

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A) (11)特許出願公表番号

特表2003 - 528679

(P2003 - 528679A)

(43)公表日 平成15年9月30日(2003.9.30)

(51) Int. Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ド* (参考)
A 6 1 B 5/055		A 6 1 B 5/00	G 4 C 0 2 7
	5/00	5/05	A 4 C 0 9 3
	5/0476	6/03	Z 4 C 0 9 6
	5/0484	10/00	V
	5/05	5/05	382

審査請求 未請求 予備審査請求 (全176数) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 571988(P2001 - 571988)

(86)(22)出願日 平成13年3月30日(2001.3.30)

(85)翻訳文提出日 平成14年9月30日(2002.9.30)

(86)国際出願番号 PCT/US01/10377

(87)国際公開番号 W001/074240

(87)国際公開日 平成13年10月11日(2001.10.11)

(31)優先権主張番号 60/193,300

(32)優先日 平成12年3月30日(2000.3.30)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/228,950

(32)優先日 平成12年8月28日(2000.8.28)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 ザ ゼネラル ホスピタル コーポレーション
 MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州02114、ボストン、フルーツ ストリート 55

(72)発明者 ベッセーラ, リノ・アール
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州02141, ケンブリッジ, コーネリウス・ウェイ 6

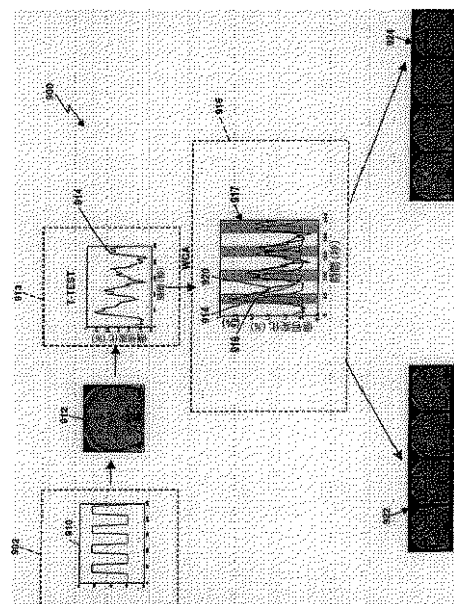
(74)代理人 弁理士 社本 一夫 (外 5 名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 痛みを客観的に測定するための方法および装置

(57)【要約】

脳活動の指数を測定するための方法および装置は、中枢神経系 (C N S) の信号を非侵襲的に取得し、信号を特定の解剖学的および機能的 C N S 部位に局在化し、痛みによる信号と脳の満足部位を関連づけ、かつ相関結果を解釈することを含む。その相関結果の解釈の結果を用いて、個々の人間および動物において、それだけに限定されないが内部または外部刺激、意識的または無意識的刺激、薬理的または非薬理的治療、および疾病に基づくプロセスなどを含む動機的に顕著な刺激に対するそれらの反応を客観的に測定することが可能である。さらに、満足 / 嫌悪中枢神経系における脳活動を測定するためのこの方法を用いて、化合物の効力を判断することも可能である。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 脳活動を測定する方法であって、
中枢神経系（CNS）活動の信号を非侵襲的に取得すること、
満足／嫌悪機能に關与する特定の解剖学および機能的CNS部位に信号を局在化すること、

脳の満足／嫌悪部位における信号を相關させること、および
相關結果を解釈することを含む方法。

【請求項2】 前記満足／嫌悪部位は、皮質下灰白質、脳幹、小脳および前頭の脳部位である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記脳幹部位は脊髄を含む、請求項2に記載の方法。

【請求項4】 前記脊髄が三叉神核を含み、さらに三叉神核から信号を非侵襲的に取得するステップを含む、請求項3に記載の方法。

【請求項5】 前記満足／嫌悪部位は、GOB、VT/PAG、NAc、SLEA、帯状回、S1、S2、視床、島、小脳、前前頭皮質、扁桃、視床下部、海馬傍回、海馬、内側嗅皮質、腹側淡蒼球、背側線条、M1、M2、SMA、FEF、RVMおよび脳幹副核のうち少なくとも1つを含む、請求項3に記載の方法。

