対象によって調整することができる。

【0430】

第2のシーケンス1760は、 t_1 で始まり、 t_4 で終わる別の視覚信号とすることができる。第2のシーケンス1760は、タブレットの表示画面によって提示される市松模様の画像パターンの信号タイプを含むことができる。信号パラメータは、市松模様が黒と白の正方形を交互にくり返すように、黒と白の色を含むことができる。強度は高くすることができ、これは周囲光に対する高いコントラスト比に対応することができる。または、市松模様のオブジェクト間に、高いコントラストが存在し得る。市松模様のパターンのパルス幅は、シーケンス1755の場合と同様にパルス幅230aと同じとすることができる。シーケンス1760は、シーケンス1755とは異なる時間に開始および終了することができる。例えば、シーケンス1760は t_1 で開始することができ、これは t_0 から5秒、10秒、15秒、20秒、20秒、30秒、1分、2分、3分より多いまたはそれより少ない分ずらすことができる。視覚信号伝達構成要素150は、 t_1 において第2のシーケンス1760を開始し、 t_4 において第2のシーケンスを終了することができる。したがって、第2のシーケンス1760は第1のシーケンス1755と重複することができる。

【0431】

パルス列またはシーケンス1755および1760は互いに重複することができるが、第2のシーケンス1760のパルス235は第1のシーケンス1755のパルス235と重複しなくてもよい。例えば、第2のシーケンス1760のパルス235は、それらが重ならないように第1のシーケンス1755のパルス235からずらすことができる。

【0432】

第3のシーケンス1765は視覚信号を含むことができる。信号のタイプは、フレーム（例えば、図4Bに示すフレーム400）に構成された作動シャッタによって変調される周囲光を含むことができる。パルス幅は、第3のシーケンス1765において230cか

10

20

30

40

50

ら 2 3 0 a まで変化し得る。刺激周波数は、P R I がシーケンス 1 7 6 0 および 1 7 5 5 の P R I と同じであるように、依然として 4 0 H z であり得る。第 3 のシーケンス 1 7 6 5 のパルス 2 3 5 は、シーケンス 1 7 5 5 のパルス 2 3 5 と少なくとも部分的に重複することができるが、シーケンス 1 7 6 0 のパルス 2 3 5 と重複しなくてもよい。さらに、パルス 2 3 5 は、周囲光を遮断すること、または周囲光が眼により知覚されるのを可能にすることを指すことができる。いくつかの実施形態では、パルス 2 3 5 は、周囲光を遮断することに対応することができる、その場合、レーザ光パルス 1 7 5 5 は、より高いコントラスト比を有するように見え得る。場合によっては、シーケンス 1 7 6 5 のパルス 2 3 5 は、周囲光が眼に入ることを可能にすることに対応することができる、その場合、シーケンス 1 7 5 5 のパルス 2 3 5 のコントラスト比はより低くなり得、有害な副作用を軽減することができる。

10

【0 4 3 3】

第 4 のシーケンス 1 7 7 0 は聴覚刺激モードを含むことができる。第 4 のシーケンス 1 7 7 0 は、アップチャープパルス 1 0 3 5 を含むことができる。オーディオパルスは、図 1 2 B のヘッドホンまたはスピーカ 1 2 0 5 を介して設けることができる。例えば、パルス 1 0 3 5 は、図 1 2 B に示すように、オーディオプレーヤ 1 2 2 0 によって再生される音楽を変調することに対応することができる。変調は、 $M_a \sim M_c$ の範囲であり得る。変調は、音楽の振幅を変調することを指すことができる。振幅は、音量を指すことができる。したがって、N S O S 1 6 0 5 は、持続時間 P W 1 0 3 0 a の間に音量レベル M_a から音量レベル M_c に音量を増加させ、次いで、パルス 1 0 3 5 の間に音量をベースラインレベルまたはミュートレベルに戻すように、オーディオ信号伝達構成要素 9 5 0 に命令することができる。P R I 2 4 0 は、0 2 5 とすることができ、または 4 0 H z の刺激周波数に対応することができる。N S O S 1 6 0 5 は、視覚刺激シーケンス 1 7 5 5、1 7 6 0、および 1 7 6 5 と重複する t_3 で始まるように第 4 のシーケンス 1 7 7 0 に命令することができる。

20

【0 4 3 4】

第 5 のシーケンス 1 7 7 5 は別の聴覚刺激モードを含むことができる。第 5 のシーケンス 1 7 7 5 は音響バーストを含むことができる。音響バーストは、図 1 2 B のヘッドホンまたはスピーカ 1 2 0 5 によって設けることができる。シーケンス 1 7 7 5 はパルス 1 0 3 5 を含むことができる。パルス 1 0 3 5 は、シーケンスのあるパルスから別のパルスまで変化し得る。第 5 の波形 1 7 7 5 は、対象の神経刺激への注意レベルを高めるために対象を再集中させるように構成され得る。第 5 のシーケンス 1 7 7 5 は、一方のパルスから他方のパルスまで信号のパラメータを変えることによって対象の注意のレベルを高めることができる。第 5 のシーケンス 1 7 7 5 は、一方のパルスから他方のパルスまで周波数を変えることができる。例えば、シーケンス 1 7 7 5 の第 1 のパルス 1 0 3 5 は、以前のシーケンスよりも高い周波数を有することができる。第 2 のパルスは、低周波数から高周波数に増加する周波数を有するアップチャープパルスとすることができる。第 3 のパルスは、さらに低い周波数から同じ高周波数まで増加する周波数を有するより鋭いアップチャープパルスとすることができる。第 5 のパルスは、低い安定周波数を有することができる。第 6 のパルスは、高周波数から最低周波数に進むダウンチャープパルスとすることができる。第 7 のパルスは、パルス幅の小さい高周波パルスとすることができる。第 5 のシーケンス 1 7 7 5 は t_4 にあり、 t_7 で終了することができる。第 5 のシーケンスはシーケンス 1 7 5 5 とオーバーラップすることができる。シーケンス 1 7 6 5 および 1 7 7 0 と部分的に重複する。第 5 のシーケンスはシーケンス 1 7 6 0 と重複しなくてよい。刺激周波数は 3 9 . 8 H z とすることができる。

30

40

【0 4 3 5】

第 6 のシーケンス 1 7 8 0 は、聴覚刺激モードを含むことができる。信号のタイプは、空気ジェットによって供給される圧力または空気を含むことができる。第 6 のシーケンスは t_6 で開始し、 t_8 で終了することができる。第 6 のシーケンス 1 7 8 0 は、シーケンス 1 7 5 5 とオーバーラップすることができ、シーケンス 1 7 6 5 および 1 7 7 5 と部分

50

的にオーバーラップすることができる。第6のシーケンス1780は、第1のシーケンス1755と共に神経刺激セッションを終了することができる。空気ジェットは、高圧 M_c から低圧 M_a の範囲の圧力を有するパルス1035を与えることができる。パルス幅は1030aとすることができ、刺激周波数は40Hzとすることができ。

【0436】

NSOS1605は、フィードバックに基づいてシーケンスまたはパルスを調整、変更、さもなければ修正することができる。いくつかの実施形態では、NSOS1605は、プロファイル情報、ポリシー、および利用可能な構成要素に基づいて、視覚信号および聴覚信号の両方を使用して神経刺激を与えることを判定することができる。NSOS1605は、第1の視覚パルス列および第1のオーディオパルス列の送信時間を同期させることを判定することができる。NSOS1605は、第1の持続時間（例えば、1分、2分、または3分）の間、第1の視覚パルス列および第1のオーディオパルス列を送ることができる。第1の持続時間の終わりに、NSOS1605は、脳の領域における神経振動の周波数を判定するためにEEGプローブにpingすることができる。振動周波数が所望の振動周波数ではない場合、NSOS1605は、順序の狂ったシーケンスを選択するか、またはシーケンスのタイミングスケジュールを変更することができる。

【0437】

例えば、NSOS1605は、 t_1 においてフィードバックセンサにpingすることができる。NSOS1605は、 t_1 において、一次視覚野のニューロンが所望の周波数で振動していると判定することができる。したがって、一次視覚野のニューロンは既に所望の周波数で振動しているので、NSOS1605は、シーケンス1760および1765の送信を取り止めることを判定することができる。NSOS1605は、シーケンス1760および1765を無効にすることを判定することができる。NSOS1605は、フィードバック情報に応答して、シーケンス1760および1765を無効にすることができる。NSOS1605は、フィードバック情報に応答して、表2に対応するデータ構造のフラグを修正して、シーケンス1760および1765が無効にされていることを示すことができる。

【0438】

NSOS1605は、 t_2 においてフィードバック情報を受信することができる。 t_2 において、NSOS1605は、一次視覚野における神経振動の周波数が所望の周波数とは異なることを判定することができる。差の判定に応答して、NSOS1605は、ニューロンが所望の周波数で振動し得るように、一次視覚野のニューロンを刺激するためにシーケンス1765を有効化または再有効化することができる。

【0439】

同様に、NSOS1605は、聴覚皮質に関連するフィードバックに基づいて聴覚刺激シーケンス1770、1775、および1780を有効または無効にすることができる。場合によっては、NSOS1605は、視覚シーケンス1755が各期間 t_1 、 t_2 、 t_3 、 t_4 、 t_5 、 t_6 、 t_7 、および t_8 において脳内神経振動の周波数に正常に影響を与えている場合、すべてのオーディオ刺激シーケンスを無効にすると判定することができる。場合によっては、NSOS1605は、対象が t_4 において注意を払っていないと判定し、視覚シーケンスを直接有効にすること1755のみから、オーディオシーケンスを有効にすること1755に進み、異なる刺激モードを使用して使用者を再集中させることができる。

【0440】

視覚刺激および聴覚刺激による神経刺激のための方法

図18は、実施形態による、視覚刺激および聴覚刺激による神経刺激のための方法の流れ図である。方法180は、例えば、神経刺激オーケストレーション構成要素または神経刺激システムを含む、図1～17Bに示す1つまたは複数のシステム、構成要素、モジュールまたは要素によって実行することができる。簡単に概観すると、NSOSは、ブロック1805において与える複数の信号モードを識別することができる。ブロック1810

10

20

30

40

50

において、NSOSは、複数のモードに対応する識別された信号を生成し、送ることができる。1815において、NSOSは、神経活性、生理学的活性、環境パラメータ、またはデバイスのパラメータに関連するフィードバックを受信または判定することができる。1820において、NSOSは、フィードバックに基づいて、1つまたは複数の信号を管理、制御、または調整することができる。

【0441】

本明細書は多くの具体的な実施態様の詳細を含んでいるが、これらは、任意の発明または特許請求され得るものの範囲に対する限定として解釈されるべきではなく、むしろ特定の態様の特定の実施形態に特有の特徴の説明として解釈されるべきである。別個の実施形態の文脈で本明細書に記載された特定の特徴は、単一の実施形態において組み合わせて実装することもできる。逆に、単一の実施形態の文脈で説明された様々な特徴は、複数の実施形態において別々に、または任意の適切な部分的組み合わせで実装することもできる。さらに、特徴は、特定の組み合わせで作用するものとして上記で説明することができ、さらには最初にそのように特許請求されることができ、特許請求される組み合わせからの1つまたは複数の特徴は、場合によっては、その組み合わせから削除することができ、特許請求される組み合わせは、部分的組み合わせまたは部分的組み合わせの変形を対象とすることができる。

【0442】

同様に、動作は特定の順序で図面に示されているが、これは、望ましい結果を達成するために、そのような動作が示された特定の順序で、または連続した順序で実行されること、または示されたすべての動作が実行されることを必要とするとは理解されるべきではない。特定の状況では、マルチタスク処理および並列処理が有利であり得る。さらに、上述の実施形態における様々なシステム構成要素の分離は、すべての実施形態においてそのような分離を必要とするとは理解されるべきではなく、記載されたプログラム構成要素およびシステムは、一般に、単一のソフトウェア製品に統合されるか、または複数のソフトウェア製品にパッケージ化され得ることを理解されたい。

【0443】

「または」への言及は、「または」を使用して記載された任意の用語が、記載された用語の単一、2つ以上、およびすべてのいずれかを示し得るように、包括的であると解釈され得る。用語の連言リストのうちの少なくとも1つへの言及は、記載された用語の単一、2つ以上、およびすべてのうちのいずれかを示す包括的ORとして解釈され得る。例えば、「「A」および「B」のうちの少なくとも1つ」への言及は、「A」のみ、「B」のみ、ならびに「A」および「B」の両方を含むことができる。

【0444】

したがって、主題の特定の例示的な実施形態が説明された。場合によっては、特許請求の範囲に記載の動作は、異なる順序で実行することができ、それでもなお望ましい結果を達成することができる。さらに、添付の図面に示されているプロセスは、望ましい結果を達成するために、示されている特定の順序、または連続する順序を必ずしも必要としない。

【0445】

図面に記載または図示されるか、または図面に関連させられる、システム、方法、デバイス、構成要素、モジュール、要素または機能を含む本技術は、脳萎縮ならびに脳萎縮に関連する障害、状態および疾患を治療、予防、保護、さもなければ影響することができる。

【0446】

睡眠関連監視モジュールを備えた神経刺激システム

図33は、分析および監視システムに結合された刺激送達システムを含む神経刺激システムを提示する。いくつかの実施形態では、本技術的解決策は、1つまたは複数のオーディオ刺激モジュール(110)、1つまたは複数の視覚刺激モジュール(120)のうちの1つまたは複数を含む刺激送達システムを含む。これらのモジュールは、触覚または他

の刺激モジュール（図示せず）に加えてもよい。これらのモジュールは、特定のパラメータの値でオーディオまたは視覚刺激の送達をもたらす。いくつかの実施形態では、これらのパラメータの値は、1つまたは複数のオーディオ監視モジュール（111）、1つまたは複数の視覚監視モジュール（121）のうちの1つまたは複数に応答する。

【0447】

いくつかの実施形態では、本技術的解決策は、使用者または第三者からのフィードバックを収集、記憶、または処理する1つ以上のフィードバックモジュール（150）；1人もしくは複数の使用者もしくは第三者、または使用者もしくは第三者の集団に関するプロフィールもしくは人口統計情報を記憶および処理する1人もしくは複数のプロフィールモジュール（161）；1人以上の使用者もしくは第三者、または使用者もしくは第三者の集団に関する履歴およびログを記憶または処理する1つ以上の履歴モジュール（162）；環境、状態、行動、入力、応答、診断、疾患の進行、コンプライアンス、関与、気分、順守の側面を含むがこれらに限定されない、1人以上の使用者または第三者の側面を収集、記憶、記録、および／または分析する、1つ以上の監視モジュール（163）、を含む。いくつかの実施形態では、本技術的解決策は、それだけに限らないが、ガンマ波パワーおよびガンマ同調の検出および特性評価を含む、1人または複数の使用者の脳波活動を測定および分析する1つまたは複数の脳波監視モジュール（190）を含む。

10

【0448】

いくつかの実施形態では、本技術的解決策は、1つ以上のアクティグラフィ監視モジュール（130）、1つ以上の睡眠分析モジュール（140）のうち1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の睡眠分析モジュールは、少なくとも部分的に、1つ以上のアクティグラフィ監視モジュールから通信された情報に応答する。いくつかの実施形態では、睡眠分析モジュールは、アクティグラフィ監視モジュールによって少なくとも部分的に収集されたアクティグラフィ情報に少なくとも部分的に基づいて睡眠分析を実行する。いくつかの実施形態では、睡眠分析モジュールは、図37に記載された1つ以上の分析ステップを実行する。

20

【0449】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の刺激モジュールを管理または組み込むオーディオ刺激モジュール、視覚刺激モジュール、および／または刺激送達システム（170）のうちの1つまたは複数は、これらに限定されないが、1つまたは複数のフィードバックモジュール（150）、1つまたは複数のプロフィールモジュール（161）、1つまたは複数の履歴モジュール（162）、1つまたは複数の監視モジュール（163）、1つまたは複数の睡眠分析モジュール（140）、1つまたは複数のアクティグラフィ監視モジュール（130）、1つまたは複数の脳波監視モジュール（190）、および／または1つまたは複数の分析監視モジュールを管理または組み込む1つまたは複数の刺激送達システム（170）を含む、1つまたは複数の分析用の分析監視システム（130）および／または監視モジュールのうちの1つまたは複数に応答することができる。

30

【0450】

併用療法

一態様では、本開示は、本明細書に記載の方法と共に1つまたは複数の追加の治療レジメンの投与を含む併用療法をもたらす。いくつかの実施形態において、さらなる治療レジメンは、本技術の方法によって標的とされる疾患または障害の治療または予防を対象とする。

40

【0451】

いくつかの実施形態では、追加の治療レジメンは、本技術の方法によって標的化される障害を治療または予防するために使用される1つまたは複数の薬理学的薬剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、本技術の方法は、標的障害を治療または予防するための低量の薬理学的薬剤の使用を促進する。

【0452】

いくつかの実施形態において、さらなる治療レジメンは、本技術の方法によって標的と

50

される障害を処置または防止するために使用される非薬理的療法（例えば、限定されないが、認知的または物理的な治療レジメンなど）を含む。

【0453】

いくつかの実施形態において、薬理学的作用物質は、本明細書に記載される治療方法と併せて投与される。いくつかの実施形態では、薬理学的作用物質は、本技術の方法を投与される対象においてリラックス状態を誘導することを対象とする。いくつかの実施形態では、薬理学的作用物質は、本技術の方法を投与される対象において、高い意識状態を誘導することを対象とする。いくつかの実施形態において、薬理学的作用物質はニューロン活性および／またはシナプス活性を調節することを対象とする。いくつかの実施形態において、作用物質はニューロン活性および／またはシナプス活性を促進する。いくつかの実施形態において、作用物質はコリン作動性受容体を標的とする。いくつかの実施形態では、作用物質はコリン作動性受容体アゴニストである。いくつかの実施形態において、作用物質はアセチルコリンまたはアセチルコリン誘導体である。いくつかの態様において、作用物質はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である。

10

【0454】

いくつかの実施形態において、作用物質はニューロン活性および／またはシナプス活性を阻害する。いくつかの実施形態において、作用物質はコリン作動性受容体アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、作用物質はアセチルコリン阻害剤またはアセチルコリン誘導体阻害剤である。いくつかの実施形態において、作用物質はアセチルコリンエステラーゼまたはアセチルコリンエステラーゼ誘導体である。

20

【0455】

実施形態

以下の非限定的な実施形態は、本発明の例示的な例を提供するが、本発明の範囲を限定しない。

【0456】

実施形態1．対象が経験する睡眠の質を改善する方法であって、睡眠の質を改善する方法は、睡眠断片化を減少させるために有効な周波数で聴覚刺激および視覚刺激を対象に投与することを含む、方法。

【0457】

実施形態2．周波数が20ヘルツ～60ヘルツの間である、実施形態1に記載の方法。

30

【0458】

実施形態3．周波数が約40ヘルツである、実施形態1に記載の方法。

【0459】

実施形態4．睡眠を改善する方法が、睡眠中に経験される夜間の活動期間の持続時間を減少させることを含む、実施形態1に記載の方法。

【0460】

実施形態5．睡眠を改善する方法が、睡眠中に経験される夜間の活動期間の数を減少させることを含む、実施形態1に記載の方法。

【0461】

実施形態6．睡眠を改善する方法が、対象が経験する徐波睡眠の持続時間または急速眼球運動睡眠の持続時間を増加させることを含む、実施形態1に記載の方法。

40

【0462】

実施形態7．対象がアルツハイマー病を有する、実施形態1に記載の方法。

【0463】

実施形態8．対象が軽度認知障害を有する、実施形態1に記載の方法。

【0464】

実施形態9．夜間の活動期間の持続時間を減少させることが、活動期間の持続時間を少なくとも半分に減少させることを含む、実施形態4に記載の方法。

【0465】

実施形態10．対象における夜間の乱れのない休止期間を延長する方法であって、夜間

50

の乱れのない休止期間を延長する方法は、対象の少なくとも1つの脳の領域において同期されたガンマ振動を誘発するために有効な周波数で、対象にオーディオ刺激および視覚刺激を含む非侵襲性感覚刺激を投与することを含む、方法。

