



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0085007
(43) 공개일자 2015년07월22일

- (51) 국제특허분류(Int. C1.)
A61B 5/0484 (2006.01) *A61B 5/00* (2006.01)
A61B 5/048 (2006.01) *A61B 5/05* (2006.01)
A61B 5/055 (2006.01) *A61B 5/16* (2006.01)
G06K 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61B 5/0484 (2013.01)
A61B 5/0042 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7015605
- (22) 출원일자(국제) 2013년11월13일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년06월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/IL2013/050939
- (87) 국제공개번호 WO 2014/076698
국제공개일자 2014년05월22일
- (30) 우선권주장
61/725,614 2012년11월13일 미국(US)
61/760,101 2013년02월03일 미국(US)
- (71) 출원인
엘마인다 리미티드
이스라엘 4658616 헤르츨리야 하민하라 스트리트
16
- (72) 발명자
케바 아미르 비.
이스라엘 6962131 텔아비브 막스 브로드 스트리트
4/9
- 스턴 야키**
이스라엘 3658600 도아-나 하아마킴 모샤브 스테
야코브 피.오. 박스 489
- 레하스 아밋**
이스라엘 3053724 빈야미나 하사파르 스트리트 4
- (74) 대리인
유미특허법인

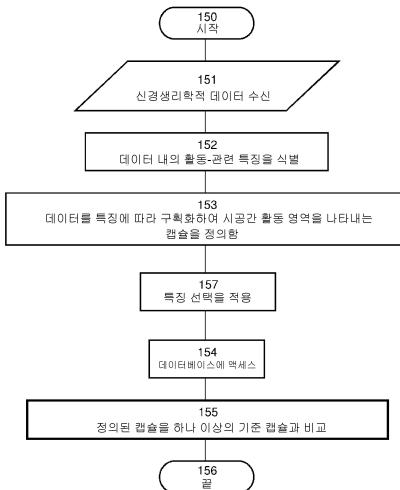
전체 청구항 수 : 총 62 항

(54) 발명의 명칭 시공간 분할을 이용한 신경 생리학적 데이터 분석

(57) 요약

피험자로부터 기록된 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법이 개시된다. 이 방법은 데이터 내에서 활동-관련 특징을 식별하는 단계, 및 뇌 내의 시공간 활동 영역을 각각 표현하는 복수의 캡슐을 규정하도록, 상기 활동-관련 특징에 따라 상기 데이터를 분할하는 단계를 포함한다. 이 방법은 적어도 일부의 규정된 캡슐을 하나 이상의 기준 캡슐과 비교하는 단계, 및 상기 비교하는 단계에 기초하여 피험자의 뇌 기능을 추정하는 단계를 더 포함한다.

대 표 도 - 도15



(52) CPC특허분류

A61B 5/048 (2013.01)
A61B 5/0515 (2013.01)
A61B 5/0522 (2013.01)
A61B 5/055 (2013.01)
A61B 5/165 (2013.01)
G06K 9/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

피험자의 뇌로부터 기록된 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법으로서, 데이터 프로세서에 의해 실행되며, 상기 데이터 내에서 활동-관련 특징(activity-related feature)을 식별하는 단계; 뇌 내의 시공간 활동 영역을 각각 표현하는 복수의 캡슐을 규정하도록, 상기 활동-관련 특징에 따라 상기 데이터를 분할하는 단계; 적어도 일부의 규정된 캡슐을 하나 이상의 기준 캡슐과 비교하는 단계; 및 상기 비교하는 단계에 기초하여 피험자의 뇌 기능을 추정하는 단계를 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 비교하는 단계는, 적어도 일부의 규정된 캡슐의 각각에 대하여, 각 데이터베이스 캡슐을 나타내는 (describe) 다차원 통계적 분포를 사용하여 상기 캡슐에 대응하는 시공간 벡터의 통계적 스코어를 계산하는 단계를 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 데이터베이스의 각 엔트리가 가중치와도 연관되고, 상기 가중치를 사용하여 상기 통계적 스코어를 가중화하는 단계를 더 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 캡슐과 각 데이터베이스 캡슐 사이의 상관관계(correlation)를 계산하는 단계를 더 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비교하는 단계는 임의의 내부-캡슐 관계(inter-capsule relation)에 상관없이 실행되는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 내부-캡슐 관계는 두 규정된 캡슐 사이의 공간 근접도, 두 규정된 캡슐 사이의 시간 근접도, 두 규정된 캡슐 사이의 스펙트럼 근접도 및 두 규정된 캡슐 사이의 에너지 근접도(energetic proximity) 중 적어도 하나를 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 캡슐들 중에서 내부-캡슐 관계를 결정하는 단계, 및 상기 내부-캡슐 관계에 반응하여 캡슐 네트워크 패턴을 구성하는 단계를 더 포함하며,

상기 데이터베이스는 데이터베이스 캡슐 네트워크 패턴을 포함하고, 상기 비교하는 단계는 구성된 패턴과 데이터베이스 패턴을 비교하는 단계를 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 8

제4항에 있어서,

상기 캡슐들 중에서 내부-캡슐 관계를 결정하는 단계, 및 상기 내부-캡슐 관계에 반응하여 캡슐 네트워크 패턴을 구성하는 단계를 더 포함하며,

상기 데이터베이스는 데이터베이스 캡슐 네트워크 패턴을 포함하고, 상기 비교하는 단계는 구성된 패턴과 데이터베이스 패턴을 비교하는 단계를 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 기준 캡슐이 복수의 엔트리를 갖는 데이터베이스 내에 저장되는 주석부기된(annotated) 데이터베이스 캡슐을 포함하며,

상기 방법은 상기 데이터베이스에 액세스하는 단계를 더 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 기준 캡슐은 상이한 시간에 동일한 피험자로부터 획득된 신경 생리학적 데이터를 사용하여 규정되는 베이스라인(baseline) 캡슐을 포함하며,

상기 방법은 상기 베이스라인 캡슐에 대한 상기 캡슐의 변이(variation)를, 정상으로 주석부기된 제1 캡슐 및 정상으로 또한 주석부기된 제2 캡슐의 이전에 저장된 변이와 비교하는 단계를 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 기준 캡슐은 상이한 시간에 동일한 피험자로부터 획득된 신경 생리학적 데이터를 사용하여 규정되는 베이스라인 캡슐을 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 베이스라인 캡슐에 대한 캡슐의 변이를, 정상으로 주석부기된 제1 캡슐 및 정상으로 또한 주석부기된 제2 캡슐의 이전에 저장된 변이와 비교하는 단계를 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 기준 캡슐은 상이한 피험자로부터 획득된 신경 생리학적 데이터를 사용하여 규정된 캡슐을 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 14

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 기준 캡슐은 상이한 피험자로부터 획득된 신경 생리학적 데이터를 사용하여 규정된 캡슐을 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 15

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 활동-관련 특징들 중 하나의 특징을 각각 표현하는 복수의 노드를 갖는 뇌 네트워크 활동(brain network activity, BNA) 패턴을 구성하는 단계;

상기 BNA 패턴 내의 각 쌍의 노드에 연결 가중치(connectivity weight)를 할당하는 단계;

상기 구성된 BNA를 하나 이상의 기준 BNA 패턴과 비교하는 단계를 포함하고,

상기 피험자의 뇌 기능을 추정하는 단계는 상기 기준 BNA와 비교하는 단계에 기초하는 것인, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 하나 이상의 기준 BNA 패턴은 복수의 엔트리를 갖는 BNA 데이터베이스 내에 저장된 주석부기된 BNA 패턴을 포함하며,

상기 방법은 상기 데이터베이스에 액세스하는 단계를 더 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서,

하나 이상의 기준 BNA 패턴은 상이한 시간에 동일한 피험자로부터 획득된 신경 생리학적 데이터로부터 추출되는 베이스라인 BNA 패턴을 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 기준 BNA 패턴은 상이한 피험자나 피험자의 그룹으로부터 획득된 신경 생리학적 데이터로부터 추출되는 BNA 패턴을 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 비교하는 단계 이전에, 캡슐의 하나 이상의 서브-세트를 제공하도록 특징 선택 절차(feature selection procedure)를 복수의 캡슐에 적용하는 단계를 포함하며,

상기 비교하는 단계는 캡슐의 하나 이상의 서브-세트의 각각에 대하여 개별적으로 실행되는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 뇌 기능은 일시적 비정상 뇌 기능인 것인, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 뇌 기능은 만성적 비정상 뇌 기능인 것인, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 뇌 기능은 자극 또는 자극의 결핍에 대한 반응인 것인, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

뇌진탕(brain concussion)의 확률을 평가하는(assess) 단계를 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 24

제1항에 있어서,

추정된 뇌 기능에 반응하여 뇌에 국소 자극을 인가하는 단계를 포함하며,

상기 국소 자극이 하나 이상의 캡슐의 공간적 위치에 대응하는 하나 이상의 캡슐의 공간적 위치에 있는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

추정된 뇌 기능에 반응하여 뇌에 국소 자극을 인가하는 단계를 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서,

상기 국소 자극이 하나 이상의 캡슐의 공간적 위치에 대응하는 하나 이상의 위치에 있는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서,

상기 뇌 기능을 추정하는 단계는 반복하여 실행되며,

상기 방법은 상기 뇌 기능의 변이에 반응하여 상기 국소 자극을 변화시키는 단계를 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 국소 자극은 경두개 자극을 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 29

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 국소 자극은 경두개 직류 자극(transcranial direct current stimulation, tDCS)을 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 30

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 국소 자극은 고화질 경두개 직류 자극(high-definition transcranial direct current stimulation, HD-tDCS)을 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 31

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 국소 자극은 피질 상의 전기피질 자극(electrocortical stimulation)을 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 32

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 국소 자극은 뇌심부 자극(deep brain stimulation)을 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 33

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 국소 자극은 경두개 자극 및 뇌심부 자극 둘 다 포함하며, 상기 경두개 자극은 상기 뇌심부 자극을 위한 활성 임계치를 제어하도록 실행되는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 34

제24항에 있어서,

상기 국소 자극은 경두개 자극 및 뇌심부 자극 둘 다 포함하고, 상기 경두개 자극은 상기 뇌심부 자극을 위한 활성 임계치를 제어하도록 실행되는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 방법.

청구항 35

피험자의 그룹으로부터 기록된 신경 생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하는 방법으로서,

데이터 프로세서에 의해 실행되며,

상기 데이터 내에서 활동-관련 특징을 식별하는 단계;

뇌 내에서 시공간 활동 영역을 각각 표현하는 복수의 캡슐을 규정하도록, 상기 활동-관련 특징에 따라 상기 데이터를 분할하는 단계;

복수의 캡슐 클러스터를 제공하도록, 상기 캡슐에 따라 상기 데이터를 클러스터링하는 단계; 및

컴퓨터 판독가능 매체 내에 상기 클러스터 및/또는 그것의 표현(representation)을 저장하여 데이터베이스를 형성하는 단계

를 포함하는,

신경 생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서,

상기 클러스터의 표현은 상기 클러스터의 캡슐형 표현을 포함하는, 신경 생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하는 방법.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서,

상기 캡슐들 중에서 내부-캡슐 관계를 결정하는 단계, 및 상기 내부-캡슐 관계에 반응하여 캡슐 네트워크 패턴을 구성하는 단계를 더 포함하며,

상기 클러스터의 표현은 상기 캡슐 네트워크 패턴을 포함하는, 신경 생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하는 방법.

청구항 38

제35항 또는 제36항에 있어서,

상기 분할하는 단계는

공간적 그리드(spatial grid)를 형성하는 단계,

각각의 식별된 활동-관련 특징을 그리드 요소(grid element) 및 시간 포인트와 연관시키는 단계, 및
연관된 그리드 요소에 인접한 그리드 요소 및 연관된 시간 포인트에 인접한 시간 포인트를 캡슐화하는 시공간
활동 영역으로서 식별된 활동-관련 특징에 대응하는 캡슐을 규정하는 단계를 포함하는, 신경 생리학적 데이터로
부터 데이터베이스를 구성하는 방법.

청구항 39

제37항에 있어서,

상기 분할하는 단계는

공간적 그리드를 형성하는 단계,

각각의 식별된 활동-관련 특징을 그리드 요소 및 시간 포인트와 연관시키는 단계, 및

연관된 그리드 요소에 인접한 그리드 요소 및 연관된 시간 포인트에 인접한 시간 포인트를 캡슐화하는 시공간
활동 영역으로서 식별된 활동-관련 특징에 대응하는 캡슐을 규정하는 단계를 포함하는, 신경 생리학적 데이터로
부터 데이터베이스를 구성하는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서,

상기 연관된 그리드 요소에 인접한 그리드 요소는 상기 활동-관련 특징의 진폭 레벨이 미리결정된 임계 범위 내
에 있는 모든 그리드 요소를 포함하는, 신경 생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하는 방법.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서,

상기 연관된 시간 포인트에 인접한 시간 포인트는 상기 활동-관련 특징의 진폭 레벨이 미리결정된 임계 범위 내
에 있는 모든 시간 포인트를 포함하는, 신경 생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하는 방법.

청구항 42

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 공간적 그리드는 2차원 공간적 그리드인 것인, 신경 생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하는
방법.

청구항 43

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 공간적 그리드는 피험자의 두피를 나타내는 2차원 공간적 그리드인 것인, 신경 생리학적 데이터로부터 테
이터베이스를 구성하는 방법.

청구항 44

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 공간적 그리드는 피험자의 두개내(intracranial) 표면을 나타내는 2차원 공간적 그리드인 것인, 신경 생리
학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하는 방법.

청구항 45

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 공간적 그리드는 3차원 공간적 그리드인 것인, 신경 생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하는 방법.

청구항 46

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 공간적 그리드는 피험자의 두개내 부피를 나타내는 3차원 공간적 그리드인 것인, 신경 생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하는 방법.

청구항 47

제39항에 있어서,

상기 분할하는 단계는 복수의 주파수 대역을 제공하도록 주파수 분해(decomposition)를 상기 데이터에 적용하는 단계를 포함하며,

상기 식별된 활동-관련 특징의 연관 및 상기 캡슐의 규정은 각 주파수 대역에 대하여 개별적으로 실행되는, 신경 생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하는 방법.

청구항 48

제40항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 분할하는 단계는 복수의 주파수 대역을 제공하도록 주파수 분해를 상기 데이터에 적용하는 단계를 포함하며,

상기 식별된 활동-관련 특징의 연관 및 상기 캡슐의 규정은 각 주파수 대역에 대하여 개별적으로 실행되는, 신경 생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하는 방법.

청구항 49

제39항에 있어서,

상기 분할하는 단계는 각각의 식별된 활동-관련 특징을 주파수 값과 연관시키는 단계를 포함하며,

상기 식별된 활동-관련 특징에 대응하는 캡슐은 상기 연관된 그리드 요소에 인접한 그리드 요소, 상기 연관된 시간 포인트에 인접한 시간 포인트 및 상기 연관된 주파수 값에 인접한 주파수 값을 캡슐화하는 스펙트럼-시공간 활동 영역으로서 규정되는, 신경 생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하는 방법.

청구항 50

제40항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 분할하는 단계는 각각의 식별된 활동-관련 특징을 주파수 값과 연관시키는 단계를 포함하며,

상기 식별된 활동-관련 특징에 대응하는 캡슐은 상기 연관된 그리드 요소에 인접한 그리드 요소, 상기 연관된 시간 포인트에 인접한 시간 포인트 및 상기 연관된 주파수 값에 인접한 주파수 값을 캡슐화하는 스펙트럼-시공간 활동 영역으로서 규정되는, 신경 생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하는 방법.

청구항 51

신경 생리학적 데이터를 처리하는 시스템으로서,

신경 생리학적 데이터를 수신하고, 제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 방법을 실행하도록 구성된 데이터프로세스를 포함하는,

신경 생리학적 데이터를 처리하는 시스템.

청구항 52

컴퓨터 소프트웨어 제품으로서,
컴퓨터 명령어들이 저장되는 컴퓨터-관독가능 매체를 포함하며,
상기 명령어들은, 데이터 프로세서에 의해 관독시, 데이터 프로세서로 하여금,
신경 생리학적 데이터를 수신하고,
제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 방법을 실행하도록 하는,
컴퓨터 소프트웨어 제품.

청구항 53

피험자의 뇌로부터 기록된 신경 생리학적 데이터를 분석하는 시스템으로서,
상기 데이터 내에서 활동-관련 특징을 식별하고;
뇌 내의 시공간 활동 영역을 각각 표현하는 복수의 캡슐을 규정하도록, 상기 활동-관련 특징에 따라 상기 데이터를 분할하고;
적어도 일부의 규정된 캡슐을 하나 이상의 기준 캡슐과 비교하고;
상기 비교에 기초하여 피험자의 뇌 기능을 추정하도록 구성된
데이터 프로세서
를 포함하는,
신경 생리학적 데이터를 분석하는 시스템.

청구항 54

제53항에 있어서,
뇌 자극 시스템에 접속가능하고 추정된 뇌 기능에 응답하여 뇌에 국소 자극을 인가하기 위해 상기 뇌 자극 시스템을 제어하도록 구성된 제어기를 더 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 시스템.

청구항 55

제54항에 있어서,
상기 제어기는 하나 이상의 캡슐의 공간적 위치에 대응하는 하나 이상의 위치에 상기 국소 자극을 인가하기 위해 뇌 자극 시스템을 제어하도록 구성되는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 시스템.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서,
상기 뇌 기능의 추정은 반복하여 실행되고,
상기 제어기는 상기 뇌 기능의 변이에 응답하여 상기 국소 자극을 변화시키도록 구성되는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 시스템.

청구항 57

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 뇌 자극 시스템은 경두개 자극 시스템을 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 시스템.

청구항 58

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 뇌 자극 시스템은 경두개 직류 자극(tDCS) 시스템을 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 시스템.

청구항 59

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 국소 자극은 고화질 경두개 직류 자극(HD-tDCS)을 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 시스템.

청구항 60

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 뇌 자극 시스템은 피질 상에 전기피질 자극을 인가하도록 구성된 전기피질 자극 시스템을 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 시스템.

청구항 61

제54항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 뇌 자극 시스템은 뇌심부 자극 시스템을 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 시스템.

청구항 62

제54항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 뇌 자극 시스템은 경두개 자극과 뇌심부 자극 둘 다 인가하도록 구성되며, 상기 제어기는 상기 뇌심부 자극을 위한 활성 임계치를 제어하도록 상기 경두개 자극을 인가하기 위하여 뇌 자극 시스템을 제어하도록 구성되는, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 시스템.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본원은 2012년 11월 13일에 출원된 미국 가출원 번호 제61/725,614호 및 2013년 2월 3일에 출원된 미국 가출원 번호 제61/760,101호의 우선권에 대한 이익을 주장하며, 그 개시 내용은 본 명세서에 참조로 원용된다.

배경 기술

[0002] 본원은 일부 구현예에서, 신경 생리학, 특히 이에 한정되는 것은 아니나, 시공간 분할을 이용하여 데이터를 분석하기 위한 방법 및 시스템에 관한 것이다.

[0003] 뇌가 부적절한 자극은 무시하는 한편 행동적으로 중요한 자극의 신경 표현을 선택적으로 향상시키도록 하는 메커니즘에 대하여 거의 알려져 있지 않다. 뇌는 활동 전위라 하는 신호를 생성하는 신경 세포의 복합 구조체이다. 이 활동 전위는 하나의 세포로부터 또 다른 세포로 시냅스라 불리는 캡을 건너 이동한다. 이 전위는 피질(cortex)에서 더해지고, 뇌의 외피를 통해 두피로 연장되며, 적절한 전극을 사용하여 측정될 수 있다. 규칙적으로 측정된 활동은 피질 세포의 대집단의 복합적 상호작용에 의해 동기화되는 시냅스 후부(postsynaptic) 피질 뉴런 전위를 나타낸다.

[0004] 행동 기능은 뇌에서 다양한 기능 영역 간의 흐름에 기초하며, 특정 시공간 흐름 패턴을 포함한다. 특정 시공간 패턴 기초의 특정 행동 기능은 기능적인 뇌 영역으로 이루어지며, 이 영역들은 적어도 몇십 밀리초 이상에 대하여 종종 활동적이다. 이 영역 중 활동의 흐름은 때때로 동기화에 기반한다.

[0005] 그것의 근본적인 국소적 뇌 활동에 관련 행동 기능의 목적을 위해 이산 참여 영역(discrete participating region) 식별하는 방법이 알려져 있다. 다른 기술이 하나의 영역으로부터 또 다른 영역으로의 흐름의 분석에 이용된다.

[0006] 미국 특허 제6,792,304는 매스 통신 평가(mass communication assessment)를 위한 방법 및 시스템을 개시한다. 인지 과제(cognitive task)이 인터넷을 통해 중앙 제어 사이트로부터 복수의 원격 테스트 사이트로 전송된다. 과제에 반응하여 원격 사이트에서 피험자의 뇌 반응이 기록되고 인터넷을 통해 중앙 제어 사이트로 다시 전송된다. 중앙 제어 사이트는 그 후 선택된 사이트의 각각에서 피험자에 대한 뇌 활동의 변화를 계산한다.

[0007] 미국 공개출원 제20040059241호는 생리적 뇌 불균형의 분류 및 치료 방법을 개시한다. 신경 생리학적 기술이 피험자로부터 분석적인 뇌 신호의 세트를 획득하도록 사용되고, 디지털 파라미터의 세트가 신호로부터

결정된다. 디지털 파라미터는 다양한 치료 반응 프로필(therapy responsiveness profile)로 수량적으로 맵핑된다. 피험자에 대한 신호와 파라미터는 무증상 및 증상 기준 집단과 관련있는 데이터베이스에 포함된 총 신경 생리학적 정보와 비교되고, 이 비교 결과는 치료 권고에 사용된다. 치료 반응 패턴(treatment response pattern)은 고통받는 피험자의 임상 치료를 위해 성공적인 결과로의 연결을 제공하도록 종속 변수로서 상관된다.

[0008] 국제공개 제2007/138579호는 그 내용이 본원에 참조로 원용되며, 이는 신경 심리학적 흐름 패턴의 지식 베이스를 확립하는 방법을 개시한다. 특정 행동 프로세스를 위한 다수의 연구 그룹으로부터 신호가 획득되고, 특정 행동 기능에 참여하는 활동의 소스가 국소화되고(localized). 그 이후에, 뇌 활동의 패턴의 세트가 획득되고, 신경 심리학적 분석이 국소화된 소스 및 획득된 패턴을 분석하기 위해 사용된다. 분석은 가능한 경로의 획득 및 등급 매기기(ranking)를 포함한다. 흐름 패턴의 세트가 이후 생성되고 지식 베이스로 사용된다. 지식 베이스는 그 후 등급이 매겨진 경로의 수를 감소하기 위한 제한으로 사용된다.

[0009] 국제공개 제2009/069134호, 제2009/069135호 및 제2009/069136호는 그 내용이 본원에 참조로 원용되며, 이들은 신경 생리학적 데이터가 이전에 수집되고 이후에 피험자가 자극을 형성하는 과정 및/또는 활동을 수행하는 기술을 개시한다. 자극은 데이터에서 특징을 정의하는데 사용되고, 그 데이터는 정의된 특징에 따라 분해된다(decompose). 그 이후에, 특징이 데이터의 하나 이상의 패턴을 결정하도록 분석된다. 분해는 데이터에서 하나 이상의 중요한 특징을 위치하기 위해 클러스터화하는(clustering) 것을 이용할 수 있고, 클러스트의 집합은 활동 네트워크를 형성한다. 데이터 패턴은 뇌의 특이 병리현상 측면 및/또는 치료의 효과를 자극하기 위해 사용될 수 있는 신경 모델을 정의하도록 분석된다.

[0010] 국제공개 제2011/086563호는, 그 내용이 본원에 참조로 원용되며, 이는 신경 생리학적 데이터의 분석을 개시하며, 이것은 데이터 내의 활동-관련 특징을 식별하는 단계, 복수의 노드를 갖는 뇌 네트워크 활동(brain network activity, BNA) 패턴을 구성하는 단계, 활동-관련 특징들 중 하나의 특징을 각각 표현하는 단계, 및 BNA 패턴 내의 각 쌍의 노드로 연결 가중치(connectivity weight)를 할당하는 단계를 포함한다.

[0011] 추가의 배경기술은 미국공개출원 제20050177058호를 포함하여, 이는 동일하거나 상이한 장소에 있는 하나 이상의 피험자가 자극의 공통 세트에 노출되는 경우에, 이들로부터 관찰하는 EEG가 수집되고, 분석되고 비교되는 시스템이다. 피험자들의 적합성이 EEG 관찰을 사용하여 연구되고 숨겨진 정보가 밝혀지거나 검증된다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0012] 본원의 일부 구현예의 측면에 따르면, 피험자의 뇌로부터 기록된 신경 생리학적 데이터의 분석 방법을 제공한다. 방법은 데이터 프로세서에 의해 실행되며, 데이터 내에서 활동-관련 특징(activity-related feature)을 식별하는 단계; 뇌 내의 시공간 활동 영역을 각각 표현하는 복수의 캡슐을 규정하도록 활동-관련 특징에 따라 데이터를 분할하는 단계; 적어도 일부의 규정된 캡슐을 하나 이상의 기준 캡슐과 비교하는 단계; 및 상기 비교에 기초하여 피험자의 뇌 기능을 추정하는 단계를 포함한다.

[0013] 본원의 일부 구현예에 따르면, 상기 비교는 적어도 일부의 규정된 캡슐의 각각에 대하여, 각 데이터베이스 캡슐을 나타내는(describe) 다차원 통계적 분포를 사용하여 캡슐에 대응하는 시공간 벡터의 통계적 스코어(statistical score)를 계산하는 단계를 포함한다.

[0014] 본원의 일부 구현예에 따르면, 데이터베이스의 각 엔트리가 또한 가중치와 연관되고, 이 방법은 또한 가중치를 사용하여 통계적 스코어를 가중화하는 단계를 포함한다.

[0015] 본원의 일부 구현예에 따르면, 이 방법은 캡슐과 각각의 데이터베이스 캡슐 사이의 상관관계(correlation)를 계산하는 단계를 포함한다.

[0016] 본원의 일부 구현예에 따르면, 비교는 임의의 내부-캡슐 관계(inter-capsule relation)에 상관없이 실행된다.

[0017] 본원의 일부 구현예에 따르면, 내부-캡슐 관계는 두 규정된 캡슐 사이의 공간 근접도, 두 규정된 캡슐 사이의 시간 근접도, 두 규정된 캡슐 사이의 스펙트럼 근접도, 및 두 규정된 캡슐 사이의 에너지 근접도(energetic proximity) 중 적어도 하나를 포함한다.

[0018] 본원의 일부 구현예에 따르면, 이 방법은 캡슐들 중에서 내부-캡슐 관계를 결정하는 단계, 및 내부-캡슐 관계에 반응하여 캡슐 네트워크 패턴을 구성하는 단계를 포함하며, 데이터베이스는 데이터베이스 캡슐 네트워크 패턴을

포함하고, 비교는 구성된 패턴과 데이터베이스 패턴을 비교하는 단계를 포함한다.

[0019] 본원의 일부 구현예에 따르면, 하나 이상의 기준 캡슐이 복수의 엔트리를 갖는 데이터베이스 내에 저장되는 주석부기된(annotated) 데이터베이스 캡슐을 포함하며, 이 방법은 데이터베이스에 액세스하는 단계를 더 포함한다.

[0020] 본원의 일부 구현예에 따르면, 하나 이상의 기준 캡슐은 상이한 시간에 동일한 피험자로부터 획득된 신경 생리학적 데이터를 사용하여 규정되는 베이스라인(baseline) 캡슐을 포함하며, 이 방법은 베이스라인 캡슐에 대한 캡슐의 변이(variation)를, 정상으로 주석부기된 제1 캡슐 및 정상으로 또한 주석부기된 제2 캡슐의 이전에 저장된 변이와 비교하는 단계를 포함한다.

[0021] 본원의 일부 구현예에 따르면, 하나 이상의 기준 캡슐은 상이한 시간에 동일한 피험자로부터 획득된 신경 생리학적 데이터를 사용하여 규정되는 베이스라인 캡슐을 포함한다.

[0022] 본원의 일부 구현예에 따르면, 이 방법은 베이스라인 캡슐에 대한 캡슐의 변이를, 정상으로 주석부기된 제1 캡슐 및 정상으로 또한 주석부기된 제2 캡슐의 이전에 저장된 변이와 비교하는 단계를 포함한다.

[0023] 본원의 일부 구현예에 따르면, 하나 이상의 기준 캡슐은 상이한 피험자로부터 획득된 신경 생리학적 데이터를 사용하여 규정된 캡슐을 포함한다.

[0024] 본원의 일부 구현예에 따르면, 하나 이상의 기준 캡슐은 상이한 피험자로부터 획득된 신경 생리학적 데이터를 사용하여 규정되는 캡슐을 포함한다.

[0025] 본원의 일부 구현예에 따르면, 이 방법은, 활동-관련 특징들 중 하나의 특징을 각각 표현하는 복수의 노드를 갖는 뇌 네트워크 활동(BNA) 패턴을 구성하는 단계; BNA 패턴 내의 각 쌍의 노드에 연결 가중치를 할당하는 단계; 구성된 BNA를 하나 이상의 기준 BNA 패턴과 비교하는 단계를 포함하고, 피험자의 뇌 기능의 추정은 또한 기준 BNA와의 비교에 기초한다.

[0026] 본원의 일부 구현예에 따르면, 하나 이상의 기준 BNA 패턴은 복수의 엔트리를 갖는 BNA 데이터베이스 내에 저장된 주석부기된 BNA 패턴을 포함하며, 이 방법은 데이터베이스에 액세스하는 단계를 더 포함한다.

[0027] 본원의 일부 구현예에 따르면, 하나 이상의 기준 BNA 패턴은 상이한 시간에 동일한 피험자로부터 획득된 신경 생리학적 데이터로부터 추출되는 베이스라인 BNA 패턴을 포함한다.

[0028] 본원의 일부 구현예에 따르면, 하나 이상의 기준 BNA 패턴은 상이한 피험자 또는 피험자 그룹으로부터 획득된 신경 생리학적 데이터로부터 추출되는 BNA 패턴을 포함한다.

[0029] 본원의 일부 구현예에 따르면, 이 방법은, 비교 이전에, 캡슐의 하나 이상의 서브-세트를 제공하도록 특징 선택 절차(feature selection procedure)를 복수의 캡슐에 적용하는 단계를 포함하며, 비교는 캡슐의 하나 이상의 서브-세트의 각각에 대하여 개별적으로 실행된다.

[0030] 본원의 일부 구현예에 따르면, 뇌 기능은 일시적 비정상 뇌 기능이다.

[0031] 본원의 일부 구현예에 따르면, 뇌 기능은 만성적 비정상 뇌 기능이다.

[0032] 본원의 일부 구현예에 따르면, 뇌 기능은 자극 또는 자극 결핍에 대한 반응이다.

[0033] 본원의 일부 구현예에 따르면, 이 방법은 뇌진탕의 확률을 평가하는(assess) 단계를 포함한다.

[0034] 본원의 일부 구현예에 따르면, 이 방법은 추정된 뇌 기능에 반응하여 뇌에 국소 자극을 인가하는 단계를 포함하며, 국소 자극은 하나 이상의 캡슐의 공간적 위치에 대응하는 하나 이상의 위치에 있다.

[0035] 본원의 일부 구현예에 따르면, 이 방법은 추정된 뇌 기능에 반응하여 뇌에 국소 자극을 인가하는 단계를 포함한다.

[0036] 본원의 일부 구현예에 따르면, 국소 자극은 하나 이상의 캡슐의 공간적 위치에 대응하는 하나 이상의 위치에 있다.

[0037] 본원의 일부 구현예에 따르면, 뇌 기능의 추정은 반복하여 실행되며, 이 방법은 뇌 기능의 변이에 반응하여 국소 자극을 변화시키는 단계를 포함한다.

[0038] 본원의 일부 구현예에 따르면, 국소 자극은 경두개 자극(transcranial stimulation)을 포함한다.

- [0039] 본원의 일부 구현예에 따르면, 국소 자극은 경두개 전기 자극(transcranial electrical stimulation, tES)을 포함한다.
- [0040] 본원의 일부 구현예에 따르면, 국소 자극은 경두개 직류 자극(transcranial direct current stimulation, tDCS)을 포함한다.
- [0041] 본원의 일부 구현예에 따르면, 국소 자극은 고화질 경두개 직류 자극(high-definition transcranial direct current stimulation, HD-tDCS)을 포함한다.
- [0042] 본원의 일부 구현예에 따르면, 국소 자극은 피질 상의 전기피질(electrocortical) 자극을 포함한다.
- [0043] 본원의 일부 구현예에 따르면, 국소 자극은 뇌심부(deep brain) 자극을 포함한다.
- [0044] 본원의 일부 구현예에 따르면, 국소 자극은 경두개 자극 및 뇌심부 자극 둘 다 포함하며, 경두개 자극은 뇌심부 자극을 위한 활성 임계치를 제어하도록 실행된다.
- [0045] 본원의 일부 구현예에 따르면, 국소 자극은 경두개 자극 및 뇌심부 자극 둘 다 포함하고, 경두개 자극은 뇌심부 자극을 위한 활성 임계치를 제어하도록 실행된다.
- [0046] 본원의 일부 구현예의 측면에 따르면, 피험자의 그룹으로부터 기록된 신경 생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하는 방법을 제공한다. 이 방법은 데이터 프로세서에 의해 실행되며, 데이터 내에서 활동-관련 특징을 식별하는 단계; 뇌 내에서 시공간 활동 영역을 각각 표현하는, 복수의 캡슐을 규정하도록 활동-관련 특징에 따라 데이터를 분할하는 단계; 복수의 캡슐 클러스터를 제공하도록, 캡슐에 따라 데이터를 클러스터링하는 단계; 및 컴퓨터 관독가능 매체 내에 클러스터 및/또는 그것의 표현(representation)을 저장하여 데이터베이스를 형성하는 단계를 포함한다.
- [0047] 본원의 일부 구현예에 따르면, 클러스터의 표현은 클러스터의 캡슐형 표현을 포함한다.
- [0048] 본원의 일부 구현예에 따르면, 이 방법은 캡슐들 간의 내부-캡슐 관계를 결정하는 단계, 및 내부-캡슐 관계에 반응하여 캡슐 네트워크 패턴을 구성하는 단계를 임의로 더 포함하며, 클러스터의 표현은 캡슐 네트워크 패턴을 포함한다.
- [0049] 본원의 일부 구현예에 따르면, 분할하는 단계는 공간적 그리드(spatial grid)를 형성하는 단계, 각각의 식별된 활동-관련 특징을 그리드 요소(grid element) 및 시간 포인트와 연관시키는 단계, 및 연관된 그리드 요소에 근접한 그리드 요소 및 연관된 시간 포인트에 근접한 시간 포인트를 캡슐화하는 시공간 활동 영역으로서 식별된 활동-관련 특징에 대응하는 캡슐을 규정하는 단계를 포함한다.
- [0050] 본원의 일부 구현예에 따르면, 연관된 그리드 요소에 근접한 그리드 요소는 활동-관련 특징의 진폭 레벨이 미리 결정된 임계 범위 내에 있는 모든 그리드 요소를 포함한다.
- [0051] 본원의 일부 구현예에 따르면, 연관된 시간 포인트에 근접한 시간 포인트는 활동-관련 특징의 진폭 레벨이 미리 결정된 임계 범위 내에 있는 모든 시간 포인트를 포함한다.
- [0052] 본원의 일부 구현예에 따르면, 공간적 그리드는 2차원 공간적 그리드이다.
- [0053] 본원의 일부 구현예에 따르면, 공간적 그리드는 피험자의 두피를 나타내는 2차원 공간적 그리드이다.
- [0054] 본원의 일부 구현예에 따르면, 공간적 그리드는 피험자의 두개내(intracranial) 표면을 나타내는 2차원 공간적 그리드이다.
- [0055] 본원의 일부 구현예에 따르면, 공간적 그리드는 3차원 공간적 그리드이다.
- [0056] 본원의 일부 구현예에 따르면, 공간적 그리드는 피험자의 두개내 부피를 나타내는 3차원 공간적 그리드이다.
- [0057] 본원의 일부 구현예에 따르면, 분할하는 단계는 복수의 주파수 대역을 제공하도록 주파수 분해를 데이터에 적용하는 단계를 포함하며, 식별된 활동-관련 특징의 연관과 캡슐의 규정은 각 주파수 대역에 대하여 개별적으로 실행된다.
- [0058] 본원의 일부 구현예에 따르면, 분할하는 단계는 복수의 주파수 대역을 제공하도록 주파수 분해를 데이터에 적용하는 단계를 포함하며, 식별된 활동-관련 특징의 연관과 캡슐의 규정은 각 주파수 대역에 대하여 개별적으로 실행된다.

- [0059] 본원의 일부 구현예에 따르면, 분할하는 단계는 각각의 식별된 활동-관련 특징을 주파수값과 연관시키는 단계를 포함하며, 식별된 활동-관련 특징에 대응하는 캡슐은 연관된 그리드 요소에 근접한 그리드 요소, 연관된 시간 포인트에 근접한 시간 포인트 및 연관된 주파수값에 근접한 주파수값을 캡슐화하는 스펙트럼-시공간 활동 영역으로서 규정된다.
- [0060] 본원의 일부 구현예의 측면에 따르면, 신경 생리학적 데이터를 수신하고 전술한 방법과 추가의 아래의 일례의 방법을 선택적으로 실행하도록 구성된 데이터 프로세서를 포함하는, 신경 생리학적 데이터를 처리하기 위한 시스템을 제공한다.
- [0061] 본원의 일부 구현예의 측면에 따르면, 데이터 프로세서에 의해 판독시, 데이터 프로세서로 하여금 신경 생리학적 데이터를 수신하고 전술한 방법과 추가의 아래의 일례의 방법을 선택적으로 실행하도록 하는 프로그램 명령어들이 저장된 컴퓨터-판독가능 매체를 포함하는, 컴퓨터 소프트웨어 제품을 제공한다.
- [0062] 본원의 일부 구현예의 측면에 따르면, 피험자의 뇌로부터 기록된 신경 생리학적 데이터를 분석하는 시스템을 제공한다. 이 시스템은 데이터 내에서 활동-관련 특징을 식별하고; 뇌 내의 시공간 활동 영역을 각각 표현하는 복수의 캡슐을 규정하도록 활동-관련 특징에 따라 데이터를 분할하고; 적어도 일부의 규정된 캡슐을 하나 이상의 기준 캡슐과 비교하고; 상기 비교에 기초하여 피험자의 뇌 기능을 추정하도록 구성된 데이터 프로세서를 포함한다.
- [0063] 본원의 일부 구현예에 따르면, 이 시스템은 뇌 자극 시스템에 접속가능하고, 추정된 뇌 기능에 응답하여 뇌에 국소 자극을 인가하는 뇌 자극 시스템을 제어하도록 구성된 제어기를 더 포함한다.
- [0064] 본원의 일부 구현예에 따르면, 제어기는 하나 이상의 캡슐의 공간적 위치에 대응하는 하나 이상의 위치에 국소 자극을 인가하도록 뇌 자극 시스템을 제어하도록 구성된다.
- [0065] 본원의 일부 구현예에 따르면, 뇌 기능의 추정은 반복하여 실행되고 제어기는 뇌 기능의 변이에 응답하여 국소 자극을 변화시키도록 구성된다.
- [0066] 본원의 일부 구현예에 따르면, 뇌 자극 시스템은 경두개 자극 시스템을 포함한다.
- [0067] 본원의 일부 구현예에 따르면, 뇌 자극 시스템은 경두개 직류 자극(tDCS) 시스템을 포함한다.
- [0068] 본원의 일부 구현예에 따르면, 국소 자극은 고화질 경두개 직류 자극(HD-tDCS)을 포함한다.
- [0069] 본원의 일부 구현예에 따르면, 뇌 자극 시스템은 피질 상에 전기피질 자극을 인가하도록 구성된 전기피질 자극 시스템을 포함한다.
- [0070] 본원의 일부 구현예에 따르면, 뇌 자극 시스템은 뇌심부 자극 시스템을 포함한다.
- [0071] 본원의 일부 구현예에 따르면, 뇌 자극 시스템은 경두개 자극과 뇌심부 자극 둘 다 인가하도록 구성되며, 제어기는 뇌심부 자극을 위한 활성 임계치를 제어하도록 경두개 자극을 인가하기 위하여 뇌 자극 시스템을 제어하도록 구성된다.
- [0072] 정의된 사항이 없으면, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및/또는 과학적 용어는 본원 발명의 포함하는 기술의 통상의 기술자에 의해 공통으로 이해되는 의미와 동일하다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 등가물인 방법과 재료가 발명의 구현예들의 실행이나 테스트에 사용될 수 있다 할지라도, 일례의 방법 및/또는 재료가 이하 기재된다. 상충하는 경우에는, 정의를 포함하는 명세서로 제어될 것이다. 게다가, 재료, 방법, 실시예가 오직 도시될 것이며, 필수적으로 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0073] 본원의 구현예의 방법 및/또는 시스템의 실행은 선택된 과제를 수동으로, 자동으로, 또는 이 둘의 조합으로 수행하거나 완성하는 것을 포함한다. 게다가, 본원의 방법 및/또는 시스템의 구현예의 실제 기기 및 장비에 따르면, 다수의 선택된 과제는 하드웨어에 의해, 소프트웨어나 펌웨어에 의해, 또는 작동 시스템을 사용하여 이들의 조합에 의해 구현될 수 있다.
- [0074] 예를 들어, 본원의 구현예에 따른 선택된 과제를 수행하기 위한 하드웨어는 칩이나 회로로서 구현될 수 있다. 소프트웨어에서, 본원의 구현예에 따른 선택된 과제는 임의의 적합한 작동 시스템을 사용하여 컴퓨터에 의해 실행되는 복수의 소프트웨어 명령어로서 구현된다. 본원의 일례의 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법 및/또는 시스템의 일례의 구현예에 따른 하나 이상의 과제는 데이터 프로세서, 예컨대 복수의 명령어들을 실행하는 컴퓨팅 플랫폼에 의해 수행된다. 선택적으로, 데이터 프로세서는 명령어들 및/또는 데이터를 저장하기 위한 휘발성

메모리, 및/또는 비-휘발성 저장, 예컨대 명령어들 및/또는 데이터를 저장하기 위한 자기 하드-디스크 및/또는 제거가능 매체를 포함한다. 선택적으로 네트워크 접속도 제공된다. 디스플레이 및/또는 사용자 입력 디바이스 예컨대 키보드나 마우스도 또한 선택적으로 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0075]

본 발명의 일부 구현예가 본 명세서에 기재되며, 오직 예시로서 수반되는 도면을 참조한다. 도면의 상세한 특정 참조로, 세부사항이 일례로 도시되며 본원의 구현예를 설명하는 목적으로 도시된다. 이에 대하여, 도면에 대한 빌명의 상세한 설명은 빌명의 구현이 실시될 수 있는 정도로 통상의 기술자에게 명백하다.

도 1은 본원의 다양한 일례의 구현예에 따라, 신경 생리학적 데이터를 분석하기에 적합한 방법의 흐름도이다.

도 2는 본원의 일부 구현예에 따라, 신경 생리학적 데이터로부터 추출될 수 있는 뇌 네트워크 활동(BNA) 패턴의 대표적인 예를 도시하는 개략도이다.

도 3a는 본원의 일부 구현예에 따라, 피험자의 그룹에 대한 활동-관련 특징을 식별하기 위한 절차를 나타내는 흐름도이다.

도 3b는 본원의 일부 구현예에 따라, 뇌 활동 특징들 사이의 관계를 결정하는 절차의 개략도이다.

도 3c-e는 도 3b에 도시된 절차를 사용하는 본원의 일부 구현예에 따라 구성된 BNA 패턴의 개략도이다.

도 4는 본원의 다양한 일례의 구현예에 따라, 피험자-특이(specific) BNA 패턴을 분석하기에 적합한 방법을 도시하는 흐름도이다.

도 5a-f는 본원의 일부 구현예에 따라, 뇌-장애 인덱스를 결정하기 위한 프로세스에 대한 대표적인 예를 도시하는 개략도이다.

도 6a-f는 본원의 일부 구현예에 따라, 치료에 대해 ADHD 피험자의 반응성(responsiveness)을 평가하는 프로세스를 위한 대표적인 예를 도시한다.

도 7a-d는 본원의 일부 구현예에 따라, 치료에 대해 또 다른 ADHD 피험자의 반응성을 평가하는 프로세스를 위한 대표적인 예를 도시한다.

도 8a-e는 본원의 일부 구현예에 따라, 스코폴라민(scopolamine)에 대한 피험자의 반응을 평가하는 프로세스를 위한 대표적인 예를 개략적으로 도시한다.

도 9a-b는 본원의 일부 구현예에 따라, 통증을 측정하기 위해 BNA 패턴을 사용하는 대표적인 예를 도시하는 개략도이다.

도 10a-h는 작동하는 메모리 테스트시 기록되는 EEG 데이터로부터 본원의 일부 구현예에 따른 BNA 패턴의 개략도이다.