【請求項6】 前記CNS活動の信号を取得することが、神経撮像デバイスの使用を含み、信号は、機能的活動化、化学記号、脳の構造、神経伝達、電磁気活動、灌流効果および細胞代謝のうち少なくとも1つを反映する、請求項1に記載の方法。

【請求項7】 前記神経撮像デバイスは、1つまたは複数のPETデバイス、fMRIデバイス、MEGデバイス、EEGデバイス、SPECTデバイス、IRデバイス、MRSデバイスおよび機能的CTデバイスに対応する、請求項6に記載の方法。

【請求項8】 撮像デバイスの映像軸と被験対象の脊髄とを、映像軸が、脊髄軸に平行し、小脳の中央平面に直交する平面内に整列されるように整列させること、

および脊柱内のCNS部位の画像を取得することをさらに含む、請求項4に記載

載の方法。

【請求項9】 前記非侵襲的に取得した中枢神経系の信号を非侵襲的に取得することが、

信号を補正して、頭の動きの影響を抑えること、

信号を均一な原子空間に変換すること、

変換された信号を正規化すること、

正規化された信号を統計的にマッピングすること、および

均一な原子空間、平均的な解剖学的空間および個別的な原子空間のうち少なくとも1つを反映する画像に統計マップを配置することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項10】 前記非侵襲的に取得した中枢神経系の信号を非侵襲的に取得することが、

信号を補正して、頭の動きの影響を抑えること、

信号を個別的な脳の解剖学的構造に位置合わせすること、

変換された信号を正規化すること、

正規化された信号を統計的にマッピングすること、および

均一な原子空間、平均的な解剖学的空間および個別的な原子空間のうち少なくとも1つを反映する画像に統計マップを配置することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項11】 前記脳の満足/嫌悪部位からの信号を相関させることが、波形ベースの相関解析(WCA)を用いて神経映像信号の時間的性質の評価を行うことを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項12】 中枢神経系活動から取得されたデータを時間的に分離する、請求項11に記載の方法。

【請求項13】 中枢神経系活動から取得されたデータを、複数の段階に時間的に分離する、請求項12に記載の方法。

【請求項14】 前記時間的に分離するステップが、初期段階波形と後期段階波形に分離するステップを含む、請求項12に記載の方法。

【請求項15】 相関手順の結果を解釈することは、CNSにおける部位複

数の画素を別個の波形に関連づけることをさらに含む、請求項13に記載の方法。

【請求項16】 別個の波形は、初期段階波形および後期段階波形のうち少なくとも1つに対応する、請求項15に記載の方法。

【請求項17】 関連手順の結果を解釈することが、
空間的解析、
時間的解析、
傾き比較解析、
瞬間解析、
偏側性解析、
同時性解析、
容量解析、
指数を生成するために用いられる出力関数、
指数を生成するために用いられるパワー・スペクトラム解析、
積分解析、および

微分解析のうち少なくとも1つを使用して信号を定量することによって指数を生成することをさらに含む、請求項15に記載の方法。

【請求項18】 関連手順の結果を解釈することが、1つまたは複数の定量的指数を使用することをさらに含み、1つまたは複数の定量的指数のうち少なくとも1つは、

均一な解剖学的空間からの座標指数、
小部位の指数、
副核の指数、
信号応答の第1の瞬間に対応する第1の時間指数 T_p 、
信号応答の第2の瞬間に対応する第2の時間指数、
信号変化率の指数、
応答平均時間の指数、
応答幅の指数、
信号応答の第3の瞬間に対応するテイル指数、