【0466】

実施形態11．方法が、対象の少なくとも1つの脳の領域におけるアミロイドベータ負荷を減少させることを含む、実施形態10に記載の方法。

【0467】

実施形態12．方法が、対象が経験する夜間の活動期間の頻度を減少させることを含む、実施形態10に記載の方法。

【0468】

実施形態13．方法が、対象が経験する徐波睡眠の持続時間を増加させることを含む、実施形態10に記載の方法。

【0469】

実施形態14．方法が、対象が経験する急速眼球運動睡眠の持続時間を増加させることを含む、実施形態10に記載の方法。

【0470】

実施形態15．方法が、対象が経験する夜間の活動期間の持続時間を減少させることを含む、実施形態10に記載の方法。

【0471】

実施形態16．方法が定期的に繰り返される、実施形態10に記載の方法。

【0472】

実施形態17．対象がアルツハイマー病または軽度認知障害を有する、実施形態10に記載の方法。

【0473】

実施形態18．アルツハイマー病に関連する認知障害の進行を遅らせることをさらに含む、実施形態17に記載の方法。

【0474】

実施形態19．必要とする対象の睡眠障害を治療する方法であって、対象の睡眠障害を治療する方法が、脳波コヒーレンスを改善するために有効な周波数でオーディオ刺激および視覚刺激を投与することを含む、方法。

【0475】

実施形態20．脳波コヒーレンスを改善するために有効な周波数が5ヘルツ～100ヘルツの間である、実施形態19に記載の方法。

【0476】

実施形態21．脳波コヒーレンスを改善するために有効な周波数が約40ヘルツである、実施形態19に記載の方法。

【0477】

実施形態22．対象がアルツハイマー病を発症するリスクがある、実施形態19に記載の方法。

【0478】

実施形態23．睡眠障害が不眠症を含む、実施形態19に記載の方法。

【0479】

実施形態24．対象が、徐波睡眠の減少、急速眼球運動睡眠の減少、またはそれらの組み合わせを経験する、実施形態19に記載の方法。

【0480】

実施形態25．睡眠障害が認知機能を悪化させる、実施形態19に記載の方法。

【実施例】

【0481】

実施例1．安全性、有効性、および治療の結果のヒト臨床試験方法および試験の設計

10

20

30

40

50

前向きの臨床試験を介して軽度から中等度のAD集団における認知、機能的能力、およびバイオマーカーに対するガンマ感覚刺激療法の長期にわたる毎日の使用の安全性、耐容性、および有効性を評価するために臨床試験を実施した。臨床試験は、6ヶ月の治療期間にわたって在宅で受けた毎日のガンマ感覚刺激を評価する多施設無作為化対照試験であった。研究に含まれた対象は、軽度から中程度のAD（MMSE：14～26、両端を含む）の臨床診断、信頼できるケアパートナー、ならびにEEGによる耐容性および同調化スクリーニングの成功という50歳以上の成人であった。重要な除外基準には、深刻な聴覚または視覚障害、メマンチンの使用、重大な精神疾患、臨床的に関連する発作歴、またはイメージング研究に対する禁忌が含まれた。

【0482】

試験参加者および設計．合計135人の患者を試験に参加する適格性について評価した。患者は、最初にスクリーニングEEGを行い、次いで、群に分けられた。1つの群は、治療を施されなかった偽対照群であった。他方は、対象を1日あたり40Hzの周波数で聴覚および視覚刺激に供することを伴う1時間の治療を受けた群であった。適格性について評価した者のうち、76名を活性治療と偽対照との間で無作為化した。無作為化した患者のうち47名を活性群に割り当て、29名を偽群に割り当てた。活性群のうち、2人の患者は治療前に離脱し、3人はベースライン後の有効性を有さず、修正治療意図（mITT）集団に含まれなかった。偽群では、1人の患者が活性的治療を受け、偽集団には含まれなかった。複合体には、活性群の33人の患者および偽群の28人が含まれ、活性群では10人の早期中断が含まれた。これらの中断のうち7例は同意の取り下げに起因するものであり、23例は有害事象に帰属するものであったが、偽群では6件のみが同意の取り下げ、1件が有害事象の結果として中断された。

【0483】

この試験は、認知の低下または機能障害を評価するために様々な臨床転帰評価尺度を使用した。これらには、Neuropsychiatric Inventory（NPI）、Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes（CDR-sb）、Clinical Dementia Rating-Global Score（CDR global）、ミニメンタルステート検査（MMSE）、アルツハイマー病評定尺度-下位尺度認知-14（ADAS-Cog14）、および軽度または中等度のアルツハイマー病患者に最適化されたアルツハイマー病複合スコア（ADCOMS）の変動が含まれた。NPIは、妄想、幻覚、興奮／攻撃性、不快気分、不安、多幸症、アパシー、脱抑制、過敏性／不安定性、および異常な運動活動、夜間行動障害、ならびに食欲および摂食異常という行動機能の12のサブドメインを調査する。NPIは、複数のタイプの認知症をスクリーニングするために使用することができ、対象の介護者に質問を与え、次いで、回答に基づいて、症状の頻度、その重症度、および症状が引き起こす苦痛をそれぞれ3、4、および5段階の尺度で評価することを含む。

【0484】

CDR globalは、記憶、方向、判断および問題解決、コミュニティの問題、家庭および趣味のパフォーマンス、およびパーソナルケアという6つの異なる認知および行動ドメインに対して行われた試験に基づいて計算される。これらの領域を試験するために、情報提供者に、対象の記憶問題、対象の判断および問題解決能力、対象の社会問題、対象の家庭生活および趣味、ならびに対象に関連する個人的な質問に関する質問のセットが与えられる。対象には、記憶に関する質問、方向に関する質問、ならびに判断および問題解決能力に関する質問を含む別の一連の質問が与えられる。CDR globalスコアは、これらの質問の結果に基づいて算出され、0～3のスケールを使用して測定され、0は認知症なしを表し、0.5は非常に軽度の認知症を示し、1は軽度の認知症を示し、2は中等度の認知症／認知障害を示し、3は重度の認知症／認知障害を示す。CDR-sbは、認知障害の機能的影響、つまり記憶、実行機能、日常生活の手段的および基本的な活動を検討し、情報提供者および患者との面接に基づいてそれら进行评估する臨床転帰評価である。CDR-sbスコアは、記憶、方向性、判断および問題解決、社会問題、家庭および

10

20

30

40

50

び趣味、およびパーソナルケアを含む項目の評価に基づく。CDR-sbは0から18までスコア化され、より高いスコアは認知および機能障害のより大きな重症度を表す。

【0485】

MMSEは、患者の認知評価に基づいて記憶、言語、プラキシスおよび実行機能を評価するために11の項目を見る。評価される項目には、見当合わせ、想起、構造的プラキシス、注意および集中、言語、時間見当識、および場所見当識が含まれる。MMSEは0から30にスケールされ、より高いスコアは認知機能障害がより低い重症度であることを表す。ADAS-Cog14は、記憶、言語、プラキシスおよび実行機能を評価する。スコアは、患者の認知的評価に基づいており、話し言葉、迷路、話し言葉の理解、単語認識テスト命令の記憶、理想的なプラキシス、コマンド、命名、単語発見困難、構造的プラキシス、見当識、数字抹消、単語認識、単語想起、および想起遅延の14の項目を評価する。スコアは各項目に割り当てられた点に基づき、最大合計スコアは90であり、数字が大きいほど認知機能障害の重症度が高いことを示す。アルツハイマー病複合スコア(ADCOMS)は、上記のスコアのすべてからの項目、つまりアルツハイマー病評定尺度-認知下位尺度項目、MMSEの項目、およびCDR-sb項目のすべてからの項目を考慮する。ADCOMSは、機能障害をまだ有していない人々において経時的に最も変化することが示されているADAS-cog、Clinical Dementia Rating(CDR)尺度およびMMSEの部分を組み合わせる。本実施例で使用したMADCOMSは、代わりに軽度および中等度の認知症についてより有意な項目を組み合わせることによってスケールを最適化する。

10

20

【0486】

試験のデザインは、MADCOMS、ADAS-cog14およびCDR-sbの有効性の主要評価項目を含んでいた。ADCOMSとは異なり、MADCOMSは、中等度または軽度のアルツハイマー病患者に最適化される。これらをAD特異的低下のために最適化した。中程度および軽度ADについて別個の最適化を行った。有効性の副次的評価項目は、ADCS-ADL、ADCOM(調整済)、MMSE、CDR-globalスコアおよびNeuropsychiatric Inventory(NPI)からなった。副次的評価項目のうち、ADCS-ADLを毎月測定し、MMSEを最後の時点で測定した。

【0487】

有効性の評価項目は、解析の線形モデルおよび／または解析の別個の平均モデルを適用することによって解析した。解析の線形モデルは、試験終了時の条件のベースラインからの差に基づいてT0の値を判定するために、線形適合モデルを使用することを含んだ。個々の平均分析は、分析されているスコアに応じて、毎月の時点または治療開始後3および6ヶ月のいずれかである各評価時点での平均値の推定を使用した。MADCOMS複合スコアの評価では、例えば、3ヶ月および6ヶ月で推定された平均値を使用して別個の平均分析を適用した。線形モデルは、試験終了時の処置の差の推定値を使用し、直線を0に近づけることによって適用した。他の有効性の評価項目についても同様のモデルを使用した。図20、図21、図22、図23、および図24は、これらの評価項目に対して生成された様々な線形および別個の平均モデルを示す。

30

40

【0488】

バイオマーカーを評価するために、研究者らは、MRI、体積分析、EEG、アミロイド陽電子放射断層撮影法(PET)、アクティグラフィ、および血漿バイオマーカーを使用した。当試験では、いずれかの処置を開始する前および6ヶ月目の最後に採取した構造MRIを使用し、体積基準の形態についてこれら进行评估した。図25に示すように、海馬、側脳室、全皮質(大脳皮質灰白質)および全脳(大脳および小脳)の体積変化を判定し、線形モデルを使用して活性群および偽群の萎縮率を比較した。安全性および忍容性について分析するために、研究者らは、有害事象およびMRIでのアミロイド関連イメージング異常(ARIA)の存在を探索した。治療の順守も分析した。対象、ケアパートナー、および評価者のための盲検有効性を、ケアパートナー、評価者、または患者が活性的また

50

は偽の治療を受けていると考えているかどうかのベースラインおよび追跡確認を評価することによって前向きに分析した。

【0489】

分析

MADCOMS複合スコアについては、両方の分析手段が、低下率の35%の減速を示し、活性群が6ヶ月の試験にわたってプラセボ群よりも進行しなかったことを示した。線形および平均分析の両方を使用した場合、偽群はわずかに支持的であったが、有意ではなかった。これらの2つの別個の平均分析をADAS-cog14データに適用した場合、統計学的に有意ではないが、両方とも偽群にわずかに支持的であった。CDR-sb結果を分析した場合、平均推定モデルは28%の減速率を見出し、一方で、線形抽出は26%の減速率を示したものの、比較は統計学的に有意ではなかった。

10

【0490】

副次的評価項目のうち、ADCS-ADLを毎月測定し、MMSEを最後の時点で測定した。ADCS-ADL値を分析する場合、使用した第1の分析モデルは、各月の推定値を使用し、6ヶ月の期間にわたって84%の減速を示した。線形適合モデルを再び使用し、同じ84%の減速が見られた。MMSE値を分析すると、83%の減速が確認された。

【0491】

結果

図19および図26は、試験の有効性の所見をまとめたものである。インフォームドコンセントおよびスクリーニングの後、合計76人の対象を活性治療と偽対照との間で無作為化した。試験の安全性集団には、少なくとも1つの治療を受けた74人の対象が含まれ、修正された治療意図(mITT)集団には合計70人の対象が含まれ、そのうち53人が6ヶ月間の試験を完了させ、これが転帰測定の分析の基礎を形成している。

20

【0492】

人口統計学的特徴およびベースラインの特徴

mITT集団の人口統計学的特徴およびベースラインの特徴に関して、無作為化の後で、集団を、性別、ベースラインMMSE、APOE4ステータス、日常生活の活動(ADL)およびPETアミロイド標準化取り込み値比(SUVr)のステータスにわたって均衡にさせた。2つの群間の不均衡が、ベースラインでの年齢、ADAS-cog11およびCDR-sbスコアにおいて認められた。統計学的モデルには、ベースラインにおける年齢およびMMSEについての共変量が含まれた。

30

【0493】

安全性および忍容性

非侵襲的ガンマ感覚刺激は、軽度および中等度のAD対象において安全であり、十分に忍容された。活性群は、偽群よりも処置時発生有害事象(TEAE)の割合が低かった(67%対79%)。

【0494】

治療に確実に関連すると考えられる、おそらく関連すると考えられる、治療関連するかもしれないと考えられるAE(TRAЕ)は、偽群に対して活性群で上昇していた(41%対32%)。活性群において、ケアパートナーが位置している間に徘徊のために入院した患者について、1つの治療関連SAEが認められた。この対象はその後試験を中止した。無作為化された対象のうち、離脱率は、有害事象による離脱率(活性7%、偽7%)を含めて、両群間で同様であった(活性28%、偽29%)。活性群でより頻繁に発生したTEAEは、耳鳴り、妄想、骨折である。偽群でより頻繁に発生したTEAEは、上気道感染、錯乱、不安およびめまいである。

40

【0495】

臨床評価

6ヶ月の治療期間にわたって、複数の尺度での認知、機能およびバイオマーカーの変化について、対象を診療所および電話でのやり取りで評価した。

【0496】

50

有効性の主要評価項目は、効果が、MADCOMS（35%の減速；有意差なし）およびCDR-sb（27%；有意差なし）に対する活性群を支持し、ADAS-cog14（-15%減速；有意差なし）に対する偽群を支持するものであることを実証した。MADCOMSは、最初は活性群に有利に傾いていたが、結果は統計的に異ならなかった。ADAS-cog14は、偽群にわずかに有利であったが、統計的に差はなかった。CDR-sbも活性群に有利であったが、0.39と0.7920との間の範囲のp値によって示されるように、差は有意ではなかった。

【0497】

選択された副次的評価項目は、治療（活性）群に有利な有意な効果を示した。活性群は、ADCS-ADLによって測定される機能的能力に対して有意な利益を有し（ $p = 0.0009$ ）、これは、試験の6ヶ月の期間にわたって84%の低下の減速および7.59ポイントの治療の差を表した（図26）。活性群は、MMSEに対して有意な利益を示し（ANCOVA、 $p = 0.013$ ）、偽群に対して83%の低下率の減速および2.42ポイントの治療の差を示した。

10

【0498】

バイオマーカーの変化-MRI

構造MRIイメージングを、自動画像処理パイプライン（Biospective、モントリオール、カナダ）を使用して体積基準形態計測について分析した。各対象の海馬、側脳室、全皮質（大脳皮質灰白質）および全脳（大脳および小脳、脳脊髄液（CSF）なし）の体積変化を判定した。手動の補正は行わなかった。海馬の体積に対する有意な利益は判定されなかった。全脳体積（WBV）に対して活性群（ $p = 0.0154$ ）を支持する統計学的に有意な利益が確立され、偽群の進行と比較して61%の減速を表した。活性群の治療の値は9.34cm³であった。

20

【0499】

結論

ガンマ感覚刺激は安全で忍容性が高かった。3つの主要有効性転帰（MADCOMS、CDR-sb）のうち2つは活性群に有利であったが、有意には達しなかった。選択された副次的評価項目は、ガンマ感覚刺激療法による活性的な治療が、ADCS-ADLを介した日常生活の活動行う能力およびMMSEを介した認知において有意な利益をもたらした。AD患者にとって重要な治療および管理目的を表すことを実証した。定量的MR分析は、活性群において全脳の体積によって測定される脳の萎縮の減速を実証した。臨床所見およびバイオマーカーの所見を組み合わせると、AD対象に対するガンマ感覚刺激の有益な効果が、分化した経路を介して促進され得ることを示唆する。これらの驚くべき結果は、ガンマ感覚刺激が、脳の萎縮を引き起こす、または脳の萎縮によって引き起こされる様々な疾患および障害を治療するために使用され得ることを示している。

30

【0500】

実施例2. 睡眠のためのNSS治療の有効性を判定するためのヒト臨床研究

異常

方法

試験参加者および設計. 本中間解析に含まれる患者は、軽度から中程度のADを有すると臨床的に診断され、担当の神経科医の治療下にあった。組み入れ基準は、55歳以上の年齢、MMSEスコア14~26および介護者の参加であったが、除外基準は、重度の聴覚または視覚の障害、発作性障害、メマンチンの使用、または埋め込み型の非MR適合デバイスを含んだ。アセチルコリンエステラーゼインヒビターによる治療を受けている患者は登録することができたが、彼らの投薬は試験中同じように維持された。患者は、NSS（治療群； $n = 14$ ）またはプラセボ治療（偽群； $n = 8$ ）による40Hzの同時的な聴覚および視覚感覚刺激を受けるように無作為化された。

40

【0501】

神経刺激システム（NSS）. 本試験では、神経刺激に使用されるシステムは、非侵襲的感覚刺激を与え、視覚および聴覚の刺激を与えて脳の領域のガンマ振動を引き起こし、

50

それによって睡眠を改善する。そのようなシステムの使用は、本明細書ではN S S療法またはN S S治療と呼ばれる。システムは、順守の監視のためにデバイスの使用および刺激出力設定を記録する。この情報は、医師の遠隔監視にとって安全なクラウドサーバにアップロードされる。本実験では、ハンドヘルドコントローラ、視覚刺激用のアイセット、および聴覚刺激用のヘッドホンを含むN S Sを利用し、これらは、正確にタイミングを合わせた非侵襲的刺激を送達して定常状態のガンマ脳波活性を誘導するように協働する。N S Sによって生成された視覚刺激は、発光ダイオードからの可視光の正確に時限された閃光からなり、聴覚刺激は、短時間のクリックからなった。刺激は、40 Hzのパルス繰り返し周波数で発生した。視覚刺激のオン-オフ期間は、患者によって知覚可能であったが、破壊的なものではなかった。個人は、自分の周囲を認識したままであり、システムの使用中に介護パートナーと会話することができた。カスタマイズされた刺激出力は、患者が報告した快適性情報と刺激に対する患者の定量的脳波記録法（EEG）応答の両方に基づいて医師によって判定および検証された。次いで、N S Sは、判定された設定に合わせて構成され、その後のすべての使用は、この所定の動作範囲内にある。

10

【0502】

アクティグラフィおよびシグナル処理による睡眠断片化の監視。睡眠断片化に対するN S S療法の効果を、手首装着型アクティグラフィウォッチ（ActiGraph GT9X）を用いたAD患者の連続監視活動によって判定し、データを6ヶ月間にわたって毎日収集した。収集されたデータは、30 Hzのサンプリング周波数で記録された3つの直交方向の生の加速度計読み取り値からなっていた。

20

【0503】

データの前処理。3つの直交する次元から得た加速度計データは、バターワースバンドパス（0.3～3.5 Hz）フィルタでフィルタリングされる。次いで、バンドパスフィルタリングした3-d加速度計ベクトルの大きさを4倍ダウンサンプリングした。このプロセスは、6ヶ月の期間にわたってすべての患者から収集されたすべてのデータに対して行われる。（i）バイナリ表現、および（ii）滑らかな表現というデータの2つの表現がなされた。バイナリ表現の場合、すべてのデータを一緒にプールし、対数スケールのヒストグラムを得た。得られたヒストグラムは二峰性分布を有し、1つのピークは加速度のより高い変化、したがって高い活動期間に対応し、第2のピークは加速度のより低い変化、したがって休止期間に対応した。2つのピークの間の最小値の位置を閾値とし、閾値より大きい加速度の大きさを1、閾値より小さい加速度の大きさを0と表した。滑らかな表現のために、6時間の長さを有するメディアンフィルタをダウンサンプリングしたデータに適用して、活性レベルの滑らかな推定値を得た。