도 11은 본원의 일부 구현예에 따른 뇌-장애 인덱스의 그래프도이다.

도 12는 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 메틸페니데이트(methylphenidate, MPH) 연구의 결과를 나타낸다.

도 13은 치료받지 않은 ADHD 피험자(왼쪽 컬럼), MPH 치료에 따른 ADHD 피험자(중앙 컬럼), 및 제어군(오른쪽 컬럼)의 그룹 BNA 패턴의 감정을 나타낸다.

도 14는 본원의 일부 구현예에 따라, 피험자의 그룹으로부터 기록된 신경 생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하기 위해 적합한 방법을 도시하는 흐름도이다.

도 15는 본원의 일부 구현예에 따른, 피험자로부터 기록된 신경 생리학적 데이터를 분석하기 위해 적합한 방법을 도시하는 흐름도이다.

도 16은 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 실험에서 실행되는 데이터 분석 기술의 블록도이다.

도 17a 및 17b는 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 실험에서 획득된 그룹의 캡슐을 도시한다.

도 18은 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 실험에서 획득되는 Θ 대역 ROC 커브를 도시한다.

도 19는 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 일례의 연구에서 사용되는 기술을 설명하는 블록도이다.

도 20는 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 일례의 연구에 채용되는 방법을 도시하는 개략도이다.

도 21은 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 일례의 연구에 채용되는 청각 오드볼 과제(Auditory Oddball Task)의 개략도이다 .

도 22는 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 일례의 연구에서 획득되는 두 EEG-ERP 세션의 BNA 스코어를 위한 규범 데이터베이스의 급간 상관(Interclass Correlation, ICC) 값을 도시한다.

도 23는 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 일례의 연구에서 획득되는, 청각 오드볼 과제의 "신규 자극"으로 지칭되는 자극의 연속성 Δ BNA 스코어에 대한 Q-Q 플롯을 도시한다.

도 24는 본원의 일부 구현예에 따라 수행된 일례의 연구에서 획득되는, 청각 오드볼 과제의 "신규 자극"으로 지칭되는 자극의 연속성 Δ BNA 스코어에 대한 주파수 히스토그램을 도시한다.

도 25는 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 일례의 연구에서 획득되는, 각 오드볼 과제의 "신규 자극"으로 지칭되는 자극에 반응하여 P300 컴포넌트의 6-단계 등급의 조작(조합된 진폭 감소와 레이턴시 지연)을 따르는 규범 데이터베이스로부터 임의로 선택된 건강한 피험자의 Fz 채널에서의 재구성 ERP를 도시한다.

도 26a-b는 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 일례의 연구에서 획득되는 자극 결과를 도시한다.

도 27는 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 일례의 연구에서 획득되는 악학 모델 결과를 도시한다.

도 28은 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 일례의 실험 연구에서 사용되는 기술을 설명하는 블록도이다.

도 29a-b는 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 일례의 실험 연구에서 획득되는, Go/NoGo 과제(도 29a), 및 청각 오드볼 과제(도 29B)를 위한 선택된 기준 BNA 패턴을 도시한다.

도 30a-d는 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 일례의 실험 연구에서 획득되는, 뇌진탕 그룹(n=35) 및 제어 그룹(n=19)을 위한 4 방문에 걸친 그룹 평균 BNA 스코어(기준 BNA에 대한 % 유사도)를 도시한다.

도 31a-d는 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 일례의 실험 연구에서 획득되는, BNA 패턴을 위한 민감성 및 특이성을 도시한다.

도 32는 본원의 일부 구현예에 따라, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 시스템의 개략도이다 .

도 33는 본원의 일부 구현예에 적합한 특징 선택 절차의 개략도이다.

도 34a-c는 본원의 일부 구현예에 적합한 비교 프로토콜의 개략도이다.

도 35는 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 실험에서 사용되는, No-Go 자극을 위한 상이한 주파수 대역 내의 추출된 시공간 피크의 일 실시예를 도시한다.

도 36a-c는 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 특정 선택 실험시 획득되는 결과를 도시한다.

도 37은 통증 분석 및 치료를 조사하기 위해 본원의 일부 구현예에 따라 수행되는 연구에서 사용되는 시각 아날로그 스케일(visual analog scale, VAS)를 도시한다.

도 38은 열 자극이 통증 분석 및 치료를 조사하는 연구에서 적용되는 영역의 개략도이다.

도 39는 통증 분석 및 치료를 조사하는 연구에서 사용되었던 전극의 맵의 개략도이다.

도 40은 통증 분석 및 치료를 조사하는 연구에서 사용된 프로토콜을 설명하는 흐름도이다.

도 41는 통증 분석 및 치료를 조사하는 연구에서 획득된, 수치적 통증 스케일의 기능으로서의 시각 아날로그 스케일(VAS)을 도시한다.

도 42는 통증 분석 및 치료를 조사하는 연구에서 획득되는, BNA 스코어, VAS 및 수명 레이팅 스케일의 품질을 도시한다.

도 43은 통증 분석 및 치료를 조사하는 연구를 위해 예상되는, BNA 스코어의 변화를 도시한다.

도 44a-d는 통증 분석 및 치료를 조사하는 연구에서 반응자인 피험자의 대표적인 예를 도시한다.

도 45a-c는 통증 분석 및 치료를 조사하는 연구에서 비-반응자인 피험자의 대표적인 예를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0076] 본원은 일부 구현예에서, 신경 생리학, 더욱 자세하게는, 이에 제한되지 않으나, 신경 생리학적 데이터 분석 방법 및 시스템에 관한 것이다.
- [0077] 본원의 하나 이상의 구현예를 자세히 설명하기 전에, 본원이 도면 및/또는 실시예에 도시된 및/또는 다음의 발명의 상세한 설명에 기재된 컴포넌트 및/또는 방법의 배열 및 구성의 상세한 내용에 필수적으로 한정되지 않음을 이해해야 한다. 본원은 다양한 방법으로 실행되거나 수행되는 다른 구현예도 가능하다.
- [0078] 본원의 구현예는, 개별적인 피험자나 피험자들의 그룹을 위해 사용될 수 있는 틀에 관한 것으로, 그들의 뇌 활동을 분석하여 예컨대 행동, 상태, 뇌 기능, 및 다른 피험자 특성을 포함하는 정보를 추출한다. 이 정보는 정보를 표현하는 하나 이상의 데이터 오브젝트를 구성하여 추출된다. 본원의 일부 구현예에서 데이터 오브젝트는 신경 생리학적 데이터 패턴이고, 일부 구현예에서 데이터 오브젝트는 뇌 네트워크 활동(BNA) 패턴이고, 일부 구현예에서 데이터 오브젝트는 뇌에서 시공간 활동 영역이고, 일부 구현예에서 데이터 오브젝트는 시공간 활동 영역의 네트워크이다.
- [0079] 데이터 오브젝트는 각각의 데이터 오브젝트와 연관된 병리현상을 치료하기 위한 요법 및 진단 둘다에 도움이 될 수 있다. 피험자나 피험자 그룹은 데이터 오브젝트의 하나 이상의 유형에 관하여 분석될 수 있다. 피험자나 피험자 그룹이 둘 이상의 데이터 오브젝트의 면에서 분석되는 경우에, 각 오브젝트로부터 추출된 정보는 행동, 상태 및/또는 뇌 기능에 대한 추정을 생성하도록(formulate) 조합되고 및/또는 가중화될 수 있다.
- [0080] 예를 들어, 피험자나 피험자 그룹은 먼저 제1 분석을 제공하도록 BNA 패턴을 구성하여 분석될 수 있고, 또한 제2 분석을 제공하도록 하나 이상의 시공간 활동 영역을 사용하여 분석될 수 있다. 제1 및 제2 분석은 행동, 상태, 뇌 기능 및/또는 다른 피험자 특성에 대한 더 양호한 평가를 제공하도록 조합될 수 있다.
- [0081] 대표적인 예로서 분석 중 하나는 다른 분석에 의해 이루어진 평가를 확인하기 위해 제공될 수 있다. 또 다른 실시예에서, 각각의 분석이 수치적 평가값(예, 특정 피험자가 일부 장애를 가지고 있을 확률)을 포함하는 경우에 수치적 평가값은 결합될 수 있다(예, 평균화 또는 가중 평균을 계산하여).
- [0082] 다른 정의가 없다면, 이하 기재되는 동작은 실행의 순서 또는 다수의 조합으로 동시에 또는 순차적으로 실행될 수 있음을 이해해야 한다. 특히, 흐름도의 순서는 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 이하 기재되는 또는 특정 순서로 흐름도에서 기재되는, 둘 이상의 동작은 다른 순서(예, 역순서) 또는 실질적으로 동시에 실행될 수 있다. 추가로, 이하 기재되는 다수의 동작은 선택적이며 실행되지 않을 수 있다.
- [0083] 적어도 일부의 동작은 데이터를 수신하고 이하 기재되는 동작을 실행하도록 구성된, 데이터 처리 시스템, 예컨대 전용 회로 또는 범용 컴퓨터에 의해 구현될 수 있다.
- [0084] 본 구현예의 방법을 구현하는 컴퓨터 프로그램이 분배 매체, 예컨대 이에 한정되는 것은 아니나, 플로피디스크, CD-ROM, 플래시 메모리 디바이스 및 휴대용 하드 드라이브 상에서 사용자에게 일반적으로 분배될 수 있다. 분배 매체로부터, 컴퓨터 프로그램이 하드 디스크나 유사한 중간 저장 매체에 복사될 수 있다. 컴퓨터 프로그램은 분배 매체로부터 또는 중간 저장 매체로부터 컴퓨터의 실행 메모리로 컴퓨터 명령어들을 로딩하여 작동될 수 있고, 컴퓨터 명령어들은 컴퓨터로 하여금 본원의 방법에 따라서 동작하도록 구성된다. 이 모든 동작은 컴퓨터 시스템 분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다.
- [0085] 본 구현예의 방법은 다수의 형태로 사용될 수 있다. 예를 들어, 방법 동작을 수행하기 위해 컴퓨터와 같은 유형 매체에서 사용될 수 있다. 방법 동작을 실행하기 위한 컴퓨터 판독가능 명령어들을 포함하는, 컴퓨터 판독 가능 매체 상에서 사용될 수 있다. 컴퓨터 판독가능 매체 상에서 명령어를 실행하거나 유형 매체 상에서 컴퓨터 프로그램을 작동하도록 배열되는 디지털 컴퓨터 능력을 구비한 전자 디바이스 상에서 구현될 수도 있다.
- [0086] 도 1은 본원의 다양한 일례의 구현예에 따라, 신경 생리학적 데이터를 분석하는 적합한 방법의 흐름도이다.
- [0087] 분석되는 신경 생리학적 데이터는 실험시 피험자의 뇌로부터 직접 획득된 임의의 데이터일 수 있다. "직접" 획득되는 데이터는 뇌 조직 그 자체의 전기적, 자기적, 화학적 또는 구조적 특징을 보여준다. 신경 생리학적 데이터는 한 명의 피험자의 뇌로부터 직접 획득되는 데이터 또는 다수의 피험자(예, 연구 그룹) 각각의 다수의 뇌로부터 직접 획득된 데이터일 수 있고, 필수적으로 동시에 획득되지는 않는다.
- [0088] 다수의 뇌로부터 데이터의 분석은 하나의 뇌에 대응하는 데이터의 각 부분을 위해 개별적으로 이하 기재되는 동작을 수행하여 이루어질 수 있다. 그러나, 일부 동작은 하나 이상의 뇌에 대하여 수집하여 수행될 수 있다.

따라서, 명백히 기재되지 않다면, 단수의 형태인 "피험자" 또는 "뇌"의 참조가 개별의 피험자의 데이터의 분석을 필수적으로 의미하는 것은 아니다. 단수의 형태인 "피험자" 또는 "뇌"의 참조는 다수의 피험자 중에서 한 명의 피험자에 대응하는 데이터 부분의 분석도 포함하며, 분석은 또한 다른 부분들에 적용될 수 있다.

[0089] 데이터는 획득 이후에 즉시 분석될 수 있거나("온라인 분석"), 기록되고 저장된 이후에 분석될 수 있다("오프라인 분석").

[0090] 본원에 적합한 신경 생리학적 데이터 유형의 대표적인 예는, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 뇌전도 (electroencephalogram, EEG) 데이터, 뇌자기도(magnetoencephalography, MEG) 데이터, 컴퓨터-지원 단층촬영 (computer-aided tomography, CAT) 데이터, 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography, PET) 데이터, 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging, MRI) 데이터, 기능적 MRI(functional MRI, fMRI) 데이터, 초음파 데이터, 단 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(single photon emission computed tomography, SPECT) 데이터, 뇌 컴퓨터 인터페이스(Brain Computer Interface, BCI) 데이터, 및 신경 레벨에서 신경보철물 (neuroprostheses)로부터의 데이터를 포함한다. 선택적으로, 데이터는 데이터의 둘 이상의 상이한 유형의 조합을 포함한다.

[0091] 본원의 다양한 일례의 구현예에서, 신경 생리학적 데이터는 피험자의 두피 상의 복수의 상이한 위치에 각각 배치되는 복수의 측정 디바이스를 사용하여 수집되는 신호와 연관된다. 이 구현예에서, 데이터 유형은 바람직하게는 EEG 또는 MEG 데이터이다. 측정 디바이스는 전극, 초전도 양자간섭 디바이스(superconducting quantum interference device, SQUID) 등을 포함한다. 그러한 각각의 위치에서 획득된 데이터의 부분은 또한 "채널"이라 지칭된다. 일부 구현예에서, 신경 생리학적 데이터는 뇌 조직 그 자체에 위치되는 복수의 측정 디바이스를 사용하여 수집되는 신호와 연관된다. 이 구현예에서, 데이터 유형은 바람직하게는 뇌파 측정법 (electrocorticography, ECoG) 데이터로 알려진, 침습성 EEG 데이터이다.

[0092] 선택적 및 바람직하게, 신경 생리학적 데이터는 피험자가 과제 및/또는 활동을 수행하기 전 및 이후에 적어도 수집된다. 본원의 일부 구현예에서, 신경 생리학적 데이터는 피험자가 과제 및/또는 활동을 개념화하기 전 및 이후에 적어도 수집되나 과제를 실제로 수행하지 않는다. 이 구현예는 피험자가 과제 및/또는 활동의 실제 실행을 방지할 수 있는 물리적 및/또는 인지적 결손의 일부 유형을 앓고 있는 경우에 유용하며, 이는 예를 들어, 뇌졸중과 같은 다양한 뇌 손상에 반응하여 나타날 수 있기 때문이다. 그럼에도 불구하고, 이 구현예는, 원한다면 임의의 피험자에 대하여 이용될 수도 있다.

[0093] 과제 및/또는 활동(실제 수행 또는 개념화 여부)과 연관되는 신경 생리학적 데이터가 이벤트 관련 측정, 예컨대 이벤트 관련 전위(event related potential, ERP) 또는 이벤트 관련 필드(event related field, ERF)로 사용될 수 있다. 과제 및/또는 활동(실제 수행 또는 개념화 여부)는 바람직하게 자극 또는 자극들에 반응하고, 데이터의 획득은 반응의 타임라인을 확정하도록 자극과 동기화되고 이 타임라인에 반응하여 데이터 특징을 추출한다. 전형적으로, 필수적이진 않으나, 데이터 수집이 신경 생리학적 데이터가 과제 및/또는 활동 수행 또는 개념화 전, 동안 및 이후에 연속하여 수집되는 것으로 지속된다.

[0094] 다양한 유형의 과제인 하위-레벨 및 상위-레벨 인지 과제 및/또는 활동이 고려된다. 과제/활동은 단일적, 순차적 또는 지속적인 것일 수 있다. 지속적인 하위-레벨 인지 과제/활동의 실시예는, 이에 제한되지는 않으나, 영화 시청을 포함하며, 단일적 하위-레벨 인지 과제/활동의 실시예는, 이에 제한되지는 않으나, 피험자에게 청각 신호(예, 간이 소음)를 제공하는 것을 포함하며, 순차적인 하위-레벨 인지 과제/활동의 실시예는, 이에 제한되지는 않으나, 반복적인 청각 신호의 연주를 포함한다. 반복적 과제에 대하여, 피험자는 결국 단련이 되며 덜 관심을 갖게 될 것이지만(습관으로 알려진 프로세스임), 뇌로부터 여전히 반응이 존재할 것을 알아야 한다. 더 높은-레벨 인지 과제/활동의 실시예는, 이에 제한되지는 않으나, 고음조 소리가 들리면 피험자가 버튼을 누르도록 요구되는 소위 "Go/NoGo 과제"를 포함한다. 이 과제는 이 분야에 공지되어 있으며, 다수의 인지 연구에서 사용된다.

[0095] 자극과 자극-반응의 많은 프로토콜이 이 분야에 알려져 있으며, 모두 본원의 일부 구현예에 의해 고려될 수 있다. 자극-반응 신경 심리학적 테스트는, 이에 제한되지는 않으나, 스트롭(Stroop) 과제, 위스컨신 카드 소팅 테스트 등을 포함하고, 오직-자극 기반 테스트는, 이에 제한되지는 않으나, 부정합 음성도(mismatch negativity), BERA(brain-stem-evoked response audiometry) 등을 포함한다. 또한 오직-반응 기반 테스트, 예컨대, 이에 제한되지는 않으나, 도약 안구 운동 분석(saccade analysis), 이동 관련 전위(movement related potential, MRP), N-백 메모리(N-back memory) 과제 및 다른 동작 메모리 과제, "시리얼 세븐(serial seven)" 테스트(7 점프에서 100부터 뒤로 세기), 포스너 어텐션(Posner attention) 과제 등이 고려된다.

- [0096] 자극, 과제 및/활동과 연관된 신경 생리학적 데이터만으로 본원의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않음을 알아야 한다. 본원의 구현에는 즉흥적 뇌 활동을 나타내는 신경 생리학적 데이터에 또한 적용될 수 있다. 또한 신경 생리학적 데이터가 특정 활동에서 획득되나, 그 획득이 자극과 동시에 발생하지 않는 구현예가 고려된다.
- [0097] 도 1을 참조하면, 이 방법이 개시되고(10) 선택적으로 및 바람직하게는 신경 생리학적 데이터가 계속하여 수신된다(11). 데이터는 피험자로부터 직접 기록되거나 외부 소스 예컨대 데이터가 저장되는 컴퓨터 판독가능 메모리 매체로부터 수신될 수 있다.
- [0098] 이 방법은 활동-관련 특징을 식별하도록 데이터의 특징들 사이의 관계가 결정되는 단계(12)로 계속된다. 이것은 이 분야에서 알려진 임의의 절차를 사용하여 수행할 수 있다. 예를 들어, 개시내용이 본원에 참조로 원용되는, 국제공개 제2007/138579호, 제2009/069134호, 제2009/069135호 및 제2009/069136호에 기재된 절차가 채용될 수 있다. 넓게 말하면, 활동-관련 특징의 추출은 데이터의 다차원 분석을 포함하며, 이때 데이터는 데이터의 공간적 및 비-공간적 특성을 추출하도록 분석된다.
- [0099] 공간적 특성은 바람직하게는 각각의 데이터가 획득되는 위치를 기재한다. 예를 들어, 공간적 특성은 피험자의 두피 상의 측정 디바이스(예, 전극, SQUID)의 위치를 포함할 수 있다.
- [0100] 또한 공간적 특성은 신경 생리학적 데이터가 생성된 뇌 조직 내의 위치를 추정하는 구현예가 고려된다. 이 구현예에서, 예컨대 저해상도 전자기 단층촬영(LORETA)을 포함할 수 있는 소스 국소 절차가 이용된다. 본원에 적합한 소스 국소 절차는 본원에 참조로 원용되는 전술한 국제공개에 기재되어 있다. 본원에 적합한 다른 소스 국소 절차는 참조 문헌[Greenblatt *et al.*, 2005, "Local Linear Estimators for the Bioelectromagnetic Inverse Problem," IEEE Trans. Signal Processing, 53(9):5430]; 참조 문헌[Sekihara *et al.*, "Adaptive Spatial Filters for Electromagnetic Brain Imaging(Series in Biomedical Engineering)," Springer, 2008]; 및 참조 문헌[Sekihara *et al.*, 2005, "Localization bias and spatial resolution of adaptive and non-adaptive spatial filters for MEG source reconstruction," NeuroImage 25:1056]에 알려져 있으며, 모든 내용은 본원에 참조로 원용된다.
- [0101] 추가로 공간적 특성이 피질 표면 상의 위치를 추정하는 구현예가 고려된다. 이 구현예에서, 피험자의 두피 상의 위치에서 수집된 데이터는 두피 전위 분배를 피질 표면에 매핑하도록 처리된다. 이러한 맵핑 기술은 공지되어 있으며, 참조 문헌 상에는 피질 전위 영상(Cortical Potential Imaging, CPI) 또는 피질 소스 밀도(Cortical Source Density, CSD)로 지칭된다. 본원 구현예에 적합한 맵핑 기술은 참조 문헌[Kayser *et al.*, 2006, "Principal Components Analysis of Laplacian Waveforms as a Generic Method for Identifying ERP Generator Patterns: Evaluation with Auditory Oddball Tasks," Clinical Neurophysiology 117(2):348]; 참조 문헌[Zhang *et al.*, 2006, "A Cortical Potential Imaging Study from Simultaneous Extra- and Intra-cranial Electrical Recordings by Means of the Finite Element Method," Neuroimage, 31(4): 1513]; 참조 문헌[Perrin *et al.*, 1987, "Scalp Current Density Mapping: Value and Estimation from Potential data," IEEE transactions on biomedical engineering, BME-34(4):283]; 참조 문헌[Ferree *et al.*, 2000, "Theory and Calculation of the Scalp Surface Laplacian,"
- [0102] www.csi.uoregon.edu/members/ferree/tutorials/SurfaceLaplacian; 및 참조 문헌[Babiloni *et al.*, 1997, "High resolution EEG: a new model-dependent spatial deblurring method using a realistically-shaped MR-constructed subject's head model," Electroencephalography and clinical Neurophysiology 102:69]에 알려져 있다.
- [0103] 임의의 상기 구현예에서, 원한다면 공간적 특성은 이산 또는 연속 공간 좌표 시스템을 사용하여 표현될 수 있다. 좌표 시스템이 이산적인 경우에, 측정 디바이스(예, 두피, 피질 표면, 뇌 피질 상의 위치 또는 뇌에서 더 깊은 위치)의 위치에 전형적으로 대응한다. 좌표 시스템이 연속적인 경우에, 그것은 바람직하게는 두피 또는 피질 표면의 대략적 형상, 또는 그것의 일부 샘플링된 버전을 나타낸다. 샘플링된 표면은 3차원 공간에서 포인트의 세트이고, 표면의 토폴로지를 나타내기 위해 충분한 포인트-클라우드로 표현될 수 있다. 연속 좌표 시스템에서, 공간적 특성은 측정 디바이스의 위치 사이의 구간적 보간에 의해 획득될 수 있다. 구간적 보간은 바람직하게 표면 위에 스무스 해석함수(smooth analytical function) 또는 스무스 해석함수의 세트를 사용한다.
- [0104] 본원의 일부 구현예에서 비-공간적 특성은 각 공간적 특성에 대해 개별적으로 획득된다. 예를 들어, 비-공간적 특성은 각 채널에 대하여 개별적으로 획득될 수 있다. 공간적 특성이 연속적인 경우, 바람직하게는 비-공간적 특성이 연속체 상의 이산 포인트의 세트에 대하여 획득된다. 전형적으로, 이산 포인트의 세트는 구간적 보간을

위해 사용되는 포인트들을 적어도 포함하나, 표면의 샘플링된 베전 상의 다른 포인트를 포함할 수도 있다.

[0105] 비-공간적 특성은 바람직하게는 시간적 특성을 포함하며, 이것은 획득 시간에 따라 데이터를 분할함으로써 획득된다. 분할은, 각각의 데이터 세그먼트가 획득되는 에포크에 대응하는 복수의 데이터 세그먼트를 야기한다. 에포크의 길이는 신경 생리학 데이터의 유형을 특정짓는 시간 분해에 달려있다. 예를 들어, EEG 또는 MEG 데이터에서, 전형적인 에포크 길이는 약 1000 ms이다.

[0106] 다른 비-공간적 특성이 데이터 분해 기술에 의해 획득될 수 있다. 본원의 다양한 일례의 구현예에서, 분해는 각 공간적 특성의 각 데이터 세그먼트에 대하여 개별적으로 수행된다. 따라서, 특장 데이터 채널에 있어서, 분해는 예컨대 특정 채널의 각 데이터 세그먼트에 순차적으로 적용된다(예, 먼저 제1 에포크에 대응하는 세그먼트에 적용, 그 후 제2 에포크에 대응하는 세그먼트에 적용됨). 그러한 순차적 분해는 다른 채널에 대하여 또한 수행된다.

[0107] 신경 생리학적 데이터는 데이터에서 극값(피크, 트로프(trough) 등)의 패턴을 식별함으로써, 또는 더욱 바람직하게는 과형 분석에 의해, 예컨대 이에 제한되지는 않으나 과형요소 분석에 의해 분해될 수 있다. 본원의 일부 구현예에서, 극값 식별은 극값의 시공간 이웃(neighborhood)의 규정에 의해 수행된다. 이웃은 극값이 위치하는 공간 영역(2차원 또는 3차원) 및/또는 극값이 발생하는 동안 시간-간격으로 규정될 수 있다. 바람직하게는, 공간 영역 및 시간-간격 둘 다 규정되어서, 각 극값에 대한 시공간 이웃을 연관시킨다. 이러한 이웃의 규정의 장점은 시간 및/또는 공간을 통해 데이터의 확산 구조에 대한 정보를 제공한다는 것이다. 이웃의 크기(각 차원에 면에서)는 극값의 성질에 기초하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 이웃의 크기는 극값의 반 치반폭(full width at half maximum, FWHM)과 동일하다. 이웃의 다른 규정도 본원의 범위에 벗어나지 않는다.

[0108] 과형 분석은 바람직하게는 필터링(예, 대역통과 필터링)이 수반되어서, 과가 과형을 함께 이루는 복수의 오버랩된 신호 극값(예, 피크)의 세트로 분해된다. 선택적으로 필터 그 자체가 오버랩될 수도 있다.

[0109] 신경 생리학적 데이터가 EEG 데이터를 포함하는 경우에, 하나 이상의 다음의 주파수 대역이 필터링 동안 사용될 수 있다: 엘타 대역(전형적으로 약 1 Hz 내지 약 4 Hz), 세타 대역(전형적으로 약 3 내지 약 8 Hz), 알파 대역(전형적으로 약 7 내지 약 13 Hz), 낮은 베타 대역(전형적으로 약 12 내지 약 18 Hz), 베타 대역(전형적으로 약 17 내지 약 23 Hz), 및 높은 베타 대역(전형적으로 약 22 내지 30 Hz). 더 높은 주파수 대역, 예컨대 이에 제한되지는 않으나, 감마 대역(전형적으로 약 30 내지 약 80 Hz)도 고려된다.

[0110] 과형 분석에 이어서, 과형 특성 예컨대 이에 제한되지는 않으나, 시간(레이턴시(latency)), 주파수 및 선택적으로 진폭이 바람직하게는 추출된다. 이 과형 특성은 바람직하게 이산 값으로 획득되고, 이로써 컴포넌트가 개별적인 과형 특성인 벡터를 형성한다. 이산 값의 사용은 추가의 분석을 위해 많은 양의 데이터를 감소시키기 때문에 장점이 있다. 다른 감소 기술, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 통계 표준화(예, 표준 스코어에 의해, 또는 임의의 통계적 모멘트를 사용하여)가 또한 고려된다. 표준화는 소리를 감소시키는데 사용되고, 방법이 한 명의 피험자보다 더 많은 피험자로부터 획득된 데이터에 적용되는 경우 및/또는 측정 디바이스와 뇌 사이의 인터페이스가 상이한 피험자들이나 한 명의 피험자에 대해 상이한 위치에서 변화가 있는 경우에 또한 유용하다. 예를 들어, 통계 표준화는 EEG 전극들 사이의 비-균일 임피던스 매칭이 존재하는 경우에 유용할 수 있다.

[0111] 특성의 추출은, 벡터의 컴포넌트로서 공간적 특성(예, 각각의 전극이나 다른 측정 디바이스의 위치), 분할과 분해로부터 획득되는 하나 이상의 비-공간적 특성을 각각 포함하는 복수의 벡터를 야기한다. 이러한 각각의 벡터는 데이터의 특징이며, 특성이 일부 관계를 따르는 임의의 벡터 쌍(예, 두 벡터가 하나의 벡터와 연관된 위치로부터 다른 벡터와 연관된 위치로의 정보의 흐름과 일치하는 인과 관계)은 두 활동-관련 특징을 구성한다.

[0112] 따라서 추출된 벡터는 다차원 공간을 규정한다. 예를 들어, 컴포넌트가 위치, 시간 및 주파수를 포함하는 경우, 벡터는 3차원 공간을 규정하고, 컴포넌트가 위치, 시간, 주파수 및 진폭을 포함하는 경우, 벡터는 4차원 공간을 규정한다. 더 높은 차원이 본원의 범위에 제한되지 않는다.

[0113] 분석이 한 명의 피험자의 신경 생리학적 데이터에 적용되는 경우에, 데이터의 각각의 특징은 벡터에 의해 규정되는 다차원 공간 내의 포인트로 표현되고, 활동-관련 특징의 각각의 세트는 포인트의 세트로 표현되어서, 세트의 임의의 포인트는 세트 내의 하나 이상의 다른 포인트들로부터 시간축(이하 "레이턴시-차분(latency-difference)"으로 지칭됨)을 따르는 특정 거리 내에 있다.

[0114] 분석이 피험자의 그룹이나 서브-그룹으로부터 획득된 신경 생리학적 데이터에 적용되는 경우에, 바람직하게 데이터의 특징은 전술한 다차원 공간 내의 이산 포인트의 클러스터로 표현된다. 포인트의 클러스터는 또한 분석이 한 명의 피험자의 신경 생리학적 데이터에 적용되는 경우에 규정될 수 있다. 이 구현예에서, 과형 특성의

벡터가 피험자에 존재하는 개별적인 자극에 대하여 개별적으로 추출되고, 이로써 다차원 공간 내에 포인트의 클러스터를 규정하며, 클러스터 내의 각 포인트는 상이한 시간에서 적용되는 자극에 대한 반응에 대응한다. 이 개별적 자극은 선택적으로 및 바람직하게는 동일하거나 유사한 자극의 반복적 표현의 세트, 또는 필수적으로 동일하지는 않지만 동일한 유형인 자극의 세트(예, 비-필수적으로 동일한 시각 자극의 세트)를 형성한다. 상이한 시간에서의 상이한 자극의 사용이 본원의 범위로부터 배제되지 않는다.

[0115] 상기 표현의 조합도 고려되며, 데이터가 복수의 피험자로부터 수집되고, 하나 이상의 피험자들에 대하여 과정 특성의 벡터가 시간-분리 자극(예, 분리된 시간에 적용되는 자극)에 대하여 개별적으로 추출된다. 이 구현예에서, 클러스터는 분리된 자극에 대한 반응에 대응하는 포인트와 함께 다른 피험자에 대응하는 포인트를 포함한다. 예컨대, 데이터가 10명의 피험자로부터 수집되는 경우를 고려하면, 각 피험자는 데이터 획득시 5 자극을 받는다. 이 경우에, 데이터세트는 $5 \times 10 = 50$ 데이터 세그먼트를 포함하고, 각 데이터 세그먼트는 하나의 자극에 대한 한 명의 피험자의 반응에 대응한다. 그러므로, 다차원 공간 내의 클러스터에서 5×10 포인트까지 포함할 수 있고, 각각의 포인트는 데이터 세그먼트 중 하나로부터 추출된 특성의 벡터를 표현한다.

[0116] 복수의 피험자의 특성 및/또는 한 명의 피험자에 주어진 자극에 대한 복수의 반응의 특성을 표현하든 간에, 공간의 주어진 축에 따른 클러스터의 폭은 대응하는 데이터 특성(시간, 주파수 등)에 대한 활동 윈도우의 크기를 나타낸다. 대표적인 예로서, 시간축에 따르는 클러스터의 폭을 고려하라. 그러한 폭은 선택적으로 및 바람직하게는 이벤트가 다수의 피험자에 걸쳐 일어나는 레이턴시 범위를 나타내는 방법에 의해 사용된다. 유사하게, 주파수축을 따르는 클러스터의 폭은 다수의 피험자에 걸쳐 일어나는 이벤트의 발생을 나타내는 주파수 대역을 나타내는데 사용될 수 있으며; 위치 축을 따르는 클러스터의 폭(예, 2D 위치 맵에 대응하는 데이터에 대한 2 위치 축, 및 3D 위치 맵에 대응하는 데이터에 대한 3 위치 축)은 이벤트가 다수의 피험자에 걸쳐 발생하는 인접한 전극의 세트를 규정하는데 사용될 수 있고, 진폭 축에 따르는 클러스터의 폭은 다수의 피험자에 걸쳐 이벤트의 발생을 나타내는 진폭 범위를 규정하는데 사용될 수 있다.

[0117] 피험자의 그룹 또는 서브-그룹에 대하여, 활동-관련 특징이 다음과 같이 식별될 수 있다. 시간 축에 따르는 단일의 클러스터가 바람직하게 클러스터의 폭에 의해, 기재된 바와 같이, 규정된 시간 윈도우 내에 일어나는 통합 이벤트를 표현함으로써 식별된다. 선택적으로 및 바람직하게는 일부 이상 포인트를 배제하도록 이 윈도우가 좁아지고, 이로써, 각각의 데이터 특징을 특성 짓는 레이턴시 범위를 재규정한다. 시간 축에 따르는 클러스터의 연속에 대하여, 연속적인 각각의 클러스터는 특정 제한 내의 폭(시간 축에 따름)을 가지며, 폐턴 추출 절차는 바람직하게는 그것들 중의 연속성 관계를 따르는 클러스터를 식별하도록 구현된다. 넓게 말해서, 그러한 절차는 클러스터들 간의 충분히 많은 포인트들 사이의 연속성 관계가 존재하는 클러스터 쌍들에 대하여 클러스터들에 걸쳐 검색할 것이다.

[0118] 폐턴 추출 절차는, 이에 제한하진 않으나, 밀도-기반 클러스터링 절차, 최단-이웃-기반 클러스터링 절차 등을 포함하는, 클러스터링 절차의 임의의 유형을 포함한다. 본 구현예에 적합한 밀도-기반 클러스터링 절차가 참조 문헌[Cao et al., 2006, "Density-based clustering over an evolving data stream with noise," Proceedings of the Sixth SIAM International Conference on data Mining. Bethesda, Maryland, p. 328-39]에 기재되어 있다. 본 구현예에 적합한 최단-이웃 클러스터링 절차는 참조 문헌[R.O. Duda, P.E. Hart and D.G. Stork, "Pattern Classification" (2nd Edition), A Wiley-Interscience Publication, 2000]에 기재되어 있다. 최단-이웃 클러스터링 절차가 이용되는 경우에, 클러스터가 식별되고 따라서 클러스터 간의 시공간 간격에 기초하여 메타-클러스터를 형성하도록 수집된다. 따라서, 메타-클러스터는 식별된 클러스터 중의 클러스터이다. 이 구현예에서, 메타-클러스터는 데이터의 특징이며, 활동-관련 특징은 메타-클러스터 중에 식별된다.

[0119] 도 3a은 본원의 일부 구현예에 따라, 피험자 그룹에 대하여 활동-관련 특징을 식별하는 절차를 설명하는 흐름도이다. 절차는 개시되고(40) 계속하여 고립된 클러스터들이 식별된다(41). 본 구현예는 클러스터가 다차원 공간의 특정 투영 상에서 식별되는 서브공간 클러스터링, 및 클러스터가 전체의 다차원 공간 상에서 식별되는 전체-공간 클러스터링의 둘 다를 고려한다. 서브공간 클러스터링은 계산 시간의 관점으로부터 우선하고, 전체-공간 클러스터링은 특징 일반성의 관점으로부터 우선한다.

[0120] 서브공간 클러스터링의 일 대표적 예는, 각각 미리결정된 주파수 대역 및 각각 미리결정된 공간적 위치에 대하여 개별적으로, 시간 축을 따르는 클러스터의 식별을 포함한다. 이 식별은 선택적으로 및 바람직하게는 고정되고 미리결정된 윈도우 폭을 가진 움직이는 시간-윈도우를 특징으로 한다. EEG 데이터에 대한전형적인 윈도우 폭은 델타 대역에 대하여 약 200 ms이다. 클러스터 내의 포인트의 최소 수에 대한 제한이 분석으로부터 소형의 클러스터를 배제하지 않도록 선택적으로 적용된다. 전형적으로 X보다 작은 포인트를 가지는 클러스터가 배

제되며, 이때 X는 그룹 내의 피험자의 약 80 %와 동일하다. 포인트의 최소 수는 절차 동안 업데이트될 수 있다. 클러스터의 초기 세트가 규정되면, 시간 윈도우의 폭이 바람직하게는 더 낮아진다.

[0121] 서브공간 클러스터링의 또 다른 대표적 예는 바람직하게는 각각의 미리결정된 주파수 대역에 대해 개별적으로, 공간-시간 서브공간에 걸친 클러스터의 식별을 포함한다. 이 구현예에서, 추출된 공간적 특성은 연속적인 공간 좌표 시스템을 사용하여, 예, 추가로 전술한 바와 같이, 측정 디바이스의 위치 사이의 구간적 보간에 의해 표현된다. 따라서, 각 클러스터는 시간 윈도우를 공간 영역과 연관시키고, 공간 영역은 측정 디바이스의 위치에 중심에 있거나 중심에 있지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 클러스터는 측정 디바이스의 위치가 아닌 위치에서 중심에 있는 공간 영역과 연관된다. 공간-시간 서브공간은 전형적으로 하나의 시간 차원 및 두 공간 차원을 갖는 3차원이며, 각 클러스터는, 예컨대 두피 표면, 피질 표면 등의 형상에 대응할 수 있는 표면에 걸쳐 2차원 공간 영역 및 시간-윈도우와 연관된다. 4차원 공간-시간 공간이 고려되며, 이 경우 각 클러스터는 체내 뇌에, 적어도 부분적으로 대응하는 부피에 걸쳐 3차원 공간 영역 및 시간-윈도우와 연관된다.

[0122] 서브공간 클러스터링의 또 다른 대표적인 예는 주파수-공간-시간 서브공간에 걸친 클러스터의 식별을 포함한다. 이 구현예에서, 각각 미리결정된 주파수 대역에 대해 개별적으로 클러스터를 검색하는 대신에, 이 방법은 미리 결정되지 않은 주파수에서도 역시 클러스터의 식별을 가능하게 한다. 따라서, 주파수는 서브공간에 걸쳐 연속적인 좌표로 여겨진다. 공간-시간 서브공간의 구현예로서, 추출된 공간적 특성은 연속적인 공간 좌표 시스템을 사용하여 표현된다. 따라서, 각 클러스터는 시간 윈도우, 공간 영역 및 주파수 대역과 연관된다. 공간 영역은 추가로 전술한 것처럼 2차원 또는 3차원일 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 클러스터는 측정 디바이스의 위치가 아닌 위치에서 중심에 있는 공간 영역과 연관되고, 하나 이상의 클러스터는 2 이상의 멜타, 세타, 알파, 낮은 베타, 베타, 높은 베타 및 감마 대역의 주파수를 포함하는 주파수 대역과 연관된다. 예를 들어, 클러스터는 멜타 대역의 부분 및 세타 대역의 부분, 또는 세타 대역의 부분 및 알파 대역의 부분, 또는 알파 대역의 부분 및 낮은 베타 대역의 부분 등에 걸치는 주파수 대역과 연관될 수 있다.

[0123] 절차는 선택적으로 및 바람직하게는 한 쌍의 클러스터가 선택되는 단계(42)로 이어진다. 절차는 선택적으로 및 바람직하게는 선택된 쌍에 표현되는 각각의 피험자에 대하여 대응하는 이벤트 사이의 레이턴시 차분(0 차분을 포함함)이 선택적으로 계산되는 단계(43)로 이어진다. 절차는 제한이 계산된 레이턴시 차분에 적용되는 단계(44)로 이어져서, 미리결정된 임계 범위(예, 0-30 ms)를 벗어난 레이턴시 차분이 거절되며, 미리결정된 임계 범위 내의 레이턴시 차분은 수락된다. 절차는 수락된 차분의 수가 충분히 크지 여부(예, 어떤 수 초과, 예컨대 그룹에서 피험자들의 80 % 초과)를 결정하는 단계(45)가 이어진다. 수락된 차분의 수가 충분히 크지 않다면, 절차는 클러스터의 쌍을 수락하고, 활동-관련 특징의 쌍으로 그것을 인식하는 단계(46)로 진행된다. 수락된 차분의 수가 비교적 크다면 그 쌍을 거절하는 단계(47)로 진행된다. 본 구현예의 단계 46 또는 단계 47은 단계 42로 돌아가도록 순환된다.

[0124] 데이터 특징 가운데 관계 및 활동-관련 특징의 인식을 결정하는 도시된 실시예가 도 3b에 도시된다. 시간과 위치를 포함하는 2차원 공간으로의 투영에 관한 도면이 제공된다. 본 실시예는 공간적 특성이 이산적인 구현예에 관한 것이며, 클러스터의 식별은 각 미리결정된 주파수 대역 및 각 미리결정된 공간적 위치에 대하여 개별적으로, 시간 축에 따른다. 통상의 기술자는 다른 차원, 예컨대 주파수, 진폭 등에 대한 기술을 변형하는 법을 알 것이다. 도 3b는 데이터가 1 내지 6으로 열거되는, 6명의 피험자로부터(또는 다른 시간에 6 자극을 받는 한 명의 피험자로부터) 수집되는 시나리오를 도시한다. 표현의 정확도 때문에, 다른 데이터 세그먼트 데이터(예, 다른 피험자로부터 수집된 데이터, 또는 다른 시간의 자극이 아닌 동일한 피험자로부터 수집된 데이터)가 "데이터 세그먼트 번호"으로 표기된 수직축에 따라 분리된다. 각 세그먼트에 대하여, 개방 원형은 "A"로 표기된 하나의 특정 위치에 기록된 이벤트(측정 디바이스, 예컨대 EEG 전극에 의해)를 나타내고, 색이 채워진 원형은 "B"로 표기된 또 다른 특정 위치에 기록된 이벤트를 나타낸다.

[0125] 시간축은 예컨대 피험자가 자극을 받았던 시간으로부터 측정된 것처럼, 각각의 이벤트의 레이턴시를 나타낸다. 이벤트의 레이턴시는 본 명세서에서 $t_A^{(i)}$ 및 $t_B^{(i)}$ 로 표기되며, 이 때 i 는 세그먼트 인덱스($i = 1, \dots, 6$)를 나타내고 A 및 B는 위치를 나타낸다. 표현의 정확도 때문에, 레이턴시가 도 3b에 도시되지는 않으나, 통상의 기술자는 본 명세서에 기재된 상세한 설명에 따라, 도면에 레이턴시가 추가되는 방법을 알 것이다.

[0126] 위치 A 및 B의 각각에 대하여, 시간 윈도우가 규정된다. Δt_A 및 Δt_B 로 표기된 이 시간 윈도우는 시간 축에 따른 클러스터의 폭에 대응하고 그들은 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 또한 두 통합 이벤트 사이의 레이턴시 차분 윈도우 Δt_{AB} 가 정의된다. 이 윈도우는 클러스터 사이(예컨대, 그들의 중심 사이)의 시간 축에 따른 분

리에 대응한다. 원도우 Δt_{AB} 가 대시 기호형 세그먼트와 솔리드형 세그먼트를 갖는 간격으로 도시된다. 대시 기호형 세그먼트의 길이는 원도우의 하부 경계를 나타내고 간격의 전체 길이는 원도우의 상부 경계를 나타낸다. Δt_A , Δt_B 및 Δt_{AB} 는 활동-관련 특징으로서 A 및 B에 기록된 이벤트의 쌍을 수락할지 여부를 결정하기 위한 기준의 부분이다.

[0127] 시간 원도우 Δt_A 및 Δt_B 는 바람직하게는 그룹 내의 통합 이벤트를 식별하기 위해 사용된다. 도시된 바와 같이, 각각의 세그먼트 번호 1, 2, 4 및 5에 대하여, 이벤트는 다 각각의 시간 원도우 내에 있다(수학적으로, 다음과 같이 기재될 수 있다: $t_A^{(i)} \in \Delta t_A$, $t_B^{(i)} \in \Delta t_B$, $i = 1, 2, 4, 5$). 반면에, 세그먼트 번호 3에 대하여, A에서 기록된 이벤트는 $\Delta t_A, t_A^{(3)} \notin \Delta t_A$ 의 외부에 있으나, B에 기록된 이벤트는 $\Delta t_B, t_B^{(3)} \in \Delta t_B$ 내에 있고, 세그먼트 번호 6에 대하여, A에 기록된 이벤트는 $\Delta t_A, t_A^{(6)} \in \Delta t_A$ 있으나, B에 기록된 이벤트는 $\Delta t_B, t_B^{(6)} \notin \Delta t_B$ 의 외부에 있다. 따라서, 위치 A에서, 통합 이벤트가 세그먼트 번호 1, 2, 4, 5 및 6로부터 획득된 데이터 포인트의 클러스터로 규정되고, 위치 B에서, 통합 이벤트가 세그먼트 번호 1-5로부터 획득된 데이터 포인트의 클러스터로 규정된다.

