

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6452612号  
(P6452612)

(45) 発行日 平成31年1月16日(2019. 1. 16)

(24) 登録日 平成30年12月21日(2018. 12. 21)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 B 5/0476 (2006.01)

A 6 1 B 5/04 3 2 2

A 6 1 B 10/00 (2006.01)

A 6 1 B 5/04 3 2 4

A 6 1 B 10/00 W

請求項の数 27 (全 87 頁)

(21) 出願番号 特願2015-541302 (P2015-541302)  
 (86) (22) 出願日 平成25年11月13日 (2013. 11. 13)  
 (65) 公表番号 特表2015-534856 (P2015-534856A)  
 (43) 公表日 平成27年12月7日 (2015. 12. 7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IL2013/050939  
 (87) 国際公開番号 W02014/076698  
 (87) 国際公開日 平成26年5月22日 (2014. 5. 22)  
 審査請求日 平成28年9月28日 (2016. 9. 28)  
 (31) 優先権主張番号 61/725, 614  
 (32) 優先日 平成24年11月13日 (2012. 11. 13)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/760, 101  
 (32) 優先日 平成25年2月3日 (2013. 2. 3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 514016371  
 エルミンダ リミテッド  
 イスラエル, 4 6 5 8 6 1 6 ヘルズリ  
 ア, ハミンハラ ストリート 1 6  
 (74) 代理人 100105050  
 弁理士 鷲田 公一  
 (72) 発明者 ゲヴァ アミール ピー.  
 イスラエル国 テルーアヴィヴ マックス  
 ブロッド ストリート 4/9  
 (72) 発明者 スターン ヤキ  
 イスラエル国 ドアーナ ハアマキム モ  
 シャブ ステ ヤコヴ ピー. オー. ボ  
 ックス 4 8 9

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経生理学的データを分析するシステム、神経生理学的データからデータベースを構築する方法、コンピュータ可読媒体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験者の脳から記録される神経生理学的データを分析するシステムであって、  
 前記システムが備えるデータプロセッサは、  
 前記神経生理学的データにおける活動に関連する特徴を識別し、  
 前記活動に関連する特徴に従って前記神経生理学的データを区画化して、脳内の時空間活動領域をそれぞれ表す複数のカプセルを定義し、

定義された前記カプセルの少なくともいくつかのそれぞれについて、それぞれの基準カプセルを記述する多次元統計的分布を使用して、前記カプセルに対応する時空間ベクトルの統計的スコアを計算することによって、定義された前記カプセルの少なくともいくつかを少なくとも1つの基準カプセルと比較し、

前記比較に基づいて前記被験者の脳機能を推定し、  
前記少なくとも1つの基準カプセルは、データベースのカプセルであり、  
前記データプロセッサは、前記カプセルとそれぞれのデータベースカプセルとの間の相関関係を計算する、

システム。

【請求項 2】

前記データベースの各エントリに重みも関連付けられており、  
 前記データプロセッサは、前記重みを使用して前記統計的スコアを加重する、  
 請求項 1 に記載のシステム。

**【請求項 3】**

前記比較は、カプセル間関係にかかわらず実行される、  
請求項 1 または 2 に記載のシステム。

**【請求項 4】**

前記カプセル間関係が、2つの定義されたカプセルの間の空間的近接性、時間的近接性、スペクトルの近接性およびエネルギー的近接性のうちの少なくとも1つを備えている、  
請求項 3 に記載のシステム。

**【請求項 5】**

前記データベースが、データベースカプセルネットワークパターンを備えており、  
前記データプロセッサは、  
前記カプセルの間でカプセル間関係を求め、  
前記カプセル間関係に応じてカプセルネットワークパターンを構築し、  
前記比較において、構築された前記カプセルネットワークパターンを前記データベースカプセルネットワークパターンと比較する、  
請求項 1 または 2 に記載のシステム。

10

**【請求項 6】**

前記少なくとも1つの基準カプセルが、異なる時刻に同じ被験者から得られる神経生理学的データを使用して定義されるベースラインカプセルを備えており、  
前記データプロセッサが、前記ベースラインカプセルに対する前記カプセルの変動を、正常と注釈されている第1のカプセルおよび同様に正常と注釈されている第2のカプセルの以前に格納された変動と比較する、  
請求項 1 から請求項 5 のいずれかに記載のシステム。

20

**【請求項 7】**

前記データプロセッサは、  
それぞれが前記活動に関連する特徴のうちの1つを表す複数のノードを有する脳ネットワーク活動(BNA)パターンを構築し、  
前記BNAパターンにおけるノードの各対に結合性の重みを割り当て、  
構築された前記BNAパターンを、少なくとも1つの基準BNAパターンと比較し、  
前記基準BNAパターンとの前記比較に基づいて前記被験者の脳機能を推定する、  
請求項 1 から請求項 6 のいずれかに記載のシステム。

30

**【請求項 8】**

前記データプロセッサは、  
前記比較の前に、前記複数のカプセルに特徴選択手順を適用して、少なくとも1つの、カプセルのサブセットを生成し、  
前記比較が、前記少なくとも1つの、カプセルのサブセットそれぞれについて、個別に実行される、  
請求項 1 から請求項 7 のいずれかに記載のシステム。

**【請求項 9】**

前記データプロセッサは、脳振盪の可能性を評価する、  
請求項 1 から請求項 8 のいずれかに記載のシステム。

40

**【請求項 10】**

被験者のグループから記録される神経生理学的データからデータベースを構築する、データベースによって実行される方法であって、  
前記神経生理学的データにおける活動に関連する特徴を識別するステップと、  
前記活動に関連する特徴に従って前記神経生理学的データを区画化して、脳内の時空間活動領域を表す複数のカプセルを定義するステップと、  
前記カプセルに従って前記神経生理学的データをクラスタ化して複数のカプセルクラスタを生成するステップと、  
前記カプセルクラスタもしくはその表現またはその両方をコンピュータ可読媒体に格納することによって前記データベースを形成するステップと、

50

を含み、

前記区画化するステップが、識別された活動に関連する特徴それぞれに周波数値に関連付けるステップを含んでおり、

前記識別された活動に関連する特徴に対応する前記カプセルが、スペクトル - 時空間活動領域として定義され、

前記カプセルクラスタの前記表現が、前記カプセルクラスタのカプセル表現を備える、方法。

【請求項 1 1】

前記カプセルの間でカプセル間関係を求めるステップと、

前記カプセル間関係に応じてカプセルネットワークパターンを構築するステップと、  
をさらに含んでおり、

前記カプセルクラスタの前記表現が、前記カプセルネットワークパターンを備えている

、  
請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記区画化するステップが、

空間格子を形成するステップと、

識別された活動に関連する特徴それぞれに格子要素および時点を関連付けるステップと

、  
前記識別された活動に関連する特徴に対応するカプセルを、前記関連付けられた格子要素の近傍の格子要素と、前記関連付けられた時点の近傍の時点とをカプセル化する時空間活動領域として定義するステップと、

を含む、

請求項 1 0 または 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記空間格子が二次元の空間格子である、

請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記空間格子が三次元の空間格子である、

請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記区画化するステップが、前記神経生理学的データに周波数分解を適用して複数の周波数帯域を生成するステップを含んでおり、

前記識別された活動に関連する特徴の前記関連付けと、前記カプセルの前記定義とが、周波数帯域ごとに個別に実行される、

請求項 1 2 から請求項 1 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 6】

前記スペクトル - 時空間活動領域は、前記関連付けられた格子要素の近傍の格子要素と、前記関連付けられた時点の近傍の時点と、前記関連付けられた周波数値の近傍の周波数値とをカプセル化する、

請求項 1 2 から請求項 1 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 7】

プログラム命令が格納されているコンピュータ可読媒体であって、

前記命令がデータプロセッサによって読み込まれたとき、前記命令に起因して、前記データプロセッサが、神経生理学的データを受信し、

前記神経生理学的データにおける活動に関連する特徴を識別し、

前記活動に関連する特徴に従って前記神経生理学的データを区画化して、脳内の時空間活動領域を表す複数のカプセルを定義し、

定義された前記カプセルの少なくともいくつかのそれぞれについて、それぞれの基準カプセルを記述する多次元統計的分布を使用して、前記カプセルに対応する時空間ベクトル

10

20

30

40

50

の統計的スコアを計算することによって、定義された前記カプセルの少なくともいくつかを少なくとも1つの基準カプセルと比較し、

前記比較に基づいて前記被験者の脳機能を推定し、

前記少なくとも1つの基準カプセルは、データベースのカプセルであり、

前記データプロセッサは、前記カプセルとそれぞれのデータベースカプセルとの間の相関関係を計算する、

コンピュータ可読媒体。

【請求項18】

脳刺激システムに接続可能であり、前記推定された脳機能に応じて局所的な刺激を脳に印加するように前記脳刺激システムを制御するコントローラ、

をさらに備えている、

請求項1から請求項8のいずれかに記載のシステム。

【請求項19】

前記コントローラが、前記複数のカプセルの少なくとも1つの空間的位置に対応する、1つまたは複数の位置に前記局所的な刺激を印加するように前記脳刺激システムを制御する、

請求項18に記載のシステム。

【請求項20】

前記脳機能の前記推定が、繰り返し実行され、

前記コントローラが、前記脳機能の変動に応じて前記局所的な刺激を変化させる、

請求項18または19に記載のシステム。

【請求項21】

前記脳刺激システムが、経頭蓋刺激システムを備えている、

請求項18から請求項20のいずれかに記載のシステム。

【請求項22】

前記脳刺激システムが、経頭蓋刺激および脳深部刺激の両方を印加し、

前記コントローラが、前記脳深部刺激の活性化しきい値を制御するために前記経頭蓋刺激を印加するように前記脳刺激システムを制御する、

請求項18から請求項21のいずれかに記載のシステム。

【請求項23】

被験者の脳から記録される神経生理学的データを分析するシステムであって、

前記システムが備えるデータプロセッサは、

前記神経生理学的データにおける活動に関連する特徴を識別し、

前記活動に関連する特徴に従って前記神経生理学的データを区画化して、脳内の時空間活動領域をそれぞれ表す複数のカプセルを定義し、

定義された前記カプセルの少なくともいくつかのそれぞれについて、それぞれの基準カプセルを記述する多次元統計的分布を使用して、前記カプセルに対応する時空間ベクトルの統計的スコアを計算することによって、定義された前記カプセルの少なくともいくつかを少なくとも1つの基準カプセルと比較し、

前記比較に基づいて前記被験者の脳機能を推定し、

前記比較は、カプセル間関係にかかわらず実行される、

システム。

【請求項24】

被験者の脳から記録される神経生理学的データを分析するシステムであって、

前記システムが備えるデータプロセッサは、

前記神経生理学的データにおける活動に関連する特徴を識別し、

前記活動に関連する特徴に従って前記神経生理学的データを区画化して、脳内の時空間活動領域をそれぞれ表す複数のカプセルを定義し、

定義された前記カプセルの少なくともいくつかのそれぞれについて、それぞれの基準カプセルを記述する多次元統計的分布を使用して、前記カプセルに対応する時空間ベクトル

10

20

30

40

50

の統計的スコアを計算することによって、定義された前記カプセルの少なくともいくつかを少なくとも1つの基準カプセルと比較し、

前記比較に基づいて脳振盪の可能性を評価する、  
システム。

【請求項25】

被験者の脳から記録される神経生理学的データを分析するシステムであって、  
前記システムが備えるデータプロセッサは、  
前記神経生理学的データにおける活動に関連する特徴を識別し、  
前記活動に関連する特徴に従って前記神経生理学的データを区画化して、脳内の時空間活動領域をそれぞれ表す複数のカプセルを定義し、

10

定義された前記カプセルの少なくともいくつかのそれぞれについて、それぞれの基準カプセルを記述する多次元統計的分布を使用して、前記カプセルに対応する時空間ベクトルの統計的スコアを計算することによって、定義された前記カプセルの少なくともいくつかを少なくとも1つの基準カプセルと比較し、

前記比較に基づいて前記被験者の脳機能を推定し、  
前記少なくとも1つの基準カプセルが、異なる時刻に同じ被験者から得られる神経生理学的データを使用して定義されるベースラインカプセルを備えており、  
前記データプロセッサが、前記ベースラインカプセルに対する前記カプセルの変動を、正常と注釈されている第1のカプセルおよび同様に正常と注釈されている第2のカプセルの以前に格納された変動と比較する、  
システム。

20

【請求項26】

被験者のグループから記録される神経生理学的データからデータベースを構築する、データベースによって実行される方法であって、  
前記神経生理学的データにおける活動に関連する特徴を識別するステップと、  
前記活動に関連する特徴に従って前記神経生理学的データを区画化して、脳内の時空間活動領域を表す複数のカプセルを定義するステップと、  
前記カプセルに従って前記神経生理学的データをクラスタ化して複数のカプセルクラスタを生成するステップと、  
前記カプセルの間でカプセル間関係を求めるステップと、  
前記カプセル間関係に応じてカプセルネットワークパターンを構築するステップと、  
前記カプセルクラスタもしくはその表現またはその両方をコンピュータ可読媒体に格納することによって前記データベースを形成するステップと、  
を含み、  
前記カプセルクラスタの前記表現が、前記カプセルネットワークパターンを備えている

30

方法。

【請求項27】

被験者の脳から記録される神経生理学的データを分析するシステムであって、  
前記システムが備えるデータプロセッサは、  
前記神経生理学的データにおける活動に関連する特徴を識別し、  
前記活動に関連する特徴に従って前記神経生理学的データを区画化して、脳内の時空間活動領域をそれぞれ表す複数のカプセルを定義し、

40

定義された前記カプセルの少なくともいくつかのそれぞれについて、それぞれの基準カプセルを記述する多次元統計的分布を使用して、前記カプセルに対応する時空間ベクトルの統計的スコアを計算することによって、定義された前記カプセルの少なくともいくつかを少なくとも1つの基準カプセルと比較し、

前記比較に基づいて前記被験者の脳機能を推定し、  
前記システムは、脳刺激システムに接続可能であり、前記推定された脳機能に応じて局所的な刺激を脳に印加するように前記脳刺激システムを制御するコントローラを備える、

50

システム。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、そのいくつかの実施形態においては、神経生理学に関し、より詳細には、これらに限定されないが、時空間区画化を使用して神経生理学的データを分析するシステム、神経生理学的データからデータベースを構築する方法、コンピュータ可読媒体に関する

## 【背景技術】

## 【0002】

脳が無関係な刺激を無視しながら行動上重要である刺激の神経発現を選択的に向上させることを可能にするメカニズムについては、ほとんど知られていない。脳は、活動電位と呼ばれる信号を生成する神経細胞の複雑な構造である。これらの活動電位は、1つの細胞から、シナプスと呼ばれる隙間を超えて別の細胞に移動する。これらの電位は皮質において集合し、脳の被膜を経て頭皮に達するため、頭皮において適切な電極を使用して電位を測定することができる。測定される律動的な活動は、皮質細胞の大集団の複雑な相互作用によって同期化されるシナプス後の皮質神経電位を表す。

## 【0003】

行動機能は、特定の時空間フローパターンを含む、脳内のさまざまな機能領域の間の流れに基づく。特定の行動機能の基礎をなす特定の時空間パターンは、しばしば少なくとも数十ミリ秒以上にわたり活動的である脳の機能領域から構成される。これらの領域の間の活動の流れは、しばしば同期ベースである。

## 【0004】

この技術分野においては、行動機能を、その基礎をなす局所的な脳活動に関連付けるため、個別の関係領域を識別する方法が公知である。別の技術では、1つの領域から別の領域への流れの分析を使用する。

## 【0005】

特許文献1には、大量伝達評価(mass communication assessment)のための方法およびシステムが開示されている。認知課題が中央制御サイトから複数の遠隔検査サイトにインターネットを介して送信される。遠隔サイトでは、課題に反応した被験者の脳の反応が記録され、インターネットを介して中央制御サイトに送信される。中央制御サイトでは、選択されたサイトそれぞれにおける被験者の脳活動の変動を計算する。

## 【0006】

特許文献2には、脳の生理学的不均衡を分類および治療する方法が開示されている。神経生理学的手法を使用して、被験者から分析対象の脳信号のセットを取得し、これらの信号からデジタルパラメータのセットを求める。これらデジタルパラメータを、さまざまな治療反応性プロファイルに定量的にマッピングする。被験者の信号およびパラメータを、無症候性および症候性の基準集団に関するデータベースに含まれる総合神経生理学的情報と比較し、この比較を使用して治療の推奨を行う。治療反応パターンに従属変数として相関させ、罹患被験者の臨床治療を成功させるための関連付けを提供する。

## 【0007】

特許文献3には、神経心理学的フローパターンの知識ベースを確立する方法が記載されている。複数の調査グループから特定の行動過程についての信号を取得し、その特定の行動機能に関与する活動源を特定する。その後、脳活動のパターンのセットを識別し、神経心理学的分析を使用して、特定された活動源および識別されたパターンを分析する。分析では、可能な経路を識別して順位付けを行う。フローパターンのセットを作成し、これを知識ベースとして使用する。順位付けされた経路の数を減らすための制約として知識ベースを使用する。

## 【0008】

特許文献4、特許文献5、および特許文献6には、刺激を形成する課題もしくは動作ま

10

20

30

40

50

たはその両方を被験者が実行する前と後に神経生理学的データを集める手法が記載されている。刺激を使用してデータにおける特徴を定義し、定義された特徴に従ってデータを分解する。その後、特徴を分析して、データにおける1つまたは複数のパターンを求める。分解においては、クラスタリングを使用してデータにおける1つまたは複数の重要な特徴を特定することができ、この場合、クラスタの集合が活動ネットワークを形成する。特定の病理や治療の脳に対する影響をシミュレートする目的に使用できる神経モデルを、データパターンを分析することで定義することができる。

【0009】

特許文献7には、神経生理学的データの分析方法が開示されており、この分析方法は、データにおける活動に関連する特徴 (activity-related features) を識別するステップと、それぞれが活動に関連する特徴のうちの1つを表す複数のノードを有する脳ネットワーク活動 (BNA: brain network activity) パターンを構築するステップと、BNAパターンにおけるノードの各対に結合性の重みを割り当てるステップとを含む。

10

【0010】

さらなる背景技術として、特許文献8が挙げられ、この文書には、同じ場所または異なる場所における2人以上の被験者に共通の一連の刺激を印加したときに、被験者からEEG読取値を収集し、分析、および比較するシステムが開示されている。被験者の適合性を、被験者のEEG読取値を使用して調べ、そこから隠れた情報を発見・確認する。

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0011】

【特許文献1】米国特許第6,792,304号明細書

【特許文献2】米国公開出願第20040059241号明細書

【特許文献3】国際公開第2007/138579号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2009/069134号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2009/069135号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2009/069136号パンフレット

【特許文献7】国際公開第2011/086563号パンフレット

【特許文献8】米国公開出願第20050177058号明細書

【非特許文献】

30

【0012】

【非特許文献1】Greenblatt et al., 2005, "Local Linear Estimators for the Bioelectromagnetic Inverse Problem," IEEE Trans. Signal Processing, 53(9):5430

【非特許文献2】Sekihara et al., "Adaptive Spatial Filters for Electromagnetic Brain Imaging (Series in Biomedical Engineering)," Springer, 2008

【非特許文献3】Sekihara et al., 2005, "Localization bias and spatial resolution of adaptive and non-adaptive spatial filters for MEG source reconstruction," NeuroImage 25:1056

【非特許文献4】Kayser et al., 2006, "Principal Components Analysis of Laplacian Waveforms as a Generic Method for Identifying ERP Generator Patterns: I. Evaluation with Auditory Oddball Tasks," Clinical Neurophysiology 117(2):348

40

【非特許文献5】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

【非特許文献6】Perrin et al., 1987, "Scalp Current Density Mapping: Value and Estimation from Potential Data," IEEE transactions on biomedical engineering, BME-34(4):283; Ferree et al., 2000, "Theory and Calculation of the Scalp Surface Laplacian," [www.csi.uoregon.edu/members/ferree/tutorials/SurfaceLaplacian](http://www.csi.uoregon.edu/members/ferree/tutorials/SurfaceLaplacian)

【非特許文献7】Babiloni et al., 1997, "High resolution EEG: a new model-dependent spatial deblurring method using a realistically-shaped MR-constructed subject

50

t's head model," Electroencephalography and clinical Neurophysiology 102:69

【非特許文献 8】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

【非特許文献 9】R.O. Duda, P.E. Hart and D.G. Stork, "Pattern Classification" (2nd Edition), A Wiley-Interscience Publication, 2000

【非特許文献 10】Granger C W J, 1969, "Investigating Causal Relations By Econometric Models And Cross-Spectral Methods," Econometrica, 37(3):242

【非特許文献 11】Durka et al., 2001, "Time-frequency microstructure of event-related electroencephalogram desynchronisation and synchronisation," Medical & Biological Engineering & Computing, 39:315

【非特許文献 12】Smith Bassett et al., 2006, "Small-World Brain Networks" Neuroscientist, 12:512

【非特許文献 13】He et al., 2007, "Small-World Anatomical Networks in the Human Brain Revealed by Cortical Thickness from MRI," Cerebral Cortex 17:2407

【非特許文献 14】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

【非特許文献 15】Marill et al., IEEE Tran Inf Theory 1963, 9:11-17

【非特許文献 16】Pudil et al., Proceedings of the 12th International Conference on Pattern Recognition (1994). 279-283

【非特許文献 17】Pudil et al., Pattern Recognit Lett (1994) 15:1119-1125

【非特許文献 18】Whitney et al., IEEE Trans Comput 197;20:1100-1103

【非特許文献 19】Benjamini et al., Gavrilov Ann Appl Stat 2009;3:179-198

【非特許文献 20】Edwards et al., NeuroImage 74 (2013) 266-275

【非特許文献 21】Kuo et al., Brain Stimulation, Volume 6, Issue 4 (2013) 644-648

【非特許文献 22】Villamar et al., J Pain. (2013) 14(4):371-83

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によると、被験者の脳から記録される神経生理学的データを分析する方法が提供される。本方法は、データプロセッサによって実行され、本方法は、データにおける活動に関連する特徴を識別するステップと、活動に関連する特徴に従ってデータを区画化して複数のカプセルを定義するステップであって、カプセルそれぞれが、脳内の時空間活動領域 (spatiotemporal activity region) を表す、ステップと、定義されたカプセルの少なくともいくつかを少なくとも 1 つの基準カプセルと比較するステップと、比較に基づいて被験者の脳機能を推定するステップと、を含む。

【0014】

本発明のいくつかの実施形態によると、比較するステップは、定義されたカプセルの少なくともいくつかのそれぞれについて、それぞれのデータベースカプセルを記述する多次元統計的分布を使用して、カプセルに対応する時空間ベクトルの統計的スコアを計算するステップ、を含む。

【0015】

本発明のいくつかの実施形態によると、データベースの各エントリに重みも関連付けられており、本方法は、統計的スコアを重みを使用して加重するステップ、をさらに含む。

【0016】

本発明のいくつかの実施形態によると、本方法は、カプセルとそれぞれのデータベースカプセルとの間の相関関係を計算するステップ、を含む。

【0017】

10

20

30

40

50



本発明のいくつかの実施形態によると、比較するステップは、カプセル間関係にかかわりなく実行される。

【0018】

本発明のいくつかの実施形態によると、カプセル間関係は、2つの定義されたカプセルの間の空間的近接性、2つの定義されたカプセルの間の時間的近接性、2つの定義されたカプセルの間のスペクトルの近接性、2つの定義されたカプセルの間のエネルギー的近接性、のうちの少なくとも1つを備えている。

【0019】

本発明のいくつかの実施形態によると、本方法は、カプセルの間でカプセル間関係を求めるステップと、カプセル間関係に応じてカプセルネットワークパターンを構築するステップと、を含んでおり、データベースが、データベースカプセルネットワークパターンを備えており、比較するステップが、構築されたパターンをデータベースパターンと比較するステップ、を含む。

10

【0020】

本発明のいくつかの実施形態によると、少なくとも1つの基準カプセルは、複数のエントリを有するデータベースに格納されている注釈付きデータベースカプセルを備えており、本方法は、データベースにアクセスするステップ、をさらに含む。

【0021】

本発明のいくつかの実施形態によると、少なくとも1つの基準カプセルは、異なる時刻に同じ被験者から得られる神経生理学的データを使用して定義されるベースラインカプセルを備えており、本方法は、ベースラインカプセルに対するカプセルの変動を、正常と注釈されている第1のカプセルおよび同様に正常と注釈されている第2のカプセルの以前に格納された変動と比較するステップ、を含む。

20

【0022】

本発明のいくつかの実施形態によると、少なくとも1つの基準カプセルは、異なる時刻に同じ被験者から得られる神経生理学的データを使用して定義されるベースラインカプセルを備えている。

【0023】

本発明のいくつかの実施形態によると、本方法は、ベースラインカプセルに対するカプセルの変動を、正常と注釈されている第1のカプセルおよび同様に正常と注釈されている第2のカプセルの以前に格納された変動と比較するステップ、を含む。

30

【0024】

本発明のいくつかの実施形態によると、少なくとも1つの基準カプセルは、異なる被験者から得られる神経生理学的データを使用して定義されるカプセルを備えている。

【0025】

本発明のいくつかの実施形態によると、少なくとも1つの基準カプセルは、異なる被験者から得られる神経生理学的データを使用して定義されるカプセルを備えている。

【0026】

本発明のいくつかの実施形態によると、本方法は、それぞれが活動に関連する特徴のうちの1つを表す複数のノードを有する脳ネットワーク活動(BNA)パターンを構築するステップと、BNAパターンにおけるノードの各対に結合性の重みを割り当てるステップと、構築されたBNAを、少なくとも1つの基準BNAパターンと比較するステップと、を含んでおり、被験者の脳機能を推定するステップが、基準BNAとの比較に基づく。

40

【0027】

本発明のいくつかの実施形態によると、少なくとも1つの基準BNAパターンは、複数のエントリを有するBNAデータベースに格納されている注釈付きBNAパターンを備えており、本方法は、データベースにアクセスするステップ、をさらに含む。

【0028】

本発明のいくつかの実施形態によると、少なくとも1つの基準BNAパターンは、異なる時刻に同じ被験者から得られる神経生理学的データから抽出されるベースラインBNA

50

パターンを備えている。

【0029】

本発明のいくつかの実施形態によると、少なくとも1つの基準BNAパターンは、異なる被験者または被験者のグループから得られる神経生理学的データから抽出されるBNAパターンを備えている。

【0030】

本発明のいくつかの実施形態によると、本方法は、比較するステップの前に、複数のカプセルに特徴選択手順を適用して、少なくとも1つの、カプセルのサブセットを生成するステップ、を含んでおり、比較するステップは、少なくとも1つの、カプセルのサブセットそれぞれについて、個別に実行される。

10

【0031】

本発明のいくつかの実施形態によると、脳機能は、一時的に異常な脳機能である。

【0032】

本発明のいくつかの実施形態によると、脳機能は、慢性的に異常な脳機能である。

【0033】

本発明のいくつかの実施形態によると、脳機能は、刺激に対する、または刺激の欠如に対する反応である。

【0034】

本発明のいくつかの実施形態によると、本方法は、脳振盪の可能性を評価するステップ、を含む。

20

【0035】

本発明のいくつかの実施形態によると、本方法は、推定された脳機能に応じて局所的な刺激を脳に印加するステップであって、局所的な刺激が、カプセルの少なくとも1つの、空間的位置に対応する1つまたは複数の位置に印加される、ステップ、を含む。

【0036】

本発明のいくつかの実施形態によると、本方法は、推定された脳機能に応じて局所的な刺激を脳に印加するステップ、を含む。

【0037】

本発明のいくつかの実施形態によると、局所的な刺激は、カプセルの少なくとも1つの、空間的位置に対応する1つまたは複数の位置に印加される。

30

【0038】

本発明のいくつかの実施形態によると、脳機能を推定するステップが繰り返し実行され、本方法は、脳機能における変動に応じて局所的な刺激を変化させるステップ、を含む。

【0039】

本発明のいくつかの実施形態によると、局所的な刺激は、経頭蓋刺激を備えている。

【0040】

本発明のいくつかの実施形態によると、局所的な刺激は、経頭蓋電気刺激(tES)を備えている。

【0041】

本発明のいくつかの実施形態によると、局所的な刺激は、経頭蓋直流電流刺激(tDCS)を備えている。

40

【0042】

本発明のいくつかの実施形態によると、局所的な刺激は、高詳細経頭蓋直流電流刺激(HD-tDCS)を備えている。

【0043】

本発明のいくつかの実施形態によると、局所的な刺激は、大脳皮質に対する脳皮質電気刺激(electrocortical stimulation)を備えている。

【0044】

本発明のいくつかの実施形態によると、局所的な刺激は、脳深部刺激を備えている。

【0045】

50

本発明のいくつかの実施形態によると、局所的な刺激は、経頭蓋刺激および脳深部刺激の両方を備えており、経頭蓋刺激は、脳深部刺激の活性化しきい値 (activation threshold) を制御するために実行される。

【 0 0 4 6 】

本発明のいくつかの実施形態によると、局所的な刺激は、経頭蓋刺激および脳深部刺激の両方を備えており、経頭蓋刺激は、脳深部刺激の活性化しきい値を制御するために実行される。

【 0 0 4 7 】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によると、被験者のグループから記録される神経生理学的データからデータベースを構築する方法が提供される。本方法は、データプロセッサによって実行され、本方法は、データにおける活動に関連する特徴を識別するステップと、活動に関連する特徴に従ってデータを区画化して複数のカプセルを定義するステップであって、カプセルそれぞれが、脳内の時空間活動領域を表す、ステップと、カプセルに従ってデータをクラスタ化して複数のカプセルクラスタを生成するステップと、クラスタもしくはその表現またはその両方をコンピュータ可読媒体に格納することによってデータベースを形成するステップと、を含む。

【 0 0 4 8 】

本発明のいくつかの実施形態によると、クラスタの表現は、クラスタのカプセル表現を備えている。

【 0 0 4 9 】

本発明のいくつかの実施形態によると、本方法は、カプセルの間でカプセル間関係を求めるステップと、カプセル間関係に応じてカプセルネットワークパターンを構築するステップと、を含んでおり、クラスタの表現は、カプセルネットワークパターンを備えている。

【 0 0 5 0 】

本発明のいくつかの実施形態によると、区画化するステップは、空間格子を形成するステップと、識別された活動に関連する特徴それぞれに格子要素および時点を関連付けるステップと、識別された活動に関連する特徴に対応するカプセルを、関連付けられた格子要素の近傍の格子要素と、関連付けられた時点の近傍の時点とをカプセル化する時空間活動領域として定義するステップと、を含む。

【 0 0 5 1 】

本発明のいくつかの実施形態によると、関連付けられる格子要素の近傍の格子要素は、活動に関連する特徴の振幅レベルが所定のしきい値範囲内である格子要素すべてを備えている。

【 0 0 5 2 】

本発明のいくつかの実施形態によると、関連付けられる時点の近傍の時点は、活動に関連する特徴の振幅レベルが所定のしきい値範囲内である時点すべてを備えている。

【 0 0 5 3 】

本発明のいくつかの実施形態によると、空間格子は、二次元の空間格子である。

【 0 0 5 4 】

本発明のいくつかの実施形態によると、空間格子は、被験者の頭皮を記述する二次元の空間格子である。

【 0 0 5 5 】

本発明のいくつかの実施形態によると、空間格子は、被験者の頭蓋内面を記述する二次元の空間格子である。

【 0 0 5 6 】

本発明のいくつかの実施形態によると、空間格子は、三次元の空間格子である。

【 0 0 5 7 】

本発明のいくつかの実施形態によると、空間格子は、被験者の頭蓋内容積を記述する三次元の空間格子である。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 8 】

本発明のいくつかの実施形態によると、区画化するステップは、データに周波数分解を適用して複数の周波数帯域を生成するステップを含んでおり、識別された活動に関連する特徴の関連付けと、カプセルの定義とが、周波数帯域ごとに個別に実行される。

## 【 0 0 5 9 】

本発明のいくつかの実施形態によると、区画化するステップは、データに周波数分解を適用して複数の周波数帯域を生成するステップを含んでおり、識別された活動に関連する特徴の関連付けと、カプセルの定義とが、周波数帯域ごとに個別に実行される。

## 【 0 0 6 0 】

本発明のいくつかの実施形態によると、区画化するステップは、識別された活動に関連する特徴それぞれに周波数値に関連付けるステップを含んでおり、識別された活動に関連する特徴に対応するカプセルは、関連付けられた格子要素の近傍の格子要素と、関連付けられた時点の近傍の時点と、関連付けられた周波数値の近傍の周波数値とをカプセル化するスペクトル - 時空間活動領域 (spectral-spatiotemporal activity region) として定義される。

10

## 【 0 0 6 1 】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によると、神経生理学的データを処理するシステムであって、神経生理学的データを受信し、上に概説されておりオプションとして下にさらに記載されている方法を実行するように構成されているデータプロセッサ、を備えている、システム、が提供される。

20

## 【 0 0 6 2 】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によると、プログラム命令が格納されているコンピュータ可読媒体を備えているコンピュータソフトウェア製品であって、命令がデータプロセッサによって読み込まれたとき、命令に起因して、データプロセッサが、神経生理学的データを受信し、上に概説されておりオプションとして下にさらに記載されている方法を実行する、コンピュータソフトウェア製品、が提供される。

## 【 0 0 6 3 】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によると、被験者の脳から記録される神経生理学的データを分析するシステムが提供される。本システムはデータプロセッサを備えており、このデータプロセッサは、データにおける活動に関連する特徴を識別し、活動に関連する特徴に従ってデータを区画化して、それぞれが脳内の時空間活動領域を表す複数のカプセルを定義し、定義されたカプセルの少なくともいくつかを少なくとも1つの基準カプセルと比較し、比較に基づいて被験者の脳機能を推定する、ように構成されている。

30

## 【 0 0 6 4 】

本発明のいくつかの実施形態によると、本システムは、脳刺激システムに接続可能なコントローラであって、推定された脳機能に応じて局所的な刺激を脳に印加するように脳刺激システムを制御するように構成されている、コントローラ、をさらに備えている。

## 【 0 0 6 5 】

本発明のいくつかの実施形態によると、コントローラは、複数のカプセルの少なくとも1つの、空間的位置に対応する1つまたは複数の位置に局所的な刺激を印加するように脳刺激システムを制御するように構成されている。

40

## 【 0 0 6 6 】

本発明のいくつかの実施形態によると、脳機能の推定が、繰り返し実行され、コントローラが、脳機能の変動に応じて局所的な刺激を変化させるように構成されている。

## 【 0 0 6 7 】

本発明のいくつかの実施形態によると、脳刺激システムは、経頭蓋刺激システムを備えている。

## 【 0 0 6 8 】

本発明のいくつかの実施形態によると、脳刺激システムは、経頭蓋直流電流刺激 (tDCS) システムを備えている。

50

## 【 0 0 6 9 】

本発明のいくつかの実施形態によると、局所的な刺激は、高詳細経頭蓋直流電流刺激（HD - tDCS）を備えている。

## 【 0 0 7 0 】

本発明のいくつかの実施形態によると、脳刺激システムは、大脳皮質に脳皮質電気刺激を印加するように構成されている脳皮質電気刺激システムを備えている。

## 【 0 0 7 1 】

本発明のいくつかの実施形態によると、脳刺激システムは、脳深部刺激システムを備えている。

## 【 0 0 7 2 】

本発明のいくつかの実施形態によると、脳刺激システムは、経頭蓋刺激および脳深部刺激の両方を印加するように構成されており、コントローラは、脳深部刺激の活性化しきい値を制御するために経頭蓋刺激を印加するように脳刺激システムを制御するように構成されている。

## 【 0 0 7 3 】

特に定義されていない限り、本明細書において使用されているすべての技術用語および科学用語は、本発明が関連する技術分野における通常の技能を有する者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。本発明の実施形態を実施または試験するとき、本明細書に記載されている方法および材料に類似するかまたは同等の方法および材料を使用することができるが、例示的な方法および材料が以下に記載してある。矛盾が生じる場合、定義を含めて本特許明細書に従うものとする。さらには、これらの材料、方法、および例は、説明のみを目的としており、本発明を制限することを意図していない。

## 【 0 0 7 4 】

本発明の実施形態の方法もしくはシステムまたはその両方を実施する場合、選択されるタスクを、手動で、または自動的に、またはこれらを組み合わせて、実行または完了することができる。さらに、本発明の方法もしくはシステムまたはその両方の実施形態の実際の設備および機器に従って、いくつかの選択されるタスクを、オペレーティングシステムを使用して、ハードウェアによって、ソフトウェアによって、またはファームウェアによって、あるいはこれらの組合せによって、実施することができる。