30

【0504】

夜間（Sleep Segment）を抽出する。個々の24時間データセグメントを、所与の日の昼の12:00 pmから翌日の昼の12:00 pmまで抽出した。データは、所与の24時間の枠の間の活動-1および休止-0期間の初期推定値のバイナリ表現でラベル付けされた。この枠は、昼間（睡眠前のセグメント）、夜間（睡眠セグメント）および昼間（睡眠後のセグメント）の3つのセグメントからなっていた。夜間セグメントは1よりも多くの0からなり、昼間セグメントは0よりも多くの1からなることを提案した。したがって、時間「T」を中心とする持続時間「L」の連続期間内に値0をとり、この領域外の値1をとる関数で構築された理想的な夜間モデルを定めた。LおよびTの初期推定値を考えると、理想的な夜間モデルと運動のバイナリ表現との間の差は、二次コスト関数を使用して計算された。このコスト関数では、バイナリ値が夜間に1または昼間に0あるときに発生する各不一致は1に寄与し、バイナリ値が夜間に0および昼間に1あるときに発生する各一致は0に寄与する。Tの初期推定値は、上記の平滑な表現の最小値に対応する時点とした。Lの初期推定値は8時間に設定される。コスト関数は、制約のない非線形最適化を使用して最小化された。これにより、夜間の長さであるL、および夜間の中間点であるTの最良のモデル推定値が得られ、24時間の枠から3つのセグメント（昼間、夜間、昼間）の境界を特定することができた。次に、夜間セグメントを抽出して、そ

40

50

の中での微小な変化を評価した。

【0505】

夜間および睡眠との関連における休止期間および活動期間の特定．夜間セグメント内では、すべて0の期間は動きの欠如に帰属でき、すべて1の期間は動きに帰属できる。しかし、これらの期間を睡眠断片化に直接マッピングすると、これらの期間の持続時間はアクティグラフィのデータではミリ秒から数時間におよび得るが、睡眠の分析は30秒間の非重複エポックを覚醒と睡眠に分類することによって実行されるという問題に直面する。本発明者らのアクティグラフィ分析を睡眠研究で使われる分析時間スケールにリンクするために、長さNのすべてのセグメントを取得し、それらのセグメントの値を、セグメントを中心とする3Nの持続時間の枠にわたる中央値で置き換えた。N=30秒を選択したが、結果はこの正確な選択に対して影響されないことが分かった。すべての短いセグメントについてこのプロセスを繰り返した後、0に対応する夜間セグメントの連続した時点を休止期間として特定し、1に対応するものを活動期間として特定した。

10

【0506】

休止期間および活動期間の分布の判定．すべての参加者の休止期間 ∞ をプールし、量(t) $\equiv \int p(w) dw$ (式中、 $p(w)$ は、 w と $w+dw$ との間の休止期間の確率密度関数である)を調べた。 $P(t)$ は、長さ t よりも長い休止期間の割合を表し、累積分布関数と呼ばれる。同様に、活動期間の累積分布も計算し、休止期間および活動期間の両方の分布を図39に表示する。

【0507】

20

機能的能力の評価．日常生活の活動性もまた、臨床的に確立されたADCS-ADLスケールを使用して、アクティグラフィ記録の同じ試験集団において24週間の治療期間中にベースラインおよび定期的な毎月の間隔で評価した。(Galasko, D., D. Bennett, M. Sano, C. Ernesto, R. Thomas, M. Grundman and S. Ferris (1997). 'An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study.' Alzheimer Dis Assoc Disord 11 Suppl 2: S33-39

A

。ADCS-ADLは、日常生活の基本的および手段的活動におけるAD患者の能力を評価する。評価は、介護者によってアンケート形式で行われたか、または介護者との構造化された面談としてヘルスケアの専門家によって行われた。6つの基本的なADL項目は、食事、身繕いまたは着こなしなどの日常的な活動をカバーし、能力のレベルに関する情報も与える。16個の手段的ADLの項目は、電話または台所用器具などの基本的な器具との患者の関与のレベルを尋ねる。ADCS-ADLは、ADの臨床試験における評価を標準化するための重要な手段であり、疾患修正試験における機能的転帰測定として広く使用されている。

30

【0508】

認知機能の評価．対象の認知機能を、AD患者における認知機能の広く使用されている手段であるミニメンタルステート検査(MMSE)によって評価し、これは、患者の見当識、注意、記憶、言語および視覚・空間技能を試験する。

40

【0509】

統計．すべての統計的な比較は、コルモゴロフスミルノフ検定を用いて行った。

【0510】

結果

この中間解析は、6ヶ月の研究を首尾よく完了した22人の軽度から中等度のAD対象の結果を報告する。初期の評価の間の全患者の人口統計的および臨床的特徴を表3に示す。

【0511】

50

【表 3】

表 3：初期の評価の間の全患者の人口統計的および臨床的特徴

特性	治療群 (N=14)	偽群 (N=8)
人口統計		
年齢 (年)、平均±s d	66.5±8.0	73.5±6.6
性別、人数 (%)		
女性	10 (71)	5 (63)
男性	4 (29)	3 (37)
人種・民族、人数 (%)		
白人	14 (100)	8 (100)
スペインまたはラテン系	1 (7)	0 (0)
APOE-ε4 対立遺伝子状態、人数 (%)		
0 コピー	5 (36)	3 (37.5)
1 コピー	8 (57)	4 (50)
2 コピー	1 (7)	1 (12.5)
認知評価		
MMSE スコア†、平均±s d	19.9±2.8	18.5±2.7
機能評価		
ADCS-ADL スコア、平均±s d	61.7±9.2	65.0±10.4

† ミニメンタルステート検査 (MMSE) スコアは、0～30 の範囲であり、より高いスコアは、より良好な認知能力を示す。

‡ Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL) のスコアは 0～78 の範囲であり、より高いスコアはより良好な機能を示す。

【0512】

安全性および順守に関するデータ

継続的なアクティグラフィ記録によって評価された睡眠。睡眠時の NSS 治療から得た結果は、継続的に記録されたアクティグラフィのデータおよび夜間睡眠モデルの構築から明らかにされ、睡眠中の休止期間および活動期間の持続時間を評価することを可能にした。単一患者のこの分析の結果を図 38 に示す。図 38 は、夜間の活動期間および休止期間を示す。継続的な活動のレベルが判定され、黒のトレースによって示されている。さらに、それぞれの夜の睡眠として間隔を特定し（水平の明るい灰色のバーで表す）、最長の動きの期間を暗い灰色のバーで示す。アクティグラフィのデータ処理によって特定されたすべての休止期間および活動期間を、方法のセクションに記載されているように各参加者から引き出し、分析し、結果を、ポリソムノグラフィベースの睡眠分析によって得られた公開されている休止期間および活動期間のデータと比較した。対数線形尺度に直線近似することによって証明されるように、残りの期間は、 $\tau = 10.15$ 分の指数分布 $e^{-t/\tau}$ に従う。対照的に、活動期間は、べき乗則分布（対数-対数スケールでの直線適合）であり、 $\alpha = 1.67$ で $t^{-\alpha}$ に従う（図 39）。図 39 によって実証されるように、プールされた、夜間、休止（灰色）および活動（黒色）期間の累積分布は、それぞれ指数関数およびべき乗則分布を示す。図 39 の X 軸は、夜間の時間を示す。Y 軸は、23 人の患者からの 14736 時間のデータから得られた累積分布を示し、実線は最良の直線の適合を示す。このような指数関数的およびべき乗則挙動は、健常な対象の睡眠研究で観察されている (Lo, C. C., N. A. L. A., S. Havlin, P. C. Ivanov, T. Penzel, J. H. Peter and H. E. Stanley (

2002). ' ' Dynamics of Sleep-Wake Transitions During Sleep. ' ' *Europhys. Lett.* 57 (5) : 625-631; Lo, C. C., T. Chou, T. Penzel, T. E. Scammell, R. E. Strecker, H. -E. Stanley and P. C. Ivanov (2004). ' ' Common scale-invariant patterns of sleep-wake transitions across mammalian species. ' ' *PNAS* 101 (50) : 17545-17548; Lo, C. C., R. P. Bartsch and P. C. Ivanov (2013). ' ' Asymmetry and Basic Pathways in Sleep-Stage Transitions. ' ' *Europhys Lett* 102 (1) : 10008 10

。これらの著者らは、健常な対象の睡眠ポリグラフ記録から得られた夜間の睡眠状態および覚醒状態を分析し、睡眠状態持続時間の累積分布が指数分布によって特徴付けられるのに対して、覚醒状態持続時間の累積分布はべき乗則分布によって特徴付けられることを見出した。したがって、浅い睡眠の $\tau=10.9$ 分、深い睡眠の $\tau=12.3$ 分、レム睡眠持続時間の $\tau=9.9$ 分としての指数関数的減衰定数、および覚醒持続時間の $\alpha=1.1$ としてのべき乗則指数が報告された (Lo, Bartsch et al. 2013)。

アルツハイマー病患者のアクティグラフィ記録から推定された夜間の安静および活動期間は、健常な対象のポリソノグラフィ記録と同じ行動を示すことが分かった。本明細書に記載の実験の結果と先行研究との間の分布の形態の類似性は、アクティグラフィによって評価される夜間の安静および活動期間が、ポリソムノグラフィによって評価される睡眠状態および覚醒状態に類似していること、ならびに睡眠に対する治療の効果が、活動期間および休止期間に対するその効果を通して間接的に評価され得ることを示唆している。 20

【0513】

継続的アクティグラフィ記録によって判定された睡眠の質に対するNSS治療の効果。

睡眠に対するNSS治療の効果は、試験の第1および第2の12週の期間における夜間の中断されない休止期間の長さの分布を比較することによって判定した (図40)。最初と最後の12週の期間の両方の期間に少なくとも6週間、アクティグラフィデバイスを装着した対象のみを、睡眠に対するNSS治療の有効性を評価するために利用した (治療は $N=7$ 、偽は $N=6$)。より多くのデータが期間にわたる比較を占める対象を避けるために、試験開始に最も近い最初の6週間の利用可能なデータおよび試験終了に最も近い最後の6週間を各対象について検討した。治療群の単一の患者からのシンチグラフィ記録を図38に示し、これは治療前の続く5日の晩および治療期間の続く5日の晩を表示している。図38のX軸は時刻を示し、Y軸は活動レベルを示す (ログの尺度)。黒色のトレースは継続的な活動レベルを表し、薄い灰色の水平バーは、それぞれの夜の睡眠として識別される間隔を表す。濃い灰色の水平バーは、それぞれの夜の最長の動きの期間を表す。文字A~Eは、治療前の継続する5日の晩に対応する。課された曲線は、滑らかな (中央値フィルタリング) 活動レベルを示し、長い動きの間隔が認められる。文字F~Jは、治療期間の継続した5日の晩に対応する。課された曲線は、滑らかな (中央値フィルタリング) 活動レベルを示す。治療前の期間と比較して、患者は治療中、より少なくまた短い動きの期間を示した。全体として、夜間の活動期間は治療群で有意に ($p<0.03$) 減少したが、活動期間は偽群の患者で有意に ($p<0.03$) 増加した。治療群と偽群との比較も、正規化された夜間活動期間を用いて行った。この正規化は、各活動期間を、対応する夜間の期間の持続期間で割ることによって行われる。この尺度は、活動期間の数または期間に影響を及ぼす総睡眠期間の長さの潜在的な変動を排除する。この分析により、治療群と偽群との間の夜間活動期間の反対の変化がさらに確認された。第1および第2の12週間の間の正規化された活動期間の変化は、偽群の患者の有意な増加 ($p<0.001$) とは対照的に、治療群の患者の有意な ($p<0.001$) 減少を示した (図40)。これらの所見は、NSS治療に応答した夜間の活動期間の減少を示し、睡眠断片化の減少および睡眠の質の改善をもたらすが、偽群ではその逆を評価することができる。 40

【0514】

継続的アクティグラフィ記録によって判定された睡眠の質に対するNSS治療の効果。MMSEの変化は、治療群（ $n=13$ ）と偽群（ $n=8$ ）とで異なっていた。初期の評価は 19.9 ± 2.9 のMMSEの値を示し、これは治療期間中に有意に変化せず、24週目に測定された 19.3 ± 3.4 のMMSE値を示した。対照的に、偽群は、予想されるMMSEスコアの有意な低下を示した。 18.5 ± 2.7 という初期スコアが 16.8 ± 5.7 に低下した（ $p < 0.05$ ）。

【0515】

ADCS-ADLによって評価される機能的能力の維持。患者の日常生活の活動を実行する能力に対するNSS治療の効果を、ケアパートナーとの構造化された面接を介して臨床的に証明されたADCS-ADLスケールを使用して、24週間の治療期間中にベースラインおよび定期的な毎月の間隔で評価した。平均ADCS-ADLスコアを、治療群（ $n=14$ ）および偽群（ $n=8$ ）の両方における第1の12週間および第2の12週間の期間から計算した（図41）。ADCS-ADLは、軽度から中程度のAD患者の機能を試験するためのよく確立された手段であり、多くの臨床試験は、6ヶ月の期間にわたってこの患者集団におけるADCS-ADLスコアの有意な低下を報告している（Loy, C. and L. Schneider (2006). 'Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.' Cochrane Database Syst Rev (1): CD001747; Peskind, E. R., S. G. Potkin, N. Pomara, B. R. Ott, S. M. Graham, J. T. Olin and S. McDonald (2006). 'Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial.' Am J Geriatr Psychiatry 14 (8): 704-715)。本発明者らの研究では、偽群の各患者はADCS-ADLスコアの低下を示し、この患者群は有意であり（ $p < 0.001$ ）、追跡期間にわたって約3ポイント低下した。対照的に、治療群の14人の患者のうち9人がADCS-ADLスコアの改善を維持したか、または改善さえ示した。したがって、治療群におけるADSC-ADLスコアの平均は、治療期間中に有意に（ $p < 0.035$ ）増加した。したがって、図41は、日中活動の変化が、治療群において有意な改善を示し、偽群において有意な減少を示したことを実証している。

【0516】

考察

オーバーチュア試験（NCT03556280）のこの中間解析は、軽度から中等度のAD患者における6ヶ月間にわたりNSS療法を毎日利用する有益な転帰を実証している。NSS治療は、試験の対照群の対象と比較して、睡眠の質の改善および日常生活の質の維持をもたらした。

【0517】

6ヶ月間にわたって収集されたアクティグラフィのデータに基づく結果は、NSS療法が睡眠断片化を減少させ、軽度から中等度のAD患者において夜間の活動期間を有意に減少させることを実証している。対照的に、偽群の患者は、睡眠特性の改善を示さなかった。表層から深い徐波睡眠に始まる異なるNREM段階のその後の期間と、厳密にその後の順序でのレム睡眠期間とからなる、人間の生理学的睡眠のよく認識された構造を考えると、睡眠断片化が睡眠構造、ひいては睡眠の有効性を劇的に乱し得ることは明らかである。睡眠障害の症状としての睡眠断片化は、神経系の機能不全だけでなく、身体代謝または免疫防御系を損なうことによる全体的な健康を含む、ヒトの生理学に複数の影響を及ぼす。それにもかかわらず、睡眠異常の減少的な認知的影響は、MCIおよびAD患者において特に懸念される。したがって、NSS療法の適用は、睡眠の質を改善するためのAD患者に対する新規な介入を提供する。利用可能な臨床データは、この治療が安全であり、患者において長期間にわたって毎日適用することができることを明らかにした。睡眠障害が機能障害および認知障害に寄与していることを考慮すると、睡眠の質を改善す

るための有効な治療は、MCIおよびAD患者において複数の利益を潜在的に有する。

【0518】

睡眠に対するNSS療法の臨床的利点は、MCIおよびAD患者における睡眠機能障害の根底にある病理学的機構が十分に理解されておらず、したがって特定の睡眠療法を開発することは現在実行可能ではないため、特に重要である。A β -オリゴマーおよびタウオリゴマーなどのAD関連の病理学的タンパク質は、睡眠を妨害することが知られているが、その作用様式は不明である。疾患の初期段階から、コリン作動性、セロトニン作動性およびノルエピネフリンニューロンを含む、睡眠覚醒調節において役割を果たすと考えられる脳幹上行ニューロンは、著しい変性を示す (Smith, M. T., C. S. Mc Crae, J. Cheung, J. L. Martin, C. G. Harrod, J. L. Heald and K. A. Carden (2018). ' ' Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. ' ' J Clin Sleep Med 14 (7) : 1209-1230; Tiepolo, S., M. Patt, G. Aghakhanyan, P. M. Meyer, S. Hesse, H. Barthel and O. Sabri (2019). ' ' Current radiotracers to image neurodegenerative diseases. ' ' EJNMMI Radiopharm Chem 4 (1) : 17; Kang, S. S., X. Liu, E. H. Ahn, J. Xiang, F. P. Manfredsson, X. Yang, H. R. Luo, L. C. Liles, D. Weinshenker and K. Ye (2020). ' ' Norepinephrine metabolite DOPEGAL activates AEP and pathological Tau aggregation in locus coeruleus. ' ' The Journal of Clinical Investigation 130 (1) : 422-437)。同様に、概日リズムの調節において重要な役割を果たすニューロンを含有する上胸核もまた、疾患において早期に神経変性を示す、Van Erum, J., D. Van Dam and P. P. De Deyn (2018). ' ' Sleep and Alzheimer's disease: A pivotal role for the suprachiasmatic nucleus ' ' Sleep Med Rev 40 : 17-27)。MCIおよびAD患者の睡眠異常の治療選択肢は限られており、薬理学的治療には現在、抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、抗不安薬、およびベンゾジアゼピンなどの鎮静・催眠薬が含まれる (Vitiello, M. V. and S. Borson (2001). ' ' Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. ' ' CNS Drugs 15 (10) : 777-796; Deschenes, C. L. and S. M. McCurry (2009). ' ' Current treatments for sleep disturbances in individuals with dementia. ' ' Curr Psychiatry Rep 11 (1) : 20-26; Ooms, S. and Y. E. Ju (2016). ' ' Treatment of Sleep Disorders in Dementia. ' ' Curr Treat Options Neurol 18 (9) : 40)。一般的な臨床診療において最も頻繁に使用される抗不安薬／鎮静-催眠薬のいくつかは、GABA_A正のアロステリックモジュレーターであり、これは、認知機能、運動行動への干渉および嗜癖形成プロファイルに対する悪影響のためにMCIおよびAD患者において禁忌である。近年、オレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントが、臨床的に不眠症と診断されたAD患者のための睡眠薬として承認されている。スボレキサントの主な効果は、睡眠断片化に影響を与えたり、睡眠構造を変化させたりすることなく、睡眠開始後の総睡眠時

間の延長および覚醒遅延である (Herring, W. J., P. Ceesay, E. Snyder, D. Bliwise, K. Budd, J. Hutzelmann, J. Stevens, C. Lines and D. Michelson (2020). 'Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial.' 'Alzheimers Dementia' 16 (3): 541-551)。非薬理的治療には、睡眠衛生教育、運動レジメン、および睡眠時間のノイズの低減などの行動測定が含まれる。明るい光の療法は、概日障害に起因する睡眠障害において使用するための米国睡眠医学会の推奨を提供する非薬理的モダリティの1つである。AD患者における光療法の臨床試験は、相反する所見 (Ouslander, J. G., Connell, B. R., Bliwise, D. L., Endeshaw, Y., Griffiths, P. and Schnelle, J. F. (2006). 'A Nonpharmacological Intervention to Improve Sleep in Nursing Home Patients: Results of a Controlled Clinical Trial.' 'Journal of the American Geriatrics Society' 54: 38-47; Deschenes et al., 2009) をもたらし、現在、承認されたデバイスまたは治療的介入は存在しない。