[0128] 레이턴시 차분 원도우 Δt_{AB} 는 활동-관련 특징을 인식하기 위해 바람직하게 사용된다. 본원의 다양한 일례의 구현예에서, 각 세그먼트의 레이턴시 차분 $\Delta t_{AB}^{(i)}$ ($i = 1, 2, \dots, 5$)이 레이턴시 차분 원도우 Δt_{AB} 와 비교된다. 본원의 다양한 일례의 구현예에서, (i) 쌍의 각각의 특징이 통합 이벤트에 속한다면, 그리고 (ii) 대응하는 레이턴시 차분이 Δt_{AB} 내에 있으면, 특징의 쌍이 활동-관련 쌍으로 수락된다. 도 3b의 도시에서, 세그먼트 번호 4와 5로 기록되는 각 쌍이 활동-관련 특징의 쌍으로 수락되고, 두 기준이 세그먼트 각각에 대해 충족되기 때문이다($\Delta t_{AB}^{(i)} \in \Delta t_{AB}$, $t_A^{(i)} \in \Delta t_A$, $t_B^{(i)} \in \Delta t_B$, $i = 4, 5$). 세그먼트 번호 1-3으로부터 기록된 쌍들은 레이턴시 차분 기준을 통과하지 않으며, 각각의 $\Delta t_{AB}^{(1)}$, $\Delta t_{AB}^{(2)}$ 및 $\Delta t_{AB}^{(3)}$ 가 Δt_{AB} 외부에 있기 때문이다($\Delta t_{AB}^{(i)} \notin \Delta t_{AB}$, $i = 1, 2, 3$). 따라서, 이 쌍들은 거절된다. 본 구현예에서 언급한 것처럼, 세그먼트 번호 6으로부터 획득된 쌍이 레이턴시 차분 기준을 통과한다 할지라도, 시간-원도우 기준($\Delta t_{AB}^{(6)} \notin \Delta t_{AB}$)을 통과하지 못하기 때문에, 그 쌍은 거절된다.

[0129] 본원의 다양한 일례의 구현예에서, 절차는 또한 둘 이상의 다른 위치에서 발생하는 데이터의 동시 발생하는 이벤트에 대응하는 쌍을 수락한다. 그러한 이벤트가 서로에 대하여 인과 관계에 있지 않다 할지라도(위치 사이의 정보의 흐름이 없기 때문), 이 방법에 의해 대응하는 특징이 마킹된다(marked). 본 발명자는, 임의의 특징이론에 한정하지 않고, 이 방법에 의해 식별되지 않는다는 할지라도, 데이터의 동시에 일어나는 이벤트가 또 다른 이벤트에 원인이 되어 관련된다는 것을 고려한다. 예를 들어, 동일한 물리적 자극은 뇌 내의 둘 이상의 위치에서 동시에 일어나는 이벤트를 생성할 수 있다.

[0130] 활동-관련 특징의 식별된 쌍은, 단계 46에서 수락된 것처럼, 특정 공간 내의 복합적인 패턴을 구성하기 위한 기초 빌딩 블록으로 사용될 수 있는 기초 패턴으로 처리될 수 있다. 본원의 다양한 일례의 구현예에서, 이 방법은 둘 이상의 쌍의 활동-관련 특징이 이어지는(예, 연결됨) 단계(48)로 진행된다. 연결(concatenation)을 위한 기준은 벡터로 명시된 특성의 쌍 사이의 유사도일 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 두 쌍의 활동-관련 특징이 공통 특징을 가진다면 연결될 수 있다. 유사하게, 이것은 다음과 같이 표현될 수 있다: "A-B" 및 "B-C" 쌍들은 공통 특징으로 "B"를 가지며 복합적인 패턴 A-B-C를 형성하도록 연결된다.

[0131] 바람직하게, 연결된 특징의 세트는 임계화 절차의 대상이 되며, 예컨대 그룹에서 피험자의 X % 이상이 연결 세트에 포함되는 경우에 그 세트는 수락되며, 그룹에서 피험자의 X % 미만이 연결 세트에 포함되는 경우에, 그 세트는 거절된다. 임계치 X에 대한 전형적인 값은 약 80이다.

[0132] 따라서, 3 이상의 특징의 각각의 패턴은 집합의 임의의 클러스터가 집합에서 하나 이상의 다른 클러스터로부터 특정 레이턴시-차분 내에 있도록 규정된 클러스터의 집합에 대응한다. 모든 쌍의 클러스터가 분석되면, 절차는 종결되는 종료기(49)로 이어진다.

[0133]

도 1을 다시 참조하면, 단계 13에서, 뇌 네트워크 활동(BNA) 패턴이 구성된다.

[0134]

본원의 일부 구현예에 따라, 신경 생리학적 데이터로부터 추출될 수 있는 BNA 패턴(20)의 각 실시예인 도 2를 참조하여 BNA 패턴의 개념이 이해된다. BNA 패턴(20)은 복수의 노드(22)를 가지며, 각각의 노드는 활동-관련 특징 중 하나를 나타낸다. 예를 들어, 노드는 특정 위치에서 및 특정 시간-윈도우나 레이턴시 범위 내에서, 선택적으로는 진폭의 특정 범위를 가지는 특정 주파수 대역(선택적으로는 둘 이상의 특정 주파수 대역)을 표현할 수 있다.

[0135]

일부 노드(22)는 각 에지의 단부에서 노드 사이의 인과 관계를 각각 표현하는 에지(24)에 의해 연결된다. 따라서, BNA 패턴은 노드와 에지를 갖는 그래프로서 표현된다. 본원의 다양한 일례의 구현예에서, BNA 패턴은 복수의 이산된 노드를 포함하며, 데이터의 특징을 포함하는 정보가 노드에 의해서만 표현되고 특징들 사이의 관계를 포함하는 정보는 에지에 의해서만 표현된다.

[0136]

도 2는 두피의 템플릿(26) 내의 BNA 패턴(20)을 도시하며, 노드의 위치를 뇌의 다양한 엽(lobe)(전두엽(28), 중앙엽(30), 두정엽(32), 후두엽(34) 및 측두엽(36))에 관련시키도록 한다. BNA 패턴 내의 노드는 그들의 특성으로 라벨링된다. 컬러 코딩 또는 형상 코딩 시각화 기술이 또한 원한다면 채용될 수 있다. 예를 들어, 특정 주파수 대역에 대응하는 노드는 하나의 컬러나 형상을 사용하여 디스플레이될 수 있고 또 다른 주파수 대역에 대응하는 노드는 또 다른 컬러나 형상을 사용하여 디스플레이될 수 있다. 도 2의 대표적 실시예에서, 두 컬러가 존재한다. 적색 노드는 멜타 파에 대응하고 녹색 노드는 세타 파에 대응한다.

[0137]

BNA 패턴(20)은 한 명의 피험자나 그룹 또는 서브-그룹의 피험자의 뇌 활동을 묘사할 수 있다. 한 명의 피험자의 뇌 활동을 묘사하는 BNA 패턴은 본 명세서에서 피험자-특이 BNA 패턴으로 지칭되며, 그룹이나 서브-그룹의 피험자의 뇌 활동을 묘사하는 BNA 패턴은 그룹 BNA 패턴으로 지칭된다.

[0138]

BNA 패턴(20)이 피험자-특이 BNA 패턴인 경우, 각 피험자의 데이터로부터 추출된 벡터만이 BNA 패턴을 구성하는데 사용된다. 따라서, 각 노드는 다차원 공간 내의 포인트에 대응하고 따라서 뇌에 활동 이벤트를 표현한다. BNA 패턴(20)이 그룹 BNA 패턴인 경우, 일부 노드는 피험자의 그룹이나 서브-그룹에 우세한 활동 이벤트를 표현한다. 그룹 BNA 패턴의 통계적 성질로 인해, 그룹 BNA 패턴에서의 노드(본 명세서에서 "순서"라고 함) 및/또는 에지(본 명세서에서 "크기"라고 함)의 수는 전형적으로, 이에 제한되지는 않으나, 피험자-특이 BNA 패턴의 순서 및/또는 크기보다 크다.

[0139]

그룹 BNA 패턴을 구성하는 간단한 실시예에서, 도 3b에 도시된 단순화된 시나리오가 고려되며, "세그먼트"는 피험자의 그룹이나 서브-그룹에서 다른 피험자와 대응한다. 그룹 데이터는 본 실시예에서, 위치 A 및 B와 연관된 두 통합 이벤트를 포함한다. 이러한 각 이벤트는 다차원 공간 내에 클러스터를 형성한다. 본원의 다양한 일례의 구현예에서, 각각의 클러스터는, 클러스터 A 및 B로 지칭되며, 그룹 BNA 내의 노드에 의해 나타낸다. 두 클러스터 A 및 B는 활동-관련 특징으로 식별되며, 그러한 관계(본 실시예에서 피험자 번호 4 및 5의 쌍)를 위해 기준을 통과하는 이 클러스터를 내의 일부 개별적인 포인트가 존재하기 때문이다. 그러므로, 본원의 다양한 일례의 구현예에서, 클러스터 A 및 B에 대응하는 노드는 에지로 연결된다. 그 결과로 그룹 BNA 패턴의 간단화된 도시가 도 3c에 표현된다.

[0140]

피험자-특이 BNA 패턴은 선택적으로 및 바람직하게는 각각의 피험자로부터 수집된 데이터의 특징들 간의 관계들 및 특징들을, 기준 데이터의 특징들 간의 관계들 및 특징들과 비교하여 구성되며, 본원의 일부 구현예에서 그룹 데이터를 포함한다. 이 구현예에서, 피험자의 데이터와 연관된 포인트들 간의 관계 및 포인트들은, 그룹의 데이터와 연관된 클러스터들 사이의 관계들 및 클러스터들과 비교된다. 예를 들어, "세그먼트"가 피험자의 그룹 또는 서브-그룹 내의 상이한 피험자에 대응하는, 도 3b의 간략화된 시나리오를 참조하라. 클러스터 A는 피험자 번호 3으로부터의 기여가 없으며, 클러스터 B는 피험자 번호 6으로부터의 기여가 없는데, 이는 이 피험자들에 대하여 각각의 포인트가 시간-윈도우 기준을 통과하는데 실패하기 때문이다. 따라서, 본원의 다양한 일례의 구현예에서, 피험자-특이 BNA 패턴이 피험자 번호 3을 위해 구성되는 경우에, 그것은 위치 A에 대응하는 노드를 포함하지 않으며, 피험자-특이 BNA 패턴이 피험자 번호 6을 위해 구성되는 경우에, 그것은 위치 B에 대응하는 노드를 포함하지 않는다. 반면에, 위치 A 및 B 둘 다 피험자 번호 1, 2, 4 및 5 중 임의의 피험자를 위해 구성된 피험자-특이 BNA 패턴 내에 노드로 표현된다.

[0141]

각각의 포인트가 한 쌍의 활동-관련 특징으로 수락되는 피험자에 있어서(본 실시예에서, 피험자 번호 4 및 5), 대응하는 노드는 바람직하게 에지로 연결된다. 그러한 경우에 피험자-특이 BNA 패턴의 간략화된 도면이 도 3d에 도시된다.

- [0142] 오직 두 노드의 간략한 실시예임을 주목할 것이며, 도 3d의 피험자-특이 BNA는 도 3c의 그룹 BNA와 유사하다. 더 많은 수의 노드에서, 그룹 BNA 패턴의 순서 및/또는 크기가, 기재된 바와 같이, 전형적으로 피험자-특이 BNA 패턴의 순서 및/또는 크기보다 크다. 피험자-특이 및 그룹 BNA 패턴 사이의 추가 차분은, 추가로 전술된 바와 같이, 예지로 표현되는 활동-관련 특징들 사이의 관계도에 의해 드러날 수 있다.
- [0143] 각각의 포인트가 거절되는 피험자에 대하여(본 실시예에서 피험자 번호 1 및 2), 대응하는 노드는 바람직하게는 예지로 연결되지 않는다. 이 경우에 피험자-특이 BNA 패턴의 간단한 도면이 도 3e에 도시된다.
- [0144] 그러나, 피험자-특이 BNA 패턴을 클러스터링하기 위한 전술한 기술이 특정 피험자의 데이터와 피험자의 그룹의 데이터 사이의 관계에 대하여 기재된다 할지라도, 일부 구현예에서, 피험자-특이 BNA 패턴이 한 명의 피험자의 데이터로부터만 구성될 수 있기 때문에, 이것은 필수적으로 그 경우가 될 필요는 없음을 이해해야 한다. 이 구현예에서, 과형 특성의 벡터는 시간-분리 자극에 대하여 개별적으로 추출되어, 추가로 전술한 것처럼, 클러스터 내의 각 포인트가 상이한 시간에서 적용되는 자극에 대한 반응에 대응하는 포인트들의 클러스터를 규정한다. 이 구현예에서, 바람직하게는 피험자-특이 BNA 패턴을 구성하는 절차는 전술한 그룹 BNA 패턴을 구성하는 절차와 동일하다. 그러나, 모든 데이터가 한 명의 피험자로부터 수집되기 때문에, BNA 패턴은 피험자-특이적이다.
- [0145] 따라서, 본 구현예는 두 유형의 피험자-특이 BNA 패턴을 고려한다: 특정 피험자에 대한 그룹 BNA 패턴의 표명이며, 특정 피험자의 피험자의 그룹이나 서브-그룹으로의 연관을 기재하는 제1 유형, 및 피험자를 피험자의 그룹이나 서브-그룹으로 연관시키지 않고 특정 피험자의 데이터를 기재하는 제2 유형. 전자 유형의 BNA 패턴은 연관 피험자-특이 BNA 패턴으로 지칭되며, 후자 유형의 BNA 패턴은 비연관 피험자-특이 BNA 패턴으로 지칭된다.
- [0146] 비연관 피험자-특이 BNA 패턴에 있어서, 바람직하게는 분석은, 선택적으로 및 바람직하게는 데이터를 평균화하고 데이터의 그것을 하나의 벡터로 되게 하기 전에, 하나의 자극의 반복적인 표현의 세트, 즉 하나의 시도의 세트에서 수행된다. 반면에, 그룹 BNA 패턴에 대하여, 그룹에서 각 피험자의 데이터 선택적으로 및 바람직하게는 평균화되어 결국 데이터의 벡터로 된다.
- [0147] 비연관 피험자-특이 BNA 패턴은 일반적으로 특정 피험자에 대하여 특이하지만(피험자-특이 BNA 패턴이 구성되는 시기), 동일한 피험자는 하나 이상의 연관 피험자-특이 BNA 패턴에 의해 특성지어질 수 있으며, 이는 피험자가 다른 그룹과 상이한 연관을 가질 수 있기 때문이라는 것에 주목한다. 예를 들어 건강한 피험자의 그룹과 동일한 뇌 장애로 고통받는 건강하지 않은 피험자의 그룹을 고려하라. 또한 이 그룹들 중 하나의 그룹에 속하거나 속하지 않는 피험자 Y를 고려하라. 본 구현예는 피험자 Y에 대하여 다수의 피험자-특이 BNA 패턴을 예상한다. 제1 BNA 패턴은 비연관 피험자-특이 BNA 패턴이며, 피험자 Y로부터만 수집된 데이터로 구성되기 때문에, 이 피험자에 대하여 일반적으로 특이하다고 할 수 있다. 제2 BNA 패턴은 피험자 Y의 데이터와 건강한 그룹의 데이터 사이의 관계의 면에서 구성된 연관 피험자-특이 BNA 패턴이다. 제3 BNA 패턴은 피험자 Y의 데이터와 건강하지 않은 그룹의 데이터 사이의 관계의 면에서 구성되는 연관 피험자-특이 BNA 패턴이다. 이 BNA 패턴의 각각은 피험자 Y의 상태를 평가하기에 유용하다. 제1 BNA 패턴은, BNA 패턴을 이전에 구성된 비연관 피험자-특이 BNA 패턴과 비교하도록 하므로, 예컨대 시간에 걸쳐 피험자의 뇌 기능의 변화를 모니터링하는데 유용하다(예, 뇌 가소성 등을 모니터링함). 제2 및 제3 BNA 패턴은 피험자 Y와 각각의 그룹 사이의 연관의 레벨을 결정하기에 유용할 수 있고, 이로써 피험자의 뇌 장애의 확률을 결정한다.
- [0148] 피험자-특이 BNA 패턴을 구성하도록 사용되는 기준 데이터가 동일한 피험자로부터 이전에 획득된 이력 데이터에 대응하는 구현예를 또한 고려해야 한다. 이 구현예는 BNA 패턴이 피험자의 그룹 대신에 동일한 피험자의 이력에 연관된다는 것을 제외하고, 연관 피험자-특이 BNA 패턴에 대하여 전술한 구현예와 유사하다.
- [0149] 추가로 기준 데이터가 어느 정도 이후 시간에 동일한 피험자로부터 획득된 데이터와 대응하는 구현예도 고려해야 한다. 이 구현예는 초기에 획득된 데이터가 후기에 획득된 데이터로 진전되는지 여부를 조사하도록 한다. 특정 실시예로서 이에 제한되지는 않는 실시예는 동일한 피험자에 대하여 다수의 치료 세션, 예, N 세션의 경우이다. 다수의 제1 치료 세션에서 획득된 데이터(예, 세션 1로부터 세션 $k_1 < N$)는 중기 세션(예, 세션 $k_2 > k_1$ 로부터 세션 $k_3 > k_2$)에 대응하는 제1 연관 피험자-특이 BNA 패턴을 구성하기 위한 기준 데이터로 사용될 수 있고, 다수의 최종 치료 세션(예, 세션 k_4 로부터 세션 N)에서 획득된 데이터는 전술한 중기 세션에 대응하는 제2 연관 피험자-특이 BNA 패턴을 구성하기 위해 기준 데이터로서 사용될 수 있으며, 이 때, $1 < k_1 < k_2 < k_3 < k_4$ 이다. 동일한 피험자에 대한 이 두 연관 피험자-특이 BNA 패턴은 치료의 초기 단계로부터 치료의 후기 단계로의 데이터에

볼루션(evolution)을 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0150] 이 방법은 연결 가중치가 BNA 패턴 내의 각 쌍의 노드(또는 동등하게, BNA 내의 각 에지에)에 할당되는 단계 (14)로 진행하여, 가중화 BNA 패턴을 제공한다. 연결 가중치가 두 노드를 연결하는 에지의 두께에 의해 도 2, 3c 및 3d에 표현된다. 예를 들어, 더 두꺼운 에지는 더 높은 가중치에 대응할 수 있고, 더 얇은 에지는 더 낮은 가중치에 대응할 수 있다.

[0151] 본원의 다양한 일례의 구현예에서, 연결 가중치는 다음의 클러스터 특성 중 적어도 하나에 기초하여 계산된 가중치 인덱스 WI 를 포함한다: (i) 대응하는 클러스터 쌍에 참여하는 피험자의 수, 이때 더 큰 가중치가 더 큰 수의 피험자에 대하여 할당됨; (ii) 각 클러스터 쌍 내의 피험자의 수 사이의 차분(상기 쌍의 "차분 레벨"로 지칭됨), 이때 더 큰 가중치가 더 낮은 차분 레벨에 대하여 할당됨; (iii) 대응하는 클러스터와 각각 연관된 시간 윈도우의 폭(예컨대 도 3a의 Δt_A 및 Δt_B 참조), 이때 더 큰 가중치가 더 좁은 윈도우에 대하여 할당됨; (iv) 두 클러스터 사이의 레이턴시 차분(도 3a의 Δt_{AB} 참조), 이때 더 큰 가중치가 더 좁은 윈도우에 대하여 할당됨; (v) 대응하는 클러스터와 연관된 신호의 진폭; (vi) 대응하는 클러스터와 연관된 신호의 주파수; 및 (vii) 클러스터를 규정하는 공간 윈도우의 폭(좌표 시스템이 연속적인 구현예). 임의의 클러스터 특성에 대하여, 특성 (i) 및 (ii)를 제외하고, 하나 이상의 통계적 인지(statistical observable) 특성은, 이에 제한되지는 않으나, 클러스터에 대한 평균값, 중간값, 상한값, 하한값 및 분산값이 바람직하게 사용된다.

[0152] 그룹 BNA 패턴 또는 비연관 피험자-특이 BNA 패턴에 대하여, 연결 가중치는 바람직하게는 클러스터 특성에 기초하여 계산되는 가중치 인덱스 WI 와 동일하다.

[0153] 연관 피험자-특이 BNA 패턴에 대하여, 한 쌍의 노드의 연결 가중치는 바람직하게는 SI 로 표기되는 하나 이상의 피험자-특이 및 쌍-특이 수량(quantity)과 함께 가중치 인덱스 WI 에 기초하여 할당된다. 그러한 수량의 대표적인 예가 이하 제공된다.

[0154] 본원의 다양한 일례의 구현예에서, 연관 피험자-특이 BNA 패턴의 한 쌍의 노드는 WI 를 SI 와 조합하여 계산되는 연결 가중치와 할당된다. 예를 들어, 연관 피험자-특이 BNA 패턴 내의 한 쌍의 연결 가중치는 $WI-SI$ 로 주어질 수 있다. 주어진 노드 쌍에 대하여 하나 이상의 수량(N 수량이라고 함)이 계산되는 경우, 그 쌍은 하나 이상의 연결 가중치, 예, $WI-SI_1$, $WI-SI_2$, ..., $WI-SI_N$ 로 할당될 수 있으며, SI_1 , SI_2 , ..., SI_N 는 N 계산된 수량이다. 대안 또는 추가로, 주어진 쌍의 모든 연결 가중치가 예컨대 평균화되고 합해져서 조합될 수 있다.

[0155] 수량 SI 는 예컨대 피험자-특이 쌍과 대응하는 클러스터 사이의 관계를 특성 짓는 통계적 스코어일 수 있다. 통계적 스코어는, 이에 제한되지는 않지만 평균으로부터 편차, 절대 편차, 표준 스코어 등을 포함하는 임의의 유형일 수 있다. 통계적 스코어가 계산되는 관계는, 이에 제한되지는 않으나 레이턴시, 레이턴시 차분, 진폭, 주파수 등을 포함하는 가중치 인덱스 WI 를 계산하도록 사용되는 하나 이상의 특성을 포함할 수 있다.

[0156] 레이턴시나 레이턴시 차분에 관계되는 통계적 스코어는 본 명세서에서 동기화 스코어로 지칭되고 SI s로 표기된다. 따라서, 본원의 일부 구현예에 따른 동기화 스코어는 (i) 대응하는 클러스터의 그룹-평균 레이턴시에 대하여, 피험자를 위해 획득된 포인트의 레이턴시(예, 상기 실시예에서 $t_A^{(i)}$ 및 $t_B^{(i)}$), 및/또는 (ii) 두 대응하는 클러스터 사이의 그룹-평균 레이턴시 차분에 대하여, 피험자를 위해 획득된 두 포인트 사이의 레이턴시 차분(예, $\Delta t_{AB}^{(i)}$)을 위해 통계적 스코어를 계산하여 획득할 수 있다.

[0157] 진폭에 관계되는 통계적 스코어는 진폭 스코어로 지칭하며 SIa 로 표기한다. 따라서 본원의 일부 구현예에 따른 진폭 스코어는 대응하는 클러스터의 그룹-평균 진폭에 대하여 피험자를 위해 획득되는 진폭에 대한 통계적 스코어를 계산하여 획득된다.

[0158] 주파수에 관계되는 통계적 스코어는 주파수 스코어로 지칭하며 SIf 로 표기된다. 따라서 본원의 일부 구현예에 따른 주파수 스코어는 대응하는 클러스터의 그룹-평균 주파수에 대하여 피험자를 위해 획득되는 주파수를 위한 통계적 스코어를 계산하여 획득된다.

[0159] 위치에 관계되는 통계적 스코어는 위치 스코어로 지칭되고 SII 로 표기된다. 이 구현예는 특히 추가로 전술되는 연속 좌표 시스템이 사용되는 구현예에 이용된다. 따라서, 본원의 일부 구현예에 따른 위치 스코어는 대응하는 클러스터의 그룹-평균 위치에 대하여 피험자를 위해 획득된 위치에 대한 통계적 스코어를 계산하여 획득된다.

[0160] 다른 특성에 관계되는 통계적 스코어의 계산은 본원의 범위를 벗어나지 않는다.

[0161] 본원의 일부 구현예에 따라, 수량 SI를 계산하는 기술이 이하 기재된다.

[0162] SI가 동기화 스코어 SI인 경우, 계산은 선택적으로 및 바람직하게는, 존재한다면 전극 쌍($Time_{subj}$)에 의해 설정된 시공간 제한에 매칭하는 이산 시간 포인트에 기초한다. 이 구현예에서, 포인트의 시간은, 영역적 동기화 스코어 SI_{sr} 를 제공하기 위해, 각 영역에 대하여, 그룹 패턴($Time_{pat}$)에 참여하는 이산 포인트의 시간의 평균 및 표준 편차와 비교될 수 있다. 동기화 스코어 SI_{sr} 는 그 후, 예컨대 쌍 내의 두 영역의 영역적 동기화 스코어를 평균화함으로써 계산될 수 있다. 공식적으로, 이 절차는 다음과 같다:

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

[0163] [0164] 진폭 스코어 SIa 는 선택적으로 및 바람직하게는 유사한 방식으로 계산된다. 초기에, 개별적인 피험자의 이산 포인트의 진폭(Amp_{subj})이 영역적 진폭 스코어 SIa_r 를 제공하기 위하여 각 영역에 대하여, 그룹 패턴(Amp_{pat})에 참여하는 이산 포인트의 진폭의 평균 및 표준 편차와 비교된다. 진폭 스코어는 그 후 예컨대 쌍 내의 두 영역의 영역적 진폭 스코어를 평균화함으로써 계산될 수 있다:

$$SIa_r = 0.5 + \frac{std(Amp_{pat})}{2 * (abs(Amp_{pat} - Amp_{subj}) + std(Amp_{pat}))}; SIa_r = \frac{1}{r} \sum SIa_r$$

[0165] [0166] 하나 이상의 BNA 패턴 유사도 S 가 그 후 BNA 패턴의 노드에 걸쳐 가중 평균으로 계산될 수 있다:

$$Ss = \frac{\sum (W_i * SI_{sr})}{\sum W_i}$$

$$Sa = \frac{\sum (W_i * SIa_r)}{\sum W_i}$$

$$Sf = \frac{\sum (W_i * SIf_i)}{\sum W_i}$$

$$Sl = \frac{\sum (W_i * SII_i)}{\sum W_i}$$

[0167] [0168] 공식적으로, 추가 유사도, Sc 가 다음과 같이 계산될 수 있다:

$$Ic = \frac{\sum (W_i * SIC_i)}{\sum W_i},$$

[0169] [0170] 이때 SIC_i 는 쌍 i 가 피험자의 데이터 내에 존재한다면 1이고, 그렇지 않다면 0인 이진 수량이다.

[0171] [0172] 본원의 일부 구현예에서, 수량 SI 는 기록된 활동 사이의 상관값을 포함한다. 일부 구현예에서, 상관값은 상기 쌍과 연관되는 두 위치에서 특정 피험자에 대하여 기록된 활동 사이의 상관관계를 나타내며, 일부 구현예에서 상관값은 상기 쌍과 연관되는 임의의 위치에서 특정 피험자에 대해 기록된 활동과 동일한 위치에서 기록되는 그룹 활동 사이의 상관관계를 나타낸다. 일부 구현예에서, 상관값은 활동들 사이의 인과 관계를 나타낸다.

[0173] 인과 관계와 같은 상관값을 계산하는 절차는 본 분야에 공지되어 있다. 본원의 일부 구현예에서, 그랜저 이론(Granger theory)이 이용된다[Granger C W J, 1969, "Investigating Causal Relations By Econometric Models And Cross-Spectral Methods," *Econometrica*, 37(3):242]. 본 구현예에 적합한 다른 기술이 참조 문헌[Durka et al., 2001, "Time-frequency microstructure of event-related electroencephalogram desynchronisation and synchronisation," *Medical & Biological Engineering & Computing*, 39:315]; 참조 문헌[Smith Bassett et al., 2006, "Small-World Brain Networks" *Neuroscientist*, 12:512]; 참조 문헌[He et al., 2007, "Small-

World Anatomical Networks in the Human Brain Revealed by Cortical Thickness from MRI," *Cerebral Cortex* 17:2407]; 및 참조 문헌[De Vico Fallani *et al.*, "Extracting Information from Cortical Connectivity Patterns Estimated from High Resolution EEG Recordings: A Theoretical Graph Approach," *Brain Topogr* 19:125]에서 알 수 있으며, 이 모든 내용은 본원에 참조로 원용된다.

[0174] BNA 패턴에 걸쳐 할당된 연결 가중치는 연속 변수로(예, 연속 범위를 갖는 함수를 사용하여), 또는 이산 변수(예, 이산 범위를 갖는 함수를 사용하거나 루프 테이블을 사용하여) 계산될 수 있다. 임의의 경우에, 연결 가중치는 둘 이상의 가능값을 가질 수 있다. 따라서, 본원의 다양한 일례의 구현예에 따르면, 가중화 BNA 패턴이 3 이상의, 또는 4 이상의, 또는 5 이상의, 또는 6 이상의 에지를 가지며, 각각의 에지는 상이한 연결 가중치와 연관된다.

[0175] 본원의 일부 구현예에서, 이 방법은 하나 이상의 서브-세트의 BNA 패턴 노드를 제공하도록 특징 선택 절차가 BNA 패턴에 적용되는 단계(16)로 진행된다.

[0176] 특징 선택은 알고리즘의 학습 과정에 가장 적절한 큰 세트의 후보자들로부터 입력 변수의 최적의 특징을 선택함으로써 데이터의 차원이 감소되는 프로세스이다. 부적절한 데이터를 감소시킴으로써, 데이터 세트의 원래의 특징을 표현하는 정확도가 감소되며, 이로써 예측 모델링과 같은 데이터 마이닝(data mining) 과제를 개선시킨다. 현준하는 특징 선택 방법은 포워드 선택 및 백워드 선택으로 알려진 두 광범위한 카테고리로 나뉜다. 백워드 선택(예, 참조 문헌[Marill *et al.*, *IEEE Tran Inf Theory* 1963, 9:11-17]; 참조 문헌[Pudil *et al.*, *Proceedings of the 12th International Conference on Pattern Recognition* (1994). 279-283]; 및 참조 문헌[Pudil *et al.*, *Pattern Recognit Lett*(1994) 15:1119-1125])은 모든 변수로 개시되며, 상위-랭킹된 변수로 남겨지도록 단계적 방식(step-wise fashion)에서 하나 하나씩 변수들을 제거한다. 포워드 선택(예, 참조 문헌[Whitney *et al.*, *IEEE Trans Comput* 197;20:1100-1103]; 참조 문헌[Benjamini *et al.*, *Gavrilov Ann Appl Stat* 2009;3:179-198])은 빈 변수 세트로 개시되며 임의의 추가가 부가가 모드를 개선시키지 않을 때까지 각 단계에서 최적 변수를 부가한다.

[0177] 본원의 일부 구현예에서, 특징의 포워드 선택이 이용되고, 본원의 일부 구현예에서, 특징의 백워드 선택이 이용된다. 본원의 일부 구현예에서 이 방법은 불량 선택을 야기할 수 있는 긍정 오류(false positive)의 부분(fraction)을 제어하기 위한 절차를 채용하며, 이러한 절차는 오류발견률(false discovery rate, FDR) 절차로 알려져 있고, 예컨대 그 내용이 본원에 참조로 원용되는 참조 문헌[Benjamini *et al.* supra]에서 알 수 있다.

[0178] 도 33에 본 구현예에 적합한 특징 선택 절차의 대표적인 예가 도시된다. 초기에, 피험자 그룹이 고려되며(예, 건강한 제어군 또는 질병을 가진 피험자), 선택적으로 및 바람직하게는 그룹을 나타내는데 비교적 높은 정확도를 제공하기 위하여 충분히 큰 데이터세트를 사용한다. 이 그룹은 BNA 패턴을 사용하여 표현될 수 있다. 특징 선택 절차는 그 후 그룹의 데이터세트를 특징짓는 각 특징을 감정하기(evaluate) 위하여 데이터세트의 훈련 세트에 적용되며, 감정된 특징은 BNA 패턴의 노드 또는 BNA 쌍 패턴의 노드의 쌍 또는 BNA 패턴의 노드의 임의의 조합일 수 있다. 특징 선택 알고리즘으로의 입력은 바람직하게는 훈련 세트를 사용하여 계산된 감정 스코어(예, 각각의 특징에서 훈련 세트 내의 각 참가자를 위한 스코어)이다. 특징 선택이 또한 EEG 및 ERP 특징과 같은 다른 특징, 예컨대 이에 제한되지는 않으나, 간접성, 상관관계, 시간 및 진폭 측정에 적용될 수 있다. 특징 선택은 또한 이러한 특징들의 상이한 조합에 적용될 수 있다.

[0179] 이 절차의 결과는 통제된 BNA 패턴의 세트일 수 있고(도 33에서 "통제된 네트워크(supervised network)"로 표기), 각각 특징 세트의 특징과 상이한 군집의 서브-그룹을 설명하기에 적합하다. 이 절차시 획득되는 통제된 BNA 패턴이 한 명의 피험자를 위해 획득되는 BNA 패턴과 특징 네트워크나 네트워크들과의 비교를 가능하게 할 것이다. 따라서, 통제된 BNA 패턴은 바이오마커로 제공될 수 있다.

[0180] BNA 패턴이 구성되면, 컴퓨터 모니터와 같은 디스플레이 디바이스로 송신될 수 있다. 대안으로 또는 추가로, BNA 패턴은 컴퓨터-판독가능 매체로 송신될 수 있다.

[0181] 이 방법은 종료된다(15).

[0182] 도 4는 본원의 다양한 일례의 구현예에 따라, 피험자-특이 BNA 패턴을 분석하기에 적합한 방법을 설명하는 흐름도이다. 이 방법은 개시되어(50) 피험자의 BNA 패턴, 더욱 바람직하게는 가중화 BNA 패턴이 획득되는 단계(5 1)로 이어지며, 예컨대 도 1, 2 및 3을 참조하여 기재된 동작에 따른다. 단계 51에서 획득된 BNA 패턴은 BNA 패턴(20)으로서 이하 지정된다. BNA 패턴(20)은 컴퓨터 모니터와 같은 디스플레이 디바이스 상에 디스플레이될 수 있고, 원하면 컴퓨터-판독가능 매체 내에 인쇄되고 및/또는 저장된다.

[0183]

본원의 다양한 일례의 구현예에서, BNA 패턴(20)은 피험자의 데이터와 이전에 주석부기된 BNA 패턴에 의해 표현된 그룹 데이터 사이의 관계에 기초하여 구성되는, 연관 피험자-특이 BNA 패턴이다. 이전에 주석부기된 BNA 패턴은 선택적으로 및 바람직하게는 이전에 주석부기된 BNA 패턴의 데이터베이스 내의 엔트리일 수 있으며, 이 경우에 방법은 바람직하게는 데이터베이스의 각각의 BNA 패턴을 위해 연관 피험자-특이 BNA 패턴을 획득한다.

[0184]

용어 "주석부기된 BNA 패턴"은 주석 정보(annotation information)와 연관되는 BNA 패턴을 지칭한다. 주석 정보는 BNA 패턴으로부터 개별적으로 저장될 수 있다(예, 컴퓨터 판독가능 매체 상에 개별적인 파일에). 주석 정보는 바람직하게는 글로벌 주석이고, 전체 BNA 패턴이 특정 뇌 관련 장애 또는 상태에 대응하도록 식별된다. 따라서, 예를 들어, 주석 정보는 특정 장애, 상태나 뇌 기능의 존재, 부재 또는 레벨을 수반할 수 있다. 또한 주석 정보가 피험자에 적용되는 치료에 관하여 특정 뇌 관련 장애 또는 상태를 수반하는 구현예가 고려된다. 예를 들어, BNA 패턴은 치료된 뇌 관련 장애에 대응하는 것으로 주석부기될 수 있다. 그러한 BNA 패턴은 또한, 치료에 따르는 투여량, 기간 및 경과 시간을 포함하는, 치료의 특성과 함께 주석부기될 수 있다. BNA 패턴은 선택적으로 및 바람직하게는 비치료 뇌 관련 장애에 대응하는 것으로 주석부기될 수 있다.

[0185]

본 명세서에서, 용어 "치료"는 상태의 진행을 제거하거나, 실질적으로 억제하거나, 감속시키거나 역전시키는 것, 상태의 임상 또는 심미상 증상을 실질적으로 개선시키는 것, 또는 상태의 임상 또는 심미상 증상의 발현을 실질적으로 저지하는 것을 포함한다. 치료는 임의의 유형의 침습성과 비침습성 개입 둘 다를 포함할 수 있고, 이러한 개입은 이에 제한되지는 않으나, 약학 치료, 외과 치료, 방사선 치료, 재생(rehabilitation) 치료 등의 개입을 포함한다.

[0186]

대안으로 또는 추가로, BNA 패턴은 개개인의 특정 그룹에 대응하는 것으로 식별될 수 있으며(예, 특정 성별, 인종 기원, 나이 그룹 등), 주석 정보는 개개인의 그룹의 특성에 관한 것이다. 본원의 일부 구현예에서, 주석 정보는 국소적 주석부기를 포함하며, 이 때 BNA 패턴에 걸쳐 다수의 위치에서의 노드가 특정 장애, 상태 및/또는 그룹을 나타내는 것으로서 인식된다.

[0187]

이 방법은 BNA 패턴(20)이 이전에 주석부기된 BNA 패턴과 비교되는 단계(52)로 진행된다. 다수의 피험자-특이 BNA 패턴이 동일한 피험자를 위해 획득되는 구현예에서, 각각의 피험자-특이 BNA 패턴은 바람직하게는 대응하는 주석부기된 BNA 패턴과 비교된다. 이 방법은 선택적으로 및 바람직하게는 서로 측적으로 매칭되는 BNA 패턴의 쌍을 선택한다. 선택적으로, 이 방법은 비교되는 BNA 패턴의 각 쌍에 스코어를 할당할 수 있다. 이 스코어는 예컨대 추가로 전술된 것처럼 하나 이상의 BNA 패턴 유사도 S일 수 있다. 따라서, 본원의 다양한 일례의 구현 예에서, 단계 52는 BNA 패턴(20)과 이전에 주석부기된 BNA 패턴 사이의 유사도를 나타내는, 하나 이상의 BNA 패턴 유사도 S의 계산을 포함한다.

[0188]

본원의 다양한 일례의 구현예에서, BNA 패턴(20)은 비정상으로 주석부기된 하나 이상의 BNA 패턴, 및 정상으로 주석부기된 하나 이상의 BNA 패턴과 비교된다. 비정상으로 주석부기된 BNA 패턴은 뇌 관련 장애나 상태의 존재, 부재 또는 레벨에 관한 것인 주석 정보와 연관되는 BNA 패턴이다. 정상으로 주석부기된 BNA 패턴은 정상 뇌 기능을 가진 것으로 식별되는, 피험자, 또는 더욱 바람직하게는 피험자의 그룹으로부터 추출되었던 BNA 패턴이다. 비정상으로 주석부기된 BNA 패턴과 정상으로 주석부기된 BNA 패턴과의 비교는 각각의 뇌 관련 장애 또는 상태에 따라 BNA 패턴(20)을 분류하기 위해 사용된다. 그러한 분류는 선택적으로 및 바람직하게는 피험자-특이 BNA 패턴과 그룹 BNA 패턴 사이의 유사성을 사용하여 표현되는 확률값을 이용하여 제공된다.

[0189]

피험자-특이 BNA 패턴이 분류화될 수 있는 뇌 관련 장애 또는 상태의 대표적인 예는, 이에 제한되지는 않으나, 주의력결핍 과다행동장애(ADHD), 뇌졸중, 외상성 뇌손상(TBI), 경도 TBI(일반적으로 뇌진탕이라고 함), 외상후 스트레스 장애(PTSD), 통증(예, 분만통, 급성 통증, 만성 통증, 기계적 통증, 정적 이질통(alldynia), 동적 이질통, 골암 통증, 두통, 골관절염 통증, 염증성 통증, 및 자가면역 이상이나 섬유근육통과 연관된 통증), 뇌전증, 과Kin증, 다발성 경화증, 흥분, 낭용, 알츠하이머병/치매, 불안, 패닉, 공포장애, 조울증, 경계성 인격장애, 행동조절 문제, 신체변형 장애, 인지 문제(예, 가벼운 인지 장애), 우울증, 해리성 장애, 식이 장애, 식욕 장애, 피로, 팔뚝질, 충동조절 문제, 이노성, 기분 장애, 운동 장애, 강박 장애, 인격 장애, 조현병 및 다른 정신 이상, 계절성 우울증, 성장애, 수면 장애, 말더듬, 약물남용, 투렛 증후군, 발모벽, 또는 폭력/자기파괴 행동을 포함한다.

[0190]

용어 "염증성 통증"은 임의의 염증 조직의 부종이나 부기로 인한 통증을 의미하며, 염증성 관절 통증을 포함한다. 염증성 관절 통증은 류마티즘 관절염 통증을 포함한다.

[0191]

용어 "급성 통증"은 이에 제한되지는 않으나, 치료되지 않는다면 발생시마다, 1분 내지 91일, 1분 내지 31일,

1분 내지 7일, 1분 내지 5일, 1분 내지 3일, 1분 내지 2일, 1시간 내지 91일, 1시간 내지 31일, 1시간 내지 7일, 1시간 내지 5일, 1시간 내지 3일, 1시간 내지 2일, 1시간 내지 24시간, 1시간 내지 12시간, 또는 1시간 내지 6시간 지속하는, 관절 통증, 골관절염성 통증, 류머티즘 관절염 통증, 염증성 통증, 화상 통증, 베인 통증, 수술 통증, 섬유근육통 통증, 골암 통증, 생리통, 요통, 두통, 정적 이질통, 및 동적 이질통을 포함하는 임의의 통증을 의미한다. 급성 통증은, 이에 제한되지는 않으나, 관절 통증, 골관절염성 통증, 류머티즘 관절염 통증, 염증성 통증, 화상 통증, 베인 통증, 수술 통증, 섬유근육통 통증, 골암 통증, 생리통, 요통, 두통, 정적 이질통, 동적 이질통, 급성 관절 통증, 급성 골관절염성 통증, 급성 류머티즘 관절염 통증, 급성 염증성 통증, 급성 두통, 급성 생리통, 및 급성 요통으로부터 선택될 수 있다. 급성 통증은 급성 관절 통증, 급성 골관절염성 통증, 급성 류머티즘 관절염 통증, 및 급성 염증성 통증으로부터 선택될 수 있다. 급성 통증은 급성 관절 통증, 급성 골관절염성 통증, 및 급성 류머티즘 관절염 통증으로부터 선택될 수 있다. 급성 통증은 급성 관절 통증 및 급성 골관절염성 통증으로부터 선택될 수 있다.

[0192] 이전에 주석부기된 BNA 패턴은 선택적으로 및 바람직하게는 정상 뇌 기능을 가지는 것으로 또는 동일한 뇌 장애를 가지는 것으로 식별되는 피험자의 그룹을 특징짓는 베이스라인 주석부기된 BNA 패턴일 수 있다. 이러한 베이스라인 주석부기된 BNA 패턴은 선택적으로 순서(즉 BNA 패턴 내의 노드의 수) 및/또는 크기(즉 BNA 패턴 내의 에지의 수)의 면에서 BNA 패턴(20)보다 크다. 베이스라인 BNA 패턴 및 그러한 베이스라인 BNA 패턴을 구성하고 주석부기하는 기술의 대표적 예가 이하의 선택 실시예에서 기재된다.

[0193] 본원의 일부 구현예에 따라, BNA 패턴들 사이의 비교는 바람직하게는 수량적이다. 이 구현예에서, BNA 패턴들 사이의 비교는 BNA 패턴 유사도의 계산을 포함한다. BNA 패턴 유사도는 선택적으로 및 바람직하게는 BNA 패턴의 연결 가중치의 값에 기초하여 계산된다. 예를 들어, BNA 패턴 유사도는 피험자-특이 BNA 패턴에 걸쳐 연결 가중치를 평균화함으로써 획득될 수 있다. 바람직하게는, 하나 이상의 유형의 연결 가중치가 BNA 패턴(20) 내에 있는 노드의 각 쌍에 대하여 할당되는 경우에, 평균화가 각 유형의 연결 가중치에 대하여 개별적으로 BNA 패턴에 걸쳐 수행된다. 선택적으로 및 바람직하게는, 하나 이상의 평균이 조합되어(예, 가산, 곱셈, 평균화 등) 조합 BNA 패턴 유사도를 제공한다. 대안으로, 평균(예, 최대)의 대표 예는 BNA 패턴 유사도로 규정될 수 있다.