## 【 0 0 7 5 】

例えば、本発明の実施形態による選択されるタスクを実行するためのハードウェアは、チップまたは回路として実施することができる。ソフトウェアとしては、本発明の実施形態による選択されるタスクは、任意の適切なオペレーティングシステムを使用してコンピュータによって実行される複数のソフトウェア命令として、実施することができる。本発明の例示的な実施形態においては、本明細書に記載されている方法もしくはシステムまたはその両方の例示的な実施形態による1つまたは複数のタスクは、データプロセッサ（例えば、複数の命令を実行するためのコンピューティングプラットフォーム）によって実行される。データプロセッサは、オプションとして、命令もしくはデータまたはその両方を格納するための揮発性メモリと、命令もしくはデータまたはその両方を格納するための不揮発性記憶装置（例えば、磁気ハードディスク、リムーバブルメディア）、の一方または両方を含んでいる。オプションとして、ネットワーク接続も提供される。オプションとして、ディスプレイもしくはユーザ入力デバイス（例えば、キーボード、マウス）またはその両方も提供される。

## 【 0 0 7 6 】

本明細書においては、本発明のいくつかの実施形態について、単なる一例として、添付の図面を参照しながら説明してある。以下では、図面を詳細に参照するが、図示されている細部は一例であり、本発明の実施形態を実例を挙げて説明することを目的としていることを強調しておく。この点において、当業者には、図面を参照しながらの説明によって、本発明の実施形態をどのように実施するかが明らかになるであろう。

## 【図面の簡単な説明】

【 0 0 7 7 】

【図 1】本発明のさまざまな例示的な実施形態による、神経生理学的データを分析するのに適する方法の流れ図である。

【図 2】本発明のいくつかの実施形態による、神経生理学的データから抽出することのできる脳ネットワーク活動（BNA）パターンの代表例を示した概略図である。

【図 3 A】本発明のいくつかの実施形態による、被験者のグループを対象に活動に関連する特徴を識別する手順を記述した流れ図である。

【図 3 B】本発明のいくつかの実施形態による、脳の活動の特徴の間の関係を調べる手順の概略図である。

【図 3 C - 3 E】図 3 B に示した手順を使用して本発明のいくつかの実施形態に従って構築される BNA パターンの概念図である。

10

【図 4】本発明のさまざまな例示的な実施形態による、被験者に固有な BNA パターンを分析するのに適する方法を記述した流れ図である。

【図 5 A - 5 F】本発明のいくつかの実施形態による、脳障害指標を求めるプロセスの代表例を示した概略図である。

【図 6 A - 6 F】本発明のいくつかの実施形態による、ADHD 被験者の治療に対する反応性を評価するプロセスの代表例を示した概略図である。

【図 7 A - 7 D】本発明のいくつかの実施形態による、別の ADHD 被験者の治療に対する反応性を評価するプロセスの代表例を示した概略図である。

【図 8 A - 8 E】本発明のいくつかの実施形態による、被験者のスコポリミンに対する反応性を評価するプロセスの代表例を示した概略図である。

20

【図 9 A - 9 B】本発明のいくつかの実施形態による、BNA パターンを使用して疼痛を測定するプロセスの代表例を示した概略図である。

【図 10 A - 10 D】ワーキングメモリ検査時に記録された EEG データから、本発明のいくつかの実施形態に従って構築される BNA パターンの概略図である。

【図 10 E - 10 H】ワーキングメモリ検査時に記録された EEG データから、本発明のいくつかの実施形態に従って構築される BNA パターンの概略図である。

【図 11】本発明のいくつかの実施形態による、脳障害指標のグラフィカル表現を示している。

【図 12】本発明のいくつかの実施形態に従って実行されたメチルフェニデート（MPH）調査の結果を示している。

30

【図 13】未治療の ADHD 被験者（左列）と、MPH による治療後の ADHD 被験者（中央列）と、コントロール（右列）の、グループ BNA パターンの時間的变化を示している。

【図 14】本発明のいくつかの実施形態による、被験者のグループから記録された神経生理学的データからデータベースを構築するのに適する方法を示した流れ図である。

【図 15】本発明のいくつかの実施形態による、被験者から記録された神経生理学的データを分析するのに適する方法を示した流れ図である。

【図 16】本発明のいくつかの実施形態に従って行われる実験において実行されるデータ分析手法のブロック図である。

40

【図 17 A】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた実験において得られたグループのカプセルを示している。

【図 17 B】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた実験において得られたグループのカプセルを示している。

【図 18】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた実験において得られた帯域の ROC 曲線を示している。

【図 19】本発明のいくつかの実施形態に従って行われる例示的な調査において利用される手法を記述したブロック図である。

【図 20】本発明のいくつかの実施形態に従って行われる例示的な調査時に採用される方法を示したスキームである。

50

【図 2 1】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた例示的な調査において使用された聴覚オドボール課題の概略図である。

【図 2 2】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた例示的な調査時に得られた 2 回の E E G - E R P セッションにおける B N A スコアに関する、基準データベースの級内相関 ( I C C ) 値を示している。

【図 2 3】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた例示的な調査時に得られた、聴覚オドボール課題の「新規刺激」と称される刺激の結合性 B N A スコアの Q - Q プロットを示している。

【図 2 4】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた例示的な調査時に得られた、聴覚オドボール課題の「新規刺激」と称される刺激の結合性 B N A スコアの頻度ヒストグラムを示している。

10

【図 2 5】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた例示的な調査時に得られた、聴覚オドボール課題の「新規刺激」と称される刺激に応じての P 3 0 0 成分の 6 段階操作 ( 振幅の低減と潜時の遅延の組合せ ) の後に基準データベースからランダムに選択された健康な被験者の F z チャンネルにおける再構築された E R P を示している。

【図 2 6 A - 2 6 B】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた例示的な調査時に得られたシミュレーション結果を示している。

【図 2 7】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた例示的な調査時に得られた薬理学モデルの結果を示している。

【図 2 8】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた例示的な実験的調査において利用された手法を記述したブロック図である。

20

【図 2 9 A - 2 9 B】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた例示的な実験的調査時に得られた、G o / N o G o 課題 ( 図 2 9 A ) および聴覚オドボール課題 ( 図 2 9 B ) における選択された基準 B N A パターンを示している。

【図 3 0 A - 3 0 D】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた例示的な実験的調査時に得られた、脳震盪のグループ ( n = 3 5 ) およびコントロールグループ ( n = 1 9 ) の 4 回の訪問にわたるグループ平均 B N A スコア ( 基準 B N A との類似性の割合 % ) を示している。

【図 3 1 A - 3 1 D】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた例示的な実験的調査時に得られた、B N A パターンの感度および特異度を示している。

30

【図 3 2】本発明のいくつかの実施形態による、神経生理学的データを分析するシステムの概略図である。

【図 3 3】本発明のいくつかの実施形態に適する特徴選択手順の概略図である。

【図 3 4 A】本発明のいくつかの実施形態に適する比較プロトコルの概略図である。

【図 3 4 B】本発明のいくつかの実施形態に適する比較プロトコルの概略図である。

【図 3 4 C】本発明のいくつかの実施形態に適する比較プロトコルの概略図である。

【図 3 5】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた実験において使用された N o - G o 刺激の場合において、さまざまな周波数帯域における抽出された時空間ピークの一例を示している。

【図 3 6 A】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた特徴選択実験時に得られた結果を示している。

40

【図 3 6 B】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた特徴選択実験時に得られた結果を示している。

【図 3 6 C】本発明のいくつかの実施形態に従って行われた特徴選択実験時に得られた結果を示している。

【図 3 7】疼痛の分析および治療を調べるため、本発明のいくつかの実施形態に従って行われた調査において使用された視覚的アナログ尺度 ( V A S ) を示している。

【図 3 8】疼痛の分析および治療を調べるための調査において熱刺激が印加された領域の概略図である。

【図 3 9】疼痛の分析および治療を調べるための調査において使用された電極のマップの

50

概略図である。

【図 4 0】疼痛の分析および治療を調べるための調査において使用されたプロトコルを記述した流れ図である。

【図 4 1】疼痛の分析および治療を調べるための調査において得られた、数値疼痛スケールの関数としての視覚的アナログ尺度 ( V A S ) を示している。

【図 4 2】疼痛の分析および治療を調べるための調査において得られた、 B N A スコア、 V A S、および生活の質の評定尺度を示している。

【図 4 3】疼痛の分析および治療を調べるための調査において予測される、 B N A スコアの変化を示している。

【図 4 4 A】疼痛の分析および治療を調べるための調査において、反応者として定義された被験者の代表例を示している。

10

【図 4 4 B】疼痛の分析および治療を調べるための調査において、反応者として定義された被験者の代表例を示している。

【図 4 4 C】疼痛の分析および治療を調べるための調査において、反応者として定義された被験者の代表例を示している。

【図 4 4 D】疼痛の分析および治療を調べるための調査において、反応者として定義された被験者の代表例を示している。

【図 4 5 A - 4 5 C】疼痛の分析および治療を調べるための調査において、非反応者として定義された被験者の代表例を示している。

【発明を実施するための形態】

20

【 0 0 7 8 】

本発明は、そのいくつかの実施形態においては、神経生理学に関し、より詳細には、これに限定されないが、神経生理学的データを分析する方法およびシステムに関する。

【 0 0 7 9 】

本発明の少なくとも一実施形態について詳しく説明する前に、以下の点を理解されたい。すなわち、以下の説明に記載されている、もしくは、図面または例の少なくとも一方に示されている、またはその両方である構成要素および/または方法の構造および編成の細部に、本発明の適用は必ずしも制限されない。本発明は、別の実施形態とする、または、さまざまな方法で実施または実行することができる。

【 0 0 8 0 】

30

本発明の実施形態は、個人の被験者または被験者のグループに使用して、例えば行動、状態、脳機能、その他の被験者の特性に関連する情報を抽出するために、被験者の脳の活動を分析することのできるツールを対象としている。このような情報は、情報を表現する 1 つまたは複数のデータオブジェクトを構築することによって抽出される。本発明のいくつかの実施形態においては、データオブジェクトは神経生理学的データパターンであり、いくつかの実施形態においては、データオブジェクトは脳ネットワーク活動 ( B N A ) パターンであり、いくつかの実施形態においては、データオブジェクトは脳内の時空間活動領域であり、いくつかの実施形態においては、データオブジェクトは時空間活動領域のネットワークである。

【 0 0 8 1 】

40

データオブジェクトは、それぞれのデータオブジェクトに関連付けられる病気を処置するための診断および治療の両方を支援することができる。被験者または被験者のグループを、データオブジェクトの 1 つまたは複数のタイプに基づいて分析することができる。被験者または被験者のグループが 2 つ以上のデータオブジェクトに基づいて分析されるときには、各オブジェクトから抽出される情報を組み合わせる、もしくは重み付ける、またはその両方を行って、行動や状態、脳機能に関して推測することができる。

【 0 0 8 2 】

例えば、被験者または被験者のグループを、最初に、 B N A パターンを構築することによって分析して第 1 の分析を生成し、さらに、 1 つまたは複数の時空間活動領域を使用して分析することによって第 2 の分析を生成することができる。第 1 の分析と第 2 の分析と

50



を組み合わせることで、行動や状態、脳機能、その他の被験者の特性に関するより良好な評価を生成することができる。

【0083】

代表例として、一方の分析によって行われた評価を、他方の分析を使用して確認することができる。別の例として、分析それぞれに数値の評価値（例えば特定の被験者が何らかの障害を有する可能性）が含まれるとき、これら数値の評価値を組み合わせることができる（例えば平均値や加重平均値を計算することによる）。

【0084】

なお、特に定義されていない限り、以下に説明されている処理は、同時に実行する、またはさまざまな組合せや実行順序において連続的に実行することができることを理解されたい。特に、流れ図の順序は、本発明を制限するようにはみなされないものとする。例えば、以降の説明や流れ図において特定の順序で記載されている2つ以上の処理は、異なる順序で（例えば逆順で）実行する、あるいは実質的に同時に実行することができる。さらには、以降に記載されているいくつかの処理はオプションであり、実行しなくてもよい。

【0085】

処理の少なくとも一部は、データを受信して、以降に記載されている処理を実行するように構成されているデータ処理システム（例えば専用回路や汎用コンピュータ）によって実施することができる。

【0086】

本発明の実施形態の方法を実施するコンピュータプログラムは、一般には、配布媒体（例えば、以下に限定されないが、フロッピーディスク（登録商標）、CD-ROM、フラッシュメモリデバイス、ポータブルハードディスク）を通じて使用者に配布することができる。配布媒体からハードディスクまたは類似する中間記憶媒体に、コンピュータプログラムをコピーすることができる。配布媒体または中間記憶媒体からコンピュータ命令をコンピュータの実行メモリにロードし、本発明の方法に従って動作するようにコンピュータを設定することによって、コンピュータプログラムを実行することができる。これらの操作すべては、コンピュータシステムの技術分野における当業者に周知である。

【0087】

本発明の実施形態の方法は、数多くの形態として具体化することができる。例えば、本方法を、有形媒体（例えば、本方法の処理を実行するコンピュータ）上に具体化することができる。さらに、本方法を、本方法の処理を実行するコンピュータ可読命令を備えたコンピュータ可読媒体上に具体化することができる。さらには、有形媒体上のコンピュータプログラムを実行するようにされた、またはコンピュータ可読媒体上の命令を実行するようにされたデジタルコンピュータ機能を有する電子デバイスに、本方法を具体化することもできる。

【0088】

図1は、本発明のさまざまな例示的な実施形態による、神経生理学的データを分析するのに適する方法の流れ図である。

【0089】

分析する神経生理学的データは、検査対象の被験者の脳から直接得られる任意のデータとすることができる。「直接」得られるデータは、脳の組織自体の電気的特徴、磁気的特徴、化学的特徴、または構造的特徴を示す。神経生理学的データは、単一被験者の脳から直接得られるデータ、または複数の被験者（例：調査グループ）の複数の脳から直接得られるデータ（必ずしも同時に取得されなくてもよい）とすることができる。

【0090】

複数の脳からのデータの分析は、1人の脳に対応するデータ部分それぞれについて、以下に説明する処理を個別に実行することによって行うことができる。ただし、いくつかの処理は、複数の脳に対して一括して実行することができる。したがって、特に明示的に記載されていない限り、単数形での「被験者」または「脳」という表現は、必ずしも個人の被験者のデータの分析を意味するものではない。単数形での「被験者」または「脳」とい

10

20

30

40

50

う表現は、何人かの被験者のうちの1人に対応するデータ部分の分析も含んでおり、この分析を別のデータ部分にも適用することができる。

【0091】

データは、取得後ただちに分析することができる（「オンライン分析」）、または記録および格納した後に分析することができる（「オフライン分析」）。

【0092】

本発明に適する神経生理学的データタイプの代表例としては、以下に限定されないが、脳波図（EEG）データ、脳磁図（MEG）データ、コンピュータ断層撮影（CAT）データ、ポジトロン放射形断層撮影（PET）データ、磁気共鳴画像法（MRI）データ、機能MRI（fMRI）データ、超音波データ、単一光子放出型コンピュータ断層撮影（SPECT）データ、脳コンピュータインタフェース（BCI）データ、神経レベルにおける代替神経機能（neuroprostheses）からのデータが挙げられる。オプションとして、このデータには、2種類以上のタイプのデータの組合せも含まれる。

【0093】

本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、神経生理学的データは、それぞれが被験者の頭皮の複数の異なる位置に配置されている複数の測定デバイスを使用して集められる信号に関連付けられる。これらの実施形態においては、データタイプは、EEGデータまたはMEGデータであることが好ましい。測定デバイスは、電極、超伝導量子干渉デバイス（SQUID）などを含むことができる。このような位置それぞれにおいて得られるデータの部分を「チャンネル」とも称する。いくつかの実施形態においては、神経生理学的データは、脳の組織自体に配置された複数の測定デバイスを使用して集められる信号に関連付けられる。これらの実施形態においては、データのタイプは、侵襲性EEGデータ（皮質脳波検査（ECOG）データとしても知られている）であることが好ましい。

【0094】

オプションとして、神経生理学的データは、少なくとも、被験者が課題もしくは動作またはその両方を実行する前および後に集められることが好ましい。本発明のいくつかの実施形態においては、神経生理学的データは、少なくとも、被験者が課題もしくは動作またはその両方を概念化する（conceptualize）前と、概念化した後（ただし実際に課題を実行していないとき）に集められる。これらの実施形態は、例えば、脳卒中などさまざまな脳損傷の後に見られるように、課題や動作を実際に実行することを妨げる何らかの種類の身体的障害や認知障害を被験者が患っているときに、有用である。しかしながら、これらの実施形態は、必要であれば任意の被験者に使用することができる。

【0095】

課題もしくは動作またはその両方（実際に実行されたのか概念化されたのかにかかわらず）に関連付けられる神経生理学的データを、事象関連電位（ERP）や事象関連磁界（ERF）などの事象関連測度として使用することができる。反応の時系列を確立して、その時系列に基づいてデータの特徴を抽出するためには、課題もしくは動作またはその両方（実際に実行されたのか概念化されたのかにかかわらず）が、1つまたは複数の刺激に応えるものであり、データの取得が刺激と同期していることが好ましい。一般的には、ただし必須ではないが、データの収集は、課題もしくは動作またはその両方を実行または概念化する前と、実行または概念化している間と、実行または概念化した後に、連続的に集められるように行われる。

【0096】

低レベルおよび高レベルの認知課題や認知動作を含めて、さまざまなタイプの課題が考慮される。課題/動作は、単発的、逐次的、または連続的なものとするができる。連続的な低レベルの認知課題/動作の例としては、これに限定されないが、映画を観る、が挙げられる。単発的な低レベルの認知課題/動作の例としては、これに限定されないが、可聴信号（例えば単純な音）を被験者に送る、が挙げられる。逐次的な低レベルの認知課題/動作の例としては、以下に限定されないが、可聴信号を繰り返し再生する、が挙げられる。反復性の課題の場合、被験者は最終的に条件付けられて注意力が低下しうるが（慣

れとして知られるプロセス)、脳からの反応は依然として存在することを理解されたい。高レベルの認知課題/動作の例としては、これに限定されないが、いわゆる「Go/No Go 課題」が挙げられ、この課題では、被験者には高い音程の音が聞こえた場合にボタンを押すように要求され、低い音程の音が聞こえた場合には被験者はボタンを押さない。この課題は、この技術分野において公知であり、多くの認知研究において使用されている。

【0097】

この技術分野においては、刺激および刺激-反応の数多くのプロトコルが公知であり、これらのすべてのプロトコルは、本発明のいくつかの実施形態によって考慮される。刺激-反応の神経心理学的検査としては、以下に限定されないが、ストループ課題、ウィンコンシンカード分類課題などが挙げられる。刺激のみに基づく検査としては、以下に限定されないが、ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity)、脳幹誘発反応聴力検査 (BERRA) などが挙げられる。さらには、反応のみに基づく検査も考慮され、例えば、以下に限定されないが、サッカー分析、運動関連電位 (MRP)、N-back ワーキングメモリ課題およびその他のワーキングメモリ課題、「シリアルセブンス」検査 (100 から 7 ずつ減算していく)、Posner 注意課題などが挙げられる。

10

【0098】

なお、刺激、課題、動作の少なくとも 1 つに関連付けられる神経生理学的データのみには本発明の範囲が制限されるようには意図されていないことを理解されたい。本発明の実施形態は、自発的な脳活動を記述する神経生理学的データにも適用することができる。さらには、神経生理学的データが特定の活動中に取得されるが、データの取得が刺激と同期していない実施形態も考慮される。

20

【0099】

次に図 1 を参照する。本方法はステップ 10 において開始され、オプションとしてステップ 11 に続くことが好ましく、このステップでは、神経生理学的データを受信する。データは、被験者から直接記録することができ、または、データが格納されているコンピュータ可読記憶媒体などの外部のデータ源から受信することができる。

【0100】

本方法はステップ 12 に進み、このステップでは、データの特徴の間の関係を求めて、活動に関連する特徴を識別する。このステップは、この技術分野において公知の任意の手順を使用して行うことができる。例えば、特許文献 3、特許文献 4、特許文献 5、および特許文献 6 に記載されている手順を採用することができる (これらの文書の内容は参照によって本明細書に組み込まれている)。大まかに言うと、活動に関連する特徴を抽出するステップは、データの多次元分析を含んでおり、データを分析してデータの空間的特性および非空間的特性を抽出する。

30

【0101】

空間的特性は、それぞれのデータが得られた位置を記述することが好ましい。例えば、空間的特性は、被験者の頭皮における測定デバイス (例えば電極、SQUID) の位置を含むことができる。

【0102】

さらには、神経生理学的データが生成された脳組織内の位置を空間的特性によって推定する実施形態も考慮される。これらの実施形態においては、データ源特定手順 (この手順としては例えば低解像度電磁気断層撮影法 (LORETA) が挙げられる) が使用される。本発明の実施形態に適するデータ源特定手順は、参照によって本明細書に組み込まれている上に挙げた国際公開パンフレットに記載されている。本発明の実施形態に適する別のデータ源特定手順は、非特許文献 1、非特許文献 2、非特許文献 3 に記載されており、これらの文書の内容は参照によって本明細書に組み込まれている。

40

【0103】

さらには、上皮質面における位置を空間的特性によって推定する実施形態も考慮される。これらの実施形態においては、被験者の頭皮における位置において集められたデータを処理して、頭皮電位分布を上皮質面上にマッピングする。このようなマッピングの手法は

50

、この技術分野において公知であり、文献においては、脳皮質電位イメージング（C P I）または脳皮質データ源密度（C S D）と称される。本発明の実施形態に適するマッピング手法は、非特許文献 4、非特許文献 5、非特許文献 6、非特許文献 7 に記載されている。

#### 【 0 1 0 4 】

上の実施形態のいずれにおいても、空間的特性は、必要に応じて離散的または連続的な空間座標系を使用して表すことができる。座標系が離散的であるとき、座標系は、一般に、測定デバイスの位置（例えば、頭皮、上皮質面、大脳皮質、または脳内深部における位置）に対応する。座標系が連続的であるとき、座標系は、頭皮または上皮質面、あるいはこれらの何らかのサンプリングされたバージョンの面のおよその形状を記述することが好ましい。サンプリングされた面は、面のトポロジを記述するのに十分である三次元空間内の一連の点である点群（point-cloud）によって表すことができる。連続的な座標系の場合、空間的特性は、測定デバイスの位置の間の区分的補間（piecewise interpolation）によって得ることができる。区分的補間では、面全体にわたり滑らかな分析関数（smooth analytical function）または一連の滑らかな分析関数を利用することが好ましい。

10

#### 【 0 1 0 5 】

本発明のいくつかの実施形態においては、非空間的特性を、空間的特性それぞれについて個別に得る。例えば、非空間的特性は、各チャンネルごとに個別に得ることができる。空間的特性が連続的であるとき、連続体上の一連の離散点に対して非空間的特性を得ることが好ましい。一般には、この一連の離散点は、区分的補間に使用される点を少なくとも含むが、サンプリングされたバージョンの面における他の点を含むこともできる。

20

#### 【 0 1 0 6 】

非空間的特性は、取得の時間に従ってデータをセグメント化することによって得られる時間的特性を含むことが好ましい。セグメント化の結果として複数のデータセグメントが生じ、各データセグメントは、そのデータセグメントが取得された期間（epoch）に対応する。期間の長さは、神経生理学的データのタイプを特徴付ける時間的解像度に依存する。例えば E E G データまたは M E G データの場合、一般的な期間の長さは約 1 0 0 0 m s である。

#### 【 0 1 0 7 】

別の非空間的特性は、データ分解手法によって得ることができる。本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、データの分解は、各空間的特性の各データセグメントに対して個別に実行される。したがって、特定のデータチャンネルにおいては、その特定のチャンネルの各データセグメントに連続的に分解が適用される（例えば、最初に第 1 の期間に対応するセグメントに適用され、次に第 2 の期間に対応するセグメントに適用され、以下同様）。別のチャンネルに対しても、このような連続的な分解が実行される。

30

#### 【 0 1 0 8 】

神経生理学的データは、データにおける極値（ピークや谷など）のパターンを識別することによって、あるいはより好ましくは、例えばこれに限定されないがウェーブレット解析などの波形分析によって、分解することができる。本発明のいくつかの実施形態においては、極値の識別に伴って、極値の時空間近傍領域を定義する。近傍領域は、中に極値が位置する空間領域（二次元または三次元）として、もしくは、その間に極値が発生する時間間隔として、またはその両方として、定義することができる。各極値の時空間近傍領域を関連付けることができるように、空間領域と時間間隔の両方が定義されることが好ましい。このような近傍領域を定義する利点として、近傍領域は、時間もしくは空間またはその両方におけるデータの広がり構造（spreading structure）に関する情報を提供する。（各次元における）近傍領域の大きさは、極値の特性に基づいて決定することができる。例えば、いくつかの実施形態においては、近傍領域の大きさは、極値の半値全幅（F W H M）に等しい。近傍領域の他の定義についても、本発明の範囲から除外されるものではない。

40

#### 【 0 1 0 9 】

50

波形分析に伴って、波形を構成する複数の重なり合う一連の信号極値（例えばピーク）に波が分解されるように、フィルタリング（例えば帯域通過フィルタリング）を行うことが好ましい。オプションとして、フィルタ自体が重なっていることができる。

#### 【0110】

神経生理学的データがEEGデータを備えているときには、フィルタリング時に、以下の周波数帯域、すなわち、デルタ帯域（一般には約1 Hz～約4 Hz）、シータ帯域（一般には約3 Hz～約8 Hz）、アルファ帯域（一般には約7 Hz～約13 Hz）、低ベータ帯域（一般には約12 Hz～約18 Hz）、ベータ帯域（一般には約17 Hz～約23 Hz）、高ベータ帯域（一般には約22 Hz～約30 Hz）、のうちの1つまたは複数を使用することができる。より高い周波数帯域、例えばこれに限定されないが、ガンマ帯域（一般には約30 Hz～約80 Hz）も考慮される。

10

#### 【0111】

波形分析に続いて、波形の特性、例えば以下に限定されないが、時間（潜時）、周波数、およびオプションとして振幅を抽出することが好ましい。これらの波形の特性は、離散値として得ることが好ましく、したがって個々の波形特性を成分とするベクトルを形成する。離散値を使用することが有利であるのは、それにより、さらなる分析のためのデータ量が減少するためである。これ以外のデータ量減少手法、例えばこれに限定されないが、統計的正規化（例えば、標準スコアによる、または何らかの統計モーメントを使用することによる）も考慮される。正規化を使用することでノイズを減少させることができ、さらには、複数の被験者から得られたデータに本方法を適用するときや、測定デバイスと脳との間のインタフェースが、複数の異なる被験者の間で異なる、または単一被験者の複数の異なる位置の間で異なるときにも、正規化の使用は有用である。例えば、EEG電極の間に不均一なインピーダンス整合が存在するとき、統計的正規化は有用であり得る。

20

#### 【0112】

特性を抽出する結果として複数のベクトルが得られ、ベクトルそれぞれは、ベクトルの成分として、空間的特性（例えば各電極または他の測定デバイスの位置）と、セグメント化および分解から得られる1つまたは複数の非空間的特性とを含む。これらのベクトルそれぞれは、データの特徴であり、ベクトルの特性が何らかの関係に従うベクトルの対（例えば、2つのベクトルが、一方のベクトルに関連付けられる位置から他方のベクトルに関連付けられる位置への情報の流れに矛盾しない因果関係）は、2つの活動に関連する特徴を構成する。

30

#### 【0113】

したがって、抽出されたベクトルは多次元空間を定義する。例えば、成分として位置、時間、および周波数が含まれるとき、そのベクトルは三次元空間を定義し、成分として位置、時間、周波数、および振幅が含まれるときには、そのベクトルは四次元空間を定義する。より高い次元も、本発明の範囲から除外されるものではない。

#### 【0114】

単一被験者の神経生理学的データに分析が適用されるとき、データの各特徴は、ベクトルによって定義される多次元空間内の点として表され、活動に関連する特徴のセットそれぞれは、点のセットとして表され、この場合、セットの任意の点が、セット内の1つまたは複数の他の点から時間軸に沿って特定の距離内である（以下では「潜時差」とも称する）。

40

#### 【0115】

被験者のグループまたはサブグループから得られた神経生理学的データに分析が適用されるときには、データの特徴は、前述した多次元空間内の離散点のクラスタとして表されることが好ましい。単一被験者の神経生理学的データに分析が適用されるときにも、点のクラスタを定義することができる。これらの実施形態においては、波形特性のベクトルを、被験者に印加される個別の刺激ごとに個別に抽出し、これにより多次元空間内の点のクラスタを定義し、クラスタ内の各点は、異なる時刻に印加される刺激に対する反応に対応する。オプションとして、個別の刺激は、同じかまたは類似する刺激の反復的印加のセッ

50

ト、または、必ずしも同じではないが同じタイプである刺激のセット（例えば、必ずしも同じではない視覚刺激のセット）を形成することが好ましい。異なる時刻に異なる刺激を使用することも、本発明の範囲から除外されるものではない。

【0116】

上記の表現の組合せも考慮され、複数の被験者からデータを収集し、被験者のうちの1人または複数について、時刻の異なる刺激（すなわち個別の時刻に印加される刺激）について個別に波形特性のベクトルを抽出する。これらの実施形態においては、クラスタは、異なる被験者に対応する点と、個別の刺激に対する反応に対応する点とを含む。例えば、10人の被験者からデータが収集され、データの取得時に各被験者に5回の刺激が印加された場合を考える。この場合、データセットは、 $5 \times 10 = 50$ 個のデータセグメントを含んでおり、各データセグメントは、1回の刺激に対する1人の被験者の反応に対応する。したがって、多次元空間内のクラスタには、データセグメントの1つから抽出される特性のベクトルをそれぞれが表す、最大で $5 \times 10$ 個の点を含めることができる。

10

【0117】

複数の被験者の特性、もしくは、単一被験者に印加される複数の刺激に対する複数の反応の特性、またはその両方を表すとき、空間の特定の軸線に沿ったクラスタの幅は、対応するデータ特性（時間、周波数など）の活動窓（activity window）のサイズを記述する。代表例として、時間軸に沿ったクラスタの幅を考える。本方法では、オプションとして、そのような幅を使用して、その範囲内で複数の被験者において事象が起こる潜時範囲を記述することが好ましい。同様に、周波数軸に沿ったクラスタの幅を使用して、複数の被験者において起こる事象の発生を示す周波数帯域を記述することができる。さらには、位置軸（例えば、二次元の位置マップに対応するデータの場合には2本の位置軸、三次元の位置マップに対応するデータの場合には3本の位置軸）に沿ったクラスタの幅を使用して、複数の被験者において事象が起こる隣接する電極のセットを定義することができ、振幅軸に沿ったクラスタの幅を使用して、複数の被験者における事象の発生を示す振幅範囲を定義することができる。

20

【0118】

被験者のグループまたはサブグループの場合、活動に関連する特徴は次のように識別することができる。すなわち、時間軸に沿った単一のクラスタを、前述したようにクラスタの幅によって定義される時間窓の中で起こるユニタリー事象（unitary event）を表すものとして識別することが好ましい。オプションとして、外れ点が除外されるように時間窓を狭めることにより、それぞれのデータ特徴を特徴付ける潜時範囲を再定義することが好ましい。時間軸に沿った連続するクラスタであって、各クラスタが特定の制約内の（時間軸に沿った）幅を有する場合、クラスタ間の結合性関係に従うクラスタを識別するために、パターン抽出手順を実施することが好ましい。大まかに言うと、そのような手順によって、クラスタ全体のうち、クラスタの間に十分な数の点の間の結合性関係が存在するクラスタの対を探索することができる。

30

【0119】

パターン抽出手順は、任意のタイプのクラスタリング手順を含むことができ、例えば、以下に限定されないが、密度に基づくクラスタリング手順、最近傍に基づくクラスタリング手順などが挙げられる。本発明の実施形態に適する密度に基づくクラスタリング手順は、非特許文献8に記載されている。本発明の実施形態に適する最近傍クラスタリング手順は、非特許文献9に記載されている。最近傍クラスタリング手順を採用するときには、クラスタを識別した後、クラスタ間の時空間的距離に基づいてクラスタをまとめてメタクラスタを形成する。したがって、メタクラスタは、識別されたクラスタの集団である。これらの実施形態においては、メタクラスタは、データの特徴であり、メタクラスタの間で、活動に関連する特徴が識別される。

40

【0120】

図3Aは、本発明のいくつかの実施形態による、被験者のグループの場合の活動に関連する特徴を識別する手順を記述した流れ図である。この手順は、ステップ40において開

50

始され、ステップ41に進み、このステップでは、孤立したクラスタを識別する。本発明の実施形態では、部分空間クラスタリング（多次元空間の特定の投影においてクラスタを識別する）と、全空間クラスタリング（多次元空間全体においてクラスタを識別する）の両方を考慮する。計算時間の観点からは部分空間クラスタリングが好ましく、特徴の一般性の観点からは全空間クラスタリングが好ましい。

#### 【0121】

部分空間クラスタリングの1つの代表例としては、所定の周波数帯域それぞれと、所定の空間的位置それぞれについて個別に、時間軸に沿ってクラスタを識別する方法が挙げられる。オプションとして、識別するステップでは、固定された所定の窓幅を有する移動時間窓を使用することが好ましい。EEGデータの場合の一般的な窓幅は、デルタ帯域の場合に約200msである。小さいクラスタが分析から除外されないように、オプションとして、クラスタ内の点の最小数に関する制約が適用される。一般には、点の数がX個未満のクラスタを除外する（Xはグループ内の被験者の約80%に等しい）。点の最小数は、手順中に更新することができる。最初のクラスタのセットが定義された時点で、時間窓の幅を狭めることが好ましい。

#### 【0122】

部分空間クラスタリングの別の代表例としては、好ましくは所定の周波数帯域それぞれについて個別に、空間-時間の部分空間においてクラスタを識別する方法が挙げられる。この実施形態においては、抽出される空間的特性は、連続的な空間座標系を使用して、例えば、後からさらに詳述するように、測定デバイスの位置の間の区分的補間によって表される。したがって、各クラスタには、時間窓と空間領域が関連付けられ、必要であれば空間領域の中心を測定デバイスの位置とすることができる。いくつかの実施形態においては、少なくとも1つのクラスタには、測定デバイスの位置以外の位置を中心とする空間領域が関連付けられる。時空間部分空間は、一般には、1つの時間次元と2つの空間次元を有する三次元であり、各クラスタには、時間窓と、例えば頭皮面や上皮質面などの形状に対応する表面上の二次元の空間領域が関連付けられる。さらには、四次元の時空間も考慮され、各クラスタには、時間窓と、脳内部の少なくとも一部分に対応する容積における三次元の空間領域が関連付けられる。

#### 【0123】

部分空間クラスタリングの別の代表例としては、周波数-空間-時間の部分空間においてクラスタを識別する方法が挙げられる。この実施形態においては、所定の周波数帯域それぞれについて個別にクラスタを探索する代わりに、本方法では、所定ではない周波数においてもクラスタを識別することができる。したがって、周波数は、部分空間における連続的な座標とみなされる。空間-時間の部分空間の実施形態の場合と同様に、抽出される空間的特性は、連続的な空間座標系を使用して表される。したがって、各クラスタには、時間窓と、空間領域と、周波数帯域とが関連付けられる。空間領域は、上に詳述したように、二次元または三次元とすることができる。いくつかの実施形態においては、少なくとも1つのクラスタに、測定デバイスの位置以外の位置を中心とする空間領域が関連付けられ、少なくとも1つのクラスタに、デルタ帯域、シータ帯域、アルファ帯域、低ベータ帯域、高ベータ帯域、ガンマ帯域のうちの2つ以上の周波数を含む周波数帯域が関連付けられる。例えば、クラスタには、デルタ帯域の一部とシータ帯域の一部とにわたる周波数帯域、またはシータ帯域の一部とアルファ帯域の一部とにわたる周波数帯域、またはアルファ帯域の一部と低ベータ帯域の一部とにわたる周波数帯域などを関連付けることができる。

#### 【0124】

オプションとして、本手順はステップ42に進むことが好ましく、このステップではクラスタの対を選択する。オプションとして、本手順はステップ43に進むことが好ましく、このステップでは、選択された対において表されている各被験者について、対応する事象の間の潜時差（ゼロの差を含む）をオプションとして計算する。さらに本手順はステップ44に進み、このステップでは、所定のしきい値範囲（例えば0~30ms）の外側で

ある潜時差が拒否される一方で、所定のしきい値範囲内である潜時差が受け入れられるように、計算された潜時差に制約を適用する。本手順は、判定ステップ45に進み、このステップでは、受け入れられた潜時差の数が十分に大きい（すなわち何らかの数より大きい、例えばグループ内の被験者の80%より大きい）かを判定する。受け入れられた潜時差の数が十分に大きくない場合、本手順はステップ46に進み、このステップでは、そのクラスタの対を受け入れ、それを活動に関連する特徴の対として識別する。受け入れられた潜時差の数が十分に大きい場合、本手順はステップ47に進み、このステップではその対を拒否する。本発明の実施形態の手順は、ステップ46またはステップ47からステップ42に戻る。