10

20

【0519】

現在の知見は、軽度から中等度のAD患者におけるNSS療法の有益な効果を実証し、夜間の乱れのない休止期間を延長し、睡眠断片化の減少を示している。MCIまたはAD患者の睡眠の質を改善することができる睡眠断片化を減少させるための証明された治療法はなく、頻繁に使用される鎮静-催眠薬は睡眠の生理学的構造において減少する。毎日の活動および睡眠習慣についての患者および介護者との毎月の面接を受けても、NSS治療が、オレキシン受容体拮抗薬スボレキサントを含むほとんどの睡眠薬の典型的な副作用である日中の眠気またはわずかな意識を引き起こすという兆候はなかった。さらに、本試験では、不眠症などの臨床的に診断された睡眠異常は要件ではなく、その結果、NSS治療の有益な効果は、臨床的に認識された睡眠問題を抱えているAD患者に限定されない。

30

【0520】

本所見は、NSS治療が睡眠の質を改善するだけでなく、軽度から中等度のAD患者の日常生活の活動に反映される機能的能力の維持にも役立つことを実証する。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤ドネペジルなどのいくつかの薬理的治療は、日常生活の活動の低下を遅らせるが、現在、この効果を達成する承認された非薬理的治療法はない。睡眠の質と日常生活の活動との間の密接な関係を実証する科学的および臨床的観察に基づいて、AD患者の睡眠の質を改善することは複数の利点を与えると推定することができる、つまり、より良い睡眠は、認知機能を含む患者の日中のパフォーマンスを向上させ、日中の眠気を軽減する。この仮説に一致して、NSS治療中の患者は、6ヶ月の治療期間にわたって変化しないADSC-ADLスコアによって反映されるように機能活性を維持した。対照的に、偽群患者のADSCスコアは、臨床試験におけるプラセボ群患者の変化と同様に低下した (Doody, R. S., R. Raman, M. Farlow, T. Iwatsubo, B. Vellas, S. Joffe, K. Kieburtz, F. He, X. Sun, R. G. Thomas, P. S. Aisen, C. Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering, E. Siemers, G. Sethuraman, R. Mohs and G. Semagacestat Study (2013). 'A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease.' 'N Engl J Med' 369 (4): 341-350; Doody, R. S., R. G. Thomas, M. Farlow, T. Iwatsubo, B. Vellas, S. Joffe, K. Kieburtz, R. Raman, X. Sun, P. S. A

40

50

isen, E. Siemers, H. Liu-Seifert, R. Mohs, C. Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering and G. Solanezumab Study (2014). 'Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease.' 'N Engl J Med 370 (4): 311-321)。睡眠と日常的な活動との間の密接な関係が十分に文書化されているにもかかわらず、改善された睡眠の質がNSS治療患者におけるADSC-ADLスコアの維持に寄与する主な因子であるかどうか、または睡眠の改善および機能的能力の継続が治療からの無関係な肯定的結果であるかどうかは現在のところ不明である。

【0521】

現在、GSS治療に応答したAD患者の改善された睡眠および維持された機能的能力の基礎となる機構は知られていない。前臨床試験は、40Hzの感覚刺激がAβおよびタウの病態を逆転させ、トランスジェニックマウスにおける認知機能の改善をもたらすことを示している(Iaccarino, Singer et al. 2016; AdaiKKan, C., S. J. Middleton, A. Marco, P. C. Pao, H. Mathys, D. N. Kim, F. Gao, J. Z. Young, H. J. Suk, E. S. Boyden, T. J. McHugh and L. H. Tsai (2019). 'Gamma Entrainment Binds Higher-Order Brain Regions and Offers Neuroprotection.' 'Neuron 102 (5): 929-943 e928; Martorell, Paulson et al. 2019)。ヒトAD関連バイオマーカー研究は進行中であるが、現時点では、マウスにおいて同定されたものと同じ生化学的および神経免疫学的機構がAD患者において活性化されるかどうかは不明である。睡眠と疾患進行との間の双方向の相互作用(WangおよびHoltzman 2020)は、GSS治療に応答した睡眠の改善も疾患の進行を遅らせることができるという考えを裏付けている。

【0522】

結論

本試験の所見は、NSS治療がAD患者の日常的な活動および生活の質を維持するために役立つことを示している。睡眠断片化とADCS-ADLの両方の測定値が同じ患者コホートで判定されたため、データは、改善された睡眠の質を有する患者において日常的な活動を完了する能力を維持するプラスの治療効果を示唆している。NSS治療は、非侵襲性感覚刺激からなる。例外的な安全性プロファイルにより、その長い期間、長期的な適用が実現可能である。拡張されたより長期の試験は、NSS治療のさらなる臨床的利益および潜在的な疾患改変特性を明らかにするであろう。

【0523】

実施例3. より多くの参加者での無作為化対照試験

背景

追加の無作為化対照試験を実施し、患者は、実施例2において本明細書に開示されている試験の中間解析と同じ方法および組み入れ基準を維持した。この試験には、中間解析の対象となったものよりも多くの参加者が関与した。

【0524】

方法

軽度から中等度のAD患者(MMSE 14~26、両端含む、n=74)を、6ヶ月間にわたって40Hzの非侵襲的な視聴覚刺激または偽刺激のいずれかを受けるように無作為化した。患者の機能的能力を、ベースラインならびに研究および追跡調査期間中4週間毎に、Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL) スケールによって測定した。睡眠の質を、6ヶ月間を通して手首装着型アクティグラフィウォッチを介して継続的に監視された患者のサブグループ(治療はn=7、偽群はn=6)の夜間活動から評価した。

【0525】

結果

偽群は19人の患者を含み、治療群は33人の患者を含んだ。試験の開始時および終了時からの調整済のADCS-ADLスコアを、試験を完了した患者において比較した。6ヶ月の期間にわたって、偽群($n=19$)の患者は、ADCS-ADLスコアの5.40ポイントの低下である予想される低下を示したが、治療を受けている治療群($n=33$)の患者は、0.57ポイントの低下しか示さなかった。ADCS-ADLスコアの変化は、偽群と治療群との間で統計学的に有意であった($P<0.01$)。治療群の夜間活動期間は、第1の3ヶ月と比較して第2の3ヶ月で有意に($p<0.03$)減少したが、そのような期間は偽群で増加した。活動期間への影響を評価するために、正規化は、各活動期間の持続時間を一致する夜間期間全体の持続時間で割ることによって行われる。各患者の対応する夜間期間による正規化された活動期間の分析により、治療群は夜間の活動期間の減少を経験し、偽群は夜間の活動期間の増加を経験する、治療群と偽群との間の夜間の活動期間の反対の変化がさらに確認された($p<0.001$)。

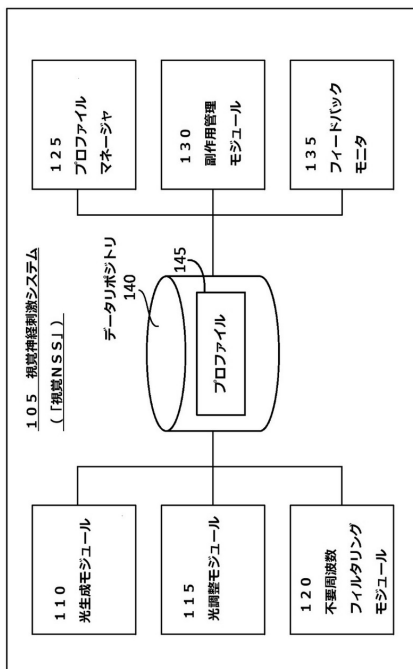
【0526】

結論

この試験は、ガンマ刺激療法の患者が、日常生活の活動を維持し、6ヶ月の治療期間にわたって改善された睡眠の質を示したことで、ADに強く関連することが知られている2つの転帰測定、機能的な能力および睡眠の質を確認した。機能的な能力の維持は、AD患者にとって重要な治療および管理目標を表しており、正式および非公式のケアを減らし、施設収容に至るまでの時間を遅延させるものである。