[0194] BNA 패턴 유사도는 각 그룹에 대해 피험자의 자격 레벨(membership level)을 수량적으로 나타내는 분류 스코어로 사용될 수 있다. 이 구현예는 하나의 피험자-특이 BNA 패턴이 상이한 그룹 데이터를 사용하여 동일한 피험자에 대하여 구성되는 경우에 특히 유용하며, 분류 스코어는 각각의 그룹에 대해 피험자의 자격 레벨을 평가하도록 사용될 수 있다.

[0195] 유사도는 연속 또는 이산 변수로 표현될 수 있다. 본원의 다양한 일례의 구현예에서, 유사도는 비-이진수이다. 달리 말하면, 이 방법은, 두 BNA 패턴이 유사한지 비유사한지 여부를 결정하지 않고, 두 BNA 패턴이 유사하거나 비유사한 정도를 계산한다. 예를 들어, 유사도는 0 내지 1(예, 완전히 비유사에 대응하는 0과 BNA 패턴과 그 자체 간의 비교에 대응하는 1)의 비-정수 등으로서, 퍼센트로 표현된다.

[0196] 유사도를 계산하는 상기 절차는 피험자-특이 BNA 패턴(20)과 비정상으로 주석부기된 BNA 패턴 사이의 비교, 및 피험자-특이 BNA 패턴(20)과 정상으로 주석부기된 BNA 패턴 사이의 비교 둘 다를 위해 수행될 수 있다.

[0197] 피험자의 BNA 패턴과 기준 BNA 패턴 사이의 비교는 선택적으로 및 바람직하게는 특정 선택 절차 동안 획득되는 통제된 BNA 패턴에 관한 것이다(예, 도 33 참조).

[0198] 다수의 비교 프로토콜이 고려되며, 도 34a-c에 개략적으로 도시된다. 이 비교 프로토콜은 피험자가 다수의 테스트에 걸쳐 스코어를 낼 수 있는 베이스라인으로 사용될 수 있는 단일 피험자 BNA 패턴을 구성하는데 특히 이 용된다. 그러한 베이스라인의 장점은 피험자 내에서 획득된 데이터들 사이의 변이성이 피험자들 사이의 변이성 보다 전형적으로 작다. 따라서, 본원의 일부 구현예에 따라, 피험자의 BNA 패턴이 동일한 피험자에 대응하는 BNA 패턴과 비교된다.

[0199] 도 34a에 도시된 비교에서, 한 명의 피험자의 뇌 활동과 BNA 패턴(들)에 의해 표현되는 뇌 활동 사이의 유사 정도를 수량화하도록 하는 매칭 프로세스가 사용된다. 본원의 일부 구현예에 따라, 모든 비교되는 특징과 연관되는 개별적인 유사 스코어의 가중화 총합인 스코어에 의해, 유사의 전체 정도가 수량화될 수 있다. 다수의 BNA 패턴이 획득되는 구현예에서, 각 BNA 패턴은 군집 내의 특정 서브-그룹을 특징짓는다. 이 구현예에서, 피험자

는 BNA 패턴, 또는 피험자의 특성과 가장 유사한 서브-그룹과 연관된 BNA 패턴에 매칭될 수 있다.

[0200] 도 34b에 도시된 비교에서, 피험자의 BNA 패턴이 그룹 BNA 패턴과 비교되고, 바람직하게는 그룹 네트워크의 매칭 특징에 대해 한 명의 피험자의 대표적인 매칭 특징(예, 최적 매칭 특징)이 선택된다. 이 대표적인 매칭 특징은 단일-피험자 BNA 패턴과 그룹 BNA 패턴 사이의 교차의 근사치로서 이용될 수 있고, 동일한 피험자의 다수의 테스트에서 사용되는 기준 베이스라인으로 제공되는 개인 맞춤형 단일-피험자 BNA 서브-패턴을 구성한다.

[0201] 일부 구현예에서, 한 명의 피험자는 기준으로 제공될 수 있는 단일 피험자 BNA 패턴의 선택시에 미세-조정을 가능하게 하는 동종의 서브유형을 나타내는 다수의 그룹 BNA 서브-패턴과 비교될 수 있다. 따라서, 각각의 특징을 그룹의 BNA 패턴의 특징들과 매칭하여 맞춤형 BNA 패턴의 추출, 및 그들의 상태(예, 건강함, 질병에 걸림)를 최적으로 특징짓는 서브-세트의 특징과 개인의 비교를 가능하게 한다.

[0202] 도 34c의 비교에서, 비교의 다양한 조합이 도시된다. 이들은, 이에 제한되는 것은 아니나, 또 다른 단일 피험자 BNA 패턴에 대비되는 단일 피험자 BNA 패턴, BNA 패턴과 단일 피험자 BNA 패턴 사이의 교차에 대비되는 BNA 패턴 등을 포함한다.

[0203] 단계 53에서, BNA 패턴(20)과 주석부기된 BNA 패턴(들) 사이의 비교에 반응하여, 피험자의 상태에 관한 정보를 추출한다. 정보가 추출되면, 원하면, 그것은 컴퓨터-판독가능 매체나 디스플레이 디바이스나 인쇄 디바이스로 송신될 수 있다. 많은 유형의 정보가 본 발명자에 의해 고려된다. 이러한 유형의 대표적 예가 이하 추가로 기재된다.

[0204] 단계 54에서 방법이 종료된다.

[0205] 본원의 다양한 일례의 구현예에서, 추출된 정보는 피험자를 위한 비정상 뇌 기능의 확률을 포함한다. 추가로, BNA 패턴 비교는 선택적으로 및 바람직하게는 예후 정보를 추출하는데 사용된다. 예를 들어, BNA 패턴(20)이 유사한 생생 이력을 가진 동일한 비정상 뇌 기능을 모두 앓고 있는 피험자의 그룹을 특징짓는 베이스라인 주석부기된 BNA 패턴과 비교될 수 있으며, 베이스라인 주석부기된 BNA 패턴은 생생 프로세스의 초기에 획득된 신경 생리학적 데이터로부터 구성된다. BNA 패턴(20)과 베이스라인 주석부기된 BNA 패턴 사이의 유사도 레벨은 특정 비정상 뇌 기능 및 특정 생생 프로세스를 위한 예후 지시자(prognosis indicator)로 사용될 수 있다.

[0206] 비정상 뇌 기능의 확률은 선택적으로 및 바람직하게는 BNA 패턴(20)과 주석부기된 BNA 패턴(들) 사이의 유사도에 적어도 부분적으로 기초하여 뇌-장애 인덱스를 결정함으로써 추출된다. 예를 들어, BNA 패턴(20)과 ADHD에 대응하는 것으로 주석부기된 BNA 패턴 사이의 유사도가 계산되는 경우에, 이 유사도는 ADHD 인덱스를 계산하기 위하여 사용될 수 있다. 뇌-장애 인덱스는 그 자체가 유사도이거나, 유사도에 기초하여 계산될 수 있다. 본원의 다양한 일례의 구현예에서, 뇌-장애 인덱스는 BNA 패턴(20)와 정상으로 주석부기된 BNA 패턴 사이의 유사도와 함께, BNA 패턴(20)와 비정상으로 주석부기된 BNA 패턴 사이의 유사도에 기초하여 계산된다. 예를 들어, 전자의 유사도는 $S_{abnormal}$ 로 표기하고, 후자의 유사도는 S_{normal} 로 표기하며, $S_{abnormal}$ 및 S_{normal} 둘 다 0 내지 1이며, 뇌-장애 인덱스 $I_{disorder}$ 는 아래와 같이 계산된다:

$$I_{disorder} = (S_{abnormal} + (1 - S_{normal})) / 2.$$

[0207] 상기 공식의 변형이 본원의 범위로부터 배제되지 않는다.

[0208] ADHD의 경우를 위해 뇌-장애 인덱스를 결정하는 프로세스에 대한 대표적 예가 도 5a-f에 도시되며, EEG 데이터로부터 구성된 BNA 패턴을 보여준다. 도 5a-f에서, 적색 노드가 델타 주파수 대역에서의 ERP에 대응하며, 녹색 노드는 세타 주파수 대역에서의 ERP에 대응하며, 황색 노드는 알파 주파수 대역에서의 ERP에 대응한다. BNA 패턴은 또한 하나 이상의 주파수 대역에서의 ERP가 기록되었던 위치에 대응하는 노드들을 포함한다. 이 노드는 혼합 색으로 도시된다. 특히, 녹색-적색 노드는 델타와 세타 주파수 대역에서의 ERP에 대응하고, 황색-녹색 노드는 알파와 세타 주파수 대역에서의 ERP에 대응한다.

[0209] 도 5a는 정상으로 주석부기된 베이스라인 BNA 패턴을 도시하고, 도 5d는 ADHD 대응하는 것으로 주석부기된 베이스라인 BNA 패턴을 도시한다. 이 두 BNA 패턴은 각각 정상 및 ADHD로 식별되는 성인 피험자의 그룹으로부터 구성되었다. 도 5a에서와 같이, 주로 우측 반구의 복수의 전두-후두 위치에서의 델타 주파수 대역(적색 노드)에서, 정상 뇌 기능을 위한 베이스라인 BNA 패턴이 ERP를 나타내는 노드를 갖는다. 델타 노드의 특성 시간 윈도우는 약 50 ms의 폭을 가진다. 델타 노드의 특성 레이턴시는, 평균적으로, 약 90-110 ms 및 약 270-330 ms이다. 도 5d에서처럼, ADHD를 위한 베이스라인 BNA 패턴은 주로 세타와 알파 주파수 대역(녹색 및 황색 노드)에

서의 ERP를 나타내는 노드를 가진다. ADHD를 위한 BNA 패턴은 또한 중앙-두정 위치의 노드를 포함할 수 있다. 세타 및 알파 노드의 특성 시간 윈도우 Δt_A 는 약 100 ms 내지 약 200 ms이다.

[0211] 도 5b 및 5e는 정상 베이스라인 그룹 BNA 패턴과 ADHD 베이스라인 그룹 BNA 패턴과의 비교에 기초하여 구성되는 연관 피험자-특이 BNA 패턴을 각각 도시한다. 전술한대로 계산되는, 유사도 값은, $S_{\text{normal}} = 0.76$ (도 5b) 및 $S_{\text{ADHD}} = 0.47$ (도 5e)이다. 따라서, 이 피험자의 BNA 패턴은 ADHD 베이스라인 BNA 패턴보다 정상 베이스라인 BNA 패턴과 더 유사하다. 이 피험자의 ADHD 인덱스는 0.47, 또는 더욱 바람직하게는, $(0.47 + (1 - 0.76)) / 2 = 0.355$ 로 설정된다.

[0212] 도 5c 및 5f는 피험자-특이 BNA 패턴(또 다른 한 명의 피험자를 위해 구성됨)과 정상 및 ADHD 베이스라인 BNA 패턴 간의 비교의 결과를 각각 도시한다. 전술한 바처럼 계산되는, 유사도 값은, $S_{\text{normal}} = 0.32$ (도 5c) 및 $S_{\text{ADHD}} = 0.68$ (도 5f)이다. 이 피험자의 BNA 패턴은 정상 베이스라인 BNA 패턴보다 ADHD 베이스라인 BNA 패턴과 더 유사하며, 이 피험자의 ADHD 인덱스는 0.68, 또는 더욱 바람직하게는, $(0.68 + (1 - 0.32)) / 2 = 0.68$ 로 설정된다.

[0213] 뇌-장애 인덱스는 스케일-바에 그래프로 사용자에게 표현될 수 있다. ADHD를 위한 그러한 그래프 표현의 대표적인 예가 도 11에 도시된다.

[0214] 이 구현예가 ADHD에 특히 주안하여 기재되었으나, 이 장애에 대한 더 자세한 참조가 본원의 범위를 벗어는 것으로 해석되지 않음을 이해해야 한다. 그러므로, BNA 패턴 비교 기술은 전술한 뇌 관련 장애 중 임의의 장애를 포함하는, 많은 뇌 관련 장애의 확률을 평가하기 위하여 사용될 수 있다. 뇌 관련 장애의 확률 평가에 대한 추가 실시예가 다음의 실시예 섹션에서 제공된다(ADHD를 위한 실시예 1 및 경도 인지 장애와 알츠하이머병을 위한 실시예 5를 참조하라).

[0215] 베이스라인 주석부기된 BNA 패턴은 또한 그룹 내의 피험자에게 적용되는 치료와 관련하여 피험자 그룹의 특정 뇌 관련 장애나 상태에 대한 것인 주석 정보와 연관될 수 있다. 그러한 베이스라인 BNA 패턴은 또한 치료에 따르는 투여량, 기간 및 경과 시간을 포함하는, 치료의 특성으로 주석부기될 수 있다. BNA 패턴(20)과 그러한 유형의 베이스라인 BNA 패턴과의 비교는 치료에 대한 피험자의 반응 및/또는 특정 피험자를 위한 치료의 효율성에 대한 정보를 제공할 수 있다. 이러한 비교는 선택적으로 및 바람직하게는 특정 치료와 연결되는 예후 정보를 추출하는데 사용될 수 있다. 그러한 베이스라인 BNA 패턴에 상보적인 BNA 패턴은 치료되지 않은 뇌 관련 장애에 대응하는 것으로 주석부기되는 BNA 패턴이다.

[0216] 선택적으로 및 바람직하게는, 이 방법은 BNA 패턴(20)을 치료된 뇌 관련 장애에 대응하는 것으로 주석부기된 하나 이상의 베이스라인 BNA 패턴, 및 치료되지 않은 뇌 관련 장애에 대응하는 것으로 주석부기된 하나 이상의 베이스라인 BNA 패턴과 비교한다. 그러한 두 베이스라인 BNA 패턴을 사용하여 치료에 대한 피험자의 반응을 평가하는 프로세스의 대표적 예가 도 6a-f, 7a-d 및 8a-e에 도시된다.

[0217] 도 6a-d의 BNA 패턴은 특정 ADHD 피험자로부터 기록된 EEG 데이터로부터 구성된 연관 피험자-특이 BNA 패턴이다. 6a-d의 검은 점은 EEG 전극의 위치를 보여준다. 이러한 BNA 패턴의 컬러 코드는 전술한 바와 동일하다. 도 6a-b의 피험자-특이 BNA 패턴은 ADHD 피험자의 치료하지 않은 ADHD 피험자의 그룹으로의 연관을 나타내고, 도 6c-d의 BNA 패턴은 ADHD 피험자의 메틸페니데이트(MPH)으로 모두 치료한 ADHD 피험자의 그룹으로의 연관을 나타낸다. 도 6a 및 6c의 피험자-특이 BNA 패턴은 임의의 치료 전에 ADHD 피험자로부터 기록된 EEG 데이터에 기초하며, 도 6b 및 6d의 피험자-특이 BNA 패턴은 MPH로 치료 후의 ADHD 피험자로부터 기록된 EEG 데이터에 기초한다.

[0218] 치료하지 않은 ADHD 피험자의 그룹으로부터 구성된 베이스라인 주석부기된 BNA 패턴, 및 MPH로 치료 후의 동일한 피험자의 그룹으로부터 구성된 베이스라인 주석부기된 BNA 패턴이 도 6e 및 6f에 각각 도시된다.

[0219] BNA 패턴 유사도는 도 6a-d의 피험자-특이 BNA 패턴의 각각에 대해 계산되었다. 도 6a의 BNA 패턴에 대응하는 계산된 유사도는 0.73이고, 도 6b의 BNA 패턴에 대응하는 계산된 유사도는 0.19이고, 도 6c의 BNA 패턴에 대응하는 계산된 유사도는 0.56이고, 도 6d의 BNA 패턴에 대응하는 계산된 유사도는 0.6이다. 이 유사도 값들이 피험자가 치료에 반응한다는 것을 지시한다는 것을 본 발명자는 인식하였다. 치료 전에, 피험자의 BNA 패턴은 치료하지 않은 ADHD 피험자의 그룹을 위한 베이스라인 BNA 패턴에 비교적 높은 유사도(0.73)를 가지고, 치료한 ADHD 피험자의 그룹을 위한 베이스라인 BNA 패턴에 비교적 낮은 유사도(0.56)를 가지고, 이것은 이 피험자가 치료하지 않은 ADHD 피험자의 그룹으로 분류될 수 있음을 의미한다. MPH로 1회 투여 치료에 따라서, 치료하지 않은 ADHD 그룹을 위한 베이스라인 BNA 패턴과의 유사도 값이 0.73에서 0.19로 충분히 감소하였으나, 치료한 ADHD

그룹을 위한 베이스라인 BNA 패턴과의 유사도 값은 0.56에서 0.6으로 증가되었으며, 이것은, 1회 투여 치료 후에 피험자의 뇌 활동이 치료한 ADHD 활동의 특성을 가지나, 더 이상 치료하지 않은 ADHD 활동의 특성을 가지고 있지 않다는 것을 의미한다.

[0220] ADHD 피험자를 위한 MPH 연구 결과의 일부가 도 12에 요약되어 있다. 각 피험자에 대하여, 두 연관 피험자-특이 BNA 패턴이 구성되었다. 제1 BNA 패턴은 피험자의 치료하지 않은 ADHD 피험자의 그룹으로의 연관을 나타내었고, 제2 BNA 패턴은 피험자의 건강한 피험자의 그룹(제어군)으로의 연관을 나타내었다. 좌측 바는 MPH로 치료 전의 피험자들의 평균 스코어를 보여주고, 중앙 바는 MPH로 치료 후의 피험자들의 평균 스코어를 보여주고, 최우측 바는 제어군의 스코어를 보여준다.

[0221] 시간에 걸친 그룹 BNA 패턴의 감정의 대표적인 예가 도 13에 도시된다. 도 13은 치료하지 않은 ADHD 피험자의 그룹에 대응하는 컬럼(좌측 컬럼), MPH로 치료 후의 ADHD 피험자에 대응하는 컬럼(중앙 컬럼), 제어군에 대응하는 컬럼(우측 컬럼)인, BNA 패턴의 세 컬럼을 도시한다. 이 감정은 50 ms의 간격으로 보여진다. 각 컬럼의 최상측 BNA 패턴은 그 컬럼 내의 다른 패턴들의 중첩에 의해 형성된다.

[0222] ADHD 피험자로부터 획득된 신경 생리학적 데이터의 분석에 대한 추가의 상세한 내용이 다음의 실시예 섹션에서 제공된다(실시예 1 참조).

[0223] 본 구현예의 BNA 패턴 기술은 또한 피험자의 권고 투여량을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 특히, 투여량은 치료한 피험자를 위한 베이스라인 BNA 패턴과의 충분히 높거나 최대 유사도가 획득될 때까지 변경될 수 있다. 그러한 유사도가 달성되면, 그러한 유사도를 달성하는 투여량이 이 피험자를 위한 권고 투여량임을 결정할 수 있다.

[0224] 도 7a-d의 BNA 패턴은, 도 6a-d의 반응 피험자에 대하여 전술한 것과 동일한 프로토콜에 따라 MPH로 또한 치료하였던, 상이한 ADHD 피험자로부터 기록된 EEG 데이터로 구성되었다. 도 7a-d의 검은 점은 EEG 전극의 위치를 보여주고, 이 BNA 패턴의 컬러 코드는 전술한 것과 동일하다. 따라서, 도 7a-b의 피험자-특이 BNA 패턴은 ADHD 피험자의 치료하지 않은 ADHD 피험자의 그룹과의 연관을 나타내고, 도 7c-d의 BNA 패턴은 ADHD 피험자의 메틸페니데이트(MPH)로 모두 치료한 ADHD 피험자의 그룹과의 연관을 나타낸다. 7a 및 7c의 피험자-특이 BNA 패턴은 임의의 치료 전에 ADHD 피험자로부터 기록된 EEG 데이터에 기초하고, 도 7b 및 7d의 피험자-특이 BNA 패턴은 MPH로 치료 후의 ADHD 피험자로부터 기록된 EEG 데이터에 기초한다.

[0225] 도 7a의 7d의 BNA 패턴이 임의의 노드와 에지를 포함하지 않는다는 것을 주목한다. 그러나, 이것이 피험자가 뇌 활동을 가지지 않음을 의미하지는 않는다. 비어 있는(void) 연관 피험자-특이 BNA 패턴은 각 피험자의 데이터 특징이 피험자가 연관되도록 시도된 그룹 내의 클러스터의 구성원이 아님을 의미한다.

[0226] BNA 패턴 유사도는 도 7a-d의 피험자-특이 BNA 패턴 각각에 대하여 계산된다. 도 7a의 BNA 패턴에 대응하는 계산된 유사도는 0이고, 도 7b의 BNA 패턴에 대응하는 계산된 유사도는 0이고, 도 7c의 BNA 패턴에 대응하는 계산된 유사도는 0.06이고, 도 7d의 BNA 패턴에 대응하는 계산된 유사도는 0이다. 본 발명자는 이러한 유사도 값들은 피험자가 치료에 대해 반응하지 않는다는 것을 지시한다는 것을 인식하였다.

[0227] 도 8a-d는 두 명의 건강한 자원자 피험자로부터 기록된 EEG 데이터로부터 구성된 연관 피험자-특이 BNA 패턴을 도시한다. 도 8a-d의 검은 점은 EEG 전극의 위치를 보여주며, 이 BNA 패턴들 내의 컬러 코드는 전술한 것과 동일하다. 도 8a-d의 피험자-특이 BNA 패턴은 어텐션 과제 관련 오드볼 과제를 수행하는 동안 플라시보 약으로 치료 후의 건강한 피험자의 그룹으로의 피험자의 연관을 나타낸다. 이 그룹의 베이스라인 주석부기된 BNA 패턴이 도 8e에 도시된다.

[0228] 도 8a 및 8c는 플라시보로 치료 후의 제1 피험자(도 8a)와 제2 피험자(도 8c)로부터 수집된 EEG 데이터로부터 구성된 피험자-특이 BNA 패턴이고, 도 8b 및 8d는 스코폴라민으로 치료 후의 제1 피험자(도 8b)와 제2 피험자(도 8d)로부터 수집된 EEG 데이터로부터 구성된 피험자-특이 BNA 패턴이다. 스코폴라민은 예기(excited) 유형의 M2-콜린성 수용체의 억제 효능을 지닌 항콜린제(anticholinergic drug)이다. 그것은 전형적으로 약간-마취 효능을 포함하는, 뇌 피질의 억제 효능을 가진다.

[0229] BNA 패턴 유사도는 도 8a-d의 피험자-특이 BNA 패턴의 각각에 대하여 계산된다. 계산된 유사도는 각각 0.937, 0.079, 1.0 및 0.94이다. 본 발명자는 이러한 유사도 값들이 스코폴라민에 대한 반응이 제1 피험자(도 8a 및 8b)에 대해 높고, 제2 피험자(도 8c 및 8d)에 대해 낮다는 것을 지시한다는 것을 인식한다. 이 결론은 또한 스코폴라민으로 치료 후에, 제1 피험자에게 행동의 엔드포인트(behavioral endpoint)에서 70 % 감소가 관찰되었으

나, 제2 피험자에게는 행동의 엔드포인트에서의 변화가 관찰되지 않는, 임상적 관찰에서 확인된다.

[0230] 스코폴라민을 투여한 피험자로부터 획득된 신경 생리학적 데이터의 분석에 대한 추가의 상세한 설명이 다음의 실시예 색션에서 제공된다(실시예 4 참조).

[0231] 상기 실시예는 본 구현예의 BNA 패턴 비교 기술이 치료에 대한 반응의 수량적 평가을 위해 사용될 수 있다는 것을 입증한다. 상기 구현예가 MPH와 스코폴라민로 치료에 대해 특히 강조하여 기술되었지만, 이 치료에 대한 더욱 자세한 참조가 본원의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않음을 이해해야 한다. 따라서, BNA 패턴 비교 기술은 많은 유형의 치료에 대한 반응 및 효험을 평가하는데 사용될 수 있다.

[0232] 본원의 다양한 일례의 구현예에서, 추출된 정보는 피험자가 받고 있는 통증의 레벨을 포함한다. 바람직하게는, 정보는 객관적인 통증 레벨을 포함한다. 본원의 일부 구현예에 따른 통증 레벨 평가는 만성 통증으로 겪는 피험자를 위한 치료나 간생을 제공하는 시설에서 특히 유용하다. 통증을 측정하는데 BNA 패턴을 사용하는 대표적 예가 도 9a 및 9b에 도시되며, 다음의 실시예 색션에 추가로 기재된 통증 연구시 EEG 데이터로부터 구성된 BNA 패턴을 보여준다(실시예 3 참조). 도 9a는 고통이 비교적 높았다고 선언한 피험자로부터 구성된 피험자-특이 BNA 패턴이고, 도 9b는 통증이 비교적 낮았다고 선언한 피험자로부터 구성된 피험자-특이 BNA 패턴이다. 도시된 것처럼, 통증 레벨의 차이는 BNA 패턴으로 표현되며, 낮은 통증을 겪는 피험자에 대해 BNA 패턴의 크기가 높은 통증을 겪는 피험자에 대한 것보다 작다. 따라서, BNA 패턴의 크기는 통증 레벨에 대한 지시자로 사용될 수 있다.

[0233] 본원의 일부 구현예에서, BNA 패턴(20)이 상이한 시간에 동일한 피험자를 위해 구성된 BNA 패턴과 비교된다. 이 구현예는 많은 응용에 사용된다.

[0234] 예를 들어, 일부 구현예에서, 뇌에서 신경 가소성의 존재, 부재 및/또는 레벨을 결정하는데 이 비교가 사용된다.

[0235] 뇌 가소성은, 부상이나 뇌졸중 후, 새로운 기술을 획득하는 것이 더 흔하긴 하나, 변경된 상태에 (기능적으로 및/또는 구조적으로) 적응하기 위한 뇌의 능력에 관한 것이다. 뇌 가소성은 많은 기초적 과제에서, 반복적 수행 동안 피질 내의 물리적 변경을 가리키는 증거로, 증명되어 왔다. 특정 과제의 반복적 수행을 야기하는 신경 상호작용의 가소성은 개선된 수행으로 이어진다고 알려져 있다.

[0236] 신경 가소성의 결정은, 뇌의 일부가 손상되고 다른 부분은 기능하기 시작하거나 그 기능이 변경되는 뇌졸중으로 고통받는 피험자에게 특히 유용하다. 뇌졸중 이후 피험자의 두 BNA 사이의 비교가 뇌 활동의 변화를 식별하도록 사용되며, 따라서 뇌의 신경 가소성을 평가한다. 본원의 일부 구현예에서, 말기 BNA 패턴이 피험자의 간생 동안 피험자를 위해 구성된다. 말기 BNA 패턴은 다수의 간생 기간 동안, 바람직하게는 간생의 충분히 진전 단계에서, 획득된 데이터로부터 구성된다. 그러한 BNA 패턴은 운동 기능장애를 극복하기 위하여 뇌에 의해 달성된 신경 네트워크 경로로 보여질 수 있다. 개별 기간 동안 구성된, 피험자-특이 BNA 패턴은 그 후 말기 BNA 패턴과 비교되고, 이로써 피험자를 위한 학습 곡선(learning curve)이 규명된다.

[0237] 신경 가소성의 결정은 만성 통증을 받는 피험자를 위해 특히 유용하다. 본 발명자는 만성 통증의 존재가 뇌에서 지각되고 규명되며, 때때로 뇌 내의 화학적 변화를 동반한다는 것을 인식하였다. 예를 들어, N-아세틸 아스파르테이트의 감소와 다른 뇌 대사물질의 변화가 존재한다. 화학적 변화로 우울증, 불안 및/또는 인지 기억 기능 손실을 초래한다. 피험자의 두 BNA 사이의 비교가 뇌의 변화를 식별하도록 사용될 수 있고, 따라서 이 화학적 변화를 평가한다. 그러한 평가는 피험자가 만성 통증자이거나 통증 자극에 반응하여 정상일 확률을 결정하기 위하여, 예컨대 통증 자극과 조합하여 사용될 수 있다.

[0238] 일부 구현예에서, 치료 후에 획득된 신경 생리학적 데이터로부터 구성된 BNA 패턴이 치료 전에 획득된 신경 생리학적 데이터로부터 구성된 BNA 패턴과 비교된다. 그러한 비교는 치료에 대한 반응과 치료의 선택적 효험을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 이것은, 피험자의 BNA 패턴과 그룹의 베이스라인 BNA 패턴 사이가 아닌 동일한 피험자의 두 BNA 패턴 사이의 비교임을 제외하고는, 도 6a-d, 7a-d 및 8a-d를 참조하여 전술한 바대로 일반적으로 이루어질 수 있다.

[0239] 일부 구현예에서, 피험자가 특정 과제를 수행하는 동안 획득된 신경 생리학적 데이터로부터 구성된 BNA 패턴이 피험자가 특정 과제를 수행하지 않는 동안 및/또는 피험자가 또 다른 특정 과제를 수행하는 동안 획득된 신경 생리학적 데이터로부터 구성된 BNA 패턴과 비교된다. 이 구현예의 대표적 예는 이하 도 10a-h를 참조하여 기재된다.

[0240]

도 10a-h는 작업 메모리 테스트 동안 두 그룹의 피험자로부터 기록된 EEG 데이터로부터 구성된 그룹 BNA 패턴을 도시한다. 도 10a-h의 검은 점은 EEG 전극의 위치를 보여주며, 이 BNA 패턴의 컬러 코드는 위에서 규정한 것과 동일하다. 테스트 동안, 그룹의 각 피험자는 사람 얼굴의 이미지("큐(cue)"로 지칭함)를 기억하도록 요구되었다. 2초 후에, 피험자에게 사람 얼굴의 이미지("프로브(probe)"로 지칭함)가 다시 제시되었고 프로브가 큐에 매칭되는지 여부를 결정하도록 요구되었다.

[0241]

제1 그룹의 BNA 패턴은 도 10a-d에 도시된다. 도 10a 및 10b는 플라시보(이하 플라시보 A라 함)로 치료 후에 구성된 그룹 BNA 패턴이고, 도 10c 및 10d는 스코폴라민으로 치료 후에 구성된 그룹 BNA 패턴이다. 제2 그룹의 BNA 패턴은 도 10e-h에 도시되고, 도 10e 및 10f는 플라시보(플라시보 B라 함)로 치료 후에 구성된 그룹 BNA 패턴이고, 도 10g 및 10h는 케타민으로 치료 후에 구성된 BNA 패턴이다.

[0242]

스코폴라민의 효능이 위에서 설명된다. 케타민은 빨리 마취 상태로 되게 하는 비-바비투레이트계 전신 마취약 (general nonbarbiturate anesthetic)으로 널리 인식된다. 더욱 자세하게는, 케타민은 종래 해리성 마취의 유도에 사용되는 아크릴사이클로알킬아민이다. 케타민은 건강한 어린이에게 대기 수술(elective surgery) 전에 마취를 유도하고, 또한 전신 마취를 견딜 수 없는 나이 든 피험자들에게 마취를 유도하는데 사용되어 왔다.

[0243]

도 10a, 10c, 10e 및 10g의 BNA 패턴은 큐가 제시되었던 시간 동안 획득된 데이터로부터 구성되었고 본 발명자는 뇌의 기억 프로세스에 관한 것인 정보(참조 문헌에서는 "인코딩"이라고 알려짐)를 포함한다고 인식한다. 도 10b, 10d, 10f 및 10h의 BNA 패턴은 프로브가 제시되었던 시간 동안 획득된 데이터로부터 구성되었고, 본 발명자는 뇌의 검색 프로세스에 관한 것인 정보를 포함한다고 인식한다. 도 10a-h의 BNA 패턴이 활동 네트워크들을 구별하도록 도시된다. 따라서, 예컨대 10a의 BNA 패턴은 플라시보 A와 스코폴라민을 최적으로 구별했던 큐 동안의 뇌 활동을 나타내며, 도 10b의 BNA 패턴은 플라시보 B와 케타민을 최적으로 구별했던 큐 동안의 뇌 활동을 나타낸다.

[0244]

도 10a-b 및 10e-f에서, 플라시보로 치료 이후에, 검색 시 BNA 패턴이 기억 시 BNA 패턴보다 순서와 크기 둘 다 실질적으로 크다. 스코폴라민 및 케타민으로 치료 후에 상황이 상이하다. 스코폴라민(도 10c-d)는 (i) 전두 및 두정 영역 사이의 낮은 연속성 및 (ii) 대규모 보충의 중앙 및 전두 활성을 유도했다. 케타민(도 10g-h)은 증가된 중앙 및 전두 활성, 및 감소된 우뇌 편재화(lateralization)를 유도했다. BNA 패턴의 전두-두정 부분의 두드러진 변화가 관찰되지 않았다.

[0245]

스코폴라민으로 투여된 피험자로부터 획득된 신경 생리학적 데이터의 분석에 대한 추가의 상세한 설명이 다음의 실시예 섹션에서 제공된다(실시예 4 참조).

[0246]

본 구현예의 BNA 패턴 비교 기술은 또한 뇌 기능의 개선을 유도하도록 사용될 수 있다. 본원의 일부 구현예에서, 연관 피험자-특이 BNA 패턴은 더 높은-레벨 인지 테스트 동안, 일반적으로 실시간으로 피험자를 위해 구성된다. 피험자는 구성된 BNA 패턴 또는 그것의 일부 표현이 제시되고 그것들을 피드백으로 사용한다. 예를 들어, 인지 행동의 결과로서, 피험자의 BNA 패턴이 건강한 그룹의 특성 BNA 패턴과 더 유사하게 되는 경우, 피험자에 의해 긍정적인 피드백으로서 피험자에 대한 그러한 결과의 제시가 사용될 수 있다. 반대로, 인지 행동의 결과로서, 피험자의 BNA 패턴이 뇌-장애 그룹의 특성 BNA 패턴과 더 유사하게 되는 경우에, 피험자에 의해 부정적인 피드백으로서 피험자에 대한 그러한 결과의 제시가 사용될 수 있다. 외부 자극 전극을 사용하여 개선된 피질 자극을 달성하기 위하여, 뉴로피드백과 함께 BNA 패턴의 실시간 분석이 선택적으로 및 바람직하게 이용될 수 있다.

[0247]

본 구현예의 BNA 패턴 비교 기술은 또한 광선 요법에 대한 반응과 선택적으로는 광선 요법의 효능을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 광선 요법은 자연적 조직 치유 및 재생 프로세스와 같이, 특정 생물학적 기능을 자극하는 목적으로 생물학적 조직에 광 에너지를 인가하는 것이다. 대안으로, 광선 요법의 더 큰 파워 레벨은 조직의 생물학적 기능을 억제하거나 조직을 파괴할 수 있어서, 암 조직의 경우 인가될 수 있다.

[0248]

일반적으로, 광선 요법은 피부의 또는 피부 아래의 피험자의 조직, 또는 조직의 표면으로 광 에너지를 방사하여 수행된다. 이 방사는 가시 범위 또는 비가시 적외선(IR) 범위의 광으로 제공된다. 광선 요법은 또한 간접 및 비-간접 광 에너지, 레이저 및 비-레이저 광 에너지, 및 협대역 및 광대역 광 에너지를 연속식 또는 펄스식으로 제공하여 수행된다. 방사 에너지는 또한 전형적으로 저 파워 강도로 제공되고, 전형적으로 밀리와트로 측정된다. 비교적 저 방사 에너지를 치료시 제공하는 것을 저 레벨 광선 요법(low level light therapy, LLT)이라고 한다. LLT는 또한 손상의 방지 및/또는 복구, 증상의 완화, 질병 진행의 감속, 및 유전적 기형의 교정을 위해, CNS에서 신경 장애를 위해 제안되어 왔다. 특히, 광선 요법은 뇌혈관 장애(뇌졸중) 이후에 사용될

수 있다.

[0249] 본 구현예는 광선 요법, 특히 신경 장애의 LLLT에 대한 반응 및 선택적으로 광선 요법의 효능을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 평가는 추가로 전술한 것처럼, 광선 요법 이전, 이후 및 선택적으로 광선 요법 동안 획득된 신경 생리학적 데이터로부터 BNA 패턴들을 구성하고, BNA 패턴들 중 이 BNA 패턴들을 베이스라인 BNA 패턴과 비교하여 이루어질 수 있다.

[0250] 본 구현예의 BNA 패턴 비교 기술은 고압(hyperbaric) 요법에 대한 반응 및 선택적으로 고압 요법의 효능을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 고압 요법은 많은 의학적 상태, 치료 목적, 및 훈련 요법(training regimen)을 위해 권고된다. 고압 치료는 스포츠 외상과 함께 많은 산소 의존 질병의 치료에 도움이 될 수 있다. 고압 요법에 의해 효과적으로 치료될 수 있는 일부의 질환들은 뇌부종, 외상성 머리 및 척수 손상, 만성 뇌졸중, 뇌졸중 후, 초기 기질성 뇌증후군, 뇌간 증후군, 뇌 허혈, 뇌 혈액 순환 장애 및 두통 장애를 포함한다. 전형적으로, 고압 챔버에서 치료는, 고압 챔버가 주의 압력을 초과하는 압력으로 유지되는 동안, 폐쇄-회로 마스크, 후드 또는 다른 디바이스를 통해 사용자에게 산소를 투여하도록 제공된다. 산소는 챔버 외부에 있는 공급원으로부터 사용자에게 제공된다. 피험자는 폐쇄 시스템을 통해 챔버 외부로 다시 내쉬어서 챔버 내에 주위 공기가 23.5 % 미만의 산소가 남거나 산소가 풍부하지 않다. 챔버 내 환경은 또한 일반적으로 챔버 외부에 있는 소스에 의해 유지되고 서모스탯에 의해 제어된다.

[0251] 고압 요법에 대한 반응 및/또는 고압 요법의 효능의 평가는 고압 요법 전, 후 및 선택적으로 고압 요법 동안에 획득된 신경 생리학적 데이터로부터 BNA 패턴을 구성하고 그들 자신들 중에서 이러한 BNA 패턴을 베이스라인 BNA 패턴과 비교하여, 추가로 전술한 것과 같이 이루어질 수 있다.

[0252] 본 구현예의 BNA 패턴 비교 기술에 의해 평가될 수 있는 치료의 추가적 실시예는, 이에 제한되지는 않으나, 초음파 치료, 생생 치료, 및 뉴럴 피드백, 예컨대 EMG 바이오피드백, EEG 뉴로피드백, 경두개 자기성 자극(TMS) 및 직접 전극 자극(DES)을 포함한다.

[0253] 본원의 일부 구현예에서, 국소 자극이 BNA 비교로부터 추출되는 정보에 반응하도록 뇌에 인가된다. 국소 자극은 선택적으로 및 바람직하게는 BNA 패턴의 하나 이상의 노드의 공간적 위치에 대응하는 하나 이상의 위치에 인가된다. 이 방법의 동작 51, 52 및 53은 반복적으로 실행될 수 있고, 국소 자극은 추출된 정보의 변이에 반응하여 본원의 일부 구현예에 따라 변경될 수 있다. 따라서, 자극 및 BNA 패턴 분석은 폐쇄 루프에서 사용되고, 이때 BNA 패턴 분석은 치료의 효과에 대한 지시를 제공할 수 있다. 폐쇄 루프는 피험자의 단일 세션 내, 예 뇌로부터 데이터를 수집하도록 사용되는 전극 및 자극을 인가하도록 사용되는 시스템이 피험자의 머리에 체결되는 동안 인식된다.

[0254] 본 구현예는 국소 자극의 많은 유형을 고려한다. 대표적인 예는, 이에 제한되지는 않지만, 경두개 자극, 피질 상에 전기피질 자극, 및 뇌심부 자극(DBS)을 포함한다.

[0255] 본 구현예에 적합한 경두개 자극 기술의 대표적인 예는, 이에 제한되지는 않지만, 경두개 전기 자극(tES) 및 경두개 자기성 자극(TMS)을 포함한다. 본 구현예에 적합한 tES의 대표적 예는, 이에 제한되지는 않으나, 경두개 직류 자극(tDCS), 경두개 교류 자극(tACS), 및 경두개 랜덤 잡음 기술(tRNS)을 포함한다. tES는 다-초점이거나 단-초점일 수 있다. tES는 임의의 수의 전극을 사용하여 적용될 수 있다. 전형적으로, 전극의 수는 1 내지 256이나, 256개 이상의 전극의 사용도 본원의 일부 구현예에서 고려된다. 본원의 일부 구현예에서, 고화질 tES(HD-tES), 예컨대 이에 제한되지는 않으나, HD-tDCS가 사용된다.

[0256] 예를 들어, 본 구현예에 적합한 tDCS 및 HD-tDCS가 참조 문헌[Edwards *et al.*, NeuroImage 74 (2013) 266-275; Kuo *et al.*, Brain Stimulation, Volume 6, Issue 4 (2013) 644-648]; 및 참조 문헌[Villamar *et al.*, J Pain. (2013) 14(4):371-83]에서 알 수 있으며, 이 내용은 본원에 참조로 원용된다.

[0257] 본 구현예는 또한 경두개 자극과 뇌심부 자극(DBS) 둘 다를 조합하여 고려된다. 경두개 자극(예, tDCS 또는 HD-tDCS)과 DBS의 효과를 개선시킬 수 있으므로, 이 구현예가 유용하다. 일부 구현예에서, 경두개 자극(예, tDCS 또는 HD-tDCS)은 DBS 전에 실행되고, 이 때 BNA 패턴 분석을 가지는 폐쇄 루프는 뇌의 자극의 효과를 식별하기 위해 사용된다. 효과가 확립면, DBS가 경두개 자극(예, tDCS 또는 HD-tDCS)이 효능이 있는(예, 최대 효능) 위치에 인가될 수 있다.

[0258] 본원의 일부 구현예에서, 경두개 자극(예, tDCS 또는 HD-tDCS)과 DBS로 동시에 또는 간헐적으로 인가된다. 이 것은 DBS로 치료의 효과를 개선시킨다. 조합된 자극(경두개 및 DBS, 예, tES 및 DBS)은 본 구현예의 BNA 패턴 분석을 이용하여 달성될 수 있고, 이 때 DBS 전극의 위치와 멀리 떨어진 BNA 패턴 상의 영역이 경두개에 자극되

며, DBS 전극의 위치에 인접한 BNA 패턴 상의 영역은 DBS 전극에 의해 자극된다. 조합된 자극(경두개 및 DBS, 예, tES 및 DBS)은, BNA 패턴에 의해 나타나는 것처럼, 동시에 또는 독립적으로, 뇌의 다양한 영역 내의 활동을 활성화 및/또는 억제시키기 위해 사용될 수 있다. 본원의 일부 구현예에서, 조합된 자극(경두개 및 DBS, 예, tES 및 DBS)이 사용되어, 경두개 자극(예, tDCS 또는 HD-tDCS)이 DBS에 대한 활성 임계치를 제어하도록 실행된다. 예를 들어, 경두개 자극은 DBS에 의해 영향을 미치는 뇌 영역의 주변인 뇌 영역에서 활성 임계치를 더 낮출 수 있고, 이로써 DBS의 효과적인 범위를 연장시킬 수 있다. 경두개 자극은 또한 DBS에 의해 영향을 미치는 뇌 영역에서 활성 임계치를 증가시킬 수 있고, 이로써 DBS의 자극 경로를 제어할 수 있다.

[0259] DBS는 선택적으로 및 바람직하게는 뇌로부터 신경 생리학적 데이터를 획득하도록 사용될 수 있다. 이 데이터는 본원의 일부 구현예에 따라 BNA 패턴을 업데이트 하는 방법에 의해 사용될 수 있다.

[0260] 국소 자극은 BNA 패턴의 하나 이상의 노드의 공간적 위치에 대응하는 하나 이상의 위치에 인가될 수 있다. 예를 들어, BNA 패턴은 뇌 장애에 대응하는 위치를 식별하도록 분석될 수 있다. 이 위치에서, 국소 자극은 장애를 감소시키거나 제거하도록 인가될 수 있다. 대안으로, 국소 자극은 BNA 패턴의 다른 노드에 대응하는 위치에 인가될 수 있다. 이 다른 위치는 동일한 피험자나 피험자 그룹에 대하여 이전의 자극이 장애를 감소시키거나 제거하는데 성공적이며 증명되었던 위치일 수 있다.

[0261] 국소 자극의 인가의 대표적 예는 통증의 경우이다. 이 구현예에서, 국소 자극은 통증을 감소시키거나 제거하도록 인가된다. 따라서, BNA 패턴이 통증에 대응하는 노드를 식별하도록 분석되고, 자극이 이 노드에 대응하는 위치에 인가될 수 있다.

[0262] 일부 구현예에서, 통증 자극(예컨대 열 자극)은 신경 생리학적 데이터를 획득하기 전에 또는 획득하는 동안 피험자에 인가될 수 있다. BNA 패턴은 인가된 통증 자극에 대응하는 노드를 식별하도록 분석될 수 있고, 국소 자극은 이 식별된 노드에 대응하는 하나 이상의 위치에 있을 수 있다. 이 구현예는 특히, 이에 제한되지 않으나, 만성 통증(예, 섬유근육통)의 상황에 특히 유용하다.