#### 【0125】

図3Bは、データの特徴の間の関係を求めるステップと、活動に関連する特徴を識別するステップを説明するための例を示している。この図は、時間および位置を含む二次元空間への投影に基づいて示してある。本例は、空間的特性が離散的である実施形態の場合であり、所定の周波数帯域それぞれと、所定の空間的位置それぞれについて個別に、時間軸に沿ってクラスタが識別される。当業者には、他の次元（例えば、周波数、振幅など）の場合に本説明を適合させる方法についても認識されるであろう。図3Bは、1～6に列挙された6人の被験者から（または異なる時刻に6回の刺激が印加される単一被験者から）データが収集されるシナリオを示している。図を明瞭にするため、異なるデータセグメントのデータ（例えば、異なる被験者から集められたデータ、または異なる時刻の刺激に対して同じ被験者から集められたデータ）は、「データセグメント番号」と表されて縦軸に沿って隔てられている。各セグメントにおいて、白丸は、「A」と表してある1つの特定の位置において（測定デバイス、例えばEEG電極によって）記録された事象を表しており、黒丸は、「B」と表してある別の特定の位置において記録された事象を表している。

#### 【0126】

時間軸は、例えば被験者に刺激が印加された時刻から測定した、それぞれの事象の潜時を表している。ここで、事象の潜時は $t(i)A$ および $t(i)B$ と表し、 $i$ はセグメントのインデックスを表し（ $i = 1, \dots, 6$ ）、 $A$ および $B$ は位置を表す。図を明瞭にするため、図3Bに潜時は示していないが、この技術分野における通常の技能を有する者が本明細書に記載されている詳細を読めば、図面にどのように潜時を加えるかが認識されるであろう。

#### 【0127】

位置Aおよび位置Bそれぞれにおいて、時間窓が定義される。これらの時間窓（ $t_A$ および $t_B$ と表してある）は、時間軸に沿ったクラスタの幅に対応しており、必要に応じて同じである、または互いに異なっていることができる。さらに、2つのユニタリー事象の間の潜時差窓 $t_{AB}$ も定義される。この窓は、クラスタの間の（例えばクラスタの中心の間の）時間軸に沿った隔たりに対応する。時間窓 $t_{AB}$ は、点線部分と実線部分とを有する間隔として示してある。点線部分の長さは、窓の下限を表し、間隔の全長は窓の上限を表す。 $t_A$ 、 $t_B$ 、および $t_{AB}$ は、AおよびBにおいて記録された事象の対を活動に関連する特徴として受け入れるかを判定するための基準の一部である。

#### 【0128】



時間窓  $\Delta t A$  および  $\Delta t B$  は、グループにおけるユニタリー事象を識別するために使用されることが好ましい。図示したように、セグメント番号 1, 2, 4, 5 それぞれにおいては、両方の事象がそれぞれの時間窓の中に収まっている（このことは、数学的には次のように書くことができる： $t(i) A \in \Delta t A$ 、 $t(i) B \in \Delta t B$ 、 $i = 1, 2, 4, 5$ ）。これに対して、セグメント番号 3 においては、A において記録された事象が  $\Delta t A$  の外側である（ $t(3) A \notin \Delta t A$ ）のに対して、B において記録された事象は  $\Delta t B$  の中であり（ $t(3) B \in \Delta t B$ ）、セグメント番号 6 においては、A において記録された事象は  $\Delta t A$  の中である（ $t(6) A \in \Delta t A$ ）のに対して、B において記録された事象は  $\Delta t B$  の外側である（ $t(6) B \notin \Delta t B$ ）。したがって、位置 A においては、セグメント番号 1, 2, 4, 5, 6 から得られたデータ点のクラスタとしてユニタリー事象が定義され、位置 B においては、セグメント番号 1, 2, 3, 4, 5 から得られたデータ点のクラスタとしてユニタリー事象が定義される。

10

#### 【0129】

潜時差窓  $\Delta t AB$  は、活動に関連する特徴を識別するために使用されることが好ましい。本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、各セグメントの潜時差  $\Delta t(i) AB$  ( $i = 1, 2, \dots, 5$ ) を、潜時差窓  $\Delta t AB$  と比較する。本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、特徴の対は、(i) 対における特徴それぞれがユニタリー事象に属する、かつ (i i) 対応する潜時差が  $\Delta t AB$  内に収まる場合、活動に関連する対として受け入れられる。図 3 B の図解においては、セグメント番号 4 および 5 からの記録された対それぞれは、活動に関連する特徴の対として受け入れられ、なぜなら、これらのセグメントそれぞれにおいて両方の基準が満たされるためである（ $\Delta t(i) AB \in \Delta t AB$ 、 $t(i) A \in \Delta t A$ 、 $t(i) B \in \Delta t B$ 、 $i = 4, 5$ ）。セグメント番号 1, 2, 3 からの記録された対は、潜時差の基準を満たさず、なぜなら、 $\Delta t(1) AB$ 、 $\Delta t(2) AB$ 、および  $\Delta t(3) AB$  が  $\Delta t AB$  の範囲外であるためである（ $\Delta t(i) AB \notin \Delta t AB$ 、 $i = 1, 2, 3$ ）。したがって、これらの対は拒否される。なお、本発明の実施形態においては、セグメント番号 6 から得られた対は潜時差の基準を満たすが、時間窓の基準を満たさないため（ $\Delta t(6) AB \notin \Delta t AB$ ）、この対は拒否される。

20

#### 【0130】

本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、本手順は、2 つ以上の異なる位置において発生するデータの同時事象に対応する対も受け入れる。このような事象は互いに因果関係を持たないが（異なる位置の間での情報の流れは存在しないため）、本方法では対応する特徴をマークする。特定の理論に拘束されるものではないが、本発明者らは、データの同時事象が、本方法によって識別されないが、別の事象との因果関係を有するものとみなす。例えば、同じ物理刺激によって、脳内の 2 つ以上の位置において同時事象が生成されることがある。

30

#### 【0131】

ステップ 4 6 において受け入れられた、活動に関連する特徴の識別された対は、特徴空間内で複合パターンを構築するための基本構成要素として使用できる基本パターンとして扱うことができる。本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、本方法はステップ 4 8 に進み、このステップでは、活動に関連する特徴の 2 つ以上の対を結合して（例えば連結して）3 つ以上の特徴のパターンを形成する。連結するための基準は、ベクトルによって表される、対の特性の間の類似性とすることができる。例えば、いくつかの実施形態においては、活動に関連する特徴の 2 つの対が共通の特徴を有する場合、これらの対を連結する。記号的には、このことは次のように表すことができ、すなわち、対「A - B」および対「B - C」は共通の特徴として「B」を有し、これらの対を連結して複合パターン A - B - C を形成する。

40

#### 【0132】

連結された特徴のセットには、しきい値処理手順を適用することが好ましく、例えば、グループの被験者のうちの X % 以上が、連結されたセットに含まれるとき、そのセットは受け入れられ、グループの被験者のうちの X % 未満が、連結されたセットに含まれるとき

50

、そのセットは拒否される。しきい値  $X$  の一般的な値は、約 80 である。

【0133】

したがって、3つ以上の特徴の各パターンは、定義されるクラスタの集合に対応し、この場合、コレクションの任意のクラスタが、コレクションの中の1つまたは複数の他のクラスタから特定の潜時差以内である。クラスタの対すべてが分析された時点で、本手順は終了ステップ49に進み、本手順が終了する。

【0134】

図1を再び参照し、ステップ13において、脳ネットワーク活動(BNA)パターンを構築する。

【0135】

BNAパターンの概念は、図2を参照することによって深く理解することができ、図2は、本発明のいくつかの実施形態による、神経生理学的データから抽出することのできるBNAパターン20の代表例である。BNAパターン20は、複数のノード22を有し、各ノードは、活動に関連する特徴の1つを表している。ノードは、例えば、特定の位置における、特定の時間窓または潜時範囲内の、オプションとして特定の振幅範囲を有する、特定の周波数帯域(オプションとして2つ以上の特定の周波数帯域)を表すことができる。

【0136】

ノード22のいくつかはエッジ(edge)24によって結合されており、各エッジは、それぞれのエッジの両端におけるノードの間の因果関係を表す。したがって、BNAパターンは、ノードおよびエッジを有するグラフィックとして表される。本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、BNAパターンは、複数の個別のノードを含んでおり、データの特徴に関連する情報は、ノードによってのみ表され、特徴の間の関係に関連する情報は、エッジによってのみ表される。

【0137】

図2は、頭皮のテンプレート26の中のBNAパターン20を示しており、これにより、ノードの位置をさまざまな脳葉(前頭葉28、中心葉30、頭頂葉32、後頭葉34、側頭葉36)に関係付けることができる。BNAパターンにおけるノードは、ノードのさまざまな特性によって分類することができる。必要な場合、色コーディングや形状コーディングによる視覚化手法も採用することができる。例えば、特定の周波数帯域に対応するノードを、1つの色または形状を使用して表示し、別の周波数帯域に対応するノードを別の色または形状を使用して表示することができる。図2の代表例においては、2つの色が使用されている。赤色のノードはデルタ波に対応し、緑色のノードはシータ波に対応している。

【0138】

BNAパターン20は、単一被験者、または被験者のグループあるいはサブグループの脳活動を記述することができる。単一被験者の脳活動を記述しているBNAパターンを、本明細書においては、被験者に固有なBNAパターン(subject-specific BNA pattern)と称し、被験者のグループまたはサブグループの脳活動を記述しているBNAパターンを、本明細書においてはグループBNAパターンと称する。

【0139】

BNAパターン20が被験者に固有なBNAパターンであるときには、各被験者のデータから抽出されたベクトルのみを使用してBNAパターンを構築する。したがって、各ノードは、多次元空間における点に対応し、したがって、脳内の活動事象を表す。BNAパターン20がグループBNAパターンである場合、いくつかのノードは、多次元空間における点のクラスタに対応することができ、したがって、被験者のグループまたはサブグループにおいて優勢な活動事象を表す。グループBNAパターンの統計的性質のため、グループBNAパターンにおけるノードの数(本明細書においては「オーダー」と称する)やエッジ(本明細書においては「サイズ」と称する)は、一般に(ただし必ずそうであるとは限らないが)、被験者に固有なBNAパターンのオーダーやサイズよりも大きい。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 4 0 】

グループ B N A パターンを構築する単純な例として、図 3 B に示した単純化されたシナリオを考え、この場合、「セグメント」は、被験者のグループまたはサブグループにおける異なる被験者に対応する。グループデータには、本例においては、位置 A および位置 B に関連付けられる 2 つのユニタリー事象が含まれる。これらの事象それぞれは、多次元空間におけるクラスタを形成している。本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、クラスタそれぞれ（本明細書においてはクラスタ A およびクラスタ B と称する）は、グループ B N A におけるノードによって表される。2 つのクラスタ A およびクラスタ B は、活動に関連する特徴として識別され、なぜなら、これらのクラスタ内には、そのような関係のための基準を満たすいくつかの個々の点が存在するためである（本例においては被験者番号 4 および 5 の対）。したがって、本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、クラスタ A に対応するノードとクラスタ B に対応するノードがエッジによって結合される。図 3 C は、結果としてのグループ B N A パターンの単純化した図を示している。

10

## 【 0 1 4 1 】

オプションとして、被験者に固有な B N A パターンは、それぞれの被験者から集められたデータの特徴および特徴の間の関係を、基準データ（本発明のいくつかの実施形態においてはグループデータを備えている）の特徴および特徴の間の関係と比較することによって構築することが好ましい。これらの実施形態においては、被験者のデータに関連付けられる点および点の間の関係を、グループのデータに関連付けられるクラスタおよびクラスタの間の関係と比較する。例えば、図 3 B に示した単純化されたシナリオを考えると、「セグメント」は、被験者のグループまたはサブグループ内の異なる被験者に対応する。クラスタ A には、被験者番号 3 からの寄与が含まれず、クラスタ B には被験者番号 6 からの寄与が含まれず、なぜなら、これらの被験者の場合、それぞれの点が時間窓の基準を満たさないためである。したがって、本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、被験者番号 3 について被験者に固有な B N A パターンを構築するとき、この B N A パターンには位置 A に対応するノードが含まれず、被験者番号 6 について被験者に固有な B N A パターンを構築するとき、この B N A パターンには位置 B に対応するノードが含まれない。これに対して、被験者番号 1, 2, 4, 5 のいずれかについて構築される被験者に固有な B N A パターンにおいては、位置 A および位置 B の両方がノードとして表される。

20

## 【 0 1 4 2 】

それぞれの点が活動に関連する特徴の対として受け入れられる被験者（本例においては被験者番号 4 および 5）の場合、対応するノードがエッジによって結合されることが好ましい。図 3 D は、このような場合における被験者に固有な B N A パターンの単純化した図を示している。

30

## 【 0 1 4 3 】

なお、2 つのノードのみによるこの単純化された例の場合、図 3 D の被験者に固有な B N A は、図 3 C のグループ B N A に似ていることに留意されたい。ノードの数がより多い場合、グループ B N A パターンのオーダーやサイズは、前述したように、一般には、被験者に固有な B N A パターンのオーダーやサイズよりも大きい。被験者に固有な B N A パターンとグループ B N A パターンとの間のさらなる違いは、後からさらに詳述するように、エッジによって表される、活動に関連する特徴の間の関係の程度によって示すことができる。

40

## 【 0 1 4 4 】

点が拒否された被験者（本例においては被験者番号 1 および 2）の場合、対応するノードはエッジによって結合されないことが好ましい。図 3 E は、このような場合における被験者に固有な B N A パターンの単純化した図を示している。

## 【 0 1 4 5 】

しかしながら、被験者に固有な B N A パターンを構築するための上記の手法は、特定の被験者のデータと、被験者のグループのデータとの間の関係に基づいて説明してあるが、いくつかの実施形態においては、単一被験者のデータのみから被験者に固有な B N A パタ

50

ーンを構築できるため、必ずしも上記の場合に限定されないことを理解されたい。これらの実施形態においては、時刻の異なる刺激について個別に波形特性のベクトルを抽出して点のクラスタを定義し、クラスタ内の各点は、上に詳述したように、異なる時刻に印加された刺激に対する反応に対応する。これらの実施形態における、被験者に固有なBNAパターンを構築する手順は、上述した、グループBNAパターンを構築する手順と同じであることが好ましい。しかしながら、すべてのデータが単一被験者から集められるため、BNAパターンは被験者に固有である。

【0146】

本発明の実施形態では、2種類の、被験者に固有なBNAパターンを考慮し、すなわち、特定の被験者と、被験者のグループまたはサブグループとの関連性（特定の被験者のグループBNAパターンに現れる）を記述する第1のタイプと、被験者を被験者のグループまたはサブグループに関連付けることなく特定の被験者のデータを記述する第2のタイプとを考慮する。前者のタイプのBNAパターンを、本明細書においては、関連付けられる被験者に固有なBNAパターン（associated subject-specific BNA pattern）と称し、後者のタイプのBNAパターンを、本明細書においては、関連付けられない被験者に固有なBNAパターン（unassociated subject-specific BNA pattern）と称する。

【0147】

関連付けられない被験者に固有なBNAパターンの場合、分析は、単一刺激の一連の反復的印加に対して、すなわち、一連の単一試行に対して、実行することが好ましく、この場合、オプションとして、データを平均してデータの単一のベクトルに変換する前に分析を実行することが好ましい。これに対して、グループBNAパターンの場合、オプションとして、グループの各被験者のデータを平均した後、データのベクトルに変換することが好ましい。

【0148】

なお、関連付けられない被験者に固有なBNAパターンは、一般的に（被験者に固有なBNAパターンが構築される時点において）特定の被験者に一意であるが、同じ被験者が、複数の関連付けられる被験者に固有なBNAパターンによって特徴付けられることがあり、なぜなら、1人の被験者が複数の異なるグループとの異なる関連性を有しうるためである。例えば、健康な被験者のグループと、全員が同じ脳障害を患っている健康でない被験者のグループを考える。さらに、これらのグループの一方に属している、または属していない被験者Yを考える。本発明の実施形態では、被験者Yのいくつかの被験者に固有なBNAパターンを考慮する。第1のBNAパターンは、関連付けられない被験者に固有なBNAパターンであり、これは、前述したように、一般的にこの被験者に一意であり、なぜならこのBNAパターンは、被験者Yのみから集められたデータから構築されているためである。第2のBNAパターンは、被験者Yのデータと、健康なグループのデータとの間の関係に基づいて構築される、関連付けられる被験者に固有なBNAパターンである。第3のBNAパターンは、被験者Yのデータと、健康でないグループのデータとの間の関係に基づいて構築される、関連付けられる被験者に固有なBNAパターンである。これらのBNAパターンそれぞれは、被験者Yの状態を評価するのに有用である。第1のBNAパターンは、例えば、時間の経過に伴う被験者の脳機能の変化を監視する（例えば脳の可塑性などを監視する）のに有用であり、なぜなら、BNAパターンを、前に構築された関連付けられない被験者に固有なBNAパターンと比較することができるためである。第2のBNAパターンおよび第3のBNAパターンは、被験者Yと各グループとの間の関連性のレベルを求めることによって、被験者の脳障害の可能性を求めるのに有用である。

【0149】

さらには、同じ被験者から前に得られた履歴データに対応する被験者に固有なBNAパターンを、基準データを使用して構築する実施形態も考慮される。このような実施形態は、関連付けられる被験者に固有なBNAパターンに関して上述した実施形態に類似しており、異なる点として、BNAパターンが、被験者のグループではなく、同じ被験者の履歴に関連付けられる。

## 【0150】

さらには、基準データが、より後の時点で同じ被験者から得られるデータに対応する実施形態も考慮される。このような実施形態では、早い時点で得られるデータが、より遅い時点で得られるデータに変化するかを調べることができる。本発明を制限することのない具体的な例として、同じ被験者に対する何回かの治療セッション（例えばN回のセッション）の場合を考える。最初の何回かの治療セッション（例えばセッション1～セッション $k_1 < N$ ）において得られたデータを、中間セッション（例えばセッション $k_2 > k_1 \sim$ セッション $k_3 > k_2$ ）に対応する第1の関連付けられる被験者に固有なBNAパターンを構築するための基準データとして使用することができ、最後の何回かの治療セッション（例えばセッション $k_4 \sim$ セッションN）において得られたデータを、上記の中間セッションに対応する第2の関連付けられる被験者に固有なBNAパターンを構築するための基準データとして使用することができる（ $1 < k_1 < k_2 < k_3 < k_4$ ）。同じ被験者の、このような2つの関連付けられる被験者に固有なBNAパターンを使用することで、治療の早い段階から治療の遅い段階にかけてデータが変化しているかを判定することができる。

10

## 【0151】

本方法はステップ14に進み、このステップでは、BNAパターンにおけるノードの対それぞれに（または同じ意味として、BNAにおけるエッジそれぞれに）結合性の重みを割り当てることにより、重み付けられたBNAパターンを生成する。結合性の重みは、図2、図3C、および図3Dにおいて、2つのノードを結合しているエッジの太さによって表されている。例えば、より太いエッジは、より大きい重みに対応し、より細いエッジは、より小さい重みに対応することができる。

20

## 【0152】

本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、結合性の重みは重み指数WIを備えており、重み指数WIは、次のクラスタ特性、すなわち、（i）対応するクラスタ対に関連している被験者の数であって、被験者の数が多いほど大きい重みが割り当てられる、（ii）対の各クラスタにおける被験者の数の差（対の「差異レベル」と称する）であって、差異レベルが小さいほど大きい重みが割り当てられる、（iii）対応するクラスタそれぞれに関連付けられる時間窓の幅（例えば図3Aにおける $t_A$ および $t_B$ を参照）であって、窓が狭いほど大きい重みが割り当てられる、（iv）2つのクラスタの間の潜時差（図3Aにおける $t_{AB}$ を参照）であって、窓が狭いほど大きい重みが割り当てられる、（v）対応するクラスタに関連付けられる信号の振幅、（vi）対応するクラスタに関連付けられる信号の周波数、（vii）クラスタを定義する空間窓の幅（座標系が連続的である実施形態）、のうちの少なくとも1つに基づいて計算される。これらクラスタ特性のうち、特性（i）および（ii）の除くいずれにおいても、特性の1つまたは複数の統計的観測量、例えば、以下に限定されないが、クラスタにおける平均、中央値、上限、下限、および分散が使用されることが好ましい。

30

## 【0153】

グループBNAパターンまたは関連付けられない被験者に固有なBNAパターンの場合、結合性の重みは、クラスタの特性に基づいて計算される重み指数WIに等しいことが好ましい。

40

## 【0154】

関連付けられる被験者に固有なBNAパターンの場合、ノードの対の結合性の重みは、重み指数WIと、1つまたは複数の、被験者に固有でありかつ対に固有な量（SIと表す）とに基づいて割り当てられることが好ましい。以下では、このような量の代表例について説明する。

## 【0155】

本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、関連付けられる被験者に固有なBNAパターンのノードの対には、WIとSIとを組み合わせることによって計算される結合性の重みが割り当てられる。例えば、関連付けられる被験者に固有なBNAパターンにお

50

ける対の結合性の重みは、 $W I * S I$ によって与えることができる。ノードの対に対して、2つ以上の量（例えばN個の量）が計算されるときには、その対に、2つ以上の結合性の重み（例えば、 $W I * S I 1$  ,  $W I * S I 2$  , . . . ,  $W I * S I N$ ）を割り当てることができ、 $S I 1$  ,  $S I 2$  , . . . ,  $S I N$ はN個の計算された量である。これに代えて、またはこれに加えて、1つの対の結合性の重みすべてを、例えば、平均する、乗算するなどによって、組み合わせることができる。

【0156】

量 $S I$ は、例えば、被験者に固有な対と、対応するクラスタとの間の関係の特徴付ける統計的スコアとすることができる。統計的スコアは、任意のタイプ、例えば、以下に限定されないが、平均からの偏差、絶対偏差、偏差値などとしてすることができる。統計的スコアが計算される対象の関係は、重み指数 $W I$ を計算するために使用される1つまたは複数の特性、例えば、以下に限定されないが、潜時、潜時差、振幅、周波数などに関連することができる。

10

【0157】

潜時または潜時差に関連する統計的スコアは、本明細書においては、同期スコアと称し、 $S I s$ と表す。したがって、本発明のいくつかの実施形態による同期スコアは、(i) 対応するクラスタのグループ平均潜時に対する、被験者において得られる点の潜時（例えば上の例における $t(i) A$ および $t(i) B$ ）、および/または、(ii) 2つの対応するクラスタの間のグループ平均潜時差に対する、被験者において得られる2つの点の間の潜時差（例えば $t(i) A B$ ）、の統計的スコアを計算することによって、得ることができる。

20

【0158】

振幅に関連する統計的スコアは、本明細書においては、振幅スコアと称し、 $S I a$ と表す。したがって、本発明のいくつかの実施形態による振幅スコアは、対応するクラスタのグループ平均振幅に対する、被験者において得られる振幅の統計的スコアを計算することによって、得られる。

【0159】

周波数に関連する統計的スコアは、本明細書においては、周波数スコアと称し、 $S I f$ と表す。したがって、本発明のいくつかの実施形態による周波数スコアは、対応するクラスタのグループ平均周波数に対する、被験者において得られる周波数の統計的スコアを計算することによって、得られる。

30

【0160】

位置に関連する統計的スコアは、本明細書においては、位置スコアと称し、 $S I l$ と表す。これらの実施形態は、上に詳述したように、連続的な座標系が採用される実施形態において特に有用である。したがって、本発明のいくつかの実施形態による位置スコアは、対応するクラスタのグループ平均位置に対する、被験者において得られる位置の統計的スコアを計算することによって、得られる。

【0161】

他の特性に関連する統計的スコアの計算も、本発明の範囲から除外されるものではない。

40

【0162】

以下では、本発明のいくつかの実施形態による、量 $S I$ を計算する手法について説明する。

【0163】

$S I$ が同期スコア $S I s$ であるとき、計算は、オプションとして、電極対（存在時）によって設定される時空間制約に一致する離散時点（ $T i m e s u b j$ ）に基づくことが好ましい。このような実施形態においては、これらの点の時刻を、各領域についてグループパターンに關与する離散点の時刻（ $T i m e p a t$ ）の平均および標準偏差と比較して、領域同期スコア $S I s r$ を求める。次いで、例えば、対における2つの領域の領域同期スコアを平均することによって、同期スコア $S I s$ を計算することができる。形式的には、

50

この手順は次のように書くことができる。

【 0 1 6 4 】

【 数 1 】

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

振幅スコア  $S I a$  は、オプションとして、類似する方法で計算することが好ましい。最初に、個人の被験者の離散点の振幅 ( $Amp_{subj}$ ) を、各領域についてグループパターンに關与する離散点の振幅 ( $Amp_{pat}$ ) の平均および標準偏差と比較して、領域振幅スコア  $S I a_r$  を求める。次いで、例えば、対における 2 つの領域の領域振幅スコアを平均することによって、振幅スコアを計算することができる。

10

【 0 1 6 5 】

【 数 2 】

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

次いで、1 つまたは複数の B N A パターンの類似性  $S$  を、以下のように、B N A パターンのノード全体にわたる加重平均として計算することができる。

20

【 0 1 6 6 】

【 数 3 】

$$Ss = \frac{\sum_i (W_i * SIs_i)}{\sum_i W_i}$$

【 0 1 6 7 】

【 数 4 】

$$Sa = \frac{\sum_i (W_i * Sla_i)}{\sum_i W_i}$$

30

【 0 1 6 8 】

【 数 5 】

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

40

【 0 1 6 9 】

【 数 6 】

$$Sl = \frac{\sum_i (W_i * SIl_i)}{\sum_i W_i}$$

形式的には、さらなる類似性  $S c$  を次のように計算することができる。

【 0 1 7 0 】

50

【数 7】

$$Ic = \frac{\sum_i (W_i * SIc_i)}{\sum_i W_i}$$

この式において、 $SIc_i$  は 2 進量であり、被験者のデータに対  $i$  が存在する場合は 1 に等しく、そうでない場合は 0 に等しい。

【0171】

本発明のいくつかの実施形態においては、量  $SI$  は、記録された活動の間の相関値を備えている。いくつかの実施形態においては、この相関値は、対に関連付けられる 2 つの位置において特定の被験者について記録された活動の間の相関関係を記述し、いくつかの実施形態においては、この相関値は、対に関連付けられる位置のいずれかにおいて特定の被験者について記録された活動と、同じ位置において記録されたグループ活動との間の相関関係を記述する。いくつかの実施形態においては、この相関値は、活動の間の因果関係を記述する。

10

【0172】

相関値（例えば因果関係）を計算する手順は、この技術分野において公知である。本発明のいくつかの実施形態においては、 $Granger$  理論が採用される（非特許文献 10）。本発明の実施形態に適する他の手法は、非特許文献 11、非特許文献 12、非特許文

20

【0173】

$BNA$  パターン全体において割り当てられる結合性の重みは、連続変数（例えば連続的な範囲を有する関数を使用する）として、または離散変数（例えば離散範囲を有する関数を使用する、または探索テーブルを使用する）として、計算することができる。いずれの場合にも、結合性の重みは、3 つ以上の可能な値を有することができる。したがって、本発明のさまざまな例示的な実施形態によると、重み付けられた  $BNA$  パターンは、少なくとも 3 本、または少なくとも 4 本、または少なくとも 5 本、または少なくとも 6 本のエッジを有し、エッジそれぞれには異なる結合性の重みが割り当てられる。

30

【0174】

本発明のいくつかの実施形態においては、本方法はステップ 16 に進み、このステップでは、 $BNA$  パターンに特徴選択手順を適用して、 $BNA$  パターンノードの少なくとも 1 つのサブセットを生成する。

【0175】

特徴の選択は、多数の一連の候補のうち、アルゴリズムの学習過程に最も関連する入力変数の最適な特徴を選択することによって、データの次元を下げるプロセスである。関連しないデータを除去することによって、データセットの元の特徴を表す精度が高まり、これにより、予測モデリングなどのデータマイニングタスクの精度が向上する。既存の特徴選択法は、前進選択と後進選択として知られている 2 つの大きなカテゴリに分類される。後進選択（例えば、非特許文献 15、非特許文献 16、および非特許文献 17）は、すべての変数から開始し、段階的に 1 つずつ変数を除去していき、上位ランクの変数を残す。前進選択（例えば非特許文献 18、非特許文献 19）は、空の変数セットから開始し、各ステップにおいて最良の変数を加えていき、それ以上変数を加えてもモデルが向上しなくなるまで続ける。

40

【0176】

本発明のいくつかの実施形態においては、特徴の前進選択が採用され、本発明のいくつかの実施形態においては、特徴の後進選択が採用される。本発明のいくつかの実施形態においては、本方法は、質の低い選択につながる誤検出の割合を制御する手順を採用し、このような手順は、誤検出率（ $FDR$ ）手順として公知であり、例えば非特許文献 19（こ

50



の文書の内容は参照によって本明細書に組み込まれている)に記載されている。

【0177】

図33は、本発明の実施形態に適する特徴選択手順の代表例を示している。最初に、被験者のグループを考え(例えば、健康なコントロールまたは疾患の被験者)、このときオプションとして、比較的高い精度でグループを表すため、十分に大きいデータセットを使用することが好ましい。グループは、BNAパターンを使用して表すことができる。次いで、グループのデータセットを特徴付ける各特徴を評価する目的で、データセットのトレーニングセットに対して特徴選択手順を適用し、この場合、評価される特徴は、BNAパターンのノード、またはBNA対パターンのノードの対、またはBNA対パターンのノードの任意の組合せとすることができる。特徴選択アルゴリズムへの入力は、トレーニングセットを使用して計算された評価スコア(例えば、特徴それぞれを対象とするトレーニングセットにおける各参加者のスコア)であることが好ましい。特徴選択は、別の特徴、例えば、以下に限定されないが、EEG特徴やERP特徴、例えば、以下に限定されないが、コヒーレンス、相関関係、タイミング、振幅の各測度に対して適用することもできる。これらの特徴のさまざまな組合せに対して特徴選択を適用することもできる。

10

【0178】

この手順の結果は、スーパーバイズド(supervised)BNAパターンのセット(図33では「スーパーバイズドネットワーク」と表してある)とすることができ、スーパーバイズドBNAパターンそれぞれは、特徴の特定のセットによって母集団の異なるサブグループを記述するのに適している。この手順時に得られるスーパーバイズドBNAパターンによって、単一被験者において得られたBNAパターンを、特定の1つまたは複数のネットワークと比較することができる。したがって、スーパーバイズドBNAパターンは、バイオマーカーの役割を果たすことができる。

20

【0179】

BNAパターンを構築した後、BNAパターンを、コンピュータモニタなどの表示装置、またはプリンタに送信することができる。これに代えて、またはこれに加えて、BNAパターンをコンピュータ可読媒体に送信することができる。

【0180】

本方法はステップ15において終了する。

【0181】

図4は、本発明のさまざまな例示的な実施形態による、被験者に固有なBNAパターンを分析するのに適する方法を記述した流れ図である。本方法は、ステップ50において開始し、ステップ51に進み、このステップでは、例えば、図1、図2、および図3を参照しながら上述した処理に従うことによって、被験者のBNAパターン、より好ましくは重み付けられたBNAパターンを得る。ステップ51において得られたBNAパターンを、以下ではBNAパターン20と称する。BNAパターン20は、必要に応じて、コンピュータモニタなどの表示装置に表示したり、印刷する、あるいはコンピュータ可読媒体に格納することができる。

30

【0182】

本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、BNAパターン20は、被験者のデータと、前に注釈されたBNAパターンによって表されるグループデータとの間の関係に基づいて構築された、関連付けられる被験者に固有なBNAパターンである。オプションとして、前に注釈されたBNAパターンは、前に注釈されたBNAパターンのデータベースにおけるエントリであることが好ましく、この場合、本方法は、データベースの各BNAパターンに対して、関連付けられる被験者に固有なBNAパターンを得ることが好ましい。

40

【0183】

用語「注釈されたBNAパターン」とは、注釈情報が関連付けられているBNAパターンを意味する。注釈情報は、BNAパターンとは個別に(例えばコンピュータ可読媒体上の個別のファイルに)格納することができる。注釈情報は、包括的な注釈であることが好

50

ましく、この場合、BNAパターン全体は、脳に関連する特定の障害または状態に対応するものとして識別される。したがって、例えば、注釈情報は、特定の障害または状態の存在の有無あるいは脳機能のレベルに関連することができる。さらには、注釈情報が、被験者に適用される治療との関連において、脳に関連する特定の障害または状態に関連する実施形態も考慮される。例えば、BNAパターンを、脳に関連する治療された障害に対応するものとして注釈することができる。さらに、このようなBNAパターンを、治療の特性、例えば、投薬量、治療時間、治療後の経過時間などによって注釈することもできる。オプションとして、BNAパターンを、脳に関連する未治療の障害に対応するものとして注釈することができる。

#### 【0184】

本明細書において使用されるとき、用語「治療」は、病状の進行を抑制する、実質的に阻止する、遅らせる、元に戻す、または、病状の臨床症状や外観症状を実質的に改善する、または、病状の臨床症状や外観症状の発症を実質的に防止することを含む。治療は、任意の種類の処置（侵襲性および非侵襲性の両方）、例えば、以下に限定されないが、投薬、手術、放射線、リハビリテーションなどを含む。

#### 【0185】

これに代えて、またはこれに加えて、BNAパターンを、個人の特定のグループ（例えば、性別、民族起源、年齢グループなど）に対応するものとして識別することができ、この場合、注釈情報は、この個人のグループの特性に関連する。本発明のいくつかの実施形態においては、注釈情報は、非包括的な注釈を含み、この場合、BNAパターン全体におけるいくつかの位置におけるノードは、特定の障害、状態、グループのうちの少なくとも1つを示すものとして識別される。

#### 【0186】

本方法はステップ52に進み、このステップでは、BNAパターン20を、前に注釈されたBNAパターンと比較する。同じ被験者から、いくつかの被験者に固有なBNAパターンを得る実施形態においては、被験者に固有なBNAパターンそれぞれを、対応する注釈されたBNAパターンと比較することが好ましい。オプションとして、本方法では、互いに最もよく一致するBNAパターンの対を選択することが好ましい。オプションとして、本方法では、比較されるBNAパターンの各対にスコアを割り当てることができる。このようなスコアは、例えば、前に詳述したように、1つまたは複数のBNAパターン類似性Sとすることができる。したがって、本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、ステップ52は、BNAパターン20と前に注釈されたBNAパターンとの間の類似性を記述する、少なくとも1つのBNAパターン類似性Sを計算するステップを含む。

#### 【0187】

本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、BNAパターン20を、異常と注釈された少なくとも1つのBNAパターンと、正常と注釈された少なくとも1つのBNAパターンと比較する。異常と注釈されたBNAパターンは、脳に関連する障害または状態の存在の有無またはレベルに関連する注釈情報が関連付けられているBNAパターンである。正常と注釈されたBNAパターンは、正常な脳機能を有するものとして識別された被験者、またはより好ましくは被験者のグループから抽出されたBNAパターンである。異常と注釈されたBNAパターンおよび正常と注釈されたBNAパターンとの比較は、脳に関連する各障害または状態に従ってBNAパターン20を分類するうえで有用である。オプションとして、このような分類は、被験者に固有なBNAパターンとグループBNAパターンとの間の類似性を使用して表される可能性値によって行うことが好ましい。

#### 【0188】

本発明の実施形態に従って被験者に固有なBNAパターンを分類することのできる、脳に関連する障害または状態の代表例としては、以下に限定されないが、注意欠陥多動性障害（ADHD）、脳卒中、外傷性脳損傷（TBI）、軽度TBI（一般には脳振盪として知られている）、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、疼痛（例：陣痛、急性疼痛、慢性疼痛、機械的疼痛、静的アロディニア、動的アロディニア、骨癌疼痛、頭痛、骨関節炎

10

20

30

40

50

疼痛、炎症性疼痛、自己免疫疾患または線維筋痛症に関連付けられる疼痛)、てんかん、パーキンソン病、多発性硬化症、激越、乱用、アルツハイマー病/認知症、不安、パニック、恐怖症、双極性障害、境界型人格障害、行動制御問題、身体醜形障害、認知的問題(例:軽度認知障害)、鬱病、解離性障害、摂食障害、食欲障害、疲労、しゃっくり、衝動制御問題、被刺激性、気分の問題、動作障害、強迫性障害、人格障害、精神分裂病およびその他の精神病、季節性感情障害、性障害、睡眠障害、吃音、物質乱用、トゥーレット症状群、抜毛症、狂暴症/自傷行動が挙げられる。