R 指数、

L 指数、

側方部分指数、

相関係数 (r) 指数、

容量指数、

累乗指数、

パワースペクトル解析を用いて計算した信号応答高調波および低調波の振幅を表すパワースペクトル指数、

信号応答の積分解析を用いて計算した 1 つまたは複数の振幅変化に対応する指数、

信号応答の微分解析を用いて計算した信号応答の最大変化率に対応する指数、および

信号応答の微分解析を用いて計算した信号応答の最大変化率を達成する時間に対応する指数のうち 1 つに対応する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】 指数の既知の第 1 のセットを提供すること、

被験対象における 1 つまたは複数の信号応答を測定すること、

1 つまたは複数の信号応答の各々について 1 つまたは複数の指数を計算することによって指数の第 2 のセットを生成すること、および

指数の第 2 のセットと指数の第 1 のセットとを比較することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】 指数の既知の第 1 のセットを提供する前記ステップは、指数の既知の第 1 のセットをプロセッサに提供するステップを含み、

指数の前記第 2 のセットと指数の前記第 1 のセットとを比較する前記ステップは、

指数の前記第 2 のセットをプロセッサに提供するステップと、

該プロセッサを使用して指数の前記第 2 のセットと指数の前記第 1 のセットとを比較するステップとを含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】 前記プロセッサはニューラル・ネットワーク・プロセッサに対応する、請求項 20 に記載の方法。

【請求項22】 被験対象の1つまたは複数の満足/嫌悪部位において反応を誘発する実験プロセスを選択すること、

満足/嫌悪刺激を被験対象に加えて反応を誘発すること、

および実験プロセスを脳活動に関連づけることをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項23】 前記実験プロセスは、

(a) 薬物、遺伝子産物、生物薬剤、ウイルス、遺伝子、1つまたは複数のレセプタおよび神経化学物質のうち少なくとも1つを被験対象に投与すること、

(b) 被験対象に刺激を加えること、および

(c) 被験対象の脳の反応を測定することをさらに含む、請求項22に記載の方法。

【請求項24】 同一の被験対象の経時的な反応を測定することをさらに含む、請求項23に記載の方法。

【請求項25】 前記同一の被験対象の経時的な反応を測定することが、一定時間待機するステップと、前記ステップ(a)から(c)を繰り返すステップとを含む、請求項24に記載の方法。

【請求項26】 前記同一の被験対象の経時的な反応を測定することは、一定時間待機するステップと、

(a) 被験対象に偽薬を投与するステップと、

(b) 被験対象に刺激を加えるステップと、

(c) 被験対象の鎮痛反応を測定するステップとを実施するステップとを含む、請求項24に記載の方法。

【請求項27】 前記実験プロセスが、

被験対象に熱刺激、機械的刺激または化学的刺激の少なくとも1つを加えること、および刺激に対する被験対象の反応を測定することを含む、請求項22に記載の方法。

【請求項28】 被験対象に処置を施すこと、および

処置を脳活動と関連づけることをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項29】 前記処置は、薬物/遺伝子産物、外科的処置、放射線処置

、行動的処置および刺鍼処置のうち少なくとも1つに対応する、請求項26に記載の方法。

【請求項30】 前記相関結果を解釈するステップは、
痛みによる信号と脳の満足部位を関連づけること、および
相関の結果を所定の指数と比較することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項31】 化合物、薬物、遺伝子産物、ウィルス、遺伝子、レセプタ
、神経化学物質および生物薬剤のうち少なくとも1つに対応する処置の効力を判
断するための方法であって、

中枢神経系(CNS)活動のベース・ライン信号を非侵襲的に取得すること、
処置の投与物を投与すること、

満足/嫌悪部位に対応する特定の解剖学的および機能的CNS部位に信号を局
在化すること、および

脳の満足/嫌悪部位における信号を相関させること、および
相関の結果を解釈することを含む該方法。

【請求項32】 前記投与物は治療投与物である、請求項31に記載の方法
。

【請求項33】 前記投与物は準治療投与物である、請求項31に記載の方
法。

【請求項34】 前記施された処置が、嫌悪性刺激または非嫌悪性刺激に反
応する痛みの経験を変えることの客観的判断を導くことをさらに含む、請求項3
1に記載の方法。

【請求項35】 (a)複数の指数を測定すること、
(b)該指数による行列パターンを形成すること、
(c)刺激に対する主観的反応を測定すること、
(d)該被験対象の反応を用いて、被験対象についての指数を計算すること、
および
(e)該被験対象の指数を該行列パターン指数と比較して、被験対象の条件を
客観的に判断することを含む刺激評価方法。