[0263] 전술한 MPH, 스코폴라민 및 케타민과 별도로, BNA 패턴 비교 기술은 많은 다른 유형의 약물 치료에 대한 반응 및 선택적으로는 약물 치료의 효능을 평가하도록 사용될 수 있다.

[0264] 예를 들면, 피험자가 알츠하이머병 같은 신경퇴행성 장애를 겪고 있을 경우, 치료는 도네페질, 피소스티그민, 타크린, 이들의 제약상 허용가능한 산부가염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 약물학적 활성 제제의 사용을 포함할 수 있으며; 피험자가 헌팅턴 병 같은 신경퇴행성 장애를 겪고 있을 경우, 치료는 플루옥세틴, 카르바마제핀, 및 이들의 제약상 허용가능한 산부가염 및 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 약물학적 활성 제제의 사용을 포함할 수 있으며; 피험자가 파킨슨씨 병 같은 신경퇴행성 장애를 겪고 있을 경우, 치료는 아만타딘, 아포몰핀, 브로모크립틴, 레보도파, 페골리드, 로페니롤, 셀레길린, 트리헥시페니딜, 아트로핀, 스코폴라민, 글리코파리레이트, 이들의 제약상 허용가능한 산부가염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 약물학적 활성 제제의 사용을 포함할 수 있으며; 피험자가 근위축성 측색 경화증(ALS) 같은 신경퇴행성 장애를 겪고 있을 경우, 치료는 바클로펜, 디아제팜, 티자니딘, 단트롤렌, 이들의 제약상 허용가능한 산부가염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 약물학적 활성 제제의 사용을 포함할 수 있다.

[0265] 일반적으로, 약물학적 치료는 약물학적 활성 제제, 예를 들면, 중추 작용 약제, 특히, CNS 활성 제제 및 다른 신경계 제제의 사용을 포함할 수 있으며, 상기 제제는 이들에 제한되는 것은 아니지만 다음의 것들을 포함한다: 교감 신경 흥분성 아민; 신경보호성 및 신경재생성 제제, 예컨대, 신경 영양 인자; 신경 자극성 아미노산 및 웨티드; 신경 전달 물질; 무스카린성 수용체 작용제 및 길항제; 항콜린에스테라제; 신경근차단약; 신경절자극제; 알츠하이머병, 헌팅턴 병, 파킨슨씨 병 및 근위축성 측색 경화증(ALS) 같은 신경퇴행성 장애 치료제; 간질치료제; CNS 및 호흡기능항진제; 및 CNS 기능을 선택적으로 변경시키는 약제, 예컨대, 마취제, 진통제, 구토방지제, 항고혈압제, 뇌혈관 확장제, 쇄면제 및 진정제, 항불안제 및 신경안정제, 신경이완제, 항미생물제, 알파 아드레날린 수용체 길항제, 및 식욕 억제제. 통상의 기술자도 이해하는 바와 같이, 일부 제제들은 위에 설명한 군들 중 2개 이상에 속한다.

[0266] 이들 약물학적 활성 제제의 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 교감 신경 흥분성 아민(예를 들면, 알부테롤, 암페타민, 벤즈페타민, 콜테롤, 이데틸프로피온, 도파민, 도파민 히드로클로리드, 도부타민, 에페드린, 에피네프린, 에피네프린 비타르트레이트, 에틸노르에피네프린, 에틸노르에피네프린 히드로클로리드, 펜플루라민, 페놀다팜, 페놀도팜, 페놀도팜 메실레이트, 히드록시암페타민, 히드록시암페타민 히드로브로미드, 이보파민, 이소에타린, 이소프로테레놀, 이소프로테레놀 히드로클로리드, 메펜테르민, 메펜테르민 술레이트,

메타프로테레놀, 메타라미놀, 비타르트레이트, 메톡사민, 메톡사민 히드로클로리드, 미도트린, 노르에피네프린, 노르에피네프린 비타르트레이트, 웬디메트라진, 웬메트라진, 웬테르민, 폐닐에프린, 폐닐에프린 히드로클로리드, 폐닐에틸아민, 폐닐프로파놀아민, 프레날테롤, 프로필헥세드린, 리토드린, 터부탈린, 터부탈린 술페이트, 및 티라민); 신경보호성 및 신경재생성 제제(예를 들면, 흥분성 아미노산 길항제 및 신경 영양 인자, 예를 들면, 뇌 유도 신경 영양 인자, 섬모 신경 영양 인자, 및 신경 성장 인자, 뉴로트로핀(NT) 3(NT3), NT4 및 NT5); 신경 자극성 아미노산 및 웨პ티드(예를 들면, γ-아미노부티르산(GABA), 글리신, β-알라닌, 타우린, 및 글루타메이트, 및 신경 자극성 웨პ티드, 예컨대, 브라디키닌, 칼리딘, des-Arg.sup.9-브라디키닌, des-Arg.sup.10-칼리딘, des-Arg.sup.9-[Leu.sup.8]-브라디키닌, [D-Phe.sup.7]-브라디키닌, HOE 140, 뉴로웨პ티드 Y, 엔카팔린 및 관련 오피오이드 웨პ티드, 예컨대, Met.sup.5-엔카팔린, Leu.sup.5-엔카팔린, α-, β- 및 γ-엔돌핀, α- 및 β-네오-엔돌핀, 및 디노르핀; 신경 전달 물질(예를 들면, GABA(γ-아미노부티르산), 글리신, 글루타메이트, 아세틸콜린, 도파민, 에피네프린, 5-히드록시트립타민, 물질 P, 세로토닌, 엔카팔린 및 위와 같은 관련 오피오이드 웨პ티드, 및 카테콜아민; 무스카린성 수용체 작용제 및 길항제(예를 들면, 콜린 에스테르, 예컨대, 아세틸콜린, 메타콜린, 카르바콜(카르바밀메틸콜린), 베타네콜 클로리드; 콜린자극성 천연 알카노이드 및 그의 합성 유사체, 예컨대 아레콜린, 필로카르핀, 무스카린, McN-α-343, 및 옥소트레모린을 포함한다. 무스카린성 수용체 길항제는 일반적으로 벨라도나 알카노이드 또는 그의 반합성 또는 합성 유사체, 예컨대, 아트로핀, 스코폴라민, 호마트로핀, 호마트로핀 메틸브로미드, 이프라트로퓸, 메탄델린, 메트스코폴라민 및 티오프로퓸; 항콜린에스테라제(예를 들면, 암베노늄, 암베노늄 클로리드, 테마카롭, 테마카롭 브로미드, 에코티오페이트 요다이드, 에드로포늄, 에드로포늄 클로리드, 네오스티그민, 네오스티그민 브로미드, 네오스티그민 메틸술페이트, 피소스티그민, 피소스티그민 살리실레이트, 피리도스티그민, 및 피리도스티그민 브로미드); 신경근차단약 및 신경절 차단제(예를 들면, 디콜린 에스테르(예를 들면, 숙시닐콜린), 벤질이소퀴놀린(d-튜보큐라닌, 아크라큐리움, 독사큐리움, 미바큐리움) 및 피페큐로늄, 로큐로늄, 베큐로늄), 헥사메토늄, 트리메타판, 및 메카밀아민; 신경퇴행성 질병 치료제(예를 들면, 알츠하이머병 치료용 활성 제제, 예컨대, 도네제필, 도네페질 히드로클로리드, 피소스티그민, 피소스티그민 살리실레이트, 타크린 및 타크린 히드로클로리드, 헌팅턴 병 치료용 활성 제제, 예컨대, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 플루옥세틴 및 카르바마제핀, 파킨슨씨 병 치료제, 예컨대, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 아만타딘, 아포몰핀, 브로모크립틴, 레보도파(특히, 레보도파/카르비도파 조합), 퍼골리드, 로피니를, 셀레길린, 트리헥시페니딜, 트리헥시페니딜 히드로클로리드, 및 항콜린성 제제; 및 ALS 치료용 제제, 예컨대, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 진경성(경련 방지) 제제, 예를 들면, 바클로펜, 디아제팜, 티자니딘, 및 단트롤렌); 간질치료제(예를 들면, 항경련제(항발작제), 예컨대, 아제타졸아미드, 카르바마제핀, 클로나제팜, 클로라제페이트, 에토숙시미드, 에토린, 웰바메이트, 가바펜틴, 라모트리진, 메페니토인, 메포바르비탈, 폐니토인, 폐노바르비탈, 프리미돈, 트리메타디온, 비라바트린, 및 불안증, 불면증, 및 메스꺼움을 포함하는 다수의 증상에 유용한 벤조디아제핀); 및 CNS 및 호흡기능항진제(예를 들면, 크산틴, 예컨대, 카페인 및 티오플린; 암페타민, 예컨대, 암페타민, 벤즈페타민 히드로클로리드, 텍스트로암페타민, 텍스트로암페타민 술페이트, 레브암페타민, 레브암페타민 히드로클로리드, 메트암페타민, 및 메트암페타민 히드로클로리드; 및 다양한 자극제, 예컨대, 메틸페니데이트, 메틸페니데이트 히드로클로리드, 모다피닐, 폐몰린, 시부트라민, 및 시부트라민 히드로클로리드)이다.

[0267] 또한 고려되는 것은 CNS 기능을 선택적으로 변경하는 약물들이다. 이들은, 제한 없이, 마취제, 예컨대, 케타민; 오피오이드 진통제, 예컨대, 알펜타닐, 부프레노르핀, 부토르파놀, 코데인, 드로코드, 웬타닐, 히드로코돈, 히드로몰론, 레보르파놀, 메페리딘, 메타돈, 몰핀, 날부핀, 옥시코돈, 옥시몰론, 웬타조신, 프로폭시펜, 수웬타닐, 및 트라마돌; 비오피오이드 진통제, 예컨대, 아파존, 에토돌락, 디펜피라미드, 인도메타신, 메클로페나메이트, 메페남산, 옥사프로진, 폐닐부타존, 피록시캄, 및 톨메틴; 제토제, 예컨대, 클로르프로마진, 시사프리드, 돌페리돈, 그라니세트론, 메토클로프라미드, 온다세트론, 퍼페나진, 프로클로르페라진, 프로메타진, 티에틸페라진, 및 트리플루프로마진; 항고혈압제, 예컨대, 아프라클로니딘, 클로니딘, 구안파신, 및 구아나벤즈; 뇌 혈관 확장제, 예컨대, 빈카민, 나프티드로푸릴 옥살레이트, 파파베린, 및 니코틴산; 최면제 및 진정제, 예컨대, 클로메티아졸, 에티나메이트, 에토미데이트, 글루테티미드, 메프로바메이트, 메티프릴론, 콜피뎀, 및 바르비투레이트(예를 들면, 아모바르비탈, 아프로프바르비탈, 부타바르비탈, 부탈비탈, 메포바르비탈, 메토헥시탈, 웬토바르비탈, 폐노바르비탈, 세코바르비탈, 티오웬탈); 항불안제 및 신경안정제, 예컨대, 벤조디아제핀(예를 들면, 알프라졸람, 브로티졸람, 클로르디아제프록시드, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 데목세팜, 디아제팜, 에스타졸람, 플루마제닐, 플루라제팜, 할라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 노르다제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 퀴아제팜, 테마제팜, 트리아졸람), 부스피론, 및 드로페리돌; 신경이완제, 예컨대, 항우울제, 조증 치료제, 및 항정신병제(이때, 항우울제는 (a) 트리시클릭 항우울제, 예컨대, 아목사핀, 아미트립틸린,

클로미프라민, 데시프라민, 독세핀, 이미프라민, 마프로틸린, 노르트립틸린, 프로트립틸린, 및 트리미프라민, (b) 세로토닌 재흡수 억제제 시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴, 세르트랄린, 및 벤라파신, (c) 모노아민 옥시다아제 억제제, 예컨대, 페넬진, 티라닐시프로민, 및 (-)-셀레길린, 및 (d) 기타, "이형" 항우울제, 예컨대, 부프로페온, 네파조돈, 및 트라조돈 벤라파신을 포함하고, 주중 치료제 및 항정신병제는 (a) 페노티아진, 예컨대, 아세토페나진, 아세토페나진 멜리에이트, 클로르프로마진, 클로르프로마진 히드로클로리드, 플루페나진, 플루페나진 히드로클로리드, 플루페나진 예난테이트, 플루페나진 데카노에이트, 메소리다진, 메소리다진 베실레이트, 페페나진, 트리오리다진 히드로클로리드, 트리플루오페라진, 및 트리플루오페라진 히드로클로리드, (b) 티옥산텐, 예컨대, 클로르프로티센, 티오틱센, 및 티오틱센 히드로클로리드, 및 (c) 기타 이형고리 약제, 예컨대, 카르바마제핀, 클로자핀, 드로페리돌, 할로페리돌, 할로페리돌 테카노에이트, 록사핀 숙시네이트, 몰린돈, 몰린돈 히드로클로리드, 올란자핀, 피모지드, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 및 세르틴돌을 포함한다); 항콜린성 제제 예컨대, 아트로핀, 스코폴라민 및 글리코코랄레이트; 항미생물제, 예컨대, (a) 테트라사이클린 항생제 및 관련 화합물(클로르테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 데메클로사이클린, 메타사이클린, 독시사이클린, 롤리테트라사이클린), (b) 마크를리드 항생제, 예컨대, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 및 아지스로마이신, (c) 스트렙토그라민 항생제, 예컨대, 퀴누프리스틴 및 달포프리스틴, (d) 베타-락탐 항생제, 예컨대, 페니실린(예를 들면, 페니실린 G, 페니실린 VK), 안티스타필로코랄 페니실린(예를 들면, 클록사실린, 디클록사실린, 나프실린, 및 옥사실린), 확장 분광 페니실린(예를 들면, 아미노페니실린, 예컨대, 암피실린 및 아목시실린, 및 항녹농균 페니실린, 예컨대, 카르베니실린), 및 세팔로스포린(예를 들면, 세파드록실, 세페넴, 세파렉신, 세파졸린, 세폭시틴, 세포테탄, 세푸록심, 세포탁심, 세프타지덤, 및 세프트리아존), 및 카르바페넴, 예컨대, 이미프레넴, 메로페넴 및 아스트레오남, (e) 아미노글리코사이드 항생제, 예컨대, 스트렙토마이신, 젠타미신, 토브라마이신, 아미카신, 및 네오마이신, (f) 글리코펩티드 항생제, 예컨대, 반코마이신, 및 테이코플라신; (g) 술폰아미드 항생제, 예컨대, 술파세트아미드, 술파벤즈아미드, 술파디아진, 술파독신, 술파메라진, 술파메타진, 술파메타티아졸, 및 술파메톡사졸, (h) 퀴놀론 항생제, 예컨대, 시프로플록사신, 날리티스산, 및 오플록사신; (i) 항-마이코박테리아, 예컨대, 이소니아지드, 리팜핀, 리파부틴, 에탐부톨, 피라진아미드, 에티온아미드, 아미노살리사이클릭, 및 시클로세린, (j) 조직 항진균 제제, 예컨대, 이트라코나졸, 케토코나졸, 플루코나졸, 및 암포테리신 B, (k) 항바이러스제, 예컨대, 아시클로버, 팜시카일로버, 간시클로버, 이독수리딘, 소리부딘, 트리플루리딘, 빌아시클로버, 비다라빈, 디다노신, 스타부딘, 잘시타빈, 지도부딘, 아만타딘, 인터페론 알파, 리바비린 및 리만타딘, 및 (l) 다양한 항미생물제, 예컨대, 클로로람페니콜, 스팩티노마이신, 폴리믹신 B(콜리스틴), 및 바시트라신; 알파 아드레날린 수용체 길항제, 예컨대, 독사조신, 인도라민, 폐녹시벤즈아민, 펜톨라민, 프라조신, 툴라졸린, 테라조신, 트리마조신, 및 요히미빈; 및 식욕 억제제, 예컨대, 암페타민, 텍스트로암페타민, 텍스트로암페타민 술페이트, 이데틸프로페온 히드로클로리드, 마진돌, 메트암페타민 히드로클로리드, 웬테르민, 및 웬텐닌 히드로클로리드를 포함한다.

[0268] 도 14는 본원의 일부 구현예에 따르는, 피험자의 그룹으로부터 기록된 신경생리학적 데이터로부터 데이터베이스를 구성하기에 적합한 방법을 예시하는 흐름도이다.

[0269] 분석될 신경생리학적 데이터는, 위에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같은, 검사 대상인 피험자의 뇌로부터 직접적으로 획득된 임의의 데이터일 수 있다. 데이터는 획득되자마자 분석될 수 있고("온라인 분석"), 또는 기록되고 저장된 뒤에 분석될 수 있다("오프라인 분석"). 신경생리학적 데이터 눈 위에서 설명된 임의의 데이터 태입을 포함할 수 있다. 본 발명의 몇 가지 구현예들에서 데이터는 EEG 데이터이다. 신경생리학적 데이터는, 위에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이, 피험자가 과제 및/또는 활동을 수행하거나 개념화하기 이전에 및/또는 그 이후에 수집될 수 있다. 신경생리학적 데이터는, 위에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이 이벤트 관련 측정, 예컨대 ERP 또는 ERF로서 사용될 수 있다.

[0270] 방법이 개시되고(140) 선택적으로 그리고 바람직하게는 신경생리학적 데이터가 수신되는 단계(141)로 계속 진행한다. 데이터는 피험자로부터 직접적으로 기록될 수 있고, 또는 외부 소스, 예컨대 데이터가 저장되는 컴퓨터 판독가능 메모리 매체로부터 수신될 수 있다.

[0271] 방법은 데이터의 특징들 사이의 관련성이 활동-관련 특징을 식별하기 위하여 결정되는 단계(142)로 계속 진행한다. 활동-관련 특징은 극값들(피크, 트로프(trough), 등)일 수 있고 위에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이 식별될 수 있다.

[0272] 방법은 계속하여 적어도 뇌 내의 시공간 활동 영역을 각각 나타내는 복수의 캡슐을 정의하기 위하여, 분할 절차가 식별된 활동-관련 특징에 따라 채용되도록 진행한다(143). 넓게 이야기하면, 분할 절차는 각각의 식별된 특징의 이웃(neighborhood)을 정의한다. 이웃은 선택적으로 그리고 바람직하게는 시공간 이웃(spatiotemporal

neighborhood)이다. 본원의 일부 구현예에서 이웃은 스펙트럴-시공간 이웃이고, 이러한 구현예는 이하 상세히 설명된다.

[0273] 이웃은 극값(extremum)이 위치되는 공간 영역(2-차원 또는 3-차원) 및/또는 극값이 발생하는 시간-간격으로서 정의될 수 있다. 바람직하게는, 공간 영역 및 시간-간격 모두는 각각의 극값에 대한 시공간 이웃을 연관시키기 위하여 정의된다. 이러한 이웃을 정의하는 것의 장점은, 이들이 시간이 및/또는 공간에 걸친 데이터의 확산 구조(speading structure)에 관련된 정보를 제공한다는 것이다. 이웃의 크기(개별적인 치수에 대한)는 극값의 성질에 기초하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 몇 가지 구현예들에서, 이웃의 크기는 극값의 반치반폭(FWHM)과 같다. 이웃의 다른 정의도 본 발명의 범위로부터 제외되지 않는다.

[0274] 본 발명의 다양한 예시적인 구현예들에서 공간 그리드가 복수의 그리드 요소들에 걸쳐 생성된다. 생성된 공간 그리드로의 입력은 바람직하게는 측정 디바이스의 위치(예를 들어, 두피, 피질 표면, 뇌 피질 또는 뇌의 심부의 위치)이다. 본 발명의 다양한 예시적인 구현예들에서 구간적(piecewise) 보간이 측정 디바이스의 위치를 특정짓는 해상도보다 더 고해상도를 가지는 공간 그리드를 생성하기 위하여 채용된다. 구간적 보간은 바람직하게는 평활 분석 함수 또는 평활 분석 함수의 세트를 이용한다.

[0275] 본원의 일부 구현예에서 공간 그리드는 2-차원의 공간 그리드이다. 예를 들어, 공간 그리드는 두피, 또는 피질 표면 또는 피험자의 두개내(intracranial) 표면을 기술할 수 있다.

[0276] 본원의 일부 구현예에서 공간 그리드는 3-차원의 공간 그리드이다. 예를 들어, 공간 그리드는 피험자의 두개내 부피를 기술할 수 있다.

[0277] 공간 그리드가 생성되면, 각각의 식별된 활동-관련 특징이 그리드 요소 x (x 는 2D 그리드가 생성된 구현예들에서는 표면 요소 또는 포인트 위치이고, 또는 3D 그리드가 생성된 구현예들에서는 부피 요소 또는 포인트 위치일 수 있음) 및 시간 포인트 t 와 연관되는 것이 바람직하다. 그러면 식별된 활동-관련 특징에 대응하는 캡슐은 연관된 그리드 요소 x 에 인접한 그리드 요소 및 연관된 시간 포인트 t 에 인접한 시간 포인트를 캡슐화하는 시공간 활동 영역으로서 정의될 수 있다. 이러한 구현예에서, 특정 캡슐의 차원수(dimensionality)는 $D+1$ 인데, D 는 공간 차원수이다.

[0278] 인접한 그리드 요소는 선택적으로 그리고 바람직하게는 개별적인 활동-관련 특징의 진폭 레벨이 선결정된 임계 범위(예를 들어, 피크에서의 진폭의 절반보다 큰 범위) 내에 있는 모든 그리드 요소를 포함한다. 인접한 시간 포인트는 선택적으로 그리고 바람직하게 활동-관련 특징의 진폭 레벨이 선결정된 임계 범위 내에 있는 모든 시간 포인트를 포함하는데, 이것은 인접한 그리드 요소를 정의하기 위하여 사용되는 동일한 임계 범위일 수 있다.

[0279] 분할 단계(143)는 선택적으로 그리고 바람직하게 주파수 분해를 데이터에 적용하여 위에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이 텔타 대역, 세타 대역, 알파 대역, 낮은 베타 대역, 베타 대역, 및 높은 베타 대역을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는 복수의 주파수 대역을 제공하는 것을 포함할 수 있다. 감마 대역을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아닌 더 높은 주파수 대역도 역시 고찰된다. 이러한 구현예에서, 캡슐은 각각의 주파수 대역에 대하여 개별적으로 정의될 수 있다.

[0280] 본 발명자들은 또한 각각의 식별된 활동-관련 특징이 주파수 값 f 와 연관되고, 식별된 활동-관련 특징에 대응하는 캡슐은 x 에 인접한 그리드 요소, t 에 인접한 시간 포인트, 및 f 에 인접한 주파수 값을 캡슐화하는 스펙트럴-시공간 활동 영역으로서 정의되는 분할 절차도 고려한다. 따라서, 이러한 구현예에서 특정 캡슐의 차원수는 $D+2$ 인데, D 는 공간 차원수이다.

[0281] 본원의 일부 구현예에 따르는 캡슐의 정의는 각각의 피험자에 대하여 개별적으로 실행된다. 이러한 구현예에서, 특정 피험자에 대한 캡슐을 정의하기 위하여 사용되는 데이터는 그룹 내의 다른 피험자로부터 수집된 데이터와 무관하게 그 특정 피험자로부터 수집된 데이터만을 포함한다.

[0282] 본 발명의 다양한 예시적인 구현예들에서 방법은 계속하여 데이터가 캡슐에 따라서 클러스터링되어 캡슐 클러스터의 세트를 제공하는 단계(144)로 진행한다. 캡슐들이 각각의 주파수 대역에 대하여 개별적으로 정의되면, 클러스터링이 또한 각각의 주파수 대역에 대하여 개별적으로 실행되는 것이 바람직하다. 클러스터링 절차에 대한 입력은 그룹 내의 모든 피험자의 몇몇 또는 모든 캡슐을 포함할 수 있다. 바람직하게는 제약의 세트가 선형적으로 또는 클러스터링 절차의 실행 도중에 동적으로 정의되는 것이 바람직한데, 이러한 제약의 세트는 그 클러스터의 모든 멤버들에게 공통인 뇌 활동 이벤트를 각각 나타내는 클러스터의 세트를 제공하도록 선택된다. 예를 들어, 제약의 세트는 클러스터 내의 피험자 당 최대로 허용된 이벤트(예를 들어, 한 개 또는 두 개 또는 3 개)를 포함할 수 있다. 제약의 세트는 또한 클러스터 내의 최대로 허용된 시간적 윈도우 및 최대로 허용된 공

간 거리를 포함할 수 있다. 이러한 구현예에 적합한 클러스터링 절차의 대표적 예가 후속하는 예 섹션에서 제시된다.

[0283] 클러스터가 정의되면, 이들은 선택적으로 그리고 바람직하게 처리되어 클러스터의 감소된 표현을 제공한다. 예를 들어, 본원의 일부 구현예에서 클러스터의 캡슐화(capsular) 표현이 채용된다. 이러한 구현예에서, 각각의 클러스터는 그들의 특징이 클러스터의 멤버인 캡슐들의 특징을 근사화하는 단일 캡슐로서 표현된다.

[0284] 몇 가지 구현예들에서, 방법은 계속하여 캡슐들 간의 내부-캡슐 관계가 결정되는 단계(145)로 진행한다. 이것은 BNA 패턴의 예지의 결정에 대하여 위에서 설명된 절차를 사용하여 수행될 수 있다(예를 들어, 도 3b 내지 도 3e 를 참조). 구체적으로 설명하면, 내부-캡슐 관계는 두 개의 캡슐들 사이의 인과 관계를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 캡슐의 주어진 쌍의 각각에 대하여, 시간 윈도우가 정의될 수 있다. 이러한 시간 윈도우는 시간 축에서의 캡슐의 너비에 대응한다. 두 개의 캡슐 사이의 레이턴시 차분 윈도우도 역시 정의될 수 있다. 이러한 레이턴시 차분 윈도우는 캡슐들 사이의 시간 축의 분리에 대응한다.

[0285] 개개의 시간 윈도우 및 레이턴시 차분 윈도우는 캡슐의 쌍 사이의 관계를 정의하기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 캡슐들 사이의 관계를 수락, 거절, 또는 정량화(예를 들어, 가중치를 지정)하기 위하여 임계 절차가 이러한 윈도우들 각각에 적용될 수 있다. 임계 절차는 모든 윈도우에 대하여 동일할 수 있고, 또는, 더 바람직하게는, 이것은 윈도우의 각각의 타입에 특이할 수 있다. 예를 들어, 하나의 임계 절차는 시간 축에서의 캡슐의 폭에 채용될 수 있고, 다른 임계 절차는 레이턴시 차분 윈도우에 채용될 수 있다. 임계화(thresholding)의 파라미터는 선택적으로 캡슐들 사이의 공간 거리에 의존하는데, 더 짧은 거리에 대하여 더 낮은 시간 임계가 채용된다.

[0286] 본 구현예는 예컨대 두 개의 정의된 캡슐들 사이의 공간 근접성, 두 개의 정의된 캡슐들 사이의 시간적 근접성, 두 개의 정의된 캡슐들 사이의 스펙트럴(예를 들어, 신호의 주파수) 근접성, 및 두 개의 정의된 캡슐들 사이의 에너지(예를 들어, 신호의 전력 또는 진폭) 근접성을 포함하지만 이들로 제한되지는 않은 많은 타입의 내부-캡슐 관계를 고찰한다.

[0287] 몇 가지 구현예들에서, 그룹 캡슐이 캡슐 및 시공간 피크를 각각 가지는 피험자들의 그룹에 대하여 정의된다. 두 개의 그룹 캡슐들 사이의 관계는 선택적으로 그리고 바람직하게 개별적인 그룹 캡슐들 사이의 시간 차분을 기초하여 정의된다. 이러한 시간 차분은 두 그룹 캡슐들로부터의 피험자의 대응하는 두 개의 시공간 피크들 사이에서 계산되는 것이 바람직하다. 대안적으로는 이러한 시간 차분은 캡슐들 각각의 시공간 이벤트 활성화(피크들 사이의 시간 차분이 아니라)의 온세트(onsets) 사이에서 계산될 수 있다.

[0288] 예를 들어, 두 개의 그룹 캡슐은, 그러한 캡슐을 가지는 피험자들 중의 캡슐들 사이의 시간 차분이 선정의된 시간 윈도우 내에 있다면 관련된 캡슐의 쌍으로서 선언될 수 있다. 이러한 기준은 시간-윈도우 제약이라고 지칭된다. 본 구현예에 적합한 전형적 시간-윈도우는 수 밀리초이다.

[0289] 몇 가지 구현예들에서, 두 개의 그룹 캡슐들 사이의 관계는 그러한 캡슐들의 시간을 가지는 피험자들의 명수에 기초하여 정의된다. 예를 들어, 두 개의 그룹 캡슐은, 그러한 캡슐을 가지는 피험자의 명수가 선결정된 임계보다 높으면 관련된 캡슐의 쌍으로서 선언될 수 있다. 이러한 기준은 피험자 명수 제약이라고 지칭된다. 본 발명의 다양한 예시적인 구현예들에서 시간 윈도우 제약 및 피험자 명수 제약 두 개가 추가적으로 사용되는데, 두 개의 그룹 캡슐들은 시간 윈도우 제약 및 피험자 명수 제약 두 가지 모두가 완수되면 관련된 캡슐들의 쌍으로서 선언된다. 특정 쌍의 캡슐들을 생성할 수 있는 피험자들의 최대 명수는 두 개의 그룹의 피험자들의 교차(intersection)이라고 지칭된다.

[0290] 따라서, 본 구현예에서 캡슐네트워크 패턴이 구성되는데, 이러한 캡슐 네트워크 패턴은 캡슐에 대응하는 노드 및 내부-캡슐 관계에 대응하는 예지를 가지는 그래프로서 표현될 수 있다.

[0291] 본원의 일부 구현예에서 이러한 방법은(동작 149) 특징 선택 절차를 캡슐에 적용하여 캡슐의 적어도 하나의 서브-세트를 제공한다.

[0292] 본원의 일부 구현예에서 특징의 순방향 선택이 채택되고 본원의 일부 구현예에서는 특징의 역방향 선택이 채용된다. 본원의 일부 구현예에서 이러한 방법은 열악한 선택을 유도할 수도 있는 거짓 양수(false positives)의 분수(fraction)를 제어하기 위한 절차를 채용하는데, 이러한 절차는 거짓 발견 레이트(false discovery rate; FDR) 절차라고 불리고, 예를 들어, 이것은 벤자민(Benjamini) 등 수프라(supra)에서 발견되며, 이것의 내용은 본 명세서에서 원용에 의하여 포함된다.

[0293]

본 구현예에 적합한 특정 선택 절차의 대표적 예가 도 33에 도시된다. 처음에, 피험자의 그룹이 고려되고(예를 들어, 건강한 통제군 또는 질병이 있는 피험자), 선택적으로 그리고 바람직하게는 그 그룹을 표현하는 데에 있어서 상대적으로 높은 정확도를 보여주기 위하여 충분히 큰 데이터세트를 사용한다. 그룹은 캡슐의 세트를 사용하여 표현될 수 있다. 그러면 특정 선택 절차가 그 그룹의 데이터세트를 특정짓는 각각의 특정 또는 특정의 다양한 조합을 평가하기 위하여 데이터세트의 훈련 세트(training set)에 적용된다. 특정 선택 알고리즘으로의 입력은 바람직하게는 훈련 세트를 사용하여 계산된 평가 점수(예를 들어, 특징들 각각에 대한 훈련 세트 내의 각각의 참여자에 대한 점수)이다. 특정 선택은 또한, BNA 패턴 이벤트-쌍과 같지만 이들로 한정되는 것은 아닌 다른 특징에, 그리고 코히어런스, 상관, 타이밍 및 진폭 측정과 같지만 이들로 한정되는 것은 아닌 EEG 및 ERP 특징에 적용될 수 있다. 특정 선택은 또한 이러한 특징들의 상이한 조합에 적용될 수 있다.

[0294]

이러한 절차의 결과는 캡슐들의 감독되는 네트워크의 세트일 수 있는데, 각각은 특정들의 특정한 세트를 가지는 인구의 상이한 서브-그룹을 기술하게 적합하다. 절차 도중에 획득되는 네트워크는 단일 피험자에 대하여 획득되는 캡슐의 특정한 네트워크 또는 네트워크들에 대한 비교를 허용할 수 있다. 따라서, 획득된 네트워크는 바이오마커로서 역할을 할 수 있다.

[0295]

본 발명의 일부 구현예에서, 이러한 방법은 계속하여 가중치가 각각의 클러스터(또는 그것의 캡슐화 표현) 및/또는 클러스터의 각각의 쌍(또는 그것의 캡슐화 표현)에 대하여 정의되는 단계(146)로 진행한다. 클러스터들의 쌍에 대한 가중치는 BNA의 에지에 대하여 지정되는 가중치에 대하여 위에서 설명된 바와 같이 계산될 수 있다.

[0296]

개개의 캡슐 또는 클러스터에 대한 가중치는 데이터베이스 내의 특정 캡슐의 존재 레벨을 기술할 수 있다. 예를 들어, 클러스터의 가중치는 클러스터 내의 모든 캡슐에 대하여 계산된 바와 같은 평균 진폭으로서 정의될 수 있다. 가중치는 선택적으로 그리고 바람직하게는 모든 클러스터들의 모든 진폭 평균의 합에 의하여 정규화된다.

[0297]

또한 클러스터 내의 캡슐을 정의하는 하나 이상의 파라미터의 통계적 분산 또는 밀도를 기술하는 가중치도 고찰된다. 구체적으로 설명하면, 가중치는: 클러스터에 걸친 진폭의 분산 또는 밀도, 클러스터에 걸친 공간 분산 또는 공간 밀도, 클러스터에 걸친 시간적 분산 또는 시간적 밀도, 및 클러스터에 걸친 스펙트럴 분산 또는 스펙트럴 밀도 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0298]

이러한 방법은 단계 147에서 컴퓨터 판독가능 매체 내에 클러스터 및/또는 표현 및/또는 캡슐 네트워크 패턴을 저장한다. 가중치가 계산되면 이들도 역시 저장된다.

[0299]

방법은 종료한다(148).

[0300]

도 15는 본원의 일부 구현예에 따르는, 피험자로부터 기록된 신경생리학적 데이터를 분석하기에 적합한 방법을 예시하는 흐름도이다.

[0301]

분석될 신경생리학적 데이터는, 위에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같은, 검사 대상인 피험자의 뇌로부터 직접적으로 획득된 임의의 데이터일 수 있다. 데이터는 획득되자마자 분석될 수 있고("온라인 분석"), 또는 기록되고 저장된 뒤에 분석될 수 있다("오프라인 분석"). 신경생리학적 데이터 눈 위에서 설명된 임의의 데이터 타입을 포함할 수 있다. 본 발명의 몇 가지 구현예들에서 데이터는 EEG 데이터이다. 신경생리학적 데이터는, 위에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이, 피험자가 과제 및/또는 활동을 수행하거나 개념화하기 이전에 및/또는 그 이후에 수집될 수 있다. 신경생리학적 데이터는, 위에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이 이벤트 관련 측정, 예컨대 ERP 또는 ERF로서 사용될 수 있다.

[0302]

방법이 시작하고(150) 선택적으로 그리고 바람직하게는 신경생리학적 데이터가 수신되는 단계(151)로 계속 진행한다. 데이터는 피험자로부터 직접적으로 기록될 수 있고, 또는 외부 소스, 예컨대 데이터가 저장되는 컴퓨터 판독가능 메모리 매체로부터 수신될 수 있다.

[0303]

방법은 데이터의 특징들 사이의 관련성이 활동-관련 특징을 식별하기 위하여 결정되도록 계속 진행한다(152). 활동-관련 특징은 극값들(피크, 스루(through), 등)일 수 있고 위에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이 식별될 수 있다.

[0304]

방법은 계속하여 위에서 더욱 상세하게 설명된 바와 같이, 분할 절차가 식별된 활동-관련 특징에 따라 채용되는 단계로 진행한다(153). 캡슐 및 캡슐들 사이의 관계가 위에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이 피험자의 캡슐 네트워크 패턴을 정의한다.

[0305]

몇 가지 구현예들에서, 방법은 특정 선택 절차가 위에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이 채용되는 단계 진행

한다(157).

[0306] 이러한 방법은 선택적으로 그리고 바람직하게 계속하여 각각 주석부기된 데이터베이스 캡슐을 가지는 복수의 엔트리들을 가지는 데이터베이스가 액세스되는 단계(154)로 진행한다. 데이터베이스는 도 14에 대하여 위에서 설명된 바와 같이 구성될 수 있다.

[0307] 용어 "주석부기된(annotated) 캡슐"은 주석 정보와 연관되는 캡슐을 지칭한다. 주석 정보는 캡슐로부터 개별적으로 저장될 수 있다(예를 들어, 컴퓨터 관리 가능 매체에서 개별 파일로). 주석 정보는 단일 캡슐 또는 캡슐의 집합과 연관될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 주석 정보는 특이성 장애 또는 질환 또는 뇌 기능의 존재, 부재 또는 레벨에 적용될 수 있다. 또한 주석 정보가 피험자에 적용되는 치료와 관련된 특정한 뇌 관련 장애 또는 질환에 적용될 수 있는 구현예들도 고찰된다. 예를 들어, 캡슐(또는 캡슐의 집합)은 치료되는 뇌 관련 장애에 대응하여 주석부기될 수 있다. 이러한 캡슐(또는 캡슐의 집합)은 또한 투여량, 기간 및 치료에 후속하는 경과 시간을 포함하는 치료의 특징으로써 주석부기될 수 있다. 캡슐(또는 캡슐의 집합)은 선택적으로 그리고 바람직하게 치료도지 않은 뇌 관련 장애에 대응하도록 주석부기될 수 있다. 위에서 설명된 장애, 질환, 뇌 기능, 및 치료 중 임의의 것이 주석 정보 내에 포함될 수 있다.

[0308] 대안적으로 또는 추가적으로, 캡슐(또는 캡슐의 집합)은 특정한 그룹의 개인(예를 들어, 특정한 성별, 인종 기원, 연령 그룹, 등)에 대응하도록 식별될 수 있는데, 주석 정보는 이러한 그룹의 개인의 특징에 적용된다.

[0309] 데이터베이스는 피험자의 그룹으로부터 획득된 데이터를 사용하여 정의되는 캡슐을 포함할 수 있고, 또는 이것은 상이한 시간, 예를 들어, 더 이른 시간에 동일한 피험자로부터 획득된 데이터를 사용하여 정의되는 캡슐을 포함할 수 있다. 후자의 경우에, 캡슐의 주석은 주석의 앞서 언급된 타입 대신 또는 추가적으로 획득 날짜를 포함할 수 있다.

[0310] 방법은 정의된 캡슐들 중 적어도 일부(예를 들어, 전부)가 하나 이상의 기준 캡슐과 비교되는 단계(155)로 진행한다.

[0311] 본 발명의 구현예는 두 개 이상의 타입의 기준 캡슐을 고찰한다.

[0312] 본원의 일부 구현예에서 기준 캡슐은 상이한 시간, 예를 들어, 더 이른 시간에 동일한 피험자로부터 획득된 신경생리학적 데이터를 사용하여 정의되는 베이스라인 캡슐이다.

[0313] 이러한 구현예에 대한 특정하고 한정적이지 않은 예는 동일한 피험자에 대한 여러 치료 세션, 예를 들어, N 개의 세션의 경우이다. 데이터는 각각의 세션 이전 및 이후에 획득될 수 있고 캡슐들이 각각의 데이터 획득에 대하여 정의될 수 있다. 치료 이전에 정의되는 캡슐들은 치료후 획득(post treatment acquisition)으로부터 획득된 캡슐들이 비교될 수 있는 대상이 되는 베이스라인 캡슐로서 사용될 수 있다. 본원의 일부 구현예에서 베이스라인 캡슐은 제1 세션 이전의 획득으로부터 정의되는 캡슐인데, 여기에서 각각의 연속적인 획득으로부터 정의되는 캡슐들은 동일한 베이스라인 캡슐과 비교된다. 이러한 구현예가 시간이 지남에 따라서 치료의 효과를 평가하기에 유용하다. 본원의 일부 구현예에서 베이스라인 캡슐은 k 번째 세션 이전의 획득으로부터 정의되는 캡슐인데, 여기에서 k 번째 세션에 후속하는 획득으로부터 정의되는 캡슐들이 이러한 베이스라인 캡슐과 비교된다. 이러한 구현예는 하나 이상의 특정 세션의 효과를 평가하기에 유용하다.

[0314] 이러한 비교는 선택적으로 뇌 내의 신경 가소성(neural plasticity)의 존재, 부재 및/또는 레벨을 결정하기 위하여 사용될 수 있다.

[0315] 신경 가소성의 결정은 뇌졸중을 앓는 피험자에 대하여 특히 유용한데, 여기에서 뇌의 일부가 손상을 입고 다른 부분들이 작동을 시작하거나 그들의 기능을 변경한다. 뇌졸중 이후의 한 피험자의 두 개의 캡슐 또는 캡슐들의 세트 사이의 비교가 뇌 활동에서의 변화를 식별하고 그러므로 또한 뇌 내의 신경 가소성을 평가하기 위하여 사용될 수 있다. 신경 가소성의 결정은 만성 통증을 겪는 피험자에 대하여 특히 유용하다. 두 개의 캡슐 또는 캡슐들의 세트 사이의 비교는 뇌 활동에서의 변화를 식별하고 그러므로 또한 그러한 화학적 변화를 평가하기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 이러한 평가는 통증 자극과 함께 피험자가 만성 통증 환자이거나 또는 통증 자극에 대해 정상 반응을 가질 가능성을 결정하기 위하여 사용될 수 있다.

[0316] 비교는 선택적으로 외상성 뇌손상(Traumatic brain injury; TBI)의 가능성을 추정하기 위하여 사용될 수 있다. TBI는 세 개의 파라미터: 1) 의식의 질 및 변화의 길이, 2) 기억상실증의 길이(기억 손실), 및 3) 글라스고우 코마(Glasgow Coma Scale; GCS)에 기초하여 경도(mild), 중도(moderate), 및 고도(severe) TBI로 분류된다. 전통적으로, 뇌손상은 의식의 길이가 20 분 미만이고 기억상실이 24 시간 이하이며, GCS 점수가 13 보다 높으면

뇌진탕(mTBI)으로 분류된다. 동일한 피험자의 두 개의 캡슐 또는 캡슐의 세트 사이의 비교는 뇌 활동에서의 변화를 식별하고 그러므로 또한 TBI, 예를 들어, 뇌 뇌진탕의 존재 부재 또는 가능성을 평가하기 위하여 사용될 수 있다.

[0317] 본원의 일부 구현예에서 기준 캡슐은 상이한 피험자들로부터 획득되는 신경생리학적 데이터를 사용하여 정의되는 캡슐이다.

[0318] 베이스라인 캡슐에 상대적으로 정의되는 바와 같은 특정 캡슐의 변이(예를 들어, 이전에 정의된 바와 같음, 또는 이전에 획득된 데이터로부터 정의되는 바와 같음)는 본원의 일부 구현예에 따라서 정상이라고 주석부기되는 두 개 이상의 캡슐들 사이의 변이와 비교될 수 있다. 예를 들어, 베이스라인 캡슐에 상대적인 특정 캡슐의 변이는 정상이라고 주석부기되는 제1 캡슐 및 역시 정상이라고 주석부기되는 제2 캡슐의 변이와 비교될 수 있다. 이러한 주석부기된 캡슐은 선택적으로 그리고 바람직하게 정상 뇌 기능을 가지는 것으로 식별되는 상이한 피험자로부터 획득되는 신경생리학적 데이터로부터 정의된다.

[0319] 이러한 구현예의 장점은 이들이 베이스라인 캡슐에 상대적인 특정 캡슐의 관찰된 변이의 진단 범위를 평가하는 것을 허용한다는 점이다. 예를 들어, 베이스라인 캡슐에 상대적인 변이가 정상 뇌 기능을 가지는 것으로 식별되는 두 명 이상의 상이한 피험자들 사이의 신경생리학적 데이터로부터 획득되는 변이와 유사하다면, 이러한 방법은 베이스라인 캡슐에 상대적인 관찰된 변이가 적은 중요도를 가지거나 중요하지 않다고 평가할 수 있다. 반면에, 베이스라인 캡슐에 상대적인 변이가 정상 피험자들 사이의 변이와 비교하여 크다면, 이러한 방법은 베이스라인 캡슐에 상대적으로 관찰된 변이가 진단적으로 유의미하다고 평가할 수 있다.

[0320] 이전에 주석부기된 캡슐이 액세스되는 데이터베이스에서(동작 154) 기준 캡슐은 선택적으로 그리고 바람직하게 데이터베이스의 캡슐이다. 캡슐들은 비정상이라고 주석부기된 적어도 하나의 데이터베이스 캡슐과, 그리고 정상이라고 주석부기된 적어도 하나의 데이터베이스 캡슐과 비교될 수 있다. 비정상이라고 주석부기된 데이터베이스 캡슐은 뇌 관련 장애 또는 질환의 존재, 부재 또는 레벨에 적용되는 주석 정보와 연관되는 캡슐이다. 정상이라고 주석부기된 데이터베이스 캡슐은 정상 뇌 기능을 가지는 것으로 식별된 피험자 또는 피험자의 그룹으로부터 획득된 데이터를 사용하여 정의된 캡슐이다. 비정상이라고 주석부기된 데이터베이스 캡슐과 그리고 정상이라고 주석부기된 데이터베이스 캡슐과의 비교는 개별적인 뇌 관련 장애 또는 질환에 따라서 피험자를 분류하는 것에 유용하다. 이러한 분류는 선택적으로 그리고 바람직하게 개별적인 캡슐들 사이의 유사도를 사용하여 표현된 가능성 값에 의하여 제공된다.