【0189】

「炎症性疼痛」という表現は、炎症組織の浮腫または腫脹による疼痛、例えば、炎症性関節痛を意味する。炎症性関節痛としては、リウマチ性関節炎疼痛が挙げられる。

10

【0190】

「急性疼痛」という表現は、任意の疼痛、例えば、以下に限定されないが、関節痛、骨関節炎疼痛、リウマチ性関節炎疼痛、炎症性疼痛、火傷の疼痛、切り傷の疼痛、手術後の疼痛、線維筋痛症の疼痛、骨癌疼痛、月経痛、背中の痛み、頭痛、静的アロディニア、動のアロディニアのうち、治療せずに放置した場合の1回の発生あたりの持続時間が、1分~91日、1分~31日、1分~7日、1分~5日、1分~3日、1分~2日、1時間~91日、1時間~31日、1時間~7日、1時間~5日、1時間~3日、1時間~2日、1時間~24時間、1時間~12時間、または1時間~6時間である疼痛を意味する。急性疼痛としては、以下に限定されないが、関節痛、骨関節炎疼痛、リウマチ性関節炎疼痛、炎症性疼痛、火傷の疼痛、切り傷の疼痛、手術後の疼痛、線維筋痛症の疼痛、骨癌疼痛、月経痛、背中の痛み、頭痛、静的アロディニア、動のアロディニア、急性関節痛、急性骨関節炎疼痛、急性リウマチ性関節炎疼痛、急性炎症性疼痛、急性頭痛、急性月経痛、急性の背中の痛み、急性の線維筋痛症の疼痛が挙げられる。急性疼痛は、急性関節痛、急性骨関節炎疼痛、急性リウマチ性関節炎疼痛、急性炎症性疼痛、急性頭痛、急性月経痛、急性の背中の痛みから選択することができる。急性疼痛は、急性関節痛、急性骨関節炎疼痛、急性リウマチ性関節炎疼痛から選択することができる。急性疼痛は、急性関節痛および急性骨関節炎疼痛から選択することができる。

20

【0191】

オプションとして、前に注釈されたBNAパターンは、正常な脳機能を有するものとして、または同じ脳障害を有するものとして識別された被験者のグループを特徴付ける、ベースライン注釈付きBNAパターン(baseline annotated BNA pattern)とすることができる。オプションとして、このようなベースライン注釈付きBNAパターンは、オーダー(すなわちBNAパターンにおけるノードの数)において、もしくは、サイズ(すなわちBNAパターンにおけるエッジの数)において、またはその両方において、BNAパターン20より大きい。ベースラインBNAパターンと、そのようなベースラインBNAパターンを構築して注釈を付ける手法の代表例については、後からの例のセクションにおいて説明する。

30

【0192】

本発明のいくつかの実施形態によると、BNAパターンの間の比較は、定量的に行うことが好ましい。これらの実施形態においては、BNAパターンの間の比較を行うステップは、BNAパターンの類似性を計算するステップを含んでいる。オプションとして、BNAパターンの類似性は、BNAパターンの結合性の重みの値に基づいて計算することが好ましい。例えば、BNAパターンの類似性は、被験者に固有なBNAパターン全体における結合性の重みを平均することによって得ることができる。BNAパターン20におけるノードの各対に2種類以上の結合性の重みが割り当てられているときには、平均の計算は、結合性の重みの種類ごとに個別に、BNAパターン全体において行うことが好ましい。オプションとして、平均値の1つまたは複数を組み合わせる(例えば、合計する、乗算する、平均するなど)、組み合わせられたBNAパターン類似性を求めることができる。これに代えて、複数の平均値の代表値(例えば最大値)を、BNAパターンの類似性として定

40

50

義することができる。

【0193】

BNAパターンの類似性は、被験者のグループに対する被験者のメンバーシップレベルを定量的に記述する分類スコアとして使用することができる。この実施形態は、同じ被験者について、異なるグループデータを使用して複数の被験者に固有なBNAパターンが構築されるときに特に有用であり、この場合、グループそれぞれに対する被験者のメンバーシップレベルを分類スコアを使用して評価することができる。

【0194】

類似性は、連続変数または離散変数として表すことができる。本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、類似性は、非2進数である。言い換えれば、2つのBNAパターンが似ているか似ていないかを判定するのではなく、本方法では、2つのBNAパターンが似ている程度、または似ていない程度を計算する。例えば、類似性は、割合として、あるいは0と1の間の非整数として（例：まったく似ていないに対応する0、まったく同一のBNAパターンに対応する1）表すことができる。

【0195】

類似性を計算する上記の手順は、被験者に固有なBNAパターン20と、異常と注釈されたBNAパターンとの間の比較と、被験者に固有なBNAパターン20と、正常と注釈されたBNAパターンとの間の比較の両方について実行することができる。

【0196】

オプションとして、被験者のBNAパターンと基準BNAパターンとの間の比較は、特徴選択手順時に得られるスーパーバイズドBNAパターンに関連して行うことが好ましい（例えば図33を参照）。

【0197】

いくつかの比較プロトコルが考慮され、図34A～図34Cはこれらを概略的に示している。これらの比較プロトコルは、複数の検査にわたり被験者のスコアを計算するときの基準のベースラインとして使用することのできる単一被験者のBNAパターンを構築するのに特に有用である。このようなベースラインの利点として、単一被験者において得られるデータの間のばらつきは、一般に、複数の被験者の間のばらつきよりも小さい。したがって、本発明のいくつかの実施形態によると、被験者のBNAパターンを、同じ被験者に対応するBNAパターンと比較する。

【0198】

図34Aに示した比較においては、単一被験者の脳活動と、グループのBNAパターンによって表される脳活動との間の類似性の程度を定量化することのできるマッチング処理を使用する。本発明のいくつかの実施形態によると、類似性の全体的な程度は、比較される特徴のすべてに関連付けられる個別の類似性スコアの加重和であるスコアによって定量化することができる。いくつかのBNAパターンが得られる実施形態においては、各BNAパターンは、母集団における特定のサブグループを特徴付ける。これらの実施形態においては、被験者を、その被験者の特性に最も似ているサブグループに関連付けられる1つまたは複数のBNAパターンに対して一致判定することができる。

【0199】

図34Bに示した比較においては、被験者のBNAパターンをグループBNAパターンに対して比較し、グループネットワークの特徴に対する単一被験者の代表的な一致する特徴（例えば最もよく一致する特徴）を選択することが好ましい。これらの代表的な一致する特徴は、単一被験者のBNAパターンとグループBNAパターンとの間の共通部分の近似として使用することができ、同じ被験者の複数の検査において使用される基準ベースラインの役割を果たすパーソナライズされた（個人的な）単一被験者BNAサブパターンを構成する。

【0200】

いくつかの実施形態においては、単一被験者を、均一なサブタイプを記述するいくつかのグループBNAサブパターンに対して比較することができ、基準としての役割を果たす

10

20

30

40

50

ことのできる単一被験者 B N A パターンを選ぶときの微調整が可能になる。したがって、グループの B N A パターンの特徴に対して個々の特徴を一致判定することによって、カスタマイズされた B N A パターンを抽出することができ、個々の特徴を、個人の状態（例えば、健康、病気）を最も特徴付ける特徴のサブセットと比較することができる。

【0201】

図34Cに示した比較においては、比較のさまざまな組合せを示してある。このような組合せとしては、以下に限定されないが、単一被験者の B N A パターンを、別の単一被験者の B N A パターンと比較する、B N A パターンを、その B N A パターンと単一被験者の B N A パターンとの間の共通部分に対して比較するなどが挙げられる。

【0202】

ステップ53において、本方法は、B N A パターン20と注釈付き B N A パターンとの間の比較に基づいて、被験者の状態に関連する情報を抽出する。情報を抽出した後、その情報を、必要に応じて、コンピュータ可読媒体、表示装置、または印刷装置に送信することができる。本発明者らは、数多くのタイプの情報を考慮している。このようなタイプの代表例については、後からさらに詳述する。

【0203】

本方法は、ステップ54において終了する。

【0204】

本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、抽出される情報は、被験者の脳機能が異常である可能性に関連する。さらには、オプションとして、B N A パターンの比較を使用して、予後情報を抽出することができる。例えば、B N A パターン20を、全員が同じ異常な脳機能を患っており類似するリハビリテーション履歴を有する被験者のグループを特徴付けるベースライン注釈付き B N A パターンと比較することができ、この場合、ベースライン注釈付き B N A パターンは、リハビリテーション過程の最初に得られる神経生理学的データから構築される。B N A パターン20と、ベースライン注釈付き B N A パターンとの間の類似性レベルは、特定の異常な脳機能および特定のリハビリテーション過程の予後指標として使用することができる。

【0205】

異常な脳機能の可能性は、オプションとして、B N A パターン20と注釈付き B N A パターンとの間の類似性に少なくとも部分的に基づいて脳障害指標を求めることによって、抽出することが好ましい。例えば、B N A パターン20と、A D H D（注意欠陥多動性障害）に対応するものとして注釈された B N A パターンとの間の類似性が計算されるとき、この類似性を使用して A D H D 指標を計算することができる。脳障害指標は、類似性自体とする、または類似性に基づいて計算することができる。本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、脳障害指標は、B N A パターン20と、異常と注釈された B N A パターンとの間の類似性と、B N A パターン20と、正常と注釈された B N A パターンとの間の類似性にに基づいて、計算する。例えば、前者の類似性を  $S_{abnormal}$  と表し、後者の類似性を  $S_{normal}$  と表し、 $S_{abnormal}$  および  $S_{normal}$  の両方が0と1の間であるとき、脳障害指標  $I_{disorder}$  は次のように計算することができる。

【0206】

【数8】

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

上の式のバリエーションは、本発明の範囲から除外されるものではない。

【0207】

図5A～図5Fは、A D H D の場合に脳障害指標を求めるプロセスの代表例を示しており、E E G データから構築される B N A パターンを示している。図5A～図5Fにおいて、赤色のノードはデルタ周波数帯域における E R P に対応し、緑色のノードはシータ周波数帯域における E R P に対応し、黄色のノードはアルファ周波数帯域における E R P に対

10

20

30

40

50

応する。これらのBNAパターンには、2つ以上の周波数帯域におけるERPが記録された位置に対応するノードも含まれる。これらのノードは、混合色として示してある。具体的には、緑色 - 赤色のノードは、デルタおよびシータ周波数帯域におけるERPに対応し、黄色 - 緑色のノードは、アルファおよびシータ周波数帯域におけるERPに対応する。

#### 【0208】

図5Aは、正常と注釈されたベースラインBNAパターンを示しており、図5Dは、ADHDに対応するものとして注釈されたベースラインBNAパターンを示している。これら2つの各BNAパターンは、それぞれ、正常と識別された成人被験者のグループと、ADHDを有するものとして識別された成人被験者のグループから構築された。図5Aに示したように、正常な脳機能のベースラインBNAパターンは、右半球における前頭葉から後葉の複数の位置に、主としてデルタ周波数帯域におけるERPを表すノード（赤色ノード）を有する。デルタノードの特徴的な時間窓は、約50msの幅を有する。デルタノードの特徴的な潜時は、平均して、約90～110msおよび約270～330msである。図5Dに示したように、ADHDの場合のベースラインBNAパターンは、前頭葉から中心部の複数の位置に、主としてシータおよびアルファ周波数帯域におけるERPを表すノード（緑色ノードおよび黄色ノード）を有する。ADHDの場合のBNAパターンには、中心部から頭頂葉の位置におけるノードも含まれる。シータノードおよびアルファノードの特徴的な時間窓  $t_A$  は、約100ms～約200msである。

#### 【0209】

図5Bおよび図5Eは、それぞれ、正常なベースライングループBNAパターンおよびADHDベースライングループBNAパターンとの比較に基づいて構築された、関連付けられる被験者に固有なBNAパターンを示している。上述したように計算される類似性の値は、 $S_{normal} = 0.76$ （図5B）および $S_{ADHD} = 0.47$ （図5E）である。したがって、この被験者のBNAパターンは、ADHDベースラインBNAパターンよりも正常ベースラインBNAパターンに類似する。この被験者のADHD指標は、 $0.47$ 、またはより好ましくは $(0.47 + (1 - 0.76)) / 2 = 0.355$ に設定することができる。

#### 【0210】

図5Cおよび図5Fは、それぞれ、（別の単一被験者に対して構築された）被験者に固有なBNAパターンと、正常ベースラインBNAパターンおよびADHDベースラインBNAパターンとの間の比較の結果を示している。上述したように計算される類似性の値は、 $S_{normal} = 0.32$ （図5C）および $S_{ADHD} = 0.68$ （図5F）である。したがって、この被験者のBNAパターンは、正常ベースラインBNAパターンよりもADHDベースラインBNAパターンに類似しており、この被験者のADHD指標は、 $0.68$ 、またはより好ましくは $(0.68 + (1 - 0.32)) / 2 = 0.68$ に設定することができる。

#### 【0211】

脳障害指標は、使用者に、スケールバーを通じてグラフィカルに提示することができる。図11は、ADHDの場合におけるこのようなグラフィカルな提示の代表例を示している。

#### 【0212】

上記の実施形態は、ADHDの場合を特に強調して説明したが、ADHDの場合について詳細に説明したことは、いかようにも本発明の範囲を制限するようには解釈されないものとして理解されたい。したがって、BNAパターンを比較する手法は、前述した脳に関連する障害を含めて、脳に関連する多く障害の可能性を評価する目的に使用することができる。脳に関連する障害の可能性の評価に関するさらなる例は、後からの例のセクションに提示してある（ADHDの場合の例1、軽度認知障害およびアルツハイマー病の場合の例5を参照）。

#### 【0213】

ベースライン注釈付きBNAパターンには、グループの被験者に適用される治療との関

10

20

30

40

50

連において、被験者のグループの脳に関連する特定の障害または状態に関連する注釈情報を関連付けることもできる。このようなベースラインBNAパターンは、治療の特性、例えば、投薬量、治療時間、治療後の経過時間などによって注釈することもできる。BNAパターン20を、このようなタイプのベースラインBNAパターンと比較することによって、治療に対する被験者の反応性に関する情報や、その特定の被験者における治療の効率に関する情報を提供することができる。オプションとして、このような比較を使用して、特定の治療に関連する予後情報を抽出することができる。このようなベースラインBNAパターンに対して相補的であるBNAパターンは、脳に関連する未治療の障害に対応するものとして注釈されているBNAパターンである。

#### 【0214】

10

オプションとして、本方法では、BNAパターン20を、脳に関連する治療された障害に対応するものとして注釈された少なくとも1つのベースラインBNAパターンと、脳に関連する未治療の障害に対応するものとして注釈された少なくとも1つのベースラインBNAパターンと、比較することが好ましい。このような2つのベースラインBNAパターンを使用して治療に対する被験者の反応性を評価するプロセスの代表例は、図6A～図6F、図7A～図7D、および図8A～図8Eに示してある。

#### 【0215】

図6A～図6Dに示したBNAパターンは、特定のADHD被験者から記録されたEEGデータから構築された、関連付けられる被験者に固有なBNAパターンである。図6A～図6Dにおける黒い点は、EEG電極の位置を示している。これらのBNAパターンにおける色分けは、上に定義したものと同一である。図6Aおよび図6Bに示した被験者に固有なBNAパターンは、ADHD被験者と、未治療のADHD被験者のグループとの関連性を記述しており、図6Cおよび図6Dに示したBNAパターンは、ADHD被験者と、全員がメチルフェニデート(MPH)によって治療されたADHD被験者のグループとの関連性を記述している。図6Aおよび図6Cに示した被験者に固有なBNAパターンは、治療前にADHD被験者から記録されたEEGデータに基づいており、図6Bおよび図6Dに示した被験者に固有なBNAパターンは、MPHによる治療後にADHD被験者から記録されたEEGデータに基づいている。

20

#### 【0216】

図6Eは、未治療のADHD被験者のグループから構築されたベースライン注釈付きBNAパターンを示しており、図6Fは、MPHによる治療後に同じ被験者のグループから構築されたベースライン注釈付きBNAパターンを示している。

30

#### 【0217】

図6A～図6Dに示した被験者に固有なBNAパターンそれぞれについて、BNAパターン類似性を計算した。図6AのBNAパターンに対応する計算された類似性は0.73であり、図6BのBNAパターンに対応する計算された類似性は0.19であり、図6CのBNAパターンに対応する計算された類似性は0.56であり、図6DのBNAパターンに対応する計算された類似性は0.6である。本発明者らは、これらの類似性の値が、被験者が治療に反応することを示しているものと認識した。治療前、被験者のBNAパターンは、未治療のADHD被験者のグループのベースラインBNAパターンとの比較的高い類似性(0.73)を有し、治療されたADHD被験者のグループのベースラインBNAパターンとの比較的低い類似性(0.56)を有し、すなわち、被験者を、未治療のADHD被験者のグループによって分類することができる。MPHの単回投与治療の後、未治療のADHDグループのベースラインBNAパターンとの類似性値が0.73から0.19に大幅に減少したのに対して、治療されたADHDグループのベースラインBNAパターンとの類似性値は0.56から0.6に増大し、すなわち、単回投与治療の後、被験者の脳活動は、未治療のADHD活動の特性をもはや有さず、治療されたADHD活動の特性を有する。

40

#### 【0218】

図12は、ADHD被験者におけるMPH調査のいくつかの結果を要約している。各被

50

験者に対して、2つの関連付けられる被験者に固有なBNAパターンを構築した。第1のBNAパターンは、被験者と未治療のADHD被験者のグループとの関連性を記述し、第2のBNAパターンは、被験者と健康な被験者（コントロール）のグループとの関連性を記述した。左端のバーは、MPHによる治療前の被験者の平均スコアを示しており、中央のバーは、MPHによる治療後の被験者の平均スコアを示しており、右端のバーは、コントロールグループのスコアを示している。

【0219】

図13は、時間に伴うグループBNAパターンの変化の代表例を示している。図13には、3列のBNAパターンを示してあり、未治療のADHD被験者のグループに対応するBNAパターン（左列）と、MPHによる治療後のADHD被験者のグループに対応するBNAパターン（中央列）と、コントロールのグループに対応するBNAパターン（右列）である。変化は、50msの間隔で示してある。各列の最上段のBNAパターンは、その列における他のパターンを重ね合わせることによって形成されている。

10

【0220】

ADHD被験者から得られる神経生理学的データの分析に関するさらなる詳細は、後からの例のセクションに説明してある（例1を参照）。

【0221】

本発明の実施形態のBNAパターン手法は、被験者に対する推奨投薬量を求める目的に使用することもできる。具体的には、治療された被験者のベースラインBNAパターンとの十分に高い類似性または最大限の類似性が得られるまで、投薬量を変化させることができる。そのような類似性が達成された時点で、本方法では、そのような類似性を達成する投薬量が、その被験者にとっての推奨される投薬量であるものと判定することができる。

20

【0222】

図7A～図7Dに示したBNAパターンは、図6A～図6Dの反応被験者に関連して上述したものと同じプロトコルに従ってMPHによって治療された異なるADHD被験者から記録されたEEGデータから構築されたものである。図7A～図7Dにおける黒い点は、EEG電極の位置を示しており、これらのBNAパターンにおける色分けは、上に定義したものと同一である。したがって、図7Aおよび図7Bに示した被験者に固有なBNAパターンは、ADHD被験者と、未治療のADHD被験者のグループとの関連性を記述しており、図7Cおよび図7Dに示したBNAパターンは、ADHD被験者と、全員がメチルフェニデート（MPH）によって治療されたADHD被験者のグループとの関連性を記述している。図7Aおよび図7Cに示した被験者に固有なBNAパターンは、治療前にADHD被験者から記録されたEEGデータに基づいており、図7Bおよび図7Dに示した被験者に固有なBNAパターンは、MPHによる治療後にADHD被験者から記録されたEEGデータに基づいている。

30

【0223】

なお、図7Aおよび図7DのBNAパターンには、ノードおよびエッジが含まれていない。しかしながら、このことは、被験者が脳活動を有さなかったことを意味するものではない。空隙に関連付けられる被験者に固有なBNAパターンは、被験者のデータ特徴のいずれもが、被験者との関連付けを試みた対象のグループにおけるクラスタのメンバーではなかったことを意味する。

40

【0224】

図7A～図7Dに示した被験者に固有なBNAパターンそれぞれについて、BNAパターンの類似性を計算した。図7AのBNAパターンに対応する計算された類似性は0であり、図7BのBNAパターンに対応する計算された類似性は0であり、図7CのBNAパターンに対応する計算された類似性は0.06であり、図7DのBNAパターンに対応する計算された類似性は0である。本発明者らは、これらの類似性の値が、被験者が治療に対して反応していないことを示しているものと認識した。

【0225】

図8A～図8Dは、2人の健康なボランティア被験者から記録されたEEGデータから

50



構築された、関連付けられる被験者に固有な B N A パターンを示している。図 8 A ~ 図 8 D における黒い点は、E E G 電極の位置を示しており、これらの B N A パターンにおける色分けは、上に定義したものと同一である。図 8 A ~ 図 8 D に示した被験者に固有な B N A パターンは、偽薬によって治療した後に注意課題に関連するオドボール課題を実行しながらの、被験者と、健康な被験者のグループとの関連性を記述している。図 8 E は、このグループのベースライン注釈付き B N A パターンを示している。

#### 【 0 2 2 6 】

図 8 A および図 8 C は、偽薬による治療後の第 1 の被験者（図 8 A ）と第 2 の被験者（図 8 C ）から集められた E E G データから構築された被験者に固有な B N A パターンであり、図 8 B および図 8 D は、スコポラミン薬剤による治療後の第 1 の被験者（図 8 B ）と第 2 の被験者（図 8 D ）から集められた E E G データから構築された被験者に固有な B N A パターンである。スコポラミンは、興奮型の M 2 - コリン性受容体に対する抑制効果を有する抗コリン性薬剤である。スコポラミンは、大脳皮質に対する抑制効果を有し、一般にはわずかな麻酔効果を誘発する。

#### 【 0 2 2 7 】

図 8 A ~ 図 8 D に示した被験者に固有な B N A パターンそれぞれについて、B N A パターンの類似性を計算した。計算された類似性は、それぞれ、0 . 9 3 7、0 . 0 7 9、1 . 0、0 . 9 4 である。本発明者らは、これらの類似性の値が、スコポラミンに対する反応性が第 1 の被験者の場合には高く（図 8 A および図 8 B ）、第 2 の被験者の場合には低い（図 8 C および図 8 D ）ことを示すものと認識した。これらの結論は、臨床的観察においても確認され、スコポラミンによる治療後、第 1 の被験者では挙動エンドポイント（behavioral endpoint）の 7 0 % の減少が観察されたが、第 2 の被験者では挙動エンドポイントの変化は観察されなかった。

#### 【 0 2 2 8 】

スコポラミンを投与した被験者から得られた神経生理学的データの分析に関するさらなる詳細については、後からの例のセクションに説明してある（例 4 を参照）。

#### 【 0 2 2 9 】

上記の例は、本発明の実施形態の B N A パターン比較手法を使用することで、治療に対する反応性を定量的に評価できることを実証している。上の実施形態は、M P H およびスコポラミンによる治療の場合を特に強調して説明したが、M P H およびスコポラミンによる治療の場合について詳細に説明したことは、いかようにも本発明の範囲を制限するようには解釈されないものとして理解されたい。したがって、B N A パターンを比較する手法は、多くの種類の治療に対する反応性および治療の有効性を評価する目的に使用することができる。

#### 【 0 2 3 0 】

本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、抽出される情報は、被験者が経験する疼痛のレベルに関連する。情報には、客観的な疼痛レベルが含まれることが好ましい。本発明のいくつかの実施形態による疼痛レベルの評価は、慢性疼痛を患っている被験者に治療やリハビリテーションを提供する機関において特に有用である。図 9 A および図 9 B は、B N A パターンを使用して疼痛を測定する場合の代表例を示しており、後からの例のセクションにおいてさらに詳述する（例 3 を参照）疼痛調査時に E E G データから構築される B N A パターンを示している。図 9 A は、疼痛が比較的大きいと訴える被験者から構築された被験者に固有な B N A パターンであり、図 9 B は、疼痛が比較的小さいと訴える被験者から構築された被験者に固有な B N A パターンである。図示したように、疼痛レベルの違いは B N A パターンに表れており、小さい疼痛を経験している被験者では、大きい疼痛を経験している被験者の場合よりも B N A パターンのサイズが小さい。したがって、B N A パターンのサイズを、疼痛のレベルの指標として使用することができる。

#### 【 0 2 3 1 】

本発明のいくつかの実施形態においては、B N A パターン 2 0 を、異なる時刻に同じ被験者に対して構築された B N A パターンと比較する。これらの実施形態は、多くの用途に

10

20

30

40

50

有用である。

【0232】

例えば、いくつかの実施形態においては、このような比較を使用して、脳内の神経可塑性の存在の有無やレベルを判定する。

【0233】

脳の可塑性は、例えば怪我や脳卒中の後、より一般的には新しい技能を習得するとき、変化した状態に脳が（機能的あるいは構造的に）適合する能力に関連する。脳の可塑性は、多くの基本的な課題において実証されており、反復実行時の皮質における物理的变化を示す証拠が示されている。特定の課題を反復実行する結果としての神経相互作用の可塑性は、成績の向上につながることが知られている。

10

【0234】

神経可塑性の判定は、脳卒中を発症した被験者において特に有用であり、この場合、脳の一部が損傷しており、別の部分が機能し始めたり、元の機能が変化する。脳卒中後の被験者の2つのBNAの比較を使用することで、脳活動の変化を識別することができ、したがって脳内の神経可塑性を評価することができる。本発明のいくつかの実施形態においては、被験者のリハビリテーション中に、被験者の遅い段階のBNAパターンを構築する。オプションとして、遅い段階のBNAパターンは、何回かのリハビリテーションセッション時に、好ましくはリハビリテーションが十分に進んだ段階時に得られたデータから、構築する。このようなBNAパターンは、運動機能障害を克服する目的で脳によって達成された神経回路網経路とみなすことができる。次いで、個々のセッション時に構築された被験者に固有なBNAパターンを、遅い段階のBNAパターンと比較して、被験者の学習曲線を確立することができる。

20

【0235】

神経可塑性の判定は、慢性疼痛を患っている被験者に特に有用である。本発明者らは、慢性疼痛の存在が脳内で知覚および確立され、しばしば脳内の化学変化を伴うことを認識した。例えば、N-アセチルアスパラギン酸が減少し、他の脳代謝物も変化する。化学変化の結果として、鬱病や不安が生じたり、認知記憶機能が消失する。被験者の2つのBNAパターンの間の比較を使用することで、脳活動の変化を識別し、したがってこのような化学的变化を評価することができる。このような評価を、例えば、疼痛刺激と組み合わせ使用して、被験者が慢性疼痛の患者である可能性、または疼痛刺激に対する正常な反応を有する可能性を求めることができる。

30

【0236】

いくつかの実施形態においては、治療後に得られた神経生理学的データから構築されたBNAパターンを、治療前に得られた神経生理学的データから構築されたBNAパターンと比較する。このような比較を使用することで、治療に対する反応性と、オプションとして治療の有効性を評価することができる。この評価は、一般的には図6A～図6D、図7A～図7D、および図8A～図8Dに関連して上述したように行うことができ、ただし、被験者のBNAパターンとグループのベースラインBNAパターンとを比較するのではなく、同じ被験者の2つのBNAパターンの間で比較する。

【0237】

40

いくつかの実施形態においては、被験者が特定の課題を行っている間に得られた神経生理学的データから構築されたBNAパターンを、被験者がその特定の課題を行っていない間に得られる神経生理学的データから構築されたBNAパターン、もしくは、被験者が別の特定の課題を行っている間に得られる神経生理学的データから構築されたBNAパターン、またはその両方と比較する。以下では、これらの実施形態の代表例について、図10A～図10Hを参照しながら説明する。

【0238】

図10A～図10Hは、ワーキングメモリ検査時に被験者の2つのグループから記録されたEEGデータから構築されたグループBNAパターンを示している。図10A～図10Hにおける黒い点はEEG電極の位置を示しており、これらのBNAパターンにおける

50

色分けは、上に定義したものと同一である。検査時、グループの各被験者に、人の顔の画像（「キュー（cue）」と称する）を記憶するように求めた。2秒後、被験者に、人の顔の画像（「プローブ（probe）」と称する）をもう一度提示し、プローブとキューとが一致しているかを判断するように求めた。

#### 【0239】

第1のグループのBNAパターンは、図10A～図10Dに示してある。図10Aおよび図10Bは、偽薬（以下では偽薬Aと称する）による治療後に構築されたグループBNAパターンであり、図10Cおよび図10Dは、スコプラミンによる治療後に構築されたグループBNAパターンである。第2のグループのBNAパターンは図10E～図10Hに示してあり、このうち図10Eおよび図10Fは、偽薬（以下では偽薬Bと称する）による治療後に構築されたグループBNAパターンであり、図10Gおよび図10Hは、ケタミンによる治療後に構築されたグループBNAパターンである。

10

#### 【0240】

スコプラミンの効果については上に説明した。ケタミンは、一般的な非バルビタール酸系麻酔薬として広く認識されており、迅速に作用して麻酔状態を生成する。より具体的には、ケタミンは、解離麻酔を行うときに従来使用されているアクリルシクロアルキルアミンである。ケタミンは、健康な子供における待期的手術の前に麻酔をかける目的に、あるいは全身麻酔に耐えられない高齢患者に麻酔をかける目的に使用されてきた。

#### 【0241】

図10A、図10C、図10E、および図10GのBNAパターンは、キューが提示された時点で得られたデータから構築されたものであり、本発明者は、脳における記憶過程（文献においては「符号化」としても知られている）に関連する情報を含むものとして認識した。図10B、図10D、図10F、および図10HのBNAパターンは、プローブが提示された時点で得られたデータから構築されたものであり、本発明者は、脳における記憶呼出し過程に関連する情報を含むものとして認識した。なお、図10A～図10HのBNAパターンは、活動ネットワークを区別するプロセスを記述している。したがって、例えば、図10AのBNAパターンは、偽薬Aとスコプラミンとを最も区別する、キュー時の脳活動を記述しており、図10BのBNAパターンは、偽薬Bとケタミンとを最も区別する、キュー時の脳活動を記述している。

20

#### 【0242】

図10A～図10B、および図10E～図10Fに示したように、偽薬による治療後、記憶呼出し時のBNAパターンは、記憶時のBNAパターンよりも、オーダーおよびサイズの両方において実質的に大きい。この状況は、スコプラミンおよびケタミンによる治療後とは異なる。スコプラミン（図10C～図10D）では、（i）前頭領域と頭頂領域との間の低い結合性と、（ii）それを補うような中央領域および前頭領域の活発な活動、がもたらされた。ケタミン（図10G～図10H）では、中央領域および前頭領域の活動が増大し、右側化（right lateralization）が減少した。BNAパターンの前頭・頭頂部分における大きな変化は観察されなかった。

30

#### 【0243】

スコプラミンを投与した被験者から得られた神経生理学的データの分析に関するさらなる詳細については、後からの例のセクションに説明してある（例4を参照）。

40

#### 【0244】

本発明の実施形態のBNAパターン比較手法は、脳機能の改善をもたらす目的に使用することもできる。本発明のいくつかの実施形態においては、一般にはリアルタイムでのより高いレベルの認知検査時に、被験者に対して、関連付けられる被験者に固有なBNAパターンを構築する。被験者に、構築されたBNAパターンまたはその何らかの表現を提示し、被験者はそれらをフィードバックとして使用することができる。例えば、認知行動の結果として、被験者のBNAパターンが、健康なグループの特徴的なBNAパターンに似てきたときに、このような結果を被験者に提示することによって、被験者はそれをプラスのフィードバックとして使用することができる。逆に、認知行動の結果として、被験者の

50

BNAパターンが、脳障害のグループの特徴的なBNAパターンに似てきたときに、このような結果を被験者に提示することによって、被験者はそれをマイナスのフィードバックとして使用することができる。オプションとして、ニューロフィードバックと併用してのBNAパターンのリアルタイム分析を利用することで、外部の刺激電極を使用しての改良された皮質刺激を達成することができる。

#### 【0245】

本発明の実施形態のBNAパターン比較手法は、光線療法に対する反応性と、オプションとして光線療法の有効性を評価する目的に使用することもできる。光線療法とは、特定の生物学的機能（自然組織治癒や再生過程など）を刺激する目的で、生物組織に光エネルギーを印加することである。あるいは、より高い出力レベルの光線療法では、癌組織の場合に適用されるように、組織の自然生物学的機能を抑制したり、組織を破壊することができる。

10

#### 【0246】

一般的に、光線療法は、被験者の皮膚の組織または皮膚の下組織、または組織の表面に光エネルギーを照射することによって実施される。可視領域または不可視の赤外（IR）領域における波長の放射が印加される。さらに、光線療法は、コヒーレントおよび非コヒーレントな光エネルギー、レーザおよび非レーザの光エネルギー、狭帯域および広帯域の光エネルギーを、連続的に、またはパルス状に、印加することによって実施することもできる。放射エネルギーは、一般には、低い出力強度で、一般にはミリワット単位で印加される。治療において印加される比較的低い放射エネルギーは、低レベル光線療法（LLLT）と呼ばれる。LLLTは、中枢神経系における神経障害、損傷の防止や修復、症状の緩和、病気の進行を遅らせる、遺伝的異常の修正を目的としても推奨されてきた。特に、光線療法は、脳血管発作（脳卒中）の後に使用することができる。

20

#### 【0247】

本発明の実施形態は、神経障害の光線療法（特にLLLT）に対する反応性と、オプションとしてその有効性を評価する目的に使用することができる。このような評価は、光線療法の前、光線療法の後、およびオプションとして光線療法中に得られる神経生理学的データからBNAパターンを構築し、上に詳述したように、これらのBNAパターンを互いに比較する、もしくはベースラインBNAパターンと比較する、またはその両方の比較を行うことによって、実施することができる。

30

#### 【0248】

さらに、本発明の実施形態のBNAパターン比較手法は、高圧療法に対する反応性と、オプションとして高圧療法の有効性を評価する目的に使用することもできる。高圧療法は、多くの医学的状態、治療目的、およびトレーニングレジメンに推奨される。高圧療法は、酸素依存性の多くの病気と、スポーツ傷害の治療を支援することができる。高圧療法によって効果的に治療することのできる病気としては、脳水腫、外傷性の頭部および脊髄の損傷、慢性脳卒中、脳卒中後、早期器質性脳症候、脳幹症状群、脳虚血、脳の血液循環障害、頭痛障害が挙げられる。一般には、高圧室における治療は、高圧室を大気圧より高い圧力に維持しながら、閉鎖循環式マスク、フード、またはその他の装置を介して使用者に酸素を投与することによって行う。酸素は、高圧室の外側の供給源から使用者に供給される。被験者は、高圧室内の周囲空気の酸素量が23.5%未満のままである、または酸素富化にならないように、閉鎖システムを通じて高圧室の外側に息を吐き出す。さらに、高圧室内の環境は、一般に高圧室の外側の供給源によって維持され、一般にサーモスタットによって制御される。

40

#### 【0249】

高圧療法に対する反応性、もしくは高圧療法の有効性、またはその両方の評価は、高圧療法の前、高圧療法の後、およびオプションとして高圧療法中に得られる神経生理学的データからBNAパターンを構築し、上に詳述したように、これらのBNAパターンを互いに比較する、もしくはベースラインBNAパターンと比較する、またはその両方の比較を行うことによって、実施することができる。

50

## 【0250】

本発明の実施形態のBNAパターン比較手法によって評価することのできる治療のさらなる例としては、以下に限定されないが、超音波治療、リハビリテーション治療、神経フィードバック（例：EMGバイオフィードバック、EEGニューロフィードバック）、経頭蓋磁気刺激法（TMS）、直接電極刺激法（DES）が挙げられる。

## 【0251】

本発明のいくつかの実施形態においては、BNAの比較から抽出される情報に応じて、局所的な刺激を脳に印加する。オプションとして、局所的な刺激は、BNAパターンのノードの少なくとも1つの空間的位置に対応する1つまたは複数の位置に印加することが好ましい。本発明のいくつかの実施形態によると、本方法の処理51, 52, 53を繰り返し実行することができ、抽出される情報における変動に応じて、局所的な刺激を変化させることができる。したがって、刺激とBNAパターン分析を閉ループにおいて使用することができ、この場合、BNAパターン分析によって、治療の有効性に関する情報を提供することができる。例えば、脳からデータを集めるために使用される電極と、刺激を印加するために使用されるシステムを、被験者の頭部に取り付けた状態で、被験者との1回のセッション内に閉ループを形成することができる。

10

## 【0252】

本発明の実施形態では、多くのタイプの局所的な刺激を考慮する。代表例としては、以下に限定されないが、経頭蓋刺激、大脳皮質に対する脳皮質電気刺激、脳深部刺激（DBS）が挙げられる。