【請求項36】 前記反応を測定するステップは、機械的刺激、熱刺激また

は化学的刺激を被験対象に与えるステップを含む、請求項35に記載の方法。

【請求項37】 前記刺激は薬物および処置のうち1つに対応する、請求項36に記載の方法。

【請求項38】 脳活動の指数を測定するためのシステムであって、
中枢神経系（CNS）撮像デバイスと、
脳の特定の解剖学的および機能的部位に信号をマッピングするローカライズ・
プロセッサと、
痛みによる信号と脳の満足部位を関連づける相関プロセッサと、
ニューラル・ネットワーク・プロセッサとを備えたシステム。

【発明の詳細な説明】**【0001】****(発明の分野)**

本発明は非侵襲的な測定方法およびシステムに関し、より詳細には、急性の痛みおよび慢性の痛みの最中における脳活動の指数を測定するための方法および装置、ならびに急性または慢性の痛みに対する治療効果を測定する能力に関する。神経映像信号から定量的な指数を求めるための新規の方法でもある。

【0002】**(発明の背景)**

当技術分野において知られているように、人体における脳（皮質および皮質下）、脳幹および脊髄部位の組合せを直接調べて、急性の痛み状態および慢性の痛み状態、鎮痛応答、薬理的産物または遺伝子産物を含む治療、ならびに偽薬反応を評価することを可能とするために、磁気共鳴映像法（MRI）（核磁気共鳴またはNMRとも称する）、ならびに機能的磁気共鳴映像法（fMRI）、磁気共鳴分光分析法（MRS）、脳波記録法（EEG）、脳磁気図記録法（MEG）、陽電子射出断層撮影法（PET）、光映像法（OR）、単光子放射型コンピュータ断層撮影法（SPECT）および機能的コンピュータ断層撮影法（fCT）の如き他の非侵襲的技術が提案されてきた。

【0003】

これまで、この目標はまだ達成されていない。この提案された目標に対する大きな障害は、痛み状態、その経時的な進行状況、および介入によるその改変を特徴づける客観的な指数の集合体を定義することが不可能なことであった。

【0004】

痛みは、機能的には、感覚的、順応的および感情的要素に分類される複雑な応答である。感覚的側面は刺激箇所や強さに関する情報を含むのに対して、順応的要素は、内因性痛み調節の活動化、および逃避反応のための運動計画であると考えられる。感情的要素は、痛みの不快さおよび刺激の脅威、ならびに疼痛性刺激の記憶および状況によって引き起こされるネガティブな感情に対する評価を含むものと考えられる。動物における広範囲な電気生理学的研究により、箇所や強さ

の如き痛みの感覚的属性の一部、ならびに下行性鎮痛の如き順応的反応の一部に対して有望な神経解剖学的基質が定められた。感情的反応に含まれる、疼痛性刺激によって活動化される他の部位も識別されたが、痛みに対する動機的情感的反応についての神経基質は、まだ議論の余地がある。

【0005】

Ronald MelzackおよびKenneth Caseyは、「痛みの感覚的特徴のみを考慮し、その動機的情感的特性を無視することは、問題の一部しか見ておらず、さらにはその最も重要な部分を見逃していることになる」と述べている。痛みの生理学に関するDonald Priceの論文のなかで、彼は痛みを、(1)組織を損傷する刺激の最中に報告される性質のような性質を伴う身体的感覚、(2)この感覚に伴う経験された脅威、ならびに(3)不快さ、およびこの経験された脅威に基づく他のネガティブな感情を含む身体的知覚と定めている。