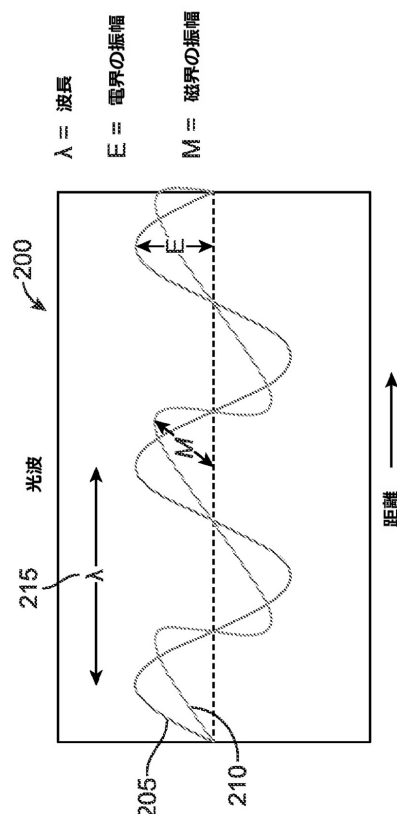
【図面】

【図1】



100

【図2A】



10

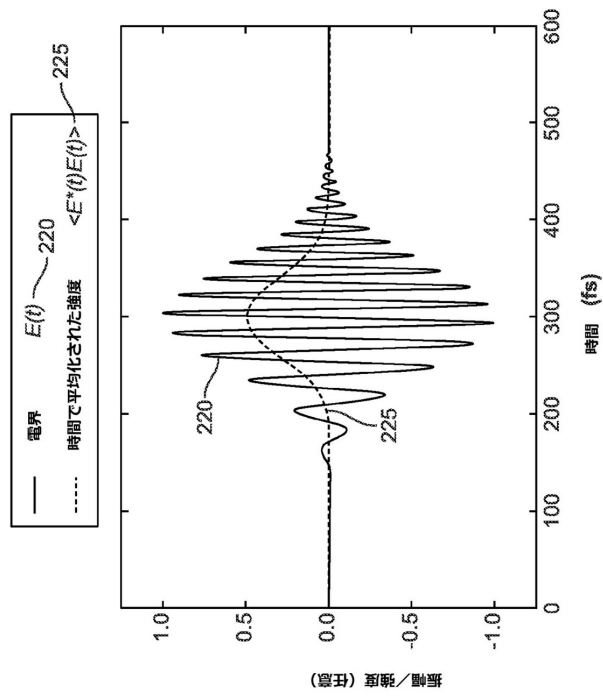
20

30

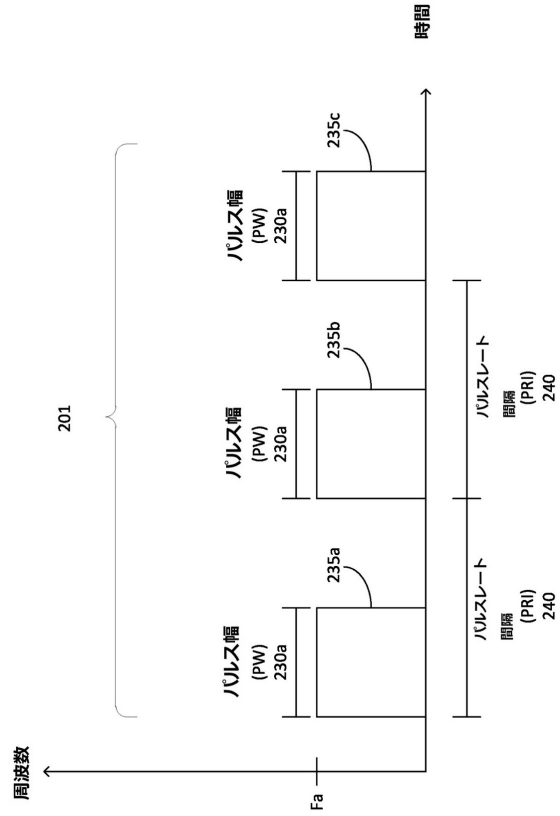
40

50

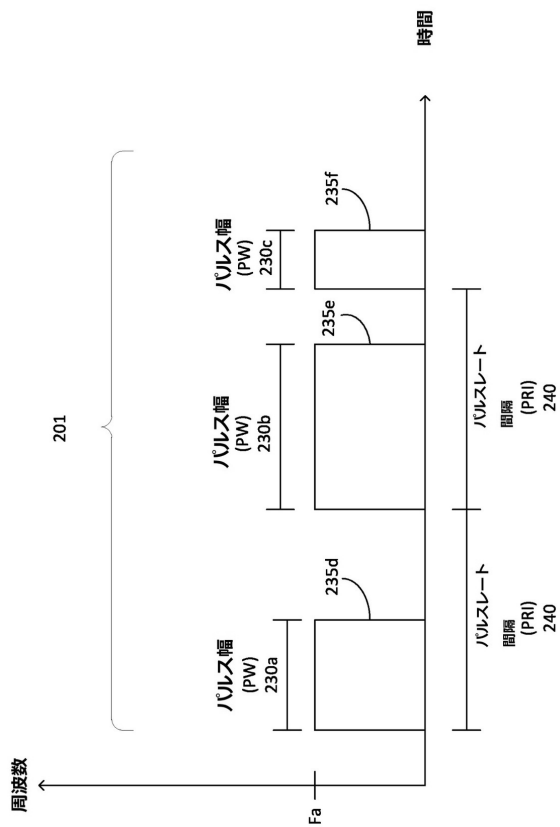
【図 2 B】



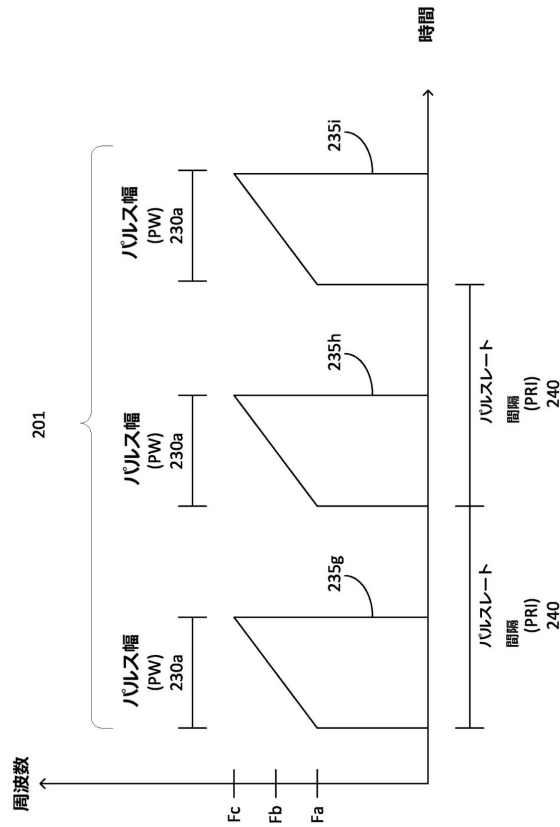
【図 2 C】



【図 2 D】



【図 2 E】



10

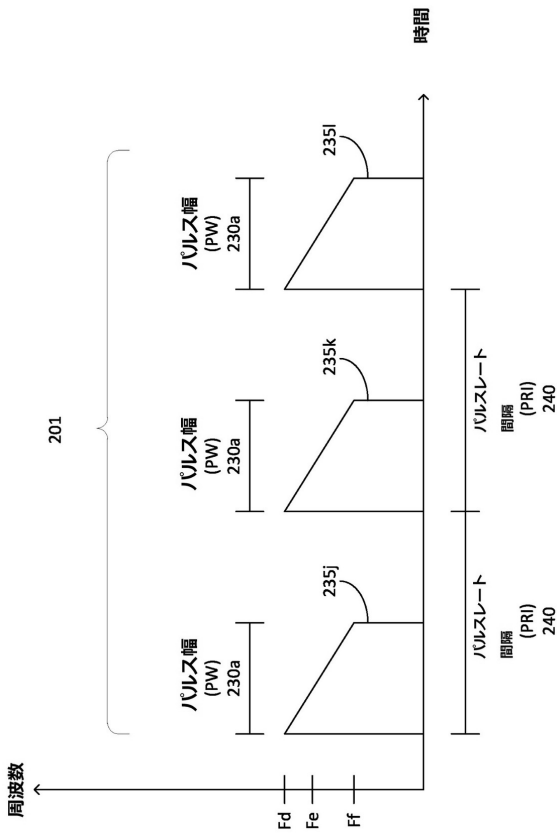
20

30

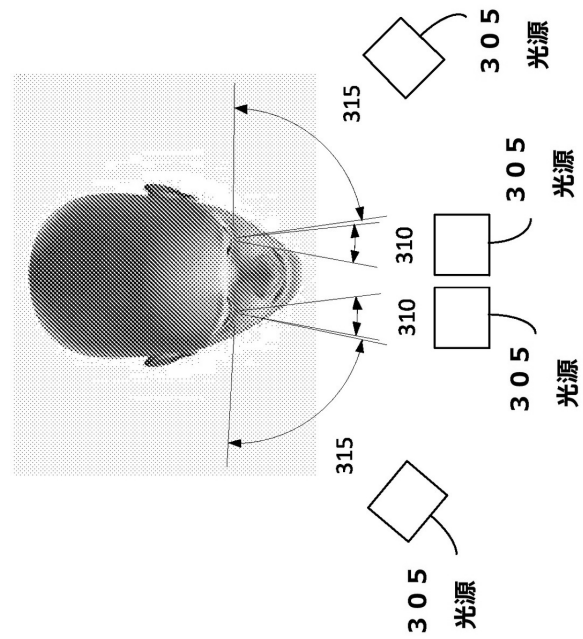
40

50

【図 2 F】



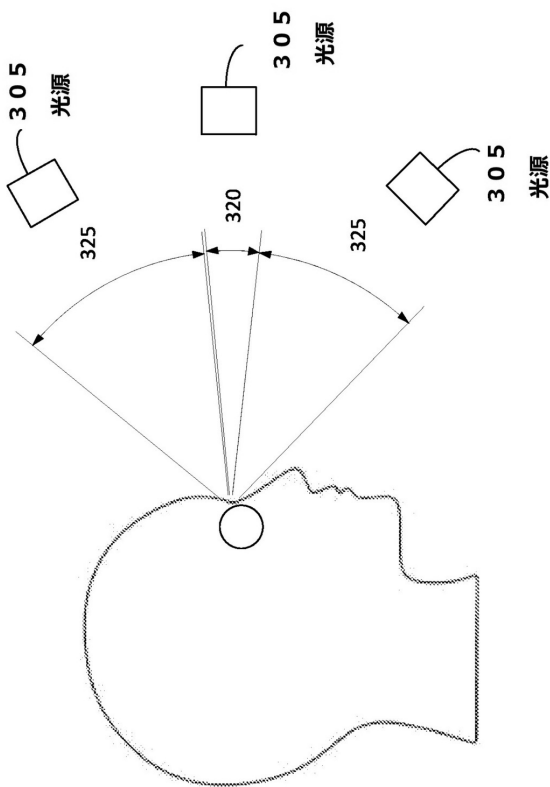
【図 3 A】



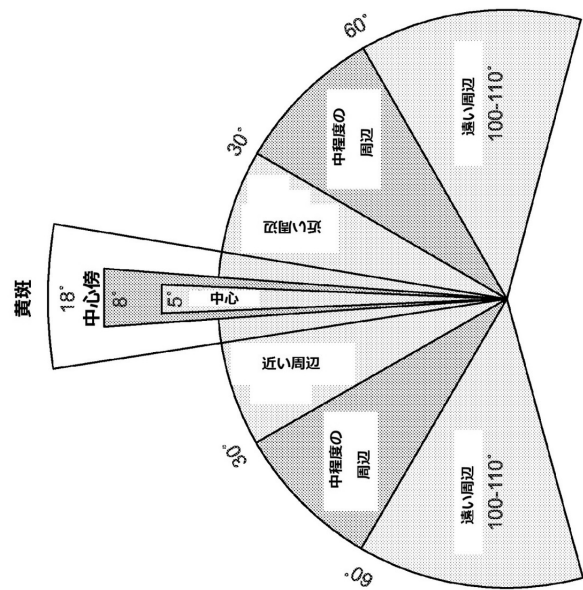
10

20

【図 3 B】



【図 3 C】

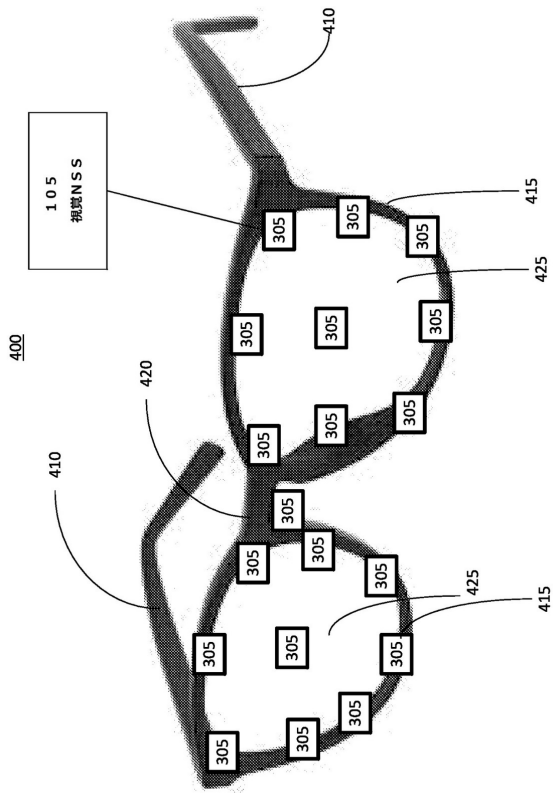


30

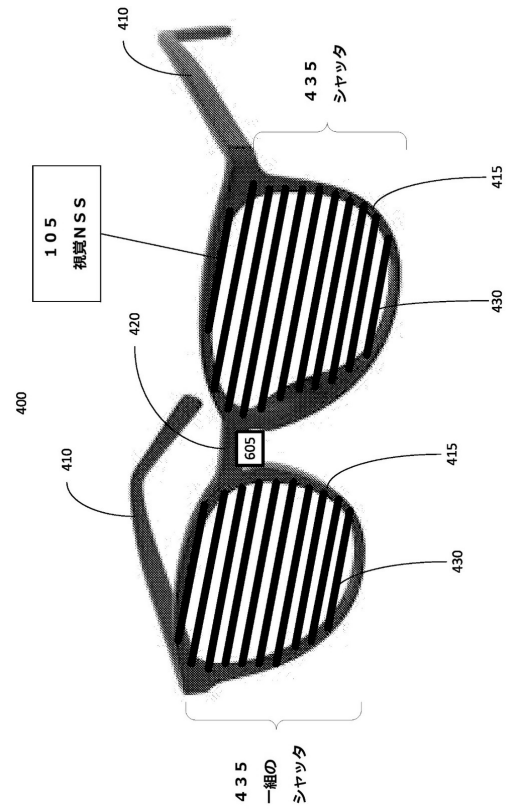
40

50

【図 4 A】



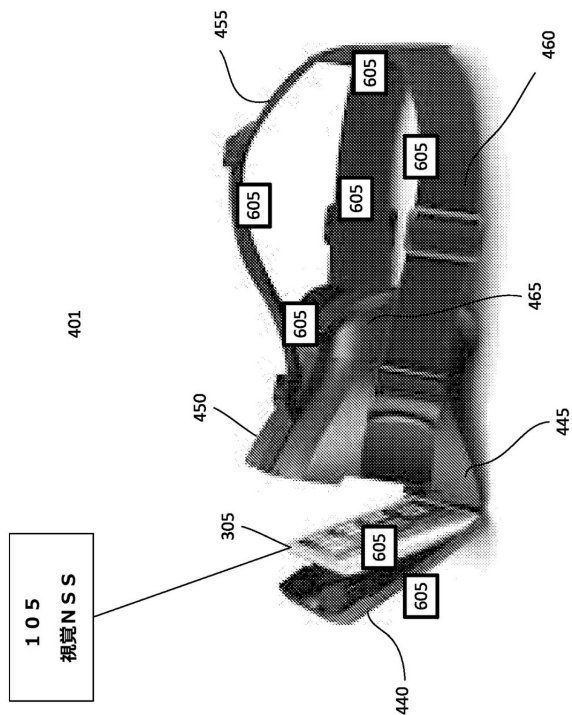
【図 4 B】



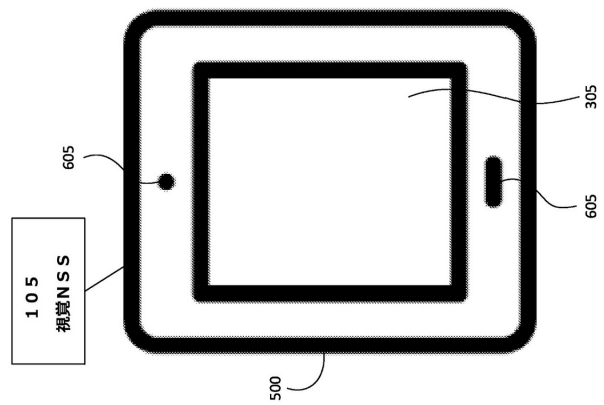
10

20

【図 4 C】



【図 5 A】

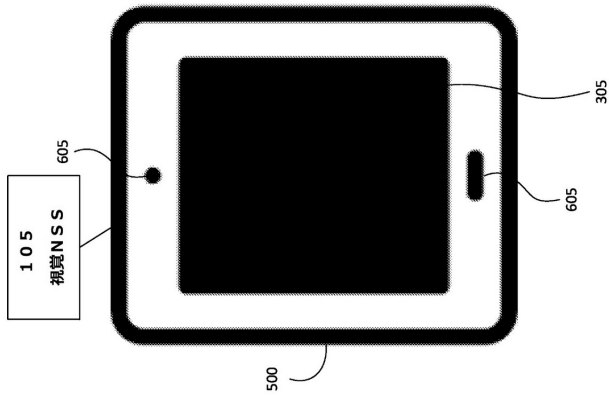


30

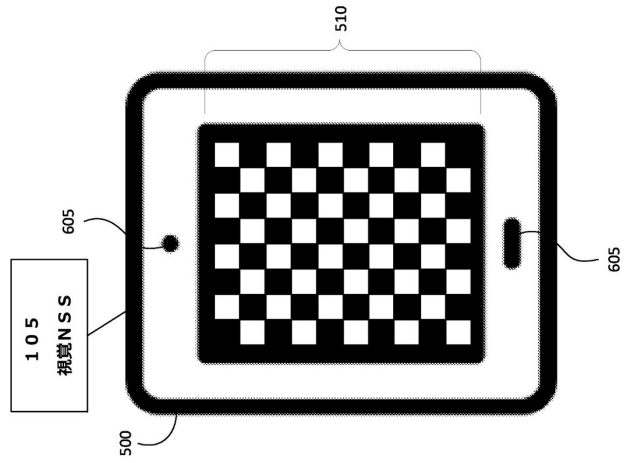
40

50

【図 5 B】

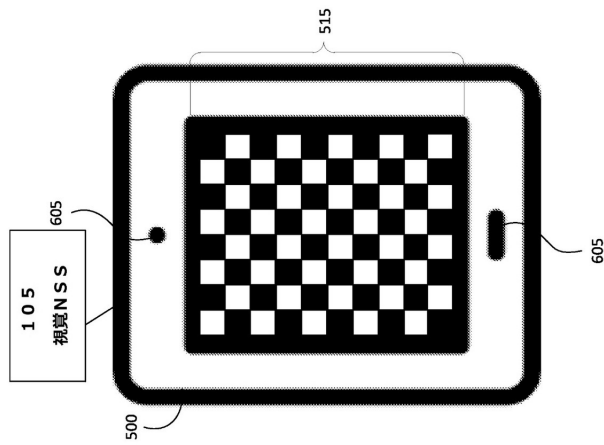


【図 5 C】

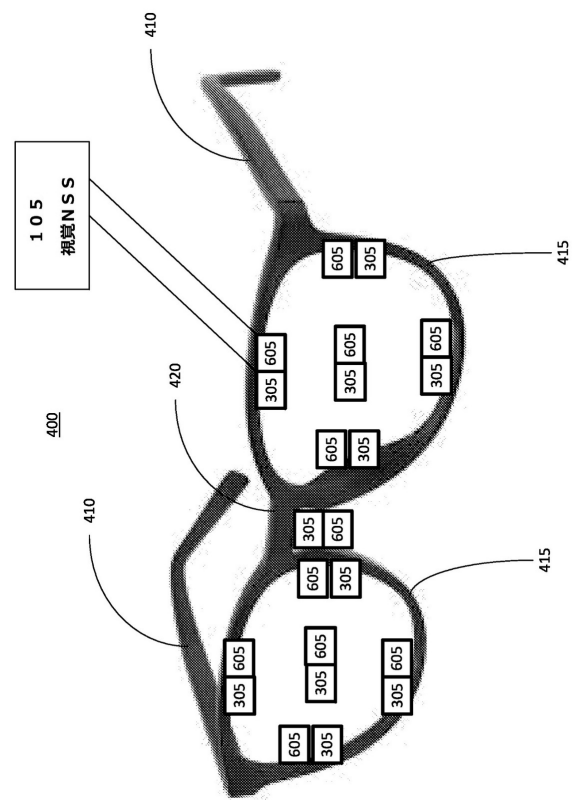


10

【図 5 D】



【図 6 A】



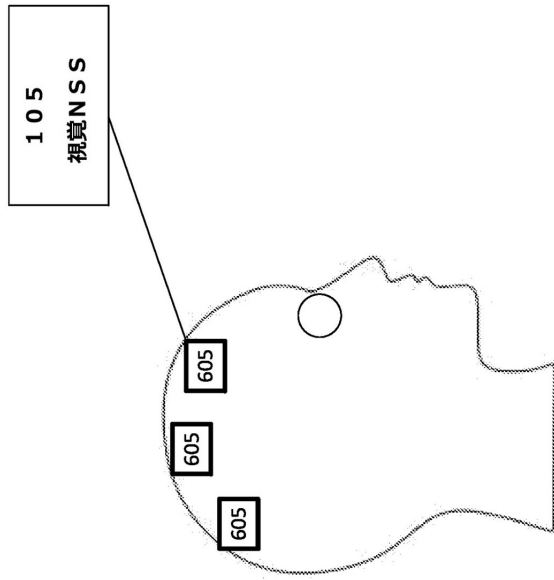
20

30

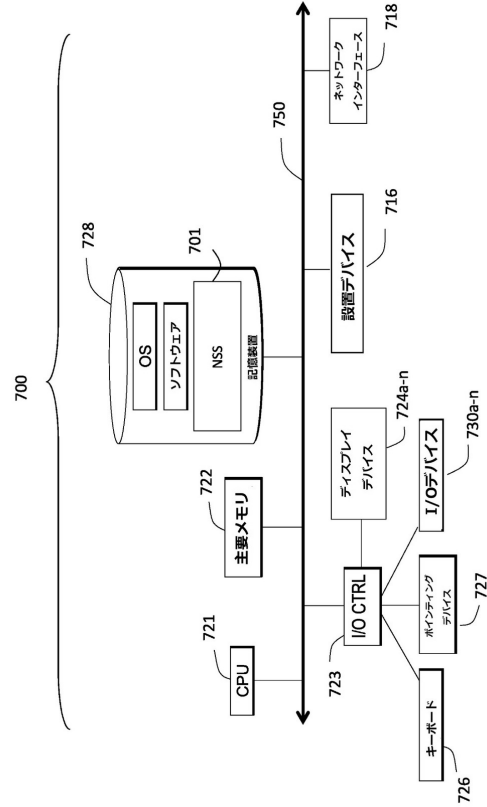
40

50

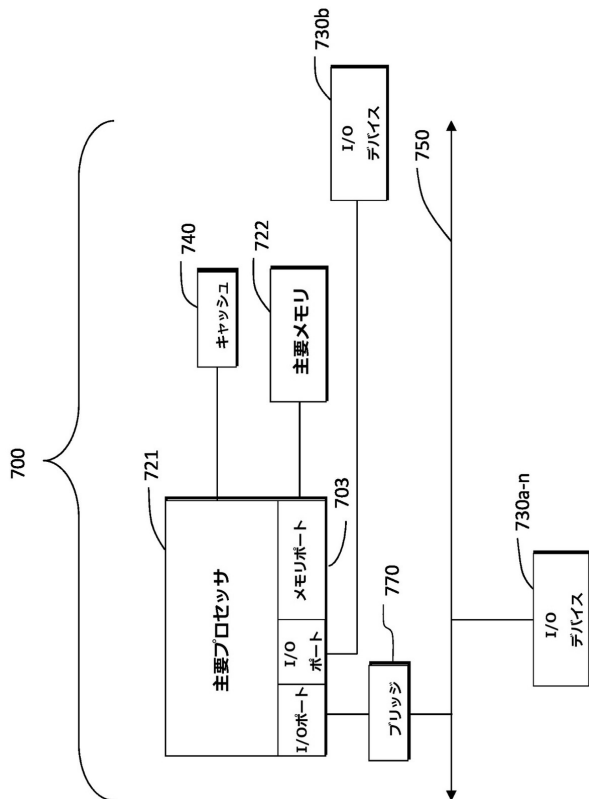
【図 6 B】



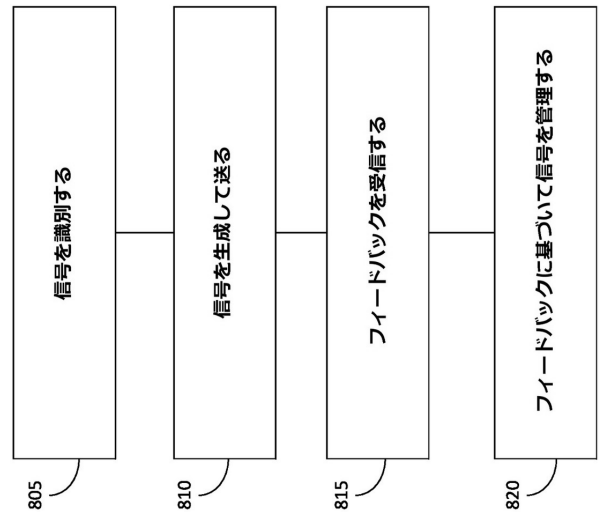
【図 7 A】



【図 7 B】