20

## 【0253】

本発明の実施形態に適する経頭蓋刺激手法の代表例としては、以下に限定されないが、経頭蓋電気刺激法（tES）、経頭蓋磁気刺激法（TMS）が挙げられる。本発明の実施形態に適する経頭蓋電気刺激法（tES）の代表例としては、以下に限定されないが、経頭蓋直流電流刺激法（tDCS）、経頭蓋交流電流刺激法（tACS）、経頭蓋ランダムノイズ刺激法（tRNS）が挙げられる。経頭蓋電気刺激法（tES）は、複数部位刺激または単一部位刺激のいずれかとすることができる。経頭蓋電気刺激法（tES）は、任意の数の電極を用いて使用することができる。一般には、電極の数は1～256個であるが、本発明のいくつかの実施形態においては、257個以上の電極の使用も考慮される。本発明のいくつかの実施形態においては、高詳細経頭蓋電気刺激法（HD-tES）、例えば、これに限定されないが、高詳細経頭蓋直流電流刺激法（HD-tDCS）が使用される。

30

## 【0254】

本発明の実施形態に適する経頭蓋直流電流刺激法（tDCS）および高詳細経頭蓋直流電流刺激法（HD-tDCS）は、例えば、非特許文献20、非特許文献21、および非特許文献22に記載されており、これらの文書の内容は参照によって本明細書に組み込まれている。

## 【0255】

本発明の実施形態では、経頭蓋刺激と脳深部刺激（DBS）の両方を組み合わせることも考慮する。これらの実施形態は有用であり、なぜなら、経頭蓋刺激（例：tDCSまたはHD-tDCS）によってDBSの有効性を向上させることができるためである。いくつかの実施形態においては、経頭蓋刺激（例：tDCSまたはHD-tDCS）をDBSの前に実行し、BNAパターン分析を含む閉ループを使用して、脳に対する刺激の効果を識別する。効果が確立された時点で、経頭蓋刺激（例：tDCSまたはHD-tDCS）が有効である（例えば最も有効である）位置にDBSを印加することができる。

40

## 【0256】

本発明のいくつかの実施形態においては、経頭蓋刺激（例：tDCSまたはHD-tDCS）を、DBSと同時に、またはDBSの合間に印加する。これにより、DBSによる治療の有効性が向上する。この組合せ型の刺激（経頭蓋刺激とDBS、例えばtESとDBS）は、本発明の実施形態のBNAパターン分析によって達成することができ、BNA

50

パターンの領域のうちDBS電極の位置から遠い領域を経頭蓋刺激によって刺激し、BNAパターンの領域のうちDBS電極の位置に近い領域をDBS電極によって刺激する。組合せ型の刺激（経頭蓋刺激とDBS、例えばtESとDBS）は、BNAパターンによって示される脳内のさまざまな領域における活動を、同期的に、または独立して、活性化させたり抑制したりする目的に使用することができる。本発明のいくつかの例示的な実施形態においては、組合せ型の刺激（経頭蓋刺激とDBS、例えばtESとDBS）は、DBSの活性化しきい値を制御するために経頭蓋刺激（例：tDCSまたはHD-tDCS）が実行されるように使用する。例えば、DBSによって影響される脳領域の周囲の脳領域における活性化しきい値を経頭蓋刺激によって下げることによって、DBSの有効範囲を広げることができる。さらには、DBSによって影響される脳領域における活性化しきい値を経頭蓋刺激によって高めることによって、DBSの刺激経路を制御することができる。

10

**【0257】**

オプションとして、DBSを使用して、脳から神経生理学的データを得ることができる。本発明のいくつかの実施形態によると、本方法においてこれらのデータを使用してBNAパターンを更新することができる。

**【0258】**

局所的な刺激は、BNAパターンのノードの少なくとも1つの空間的位置に対応する1つまたは複数の位置において印加することができる。例えば、BNAパターンを分析して、脳障害に対応する位置を識別することができる。これらの位置において局所的な刺激を印加することで、障害を軽減または取り除くことができる。これに代えて、BNAパターンの別のノードに対応する位置において、局所的な刺激を印加することができる。これらの別の位置は、同じ被験者または被験者のグループにおける以前の刺激によって、障害を軽減または取り除くことに成功したことが判明した位置とすることができる。

20

**【0259】**

局所的な刺激を印加する代表例は、疼痛の場合である。これらの実施形態においては、疼痛を軽減または取り除くために局所的な刺激を印加する。したがって、BNAパターンを分析して、疼痛に対応するノードを識別することができ、これらのノードに対応する位置に刺激を印加することができる。

**【0260】**

いくつかの実施形態においては、神経生理学的データを得る前に、または得ている間に、疼痛刺激（熱刺激など）を被験者に印加することができる。BNAパターンを分析して、印加された疼痛刺激に対応するノードを識別することができ、これらの識別されたノードに対応する1つまたは複数の位置において局所的な刺激を印加することができる。このような実施形態は、特に、ただしこれに限定されないが、慢性疼痛（例：線維筋痛症）の状況に有用である。

30

**【0261】**

上述したMPH、スコポラミン、およびケタミン以外にも、BNAパターン比較手法は、他の多くのタイプの薬物治療に対する反応性と、オプションとしてその有効性を評価する目的に使用することができる。

40

**【0262】**

例えば、被験者がアルツハイマー病などの神経変性障害を患っているときには、治療としては、ドネペジル、フィゾスチグミン、タクリン、これらの薬学的に許容される酸付加塩、およびこれらのいずれかの組合せ、からなる群から選択される薬理的活性薬剤を使用することが挙げられる。被験者がハンチントン病などの神経変性障害を患っているときには、治療としては、フルオキシセチン、カルバマゼピン、これらの薬学的に許容される酸付加塩、およびこれらの組合せ、からなる群から選択される薬理的活性薬剤を使用することが挙げられる。被験者がパーキンソン病などの神経変性障害を患っているときには、治療としては、アマンタジン、アポモルフィン、プロモクリプチン、レボドパ、ベルゴリド、ロビニロール、セレギリン、トリヘキシフェニジル、アトロピン、スコポラミン、グ

50

リコピロレート、これらの薬学的に許容される酸付加塩、およびこれらのいずれかの組合せ、からなる群から選択される薬理学的活性薬剤を使用することが挙げられる。被験者が筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性障害を患っているときには、治療としては、バクロフェン、ジアセパム、チザニジン、ダントロレン、これらの薬学的に許容される酸付加塩、およびこれらのいずれかの組合せ、からなる群から選択される薬理学的活性薬剤を使用することが挙げられる。

#### 【0263】

一般に、薬物治療としては、薬理学的活性薬剤、例えば中枢作用薬、特にCNS活性薬剤、および他の神経系薬剤、例えば、以下に限定されないが、交感神経様作用アミン類、神経保護剤および神経再生剤（例えば神経栄養因子）、神経活性アミノ酸およびペプチド、神経伝達物質、ムスカリン受容体アゴニストおよびアンタゴニスト、抗コリンエステラーゼ類、神経筋遮断薬、神経節刺激薬、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、および筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性障害を治療するための薬剤、抗てんかん薬、CNSおよび呼吸刺激薬、CNS機能を選択的に修飾する薬物（例えば、麻酔薬、鎮静薬、鎮吐薬、降圧薬、脳血管拡張薬、催眠剤および鎮静剤、抗不安薬および精神安定剤、神経弛緩薬、抗菌物質、アドレナリン作用性アンタゴニスト、および食欲抑制剤）を使用することが挙げられる。この技術分野における通常の技能を有する者によって理解されるように、一部の薬剤は上記の群の2つ以上に含まれる。

#### 【0264】

これらの薬理学的活性薬剤の例としては、以下に限定されないが、交感神経様作用アミン類（例えば、アルブテロール、アンフェタミン、ベンズフェタミン、コルテロール、ジエチルプロピオン、ドーパミン、塩酸ドーパミン、ドブタミン、エフェドリン、エピネフリン、重酒石酸エピネフリン、エチルノルエピネフリン、塩酸エチルノルエピネフリン、フェンフルラミン、フェノールダパム、フェノールドパム、メシル酸フェノールドパム、ヒドロキシアンフェタミン、臭化水素酸ヒドロキシアンフェタミン、イボパミン、イソエタリン、イソプロテロノール、塩酸イソプロテロノール、メフェンテルミン、硫酸メフェンテルミン、メタプロテレノール、メタラミノール、重酒石酸メタラミノール、メトキサミン、塩酸メトキサミン、ミドドリン、ノルエピネフリン、重酒石酸ノルエピネフリン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニルエフリン、塩酸フェニルエフリン、フェニルエチルアミン、フェニルプロパノールアミン、プレナルテロール、プロピルヘキセドリン、リトドリン、テルブタリン、硫酸テルブタリン、チラミン）、神経保護剤および神経再生剤（例えば、興奮性アミノ酸アンタゴニストおよび神経栄養因子、例えば脳由来神経栄養因子、毛様体神経栄養因子、および神経成長因子、ニューロトロフィン（NT）3（NT3）、NT4およびNT5）、神経活性アミノ酸および神経活性ペプチド（例えば、 $\alpha$ -アミノ酪酸（GABA）、グリシン、 $\beta$ -アラニン、タウリン、およびグルタミン酸塩が含まれ、神経活性ペプチドには、ブラジキニン、カリジン、des-Arg<sup>9</sup>-ブラジキニン、des-Arg<sup>10</sup>-カリジン、des-Arg<sup>9</sup>-[Leu<sup>8</sup>]-ブラジキニン、[D-Phe<sup>7</sup>]-ブラジキニン、HOE140、神経ペプチドY、エンケファリン、および関連するオピオイドペプチド、例えばMet<sup>5</sup>-エンケファリン、Leu<sup>5</sup>-エンケファリン、 $\beta$ -、 $\delta$ -、および $\kappa$ -エンドルフィン、 $\alpha$ -および $\beta$ -ネオ-エンドルフィン、ダイノルフィン）、神経伝達物質（例えば、GABA（ $\gamma$ -アミノ酪酸）、グリシン、グルタミン酸塩、アセチルコリン、ドーパミン、エピネフリン、5-ヒドロキシトリプタミン、サブスタンスP、セロトニン、上記のようなエンケファリン類および関連するオピオイドペプチド、カテコールアミン類）、ムスカリン受容体アゴニストおよびアンタゴニスト（例えば、コリンエステル類、例えばアセチルコリン、メタコリン、カルバコール、ベタネコール（カルバミルメチルコリン）、塩酸ベタネコール）、コリン様作用性天然アルカロイド類、およびそれらの合成類似体（例えば、アレコリン、ピロカルピン、ムスカリン、McN-A-343、オキシトレモリン）が挙げられる。ムスカリン受容体アゴニストは、一般にはベラドンナ・アルカロイド類またはそれらの半合成類似体もしくは合成類似体（例えばアトロピン、スコボラミン、ホマトロピン

、臭化メチルホマトロピン、イプラトロピウム、メタンテリン、メトスコポラミン、チオトロピウム)、抗コリンエステラーゼ類(例えば、アンベノニウム、塩化アンベノニウム、デメカリウム、臭化デメカリウム、ヨウ化エコチオフェート、エドロフォニウム、塩化エドロフォニウム、ネオスチグミン、臭化ネオスチグミン、硫酸メチルネオスチグミン、フィソスチグミン、サリチル酸フィソスチグミン、ピリドスチグミン、臭化ピリドスチグミン)、神経筋遮断薬および神経節遮断薬(例えば、ジコリンエステル類(例:スクシニルコリン)、ベンジルイソキノリン類(d-ツボクラリン、アトラクリウム、ドキサクリウム、ミバクリウム)、ピペロクロニウム、ロクロニウム、ベクロニウム)、ヘキサメトニウム、トリメタファン、メカミルアミン)、神経変性疾患を治療するための薬剤(例えば、アルツハイマー病を治療するための活性薬剤(例:ドネゼビル、塩酸ドネベジル、フィソスチグミン、サリチル酸フィソスチグミン、タクリン、塩酸タクリン)、ハンチントン病を治療するための活性薬剤(例えば、以下に限定されないが、フルオキセチン、カルバマゼピン)、抗パーキンソン病薬(例えば、以下に限定されないが、アマンタジン、アポモルフィン、プロモクリプチン、レボドパ(特にレボドパ/カルビドパの組合せ)、ベルゴリド、ロピニロール、セレギリン、トリヘキシフェニジル、塩酸トリヘキシフェニジル、抗コリン作用性薬)、ALSを治療するための薬剤(例えば、以下に限定されないが、鎮痙薬(鎮痙)薬(例:バクロフェン、ジアゼパム、チザニジン、ダントロレン))、抗てんかん薬(例えば、抗痙攣(抗発作)薬(例:アゼタゾラミド、カルバマゼピン、クロナゼパム、クロラゼパート、エトスクシミド、エトトイン、フェルバメート、ガバペンチン、ラモトリジン、メフェニトイン、メフォバルピタール、フェニトイン、フェノバルピタール、プリミドン、トリメタジオン、ピガバトリン、ならびに不安、不眠および悪心を含む多数の適応症に有用であるベンゾジアゼピン類))、CNSおよび呼吸刺激薬(例えば、キサンチン類(例:カフェイン、テオフィリン))、アンフェタミン類(例えばアンフェタミン、塩酸ベンズフェタミン、デキストロアンフェタミン、硫酸デキストロアンフェタミン、レバンフェタミン、塩酸レバンフェタミン、メタンフェタミン、塩酸メタンフェタミン)、多種多様な刺激剤(例えば、メチルフェニデート、塩酸メチルフェニデート、モダフィニル、ペモリン、シブトラミン、塩酸シブトラミン)である。

#### 【0265】

さらに、CNS機能を選択的に修飾する薬物も考慮される。これらの薬物としては、以下に限定されないが、麻酔薬(例えばケタミン)、オピオイド鎮痛薬(例えば、アルフェンタニル、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、ドロコード、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルフィン、ナルブフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロボキシフェン、スフェンタニル、トラマドール)、非オピオイド鎮痛薬(例えば、アパゾン、エトドラク、ジフェンピラミド、インドメタシン、メクロフェナメート、メフェナム酸、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、トルメチン)、制吐薬(例えば、クロルプロマジン、シサプリド、ドンペリドン、グラニセトロン、メトクロプラミド、オンダンセトロン、ベルフェナジン、プロクロルペラジン、プロメタジン、チエチルペラジン、トリフルプロマジン)、降圧薬(例えば、アブラクロニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ)、脳血管拡張薬(例えば、ピンカミン、シュウ酸ナフチドロフリル、パパベリン、ニコチン酸)、催眠剤および鎮静剤(例えば、クロメチアゾール、エチナメート、エトミデート、グルテチミド、メプロバメート、メチプリロン、ゾルピデム、バルピツール酸塩類(例:アモバルピタール、アプロバルピタール、ブタバルピタール、ブタルピタール、メフォバルピタール、メトヘキシタール、ペントバルピタール、フェノバルピタール、セコバルピタール、チオペンタール))、抗不安薬および精神安定剤(例えば、ベンゾジアゼピン類(例:アルプラゾラム、プロチゾラム、クロルジアゼボキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパート、デモキセパム、ジアゼパム、エスタゾラム、フルマゼニル、フルラゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパム、トリアゾラム)、ブスピロン、ドロペリドール)、神経弛緩薬、例えば、抗うつ薬、抗躁病薬、抗精神病薬であって、

10

20

30

40

50



このうち抗うつ薬として、(a)三環系抗うつ薬(例えば、アモキサピン、アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、トリミプラミン)、(b)セロトニン再取り込み阻害剤(例えば、シタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、ベンラファキシン)、(c)モノアミンオキシダーゼ阻害剤(例えば、フェネルジン、トラニルシプロミン、(-)-セレギリン)、(d)その他の「非定型」抗うつ薬(例えば、ブプロピオン、ネファゾドン、トラゾドンベンラファキシン)、抗躁病および抗精神病薬として、(a)フェノチアジン類(例えば、アセトフェナジン、マレイン酸アセトフェナジン、クロルプロマジン、塩酸クロルプロマジン、フルフェナジン、塩酸フルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、デカン酸フルフェナジン、メソリダジン、ベシル酸メソリダジン、ペルフェナジン、チオリダジン、塩酸チオリダジン、トリフルオペラジン、塩酸トリフルオペラジン)、(b)チオキサンテン類(例えば、クロルプロチキセン、チオチキセン、塩酸チオチキセン)、(c)その他の複素環薬(例えば、カルバマゼピン、クロザピン、ドロペリドール、ハロペリドール、デカン酸ハロペリドール、コハク酸ロキサピン、モリンドン、塩酸モリンドン、オランザピン、ピモジド、クエチアピン、リスペリドン、セルチンドール)、抗コリン作用性薬(例えば、アトロピン、スコポラミン、グリコピロレート)、抗菌物質、例えば、(a)テトラサイクリン系抗生物質および関連化合物(クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、デメクロサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、ロリテトラサイクリン)、(b)マクロライド系抗生物質(例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン)、(c)ストレプトグラミン系抗生物質(例えば、キヌプリスチン、ダルホプリスチン)、(d)ラクタム系抗生物質、例えばペニシリン類(例：ペニシリンG、ペニシリンVK)、抗ブドウ球菌性ペニシリン類(例：クロキサシリン、ジクロキサシリン、ナフシリン、オキサシリン)、広域スペクトルペニシリン類(例：アンピシリンやアモキシリンなどのアミノペニシリン類、カルペニシリンなどの抗緑膿菌ペニシリン類)、セファロsporin類(例：セファドロキシル、セフェピム、セファレキシン、セファゾリン、セフォキシチン、セフォタン、セフロキシム、セフォタキシム、セフトジジム、セフトリアゾン)、カルバペネム類(例：イミプレネム、メロペネム、アズトレオナム)、(e)アミノグリコシド系抗生物質(例えば、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、アミカシン、ネオマイシン)、(f)グリコペプチド系抗生物質(例えば、バンコマイシン、テイコブラニン)、(g)スルホンアミド系抗生物質(例えば、スルファセタミド、スルファベンズアミド、スルファジアジン、スルファドキシム、スルファメラジン、スルファメタジン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール)、(h)キノロン系抗生物質(例えば、シプロフロキサシン、ナリジクス酸、オフロキサシン)、(i)抗マイコバクテリア剤(例えば、イソニアジド、リファンピン、リファブチン、エタムブトール、ピラジニアミド、エチオナミド、アミノサリチル酸、シクロセリン)、(j)全身性抗真菌剤(例えば、イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、アムホテリシンB)、(k)抗ウイルス剤(例えば、アシクロビル、ファミシクロビル、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ソリブジン、トリフルリジン、バラシクロビル、ビダラビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタピン、ジドブジン、アマンタジン、インターフェロン、リバビリン、リマンタジン)、(l)多種多様な抗菌剤(例えば、クロラムフェニコール、スペクチノマイシン、ポリミキシンB(コリスチン)、バシトラシン)、アドレナリン作用性受容体アンタゴニスト(例えば、ドキサゾシン、インドラミン、フェノキシベンズアミン、フェントラミン、プラゾシン、トラゾリン、テラゾシン、トリマゾシン、ヨヒンビン)、食欲抑制剤(例えば、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、硫酸デキストロアンフェタミン、塩酸ジエチルプロピオン、マジンドール、塩酸メタンフェタミン、フェンテルミン、塩酸フェンテニン)が挙げられる。

#### 【0266】

図14は、本発明のいくつかの実施形態による、被験者のグループから記録された神経生理学的データからデータベースを構築するのに適する方法を示した流れ図である。

10

20

30

40

50

## 【0267】

分析する神経生理学的データは、上に詳述したように、検査対象の被験者の脳から直接得られる任意のデータとすることができる。データは、取得後ただちに分析することができる（「オンライン分析」）、または記録および格納した後に分析することができる（「オフライン分析」）。神経生理学的データは、上述したデータタイプのいずれかを含むことができる。本発明のいくつかの実施形態においては、データはEEGデータである。神経生理学的データは、上に詳述したように、被験者が課題や動作を行うかまたは概念化する前、もしくは後、またはその両方において集めることができる。神経生理学的データは、上に詳述したように、事象に関連する測度（例えばERPやERF）として使用することができる。

10

## 【0268】

本方法は、ステップ140において開始され、オプションとしてステップ141に進み、このステップでは、神経生理学的データを受信する。データは、被験者から直接記録することができる、または、データが格納されているコンピュータ可読記憶媒体などの外部データ源から受信することができる。

## 【0269】

本方法はステップ142に進み、このステップでは、活動に関連する特徴を識別するために、データの特徴の間の関係を求める。活動に関連する特徴は、極値（ピーク、谷など）とすることができ、上に詳述したように識別することができる。

## 【0270】

本方法はステップ143に進み、このステップでは、それぞれが脳内の少なくとも時空間活動領域を表す複数のカプセルを定義するために、識別された活動に関連する特徴に従って、区画化手順を使用する。大まかに言うと、区画化手順は、識別された特徴それぞれの近傍領域を定義する。オプションとして、近傍領域は、時空間近傍領域であることが好ましい。本発明のいくつかの実施形態においては、近傍領域は、スペクトル-時空間近傍領域であり、これらの実施形態については後から詳しく説明する。

20

## 【0271】

近傍領域は、極値が位置している空間領域（二次元または三次元）として、もしくは、極値が発生する時間間隔として、またはその両方として、定義することができる。各極値に時空間近傍領域を関連付けるため、空間領域および時間間隔の両方が定義されることが好ましい。このような近傍領域を定義する利点として、近傍領域は、時間もしくは空間またはその両方におけるデータの拡散構造に関する情報を提供する。（それぞれの次元における）近傍領域のサイズは、極値の特性に基づいて決定することができる。例えば、いくつかの実施形態においては、近傍領域のサイズは、極値の半値全幅（FWHM）に等しい。近傍領域の別の定義も、本発明の範囲から除外されるものではない。

30

## 【0272】

本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、複数の格子要素にわたり空間格子を構築する。空間格子を構築するときの入力は、測定デバイスの位置（例えば、頭皮、上皮質面、大脳皮質、または脳内深部における位置）であることが好ましい。本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、測定デバイスの位置を特徴付ける解像度よりも高い解像度を有する空間格子を構築するため、区分的補間を使用する。区分的補間では、滑らかな分析関数または一連の滑らかな分析関数を利用することが好ましい。

40

## 【0273】

本発明のいくつかの実施形態においては、空間格子は、二次元空間格子である。例えば、空間格子は、被験者の頭皮、上皮質面、または頭蓋内面を記述することができる。

## 【0274】

本発明のいくつかの実施形態においては、空間格子は三次元空間格子である。例えば、空間格子は、被験者の頭蓋内容積を記述することができる。

## 【0275】

空間格子を構築した後、識別された活動に関連する特徴それぞれに、格子要素 $x$ （ $x$ は

50

、二次元格子を構築する実施形態においては表面要素または点位置とすることができ、三次元格子を構築する実施形態においては体積要素または点位置とすることができる)および時点  $t$  を関連付けることが好ましい。次いで、識別された活動に関連する特徴に対応するカプセルを、関連付けられた格子要素  $x$  の近傍の格子要素と、関連付けられた時点  $t$  の近傍の時点とをカプセル化する時空間活動領域として定義することができる。これらの実施形態においては、特定のカプセルの次元は  $D + 1$  ( $D$  は空間次元)である。

【0276】

オプションとして、近傍の格子要素は、それぞれの活動に関連する特徴の振幅レベルが所定のしきい値範囲内(例えばピークにおける振幅の  $1/2$  以上)であるすべての格子要素を備えていることが好ましい。オプションとして、近傍の時点は、活動に関連する特徴の振幅レベルが所定のしきい値範囲(近傍の格子要素を定義するために使用されるものと同じしきい値範囲とすることができ)内であるすべての時点を備えていることが好ましい。

10

【0277】

区画化するステップ143は、オプションとして、データに周波数分解を適用して、複数の周波数帯域(例えば、以下に限定されないが、上に詳述したように、デルタ帯域、シータ帯域、アルファ帯域、低ベータ帯域、ベータ帯域、高ベータ帯域)を生成することができる。より高い周波数帯域、例えば、これに限定されないが、ガンマ帯域も考慮される。これらの実施形態においては、カプセルは、各周波数帯域ごとに個別に定義することができる。

20

【0278】

さらに、本発明者らは、識別された活動に関連する特徴それぞれに周波数値  $f$  が関連付けられる区画化手順も考慮しており、この場合、識別された活動に関連する特徴に対応するカプセルは、 $x$  の近傍の格子要素と、 $t$  の近傍の時点と、 $f$  の近傍の周波数値とをカプセル化するスペクトル-時空間活動領域として定義される。したがって、これらの実施形態においては、特定のカプセルの次元は  $D + 2$  ( $D$  は空間次元)である。

【0279】

本発明のいくつかの実施形態による、カプセルを定義するステップは、各被験者ごとに個別に実行する。これらの実施形態においては、特定の被験者についてカプセルを定義するために使用されるデータには、グループ内の他の被験者から集められるデータにかかわらず、その特定の被験者から集められるデータのみが含まれる。

30

【0280】

本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、本方法はステップ144に進み、このステップでは、カプセルに従ってデータをクラスタ化し、カプセルクラスタのセットを生成する。カプセルが各周波数帯域ごとに個別に定義されているときには、クラスタ化も各周波数帯域ごとに個別に実行することが好ましい。クラスタリング手順の入力には、グループ内のすべての被験者のカプセルの一部またはすべてを含めることができる。一連の制約を、先験的に、またはクラスタリング手順の実行中に動的に定義することが好ましく、この一連の制約は、クラスタのすべてのメンバーに共通である脳活動事象をそれぞれが表すクラスタのセットが生成されるように選択する。例えば、一連の制約には、クラスタの被験者あたりの最大許容事象(例: 1つ、2つ、または3つ)を含めることができる。さらに、一連の制約には、クラスタにおける最大許容時間窓および最大許容空間距離を含めることができる。本発明の実施形態に適するクラスタリング手順の代表例は、後からの例のセクションにおいて説明する。

40

【0281】

クラスタを定義した後、オプションとして、クラスタを処理して、クラスタの縮小表現を生成することができる。例えば、本発明のいくつかの実施形態においては、クラスタのカプセル表現を使用する。これらの実施形態においては、各クラスタが1つのカプセルとして表され、カプセルの特性が、そのクラスタのメンバーであるカプセルの特性を近似する。

50

## 【0282】

いくつかの実施形態においては、本方法はステップ145に進み、このステップでは、カプセルの間でカプセル間関係を求める。このステップは、BNAパターンのエッジを求めるステップに関連して上述した手順を使用して行うことができる（例えば図3B～図3Eを参照）。具体的には、カプセル間関係は、2つのカプセルの間の因果関係を表すことができる。例えば、カプセルの対それぞれに対して、時間窓を定義することができる。これらの時間窓は、時間軸に沿ったカプセルの幅に対応する。さらに、2つのカプセルの間の潜時差窓を定義することができる。この潜時差窓は、時間軸に沿ったカプセル間の隔りに対応する。

## 【0283】

10

個々の時間窓および潜時差窓を使用して、カプセルの対の間の関係を定義することができる。例えば、これらの窓それぞれにしきい値手順を適用することで、カプセルの間の関係を受け入れる、拒否する、または定量化する（例えば重みを割り当てる）ことができる。しきい値手順は、すべての窓において同じとすることができ、またはより好ましくは、窓のタイプごとに固有とすることができ、例えば、時間軸に沿ったカプセルの幅に1つのしきい値手順を使用することができ、潜時差窓に別のしきい値手順を使用することができる。しきい値処理のパラメータは、オプションとして、カプセル間の空間距離に依存し、距離が短いほど小さい時間しきい値を使用する。

## 【0284】

本発明の実施形態では、多くのタイプのカプセル間関係を考慮し、例えば、以下に限定されないが、2つの定義されたカプセルの間の空間的近接性、2つの定義されたカプセルの間の時間的近接性、2つの定義されたカプセルの間のスペクトルの（例えば信号の周波数の）近接性、2つの定義されたカプセルの間のエネルギー的（例えば信号の出力または振幅の）近接性が挙げられる。

20

## 【0285】

いくつかの実施形態においては、被験者のグループに対して、それぞれがカプセルおよび時空間ピークを有するグループカプセルを定義する。オプションとして、2つのグループカプセルの間の関係を、各グループカプセルの間の時間差に基づいて定義することが好ましい。この時間差は、両方のグループカプセルからの被験者の対応する2つの時空間ピークの間で計算することが好ましい。これに代えて、（ピークの間の時間差ではなく）カ

30

## 【0286】

例えば、2つのグループカプセルを、関連するカプセルの対と宣言することができ、この場合の条件として、これらのカプセルを有する被験者の間でカプセルの間の時間差が事前定義された時間窓の範囲内である場合である。この基準を、時間窓制約と称する。本発明の実施形態に適する一般的な時間窓は、数ミリ秒である。

## 【0287】

いくつかの実施形態においては、2つのグループカプセルの間の関係を、それらのカプセルを有する被験者の数に基づいて定義する。例えば、2つのグループカプセルは、それらのカプセルを有する被験者の数が所定のしきい値を超えている場合、関連するカプセルの対として宣言することができる。この基準を、被験者数制約と称する。本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、さらに、時間窓制約と被験者数制約の両方を使用し、この場合、2つのグループカプセルは、時間窓制約と被験者数制約の両方が満たされているときに、関連するカプセルの対として宣言される。カプセルの対を形成することのできる被験者の最大数を、2つのグループの被験者の共通部分と称する。

40

## 【0288】

したがって、本発明の実施形態においては、カプセルネットワークパターンが構築され、このカプセルネットワークパターンは、カプセルに対応するノードと、カプセル間関係に対応するエッジとを有するグラフィックとして表すことができる。

## 【0289】

50

本発明のいくつかの実施形態においては、本方法は、カプセルに特徴選択手順を適用して、カプセルの少なくとも1つのサブセットを生成する（処理149）。

【0290】

本発明のいくつかの実施形態においては、特徴の前進選択を使用し、本発明のいくつかの実施形態においては、特徴の後進選択を使用する。本発明のいくつかの実施形態においては、本方法は、質の低い選択につながる誤検出の割合を制御する手順を使用し、このような手順は、誤検出率（FDR）手順として公知であり、例えば前出の非特許文献19（この文書の内容は参照によって本明細書に組み込まれている）に記載されている。

【0291】

図33は、本発明の実施形態に適する特徴選択手順の代表例を示している。最初に、被験者のグループを考慮し（例えば、健康者のコントロールまたは病気の被験者）、このときオプションとして、比較的高い精度でグループを表すため十分に大きなデータセットを使用することが好ましい。グループは、カプセルのセットを使用して表すことができる。次いで、グループのデータセットを特徴付ける各特徴または特徴のさまざまな組合せを評価する目的で、データセットのトレーニングセットに対して特徴選択手順を適用する。特徴選択アルゴリズムへの入力は、トレーニングセットを使用して計算された評価スコア（例えば、特徴それぞれに対するトレーニングセットにおける参加者それぞれのスコア）であることが好ましい。他の特徴、例えば、以下に限定されないが、BNAパターン事象対や、EEGおよびERP特徴（例えば、以下に限定されないが、コヒーレンス、相関関係、タイミング、振幅の測度）にも、特徴選択を適用することができる。これらの特徴のさまざまな組合せにも、特徴選択を適用することができる。

【0292】

この手順の結果は、スーパーバイズドカプセルネットワークのセットとすることができ、各セットは、特徴の特定のセットによって母集団の異なるサブグループを記述するのに適している。この手順時に得られるネットワークにより、単一被験者において得られたカプセルを、特定の1つまたは複数のネットワークと比較することができる。したがって、得られたネットワークは、バイオマーカーの役割を果たすことができる。

【0293】

本発明のいくつかの実施形態においては、本方法はステップ146に進み、このステップでは、各クラスタ（またはそのカプセル表現）もしくはクラスタの各対（またはそのカプセル表現）またはその両方について、重みを定義する。クラスタの対の重みは、BNAのエッジに割り当てられる重みに関連して上述したように計算することができる。

【0294】

個々のカプセルまたはクラスタの重みは、データベースにおけるその特定のカプセルの存在レベルを記述することができる。例えば、クラスタの重みは、クラスタ内のすべてのカプセルにわたり計算された平均振幅として定義することができる。オプションとして、すべてのクラスタのすべての振幅平均の合計によって重みを正規化することが好ましい。

【0295】

さらには、クラスタ内のカプセルを定義するパラメータの1つまたは複数の統計的分布または密度を記述する重みも考慮される。具体的には、重みは、クラスタ全体にわたる振幅の分布または密度、クラスタ全体にわたる空間的分布または空間的密度、クラスタ全体にわたる時間的分布または時間的密度、クラスタ全体にわたるスペクトルの分布またはスペクトルの密度、のうちの少なくとも1つを含むことができる。

【0296】

本方法は、ステップ147において、クラスタ、表現、カプセルネットワークパターンの少なくとも1つを、コンピュータ可読媒体に格納する。重みが計算されるときには、重みも格納する。

【0297】

本方法は、ステップ148において終了する。

【0298】

図15は、本発明のいくつかの実施形態による、被験者から記録された神経生理学的データを分析するのに適する方法を示した流れ図である。

【0299】

分析する神経生理学的データは、上に詳述したように、検査対象の被験者の脳から直接得られる任意のデータとすることができる。データは、取得後ただちに分析することができる（「オンライン分析」）、または記録および格納した後に分析することができる（「オフライン分析」）。神経生理学的データは、上述したデータタイプのいずれかを含むことができる。本発明のいくつかの実施形態においては、データはEEGデータである。神経生理学的データは、上に詳述したように、被験者が課題もしくは動作またはその両方を実行するかまたは概念化する前、もしくは後、またはその両方において集めることができる。神経生理学的データは、上に詳述したように、事象に関連する測度（例えばERPやERF）として使用することができる。

10

【0300】

本方法はステップ150において開始され、オプションとしてステップ151に進み、このステップでは、神経生理学的データを受信する。データは、被験者から直接記録することができる、または、データが格納されているコンピュータ可読記憶媒体などの外部データ源から受信することができる。

【0301】

本方法はステップ152に進み、このステップでは、活動に関連する特徴を識別するために、データの特徴の間の関係を求める。活動に関連する特徴は、極値（ピーク、谷など）とすることができ、上に詳述したように識別することができる。

20

【0302】

本方法はステップ153に進み、このステップでは、上に詳述したように、複数のカプセルを定義するために、識別された活動に関連する特徴に従って区画化手順を使用する。カプセルおよびカプセル間の関係は、上に詳述したように、被験者のカプセルネットワークパターンを定義する。

【0303】

いくつかの実施形態においては、本方法はステップ157に進み、このステップでは、上に詳述したように、特徴選択手順を使用する。

【0304】

30

本方法は、オプションとしてステップ154に進み、このステップでは、それぞれが注釈付きデータベースカプセルを有する複数のエントリを有するデータベースにアクセスする。データベースは、図14に関連して上述したように構築することができる。

【0305】

用語「注釈付きカプセル」は、注釈情報が関連付けられているカプセルを意味する。注釈情報は、カプセルとは個別に（例えばコンピュータ可読媒体上の個別のファイルに）格納することができる。注釈情報は、1つのカプセルまたはカプセルの集合に関連付けることができる。したがって、例えば、注釈情報は、特定の障害または状態の存在の有無あるいは脳機能のレベルに関連することができる。さらには、注釈情報が、被験者に適用される治療との関連において、脳に関連する特定の障害または状態に関連する実施形態も考慮される。例えば、カプセル（またはカプセルの集合）に、脳に関連する治療された障害に対応するものとして注釈することができる。さらに、このようなカプセル（またはカプセルの集合）に、治療の特性、例えば、投薬量、治療時間、治療後の経過時間などによって注釈を付けることもできる。オプションとして、カプセル（またはカプセルの集合）を、脳に関連する未治療の障害に対応するものとして注釈することができる。注釈情報には、上述した障害、状態、脳機能、治療のうちの任意の情報を含めることができる。

40

【0306】

これに代えて、またはこれに加えて、カプセル（またはカプセルの集合）を、個人の特定のグループ（例えば、性別、民族起源、年齢グループなど）に対応するものとして識別することができ、この場合、注釈情報は、個人のそのグループの特性に関連する。

50

## 【0307】

データベースは、被験者のグループから得られたデータを使用して定義されたカプセルを含むことができ、または、同じ被験者から異なる時刻に（例えばより早い時刻に）得られたデータを使用して定義されたカプセルを含むことができる。後者の場合、カプセルの注釈には、上述したタイプの注釈の代わりに、またはこれらに加えて、データ取得日を含めることができる。