[0321] 캡슐들 사이의 비교는 전형적으로 비교된 캡슐들 사이의 유사도를 결정하는 목적을 위한 것이다. 유사도는 임의의 개수의 차원에 따른 캡슐들 사이의 상관에 기초할 수 있다. 본원의 발명자에 의하여 수행된 실험에서, 심지어 동일한 크기가 아니었던 두 개의 캡슐 사이의 상관이 채용되었다. 이러한 실험들은 후속하는 예 섹션에서 더 상세하게 설명된다.

[0322] 캡슐들 사이의 비교는 정의된 캡슐 및 데이터 베이스의 캡슐 사이의 유사도의 정도를 기술하는 점수를 계산하는 것을 포함할 수 있다. 데이터베이스가 공통 장애, 질환, 뇌 기능, 치료, 또는 다른 특징(성별, 인종 기원, 연령 그룹, 등)을 가지는 피험자의 그룹에 대응하면, 유사도의 정도는 예를 들어, 이러한 그룹 내의 피험자의 자격 레벨을 표현할 수 있다. 다르게 말하면, 유사도의 정도는 그 그룹의 그것으로부터 피험자의 장애, 조건, 뇌 기능, 치료, 또는 다른 특징이 얼마나 가까운지 또는 얼마나 먼지를 나타낸다.

[0323] 점수 계산은 개별적인 데이터베이스 캡슐을 기술하는 다차원 통계적 분산(예를 들어, 다차원 정상 분산)을 사용하여 피험자의 캡슐에 대응하는 시공간 벡터의 통계적 점수(예를 들어, z-점수)를 계산하는 것을 포함할 수 있다. 본원의 일부 구현예에서, 통계적 점수는 데이터베이스 내의 가중치를 사용하여 가중치부여된다. 점수 계산은 캡슐 및 개별적인 데이터베이스 캡슐 사이의 상관의 계산을 더 포함할 수 있다. 이러한 구현예에 적합한 스코어링 절차의 대표적 예가 후속하는 예 섹션에서 제공된다.

[0324] 데이터베이스에 상대적인 특정 점수의 스코어는 두 개의 캡슐을 서로 비교하기 위해서도 역시 사용될 수 있다. 예를 들어, 제1 캡슐 C1 및 선형적으로 C1 과 같지 않은 제2 캡슐 C2를 고려한다. C1가 데이터베이스 X와 비교되고 점수 S1이 지정된다고 가정한다. 더 나아가 C2가 데이터베이스 Y(몇 가지 구현예들에서 데이터베이스 X이지만 다른 데이터베이스일 수도 있음)와 비교되고 점수 S2가 지정된다고 가정한다. C1 및 C2 사이의 비교는 S1을 S2와 비교함으로써 본원의 일부 구현예에 따라 획득된다. 이러한 구현예는 C1 및 C2 중 하나가 베이스라인 캡슐인 경우, 그리고 C1 및 C2가 상이한 피험자로부터 수집된 신경생리학적 데이터로부터 정의되는 경우에 특히 유용하다.

- [0325] 피험자의 캡슐 및 데이터베이스 캡슐들 사이의 비교는 임의의 타입의 임의의 내부-캡슐 관계와 무관하게 실행될 수 있다. 이러한 구현예에서 피험자의 캡슐은 데이터베이스 캡슐의 특정 쌍이 시간, 공간, 주파수 또는 진폭의 관점에서 관계를 가지는지를 고려하지 않고 데이터베이스 캡슐과 비교된다.
- [0326] 대안적으로는, 이러한 방법은 정의된 캡슐들 사이의 내부-캡슐 관계를 결정하고, 위에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이 이러한 내부-캡슐 관계에 응답하여 캡슐 네트워크 패턴을 구성할 수 있다. 이러한 구현예에서, 비교는 구성된 패턴 및 데이터베이스 패턴 사이에서 이루어진다.
- [0327] 피험자의 캡슐 및 데이터베이스 캡슐 사이의 비교는 선택적으로 그리고 바람직하게 특정 선택 절차(예를 들어, 도 33 참조) 도중에 획득된 캡슐의 감독되는 네트워크에 대하여 이루어진다.
- [0328] 여러 비교 프로토콜들이 고찰되고, 도 34a 내지 도 34c에서 개략적으로 예시된다.
- [0329] 도 34a에 도시된 비교에서, 단일 피험자의 뇌 활동 및 네트워크(들)에 의하여 표현되는 것 사이의 유사도의 정도를 정량화하는 것을 허용하는 매칭 프로세스가 채용된다. 유사도의 전체 정도가 본원의 일부 구현예에 따라서 비교된 특징들 모두와 연관된 유사도 점수의 가중치 합인 점수에 의하여 정량화될 수 있다. 여러 네트워크가 획득되는 구현예들에서, 각각의 네트워크는 인구 내의 특정 서브-그룹을 특징짓는다. 이러한 구현예에서, 피험자는 피험자의 특징을 가장 닮는 서브-그룹과 연관된 네트워크 또는 네트워크들에 대하여 매칭될 수 있다.
- [0330] 도 34b에 도시되는 비교에서, 피험자의 캡슐 네트워크 패턴은 그룹 네트워크에 대하여 비교되고, 그룹 네트워크의 그것들에 대한 단일 피험자의 대표적 매칭 특징(예를 들어, 최선의 매칭 특징)이 선택되는 것이 바람직하다. 이러한 대표적 매칭 특징은 단일-피험자 캡슐 네트워크 및 그룹 네트워크 사이의 교차의 근사화로서 사용될 수 있고, 동일한 피험자의 다중 테스트에서 사용되는 기준 베이스라인으로서 역할을 하는 개인화된 단일-피험자 서브-네트워크를 구성할 수 있다.
- [0331] 몇 가지 구현예들에서, 단일 피험자는 기준으로서의 역할을 할 수 있는 단일 피험자 네트워크를 선택할 때에 미세-동조를 가능하게 하는 균질한(homogeneous) 서브타입을 기술하는 여러 그룹 서브-네트워크에 대하여 비교될 수도 있다. 따라서, 개인 특징을 그룹의 네트워크의 특징과 매칭하는 것은 맞춤화된 네트워크의 추출 및 개인의 그들의 질환을 거의 특징짓는 특징들(예를 들어, 건강함, 질병이 있음)의 서브-세트에 대한 비교를 허용한다.
- [0332] 도 34c에 도시되는 비교에서, 비교의 다양한 조합이 도시된다. 이것은 다른 단일 피험자 네트워크에 대한 단일 피험자 네트워크, 네트워크 및 단일 피험자 네트워크 사이의 교차에 대한 네트워크, 및 기타 등을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다.
- [0333] 방법이 종료된다(156).
- [0334] 본 발명의 다양한 예시적인 구현예들에서, 비교(155)로부터 추출되는 정보는 피험자의 비정상 뇌 기능의 가능성에 적용된다. 추가적으로, 비교는 선택적으로 그리고 바람직하게 예후 정보를 추출하기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 캡슐은 모두 유사한 재활 이력을 가지고 동일한 비정상 뇌 기능으로 고통을 받는 피험자의 그룹을 특징짓는 캡슐의 기준(예를 들어, 베이스라인) 세트에 대하여 비교될 수 있는데, 캡슐의 베이스라인 세트는 재활 프로세스의 시작 시에 획득되는 신경생리학적 데이터로부터 구성된다. 단계 153에서 획득되는 캡슐 및 캡슐의 기준 세트 사이의 유사도 레벨은 특정 비정상 뇌 기능 및 특정 재활 프로세스에 대한 예후 지시자로서 사용될 수 있다.
- [0335] 비정상 뇌 기능의 가능성은 선택적으로 그리고 바람직하게 뇌-장애 인덱스를 적어도 부분적으로 단계 153에서 획득되는 캡슐들 및 캡슐들의 기준 세트 사이의 유사도에 기초하여, 위에서 BNA 패턴(20) 및 주석부기된 BNA 패턴(들)의 비교에 대하여 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이 결정함으로써 추출된다.
- [0336] 본 발명의 구현예의 캡슐이 임의의 앞서 언급된 뇌 관련 장애를 포함하는 많은 뇌 관련 장애의 가능성을 평가하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0337] 캡슐의 베이스라인 세트도 역시 그룹 내의 피험자에 적용되는 치료에 관련한 피험자의 그룹의 특정한 뇌 관련 장애 또는 질환에 적용되는 주석 정보와 연관될 수 있다. 캡슐의 이러한 베이스라인 세트는 또한 투여량, 기간 및 치료에 후속하는 경과 시간을 포함하는 치료의 특징들로써 주석부기될 수 있다. 단계 153에서 획득되는 캡슐의, 캡슐의 이러한 타입의 베이스라인 세트에 대한 비교는 피험자의 치료에 대한 반응성(responsiveness) 및/또는 특정 피험자에 대한 치료의 효율에 관련되는 정보를 제공할 수 있다. 이러한 비교는 선택적으로 그리고

바람직하게 특정한 치료와 연계되는 예후 정보를 추출하기 위하여 사용될 수 있다. 캡슐의 이러한 베이스라인 세트에 상보적인 캡슐의 세트는 치료되지 않은 뇌 관련 장애에 대응하는 것으로 주석부기되는 캡슐의 세트이다.

[0338] 선택적으로 그리고 바람직하게, 이러한 방법은 단계 153에서 획득된 캡슐을 치료된 뇌 관련 장애에 대응하는 것으로 주석부기되는 캡슐의 적어도 하나의 베이스라인 세트, 및 치료되지 않은 뇌 관련 장애에 대응하는 것으로 주석부기되는 캡슐의 적어도 하나의 베이스라인 세트와 비교한다.

[0339] 본 발명의 구현예의 캡슐은 또한 그 피험자에 대한 추천된 투여량을 결정하기 위하여 사용될 수 있다. 구체적으로 설명하면, 투여량은 치료된 피험자에 대한 캡슐의 베이스라인 세트에 대한 충분히 높거나 최대의 유사도가 획득될 때까지 변동될 수 있다. 이러한 유사도가 획득되면, 방법은 이러한 유사도를 획득하는 투여량이 이러한 피험자에 대한 추천된 투여량이라고 결정할 수 있다.

[0340] 본 발명의 다양한 예시적인 구현예들에서, 캡슐들 사이의 비교는 피험자가 겪고 있는 통증의 레벨에 적용되는 정보를 추출하기 위하여 사용된다. 바람직하게는, 이러한 정보는 객관적 통증 레벨을 포함한다. 본원의 일부 구현예에 따르는 통증 레벨 평가는 만성 통증으로 고통받는 피험자에 대해 치료 또는 재활을 제공하는 의료 기관에서는 특히 유용하다.

[0341] 본원의 일부 구현예에서, 단계 153에서 획득되는 캡슐들은 상이한 시간에 동일한 피험자에 대하여 구성되는 캡슐의 세트와 비교된다. 이러한 구현예는 많은 애플리케이션에서 유용하다.

[0342] 예를 들어, 몇 가지 구현예들에서, 비교는 뇌 내의 신경 가소성을 결정하기 위하여, BNA 패턴들 사이의 비교에 대하여 위에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이 사용된다.

[0343] 몇 가지 구현예들에서, 치료에 후속하여 획득되는 신경생리학적 데이터로부터 획득되는 캡슐의 세트는 치료 이전에 획득되는 캡슐의 세트와 비교된다. 이러한 비교는 치료에 대한 반응성 및 선택적으로 효능을 평가하기 위하여 사용될 수 있다.

[0344] 몇 가지 구현예들에서, 피험자가 특정 과제를 수행하는 동안에 획득되는 신경생리학적 데이터로부터 획득되는 캡슐의 세트는 피험자가 특정 과제를 수행하지 않는 동안에 및/또는 피험자가 다른 특정 과제를 수행하는 동안에 획득되는 신경생리학적 데이터로부터 획득된 캡슐의 세트와 비교된다.

[0345] 본 발명의 구현예의 캡슐 역시 뇌 기능의 개선을 유도하기 위하여 사용될 수 있다. 본원의 일부 구현예에서, 캡슐의 세트는 더 높은-레벨 인지 테스트 도중에 일반적으로 실시간으로 피험자에 대하여 획득된다. 피험자에게는 캡슐의 세트(예를 들어, 그래픽 프리젠테이션이 사용될 수 있음)가 제시될 수 있고 이들을 피드백으로 사용할 수 있다. 예를 들어, 인지 활동의 결과로서, 그 피험자에 대한 캡슐의 세트가 건강한 그룹의 캡슐의 특정 세트에 더욱 가까워지면, 피험자에 대한 이러한 결과의 제시가 양의 피드백으로서 그 피험자에 의하여 사용될 수 있다. 반대로, 인지 활동의 결과로서, 그 피험자에 대한 캡슐의 세트가 뇌 장애 그룹의 캡슐의 특정 세트에 더욱 가까워지면, 피험자에 대한 이러한 결과의 제시가 음의 피드백으로서 그 피험자에 의하여 사용될 수 있다. 뉴로피드백과 결합된 BNA 패턴의 실시간 분석이 외부 자극 전극을 사용한 개선된 피질 자극을 달성하기 위하여 선택적으로 그리고 바람직하게 사용될 수 있다.

[0346] 본 발명의 구현예의 캡슐은 또한 광선 요법 및/또는 고압 요법에 대한 반응성 및 선택적으로 이의 효능을 평가하기 위하여 BNA 패턴들 사이의 비교에 대하여 위에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이 사용될 수 있다.

[0347] 본 발명의 구현예의 캡슐 비교 기법에 의하여 평가될 수도 있는 치료의 추가적 예는 초음파 치료, 재활 치료, 및 신경 피드백, 예를 들어, EMG 바이오피드백, EEG 뉴로피드백, 경두개 자기적 자극(TMS), 및 직접 전극 자극(DES)을 포함하는데 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0348] 본원의 일부 구현예에서, 국소 자극이 비교(155로부터 추출되는 정보에 응답하여 뇌에 인가된다. 국소 자극은 선택적으로 그리고 바람직하게 BNA 패턴의 노드들 중 적어도 하나의 공간 위치에 대응하는 하나 이상의 위치에서 발생한다. 이러한 방법의 동작들(151, 152 및 153)은 반복적으로 실행될 수 있고, 국소 자극은 추출된 정보 내의 변동에 응답하여 본원의 일부 구현예에 따라서 변동될 수 있다. 따라서, 자극 및 캡슐 분석이 페루프에서 채용될 수 있고, 캡슐 분석은 치료의 효과에 관련된 지시자를 제공할 수 있다. 페루프는 그 피험자가 있는 단일 세션 내에서, 예를 들어, 뇌 및 그 자극을 인가하기 위하여 사용되는 시스템으로부터 데이터를 수집하기 위하여 사용되는 전극이 피험자의 머리에 결속하는 동안에 구현될 수 있다.

[0349] 본 발명의 구현예는 많은 타입의 국소 자극을 고찰한다. 대표적 예는 경두개 자극, 피질 상의 전기피질 자극,

및 DBS를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0350] 본 발명의 구현예에 적합한 경두개 자극 기법의 대표적 예는 경두개 전기적 자극(tES) 및 경두개 자기적 자극(TMS)을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다. 본 발명의 구현예에 적합한 tES의 대표적 예는 경두개 직류 자극(tDCS), 경두개 교류 전류 자극(tACS), 및 경두개 랜덤 노이즈 자극(tRNS)을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다. tES는 임의의 개수의 전극을 사용하여 채용될 수 있다. 전형적으로, 전극의 개수는 1 개 내지 256 개 인데, 하지만 256 개보다 많은 전극의 사용도 역시 본원의 일부 구현예에서 고찰된다. 본원의 일부 구현예에서, HD-tDCS와 같은 고선명 tES(HD-tES)가 채용되지만 이들로 제한되지는 않는다.

[0351] 본 발명의 구현예는 또한 경두개 자극 및 뇌심부 자극(DBS) 모두를 결합하는 것을 고찰한다. 이러한 구현예는 경두개 자극(예를 들어, tDCS 또는 HD-tDCS와 같은 tES이지만 이들로 제한되지는 않음)이 DBS의 효과를 개선할 수 있기 때문에 유용하다. 몇 가지 구현예들에서, 경두개 자극(예를 들어, tDCS 또는 HD-tDCS)이 DBS 이전에 실행되는데, 캡슐 분석이 있는 폐루프가 뇌에 대한 자극의 효과를 식별하기 위하여 사용된다. 효과가 발현되면 DBS는 경두개 자극(예를 들어, tDCS 또는 HD-tDCS)이 효과적인(예를 들어, 가장 효과적인) 위치에 인가될 수 있다.

[0352] 본원의 일부 구현예에서, 경두개 자극(예를 들어, tDCS 또는 HD-tDCS)은 DBS와 동시에 또는 간헐적으로 인가된다. 이것은 DBS에 의한 치료의 효과를 개선한다. 결합된 자극(경두개 및 DBS, 예를 들어, tES 및 DBS)은 본 발명의 구현예의 캡슐 분석을 사용하여 획득될 수 있는데, DBS 전극의 위치로부터 멀리 떨어진 캡슐의 세트의 공간 영역은 전환순회식으로(transcarnially) 자극되고, DBS 전극의 위치에 근접한 캡슐의 세트의 공간 영역은 DBS 전극에 의하여 자극된다. 결합된 자극(경두개 및 DBS, 예를 들어, tES 및 DBS)은 획득된 캡슐에 의하여 명백해지는 바와 같은 뇌 내의 다양한 영역에서의 활동을 동시에 또는 독립적으로 활성화 및/또는 방해하기 위하여 채용될 수 있다. 본 발명의 몇 가지 예시적인 구현예들에서 결합된 자극(경두개 및 DBS, 예를 들어, tES 및 DBS)이, 경두개 자극(예를 들어, tDCS 또는 HD-tDCS)이 DBS에 대한 활성 임계치를 제어하기 위하여 실행되도록 채용된다. 예를 들어, 경두개 자극은 DBS에 의하여 영향을 받는 뇌 영역 주위의 뇌 영역에서의 활성 임계치를 낮출 수 있고, 이를 통하여 DBS의 유효 범위를 연장할 수 있다. 경두개 자극도 역시 DBS에 의하여 영향받는 뇌 영역에서의 활성 임계치를 증가시켜서 이를 통하여 DBS의 자극 경로를 제어할 수 있다.

[0353] DBS는 선택적으로 그리고 바람직하게 뇌로부터 신경생리학적 데이터를 획득하기 위하여 채용될 수 있다. 이러한 데이터는 본원의 일부 구현예에 따라서 캡슐의 세트를 업데이트하기 위하여 이러한 방법에 의하여 사용될 수 있다.

[0354] 국소 자극은 캡슐 네트워크 패턴의 캡슐들 중 적어도 하나의 공간 위치에 대응하는 하나 이상의 위치에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 캡슐 네트워크 패턴은 분석되어 뇌 장애에 대응하는 위치를 식별할 수 있다. 이러한 위치에서, 국소 자극이 장애를 감소시키거나 제거하기 위하여 인가될 수 있다. 대안적으로는, 국소 자극은 캡슐 네트워크 패턴의 다른 캡슐들에 대응하는 위치에 인가될 수 있다. 이러한 다른 위치는 동일한 피험자 또는 피험자의 그룹에 대한 이전의 자극들이 장애를 감소시키거나 제거하기에 성공적이라고 증명되는 위치일 수 있다.

[0355] 국소 자극의 인가의 대표적 예는 통증의 경우이다. 이러한 구현예에서 국소 자극이 통증을 감소시키거나 제거하기 위하여 인가된다. 따라서, 캡슐 네트워크 패턴이 분석되어 통증에 대응하는 캡슐을 식별할 수 있고, 이러한 자극이 이러한 캡슐들에 대응하는 위치에 인가될 수 있다.

[0356] 몇 가지 구현예들에서, 통증 자극(열 자극)이 신경생리학적 데이터를 획득하기 이전에 또는 그 동안에 피험자에게 인가될 수 있다. 캡슐 네트워크 패턴은 분석되어 인가된 통증 자극에 대응하는 캡슐을 인식할 수 있고 국소 자극은 그러한 식별된 캡슐에 대응하는 하나 이상의 위치에서 발생할 수 있다. 이러한 구현예는 특히 만성 통증(예를 들어, 섬유근육통)의 경우에 유용하지만 이들로 제한되지는 않는다.

[0357] 도 32는 신경생리학적 데이터를 분석하기 위한 시스템(320)의 개략적인 예시이다. 시스템(320)은 신경생리학적 데이터를 수신하고 본 명세서에서 설명되는 동작들 중 적어도 일부를 실행하도록 구성되는 데이터 프로세서(322), 예를 들어, 전용 회로부 또는 범용 컴퓨터를 포함한다. 시스템(320)은 신경생리학적 데이터를 감지 및/또는 기록하고 데이터 프로세서(322)에 데이터를 공급하도록 구성되는 감지 시스템(324)을 포함할 수 있다. 본원의 일부 구현예에서 시스템은 뇌 자극 시스템(328)에 연결가능한 제어기(326)를 포함한다. 제어기(326)는 선택적으로 그리고 바람직하게 뇌 자극 시스템(328)을 제어하여 국소 자극을 추정된 뇌 기능에 응답하여 뇌(미도시)로 인가하도록 구성된다. 뇌 자극 시스템(328)은 경두개 자극 시스템, tDCS 시스템, HD-tDCS 시스템, 전

기피질 자극을 피질에 인가하도록 구성되는 전기피질 자극 시스템, DBS 시스템, 및 기타 등을 포함하는 임의의 타입일 수 있지만 이들로 제한되지는 않는다.

[0358] 본 명세서에서 "약"이라는 용어는 ±10 % 를 가리킨다.

[0359] 단어 "예시적인(exemplary)" 은 본 명세서에서 "일 예, 실례, 또는 예시로서 역할을 하는"을 의미하도록 사용된다. "예시적"인 것으로 설명되는 임의의 구현예는 반드시 다른 구현예보다 바람직하거나 유리한 것으로 해석되고 및/또는 다른 구현예로부터의 특징들의 통합을 제외하는 것으로 해석되어야 하는 것은 아니다.

[0360] 단어 "선택적으로"는 본 명세서에서 "몇 가지 구현예들에서 제공되고 다른 구현예들에서는 제공되지 않음"을 의미하도록 사용된다. 본 발명의 임의의 특정 구현예는 이러한 특징들이 상충하지 않는 한 복수의 "선택적인" 특징을 포함할 수도 있다.

[0361] 용어들 "포함하다(comprises)", "포함하는(comprising)", "포함하다/includes)", "포함하는(including)", "가지는(having)" 및 이들의 그들의 활용예들은 "포함하지만 이에 한정되지 않는(including but not limited to)"을 의미한다.

[0362] 용어 "이루어진(consisting of)"은 "포함하고 이에 한정되는(including and limited to)"을 의미한다.

[0363] 용어 "본질적으로 이루어지는"은 조성물, 방법 또는 구조가 추가적 성분(ingredients), 단계 및/또는 부분을 포함할 수도 있다는 것을 의미하지만 오직 추가적 성분, 단계 및/또는 부분이 청구된 조성물, 방법 또는 구조의 기본적이고 신규한 특징을 본질적으로 변경하지 않는 경우에 한한다.

[0364] 본 명세서에서 사용될 때, 단수 형태인 "한" "하나" 및 "그것"은 문맥이 그렇지 않다고 명백하게 표시하지 않으면 복수의 참조 부재를 포함한다. 예를 들어, 용어 "화합물" 또는 "적어도 하나의 화합물"은 그것의 혼합물을 포함하는 복수의 화합물을 포함할 수도 있다.

[0365] 본 출원에 걸쳐서, 본 발명의 다양한 구현예는 범위 포맷(range format)에서 제공될 수도 있다. 범위 포맷에서의 설명은 단순히 편의성 및 간결함을 위한 것일 뿐이고 본 발명의 범위에 대한 고정적 제한사항으로서 이해되어서는 안 된다는 것이 이해되어야 한다. 이에 상응하여, 범위의 설명은 모든 가능한 서브범위 및 그 범위 내의 개개의 수치 값을 모두 특정하게 개시하고 있는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1로부터 6까지와 같은 범위의 설명은 1로부터 3까지, 1로부터 4까지, 1로부터 5까지, 2로부터 4까지, 2로부터 6까지, 3으로부터 6까지 등의 서브범위 및 그 범위 내의 개별 개수, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 및 6을 특정하게 개시하고 있다고 간주되어야 한다. 이것이 범위의 범위와 무관하게 적용된다.

[0366] 수치 범위가 본 명세서에서 표시될 때마다, 표시된 범위 내의 임의의 언급된 숫자(분수 또는 정수)를 포함하는 것을 의미한다. 어구 제1 표시 번호 및 제2 표시 번호 "사이의 범위(ranging)/범위(range)" 및 제1 표시 번호"로부터" 제2 표시 번호"까지의 범위(ranging)/범위(range)"는 본 명세서에서 상호교환가능하도록 사용되고 제1 및 제2 표시된 숫자 및 이들 사이의 모든 분수 및 정수 숫자를 포함하는 것을 의미한다.

[0367] 명확화를 위하여 개별 실시형태들에의 콘텍스트에서 설명된, 본 발명의 특정 특징들이 단일 실시형태와 조합되어 제공될 수도 있다는 것이 이해된다. 반대로, 간략화를 위하여 단일 실시형태의 콘텍스트에서 설명된 본 발명의 다양한 특징들은, 개별적으로 또는 임의의 적절한 서브-조합에서 또는 본 발명의 임의의 다른 설명된 실시형태에서 적절한 바와 같이 제공될 수도 있다. 다양한 실시형태들의 콘텍스트에서 특정 특징들은, 그 실시형태가 그러한 요소들이 없으면 작동할 수 없는 경우가 아니면 그러한 실시형태들의 본질적인 특징들인 것으로 간주되지 않아야 한다.

[0368] 위에서 설명되고 아래의 청구항 섹션 내에서 청구되는 바와 같은 본 발명의 다양한 구현예 및 양태는 후속하는 예에서 실험적 지원을 찾는다.

[0369] 예

[0370] 이제 후속하는 예를 참조하는데, 이것은 위의 설명과 함께 한정적이지 않은 방식으로 본 발명의 일부 구현예를 예시한다.

[0371] 예 1

[0372] 예시화된 공간-시간적 분할(STEP) 절차

[0373] 본 발명의 구현예의 STEP 절차는 ERP의 전체 공간 및 시간적 차원을 일원화 이벤트의 세트, 예를 들어, 극값 포

인트 및 그들의 주위로 분할한다. 상이한 피험자로부터 수집된 두 개 이상의 생물학적 시간열(time series)의 매칭의 도전은 공통의 숨은 기능성 미소상태(microstate)의 수락된 존재 및 공통 과제를 수행하는 피험자들 사이의 천이 시간들로부터 유도된다. STEP의 분할 정의는 신호 형상의 왜곡 및 시간 의존성이 없이 상이한 신호들의 매칭을 허용한다. 따라서, 그룹 멤버들의 미소상태 세트들의 풀(pool)은 그룹-공통 템플릿을 정의하고 격리하기 위하여 클러스터링을 겪을 수 있다.

[0374] 본 발명의 구현예의 STEP 절차는 관련된 공간 확산(spread) 및 시간적 역학(dynamics)을 자연적 방법으로 미소상태의 세트로 전환하고, 이를 통하여 종래의 시공간 분석 방법의 두 개의 단점: 전체 시공간 맵을 글로벌 상태로서 사용하는 제약 및 미소상태에서의 시간 역학의 손실을 다룬다.

[0375] 방법

[0376] 피험자

[0377] 두 상이한 센터로부터의 두 그룹의 건강한 오른손 잡이 남성 및 여성 피험자가 연구에 참여했다. 제1 그룹은 이스라엘 라나나(Ra'anana, Israel) 출신 23 내지 64 세의 연령 범위의 40 명의 피험자(17 명이 남성)를 포함하고 제2 그룹은 미국 캔사스(Kansas, USA) 출신 15 내지 24 세의 연령 범위의 60 명의 피험자(30 명의 남성)를 포함했다. 모든 참여자는 절차를 수행하기 위한 정보가 제공된 동의 양식에 서명했고, 이것들은 각 센터의 윤리 위원회(Ethics Committee)에 의하여 승인되었다.

[0378] 과제 및 데이터 획득

[0379] 모든 피험자들이 청각 오드볼(oddball) 과제를 수행했다. 청각 오드볼 타겟 검출 테스트에서, 피험자들은 일련의 표준 자극 중에 드물게 및 비정규적으로 발생하는 청각적 타겟 자극에 반응하도록 요청되었다. 80% 가 2000Hz 자극(Frequent)이고, 10% 가 반응을 요구하는 1000 Hz 드문 자극이며(Target) 10%가 다양한 사운드로 구성된 비-타겟인(Novel) 600 회의 시험이 있었다. 자극들은 1500 ms 간격에 의하여 분리되었다.

[0380] 피험자는 스크린 중앙의 부호를 응시하도록 요청되었다. 사운드는 헤드셋을 사용하여 전달되었고 사운드 레벨은 70 dB로 설정되었다. 제1 그룹의 피험자는 한 주만큼 떨어진 3 개의 반복된 세션을 거쳤다.

[0381] EEG 기록이 64-채널 바이오세미 액티브 투 시스템(Biosemi Active Two System)(Amsterdam, Netherlands)을 사용하여 획득되었다. 샘플링 레이트는 256Hz였다. 제2 그룹은 두 개의 반복된 세션을 거쳤고 기록들은 128-채널의 하이드로셀 지오데식 센서 넷(HydroCel Geodesic Sensor Net) 및 EGI의 넷 앰프스 300 증폭기(net amps 300 amplifier)(Eugene, Oregon)를 사용하여 획득되었다. 샘플링 레이트는 250Hz였다.

[0382] 아티팩트 제거 절차는 잡음 전극 제거($\pm 100 \mu\text{V}$ 의 범위 외의 진폭의 넓은 범위 또는 이웃 전극에 대한 높은 부동성(dissimilarity)), 잡음 에포크 제거($\pm 100 \mu\text{V}$ 의 범위 외의 진폭을 가진 에포크 또는 채널의 진폭이 자신의 평균으로부터 7 STD 만큼 편향된다면) 및 ICA를 사용하는 눈 아티팩트 정정을 포함했다. 모든 아티팩트 제거 스테이지는 EEGLAB 소프트웨어(v. 9.0.4s)를 사용하여 이루어졌다.

[0383] 데이터 분석

[0384] 본 발명의 일부 구현예에 따른 현재의 예에서 사용되는 데이터 분석 절차가 도 15 의 블록도에 도시된다. 절차는 전-치료, 단일 피험자 특징 추출, 그룹 클러스터링 및 단일 피험자 스코어링(그룹 특징에 상대적)을 포함했다. 이러한 스테이지들 각각은 분석의 상이한 타입에 의존하여 독립적일 수 있다.

[0385] 각각의 피험자에 대하여, ERP가 우선 4 개의 종래의 주파수 대역, δ (0.5-4Hz), Θ (3-8Hz), α (7-13Hz) 및 β (12 내지 30Hz)로 분해되었다. 최소 자승 에러 최소화 및 리버스 디지털 필터링을 사용하는 선형-위상 FIR 필터 디자인이 사용되었다. 다음으로, 뇌 활동의 고해상도 공간 그리드(33*37 픽셀)가 계산되었다. 각각의 시간 샘플에 대하여, 모든 기록 전극의 활동은 큐빅 스플라인 보간법을 사용하여 3D 전극 어레이의 추정된 투영에 따르는 2D 그리드로 보간되었다.

[0386] 전-치료 이후에, 절차는 공간-시간적 이벤트 및 그들의 연관된 주위를 추출했다. 시공간 이벤트가 극값 진폭 포인트(피크)로서 정의되었다. 피크의 주위는 피크의 하프 진폭 절대 값 보다 더 높은 활성을 가진 피크 주위의 모든 보셀(voxel)(공간 2D 그리드 및 온 시간 차원에서)로서 정의되었다. 각각의 피험자의 뇌 활동을 특징 짓는 결과적인 특징들은 각각의 주파수 대역에 대한 피크 주위의 시간 및 공간에서의 모든 피크의 그리고 캡슐화된 활동 영역의 세트들이었다(도 16, 블록 B). 이러한 활동 영역은 이러한 예에서 캡슐이라고 지칭된다.

[0387] 블록 C는 캡슐화된 뇌 활동 영역이 주어진 주파수 대역에서 피험자의 그룹에 대하여 클러스터링되었던 클러스터

령 동작을 나타낸다. 클러스터링에 대한 입력 특징들은 그룹 내의 모든 피험자의 모든 캡슐들이다. 클러스터링 목표는 각각 클러스터의 모든 부재에 공통인 일원화 이벤트를 나타내는 클러스터의 세트를 획득하는 것이다.

[0388] 이러한 목표를 획득하기 위하여, 클러스터 내의 피험자 당 하나의 일원화 이벤트의 최대 참가의 제약이 적용되었다. 추가적 제약은 클러스터 내의 최대 시간적 윈도우 및 공간 거리를 포함했다. 시간적 윈도우는 δ , Θ , α 및 β , 각각의 4 개의 주파수 대역에 따라 200, 125, 77, 56 ms였다. 공간 윈도우는 64 개의 전극의 10-20 시스템 내의 비-이웃하는 전극들 사이의 4 개의 주파수 대역과 등가였다.

[0389] 클러스터링 절차는 다음과 같은 3 개의 스텝이지를 포함했다.

[0390] a. 모든 선택적인 클러스터를 매핑한다. 매핑은 위에 특정된 제약 하에서 이루어졌으며 더 높은 품질 클러스터에 포함된 클러스터들을 무시했다.

[0391] b. 피험자의 적어도 70% 를 포함하고 클러스터들 사이에서 중첩하는 임의의 피크가 없는 클러스터의 세트를 가지기 위하여, 최선의 클러스터를 선택하기 위한 그리디 절차(greedy procedure)를 구현한다. 클러스터의 품질 측정은 참가하는 피험자의 명수, 개개의 피크들 사이의 유클리드 거리 및 클러스터 내의 피크의 주위 상관의 조합의 인자였다. 두 개의 피크의 주위 사이의 상관은 참조 문헌 [6]에 정의된 바와 같은 글로벌 필드 파워(Global Field Power; GFP)의 주위의 정규화 및 그들의 피크에 의한 주위의 정렬(alignment) 이후에 계산되었다.

[0392] c. 그룹 표현을 획득한다. 그룹 표현은 단일 피험자 표현과 동일한 특징을 가진다. 현재의 예에서, 그룹 표현은 이전의 스텝에 의하여 획득된 클러스터의 개수와 개수에 있어서 동일한 캡슐의 세트였다. 그룹의 피크 위치는 클러스터의 모든 멤버들의 피크 위치의 평균으로서 정의되었다. 어느 그룹의 피크 주위(surroundings)에 도달하기 위하여, 평균화된 주위가 계산되었다. 클러스터에 참가하는 각각의 피험자에 대하여, 그의 원래의 고해상도 ERP가 취해졌고 관련된 피험자의 피크에 의하여 그 그룹의 피크에 정렬되었다. 모든 정렬된 ERP의 평균화는 그 그룹의 피크 주위에 새로운 평균화된 고해상도 ERP를 제공했고, 이것으로부터 피크의 주위가 추출되었다. 주위는 단일 피험자에서와 동일한 방식으로 추출되었다. 클러스터링의 최종 출력은 그룹 공통 캡슐의 세트였고, 이들은 각각의 원래의 클러스터 내에 포함된 단일 피험자' 캡슐들의 평균이었다. 캡슐의 이러한 세트는 그룹-공통 뇌 활동을 특징지었다.

[0393] 블록 D에서, 단일 피험자 스코어링이 그룹-공통 캡슐의 세트에 상대적으로 계산되었다. 단일 피험자 표현은 평균 및 피크 위치에 대한 SD를 가지는 그룹을 제외하고, 피크 및 주위의 관점에서 어느 그룹의 그것과 유사했다. 자연적으로, 그룹은 단일 피험자보다 더 적은 일원화 이벤트를 가졌다. 피험자 점수는 그 그룹의 그것들에 대한 자신의 캡슐의 최선의 매칭의 가중치 합이었다:

$$S_{score} = \sum_{S_i, G_j}^{pairs of best matched peaks} (capsule_corr(S_i, G_j) * S_{temporal_dist}(S_i, G_j) * G_{amp_weight}(G_j))$$

[0394] 여기에서 S_i , G_j 는 단일 피험자 및 그룹 각각의 스코어링 알고리즘에 의하여 발견되는 최선 매치된 쌍 각각이고; $capsule_corr(S_i, G_j)$ 는 $S_{peak}(i)$, $G_{peak}(j)$ 가 제약을 만족하지 않으면 제로이고 그렇지 않으면 $corr(S_{surr}(i), G_{surr}(j))$ 이며; $S_{peak}(i)$, $G_{peak}(j)$ 는 단일 피험자 또는 그룹 각각의 공간-시간적 피크이고; $S_{surr}(i)$, $G_{surr}(j)$ 는 단일 피험자 및 그룹 각각의 캡슐들이며; $corr(\cdot, \cdot)$ 은 정규화되고 피크 상관으로 정렬되는 상관이고; $S_{temporal_dist}$ 는 다음과 같이 정의된다:

$$S_{temporal_dist}(S_i, G_j) = N(S_{peak}(i); \mu(G_{peak}(j)), \sigma^2(G_{peak}(j))) ;$$

[0397] $N(\cdot; \mu, \sigma^2)$ 은 μ , σ^2 파라미터가 있는 정규 분포이고; G_{amp_weight} 는 다음과 같이 정의된다:

$$G_{amp_weight}(G_j) = mean_{amp}(G_{peak}(j)) / \sum_k^{allpeaks} mean_{amp}(G_{peak}(k)) ; \text{ 그리고}$$

[0399] $\text{mean}_{\text{amp}}(\cdot)$ 은 클러스터 내의 피크들의 진폭의 평균이다.

일반적 고려사항

[0401] 정상적인 대상과의 비교를 위한 환자 그룹 대신에, 노벨 자극에 대한 유도된 반응은 정상 타겟 반응의 병리현상적 변이인 것으로 간주되었고 두 개의 반응들을 정확하게 분류하는 STEP 절차의 능력이 테스트되었다.

[0402] 추가적으로, 덜 염밀하고 더 사실적인 조건 하에서의 방법의 일반적인 적용가능성을 테스트하기 위하여, 그들의 세 번째 방문 도중의 그룹 1 피험자의 ERP만이 공통 템플릿을 생성하기 위하여 사용되었다. 자신의 상이한 연령 범위, 테스팅 시스템, 전극 개수 및 배치 및 샘플링 레이트를 가지는 그룹 2의 멤버들이 그러한 템플릿에 대해서 스코어링되었고 타겟-노벨(Target-Novel) 분류도 역시 이러한 멤버들에게 적용되었다.

결과

[0404] 타겟 그룹 표현은 Θ 및 α 대역 각각에서 15 개의 캡슐, 6 및 9 개의 캡슐로 이루어졌다. 노벨(Novel) 그룹 표현은 δ , Θ 및 α 대역 각각에서 14 개, 2, 5 및 7 개의 캡슐로 이루어졌다. 관련된 분석 시간은 자극 후 0 내지 600 ms이다. 그룹들의 캡슐은 도 17a 및 도 17b에 도시된다. 도 17a 및 도 17b에 제1 그룹의 세 번째 방문으로부터의 타겟 및 노벨의 캡슐의 컨투어가 도시된다. Y-Z 평면은 2D 뇌 활동 그리드이고, 및 각각의 캡슐의 중앙의 점들이 피크이다.

[0405] 현재의 예에서 사용되는 STEP 절차가 노벨 대 타겟 반응을 성공적으로 분류했다. 클러스터링이 제1 그룹의 세 번째 방문에서 수행되었다. 제1 그룹의 다른 2 개의 방문 및 제2 그룹의 두 방문이 이제 STEP 스코어링에 기초하여 결과적인 그룹 캡슐에 대하여 분류되었다.

[0406] ROC 곡선이 모든 그룹, 방문 및 주파수 대역 조합에 대하여 계산되었다. Θ 대역 캡슐이 모든 결합된-주파수 점수에서 지배적이었다는 것 및 다른 주파수 대역보다 더 양호한 노벨-타겟 분류기가 존재한다는 것이 명백하다 (표 1). 개별적인 민감도 및 특이성 값은 Θ 대역 상의 컷-오프 포인트로부터 유도된다. ROC 곡선은 최선의 분류($AUC = 0.947$)에 대하여 0.85 및 0.9 이었고 최악의 경우($AUC = 0.77$)에 대하여 0.73 및 0.65 였다.

표 1

그룹	방문	δ	Θ	A	결합된 주파수
1	1	0.697	0.871	0.721	0.872
	2	0.716	0.947	0.736	0.923
2	1	0.563	0.770	0.551	0.72
	2	0.700	0.820	0.567	0.814

[0408] 모든 주파수에 대한 ROC 곡선 AUC 값.

[0409] 4 개의 그룹-방문 조합에 대한 Θ 대역 ROC 곡선이 도 18에 도시된다. 도 18에서, G1 및 G2는 각각 그룹 1 및 그룹 2를 나타내고 V1 및 V2는 각각 제1 및 제2 방문을 나타낸다. 청색 원은 ROC 분석의 컷-오프 포인트이다. 도 18에 도시되는 ROC 곡선의 연관된 통계적 세부사항이 표 2에 나열된다.

표 2

그룹	방문	AUC	SE	P-값	CI	민감도	특이성
1	1	0.871	0.041	<10 ⁻¹⁵	[0.79, 0.95]	0.85	0.75
	2	0.947	0.026	<10 ⁻¹⁵	[0.89, 1.00]	0.85	0.90
2	1	0.770	0.045	9.4 10 ⁻¹⁰	[0.68, 0.85]	0.73	0.65
	2	0.820	0.041	1.5 10 ⁻¹⁵	[0.74, 0.89]	0.76	0.75

[0410]

ROC 통계적 세부사항

논의

알고리즘에서 이용되는 STEP 절차는 자극-특이적 그룹 활동 템플릿을 생성했다. 절차는 근접하게 관련된 유발된 반응을 정확하게 분류했다. 분류에서의 개선은 점수를 높은 분화(differentiation) 특징을 보여주는 캡슐에 위치결정하고 이에 기초하게 함으로써 획득될 수 있다.

피험자의 ERP가 만족스럽게 표현되면, 두 개 이상의 평가 모드가 시간이 지남에 따른 ERP에서의 변화(주로 열화)를 평가하기 위하여 채용될 수 있다. 몇 가지 구현예들에서, 가능한 한 넓은 베이스라인 데이터베이스는 피험자로부터 수집되고, 이에 대하여 각각의 추가적 성능이 선택적이고 바람직하게 일치성(conformity)에 대하여 테스트된다. 본원의 일부 구현예에서 정상 피험자의 대표적 그룹의 반응에서의 가장 넓은 공통 분모가 정의되고, 그룹의 그것에 대한 단일 피험자의 일치성이 후속된다. 진보성 STEP은 이것이 임의의 두 개의 시험들 사이의 그리고 단일 시험 및 유도된 그룹-공통 템플릿 사이의 유사도를 등급화(grading)를 허용하기 때문에 이러한 구현예에서 유용하다.

예 2

본원의 일부 구현예에 따르는, 뇌진탕 관리를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 다양한 적용예에 대하여 적합한 기법의 설명이 후속된다. 몇 가지 구현예들에서, 기법은 스코폴라민 유도 인지 장애 모델에 대하여 시연된다.

본 발명의 구현예의 BNA 기법은 시간이 지남에 따르는 개개의 피험자의 뇌 활동을 모니터링하기 위한, 본원의 일부 구현예에 따라서 유용한 정량적 및/또는 정성적 출력을 제공하기 위하여 사용될 수 있다.

본원의 발명자는 본 발명의 구현예의 기법의 테스트-재테스트 반복가능성을 결정하도록 직결되고 본 발명의 구현예의 기법에 의하여 제안되는 임상 적용예를 시연하기 위한 컴퓨터 시뮬레이션 및 실험을 수행했다.

방법**BNA 분석**

도 19는 본 발명의 구현예의 기법을 설명하는 블록도이다. 기준 뇌 네트워크 모델은 본 발명의 구현예의 컴퓨터 방법으로 통합되고 개개의 피험자의 BNA 점수를 계산하기 위하여 사용되는 기준 베이스라인으로서의 역할을 하도록 생성된다(계층 1). 23 내지 64 세의 연령인 40 명의 건강한 통제군 피험자(18 명의 남성, 22 명의 여성)가 이러한 목적을 위하여 이용되었다.