【図 8】



10

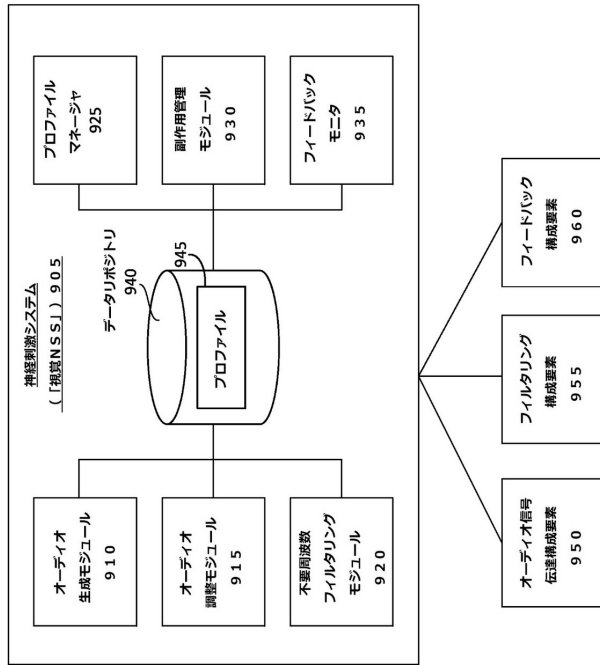
20

30

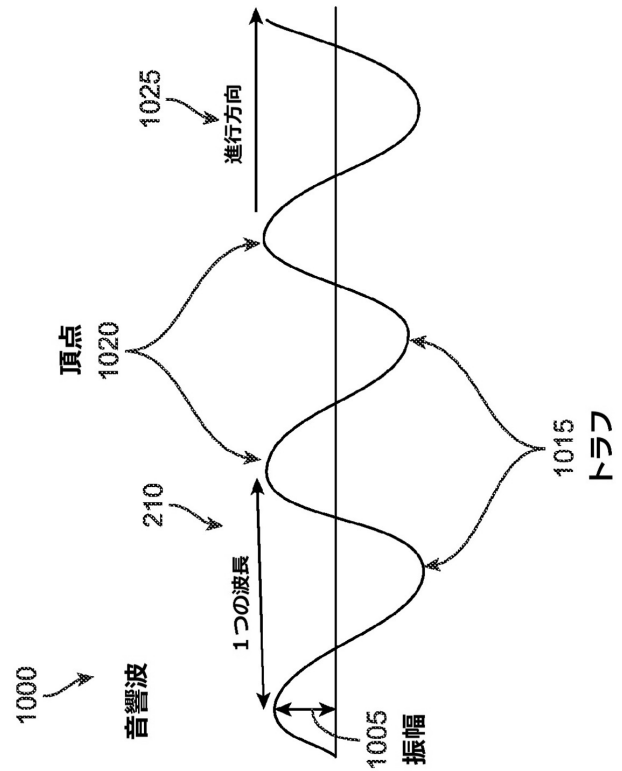
40

50

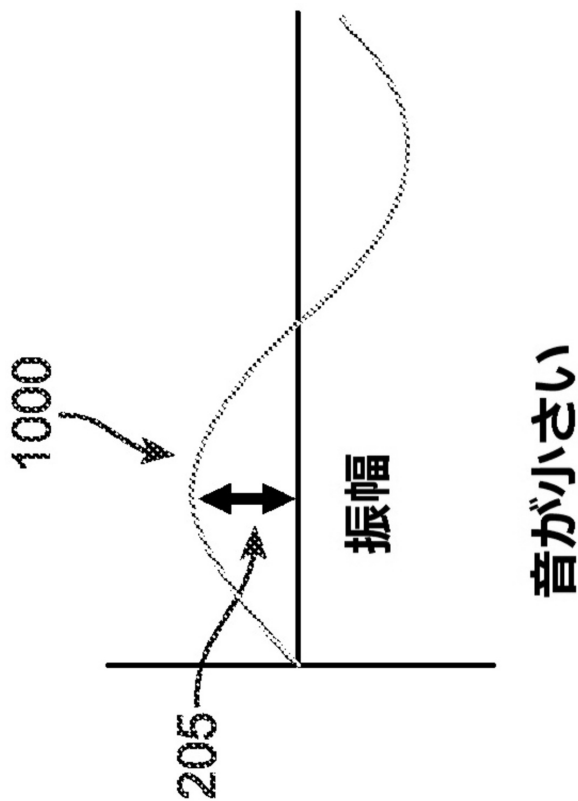
【図 9】



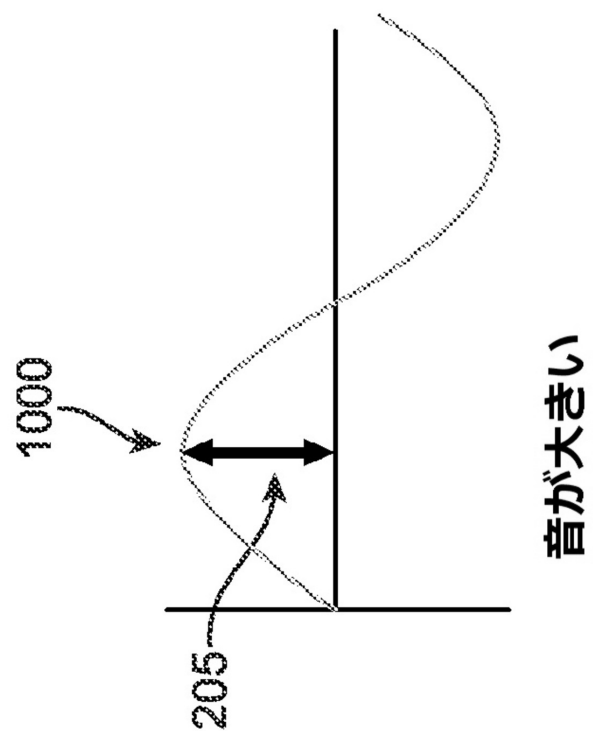
【図 10 A】



【図 10 B】



【図 10 C】



10

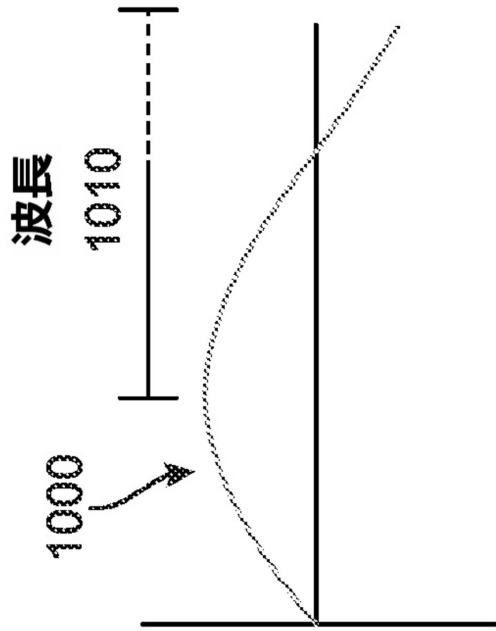
20

30

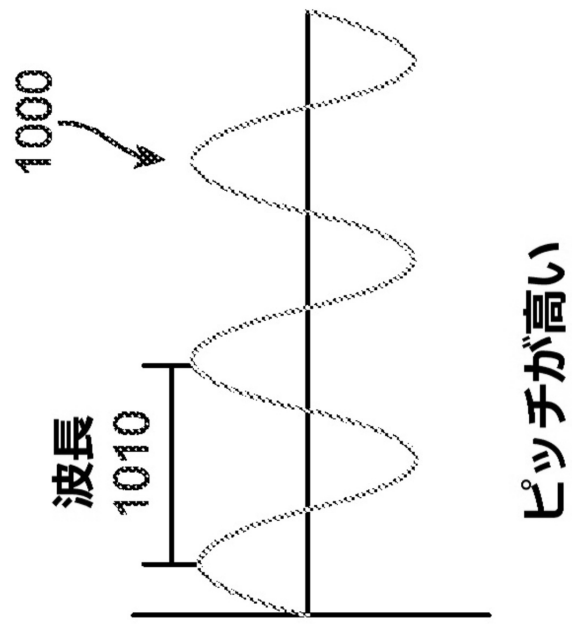
40

50

【図 10 D】



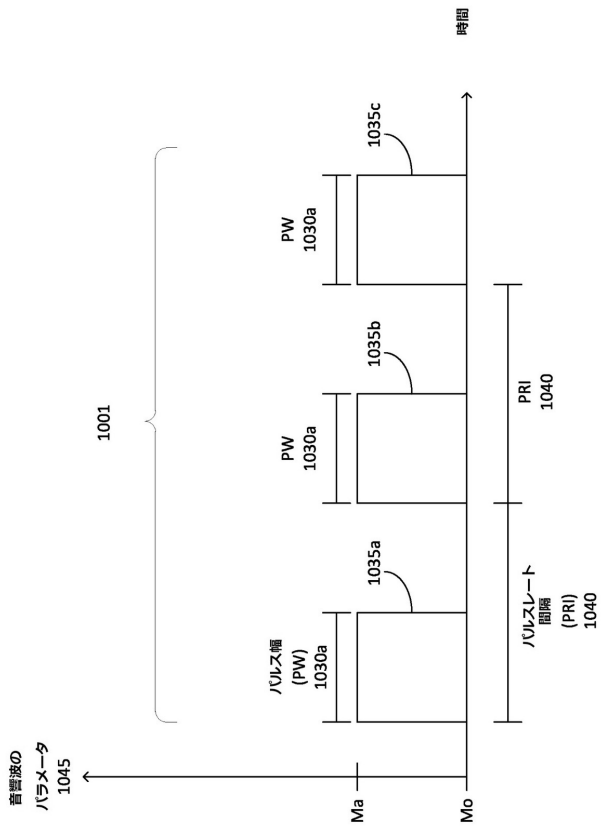
【図 10 E】



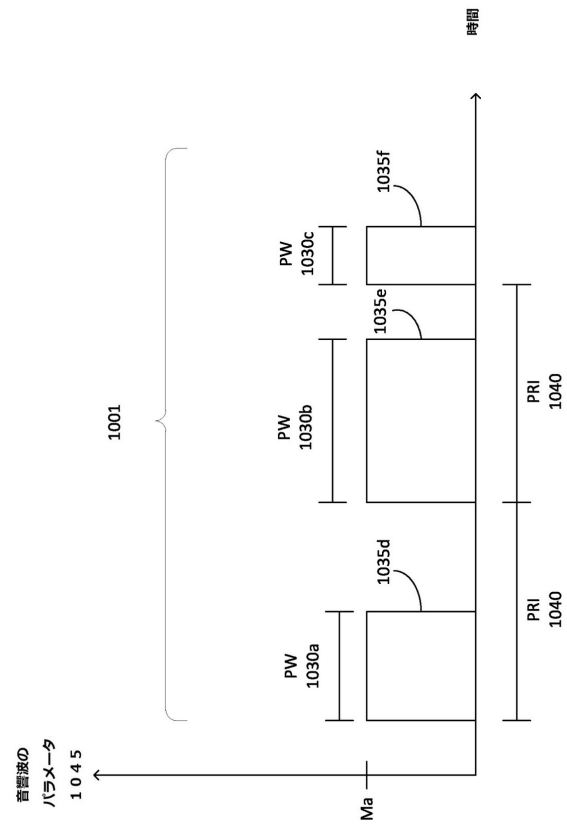
10

20

【図 10 F】



【図 10 G】

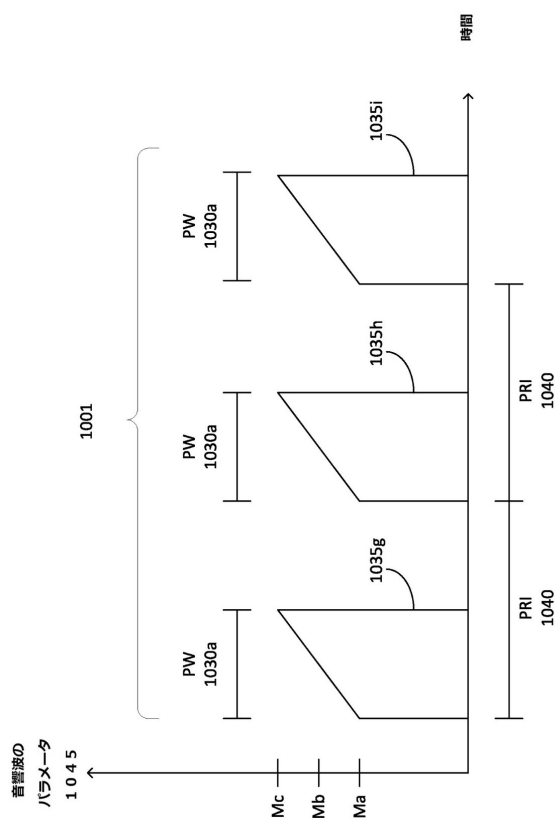


30

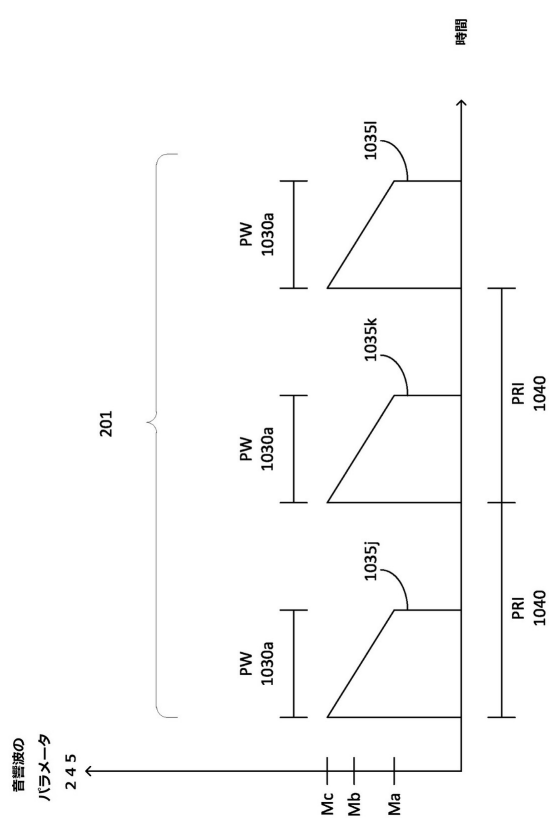
40

50

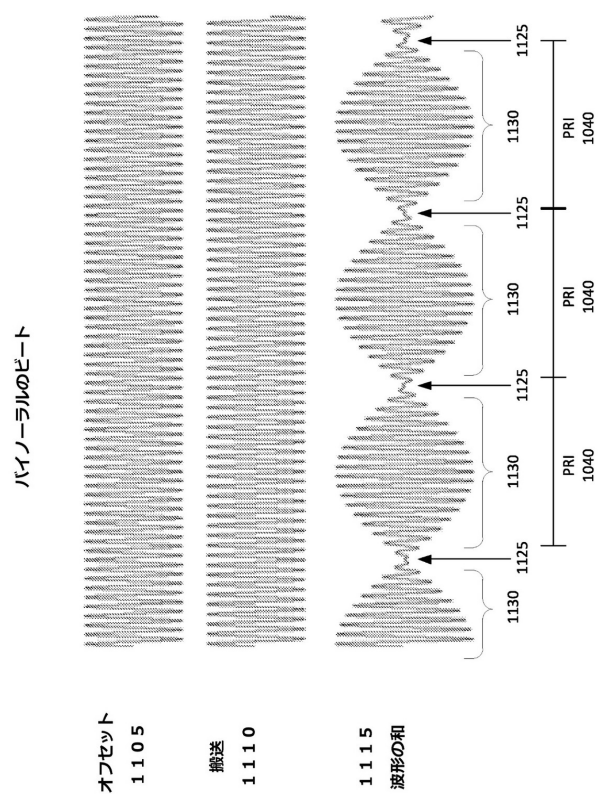
【図 10 H】



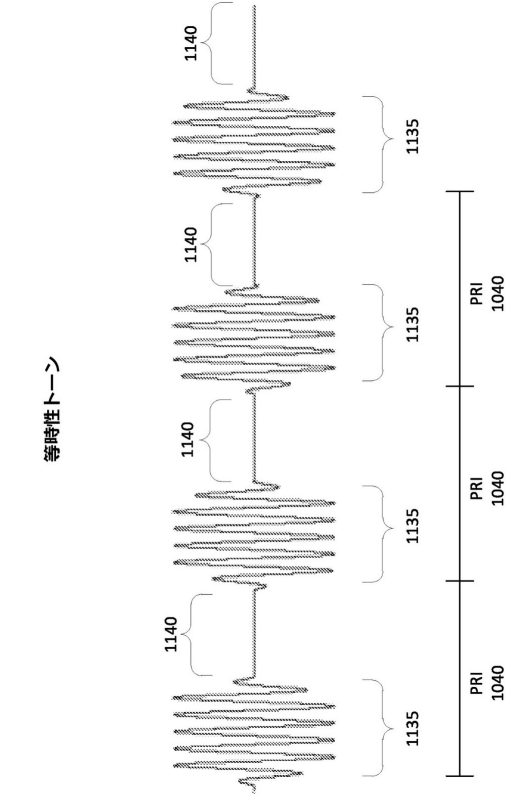
【図 10 I】



【図 1 1 A】

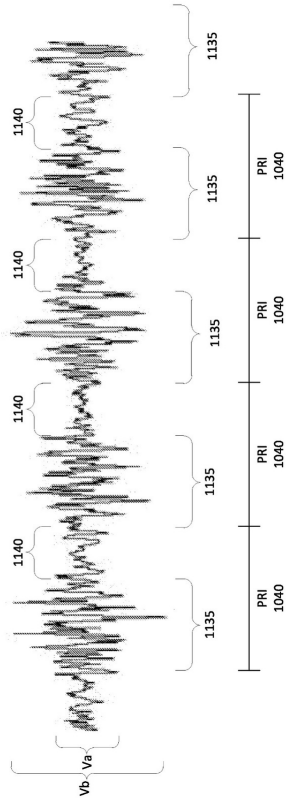


【図 1 1 B】

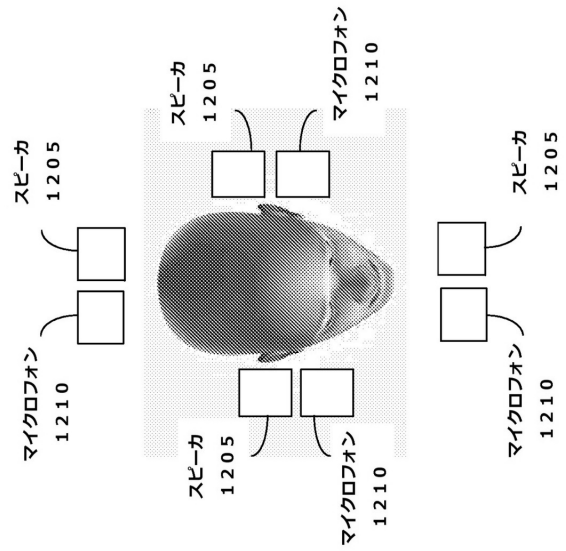


【図 1 1 C】

変調およびオーディオフィルタリング



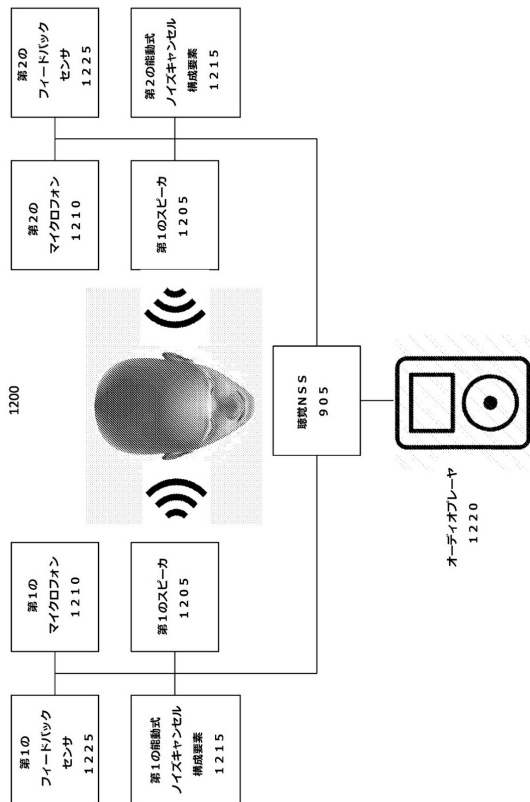
【図 1 2 A】



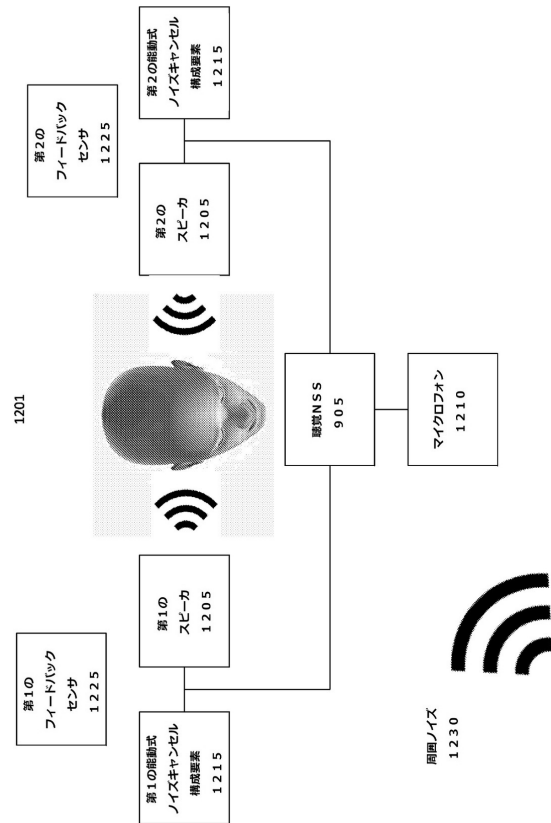
10

20

【図 1 2 B】



【図 1 2 C】

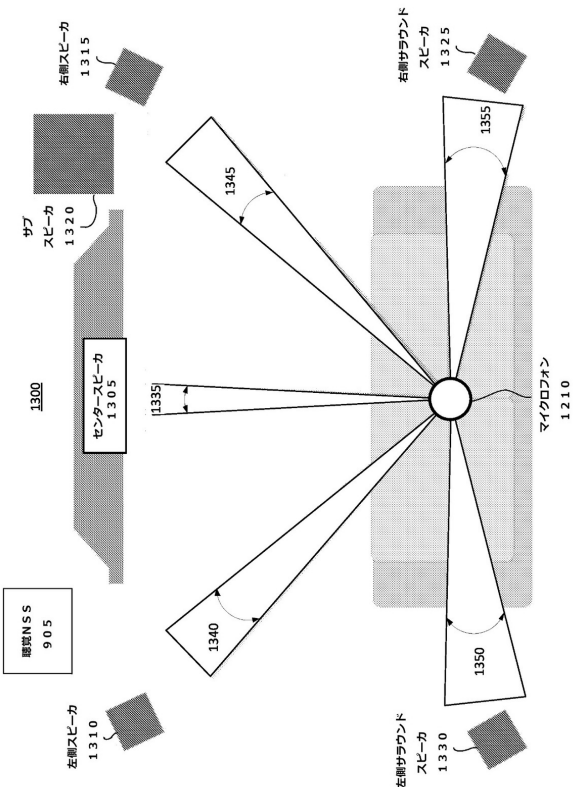


30

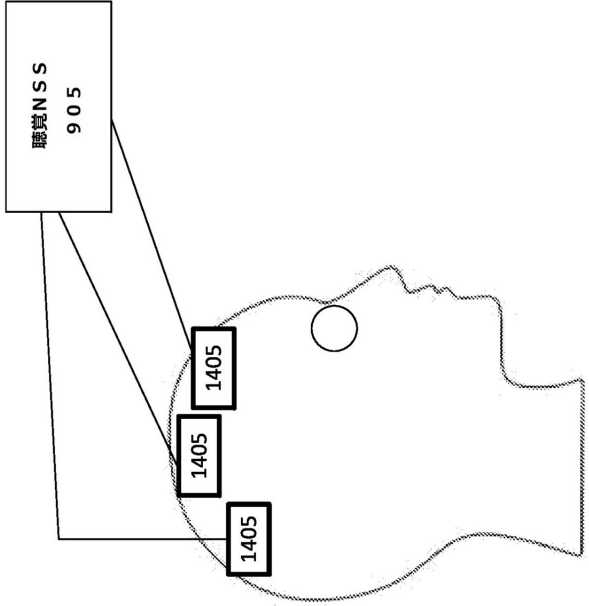
40

50

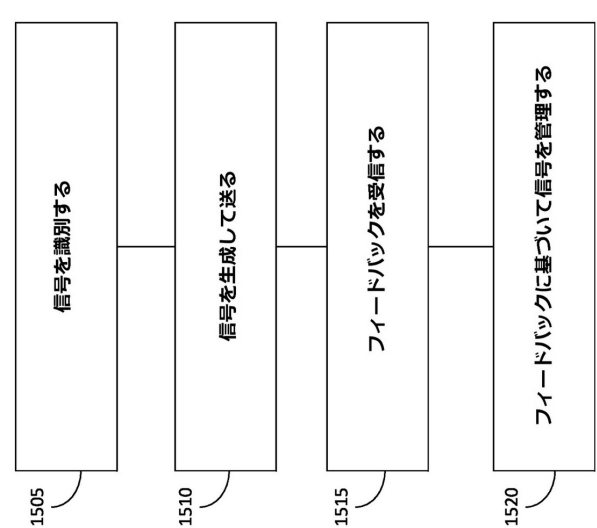
【図 1 3】



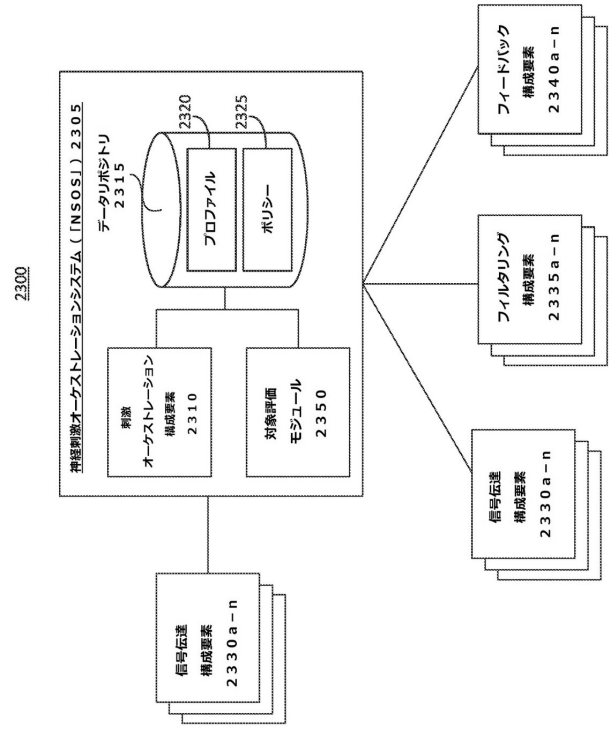
【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6 A】