## 【0308】

本方法はステップ155に進み、このステップでは、定義されたカプセルの少なくとも一部（例えばすべて）を、1つまたは複数の基準カプセルと比較する。

## 【0309】

本発明の実施形態では、複数のタイプの基準カプセルを考慮する。

## 【0310】

本発明のいくつかの実施形態においては、基準カプセルは、同じ被験者から異なる時刻（例えばより早い時刻）に得られた神経生理学的データを使用して定義されるベースラインカプセルである。

## 【0311】

これらの実施形態の具体的かつ本発明を制限することのない例として、同じ被験者に何回かの治療セッション（例えばN回のセッション）を行う場合が挙げられる。各セッションの前と後にデータを得ることができ、データ取得のたびにカプセルを定義することができる。治療前に定義されるカプセルはベースラインカプセルとして使用することができ、治療後に得られるデータから定義されるカプセルをベースラインカプセルと比較することができる。本発明のいくつかの実施形態においては、ベースラインカプセルは、最初のセッションの前に得られるデータから定義されるカプセルであり、この場合、その後に連続して得られるデータから定義されるカプセルを、同じベースラインカプセルと比較する。この実施形態は、時間の経過に伴う治療の効果を評価する目的に有用である。本発明のいくつかの実施形態においては、ベースラインカプセルは、k番目のセッションより前に得られるデータから定義されるカプセルであり、この場合、k番目のセッション以降に得られるデータから定義されるカプセルを、これらのベースラインカプセルと比較する。この実施形態は、1つまたは複数の特定のセッションの効果を評価する目的に有用である。

## 【0312】

オプションとして、比較するステップは、脳内の神経可塑性の存在の有無やレベルを判定する目的に使用することができる。

## 【0313】

神経可塑性の判定は、脳卒中を発症した被験者に特に有用であり、この場合、脳の一部が損傷しており、別の部分が機能し始めたり、元の機能が変化する。脳卒中後の被験者の2つのカプセルまたはカプセルのセットの間での比較を使用して、脳活動の変化を識別することができ、したがって、脳内の神経可塑性も評価することができる。神経可塑性の判定は、慢性疼痛を患っている被験者に特に有用である。2つのカプセルまたはカプセルのセットの間での比較を使用して、脳活動の変化を識別することができ、したがって、このような化学的変化も評価することができる。このような評価を、例えば疼痛刺激と組み合わせることで、被験者が慢性疼痛の患者である可能性、または疼痛刺激に対する正常な反応を有する可能性を求めることができる。

## 【0314】

オプションとして、比較ステップを使用して、外傷性脳損傷（TBI）の可能性を推定することができる。外傷性脳損傷（TBI）は、3つのパラメータ、すなわち、1）意識の変化の質および長さ、2）記憶喪失（記憶消失）の長さ、3）グラスゴーコーマスケール（GCS）、に基づいて、軽度、中度、重度のTBIにしばしば分類される。従来、意識の長さが20分未満、記憶喪失が24時間以下、かつGCSスコアが13を超えるとき、脳損傷は脳震盪（mTBI）として分類される。同じ被験者の2つのカプセルまたはカプセルのセットの間での比較を使用することで、脳活動の変化を識別することができ、し

10

20

30

40

50

たがって、TBI（例：脳震盪）の存在の有無や可能性を評価することができる。

【0315】

本発明のいくつかの実施形態においては、基準カプセルは、異なる被験者から得られた神経生理学的データを使用して定義されるカプセルである。

【0316】

本発明のいくつかの実施形態によると、ベースラインカプセルに対する、データから定義される特定のカプセル（例えば、以前に定義されたカプセル、または以前に得られたデータから定義されたカプセル）の変動を、正常として注釈された2つ以上のカプセルの間の変動と比較することができる。例えば、ベースラインカプセルに対する特定のカプセルの変動を、正常と注釈された第1のカプセルおよび同様に正常と注釈された第2のカプセルの変動と比較することができる。オプションとして、これらの注釈付きカプセルは、正常な脳機能を有するものとして識別された複数の異なる被験者から得られた神経生理学的データから定義されることが好ましい。

10

【0317】

これらの実施形態の利点として、ベースラインカプセルに対する特定のカプセルの観察された変動の診断上の程度を評価することができる。例えば、ベースラインカプセルに対する変動が、正常な脳機能を有するものとして識別された2人以上の異なる被験者の間の、神経生理学的データから得られる変動と類似しているとき、本方法においては、ベースラインカプセルに対する観察された変動が小さい、または有意ではないものと評価することができる。これに対して、ベースラインカプセルに対する変動が、正常な被験者の間の変動と比較して大きいときには、本方法においては、ベースラインカプセルに対する観察された変動が診断上有意であるものと評価することができる。

20

【0318】

前に注釈されたカプセルのデータベースにアクセスする（処理154）実施形態においては、オプションとして、基準カプセルは、データベースのカプセルであることが好ましい。異常と注釈された少なくとも1つのデータベースカプセル、および正常と注釈された少なくとも1つのデータベースカプセルと、カプセルを比較することができる。異常と注釈されたデータベースカプセルは、脳に関連する障害または状態の存在の有無またはレベルに関連する注釈情報が関連付けられているカプセルである。正常と注釈されたデータベースカプセルは、正常な脳機能を有するものとして識別された被験者または被験者のグループから得られたデータを使用して定義されたカプセルである。異常と注釈されたデータベースカプセルおよび正常と注釈されたデータベースカプセルとの比較は、脳に関連する障害または状態に従って被験者を分類する目的に有用である。オプションとして、このような分類は、それぞれのカプセルの間の類似性を使用して表される可能性値によって行うことが好ましい。

30

【0319】

カプセルの間の比較は、一般には、比較されるカプセルの間の類似性を求めることを目的とする。類似性は、任意の数の次元に沿ったカプセルの間の相関関係に基づくことができる。本発明者らが行った実験においては、サイズが等しくない2つのカプセルの間の相関関係を使用した。これらの実験については、後からの例のセクションにおいてさらに詳しく説明する。

40

【0320】

カプセルの間の比較ステップは、定義されたカプセルとデータベースのカプセルとの間の類似性の程度を記述するスコアを計算するステップを含むことができる。データベースが、共通の障害、状態、脳機能、治療、またはその他の特性（性別、民族起源、年齢グループなど）を有する被験者のグループに対応するとき、類似性の程度は、例えば、そのグループにおける被験者のメンバーシップレベルを表すことができる。言い換えれば、類似性の程度は、被験者の障害、状態、脳機能、治療、またはその他の特性と、グループの障害、状態、脳機能、治療、またはその他の特性とが、どれだけ近いのか、またはどれだけ離れているかを表す。

50



## 【0321】

スコア計算は、それぞれのデータベースカプセルを記述する多次元統計的分布（例えば多次元正規分布）を使用して、被験者のカプセルに対応する時空間ベクトルの統計的スコア（例： $z$ -スコア）を計算するステップを含むことができる。本発明のいくつかの実施形態においては、統計的スコアに、データベース内の重みを使用して重み付ける。さらに、スコア計算は、カプセルとデータベースカプセルとの間の相関関係を計算するステップを含むことができる。本発明の実施形態に適するスコア計算手順の代表例については、後からの例のセクションにおいて説明する。

## 【0322】

データベースに対する特定のカプセルのスコアを使用することで、2つのカプセルを互いに比較することもできる。例えば、第1のカプセル $C_1$ と、先験的に $C_1$ と同じではない第2のカプセル $C_2$ とを考える。いま、 $C_1$ をデータベース $X$ と比較し、スコア $S_1$ を割り当てるとする。さらに、 $C_2$ をデータベース $Y$ （いくつかの実施形態においてはデータベース $X$ であるが、別のデータベースでもよい）と比較し、スコア $S_2$ を割り当てるとする。 $C_1$ と $C_2$ の間の比較は、本発明のいくつかの実施形態によると、 $S_1$ を $S_2$ と比較することによって達成される。これらの実施形態は、 $C_1$ および $C_2$ の一方がベースラインカプセルであり、 $C_1$ および $C_2$ が異なる被験者から集めた神経生理学的データから定義されているときに、特に有用である。

## 【0323】

被験者のカプセルとデータベースカプセルとの間の比較は、任意のタイプのカプセル間関係とは無関係に実行することができる。これらの実施形態においては、データベースカプセルの特定の対が、時間、空間、周波数、または振幅に関して関係を有するかを考慮することなく、被験者のカプセルをデータベースカプセルと比較する。

## 【0324】

これに代えて、本方法では、上に詳述したように、定義されたカプセルの間でカプセル間関係を求め、カプセル間関係に応じてカプセルネットワークパターンを構築することができる。これらの実施形態においては、比較は、構築されたパターンとデータベースパターンとの間で行われる。

## 【0325】

オプションとして、被験者のカプセルとデータベースカプセルとの間の比較は、特徴選択手順時に得られるスーパーバイズドカプセルネットワークに関連して行うことが好ましい（例えば図33を参照）。

## 【0326】

いくつかの比較プロトコルが考慮され、図34A～図34Cに概略的に示してある。

## 【0327】

図34Aに示した比較においては、単一被験者の脳活動とネットワークによって表される脳活動との間の類似性の程度を定量化することのできるマッチング処理を使用する。本発明のいくつかの実施形態によると、比較される特徴すべてに関連付けられている個別の類似性スコアの加重和であるスコアによって、類似性の全体的な程度を定量化することができる。いくつかのネットワークが得られる実施形態においては、各ネットワークは母集団内の特定のサブグループを特徴付ける。これらの実施形態においては、被験者を、その被験者の特性に最も似ているサブグループに関連付けられている1つまたは複数のネットワークに対して一致判定することができる。

## 【0328】

図34Bに示した比較においては、被験者のカプセルネットワークパターンをグループネットワークに対して比較し、グループネットワークの特徴に対する単一被験者の代表的な一致特徴（例えば最もよく一致する特徴）を選択することが好ましい。これらの代表的な一致特徴は、単一被験者のカプセルネットワークとグループネットワークとの間の共通部分の近似として使用することができ、同じ被験者の複数の検査において使用される基準ベースラインとしての役割を果たすパーソナライズされた（個人的な）単一被験者サブネ

10

20

30

40

50

ットワークを構成する。

【0329】

いくつかの実施形態においては、単一被験者を、均一なサブタイプを記述するいくつかのグループサブネットワークに対して比較することができ、基準としての役割を果たすことのできる単一被験者ネットワークを選ぶときの微調整が可能になる。したがって、グループのネットワークの特徴に対して個々の特徴を一致判定することによって、カスタマイズされたネットワークを抽出することができ、個々の特徴を、個人の状態（例：健康、疾患）を最も特徴付ける特徴のサブセットと比較することができる。

【0330】

図34Cに示した比較においては、比較のさまざまな組合せを示してある。このような組合せとしては、以下に限定されないが、単一被験者ネットワークを別の単一被験者ネットワークに対して比較する、ネットワークを、そのネットワークと単一被験者ネットワークとの間の共通部分に対して比較する、などが挙げられる。

【0331】

本方法は、ステップ156において終了する。

【0332】

本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、比較ステップ155から抽出される情報は、被験者の脳機能が異常である可能性に関連する。さらには、オプションとして、比較を使用して、予後情報を抽出することができる。例えば、全員が同じ異常な脳機能を患っており類似するリハビリテーション履歴を有する被験者のグループを特徴付けるカプセルの基準（例：ベースライン）セットと、カプセルとを比較することができ、この場合、カプセルのベースラインセットは、リハビリテーション過程の開始時に得られる神経生理学的データから構築される。ステップ153において得られるカプセルと、カプセルの基準セットとの間の類似性レベルは、特定の異常な脳機能および特定のリハビリテーション過程の予後指標として使用することができる。

【0333】

オプションとして、異常な脳機能の可能性は、BNAパターン20と注釈付きBNAパターンとの比較に関連して上に詳述したように、ステップ153において得られるカプセルと、カプセルの基準セットとの間の類似性に少なくとも部分的に基づいて、脳障害指標を求めることによって抽出することが好ましい。

【0334】

なお、本発明の実施形態のカプセルは、上述した脳に関連する障害を含めて、脳に関連する多くの障害の可能性を評価する目的に使用できることを理解されたい。

【0335】

カプセルのベースラインセットには、グループの被験者に適用される治療との関連において、被験者のグループの脳に関連する特定の障害または状態に関連する注釈情報を関連付けることもできる。このようなカプセルのベースラインセットには、治療の特性、例えば、投薬量、治療時間、治療後の経過時間などによって注釈することもできる。ステップ153において得られるカプセルを、このようなタイプのカプセルのベースラインセットと比較することによって、治療に対するその特定の被験者の反応性や、被験者に対する治療の有効性に関する情報を生成することができる。オプションとして、このような比較を使用して、特定の治療に関連する予後情報を抽出することができる。このようなカプセルのベースラインセットに対して相補的であるカプセルのセットは、脳に関連する未治療の障害に対応するものとして注釈されているカプセルのセットである。

【0336】

オプションとして、本方法では、ステップ153において得られたカプセルを、脳に関連する治療された障害に対応するものとして注釈された少なくとも1つのベースラインカプセルセットと、脳に関連する未治療の障害に対応するものとして注釈された少なくとも1つのベースラインカプセルセットと、比較する。

【0337】

本発明の実施形態のカプセルは、被験者に対する推奨投薬量を求める目的に使用することもできる。具体的には、治療された被験者のベースラインカプセルセットとの十分に高い類似性または最大限の類似性が得られるまで、投薬量を変化させることができる。そのような類似性が達成された時点で、本方法では、そのような類似性を達成する投薬量が、その被験者にとっての推奨される投薬量であるものと判定することができる。

【0338】

本発明のさまざまな例示的な実施形態においては、カプセルの間の比較を使用して、被験者が経験している疼痛のレベルに関連する情報を抽出する。情報には、客観的な疼痛レベルが含まれることが好ましい。本発明のいくつかの実施形態による疼痛レベルの評価は、慢性疼痛を患っている被験者に治療やリハビリテーションを提供する機関において特に有用である。

10

【0339】

本発明のいくつかの実施形態においては、ステップ153において得られたカプセルを、同じ被験者に対して異なる時刻に構築されたカプセルのセットと比較する。これらの実施形態は、多くの用途に有用である。

【0340】

例えば、いくつかの実施形態においては、BNAパターンの間の比較に関連して上に詳述したように、比較を使用して、脳内の神経可塑性の存在の有無やレベルを判定する。

【0341】

いくつかの実施形態においては、治療後に得られた神経生理学的データから得られるカプセルのセットを、治療前に得られたカプセルのセットと比較する。このような比較を使用することで、治療に対する反応性と、オプションとして治療の有効性を評価することができる。

20

【0342】

いくつかの実施形態においては、被験者が特定の課題を行っている間に得られる神経生理学的データから得られるカプセルのセットを、被験者がその特定の課題を行っていない間に得られる神経生理学的データから得られるカプセルのセット、もしくは、被験者が別の特定の課題を行っている間に得られる神経生理学的データから得られるカプセルのセット、またはその両方と比較する。

【0343】

30

本発明の実施形態のカプセルは、脳機能の改善をもたらす目的に使用することもできる。本発明のいくつかの実施形態においては、一般にはリアルタイムでのより高いレベルの認知検査時に、被験者のカプセルのセットを得る。被験者に、カプセルのセットを提示し（例えばグラフィカル表現を使用することができる）、被験者はそれらをフィードバックとして使用することができる。例えば、認知行動の結果として、被験者のカプセルのセットが、健康なグループの特徴的なカプセルのセットに似てきたときに、このような結果を被験者に提示することによって、被験者はそれをプラスのフィードバックとして使用することができる。逆に、認知行動の結果として、被験者のカプセルのセットが、脳障害のグループの特徴的なカプセルのセットに似てきたときに、このような結果を被験者に提示することによって、被験者はそれをマイナスのフィードバックとして使用することができる。オプションとして、ニューロフィードバックと併用してのBNAパターンのリアルタイム分析を利用することで、外部の刺激電極を使用して改良された皮質刺激を達成することができる。

40

【0344】

さらに、本発明の実施形態のカプセルは、BNAパターンの間の比較に関連して上に詳述したように、光線療法もしくは高圧療法またはその両方に対する反応性と、オプションとしてその有効性を評価する目的に使用することができる。

【0345】

本発明の実施形態のカプセル比較手法によって評価することのできる治療のさらなる例としては、以下に限定されないが、超音波治療、リハビリテーション治療、神経フィード

50

バック（例：EMGバイオフィードバック、EEGニューロフィードバック）、経頭蓋磁気刺激法（TMS）、直接電極刺激法（DES）が挙げられる。

【0346】

本発明のいくつかの実施形態においては、比較ステップ155から抽出された情報に応じて、局所的な刺激を脳に印加する。オプションとして、局所的な刺激は、BNAパターンのノードの少なくとも1つの空間的位置に対応する1つまたは複数の位置に印加することが好ましい。本発明のいくつかの実施形態によると、本方法の処理151、152、153を繰り返し実行することができ、抽出される情報における変動に応じて、局所的な刺激を変化させることができる。したがって、刺激とカプセル分析を閉ループにおいて使用することができ、この場合、カプセル分析によって、治療の有効性に関する情報を提供することができ、例えば、脳からデータを集めるために使用される電極と、刺激を印加するために使用されるシステムを、被験者の頭部に取り付けた状態で、被験者との1回のセッション内に閉ループを形成することができる。

10

【0347】

本発明の実施形態では、多くのタイプの局所的な刺激を考慮する。代表例としては、以下に限定されないが、経頭蓋刺激、大脳皮質に対する脳皮質電気刺激、脳深部刺激（DBS）が挙げられる。

【0348】

本発明の実施形態に適する経頭蓋刺激手法の代表例としては、以下に限定されないが、経頭蓋電気刺激法（tES）、経頭蓋磁気刺激法（TMS）が挙げられる。本発明の実施形態に適する経頭蓋電気刺激法（tES）の代表例としては、以下に限定されないが、経頭蓋直流電流刺激法（tDCS）、経頭蓋交流電流刺激法（tACS）、経頭蓋ランダムノイズ刺激法（tRNS）が挙げられる。経頭蓋電気刺激法（tES）は、複数部位刺激または単一部位刺激のいずれかとすることができる。経頭蓋電気刺激法（tES）は、任意の数の電極を用いて使用することができる。一般には、電極の数は1～256個であるが、本発明のいくつかの実施形態においては、257個以上の電極の使用も考慮される。本発明のいくつかの実施形態においては、高詳細経頭蓋電気刺激法（HD-tES）、例えば、これに限定されないが、高詳細経頭蓋直流電流刺激法（HD-tDCS）が使用される。

20

【0349】

本発明の実施形態では、経頭蓋刺激と脳深部刺激（DBS）の両方を組み合わせることも考慮する。これらの実施形態は有用であり、なぜなら、経頭蓋刺激（例：tES、例えば以下に限定されないが、tDCSまたはHD-tDCS）によってDBSの有効性を向上させることができるためである。いくつかの実施形態においては、経頭蓋刺激（例：tDCSまたはHD-tDCS）をDBSの前に実行し、カプセル分析を含む閉ループを使用して、脳に対する刺激の効果を識別する。効果が確立された時点で、経頭蓋刺激（例：tDCSまたはHD-tDCS）が有効である（例えば最も有効である）位置にDBSを印加することができる。

30

【0350】

本発明のいくつかの実施形態においては、経頭蓋刺激（例：tDCSまたはHD-tDCS）を、DBSと同時に、またはDBSの合間に印加する。これにより、DBSによる治療の有効性が向上する。この組合せ型の刺激（経頭蓋刺激とDBS、例えばtESとDBS）は、本発明の実施形態のカプセル分析によって達成することができ、カプセルのセットの空間領域のうちDBS電極の位置から遠い領域を経頭蓋刺激によって刺激し、カプセルのセットの空間領域のうちDBS電極の位置に近い領域をDBS電極によって刺激する。組合せ型の刺激（経頭蓋刺激とDBS、例えばtESとDBS）は、得られるカプセルによって示される脳内のさまざまな領域における活動を、同期的に、または独立して、活性化させたり抑制したりする目的に使用することができる。本発明のいくつかの例示的な実施形態においては、組合せ型の刺激（経頭蓋刺激とDBS、例えばtESとDBS）は、DBSの活性化しきい値を制御するために経頭蓋刺激（例：tDCSまたはHD-t

40

50

D C S) が実行されるように使用する。例えば、D B S によって影響される脳領域の周囲の脳領域における活性化しきい値を経頭蓋刺激によって下げることによって、D B S の有効範囲を広げることができる。さらには、D B S によって影響される脳領域における活性化しきい値を経頭蓋刺激によって高めることによって、D B S の刺激経路を制御することができる。

【0351】

オプションとして、D B S を使用して、脳から神経生理学的データを得ることができる。本発明のいくつかの実施形態によると、本方法においてこれらのデータを使用してカプセルのセットを更新することができる。

【0352】

局所的な刺激は、カプセルネットワークパターンのカプセルの少なくとも1つの空間的位置に対応する1つまたは複数の位置において印加することができる。例えば、カプセルネットワークパターンを分析して、脳障害に対応する位置を識別することができる。これらの位置において局所的な刺激を印加することで、障害を軽減または取り除くことができる。これに代えて、カプセルネットワークパターンの別のカプセルに対応する位置において、局所的な刺激を印加することができる。これらの別の位置は、同じ被験者または被験者のグループにおける以前の刺激によって、障害を軽減または取り除くことに成功したことが判明した位置とすることができる。

【0353】

局所的な刺激を印加する代表例は、疼痛の場合である。これらの実施形態においては、疼痛を軽減または取り除くために局所的な刺激を印加する。したがって、カプセルネットワークパターンを分析して、疼痛に対応するカプセルを識別することができ、これらのカプセルに対応する位置に刺激を印加することができる。

【0354】

いくつかの実施形態においては、神経生理学的データを得る前に、または得ている間に、疼痛刺激(熱刺激など)を被験者に印加することができる。カプセルネットワークパターンを分析して、印加された疼痛刺激に対応するカプセルを識別することができ、これらの識別されたカプセルに対応する1つまたは複数の位置において局所的な刺激を印加することができる。このような実施形態は、特に、ただしこれに限定されないが、慢性疼痛(例:線維筋痛症)の状況に有用である。

【0355】

図32は、神経生理学的データを分析するシステム320の概略図である。システム320は、神経生理学的データを受信し、かつ本明細書に説明されている処理の少なくともいくつかを実行するように構成されているデータプロセッサ322(例えば専用回路または汎用コンピュータ)を備えている。システム320は、神経生理学的データを検出もしくは記録またはその両方を行って、かつデータプロセッサ322にデータを送るように構成されている検出システム324を備えていることができる。本発明のいくつかの実施形態においては、システムは、脳刺激システム328に接続可能なコントローラ326を備えている。オプションとして、コントローラ326は、推定された脳機能に応じて脳(図示していない)に局所的な刺激が印加されるように脳刺激システム328を制御するように構成されていることが好ましい。脳刺激システム328は、任意のタイプとすることができ、例えば、以下に限定されないが、経頭蓋刺激システム、t D C S システム、H D - t D C S システム、大脳皮質に脳皮質電気刺激を印加するように構成されている脳皮質電気刺激システム、D B S システムなどが挙げられる。

【0356】

本明細書において使用されている語「約」は、 $\pm 10\%$ を意味する。

【0357】

語「例示的な」は、本明細書においては、「例、一例、または説明としての役割を果たす」を意味する目的で使用されている。「例示的な」として説明されている実施形態は、必ずしも他の実施形態よりも好ましい、または有利であるとは解釈されないものとし、さ

10

20

30

40

50

らには、他の実施形態の特徴を組み込むことが必ずしも排除されないものとする。

【0358】

語「オプションとして」は、本明細書においては、「いくつかの実施形態において設けられ、他の実施形態では設けられない」を意味する目的で使用されている。本発明のいずれの実施形態も、互いに矛盾しない限りは複数の「オプションの」特徴を含んでいることができる。

【0359】

語「備えている」、「含む」、「有する」およびこれらの活用形は、「～を含んでいるがそれらに限定されない」ことを意味する。

【0360】

語「からなる」は、「～を含んでおりそれらに限定される」ことを意味する。

【0361】

表現「本質的に～からなる」は、組成物、方法、または構造が、追加の成分、追加のステップ、または追加の部分を含んでいることができるが、これらの追加の成分、追加のステップ、または追加の部分が、請求されている組成物、方法、または構造の基本的かつ新規の特徴を実質的に変化させない場合に限られることを意味する。

【0362】

本明細書において使用されている単数形「ある(a)」、「ある(an)」、「その(the)」は、文脈から明らかに単数形に限定されない限りは、対象要素の複数形も含む。例えば、表現「ある化合物」または「少なくとも1種類の化合物」には、複数種類の化合物(それらの混合物も含む)も含まれうる。

【0363】

本出願の全体を通じて、本発明のさまざまな実施形態は、範囲形式で提示されていることがある。範囲形式での記述は、便宜上および簡潔さのみを目的としており、本発明の範囲を固定的に制限するようには解釈されないものとする。したがって、範囲の記述には、具体的に開示されている可能な部分範囲すべてと、その範囲内の個々の数値とが含まれるものとみなされたい。例えば、1～6などの範囲の記述には、具体的に開示された部分範囲(例えば、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6など)と、この範囲内の個々の数(例えば1、2、3、4、5、6)とが含まれるものとみなされたい。このことは、範囲の広さにかかわらずあてはまる。

【0364】

本明細書中に数値範囲が示されているときには、示された範囲内の任意の該当する数値(小数または整数)が含まれるものとする。第1の指示数と第2の指示数「との間の範囲」、および、第1の指示数「から」第2の指示数「までの範囲」という表現は、本明細書においては互換的に使用され、第1の指示数および第2の指示数と、それらの間のすべての小数および整数を含むものとする。

【0365】

明確さを目的として、個別の実施形態の文脈の中で説明されている本発明の複数の特徴は、1つの実施形態の中に組み合わせて設けることもできることを理解されたい。逆に、簡潔さを目的として、1つの実施形態の文脈の中で説明されている本発明のさまざまな特徴は、個別に設ける、または適切な部分的組合せとして設ける、または本発明の任意の他の説明されている実施形態において適切に設けることもできる。さまざまな実施形態の文脈の中で説明されている特徴は、実施形態がそれらの要素なしでは動作・機能しない場合を除いて、それらの実施形態の本質的な特徴とはみなさないものとする。

【0366】

上に説明されており、請求項のセクションに請求されている本発明のさまざまな実施形態および態様は、以下の例において実験的に裏付けられる。

【0367】

(例)

以下の例を参照する。これらの例は上の説明と合わせて、本発明のいくつかの実施形態

10

20

30

40

50

を説明する（ただし本発明はこれらの例に制限されない）。

【0368】

（例1）

（例示的な時空間区画化（STEP）手順）

本発明の実施形態のSTEP手順は、ERPの空間次元および時間次元全体を、ユニタリー事象のセット（例えば、極値点およびそれらの周囲領域）に区画化する。複数の異なる被験者から集められる2つ以上の生物学的時系列をマッチングするという課題は、共通の課題を実行する被験者の間の共通の隠された機能的マイクロ状態（functional microstates）および移行時間（shifting times）の受け入れられる存在に由来する（訳をご確認ください）。STEPの区画化の定義では、信号形状および時間依存性をゆがめることなく異なる信号を一致判定することができる。したがって、グループの共通のテンプレートを定義および分離する目的で、グループのメンバーのマイクロ状態セットのプールにクラスタリングを行うことができる。

10

【0369】

本発明の実施形態のSTEP手順は、関連する空間的拡散および時間的ダイナミクス（temporal dynamics）を自然な方法でマイクロ状態のセットに変換することによって、従来の時空間分析法における2つの欠点、すなわち時空間マップ全体をグローバル状態として使用することの制約と、マイクロ状態における時間ダイナミクスの損失に対処している。

【0370】

（方法）

20

（被験者）

2つの異なるセンターからの、健康な右利きの男性被験者および女性被験者の2つのグループが、調査に参加した。第1のグループには、イスラエルのラーナナからの23～64歳の年齢範囲の40人の被験者（うち17人が男性）が含まれており、第2のグループには、米国カンサス州からの15～24歳の年齢範囲の60人の被験者（うち30人が男性）が含まれていた。すべての参加者は、各センターの倫理委員会によって承認された本手順を受けるため、インフォームド Consent 用紙に署名した。

【0371】

（課題およびデータの取得）

すべての被験者が、聴覚オドボール課題を受けた。聴覚オドボールターゲット検出検査では、被験者には、一連の標準刺激の中で低頻度かつ不規則に発生する聴覚ターゲット刺激に反応するように求めた。刺激は600回で、そのうち80%が2000Hzの刺激（頻繁）、10%が、反応が求められる1000Hzの低頻度の刺激（ターゲット）、10%が、さまざまな音から構成される低頻度の非ターゲット刺激（新規）であった。刺激の間隔は1500msであった。

30

【0372】

被験者には、スクリーンの中央の記号を凝視するように求めた。音はヘッドセットを使用して聞かせ、音のレベルは70dBに設定した。第1のグループの被験者は、一週間ずつ間隔をあけてセッションを3回繰り返して受けた。

【0373】

40

Biosemi社（オランダ、アムステルダム）の64チャンネルのActiveTwosystemを使用してEEGデータを記録した。サンプリングレートは256Hzであった。第2のグループは、2回のセッションを繰り返し受け、EGI社（オレゴン州ユージーン）の128チャンネルのHydroCel Geodesic Sensor Netおよび増幅器Net Amps 300を使用してデータを記録した。サンプリングレートは250Hzであった。

【0374】

アーチファクト除去手順として、ノイズの生じる電極の除去（振幅の範囲が $\pm 100 \mu V$ の範囲外、または隣接する電極との相違性が高い）、ノイズの生じる期間の除去（振幅が $\pm 100 \mu V$ の範囲外の期間、またはチャンネルの振幅がその平均から7STD逸脱し

50

ている場合)、ICAを使用しての眼球アーチファクト補正を行った。アーチファクト除去段階は、いずれもE E G L A Bソフトウェア(v. 9. 0. 4 s)を使用して行った。

【0375】

(データ分析)

本発明のいくつかの実施形態による、本例で使用したデータ分析手順は、図15のブロック図に示してある。この手順には、前処理、単一被験者の特徴抽出、グループクラスタリング、(グループ特性に対する)単一被験者のスコア計算が含まれる。これらの段階それぞれは、分析のタイプに応じて、互いに独立して行うことができる。

【0376】

各被験者について、最初に、ERPを4つの従来の周波数帯域である(0.5~4 Hz)、(3~8 Hz)、(7~13 Hz)、および(12~30 Hz)に分解した。最小二乗誤差最小化およびリバースデジタルフィルタリングを使用する線形位相FIRフィルタ設計を使用した。次に、脳活動の高解像度空間格子(33\*37ピクセル)を計算した。各時間サンプルごとに、すべての記録用電極の動作を、3次スプライン補間の使用による3D電極アレイの推定投影に従って2D格子に補間した。

【0377】

前処理の後、時空間事象およびそれらに関連付けられる周囲領域を抽出した。時空間事象は、極値振幅点(ピーク)と定義した。ピークの周囲領域は、(空間的2D格子および時間次元における)ピークの周りのボクセルのうち、ピークの振幅の絶対値の1/2より高い活動を有するすべてのボクセルと定義した。各被験者の脳活動の特徴付けるその後の特徴(ensuing features)は、各周波数帯域におけるすべてのピークのセットと、ピークの周囲の時間および空間におけるカプセル化された活動領域のセットであった(図16のブロックB)。これらの活動領域を、本例においてはカプセルと称する。

【0378】

ブロックCはクラスタリング処理を示しており、クラスタリング処理では、カプセル化された脳活動領域を、特定の周波数帯域において被験者のグループについてクラスタ化した。クラスタリングにおいて入力される特徴は、グループの被験者全員のすべてのカプセルである。クラスタリングの目標は、クラスタのすべてのメンバーに共通するユニタリー事象をそれぞれが表すクラスタのセットを取得することであった。

【0379】

この目標を達成するため、クラスタにおける被験者あたりの1つのユニタリー事象の最大関与の制約を適用した。さらなる制約として、クラスタに許容される最大時間窓および空間距離を含めた。、、の4つの周波数帯域による時間窓は、それぞれ、200 ms、125 ms、77 ms、56 msであった。空間窓は、64電極の10-20システムにおける隣接しない電極の間の最小距離に等しかった。

【0380】

クラスタリング手順には、以下の3段階が含まれる。

a. オプションのクラスタすべてをマッピングする。このマッピングは、上に規定した制約下で行い、より高い質のクラスタ内に含まれるクラスタを無視した。

b. 被験者の少なくとも70%を含み、クラスタ間で重なるピークが存在しないクラスタのセットを取得する目的で、グリーディ手順を実施して最良のクラスタを選ぶ。クラスタの質の測度は、参加する被験者の数と、個々のピークの間のユークリッド距離と、クラスタにおけるピークの周囲領域の相関関係との組合せの因子であった。2つのピークの周囲領域の間の相関関係は、参考文献[6]に定義されているGlobal Field Power (GFP)によって周囲領域を正規化し、ピークによって周囲領域を整列させた(alignment)後に計算した。

c. グループの表現を得る。グループの表現は、単一被験者の表現と同じ特性を有する。本例においては、グループの表現は、前の段階によって達成されるクラスタの数に等しい数のカプセルのセットであった。グループのピークの位置は、クラスタのすべてのメンバーのピーク位置の平均として定義した。グループのピークの周囲領域を得る目的で、平

10

20

30

40

50



均された周囲領域を計算した。クラスタに参加している各被験者について、被験者の元の高解像度ERPを、その被験者のピークによってグループのピークに整列させた。整列されたすべてのERPを平均することにより、グループのピークの周りの新しい平均された高解像度ERPが得られ、そこからピークの周囲領域を抽出した。周囲領域は、単一被験者の場合と同じように抽出した。クラスタリングの最終的な出力は、グループ共通カプセルのセットであり、グループ共通カプセルは、元のクラスタそれぞれに含まれる単一被験者のカプセルの平均である。このカプセルのセットは、グループに共通する脳活動の特徴付けた。

【0381】

ブロックDにおいては、グループ共通カプセルのセットに対する単一被験者のスコアを計算した。単一被験者の表現は、ピークおよび周囲領域に関して、グループの表現に似ていたが、異なる点として、グループは、ピーク位置の平均および標準偏差を有する。当然ながら、グループが有するユニタリー事象は、単一被験者よりも少なかった。被験者のスコアは、被験者のカプセルとグループのカプセルとの最良一致の加重和であった。

【0382】

【数9】

$$S_{score} = \sum_{S_i, G_j}^{pairs\ of\ best\ matched\ peaks} (capsule\_corr(S_i, G_j) * S_{temporal\_dist}(S_i, G_j) * G_{amp\_weight}(G_j))$$

式中、 $S_i$  および  $G_j$  は、それぞれ、単一被験者およびグループの、スコアリングアルゴリズムによって見つかった最も良く一致するカプセルの対である。 $capsule\_corr(S_i, G_j)$  は、 $Speak(i)$  および  $G_{peak}(j)$  が制約を満たさない場合には0に等しく、そうでない場合には  $corr(S_{surr}(i), G_{surr}(j))$  に等しい。 $Speak(i)$  および  $G_{peak}(j)$  は、それぞれ、単一被験者およびグループの時空間ピークである。 $S_{surr}(i)$  および  $G_{surr}(j)$  は、それぞれ、単一被験者およびグループのカプセルである。 $corr(\cdot, \cdot)$  は、正規化され、ピークの相関関係に整列された相関関係である。 $S_{temporal\_dist}$  は、次のように定義される。

【0383】

【数10】

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

$N(\cdot; \mu, \sigma^2)$  は、パラメータ  $\mu, \sigma^2$  を有する正規分布である。 $G_{amp\_weight}$  は、次のように定義される。

【0384】

【数11】

$$G_{amp\_weight}(G_j) = mean_{amp}(G_{peak}(j)) / \sum_k^{allpeaks} mean_{amp}(G_{peak}(k))$$

$mean_{amp}(\cdot)$  は、クラスタにおけるピークの振幅の平均である。

【0385】

(全般的考察)

正常なグループと比較するための患者グループの代わりに、新規刺激に対して引き起こされる反応を、ターゲットに対する正常な反応の病的な変形であるものとみなし、2つの反応を正しく分類するためのSTEP手順の能力を試験した。

【0386】

さらに、より厳密性の低い現実的な条件下での本方法の一般的な適用性を試験する目的で、グループ1の被験者の3回目の訪問時におけるERPのみを使用して、共通のテンプレ

10

20

30

40

50

レートを作成した。年齢範囲、検査システム、電極番号 / 配置、およびサンプリングレートの異なるグループ 2 のメンバーのスコアを、上記のテンプレートを使用して求め、これらのメンバーにもターゲット - 新規の分類を適用した。

【 0 3 8 7 】

( 結果 )