규범 데이터베이스(Normative Database)는 BNA 점수 내의 변화(Δ BNA 점수)를 나타내고 반복 테스트 세션에 걸

친 BNA 점수의 표준 편차(SEM)를 결정하여 경향 분석(계층 2)에 대한 기준을 설립하기 위하여 생성된다. 15 대지 24 세의 연령인 60 명의 건강한 통제군 피험자(30 명의 남성, 30 명의 여성)가 이러한 목적을 위하여 이용되었다. 경향 분석은 복수의 경향 후보에 걸친 최선의 경향에 대한 탐색을 포함했다.

[0423] SEM 컷-오프는 임상의가 전기생리적 뇌 활동의 경향 분석에 대한 시간이 지남에 따른 BNA 점수의 상대적인 변화의 정도를 추정하도록 한다(계층 3).

[0424] 본원의 일부 구현예에 따르는 BNA 분석 시스템은 규범 피험자들의 그룹의 EEG 활동을 기준 뇌 네트워크 모델의 세트와 비교함으로써 EEG 데이터로부터 정량적 점수를 생성한다(계층 1). 그러면 이러한 점수는 적어도 이러한 점수를 전형적으로 구성하는 규범 데이터베이스를 구성하기 위하여 사용될 수 있다. 데이터베이스는 통계적 편차를 결정하기 위하여 이용될 수 있다(계층 2). 그러면 개개의 피험자의 BNA 점수는 이러한 데이터베이스에 대하여 비교되어, 시간이 지남에 따른 전기생리적 변화의 평가를 위한 툴을 제공할 수 있다(계층 3).

[0425] 본 발명의 구현예의 BNA 분석은 피험자의 그룹 내의 BNA 패턴(BNA pattern)을 공개하기 위하여, 그리고/또는 개개의 피험자의 뇌 활동의 그룹 BNA에 대한 비교를 위하여 사용될 수 있다. 비교는 예를 들어, 개개의 BNA 패턴의 형태인 정성적 출력, 및/또는 예를 들어, 하나 이상의(예를 들어, 2 개, 3 개, 4 개 이상) BNA 점수의 형태인 정량적 출력을 포함할 수 있다.

[0426] 그룹 BNA 분석은 기준 뇌 네트워크 모델을 제공할 수 있다(도 19의 계층 1 참조). 정량적 개개의 피험자 분석은 규범 데이터베이스(도 19의 계층 2)를 제공할 수 있다. 정량적 및/또는 정성적 개개의 피험자 분석은 경향 분석을 제공할 수 있다(도 19의 계층 3).

[0427] 도 20 은 본 발명의 구현예에 대하여 적합한 기능성 네트워크 분석의 개요를 도시한다. 본원의 일부 구현예에서 BNA 분석은 두 개의 독립적 프로세스: 그룹 패턴 분석(청색 화살표) 및 개개의 피험자 평가(적색 화살표)를 포함한다.

[0428] 그룹 분석에 대하여, 각각의 피험자의 로오(raw) 데이터(EEG 데이터와 같지만 이들로 제한되지는 않음)는 후속하는 처리 스테이지 중 적어도 하나를 거친다: 모든 피험자의 풀링된(pooled) 핵심 이벤트에서 수행되는(다중 청색 화살표) (1) 전처리(A-C - 아티팩트 제거, 대역-통과); (2) 핵심(salient) 이벤트 추출(D-E - 이산화(discretization), 정규화), 및 (3) 네트워크 분석(F-H - 클러스터링, 일원화(unitary) 이벤트 추출, 쌍-패턴 추출, 그룹-템플릿 형성). 스테이지(1) 내지(3)은 선택적으로 그리고 바람직하게 연속적으로 실행된다.

[0429] 단일 피험자 레벨 프로세스에 대해서, 바람직하게는 다음 스테이지 중 적어도 하나가 실행된다: 제1 및 제2 스테이지는 그룹 레벨 프로세스(B-E)의 그것들과 동일할 수 있고, 제3 스테이지는 단일 피험자 활동을 그룹 분석 스테이지로부터 발급되는 템플릿의 세트와 비교하는 것을 포함할 수 있다. 비교는 선택적으로 그리고 바람직하게 비교를 기술하는 하나 이상의 점수를 계산하는 것을 더 포함한다.

인자 과제

[0431] 본 연구를 위하여 선택된 과제는 청각 오드볼 과제였는데, 하지만 다른 과제도 본 발명의 범위로부터 제외되지 않는다. 도 21 은 본 연구에서 사용되는 청각 오드볼 과제의 개략적인 표현이다. 과제는 80%가 2000Hz 자극(Frequent - 청색 원)이었고, 10% 가 운동(motor) 반응을 요구하는 1000 Hz 자극(Target - 적색 원)이었으며 10% 가 다양한 사운드로 구성되는 드문 비-타겟(Novel - 황색 별)이었던 600 개의 반복적 1000ms 청각적 자극을 포함했다. 자극은 1500 ms 간격에 의하여 분리되었다. 사운드는 70 dB의 음압 레벨에서 헤드셋을 통하여 전달되었다.

통계적 분석

[0433] ● 반복가능성: 내부-피험자 BNA 점수 반복가능성이 클래스간 상관(Intraclass Correlation)을 계산함으로써 평가되었다.

[0434] ● 정규성(Normality) 테스트: Δ BNA 분산의 정규성이 정규성의 콜로고로프-스미르노프(Kolmogorov-Smirnov) 테스트($p \geq .200$)를 사용하여 평가되었고 대응하는 Q-Q 플롯으로써 인증되었다.

[0435] ● SEM 계산: 베이스라인으로부터의 피험자/환자의 BNA 점수의 시간이 지남에 따른 변화(Δ BNA)는 규범 데이터베이스에 대하여 측정의 표준 편차(SEM)의 관점에서 평가되어 참 변화의 가능성은 결정한다.

결과

[0437] 규범 데이터베이스의 통계적 분석

도 22 는 두 개의 EEG-ERP 세션 내의 BNA 점수에 대한 규범 데이터베이스의 클래스간 상관(Interclass Correlation; ICC)을 도시한다.

도 23 은 노벨(Novel) 자극의 연결성 Δ BNA 점수에 대한 Q-Q 플롯을 도시한다. 산포도(scattergram)의 거의 완벽한 선형성이 정규성에 대한 강력한 증거이다.

도 24 는 노벨(Novel) 자극의 연결성 Δ BNA 점수에 대한 주파수 히스토그램을 도시한다. 주파수 유닛은 60 밖의 점수의 개수이다. 평균 주위의 하나의 및 두 개의 SEM이 적색 라인으로 도시된다.

규범 데이터베이스의 반복가능성: 모든 12 개의 BNA 점수에 대하여, 방문 1 및 방문 2 의 평균은 크게 상이하지 않았다. ICC 값은 0.47 내지 0.83 의 범위와 0.71(SD = 0.10)의 평균을 가졌는데, 도 22 를 참조한다.

규범 데이터베이스 내의 Δ BNA 점수의 정상 분산: BNA 분석 시스템의 규범 데이터베이스는 두 개의 연속 EEG-ERP 세션들로부터의 Δ BNA 점수를 포함한다. 규범 데이터베이스의 Δ BNA 점수는 히스토그램 및 Q-Q 플롯(도 23 및 도 24)으로부터 유추되는 바와 같이 자극 및 점수의 모든 12 개의 조합에 대한 가우시안 분산을 따르는 것이 발견되었다.

SEM의 결정: 계산된 2SEM은 16.04 내지 40.62(평균=26.9)의 BNA 점수 포인트의 범위를 가졌다. 규범 데이터베이스 Δ BNA 점수가 가우시안 분산을 따르지만, 2SEM 범위 외로 벗어나는 Δ BNA 점수가 랜덤 변이(도 24)의 결과가 아니라는 것이 약 95%의 확실성을 가지고 결정될 수도 있다.

[0444] 임상 적용

[0445] 파트 A: 시뮬레이션

[0446] 피험자는 규범 데이터베이스로부터 무작위로 선택되었다. 그러면 타겟 및 노벨 자극은 점진적으로 진폭을 감쇠시키고 레이턴시를 증가시킴으로써 처리되었다. 이것은 다양한 임상 조건에서 발생할 수 있는 변화를 효과적으로 시뮬레이션한다. 멀티-채널 매칭 추적이 이제 모든 64 개의 시뮬레이션된 두피 위치에서 이용되었다.

[0447] 연속적인 조작 단계에 후속하는 BNA 점수에서의 결과적인 변화가 이제 계산되었고 규범 데이터베이스로부터 유도된 SEM 값에 대하여 평가되었다.

도 25는 노벨(Novel) 자극에 반응하는 P300 컴포넌트의 6-단계 등급의 조작(결합된 진폭 감소 및 레이턴시 지연)에 후속한 규범 데이터베이스로부터의 무작위로 선택된 건강한 피험자의 Fz 채널에서의 복원된 ERP를 도시한다. 맨 위의 곡선은 원래의 비-조작된 트레이스이다.

[0449] 시뮬레이션 결과는 도 26a 및 도 26b에 도시된다. 도 26a는 4 개의 Δ BNA 점수 값(조작 레벨 BNA 점수 - 베이스라인 BNA 점수)의 플롯을 조작의 범위의 함수로서 도시한다. 박스처리된 영역은 규범 BNA 데이터베이스로부터 유도된 ± 1 SEM 및 ± 2 SEM 임계를 지칭한다. 도 26b는 조작의 정도에 대한 개개의 정성적 맵의 의존성을 도시한다. 그룹 템플릿 상의 적색 점은 이벤트-쌓에 수반된 두피 위치를 지칭한다(선분들에 의하여 합해짐). 개개의 맵 상의 적색 점들은 그룹 템플릿에 공통적인 이벤트-쌓을 지칭하고, 만나는 선분의 두께는 매치가 진폭 및 타이밍의 관점에서 얼마나 가까운지를 나타낸다.

[0450] 도 26a 및 도 26b에 도시된 바와 같이, 개개의 정성적 맵은 조작이 진행함에 따라 두드러지게 덜 복잡해지고 그룹 템플릿을 덜 닮게 되었다. 이에 상응하여, Δ BNA 점수는 조작의 정도와 나란하게 감소하는 것으로 일반적으로 도시되었다.

[0451] 파트 B - 인지 장애 모델

[0452] 약학 모델 연구는 18 내지 45 세의 남녀 13 명의 건강한 지원자를 포함했다. 지원자는 1 주씩 떨어져서 3 개의 연속 BNA 세션에 노출되었다. 제1 세션이 베이스라인으로서 사용되었고, 두 개의 다른 세션 중 하나가 스코폴라민(0.4mg)의 복용을 포함했으며, 두 개의 다른 세션 다른 것은 플라시보의 복용을 포함했다. 제2 및 제3 세션은 무작위 순서의 이중 맹검(double blind)으로 이루어졌다. Δ BNA 점수 값(베이스라인 - 플라시보 및 베이스라인 - 약물)이 SEM 값에 대해서 평가되었다.

[0453] 도 27 은 약학 모델 결과를 도시한다. 노벨 반응에 대한 Δ BNA(베이스라인 - 치료) 연결성 점수 값들의 플롯이 도시된다. 각각의 심볼은 한 번은 약물에 후속하고 한 번은 플라시보에 후속하여 테스트된 단일 피험자이다. 수평 라인은 규범 BNA 데이터베이스로부터 유도된 ± 1 , ± 1.5 & ± 2 SEM 임계이다.

[0454] 결과가 노벨 자극에 대하여 제공된다. 노블티 처리(Novelty processing)가 특히 인지 감소에 취약하다는 것이 공지된다. 스코폴라민을 투약받은 13 명의 환자 중 여덟 명이 플라시보를 투약받는 단지 2 명의 환자와 비교할 때 베이스라인 점수보다 2 SEM보다 더 많이 낮은 치료후 BNA 점수를 가졌다.

결론

[0456] 이러한 예는 본 발명의 구현예의 BNA 기법이 높은 테스트-재테스트 반복가능성을 가진다는 것을 증명한다. 이러한 예는 본 발명의 구현예의 BNA 기법이 개개의 피험자의 뇌 활동에서의 임상적으로 의미있는 변화를 추종하기 위하여 이용될 수 있다는 것을 증명한다. 이러한 예는 본원의 일부 구현예에 따라 계산되는 바와 같은, 시간이 지남에 따른 베이스라인으로부터의 BNA 점수에서의 변화가 질병 상태를 모니터링하는 것, 특히 뇌진탕 관리를 보조할 수 있다는 것을 증명한다.

예 3

스포츠-관련 뇌진탕에 대한 예시된 실험적 연구

[0459] 이러한 실험적 연구는 다중 시간 기간에 걸쳐 뇌진탕을 일으킨 그리고 뇌진탕이 없는 운동선수들을 구별하는 본 발명의 구현예의 BNA 분석의 효능을 평가했다.

[0460] 스포츠-관련 뇌진탕에 후속하는 뇌 활동 및 연결성에서의 변화에 대해서는 알려진 것이 거의 없다. 자극에 대한 전기생리적 반응의 시간적 반영인 이벤트 관련 포텐셜(Event Related Potentials; ERPs)이 뇌진탕에 잠재하는 병리생리학적 이벤트에 대한 소중한 통찰력을 제공할 수도 있다. 본 발명의 구현예의 BNA 패턴은 스포츠-관련 뇌진탕에 후속하는 회복을 식별하고 선택적으로 추적하기 위하여 이용될 수 있다.

[0461] 채용된 기법의 개략적인 흐름도가 도 28에 도시된다. 고밀도 EEG 데이터가 피험자가 특정한 컴퓨터화된 인지 과제를 수행했던 도중에 수집된다. EEG 데이터는 이제 본원의 일부 구현예에 따라서 처리되고, 활성화된 뇌 네트워크를 나타내는 공간-시간적 활동 패턴의 세트가 추출된다. 단일 피험자 패턴이 과제 매칭된 그리고 연령 매칭된 기준 뇌 네트워크(N>90)에 대하여 스코어링되어 BNA 점수를 생성한다.

방법론

참여자 및 절차

[0464] 참여자는 35 명의 뇌진탕을 일으킨 환자 및 19 명의 통제군 운동선수를 포함했다. 연구 이전에 모집단(University) IRB가 획득되었다. 모든 운동선수는 3 개의 인지 과제: 1) 청각 오드볼, 2) 시각적 GoNoGo, 및 3) 스텐버그(Sternberg) 메모리를 뇌진탕 이후 10 일 내, 11 내지 17 일 사이, 18 내지 24 일 사이, 및 25 내지 31 일 사이에 수행하는 동안 컴퓨터화된 신경인지 테스팅, 증상 평가, 및 전기생리적(EEG/ERP) 평가를 거쳤다.

데이터 분석

[0466] 스포츠-관련 뇌진탕과 연관된 뇌 네트워크가 우선 식별되었다. 클래스간 상관(ICC) 값이 계산되어 모든 뇌진탕 후 방문에 걸쳐 건강한 통제군 내의 BNA 점수의 안정성을 평가하였다. 뇌진탕을 일으킨 운동선수 및 매칭된 통제군 사이의 뇌 네트워크 활동을 구별하는 능력은 수신자 동작 특징(Receiver Operating Characteristic; ROC) 분석으로써 평가되었다.

결과

[0468] GoNogo 과제 내의 "GO" 이벤트에 대응하는 BNA 및 청각 오드볼 과제 내의 "Frequent" 이벤트에 대응하는 BNA는 뇌진탕을 일으킨 운동선수 및 매칭된 통제군을 구별하는 최선의 능력을 보여졌다. 도 29a는 Go/NoGo 과제에 대한 선택된 기준 BNA를 도시하고, 도 29b는 청각 오드볼 과제에 대한 선택된 기준 BNA를 도시한다.

[0469] 네트워크 활동의 시간적 경과(unfolding)에 관련된 BNA 점수(자극으로부터의 절대적 타이밍 및 전기생리적 이벤트의 상대적 타이밍)가 뇌진탕 효과에 가장 민감했다. 도 30은 BNA 점수를 생성하기 위하여 사용된 기준 BNA 패턴을 도시한다.

[0470] 통제 그룹에 대한 클래스간 상관(ICC)이 4 회의 방문에 걸친 이러한 그룹에 대한 BNA 점수의 안정성을 시연하는 고레벨의 반복가능성을 나타냈다. ICC 점수는 0.66-0.69의 범위를 가졌다.

[0471] 도 30a 내지 도 30d는 뇌진탕을 일으킨 그룹(n=35) 및 통제 그룹(n=19)에 대한 4 회의 방문에 걸친 그룹 평균

BNA 점수(기준 BNA에 대한 % 유사도)를 도시한다. 뇌진탕을 일으킨 그룹 및 통제 그룹 사이의 BNA 점수의 상당한 격리가 방문 1에 대한 관찰되었고(뇌진탕 이후 평균 7.7 일 이내) 후속 방문에 걸쳐 수렴한다.

[0472] BNA 패턴에 대한 민감도 및 특이성이 도 31a 내지 도 31d에 도시된다. ROC 분석은 뇌진탕을 일으킨 운동선수 및 건강한 통제군 사이의 높은 구별을 소연했다. 민감도는 약 0.74로부터 약 0.85 까지 범위를 가졌고 특이성은 약 0.58로부터 약 0.68의 범위를 가졌으며 AUC 값들은 약 0.70로부터 약 0.76 까지의 범위를 가진다.

[0473] 예 4

[0474] 예시된 특징 선택 절차

[0475] 특징 선택 절차가 본원의 일부 구현예에 따라서 인가되어 캡슐 네트워크 패턴의 차원수를 감소시켰다.

[0476] 방법

[0477] 피험자

[0478] 약 110 명의 피험자(연령은 14 내지 24 세)가 다음 3 개의 센터: 요크 대학(York University), 피츠버그 대학 의료원(University of Pittsburgh Medical Center; UPMC) 및 빈스 및 연관자 임상 연구실(Vince & Associates Clinical Research(Kansas, USA))에서 모집되었다. 청각 오드볼, 청각적 Go/No-Go, 및 스텐버그 과제가 연구의 목적을 위하여 사용되었다. 특징 선택의 훈련이 UPMC로부터의 35 명의 뇌진탕을 일으킨 자 및 20 명의 통제 군에 대하여 수행되었다.

[0479] 과제

[0480] 오드볼 과제에서, 3 개의 청각적 자극이 확률적 방식으로 1.5 초마다 1 회의 자극의 평균 레이트로 무작위로 제공되었다. 자극의 약 80%는 2000Hz의 순수 톤이었고("표준(standard)"), 자극의 약 10%는 1000Hz의 순수 톤이었으며("타겟(target)"), 자극의 약 10%는 환경적 사운드("노벨(novel)")로서 예컨대 각각의 자극 제공에 대해 상이한 전화기 벨울림 또는 강아지의 짖음이었다. 피험자는 버튼을 그의/그녀의 우측 속개 손가락으로 누름으로써 반응하였다.

[0481] 각각의 시험에 대한 청각적 Go/No-Go 과제에서, Go 또는 NoGo 자극 중 어느 하나가 제공되었다. No-Go 자극은 Go 자극에 비하여 상대적으로 드물었다(발생의 약 20%). No-Go 큐(cues)는 피험자가 준비된 운동 활동을 금지하도록 요구했고 Go 큐는 피험자가 가능한 한 빠르게 반응하도록 요구되었던 자극이었다.

[0482] 스텐버그 메모리 과제에서, 피험자에게는 여러 일련의 디스플레이된 자극을 포함했던 메모리 세트가 제공되었다. 짧은 보유 간격 이후에, 프루브 자극이 제공되었다. 피험자는 프루브가 메모리 세트에 존재한다면 한 키를 누르고 그렇지 않으면 다른 키를 누르도록 요청되었다(50%의 "예"). 곤란성 레벨은 메모리 세트 내의 자극의 개수에 의하여 조작되었다.

[0483] 데이터 분석

[0484] 분할이 활동 관련 특징에 적용되어 위에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이 캡슐을 정의하였다. 특징 선택이 모든 피험자의 모든 이벤트에 적용되어, 단일-피험자 스코어링에 의하여 추종되는 그룹 특징을 제공하였다. 이 벤트는 시공간 진폭 공간 및 그것의 연관된 주위에서의 극값 포인트로서 정의되었다. 각각의 피험자의 뇌 활동을 특징짓는 특징이 모든 캡슐의 세트(피크 주위의 시간 및 공간에서의 피크 및 캡슐화된 활동 영역)로서 정의되었다. 특징들은 순방향 모델을 사용하여 수신자 동작 특징(ROC) 곡선의 곡선 아래의 면적(area under curve; AUG) 및 클래스내 상관(ICC)의 결합된 합에 의하여 정렬되었다.

[0485] 제2 연구에서, 훈련 세트는 반복가능성 및 음의 예측 값(negative predictive value; NPV)을 검사하기 위하여 인가되었다. NPV는 음의 테스트 결과를 가지는 피험자가 그 질병을 가지지 않고 정확하게 진단될 확률을 기술하는 요약 통계로서 정의되었다. 본 연구에서 특징들은 AUC 및 ICC 값의 결합된 합에 의하여 정렬되었다.

[0486] 결과

[0487] 도 35는 No-Go 자극에 대한 상이한 주파수 대역 내의 추출된 시공간 피크의 일 예를 도시한다.

[0488] 3 개의 인지 과제 내의 각각의 자극에 대한 분화(AUC) 및 반복가능성(ICC)의 측정은 약 0.7 내지 0.9 사이의 범위를 가졌고(타겟의 ICC는 제외) 아래의 표 3에 주어진다.

표 3

자극	AUC	ICC
Go	0.78	0.9
NoGo	0.8	0.73
Frequent	0.77	0.86
Target	0.74	0.64
Novel	0.79	0.67
스턴버그 자극	0.74	0.74

[0489]

분화는 상이한 과제로부터의 예시적인 자극에 대하여 도 36a 내지 도 36c에서 그래픽적으로 디스플레이된다(청색 라인 = 건강한 통제군; 적색 라인 = 뇌진탕을 일으킨 군). 도 36a 내지 도 36c에서, 모든 3 개의 자극 타입에서 제1 방문에 뇌진탕을 일으킨 군 및 건강한 통제군 사이에 명백한 분리가 도시된다. 이러한 분리는 후속 방문에서는 감소되었는데 하지만 여전히 노벨(도 36a) 및 스턴버그(도 36c) 자극에서의 제2 방문에서는 분명했다.

[0491]

제2 연구에 대하여, NPV에 대한 훈련은 뇌진탕이 없는 개인을 높은 정밀도로 식별하는 캡슐 네트워크를 추출하도록 허용했다. 즉, 캡슐 네트워크는 네트워크에 기초하여 음의 테스트 결과를 가지는 개인이 실제로는 뇌진탕을 일으킨 바 없다는 것을 정확하게 결정했다. 특징들은 0.72의 양호한 NPV 점수를 획득했다.

[0492]

본 발명자에 의하여, NPV에 대한 훈련의 결과인 캡슐 네트워크가 결정하는 과정에서 도움을 줄 수 있다는 것이 발견되었다. 예를 들어, 피험자가 스포츠-관련 뇌진탕을 가지는 것으로 진단된 운동선수인 경우, 캡슐 네트워크는 그 운동선수가 스포츠 활동으로 복귀할 수 있는지 여부를 결정하는 것을 도울 수 있다.

[0493]

예 5

통증의 분석 및 치료를 위한 예시된 실험적 연구

[0495]

통증의 분석 및 치료에 직결되는 연구가 본원의 일부 구현예에 따라서 실행되었다.

[0496]

연구에서, 유발된 포텐셜이 열 자극을 인가함으로써 획득되었다. 유발된 포텐셜은 접촉 열 유발 포텐셜(contact heat evoked potentials; CHEPs)이라고 지칭된다. 측각적 자극이 PATHWAY-CHEPS 감각 평가 시스템(Medoc Ltd., Ramat-Yishai Israel)에 의하여 인가되었다. 본 발명의 구현예의 기법이 적용되어 BNA 패턴을 열 자극의 인가 이전, 도중, 및 이후에 생성했다. 연구는 획득된 BNA 패턴에 의하여 유도되는 HD-tDCS 치료를 포함했다. HD-tDCS는 2.0mA의 전류를 사용하여 Soterix 4x1s(Soterix, New York, USA)에 의하여 인가되었다.

[0497]

HD-tDCS를 위하여 사용되는 전극은 Ag/ AgCl 소결 링 전극(EL-TP-RNG Sintered; Stens Biofeedback Inc, San Rafael, CA)이었다. 전극은 모듈식 EEG 기록 캡 내에 내장된 특별하게 설계된 플라스틱 케이싱에 의하여 제자리에 유지되었다. 중앙 전극(양극)이 C3(International 10/20 Electroencephalogram System) 상에 배치되었고, 이것이 일차 운동 피질의 위치에 거의 대응했다. 4 개의 복귀 전극(음극)이 중심 전극으로부터 근사적으로 7.5 cm의 반경 내에 배치되어 자극을 타겟 영역 아래에 포커싱했다. 이들의 위치는 대략적으로 Cz, F3, T7, 및 P3에 대응했다.

[0498]

도 37은 연구에 사용된 시각적 아날로그 스케일(visual analog scale; VAS)을 도시하고, 도 38은 열 자극이 인가되었던 영역을 도시한다. 도 38은 여러 영역들이 표시되는 인간 피험자의 정면도이다. 본원의 연구에서 팔오금(antecubital fossa)으로부터 약 4cm 아래에 C5-C6 피질(dermatome)이 자극되었다. 고온 및 저온 모두가 사용되었다. 신경생리학적 데이터를 수집하기 위하여 사용되었던 전극의 맵이 도 39에 도시된다.

[0499]

도 40은 본 연구에서 사용된 프로토콜을 기술하는 흐름도이다. 사전-검사가 적성(eligibility)을 결정하기 위하여 전화로 수행되었다. 목표 등록은 15 명의 피험자였다. 제1 방문(지속기간 약 1.5 시간)에서, 베이스라인

평가가 자극이 없이 수행되었다. 이러한 방문에서 베이스라인 BNA 패턴이 각각의 피험자에 대하여 그리고 피험자의 그룹에 대하여 본원의 일부 구현예에 따라서 구성되었다. 데이터가 도 39에 도시되는 전극 맵을 가지는 전극 캡을 사용하여 수집되었다.

[0500] 후속하는 방문(지속기간 방문당 약 0.5-1.5 시간)에서, 열 자극이 도 38에 도시된 바와 같이 인가되었다. 추가적으로, 능동 양극(active anodal) tDCS가 방문 당 한 번씩 인가되었다. 비반응자 평가가 11번째, 16번째, 21번째, 24번째 및 27번째 방문의 자극에 후속하여 수행된 바 있다. 모든 피험자는 반응 이후에 또는 27번째 방문 이후에(먼저 발생하는 것) 후속 방문을 했다.

[0501] 수치 통증 스케일의 함수로서의 보고된 VAS는 도 41에 도시되고, 채워진 원은 HD-tDCS를 사용한 치료 이후의 VAS를 나타낸다. 도시된 바와 같이, 급성 통증 점수(NPS) 및 만성 통증 점수 VAS 사이에는 상관이 존재한다. 이것은 급성 통증에 의하여 유도되는 치료가 만성 통증을 감소시키기 위해서도 역시 효과적일 수 있다는 것을 증명한다. 따라서, 통증 자극(열 자극)이 신경생리학적 데이터를 획득하기 이전에 또는 그 동안에 피험자에게 인가될 수 있다. BNA 패턴은 인가된 통증 자극에 대응하는 노드를 식별하기 위하여 분석될 수 있고 국소 자극은 식별 노드에 기초할 수 있다.

[0502] 도 42는 치료 이전(베이스라인), 5번째 치료 세션 이후에 그리고 10번째 치료 세션 이후에 BNA 점수, VAS 및 수명 레이팅 스케일의 품질을 도시한다. 도시된 바와 같이, BNA는 통증 감소 및 수명 개선의 품질을 표시한다.

[0503] 도 43은 제1 방문 이후의 BNA 점수에서의 변화를 도시한다. BNA 점수가 크게 증가된 각각의 피험자는 "반응자"라고 선언되었고 BNA 점수가 크게 감소된 각각의 피험자는 "비반응자"라고 정의되었다.

[0504] 반응자라고 선언된 피험자의 대표적 예가 도 44a 내지 도 44d에 도시되는데, 도 44a는 연결성에 의하여 가중된 BNA 점수를 도시하고, 도 44b는 진폭에 의하여 가중되는 BNA 점수를 도시하며, 도 44c는 저온에서의 NPS의 함수로서의 BNA 점수를 도시하고 도 44d는 고온에서의 NPS의 함수로서의 BNA 점수를 도시한다. 고 CHEP에 대한 온도는 52 °C였고(적색으로 도시됨), 저 CHEP에 대한 온도는 49 °C였다(청색으로 도시됨). 도시된 바와 같이, 치료 도중(예를 들어, 방문 7을 참조) 및 처리들 사이(예를 들어, 방문 2 및 방문 11 사이를 참조모두에서 감소가 존재한다. 따라서, BNA 패턴은 통증에 특징을 가지는 BNA 패턴보다 더욱 상이하게 된다. 이것은 피험자가 치료에 반응한다는 것을 시연하고, 이를 통해 자극이 통증을 감소시킨다.

[0505] 비반응자라고 선언된 피험자의 대표적 예가 도 45a 내지 도 45c에 도시되는데, 도 45a는 연결성에 의하여 가중된 BNA 점수를 도시하고, 도 45b는 저온에서의 NPS의 함수로서의 BNA 점수를 도시하며, 도 45c는 고온에서의 NPS의 함수로서의 BNA 점수를 도시한다. 고 CHEP에 대한 온도는 47 °C였고(적색으로 도시됨), 저 CHEP에 대한 온도는 45 °C였다(청색으로 도시됨).

[0506] 이러한 예는 급성 통증의 모델이 만성 통증을 치료하기 위하여 사용될 수 있다는 것을 증명한다. 급성 통증이 유도되고 반응이 뇌에서 식별된다(BNA 패턴 또는 캡슐 네트워크 패턴을 통하여). 도 42는 BNA 변화(따라서 급성 통증 이면의 전기생리학)가 만성 통증 측정(VAS)과 상관된다는 것을 보여주고, 도 44c 및 도 44d 및 도 45b 및 도 45c는 BNA 점수 및 NPS 점수(급성 통증) 사이의 관계를 도시한다.

참조 문헌

- [0508] [1] F. H. Duffy, "Topographic display of evoked potentials: clinical applications of brain electrical activity mapping (BEAM)", *Annals of the New York Academy of Science*, vol. 388, pp. 183-96, June, 1982.
- [0509] [2] D. Lehmann, "Principles of spatial analysis", in *Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals*, A. S. Gevins, A. Remond, Eds. Amsterdam: Elsevier, 1987. pp. 309-54.
- [0510] [3] K. J. Friston, J. T. Ashburner, S. J. Kiebel, T.E. Nichols and W.D. Penny, "Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images", London: Academic Press, 2001.
- [0511] [4] K. E. Stephan, L. M. Harrison, S. J. Kiebel, O. David, W. D. Penny and K. J. Friston, "Dynamic causal models of neural system dynamics: current state and future extensions", *Journal of Biosciences*, vol. 32, no. 1, pp. 129-144, January 2007.
- [0512] [5] C. M. Michel, M. Seeck and T. Landis. "Spatio-temporal dynamics of human cognition", *News in Physiological Sciences*, vol. 14, pp. 206-214, October 1999.
- [0513] [6] D. Brunet, M. M. Murray and C. M. Michel, "Spatiotemporal analysis of multichannel EEG: CARTOOL",

Computational Intelligence & Neuroscience, vol. 2011, pp. 813-870, January 2011.

[0514] [7] C. D. Woody, "Characterization of an adaptive filter for the analysis of variable latency neuroelectric signals", Medical & Biological Engineering, vol. 5, no. 6, pp. 539-554, November 1967.

[0515] [8] R. Bellman and R. Kalaba, "On adaptive control processes", IRE Trans on Automatic Control, vol. 4, no. 2 pp. 1-9, November 1959.

[0516] [9] A. Efrat, Q. Fan and S. Venkatasubramanian, "Curve matching, time warping and light fields: New algorithms for computing similarity between curves", Journal of Mathematical & Imaging Visualization, vol. 27, no. 3, pp. 203-216, April 2007.

[0517] [10] D. Comaniciu and P. Meer, "Mean Shift: A robust approach toward feature space analysis", IEEE Trans on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. 24, no. 5, pp. 603-619, May 2002.

[0518] [11] J. Polich, "Updating p300: An integrative theory of p3a and p3b", Clinical Neurophysiology, vol. 118, no. 10, pp. 2128 - 2148, October 2007.

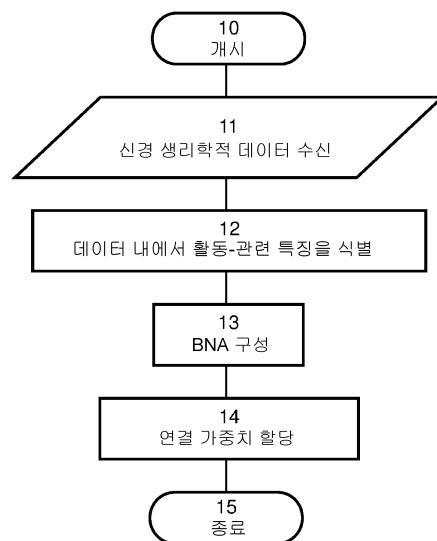
[0519] [12] D. J. Linden, "The P300: Where in the Brain Is It Produced and What Does It Tell Us?" The Neuroscientist, vol. 11 no. 6 pp. 563-576, November 2005.

[0520] 비록 본 발명이 그것의 특이한 구현예과 공동으로 설명되었지만, 많은 대안, 수정예 및 변형이 당업자들에게 명백해질 것이라는 것이 분명하다. 이에 상응하여, 첨부된 청구항들의 사상 및 넓은 범위에 속하는 모든 이러한 대안, 수정예 및 변형을 포섭하는 것이 의도된다.

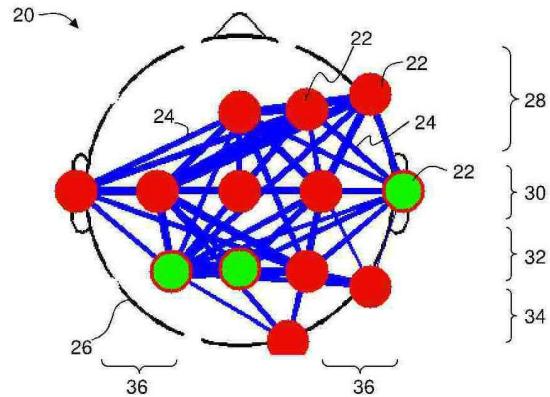
[0521] 본 명세서에서 언급되는 모든 공개 문헌, 특히 및 특허 출원은 각각의 공개 문헌, 특히 또는 특허 출원이 원용에 의하여 본 명세서에 포함되도록 특정하여 그리고 개별적으로 표시되는 것과 같이 그들의 전체로서 원용에 의하여 본 명세서에 통합된다. 추가적으로, 본 출원 내의 임의의 참조 문헌의 인용 또는 식별이 이러한 참조 문헌이 본 발명에 대한 선행 기술로서 이용가능하다고 인정하는 것으로 이해되어서는 안 된다. 섹션 제목이 사용되는 한도에서, 이들은 반드시 한정하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