10

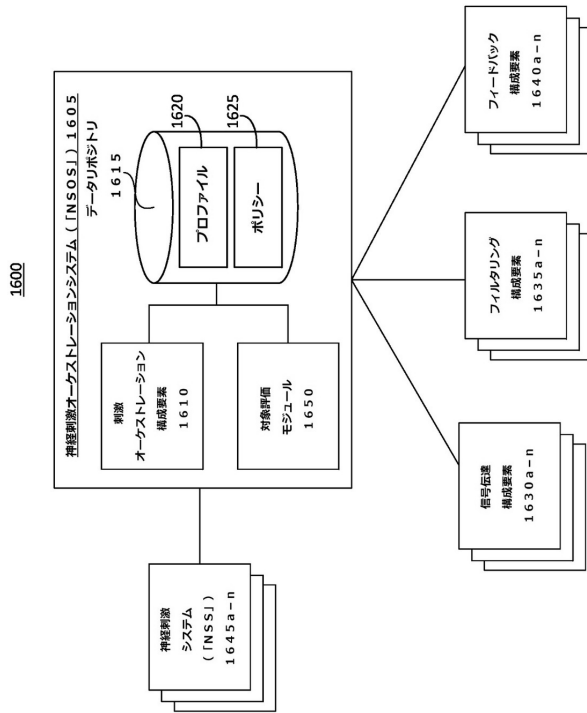
20

30

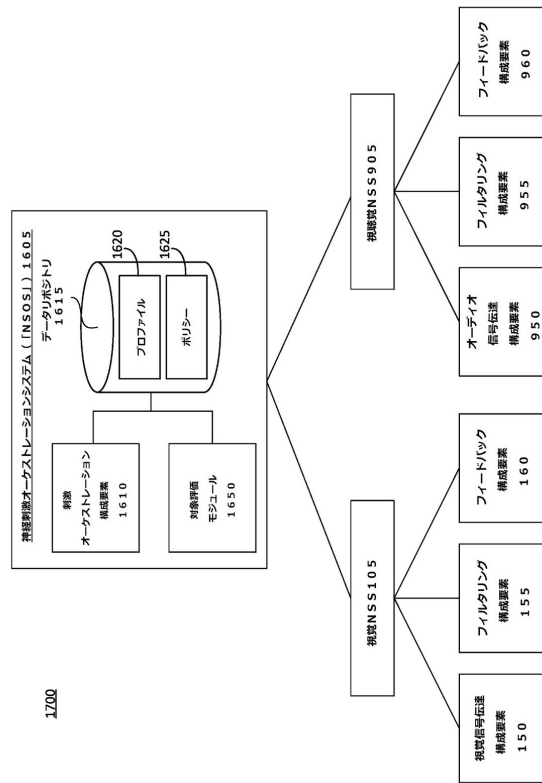
40

50

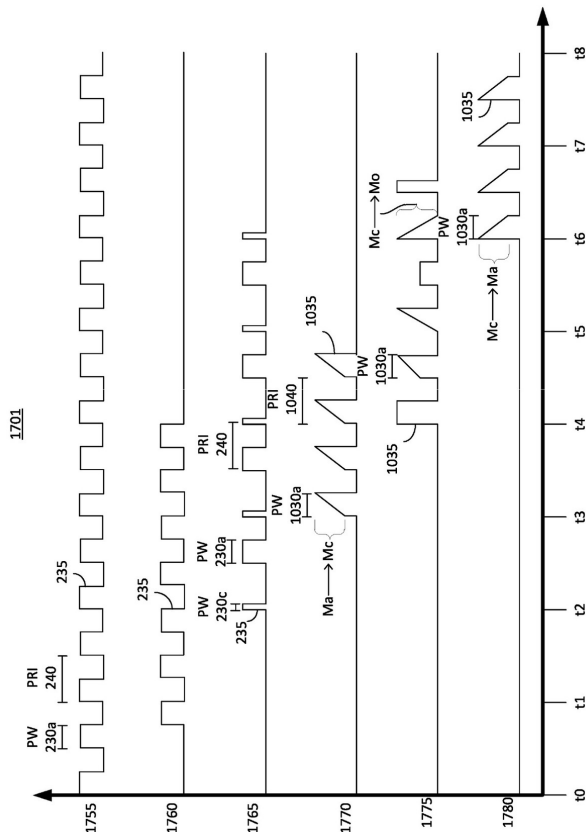
【図 16 B】



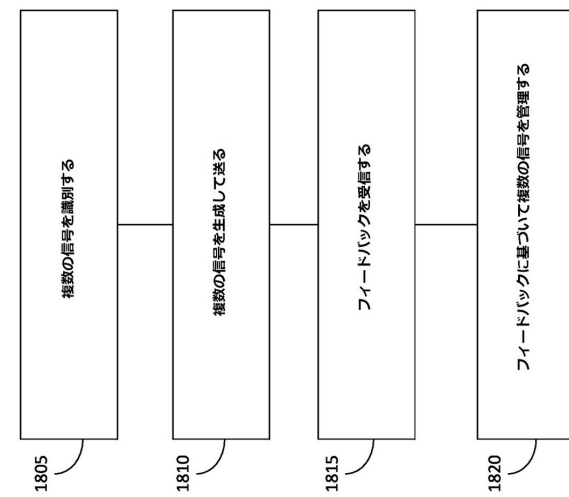
【図 17 A】



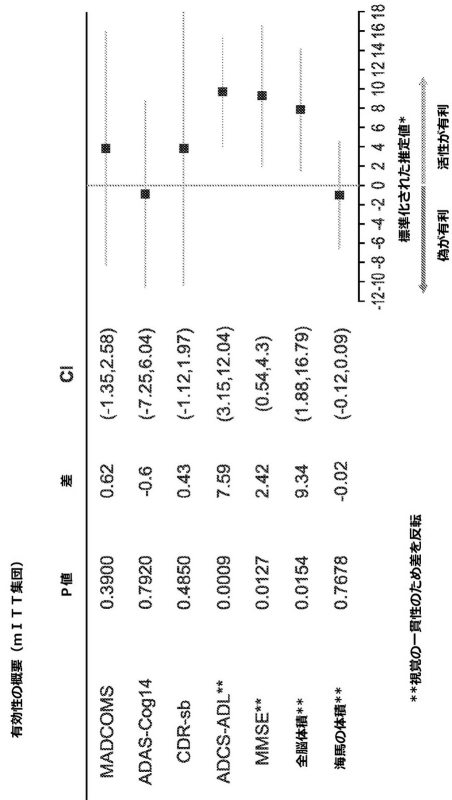
【図 17 B】



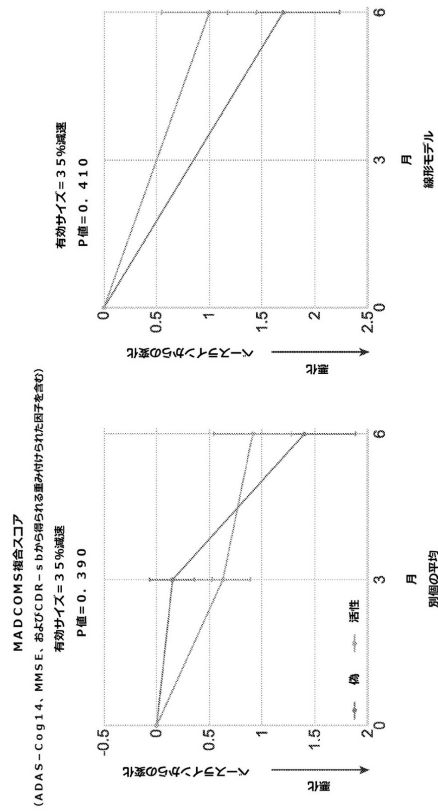
【図 18】



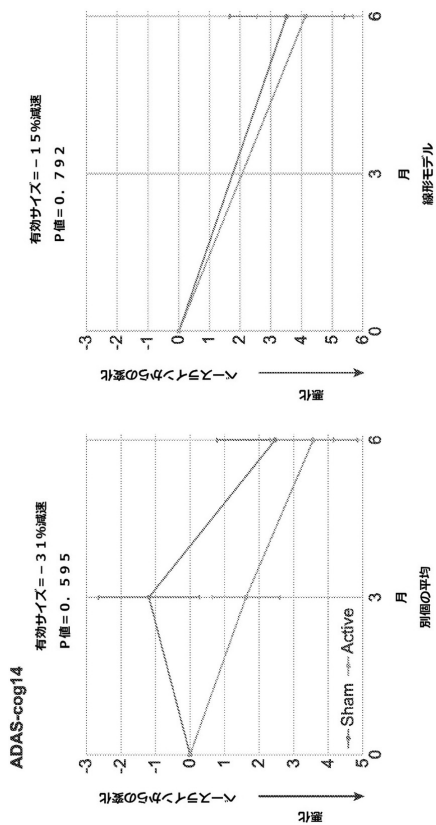
【図 19】



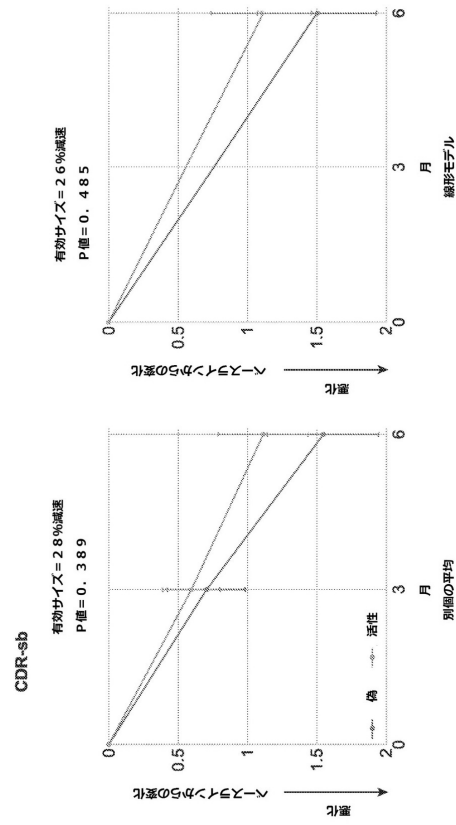
【図 20】



【図 21】



【図 22】



10

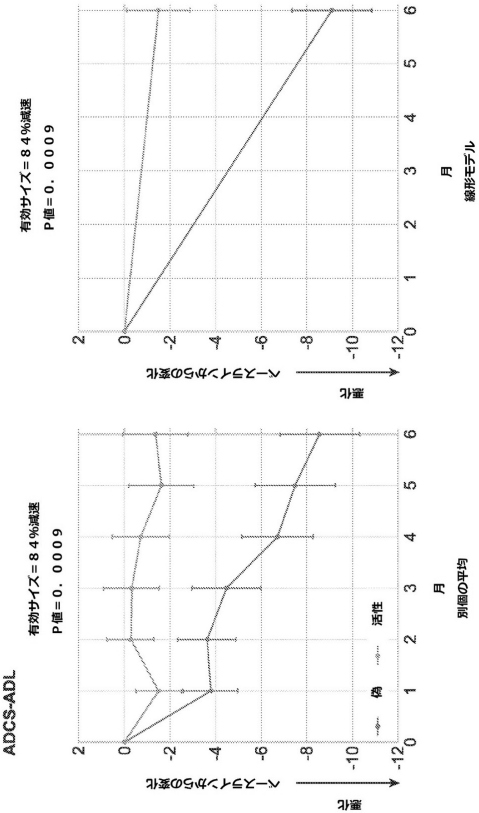
20

30

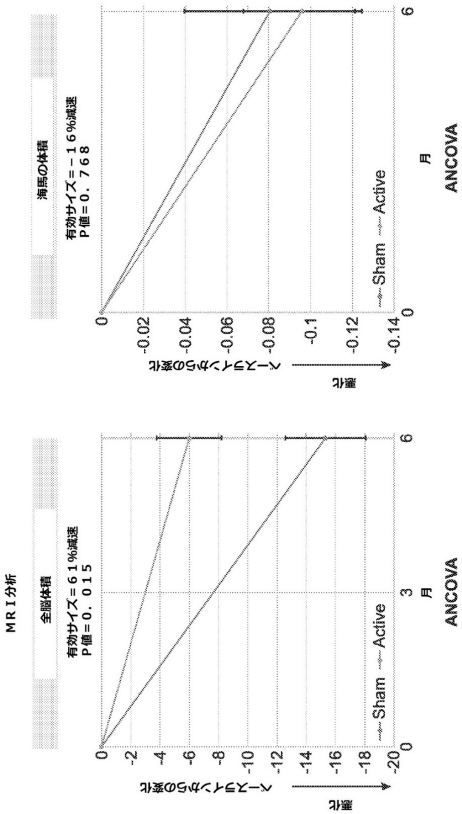
40

50

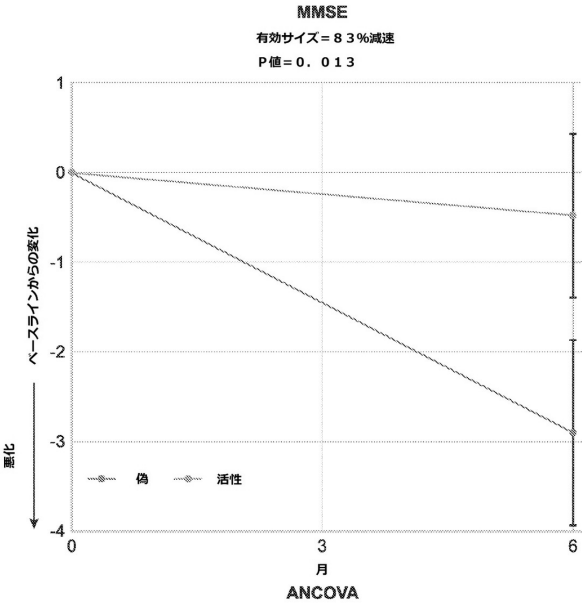
【図 2 3】



【図 2 5】



【図 2 4】

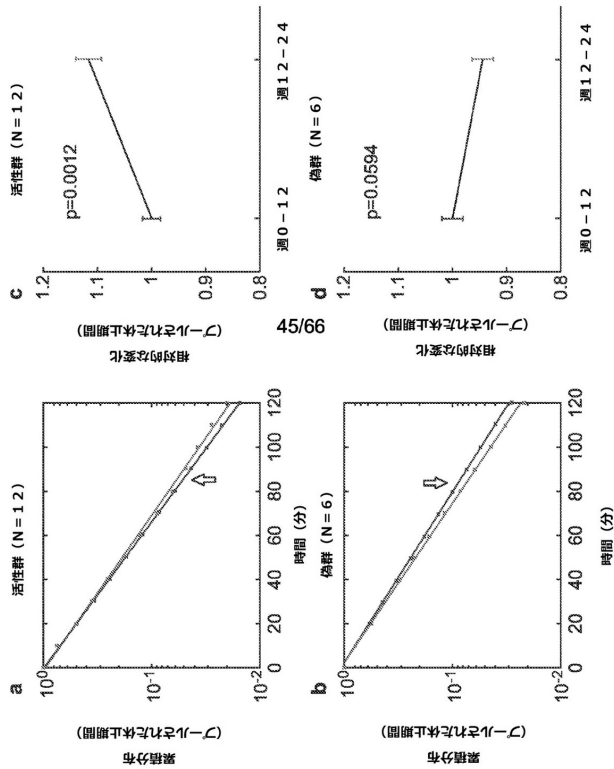


【図 2 6】

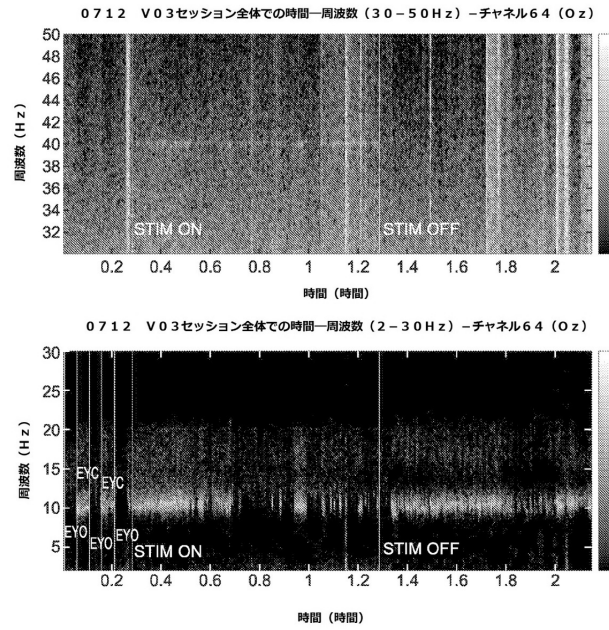
尺度	p 値	差	CI	%減速*
ADAS-cog14	0.792	0.6	-6.0, 7.2	-15%
MADCOMS	0.390	-0.6	-2.6, 1.3	35%
CDR-sb	0.485	-0.4	-2.0, 1.1	27%
ADCS-ADL	0.0009	7.6	3.1, 12.0	84%
MMSE	0.013	2.58	0.5, 4.3	83%
全脳体積	0.015	9.3	1.9, 16.8	61%
海馬の体積	0.768	0.0	-0.1, 0.1	-16%