ターゲットグループの表現は、帯域における 6 つのカプセルと帯域における 9 つのカプセルの合計 1 5 個のカプセルから構成された。新規グループの表現は、帯域における 2 つのカプセルと、帯域における 5 つのカプセルと、帯域における 7 つのカプセルの合計 1 4 個のカプセルから構成された。分析時刻は、刺激後 0 ~ 6 0 0 m s である。これらのグループのカプセルは、図 1 7 A および図 1 7 B に示してある。図 1 7 A および図 1 7 B には、第 1 のグループの 3 回目の訪問からのターゲットおよび新規のカプセルの輪郭を示してある。Y - Z 平面は 2 D 脳活動格子であり、各カプセルの中央の点はピークである。

10

【 0 3 8 8 】

本例において利用した S T E P 手順では、新規の反応とターゲットの反応とが正しく分類された。第 1 のグループの 3 回目の訪問時にクラスタリングを行った。次いで、第 1 のグループの他の 2 回の訪問と、第 2 のグループの 2 回の訪問を、S T E P スコアリングに基づいて、その後のグループカプセルに対して分類した。

【 0 3 8 9 】

すべてのグループ、訪問、および周波数帯域の組合せに対して、R O C 曲線を計算した。組み合わせられた周波数のスコアすべてにおいて帯域のカプセルが優性であり、帯域のカプセルは、他の周波数帯域よりも新規 - ターゲットの良好な分類器であることが明らかになった ( 表 1 )。それぞれの感度および特異度の値は、帯域におけるカットオフ点から導いた。R O C 曲線は、最良の分類 ( A U C = 0 . 9 4 7 ) の場合には 0 . 8 5 および 0 . 9 であり、最悪の分類 ( A U C = 0 . 7 7 ) の場合には 0 . 7 3 および 0 . 6 5 であった。

20

【 0 3 9 0 】

【 表 1 】

すべての周波数における R O C 曲線の A U C 値

グループ	訪問	$\delta$	$\theta$	A	組み合わせられた周波数
1	1	0 . 6 9 7	0 . 8 7 1	0 . 7 2 1	0 . 8 7 2
	2	0 . 7 1 6	0 . 9 4 7	0 . 7 3 6	0 . 9 2 3
2	1	0 . 5 6 3	0 . 7 7 0	0 . 5 5 1	0 . 7 2
	2	0 . 7 0 0	0 . 8 2 0	0 . 5 6 7	0 . 8 1 4

30

図 1 8 には、グループと訪問の 4 つの組合せの場合の帯域 R O C 曲線をプロットしてある。図 1 8 において、G 1 および G 2 は、それぞれグループ 1 およびグループ 2 を表し、V 1 および V 2 は、それぞれ 1 回目の訪問および 2 回目の訪問を表す。青色の円は R O C 分析のカットオフ点である。図 1 8 に示した R O C 曲線の統計的な詳細は、表 2 にリストしてある。

40

【 0 3 9 1 】

【表 2】

ROC 曲線の統計的な詳細

グループ	訪問	AUC	SE	P値	CI	感度	特異度
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	$9.4 \times 10^{-10}$	[0.68, 0.85]	0.73	0.65
	2	0.820	0.041	$1.5 \times 10^{-15}$	[0.74, 0.89]	0.76	0.75

10

## 【0392】

(検討)

アルゴリズムにおいて利用したSTEP手順によって、刺激に固有なグループの活動のテンプレートを作成した。STEP手順によって、密に関連する引き起こされた反応が正しく分類された。高い区別特性を示すカプセルを特定してそれに基づいてスコアを計算することによって、分類の向上を達成することができる。

20

## 【0393】

被験者のERPを適切に表現した後、複数の評価モードを使用して、時間の経過に伴うERPの変化(主として悪化)を評価することができる。いくつかの実施形態においては、できる限り幅広いベースラインデータベースを被験者から集め、オプションとして、追加の課題実行それぞれをこのデータベースに対して適合性について検査する。本発明のいくつかの実施形態においては、正常な被験者の代表的なグループの反応における最も広い共通の性質を定義した後、単一被験者の適合性をグループの適合性に変換する。これらの実施形態においては本発明のSTEP手順が有用であり、なぜなら、任意の2回の試行の間の類似性のみならず、1回の試行と、グループに共通の導かれたテンプレートとの間の類似性を等級付けできるためである。

30

## 【0394】

(例2)

以下では、さまざまな用途(例えば、これに限定されないが、脳震盪の管理)に適する、本発明のいくつかの実施形態による手法について説明する。いくつかの実施形態においては、この手法は、スコポリアミンによって引き起こされる認知障害モデルにおいて実証される。

## 【0395】

本発明のいくつかの実施形態によると、本発明の実施形態のBNA手法を使用して、時間の経過に伴う個々の被験者の脳活動を監視するために有用な定量的出力もしくは定性的出力またはその両方を生成することができる。

40

## 【0396】

本発明者らは、本発明の実施形態の手法の検査 - 再検査の再現性を判定する目的と、本発明の実施形態の手法によって提供される臨床用途を実証する目的で、コンピュータシミュレーションおよび実験を行った。

## 【0397】

(方法)

(BNA分析)

図19は、本発明の実施形態の手法を記述したブロック図である。本発明の実施形態の

50

コンピュータ化された方法に組み込まれる基準ベースラインとしての役割を果たす基準脳ネットワークモデルを生成し（層１）、このモデルを使用して、個々の被験者のＢＮＡスコアを計算する。この目的のため、２３～６４歳の４０人の健康なコントロール被験者（男性１８人、女性２２人）を用いた。

【０３９８】

基準データベースは、ＢＮＡスコアの変化（ＢＮＡスコア）を表し、傾向分析のための基準を確立するため反復検査セッションにおけるＢＮＡスコアの標準偏差（ＳＥＭ）を求める目的で生成する（層２）。この目的のため、１５～２４歳の６０人の健康なコントロール被験者（男性３０人、女性３０人）を用いた。傾向分析には、複数の傾向候補のうち最良の傾向を探索するステップが含まれる。

10

【０３９９】

ＳＥＭカットオフによって、臨床医は、電気生理学的脳活動の傾向分析において、時間の経過に伴うＢＮＡスコアの相対的な変化の程度を推定することができる（層３）。

【０４００】

本発明のいくつかの実施形態によると、ＢＮＡ分析システムは、基準被験者のグループのＥＥＧ活動を基準脳ネットワークモデルのセットと比較することによって、ＥＥＧデータから定量的スコアを生成する（層１）。次いで、これらのスコアを使用して、一般には少なくともこれらのスコアから構成される基準データベースを構築することができる。このデータベースを利用して、統計的偏差を求めることができる（層２）。次いで、個々の被験者のＢＮＡスコアをこのデータベースと比較して、時間の経過に伴う電気生理学的変化の傾向分析を評価するためのツールを提供することができる（層３）。

20

【０４０１】

本発明の実施形態のＢＮＡ分析を使用することで、被験者のグループにおけるＢＮＡパターンを明らかにする、もしくは、個々の被験者の脳活動をグループＢＮＡと比較する、またはその両方を行うことができる。この比較は、例えば個々のＢＮＡパターンの形における定性的出力、もしくは、例えば１つまたは複数（例：２つ、３つ、４つ、またはそれ以上）のＢＮＡスコアの形における定量的出力、またはその両方を含むことができる。

【０４０２】

グループＢＮＡ分析によって、基準脳ネットワークモデルを生成することができる（図１９の層１を参照）。個々の被験者の定量的分析によって、基準データベースを生成することができる（図１９の層２を参照）。個々の被験者の定量的分析もしくは定性的分析またはその両方によって、傾向分析を生成することができる（図１９の層３を参照）。

30

【０４０３】

図２０は、本発明の実施形態に適する機能ネットワーク分析の概略を示している。本発明のいくつかの実施形態においては、ＢＮＡ分析は、２つの独立したプロセスとして、グループパターン分析（青色の矢印）および個々の被験者の評価（赤色の矢印）を備えている。

【０４０４】

グループ分析においては、各被験者の生データ（例えば、これに限定されないが、ＥＥＧデータ）に対して、以下の処理段階の少なくとも１つを実行する。（１）前処理（Ａ～Ｃ：アーチファクトの除去、帯域通過処理）、（２）顕著な事象の抽出（Ｄ～Ｅ：離散化、正規化）、（３）すべての被験者の蓄積されている顕著な事象に対して実行される（複数の青色の矢印）ネットワーク分析（Ｆ～Ｈ：クラスタリング、ユニタリー事象の抽出、対パターンの抽出、グループテンプレートの形成）。オプションとして、段階（１）～（３）は、連続的に実行されることが好ましい。

40

【０４０５】

単一被験者レベルの処理においては、以下の段階の少なくとも１つを実行することが好ましい。第１の段階および第２の段階は、グループレベルの処理の場合と同じとすることができる（Ｂ～Ｅ）、第３の段階は、単一被験者の活動を、グループ分析段階から生成されるテンプレートのセットと比較するステップを含むことができる。オプションとして、比

50

較するステップは、比較を記述する1つまたは複数のスコアを計算するステップも含んでいることが好ましい。

#### 【0406】

(認知課題)

この調査用に選択した課題は聴覚オドボール課題であったが、それ以外の課題も本発明の範囲から除外されることはない。図21は、本調査において使用した聴覚オドボール課題を概略的に示している。この課題には、600回の反復的な1000msの聴覚刺激が含まれており、そのうち80%が2000Hzの刺激(頻繁:青色の円)、10%が、運動反応が要求される1000Hzの刺激(ターゲット:赤色の円)、10%が、さまざまな音から構成される低頻度の非ターゲット(新規:黄色の星形)であった。刺激の間隔は1500msであった。音は、70dBの音圧レベルにおいてヘッドセットを通じて聞かせた。

10

#### 【0407】

(統計的分析)

- ・再現性:被験者内BNAスコア再現性を、級内相関を計算することによって評価した。
- ・正規性検定: BNA分布の正規性を、正規性のコルモゴロフ-スミルノフ検定を使用して評価し( $p > 0.00$ )、対応するQ-Qプロットによって確認した。
- ・SEMの計算: ベースラインからの被験者/患者のBNAスコアの時間の経過に伴う変化(BNA)を、測定標準誤差(SEM)に関して、基準データベースに対して評価し、真の変化の可能性を求めた。

20

#### 【0408】

(結果)

(基準データベースの統計的分析)

図22は、2回のEEG-ERPセッションにおけるBNAスコアに関する基準データベースの級内相関(ICC)を示している。

#### 【0409】

図23は、新規刺激の結合性 BNAスコアのQ-Qプロットを示している。散布図のほぼ完全な線形性は、正規性の強い証拠である。

#### 【0410】

図24は、新規刺激の結合性 BNAスコアの頻度ヒストグラムを示している。頻度の単位は、60のうちのスコアの数である。平均の周囲に1SEMおよび2SEMを赤線で示してある。

30

#### 【0411】

基準データベースの再現性: 12個のすべてのBNAスコアにおいて、訪問1の平均と訪問2の平均には大きな差がなかった。ICC値は、0.47~0.83の範囲内であり、平均は0.71( $SD = 0.10$ )であった(図22を参照)。

#### 【0412】

基準データベースにおける BNAスコアの正規分布: BNA分析システムの基準データベースには、2回の連続的なEEG-ERPセッションからの BNAスコアが含まれている。基準データベースの BNAスコアは、ヒストグラムおよびQ-Qプロットから推測されるように(図23および図24)、刺激とスコアの12個のすべての組合せにおいてガウス分布に従うことが判明した。

40

#### 【0413】

SEMの計算: 計算された2SEMは、16.04~40.62(平均=26.9)BNAスコア点の範囲であった。基準データベースの BNAスコアがガウス分布に従うため、約95%の確実性で、2SEM範囲の外側である BNAスコアはランダム変動の結果ではないと結論できる(図24)。

#### 【0414】

(臨床用途)

(パートA:シミュレーション)

50

基準データベースから被験者をランダムに選択した。次いで、ターゲット刺激および新規刺激を、振幅を徐々に減衰させて潜時を増大させることによって操作した。これにより、さまざまな臨床条件において起こりうる変化を効果的にシミュレートした。次いで、シミュレートされた64個の頭皮位置すべてにおいて、多チャンネルマッチング追跡法を使用した。

#### 【0415】

次いで、連続的な操作ステップの後の結果としてのBNAスコアの変化を計算し、基準データベースから導かれたSEM値に対して評価した。

#### 【0416】

図25は、新規刺激に応えてのP300成分の6段階操作（振幅の低減と潜時の遅延の組合せ）の後に基準データベースからランダムに選択された健康な被験者のFzチャンネルにおける再構築されたERPを示している。一番上の曲線は、操作されていない元の出力である。

10

#### 【0417】

図26Aおよび図26Bは、シミュレーションの結果を示している。図26Aは、4つのBNAスコア値（操作レベルBNAスコア - ベースラインBNAスコア）を、操作の程度の変数としてプロットしたものである。四角で囲まれた領域は、基準BNAデータベースから導いた $\pm 1$  SEMしきい値および $\pm 2$  SEMしきい値を示している。図26Bは、操作の程度に対する個々の定性的マップの依存性を示している。グループテンプレート上の赤色の点は、（線で結合されている）事象対に関連する頭皮位置を表している。個々のマップ上の赤い点は、グループテンプレートに共通する事象対を表しており、結合線の太さは、振幅およびタイミングに関する一致の近さの程度を表している。

20

#### 【0418】

図26Aおよび図26Bに示したように、個々の定性的マップは、操作が進行するにつれて複雑さが減少し、グループテンプレートに似ていなくなった。したがって、BNAスコアは、一般に操作の程度に合わせて減少するように示してある。

#### 【0419】

（パートB：認知障害モデル）

薬理学モデル調査には、18～45歳の13人の健康なボランティアの男女が含まれていた。ボランティアは、一週間ずつ間隔をあけて3回の連続するBNAセッションを受けた。最初のセッションをベースラインとして使用し、残る2回のセッションの一方においてスコパミン（0.4 mg）を投与し、残る2回のセッションの他方において擬似薬を投与した。第2のセッションおよび第3のセッションは、ランダムな順序（二重盲検法）であった。BNAスコア値（ベースライン - 擬似薬およびベースライン - 薬剤）を、SEM値に対して評価した。

30

#### 【0420】

図27は、薬理学モデルの結果を示している。新規の反応におけるBNA（ベースライン - 治療）結合性スコア値のプロットを示している。各記号は、薬剤に続いて1回検査を受けた単一被験者、および擬似薬に続いて1回検査を受けた単一被験者である。水平線は、基準BNAデータベースから導かれた、 $\pm 1$  SEMしきい値、 $\pm 1.5$  SEMしきい値、 $\pm 2$  SEMしきい値である。

40

#### 【0421】

結果は、新規刺激の場合について提示してある。新規性処理は特に認知機能低下の影響を受けやすいことが知られている。スコパミンを投与された13人の被験者のうち8人は、治療後のBNAスコアが基準スコアよりも2 SEM以上低かったのに対して、擬似薬を投与された患者の場合は2人のみであった。

#### 【0422】

（結論）

本例は、本発明の実施形態のBNA手法が、高い検査 - 再検査再現性を有することを実証する。本例は、本発明の実施形態のBNA手法を使用することで、個々の被験者の脳活

50

動における臨床的に有意な変化を追跡することができることを実証する。本例は、本発明のいくつかの実施形態に従って計算される、時間の経過に伴うベースラインからのBNAスコアの変化によって、疾患状態の監視、特に脳震盪の管理を支援できることを実証する。

#### 【0423】

(例3)

(スポーツに関連する脳震盪の例示的な実験的調査)

この実験的調査では、脳震盪を起こしたスポーツ選手と、脳震盪を起こしていないスポーツ選手とを区別するうえでの、本発明の実施形態のBNA分析の有効性を、複数の時間期間にわたり評価した。

10

#### 【0424】

スポーツに関連する脳震盪後の脳活動および結合性の変化についてはほとんど知られていない。事象関連電位(ERP)(刺激に対する電気生理学的反応の時間的反映である)は、脳震盪の根底にある病態生理学的事象に関する有益な洞察を提供することができる。本発明の実施形態のBNAパターンを利用することで、スポーツに関連する脳震盪後の回復を識別し、オプションとして回復を追跡することができる。

#### 【0425】

図28は、採用した手法の概略的な流れ図を示している。コンピュータ化された特定の認知課題を被験者が行っている間に、高密度EEGデータを集める。次いで、EEGデータを、本発明のいくつかの実施形態に従って処理し、活性化された脳ネットワークを表す時空間活動パターンのセットを抽出する。単一被験者パターンを、課題および年齢が一致する基準脳ネットワーク( $N > 90$ )に対してスコア化し、BNAスコアを生成する。

20

#### 【0426】

(方法論)

(参加者および手順)

参加者は、35人の脳震盪患者のスポーツ選手と、19人のコントロールのスポーツ選手とから構成されていた。調査前に、大学のIRBを取得した。すべてのスポーツ選手が、脳震盪後の10日以内、11~17日、18~24日、25~31日に、3つの認知課題、すなわち、1)聴覚オドボール課題、2)視覚的Go/NoGo課題、および3)スタンバーク記憶課題を行っている間に、コンピュータ化された神経認知検査、症状評価、および電気生理学的(EEG/ERP)評価を受けた。

30

#### 【0427】

(データ分析)

最初に、スポーツに関連する脳震盪に関連付けられる脳ネットワークを識別した。脳震盪後のすべての訪問にわたり、健康なコントロールにおいて、級内相関(ICC)値を計算してBNAスコアの安定性を評価した。脳震盪を起こしたスポーツ選手と、一致するコントロールとの間で脳ネットワーク活動を区別する能力を、受信者動作特性(ROC)分析を用いて評価した。

#### 【0428】

(結果)

40

Go/NoGo課題において「Go」事象に対応するBNAと、聴覚オドボール課題において「頻繁」事象に対応するBNAでは、脳震盪を起こしたスポーツ選手と、一致するコントロールとを区別する最良の能力が実証された。図29Aは、Go/NoGo課題における選択された基準BNAを示しており、図29Bは、聴覚オドボール課題における選択された基準BNAを示している。

#### 【0429】

ネットワーク活動の時間的展開(刺激からの絶対的タイミングおよび電気生理学的事象の相対的タイミング)に関連するBNAスコアは、脳震盪の影響を最も強く受けた。図30は、BNAスコアを生成するのに使用された基準BNAパターンを示している。

#### 【0430】

50

コントロールグループの級内相関（ICC）では、高いレベルの再現性が明らかになり、4回の訪問にわたるこのグループのBNAスコアの安定性が実証された。ICCスコアは、0.66～0.69の範囲であった。

【0431】

図30A～図30Dは、脳震盪のグループ（ $n = 35$ ）およびコントロールグループ（ $n = 19$ ）の4回の訪問にわたるグループ平均BNAスコア（基準BNAとの類似性の割合％）を示している。訪問1（脳震盪の後、平均7.7日以内）では、脳震盪のグループとコントロールグループとの間でBNAスコアが大きな分離が観察されたが、以降の訪問において収束している。

【0432】

図31A～図31Dは、BNAパターンの感度および特異度を示している。ROC分析では、脳震盪を起こしたスポーツ選手と健康なコントロールとが良好に区別されることが実証された。感度は、約0.74～約0.85の範囲であり、特異度は、約0.58～約0.68の範囲であり、AUC値は約0.70～約0.76の範囲であった。

【0433】

（例4）

（例示的な特徴選択手順）

カプセルネットワークパターンの次元を低減するため、本発明のいくつかの実施形態による特徴選択手順を適用した。

【0434】

（方法）

（被験者）

ヨーク大学、ピッツバーグ大学医療センター（UPMC）、およびVince & Associates Clinical Research（米国カンサス州）の3つのセンターから、約110人の被験者（年齢14～24歳）を採用した。調査を目的として、聴覚オドボール課題、聴覚Go/No-Go課題、およびスタンバーク課題を使用した。UPMCからの35人の脳震盪被験者と20人のコントロールからのデータに対して、特徴選択のトレーニングを実行した。

【0435】

（課題）

オドボール課題においては、3種類の聴覚刺激を確率的にランダムに提示し、平均すると1.5秒毎に1回の刺激であった。刺激のうちの約80％は2000Hzの純粋な音であり（「標準」）、刺激の約10％は1000Hzの純粋な音であり（「ターゲット」）、刺激の約10％は、電話の呼び出し音や犬の吠え声など、刺激ごとに異なる環境音であった（「新規」）。被験者は、右手の人差し指でボタンを押すことによって反応した。

【0436】

聴覚Go/No-Go課題においては、各試行においてGo刺激またはNoGo刺激を提示した。No-Go刺激は、Go刺激と比較して相対的に低頻度（約20％の発生）であった。No-Goの合図は、決められた運動動作を行わないように被験者に求めるものであり、Goの合図は、できるだけ迅速に反応するように被験者に求める刺激であった。

【0437】

スタンバーク記憶課題においては、連続的に表示されるいくつかの刺激を含む記憶セットを被験者に提示した。短い保持間隔の後、プローブ刺激を提示した。被験者には、プローブが記憶セットの中に存在していた場合には、あるキーを押し、そうでない場合には別のキーを押すように求めた（50％の「はい」）。難易度レベルは、記憶セット内の刺激の数によって操作した。

【0438】

（データ分析）

上に詳述したように、活動に関連する特徴に区画化を適用してカプセルを定義した。すべての被験者のすべての事象に対応するカプセルに特徴選択を適用して、グループ特性を

10

20

30

40

50



生成した後、単一被験者のスコア計算を行った。事象は、時空間振幅空間の極値点およびそれに関連付けられる周囲領域として定義した。各被験者の脳活動の特徴付ける特徴を、すべてのカプセルのセット（ピークと、ピークの周りの時間および空間におけるカプセル化された活動領域）として定義した。特徴を、受信者動作特性（ROC）曲線の曲線下面積（AUC）と、順モデルを使用しての級内相関（ICC）の組合せ合計（combined sum）によって分類した。

【0439】

2番目の調査においては、トレーニングセットを適用して、再現性および陰性的中率（NPV）を調べた。陰性的中率（NPV）は、検査結果が陰性である被験者が病気に罹患しておらず正しく診断される確率を記述する要約統計量として定義した。この調査においては、特徴を、AUC値およびICC値の組合せ合計によって分類した。

10

【0440】

（結果）

図35は、No - Go刺激の場合においてさまざまな周波数帯域において抽出された時空間ピークの一例を示している。

【0441】

3種類の認知課題における各刺激に対する区別（AUC）および再現性（ICC）の測度は、約0.7～0.9の範囲内であり（ターゲットのICCを除く）、次の表3にまとめられている。

【0442】

20

【表3】

刺激	AUC	ICC
Go	0.78	0.9
NoGo	0.8	0.73
標準	0.77	0.86
ターゲット	0.74	0.64
新規	0.79	0.67
スタンバーク刺激	0.74	0.74

30

図36A～図36Cは、さまざまな課題の例示的な刺激の場合における区別についてグラフィカルに表示している（青線＝健康なコントロール、赤線＝脳震盪）。図36A～図36Cには、3種類の刺激すべてにおいて、最初の訪問では、脳震盪被験者と健康なコントロールとが明確に分離されていることが示されている。この分離性は、以降の訪問では減少したが、新規刺激（図36A）およびスタンバーク刺激（図36C）では2回目の訪問においても依然として明らかであった。

【0443】

2番目の調査では、NPVのためのトレーニングによって、脳震盪ではない個人を高い精度で識別するカプセルネットワークを抽出することができた。すなわち、カプセルネットワークでは、ネットワークに基づいて検査結果が陰性である個人が実際に脳震盪ではないことが正確に判定された。特徴によって、0.72という良好なNPVスコアが達成された。

40

【0444】

本発明者らは、NPVのトレーニングの結果であるカプセルネットワークによって、決定/判断を支援できることを見出した。例えば、被験者が、スポーツに関連する脳震盪を起こしていると診断されたスポーツ選手であるとき、カプセルネットワークは、そのスポーツ選手がスポーツ活動に戻ることを判断を支援することができる。

【0445】

50

(例5)

(痛の分析および治療のための例示的な実験的調査)

疼痛の分析および治療を対象とする調査を、本発明のいくつかの実施形態に従って実施した。

【0446】

この調査では、熱刺激を印加することによって、誘発される電位を得た。この誘発される電位は、接触熱誘発電位(CHEP)と称される。PATHWAY-CHEPS感覚評価システム(Medoc社、イスラエル、ラマトイシャイ)によって、触覚刺激を印加した。熱刺激を印加する前、印加中、および印加した後に、本発明の実施形態の手法を適用して、BNAパターンを生成した。本調査では、得られたBNAパターンによってガイドされるHD-tDCS治療を行った。HD-tDCSは、Soterix 4x1s(Soterix社、米国、ニューヨーク)により、2.0mAの電流を使用して印加した。

10

【0447】

HD-tDCSに使用した電極は、Ag/AgCl焼結型の環状電極(EL-TP-RNG Sintered:Stens Biofeedback社、カリフォルニア州サンラファエル)であった。電極は、モジュール型EEG記録キャップに埋め込まれている専用に設計されたプラスチックケーシングによって所定の位置に保持した。中央電極(陽極)は、一次運動野の位置にほぼ対応するC3の上に配置した(International 10/20 Electroencephalogram System)。刺激を対象領域に集中させるため、4つのリターン電極(陰極)を、中央電極から約7.5cmの半径内に配置した。これらの位置は、Cz、F3、T7、P3にほぼ対応していた。

20

【0448】

図37は、本調査において使用した視覚的アナログ尺度(VAS)を示しており、図38は、熱刺激を印加した領域を示している。図38は、人の被験者の前面像であり、いくつかの領域を示してある。本調査では、肘前窩から約4cm下のC5-C6真皮節を刺激した。高温および低温の両方を使用した。図39は、神経生理学的データを集めるために使用した電極のマップを示している。

【0449】

図40は、本調査において使用したプロトコルを記述した流れ図である。適格性を調べるため、電話によって予備選別を行った。対象者として15人の被験者を登録した。最初の訪問において(約1.5時間)、刺激を印加せずにベースライン評価を実行した。この訪問において、各被験者と、被験者のグループに対して、本発明のいくつかの実施形態に従ってベースラインBNAパターンを構築した。データは、図39に示した電極マップを有する電極キャップを使用して集めた。

30

【0450】

2回目以降の訪問(1回の訪問あたり約0.5~1.5時間)においては、図38に示したように熱刺激を印加した。さらに、訪問あたり1回だけ、アクティブ陽極tDCSを印加した。11回目、16回目、21回目、24回目、および27回目の訪問時の刺激後に、非反応者の評価を実行した。すべての被験者は、反応の後または27回目の訪問の後(いずれか早い方)、フォローアップ訪問を行った。

40

【0451】

図41は、報告されたVASを数値疼痛スケールの関数として示しており、黒丸は、HD-tDCSによる治療後のVASを表す。図示したように、急性疼痛スコア(NPS)と慢性疼痛スコアVASとの間には相関関係がある。このことは、急性疼痛によってガイドされる治療が、慢性疼痛を軽減する目的にも有効であり得ることを実証している。したがって、神経生理学的データを得る前、または得ている間に、疼痛刺激(熱刺激など)を被験者に印加することができる。BNAパターンを分析して、印加された疼痛刺激に対応するノードを識別することができ、識別されたノードに基づいて局所的な刺激を印加することができる。

50

## 【 0 4 5 2 】

図 4 2 は、治療前（ベースライン）、5 回目の治療セッションの後、および 1 0 回目の治療セッションの後の、B N A スコア、V A S、および生活の質の評定尺度を示している。図示したように、B N A スコアは、疼痛の軽減と、生活の質の改善を示している。

## 【 0 4 5 3 】

図 4 3 は、最初の訪問後の B N A スコアの変化を示している。B N A スコアが有意に増大した各被験者を「反応者」と定義し、B N A スコアが有意に減少した各被験者を「非反応者」と定義した。

## 【 0 4 5 4 】

反応者と定義された被験者の代表例は、図 4 4 A ~ 図 4 4 D に示してあり、このうち図 4 4 A は、結合性によって重み付けされた B N A スコアを示しており、図 4 4 B は、振幅によって重み付けされた B N A スコアを示しており、図 4 4 C は、低温における N P S の関数として B N A スコアを示しており、図 4 4 D は、高温における N P S の関数として B N A スコアを示している。高 C H E P における温度は 5 2 であり（赤色で示してある）、低 C H E P における温度は 4 9 であった（青色で示してある）。図示したように、治療中（例えば訪問 7 を参照）と、治療の間（例えば訪問 2 と訪問 1 1 の間を参照）の両方において、B N A スコアが減少している。したがって、B N A パターンは、疼痛を特徴付ける B N A パターンとは異なるようになる。このことは、被験者が治療に反応し、刺激によって疼痛が軽減されることを実証している。

## 【 0 4 5 5 】

非反応者として定義された被験者の代表例は、図 4 5 A ~ 図 4 5 C に示してあり、このうち図 4 5 A は、結合性によって重み付けされた B N A スコアを示しており、図 4 5 B は、低温における N P S の関数として B N A スコアを示しており、図 4 5 C は、高温における N P S の関数として B N A スコアを示している。高 C H E P における温度は 4 7 であり（赤色で示してある）、低 C H E P における温度は 4 5 であった（青色で示してある）。

## 【 0 4 5 6 】

本例は、疼痛の急性モデルを使用して慢性疼痛を治療することができることを実証している。急性疼痛を引き起こし、（B N A パターンまたはカプセルネットワークパターンを介して）脳内の反応を識別する。図 4 2 は、B N A の変化（したがって急性疼痛の背後の電気生理学）が慢性疼痛の測度（V A S）と相関することを示しており、図 4 4 C ~ 図 4 4 D と図 4 5 B ~ 図 4 5 C は、B N A スコアと N P S スコア（急性疼痛）との間の関係を示している。

## 【 0 4 5 7 】

（参考文献）

[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.

[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.

[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.

[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.

[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 1

10

20

30

40

50

999.

[6] D. Brunet, M. M. Murray and C. M. Michel, "Spatiotemporal analysis of multichannel EEG: CARTOOL", Computational Intelligence & Neuroscience, vol. 20 11, pp. 813-870, January 2011.

[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.

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

[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. 10

[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.

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

[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 20

#### 【 0 4 5 8 】

ここまで、本発明について、その特定の実施形態に関連して説明してきたが、当業者には、数多くの代替形態、修正形態、および変形形態が明らかであろう。したがって、添付の請求項の概念および広い範囲内に含まれるそのような代替形態、修正形態、および変形形態は、すべて本発明に包含されるものとする。

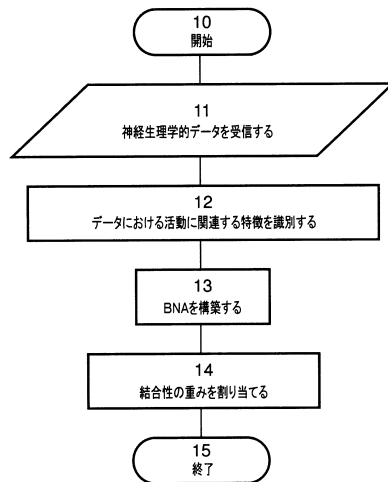
#### 【 0 4 5 9 】

本明細書に記載されているすべての刊行物、特許、および特許出願は、これら個々の刊行物、特許、および特許出願それぞれが、参照によって本明細書に組み込まれることを明示的かつ個別に示されている場合と同じように、それぞれの内容全体が参照によって本明細書に組み込まれている。さらには、本出願において参考文献が引用または特定されていることは、そのような参考文献が本発明の従来技術として利用可能であることを認めるものとして解釈されない。セクションの見出しが使用されている場合、それらの見出しは必ずしも本発明を制限するものとして解釈されない。

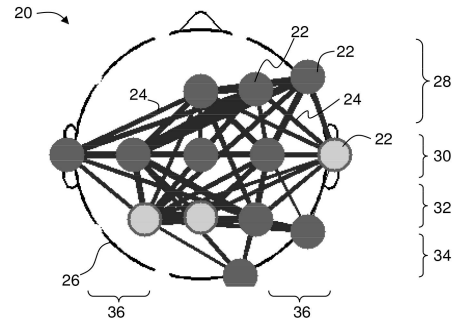
#### 【 0 4 6 0 】

本出願は、米国仮特許出願第 6 1 / 7 2 5 , 6 1 4 号 ( 出願日 : 2 0 1 2 年 1 1 月 1 3 日 ) および米国仮特許出願第 6 1 / 7 6 0 , 1 0 1 号 ( 出願日 : 2 0 1 3 年 2 月 3 日 ) の優先権を主張し、これらの文書の開示内容全体は参照によって本明細書に組み込まれている。 30

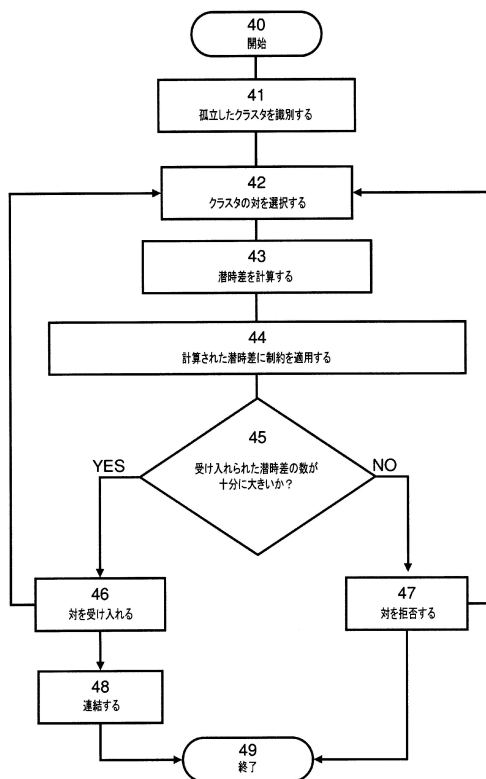
【図 1】



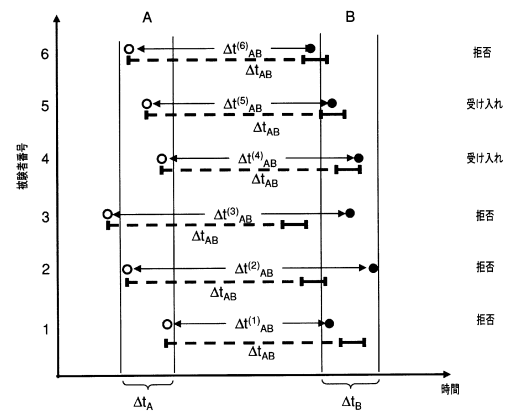
【図 2】



【図 3 A】



【図 3 B】



【図 3 C - 3 E】

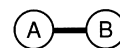


図3C

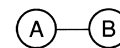
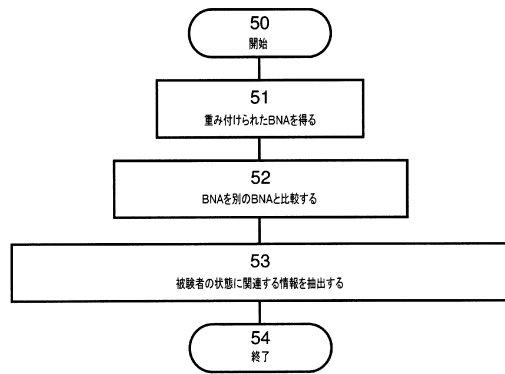