도면

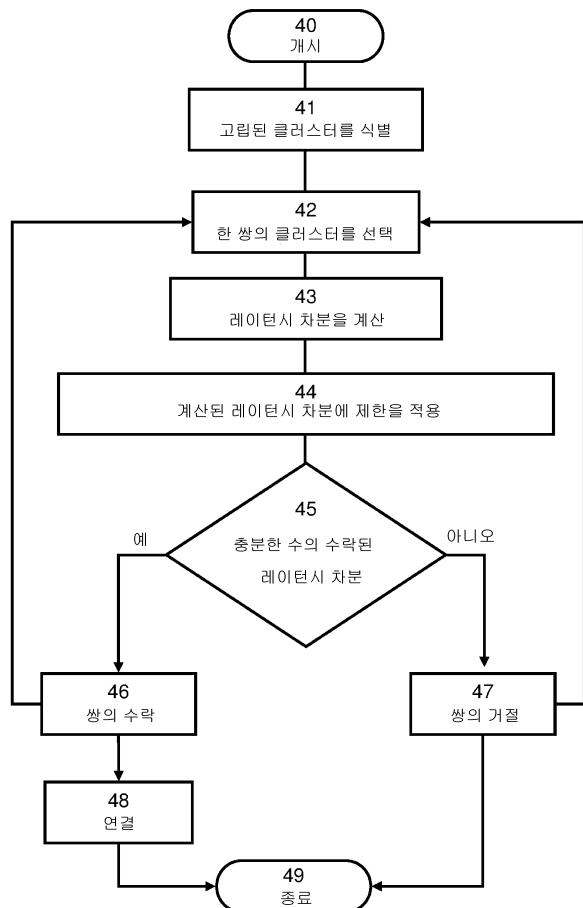
도면1



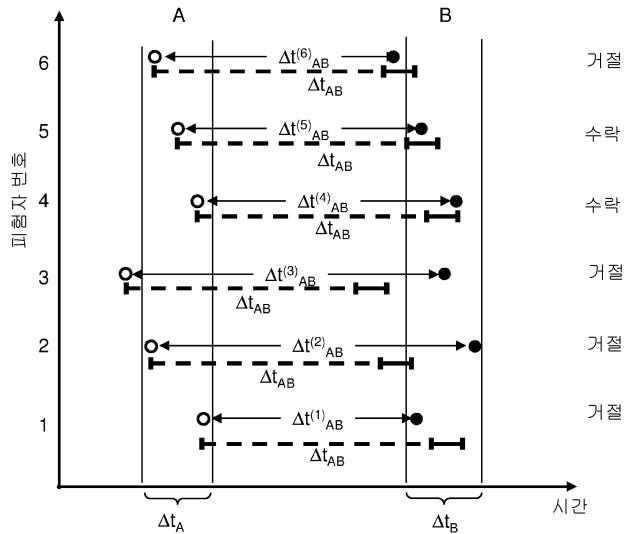
도면2



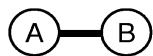
도면3a



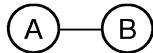
도면3b



도면3c



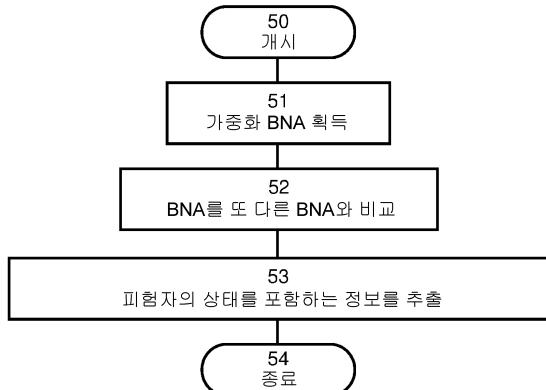
도면3d



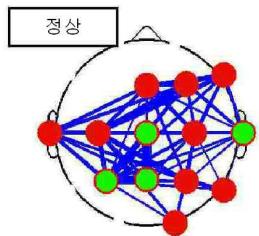
도면3e



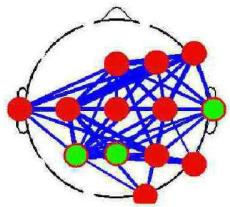
도면4



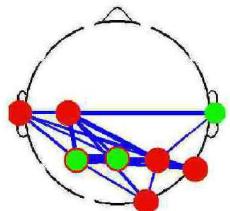
도면5a



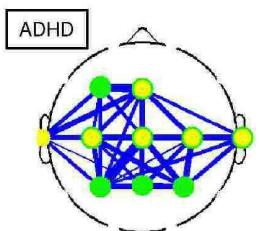
도면5b



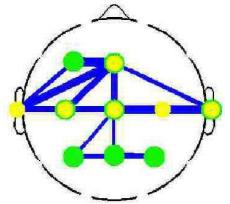
도면5c



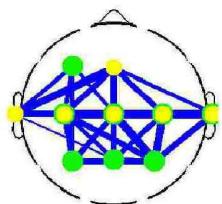
도면5d



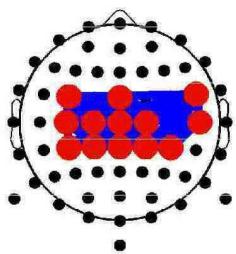
도면5e



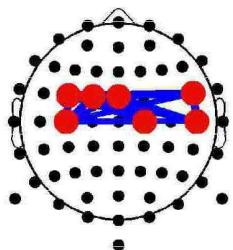
도면5f



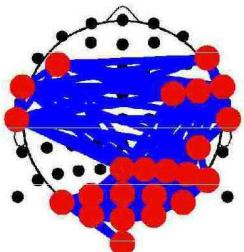
도면6a



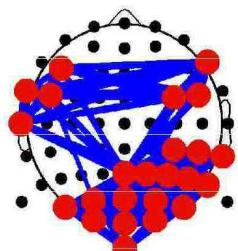
도면6b



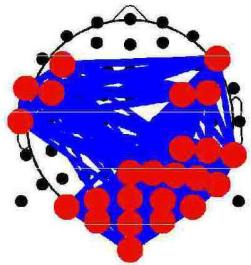
도면6c



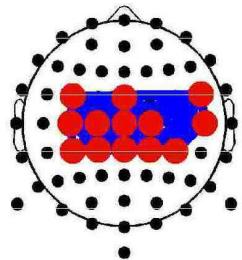
도면6d



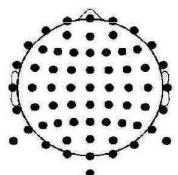
도면6e



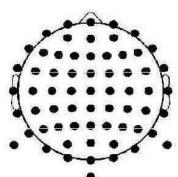
도면6f



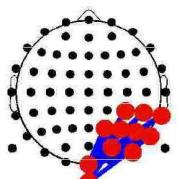
도면7a



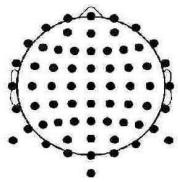
도면7b



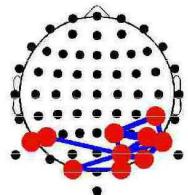
도면7c



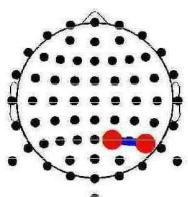
도면7d



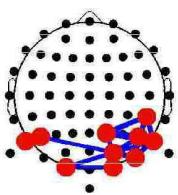
도면8a



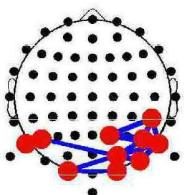
도면8b



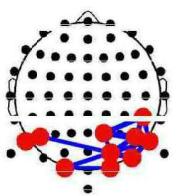
도면8c



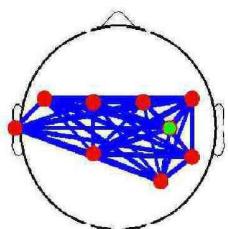
도면8d



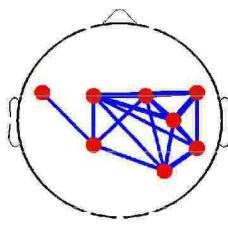
도면8e



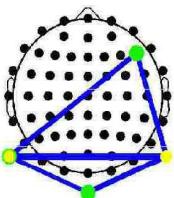
도면9a



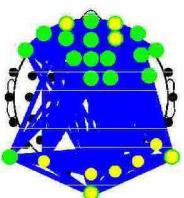
도면9b



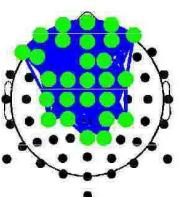
도면10a



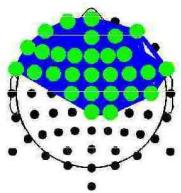
도면10b



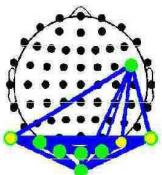
도면10c



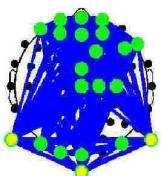
도면10d



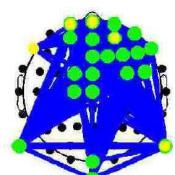
도면10e



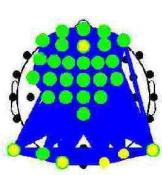
도면10f



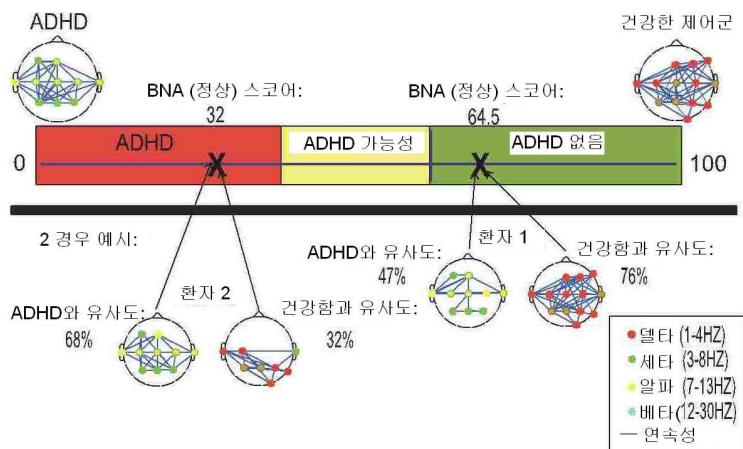
도면10g



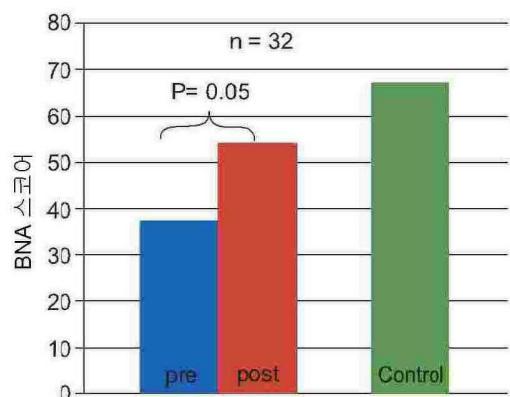
도면10h



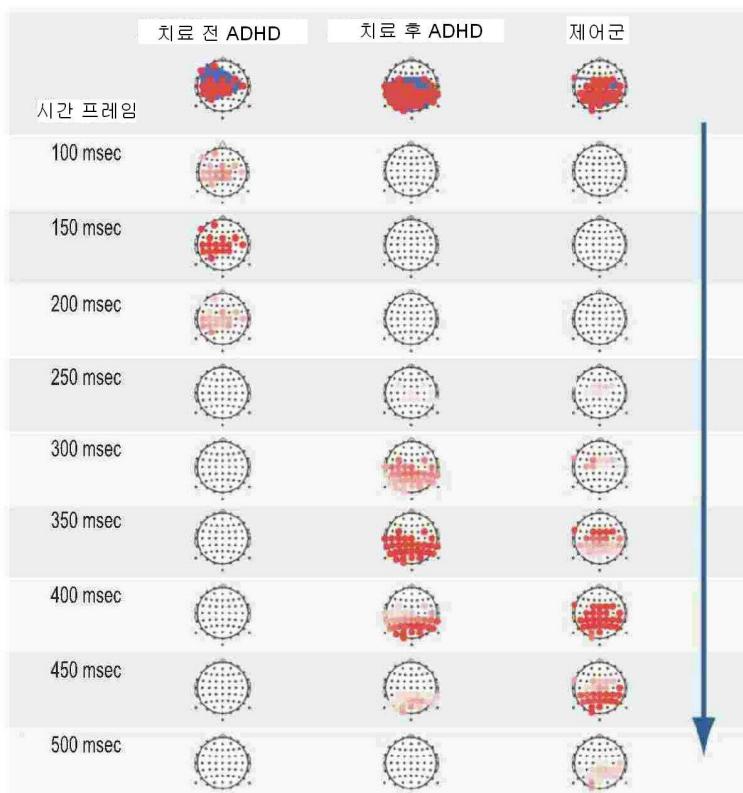
도면11



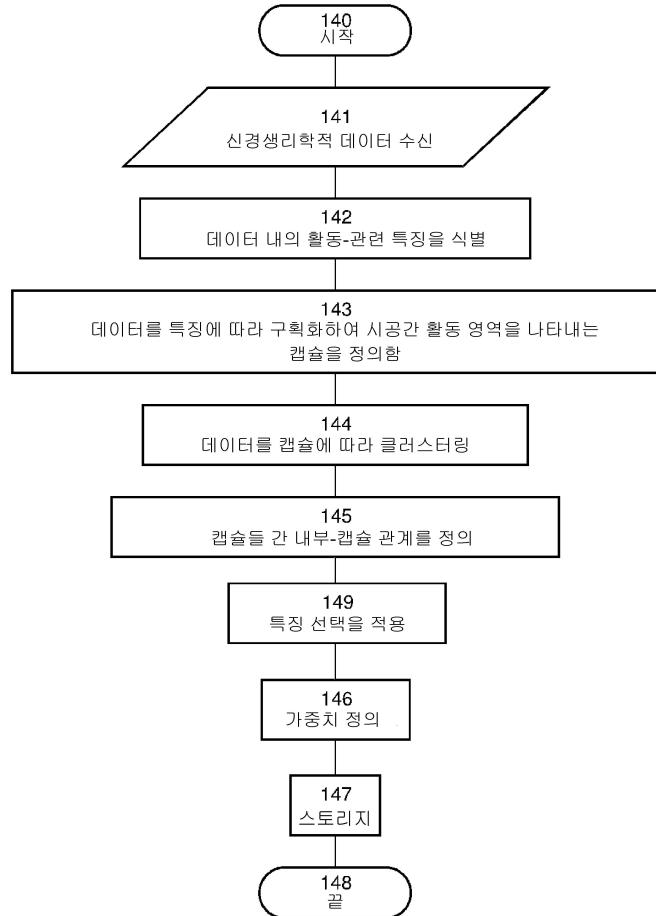
도면12



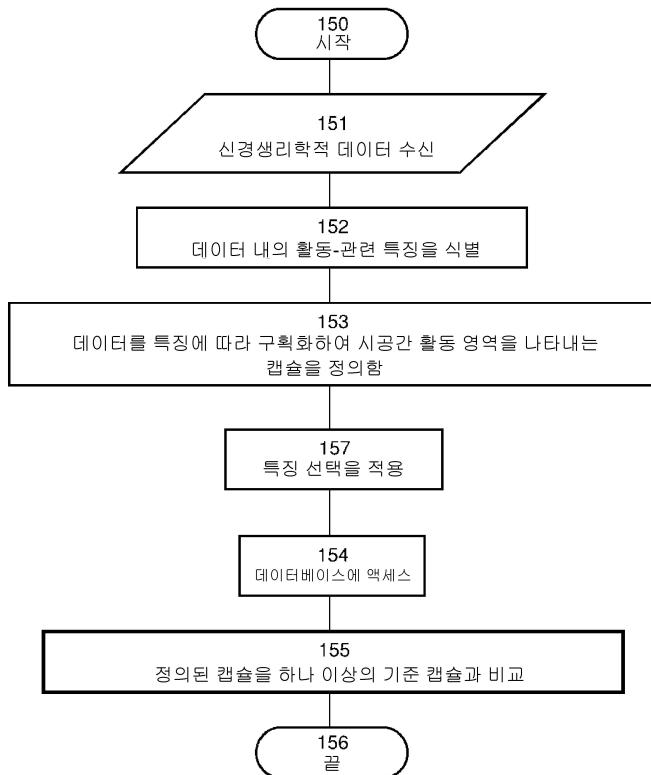
도면13



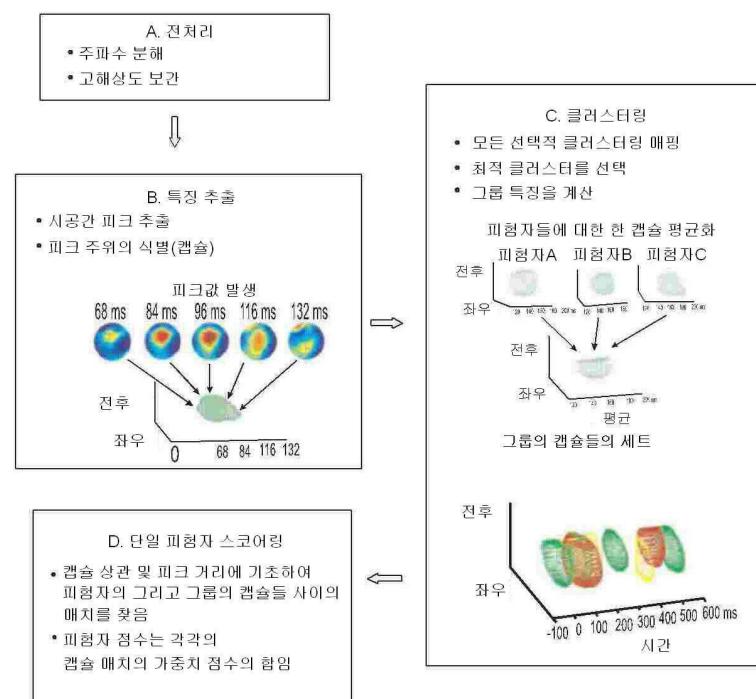
도면14



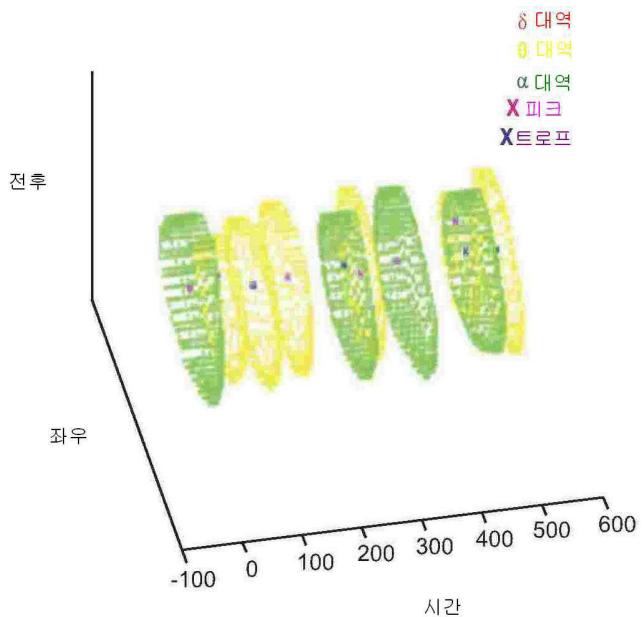
도면15



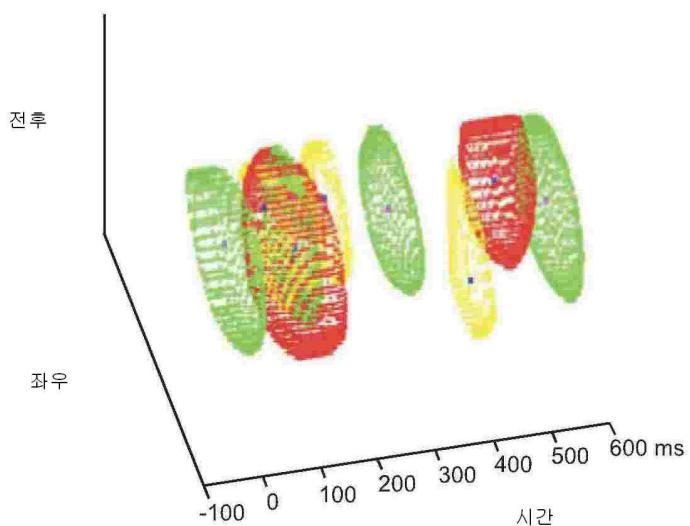
도면16



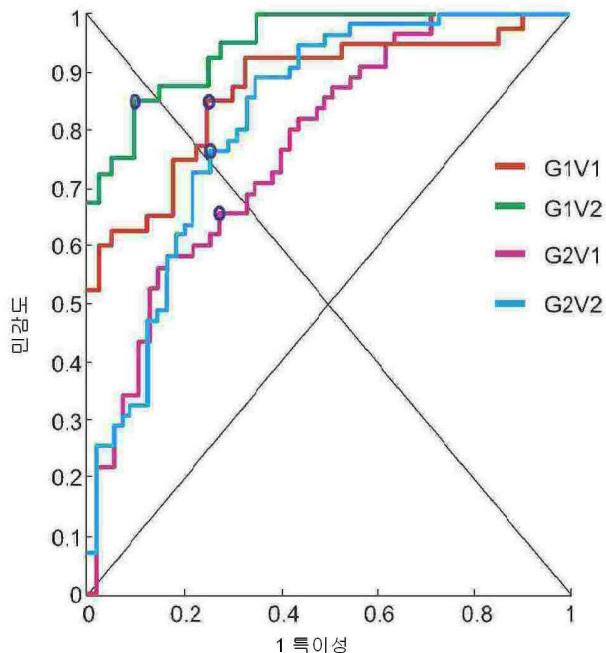
도면17a



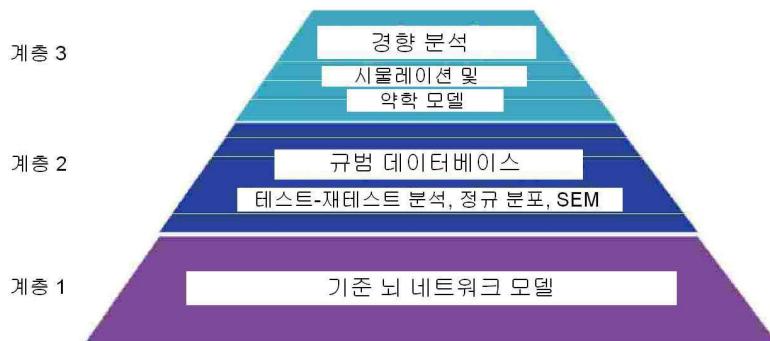
도면17b



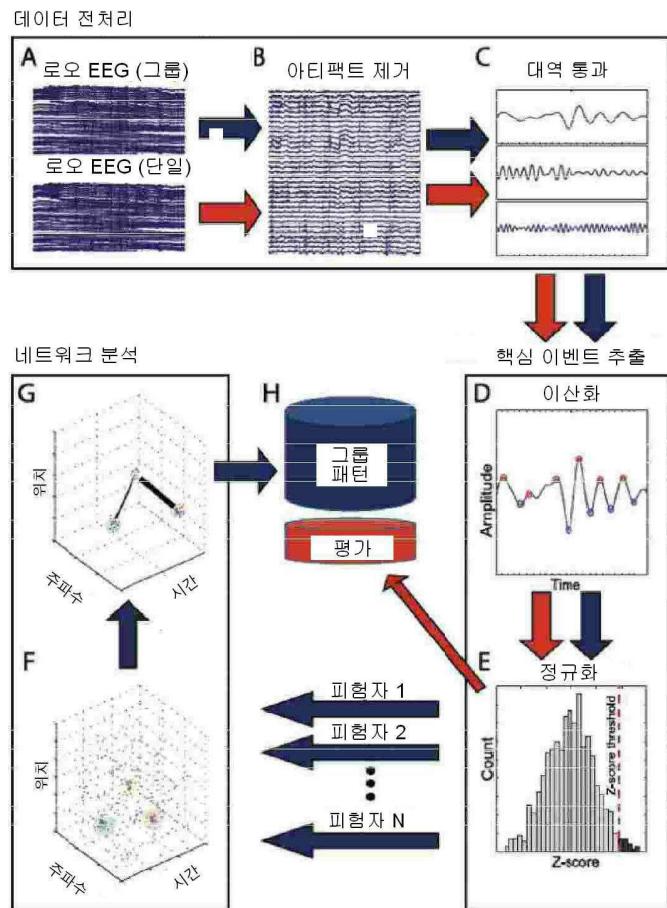
도면18



도면19



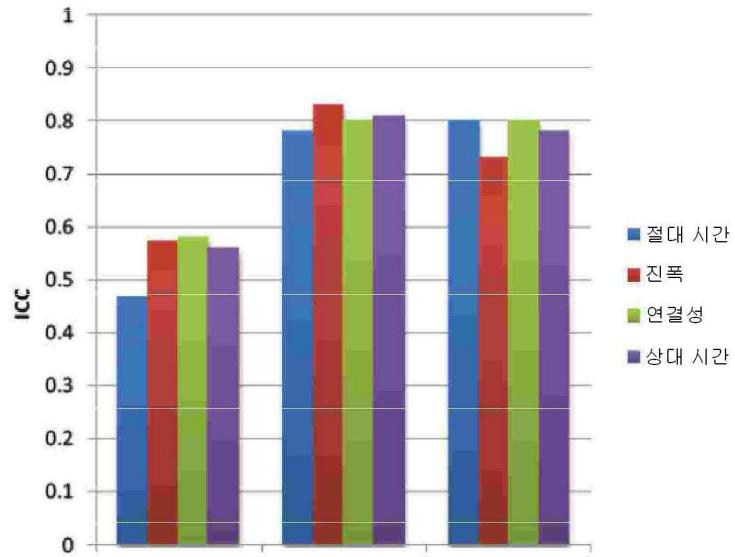
도면20



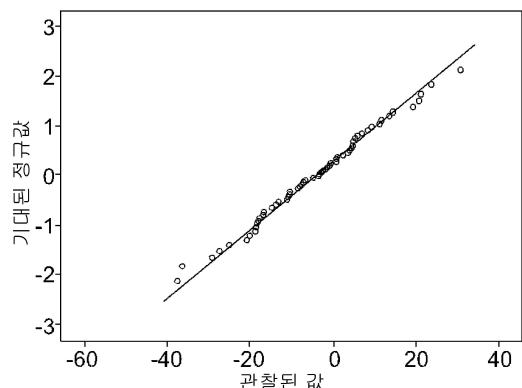
도면21



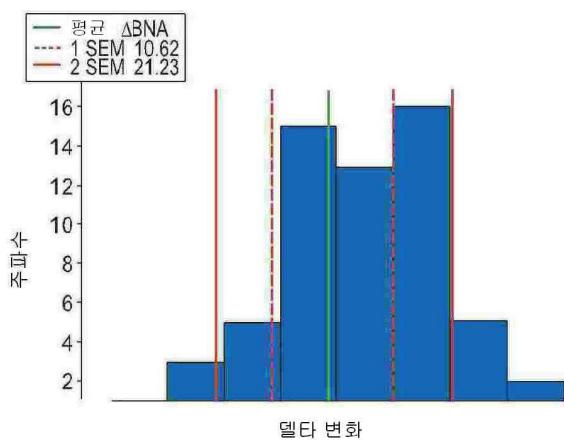
도면22



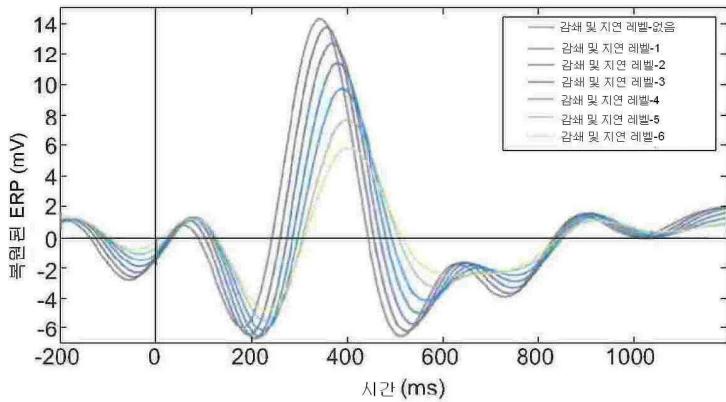
도면23



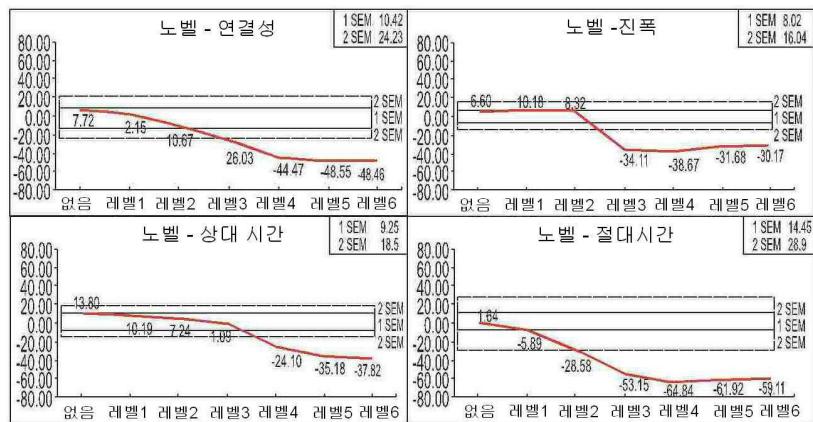
도면24



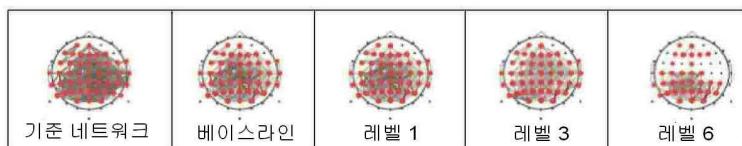
도면25



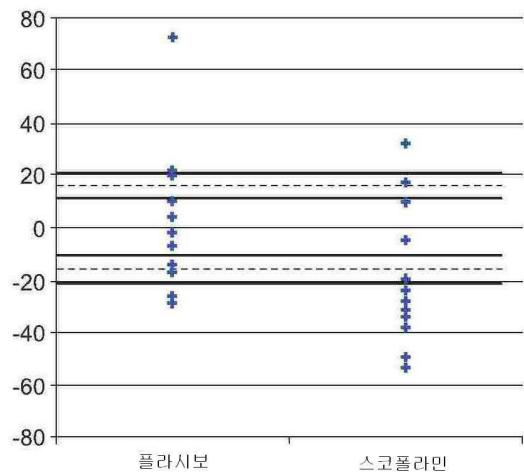
도면26a



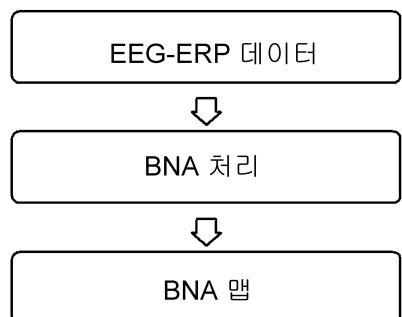
도면26b



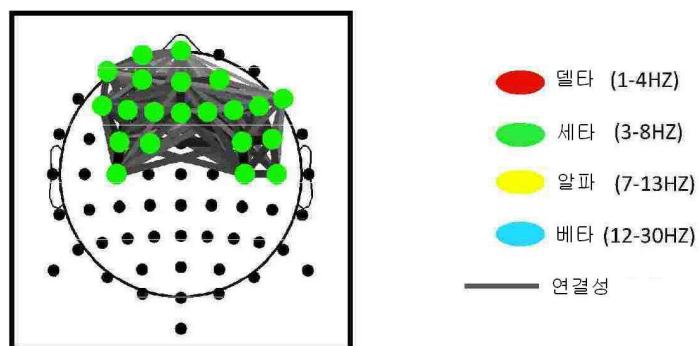
도면27



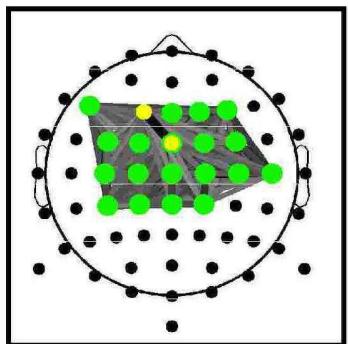
도면28



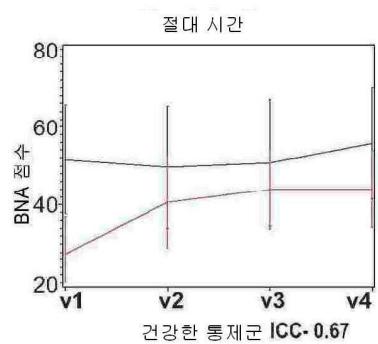
도면29a



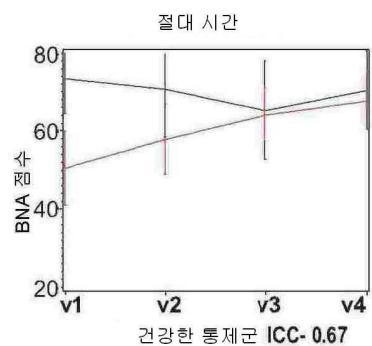
도면29b



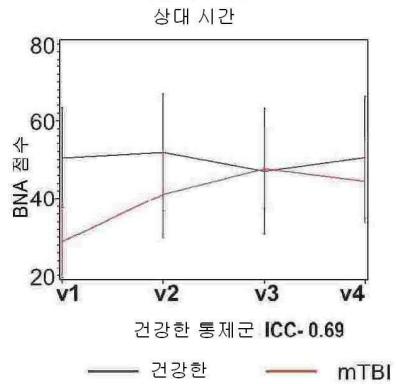
도면30a



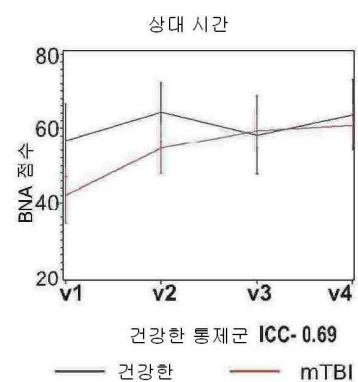
도면30b



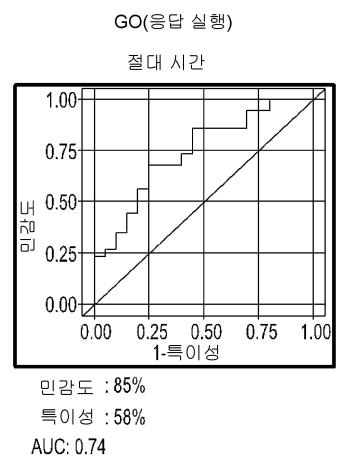
도면30c



도면30d



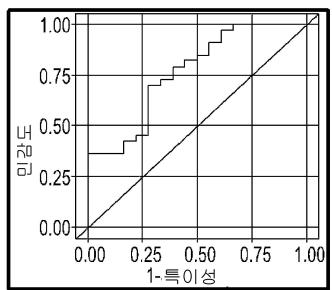
도면31a



도면31b

FREQUENT (감각 응답)

절대 시간



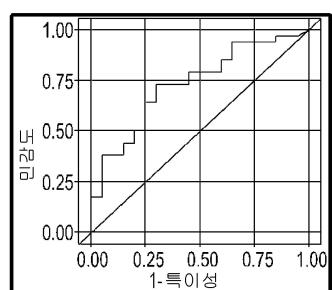
민감도 : 82%

특이성 : 59%

AUC: 0.76

도면31c

상대 시간



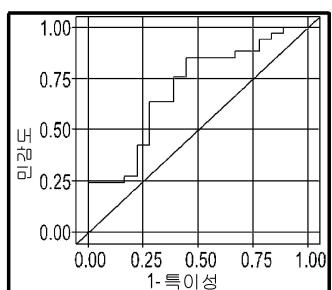
민감도 : 74%

특이성 : 68%

AUC: 0.73

도면31d

상대 시간

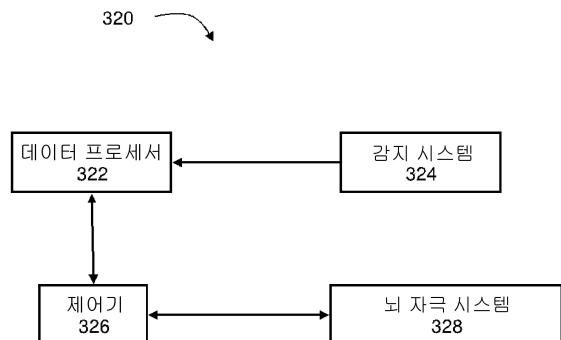


민감도 : 85%

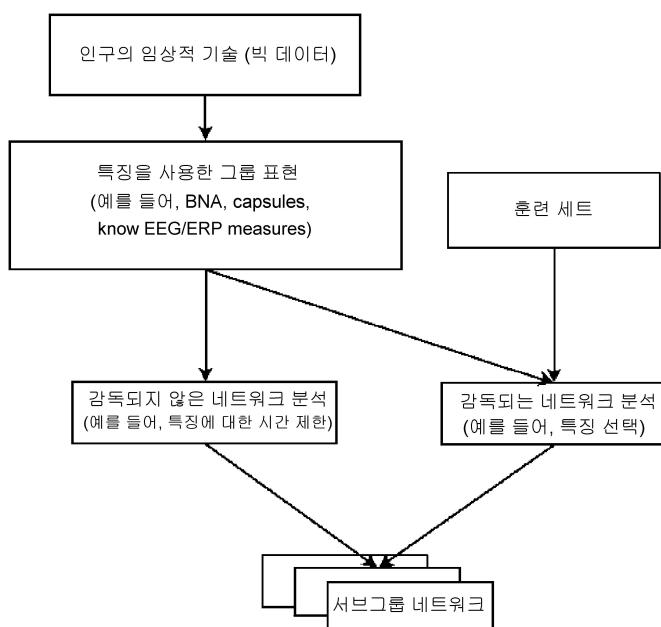
특이성 : 59%

AUC: 0.70

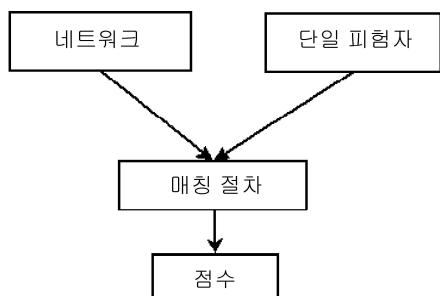
도면32



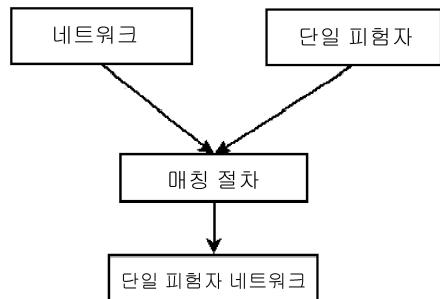
도면33



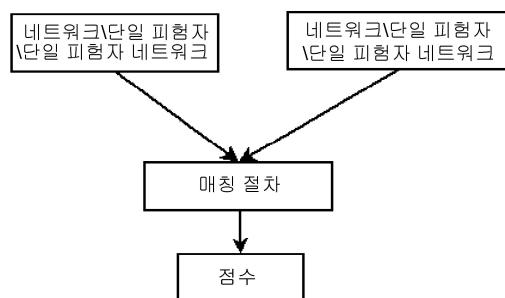
도면34a



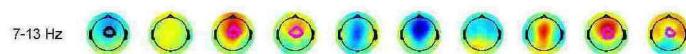
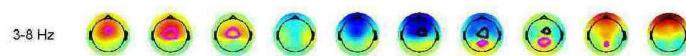
도면34b



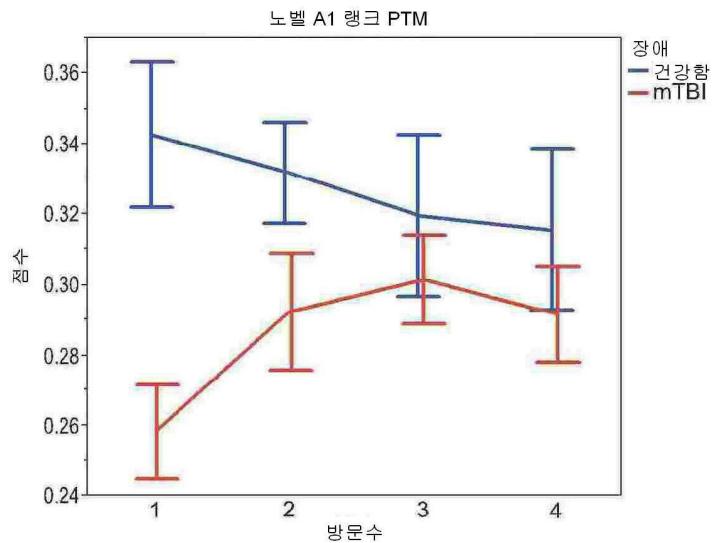
도면34c



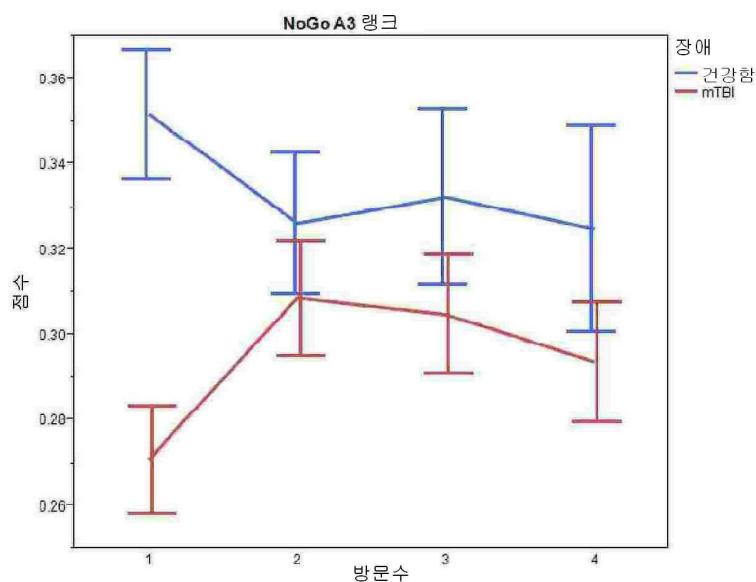
도면35



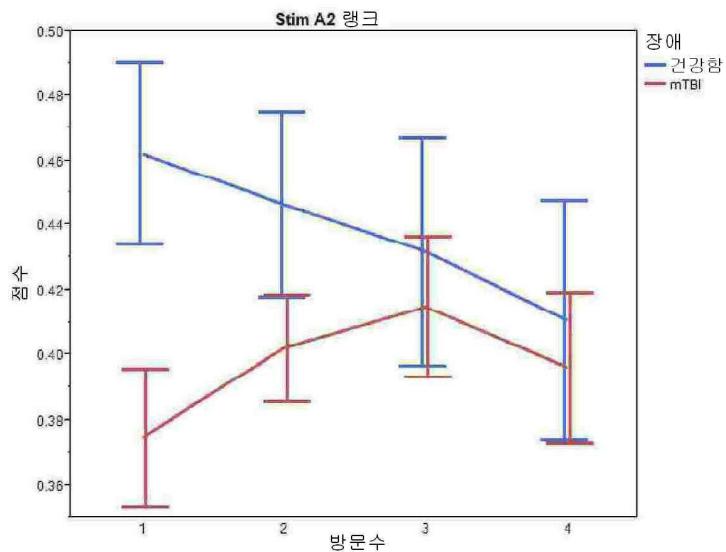
도면36a



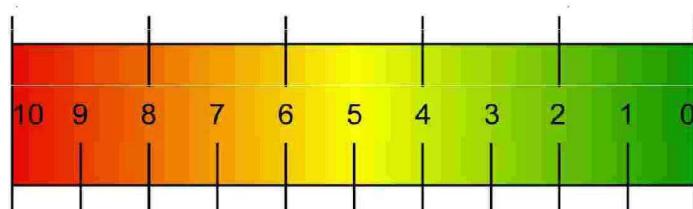
도면36b



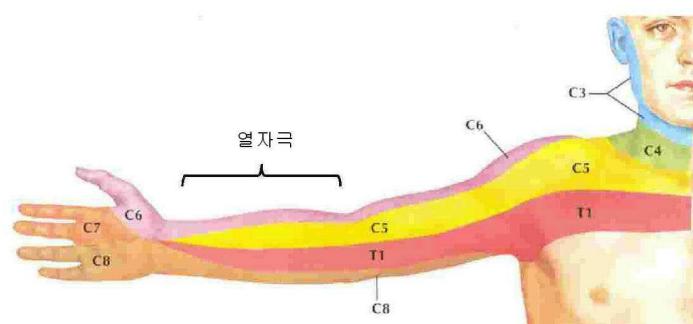
도면36c



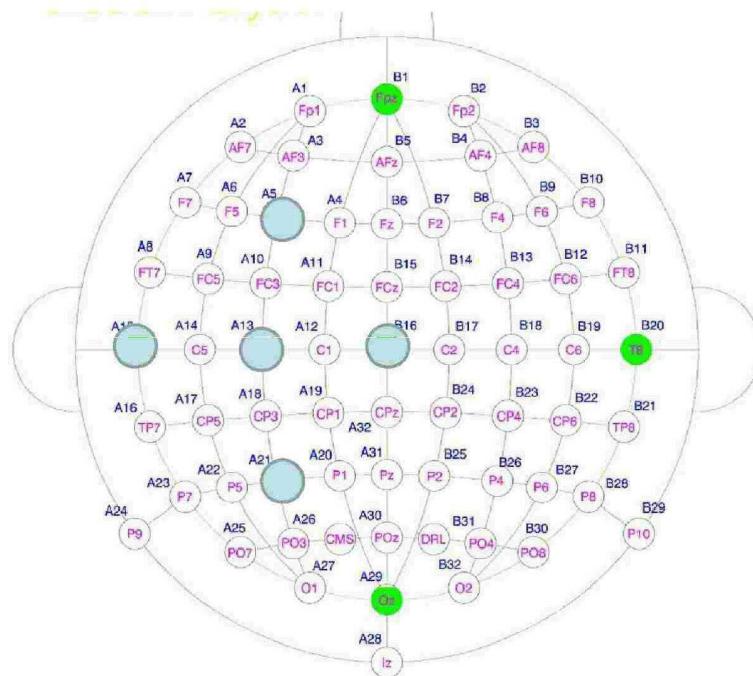
도면37



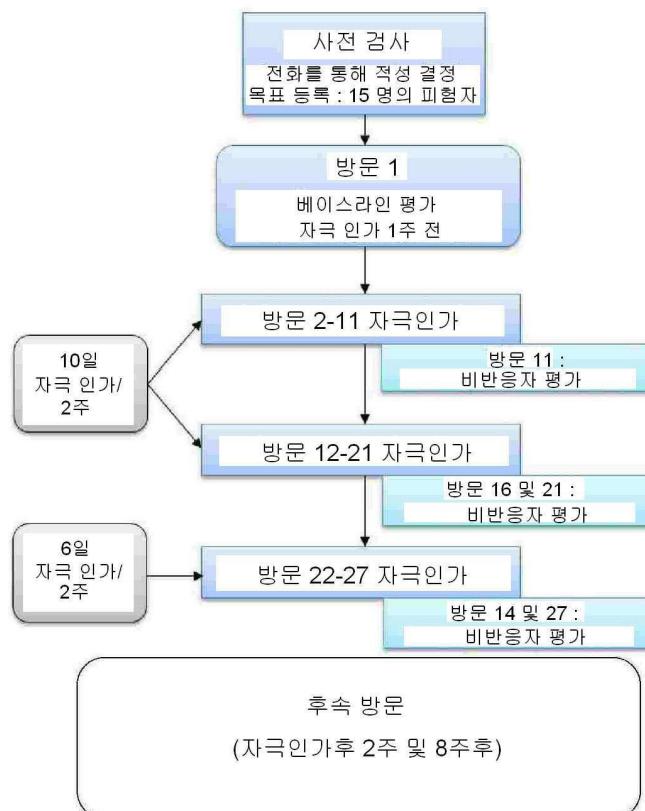
도면38



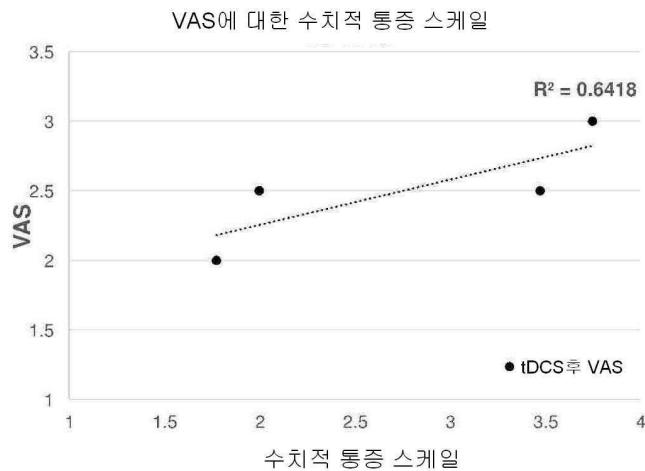
도면39



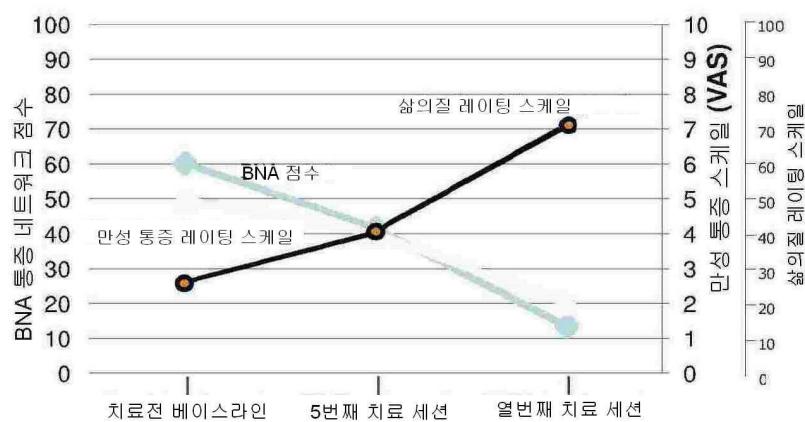
도면40



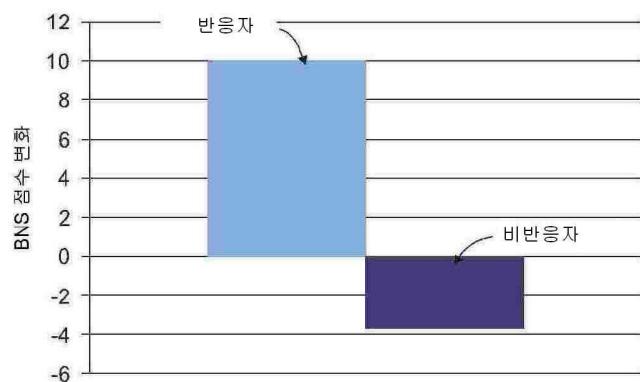
도면41



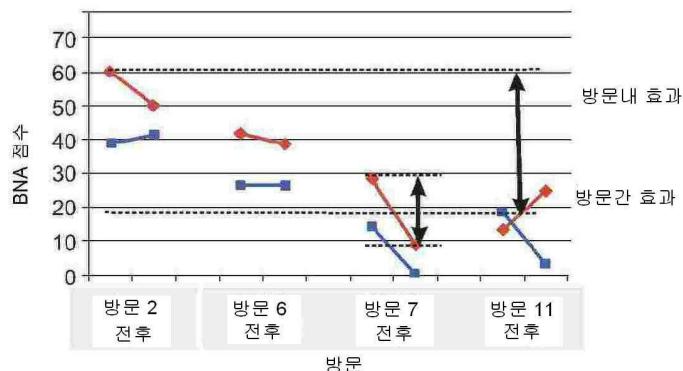
도면42



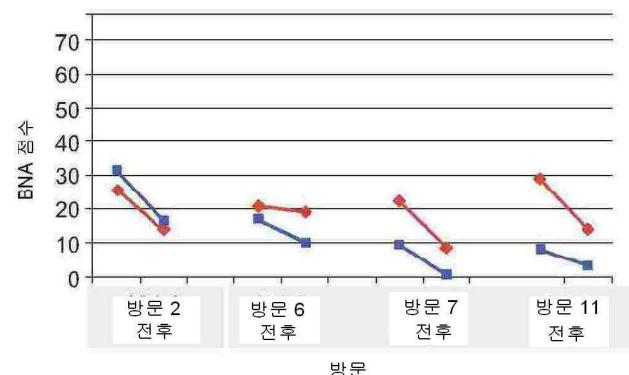
도면43



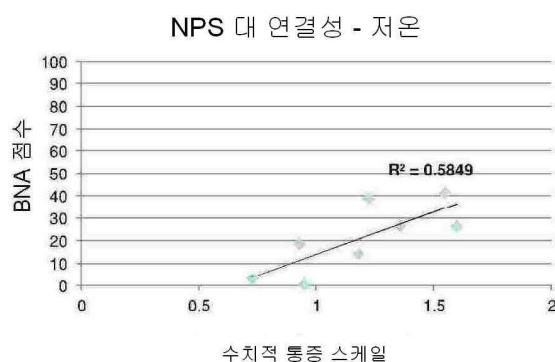
도면44a



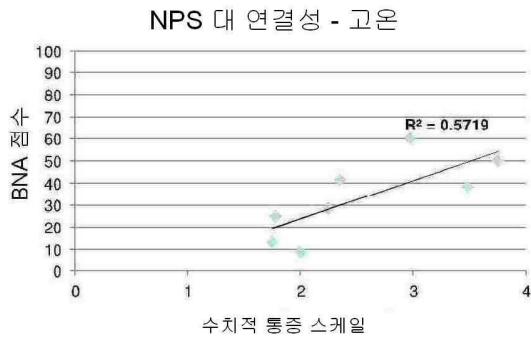
도면44b



도면44c



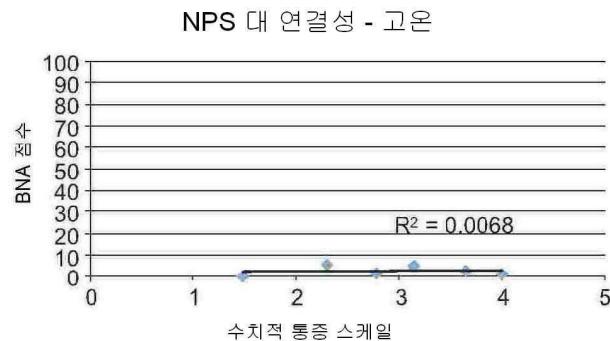
도면44d



도면45a



도면45b



도면45c