*正の百分率は活性が有利、負は偽が有利

【図 27】



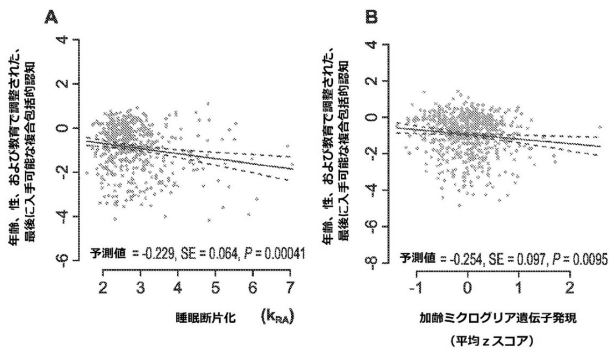
【図 28】



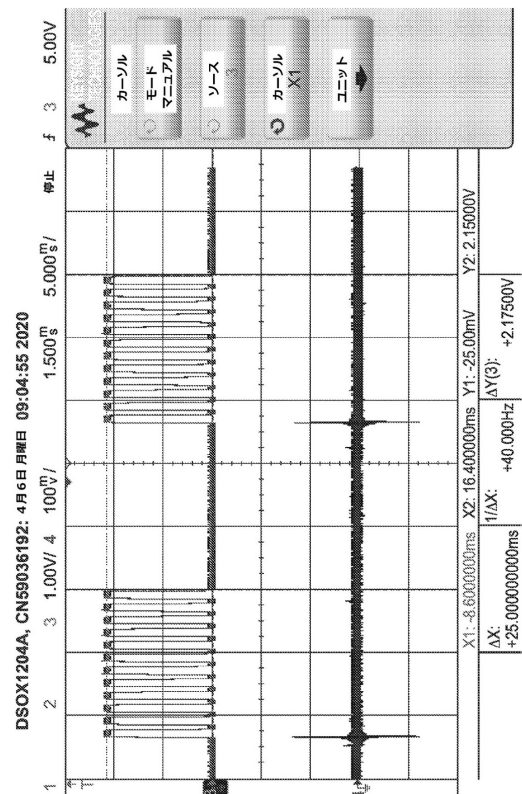
10

20

【図 29】



【図 30】

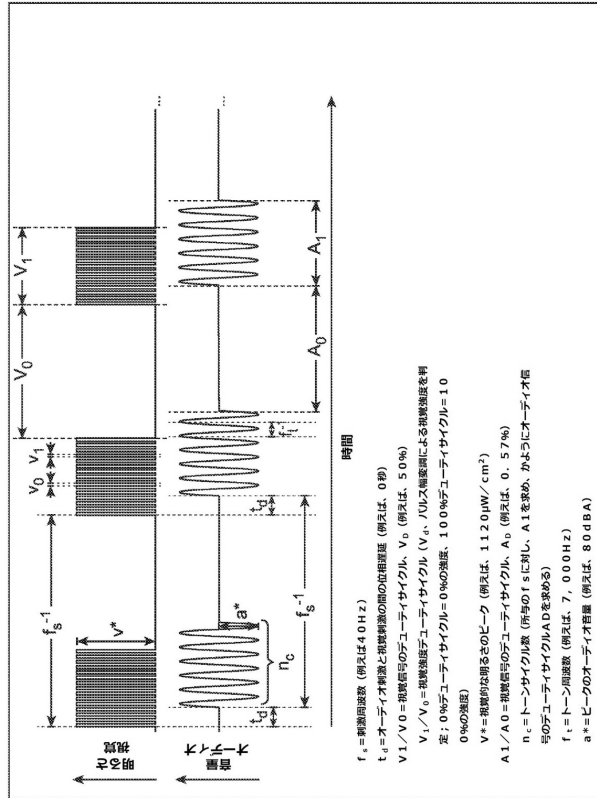


30

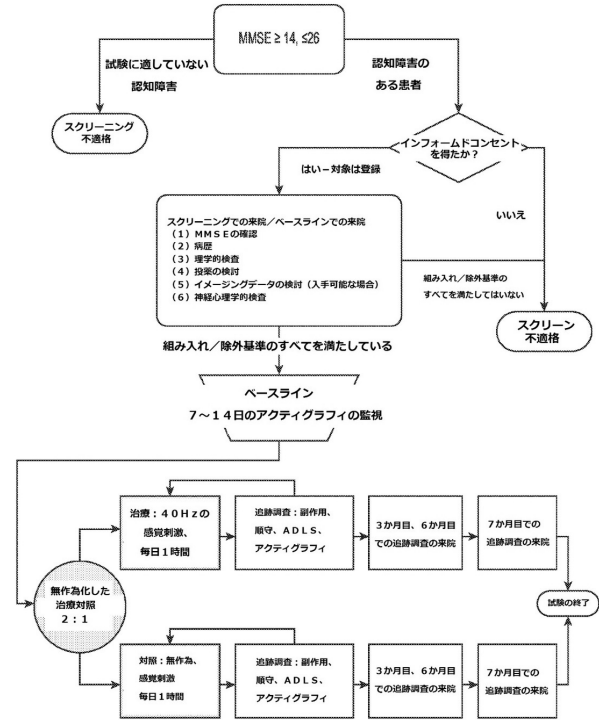
40

50

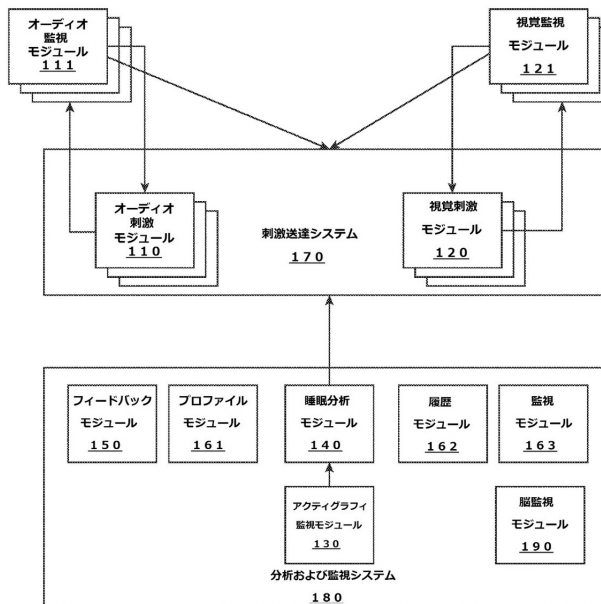
【図 3 1】



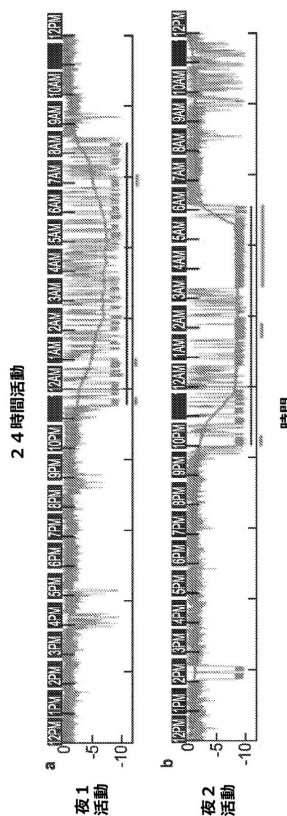
【図 3 2】



【図 3 3】



【図 3 4】



10

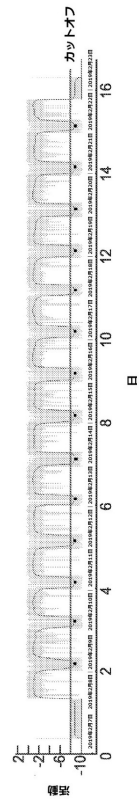
20

30

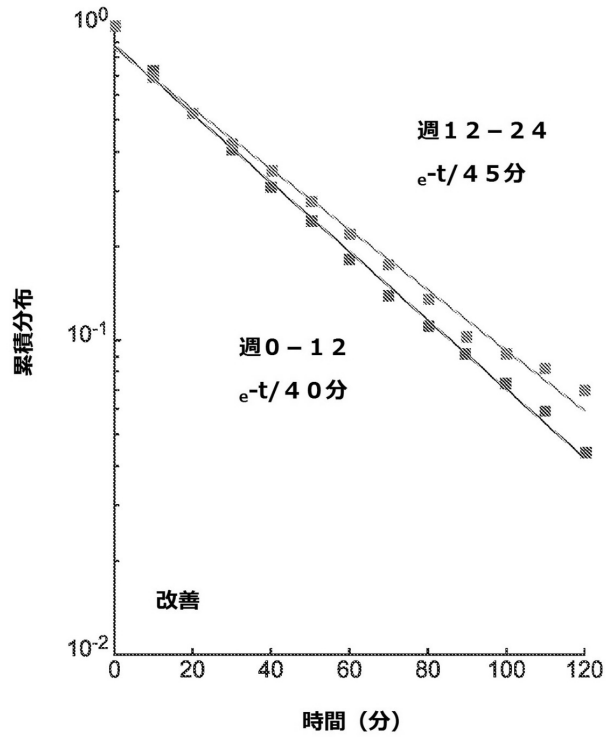
40

50

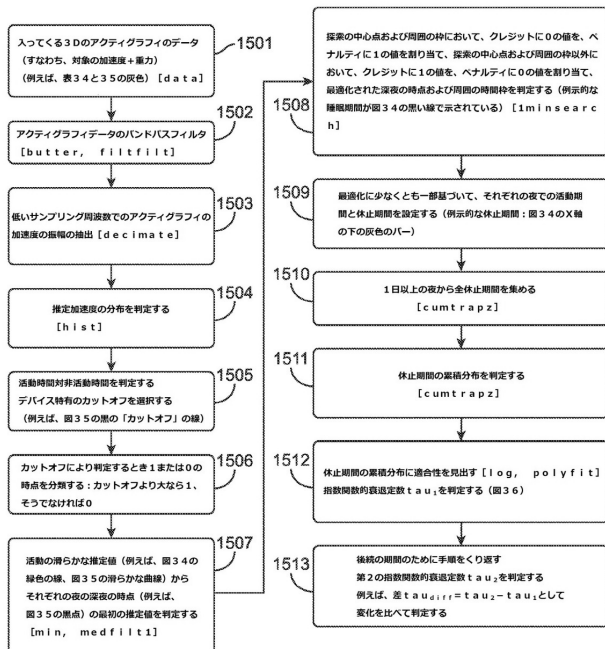
【図 3 5】



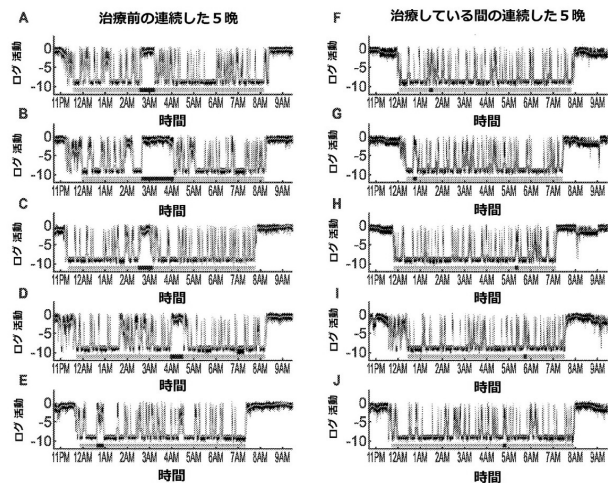
【図 3 6】



【図 3 7】



【図 3 8】



10

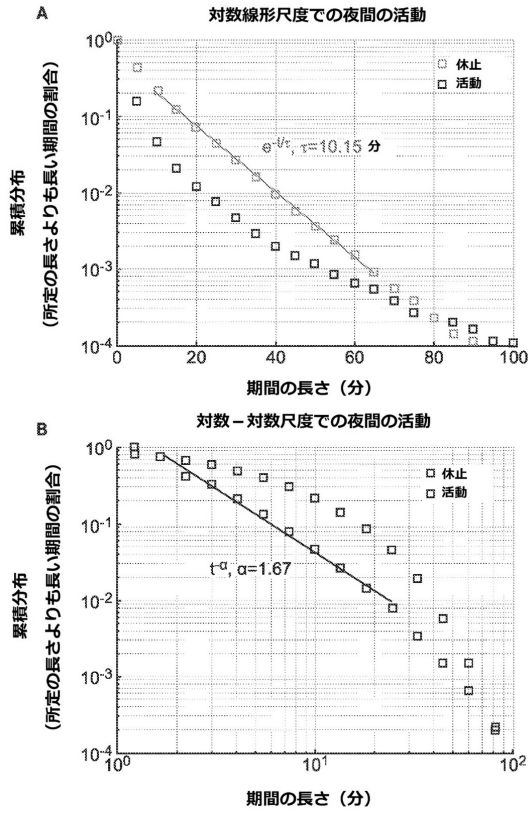
20

30

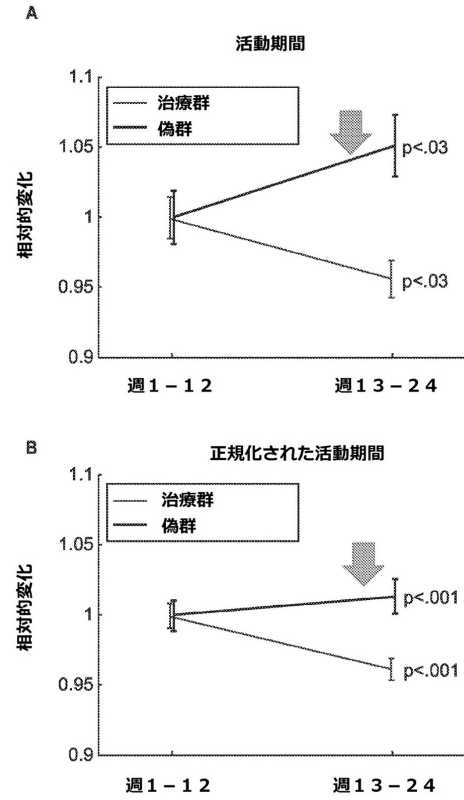
40

50

【図 39】



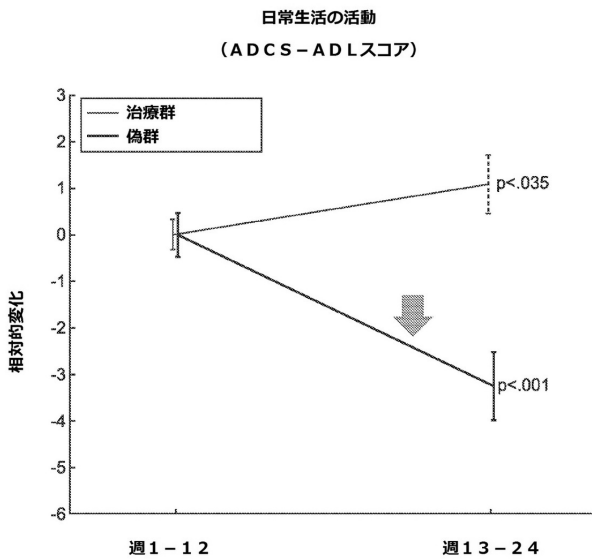
【図 40】



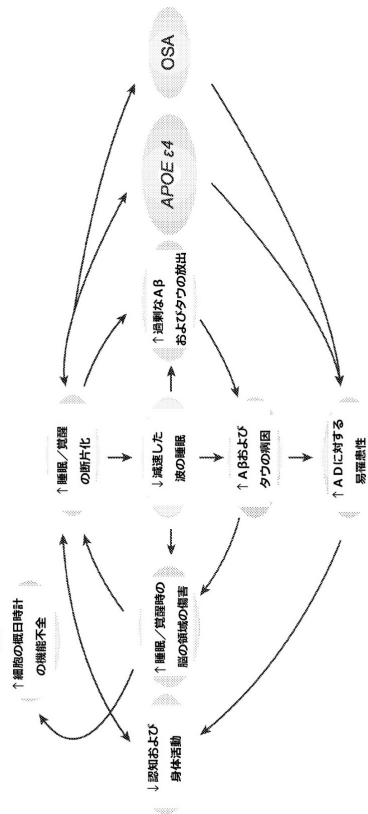
10

20

【図 41】



【図 42】

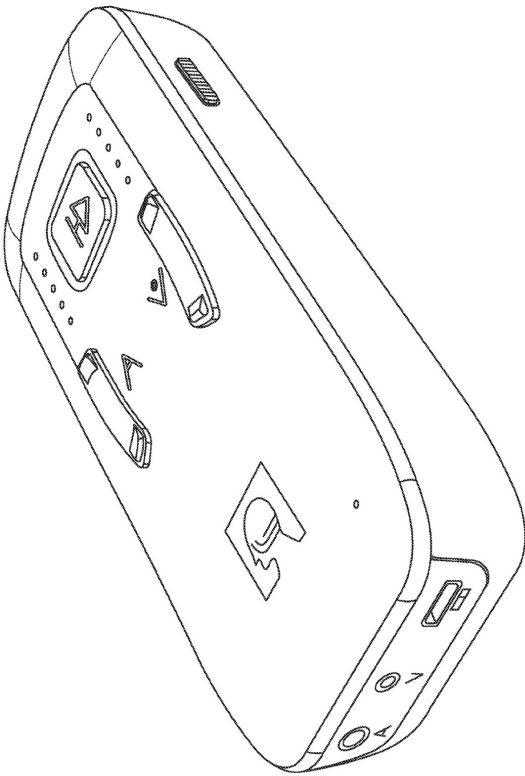


30

40

50

【図 43】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US21/71003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC - A61B 5/377; A61B 5/024; A61B 3/113; H05B 47/105; A61B 5/38; A61M 21/00; A61B 5/378 (2021.01) CPC - A61N 5/0622; A61B 5/378; A61B 5/38; A61B 5/4088; A61M 21/00; A61N 1/36082; A61N 1/36132; A61N 5/0618; A61B 3/113; A61B 5/024; A61B 5/163; A61B 5/4848; A61B 5/6803; H05B 47/105; A61M 2021/0027; A61M 2021/0044; A61M 2205/3375; A61N 2005/0626; A61N 2005/0627; A61N 2005/0629; A61N 2005/0648; A61N 2005/0662; A61N 2005/0663; A61B 5/377; A61B 5/4806; A61B 5/4809; A61B 5/4812; A61B 5/4815; A61B 5/4818		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y — A	CN 106725462 B (LANZHOU UNIV) 24 November 2017; See Translation	1, 6 — 2, 3, 7, 8 — 4, 5, 9-25
Y — A	US 2019/0314641 A1 (COGNITO THERAPEUTICS, INC.) 17 October 2019; paragraphs [0238], [0254], [0675], [0995]	2, 3, 7, 8 — 4, 5, 9-25
A	CN 105278387 A (XIAN GUANG) 27 January 2016; See Translation	4, 5, 9-25
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 October 2021 (06.10.2021)		Date of mailing of the international search report NOV 22 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. M A T L A B
2. B L U E T O O T H
3. Z I G B E E
4. F I R E W I R E
5. T H U N D E R B O L T
6. B l u - r a y
7. L i n u x
8. U N I X

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州 ケンブリッジ マサチューセッツ・アベニュー
1 2 1 8

(71)出願人 523031644

ウィリアムズ，マーティン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州 ケンブリッジ マサチューセッツ・アベニュー
1 2 1 8

(71)出願人 523031655

ハヨーシュ，ミハーイ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州 ケンブリッジ マサチューセッツ・アベニュー
1 2 1 8

(74)代理人 110003797

弁理士法人清原国際特許事務所

(72)発明者 マルチャノ，ザカリー，ジョン，ハンプレヒト

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州 ケンブリッジ マサチューセッツ・アベニュー
1 2 1 8

(72)発明者 シメンサー，アイリン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州 ケンブリッジ マサチューセッツ・アベニュー
1 2 1 8

(72)発明者 ウィリアムズ，マーティン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州 ケンブリッジ マサチューセッツ・アベニュー
1 2 1 8

(72)発明者 ハヨーシュ，ミハーイ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州 ケンブリッジ マサチューセッツ・アベニュー
1 2 1 8