図3D

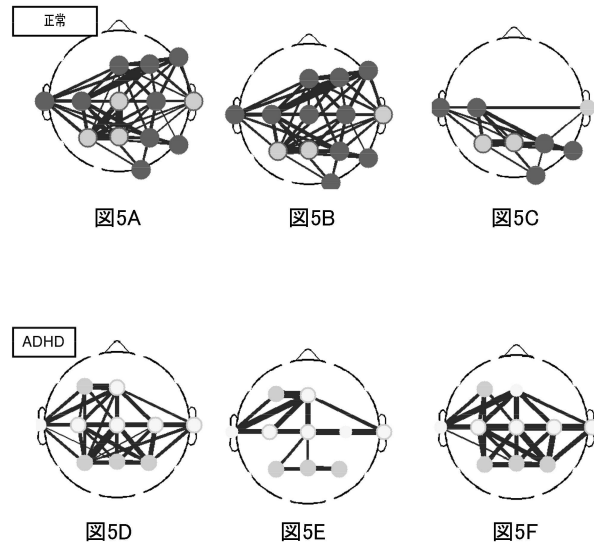


図3E

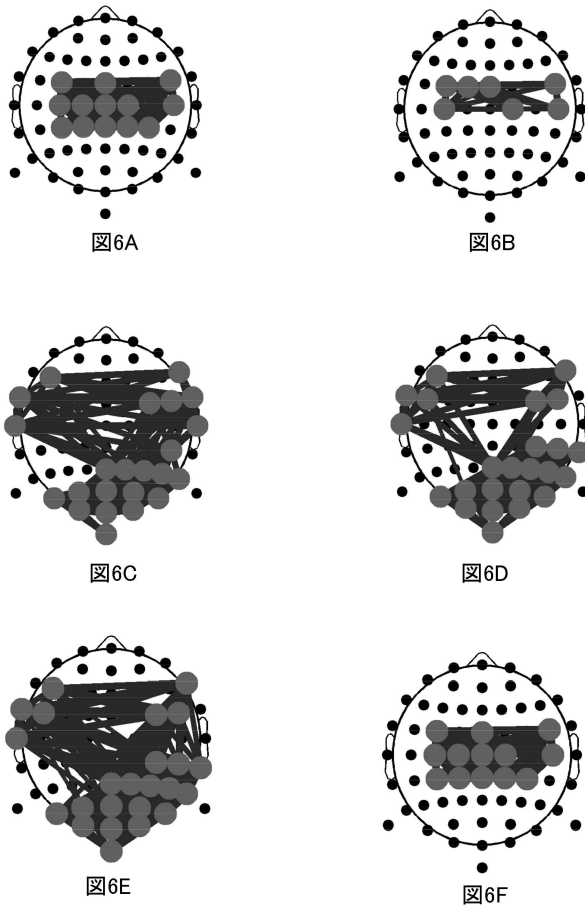
【図4】



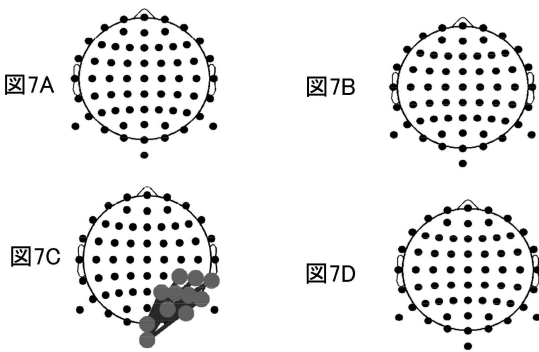
【図5A - 5F】



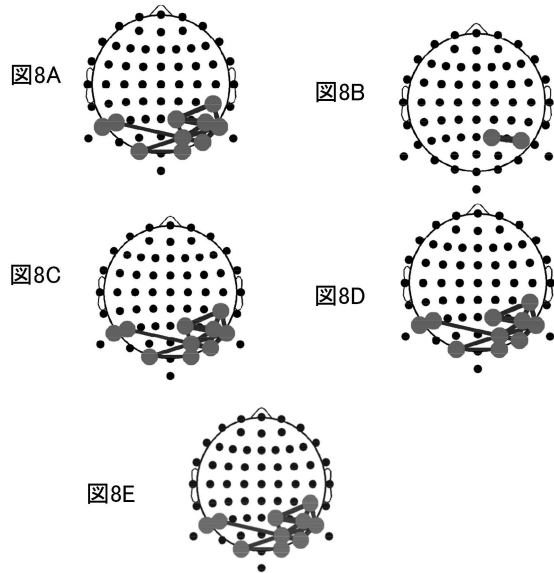
【図6A - 6F】



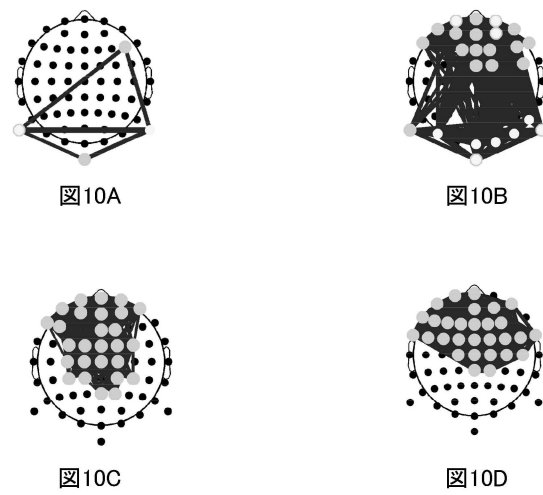
【図7A - 7D】



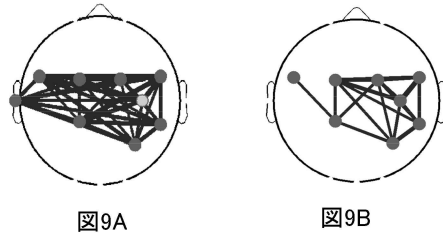
【図 8 A - 8 E】



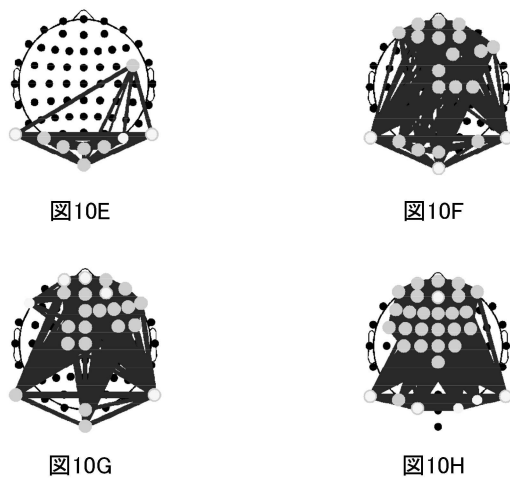
【図 10 A - 10 D】



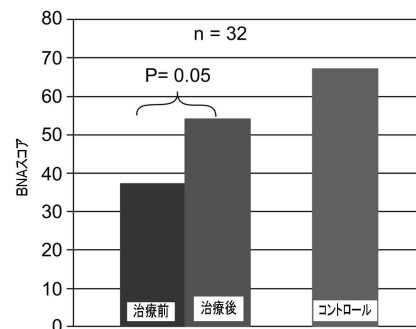
【図 9 A - 9 B】



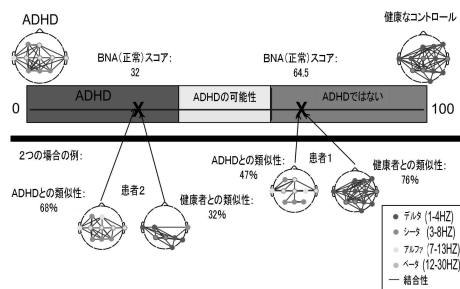
【図 10 E - 10 H】



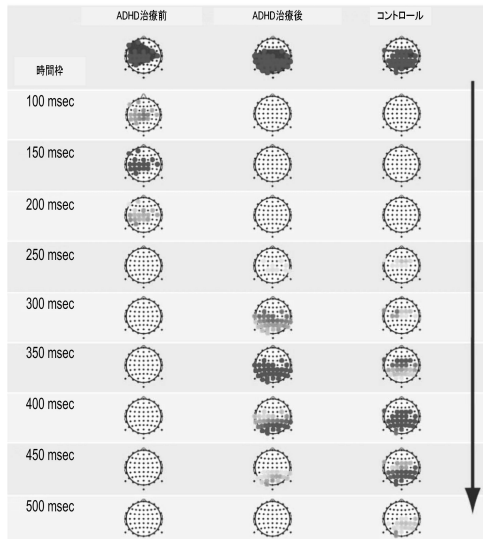
【図 1 2】



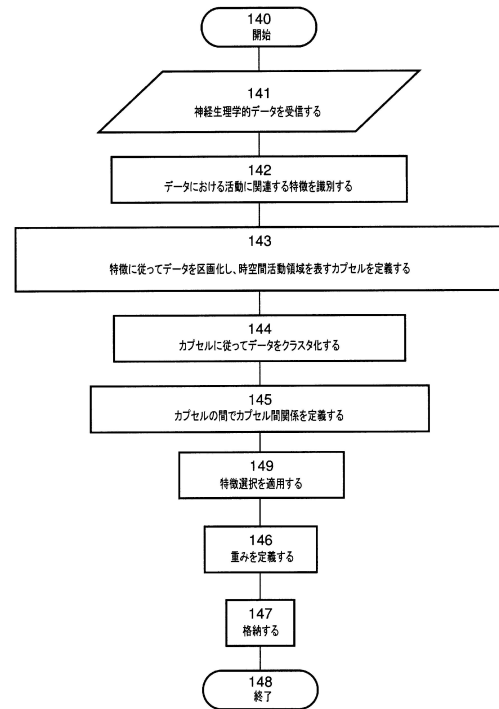
【図 1 1】



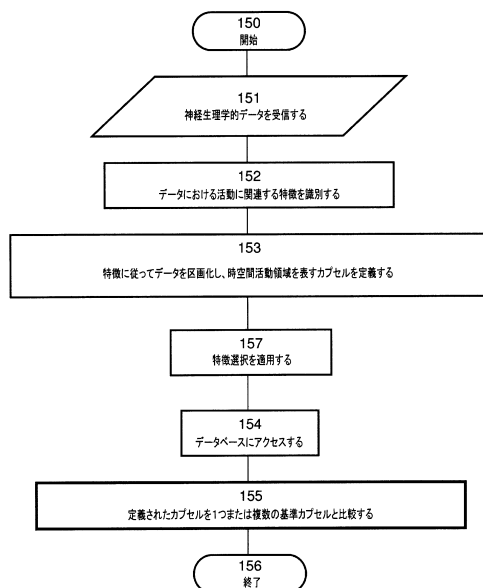
【図 13】



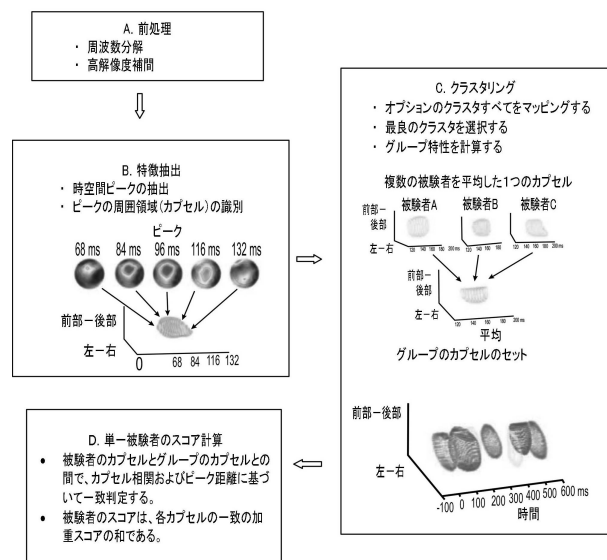
【図 14】



【図 15】

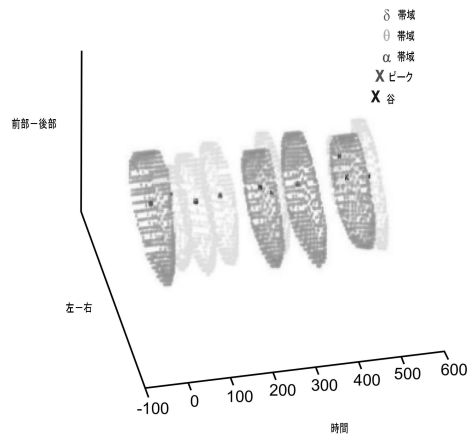


【図 16】

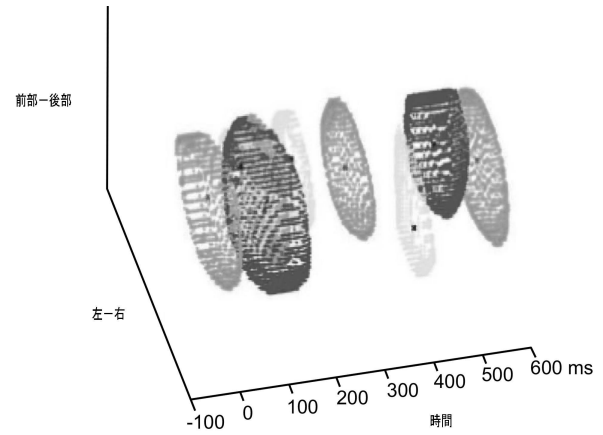




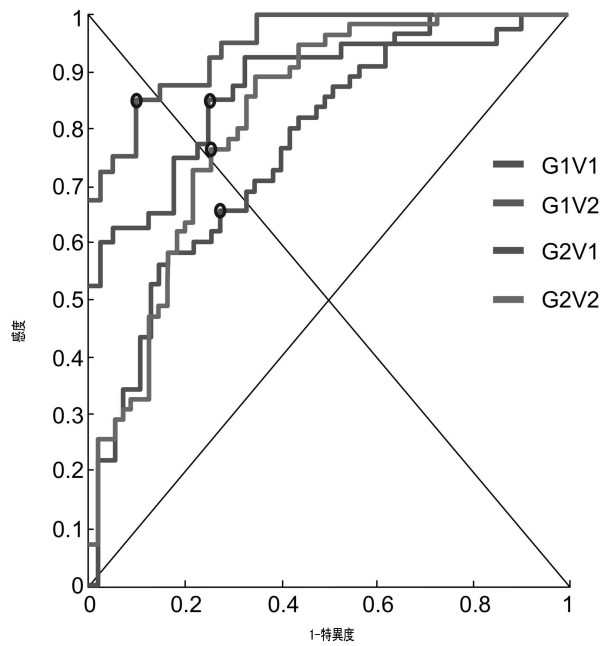
【図 17 A】



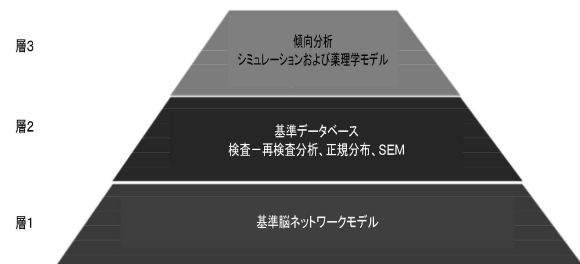
【図 17 B】



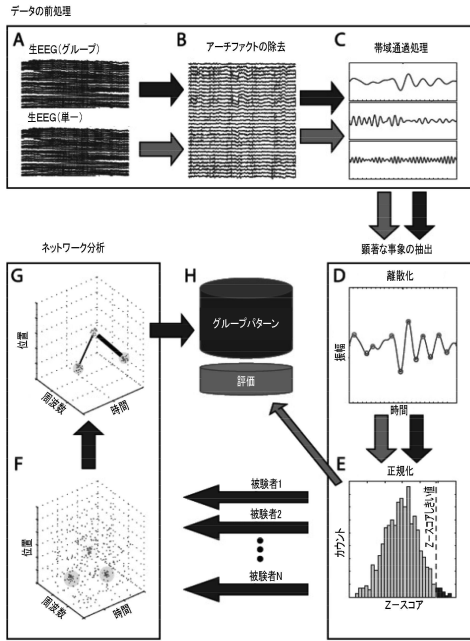
【図 18】



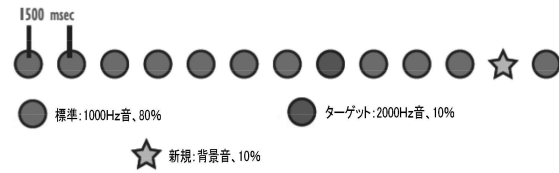
【図 19】



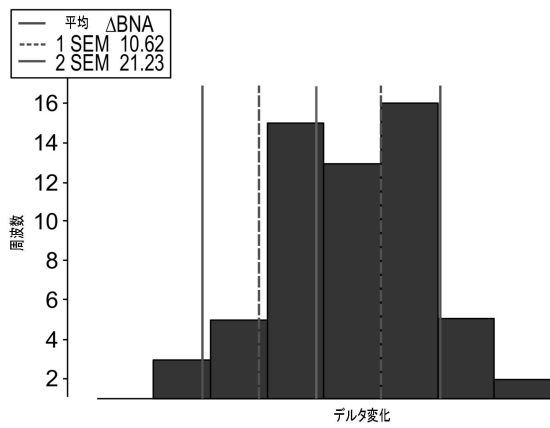
【図 20】



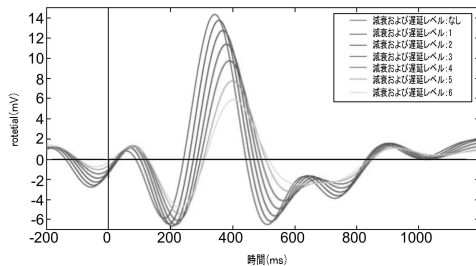
【図 21】



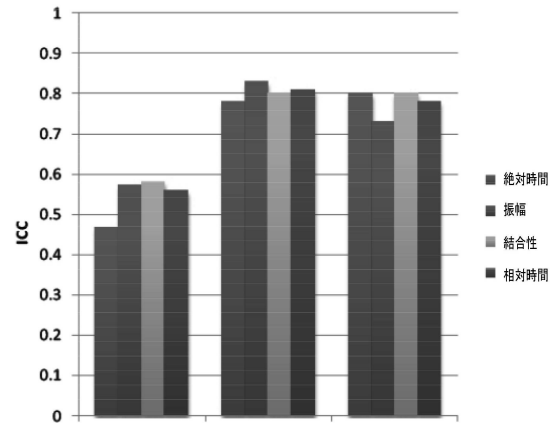
【図 24】



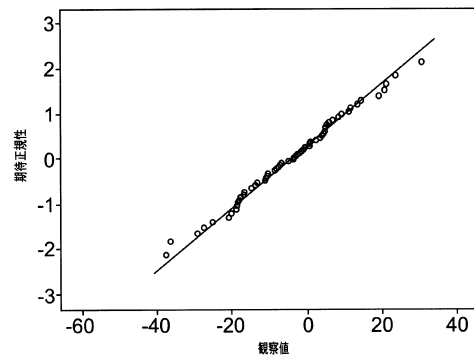
【図 25】



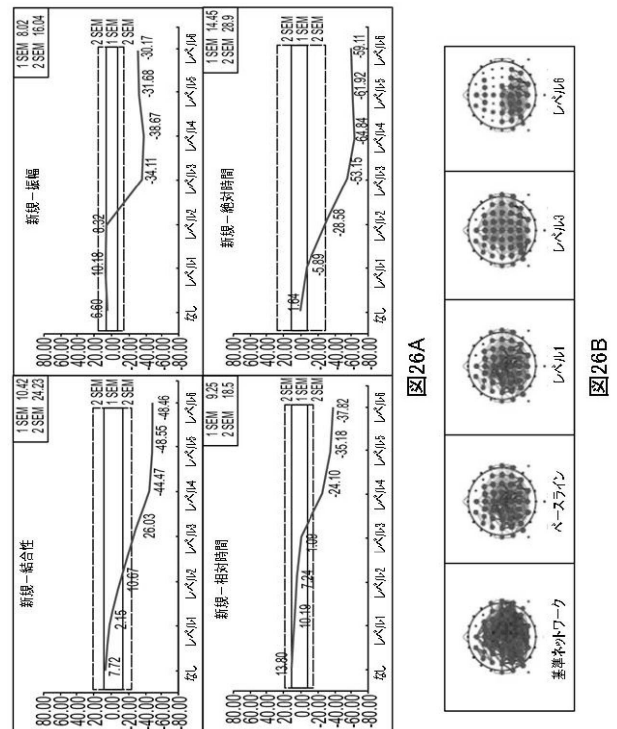
【図 22】



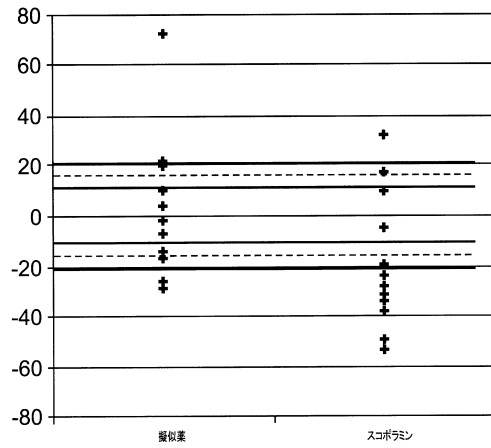
【図 23】



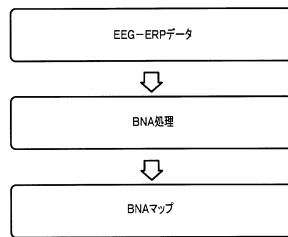
【図 26 A - 26 B】



【図27】



【図28】



【図29A - 29B】

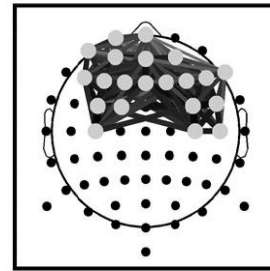


図29A

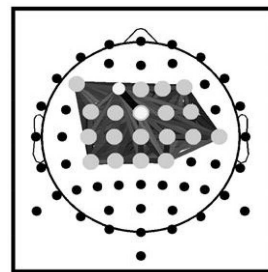
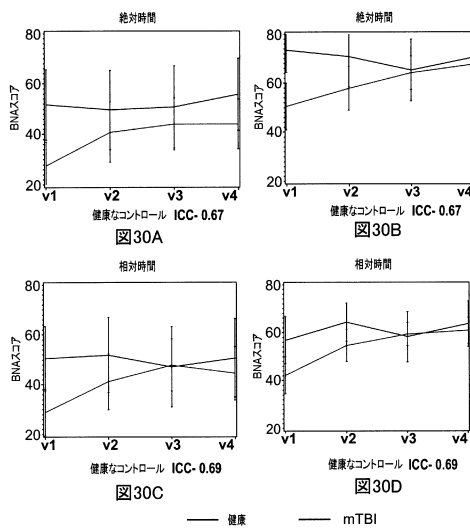
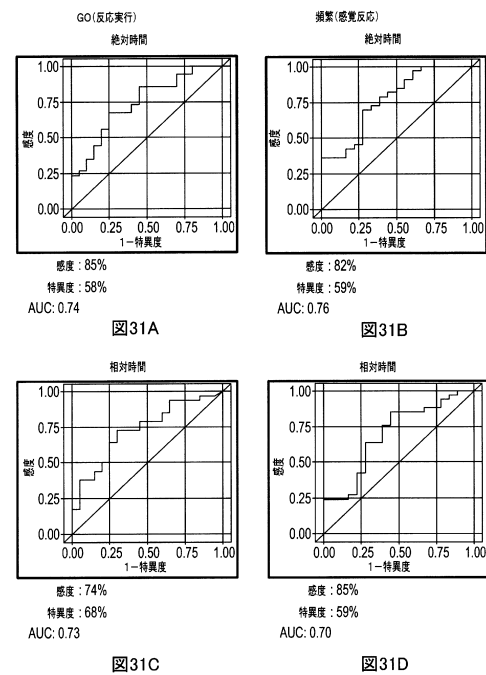


図29B

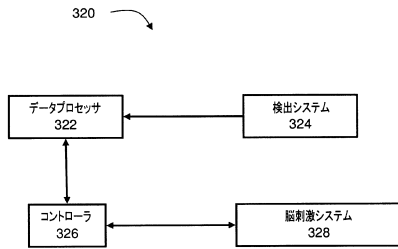
【図30A - 30D】



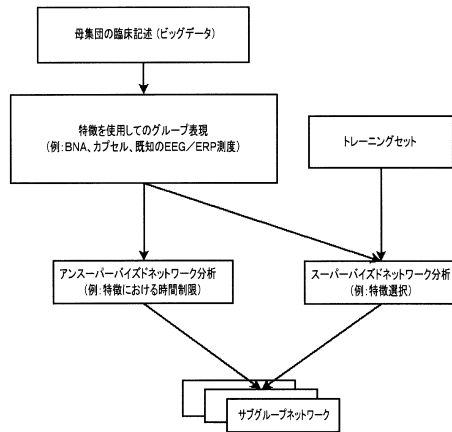
【図31A - 31D】



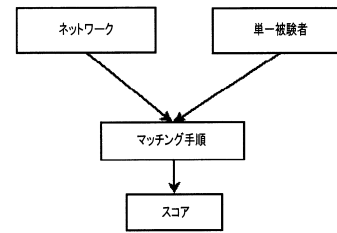
【図 3 2】



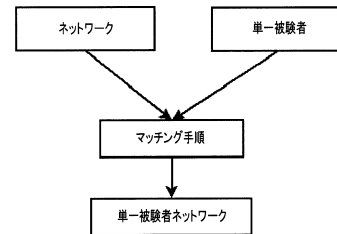
【図 3 3】



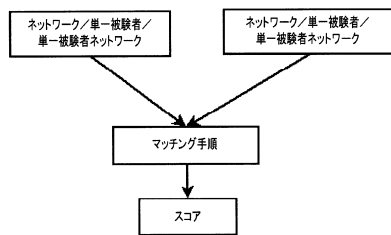
【図 3 4 A】



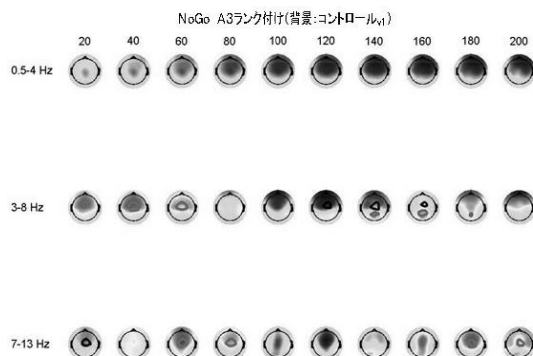
【図 3 4 B】



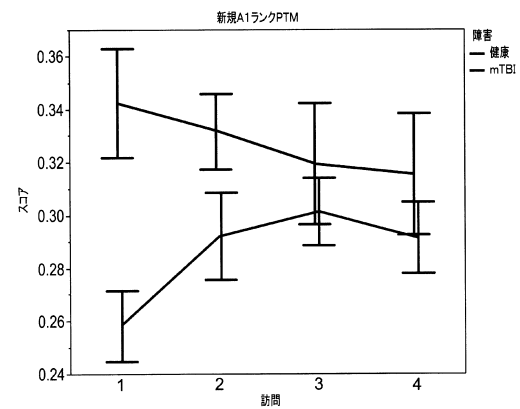
【図 3 4 C】



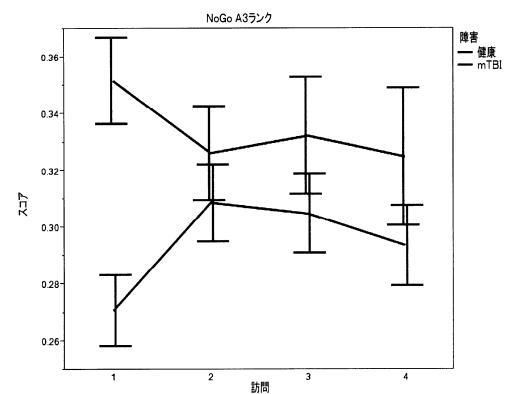
【図 3 5】



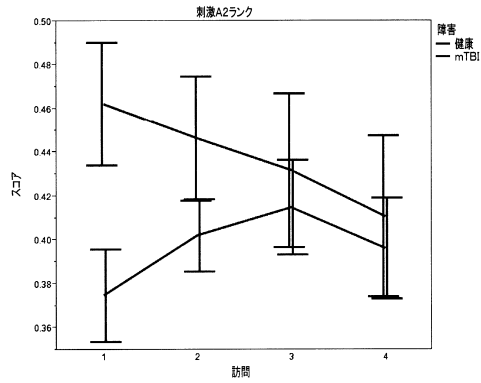
【図 3 6 A】



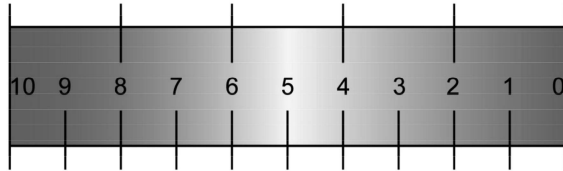
【図 3 6 B】



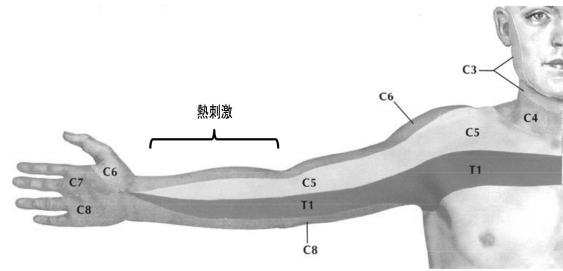
【図36C】



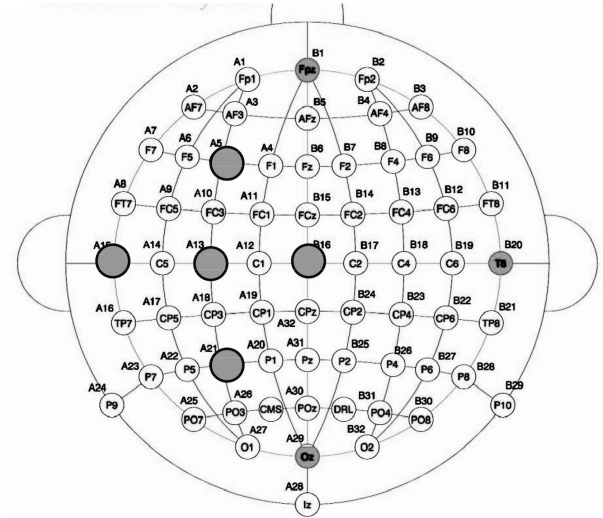
【図37】



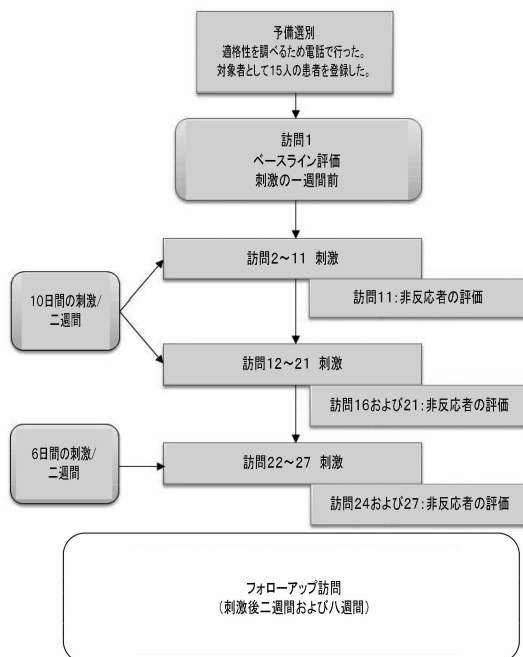
【図38】



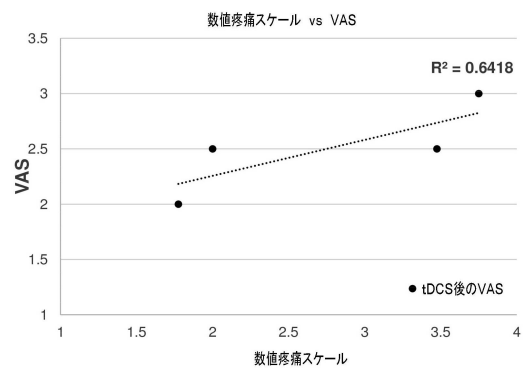
【図39】



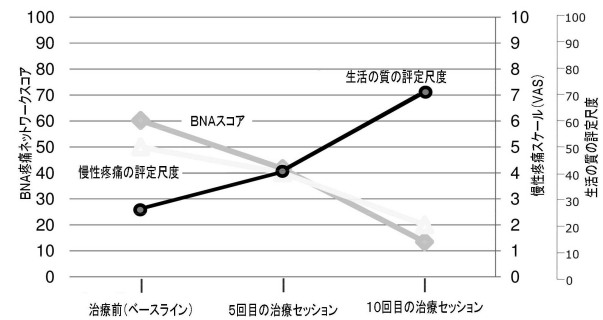
【図40】



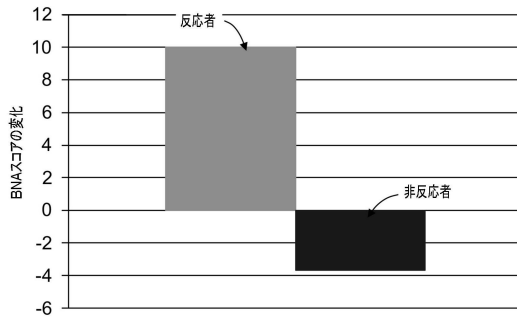
【図41】



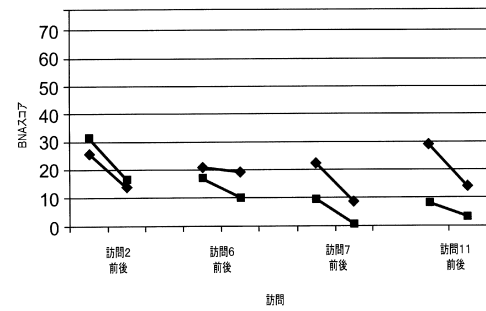
【図42】



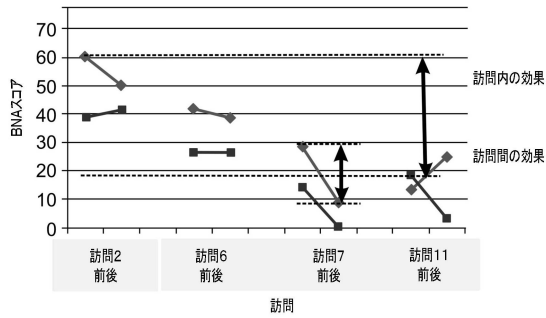
【図 4 3】



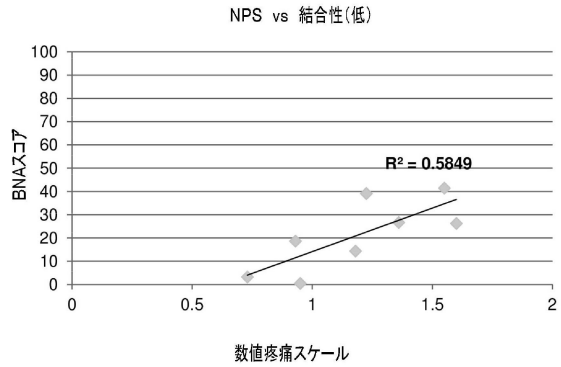
【図 4 4 B】



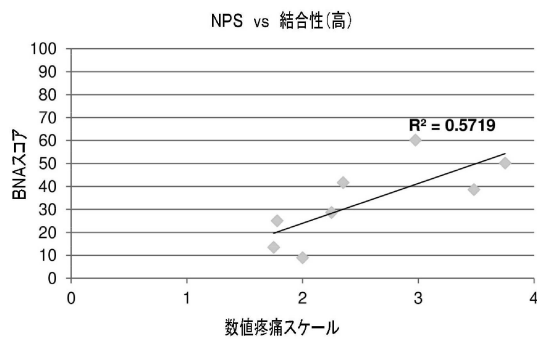
【図 4 4 A】



【図 4 4 C】



【図 4 4 D】



【図 4 5 A - 4 5 C】

図45A

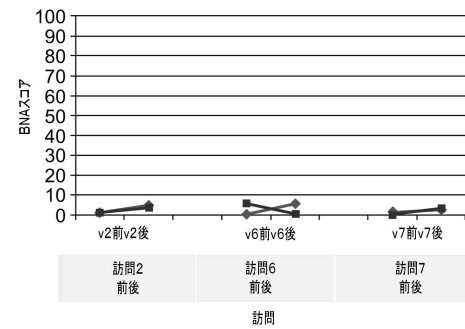


図45B

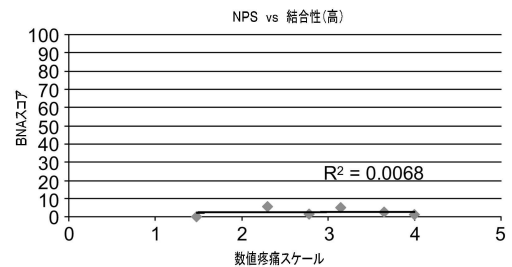
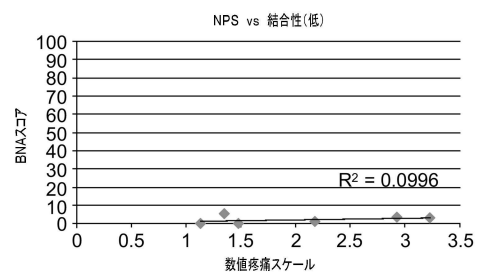


図45C



---

フロントページの続き

(72)発明者 レヒェス アミット  
イスラエル国 ピンヤミナ ハサピル ストリート 4

審査官 永田 浩司

(56)参考文献 国際公開第2010/149158(WO, A1)  
国際公開第2011/086563(WO, A2)  
米国特許出願公開第2009/0297000(US, A1)  
特表2009-502315(JP, A)  
特開平02-082941(JP, A)  
特表2011-514823(JP, A)  
米国特許第04974602(US, A)  
米国特許出願公開第2007/0027498(US, A1)  
米国特許出願公開第2008/0208073(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61B 5/04 - 5/0484  
A61B 10/00