【0006】

今日までは、主観的に評価できる痛みの明確な感情的、動機的情動的要素が存在するものの、痛みの動機的情動的側面に含まれる神経回路の明確な輪郭は、動物モデルにおいて評価が開始されているにすぎない。痛みの強さ(疼痛性)および不快さ(「古典的痛み回路」)に含まれるCNSシステムの典型的なカレント形成が、「痛みの不快論(Pain An Unpleasant Topic)」(Pain 1999 補足6. §61-69、H.L.Fields著)に示されている。

【0007】

「古典的痛み回路」を構成するものに関する仮説にかかわらず、感覚的情報を処理する脳の部位対感情的反応を調停する脳の部位についての問題は、活発に議論されている分野である。実際、不快さが感覚であるか情動であるかは定かではない。疼痛性刺激に関する情動的プロセスを調停する神経組織の部位を定めるための他の手法は、情動を支える動機的情動的プロセスに対してアクティブであることが知られる部位に焦点をおくものである。動物は、嫌悪性(aversion)または満足性(reward)刺激に反応して行動を編成する場合は、これらの目

標 - 対象または事象についての複数の情動的次元に対して反応する。これらの情動的次元は、刺激の速度、遅れ、頻度、強さおよび量、ならびに位置を含む。動物における嫌悪性および満足性刺激に対する反応の編成には一貫していくつかの脳の部位が関わっているとみなされてきた。最近では、これらの部位は、特に人体における満足プロセスに関わっていると見なされるようになった。側座核 (NAc)、前脳基底部の半レンズ状拡大扁桃 (SLEA)、扁桃、腹側被蓋 (VT) および眼窩回 (GOb) を含むこれらの部位は、薬物に伴う満足の研究において活動化することが証明された。すなわち、概して、これらの部位は、情動的状態および動機的作用における情報処理に重要であると考えられる。従来、これらの部位は、嫌悪性刺激ではなく満足性刺激の領域のなかで検討されてきたが、既に痛みと満足は同一の行動範囲の両端を占めるものと想定されている。

【0008】

目標思考の行動に至る動機的作用 (痛みの如き嫌悪性状態を含む) は、行動の逐次的調節のためのサブプロセスの集合体から構成される複雑なインフォーマティクス・システムに依存する。インフォーマティクス・サブプロセスは3つの包括的範疇、すなわち (1) 目標 - 対象および他の推定的満足の知覚的処理、(2) 目標 - 対象の価値の評価、ならびに (3) 潜在的満足に関する時間情報および条件付き確率の概算に分類することが可能である。扁桃は、第1のインフォーマティクス・サブプロセスを調停する脳回路の中心的要素であるのに対して、前脳基底部の半レンズ状拡大扁桃 (SLEA) および側座核 (NAc) など他の領域は、それぞれ第2のサブプロセスおよび第3のサブプロセスの中心的存在である。満足機能については、副側被蓋 (VT) のドーバミン性ニューロンから扁桃、SLEA および NAc へのインプットがこの拡大された系の重要な特徴である。これまでは、これらの領域における客観的な機能の指数が、疼痛性刺激の知覚、評価および統合に直接結びつけられることはなかった。

【0009】

最近の神経映像の研究では、疼痛性刺激の知覚、評価および統合に関与する主要 CNS 構造を明確化する努力がなされてきた。これらの研究は、痛みに対する CNS 反応の複雑な性質を理解するのに寄与するものであったが、満足 / 嫌悪お

よび情動に關与する回路を感覚的處理に關与する回路から明確に區別するものはなかつた。任意の脳回路を直接調べて、痛みの状態を客觀的に規定することはまだ成就されていない。

【0010】

急性および慢性の痛みを調停する脳回路を評價する1つの手段は、「侵襲的」手法を伴う。これらの手法は、動物の脳に電極を挿入して電氣的記録をとり、あるいは動物を殺して脳組織を収集して、細胞培養、免疫組織化学または他の分子生物学的技術に供するなど、ほとんど動物実験および方法に限定されてきた。

【0011】

急性および慢性の痛みに關して、個々の人間/動物の脳を非侵襲的に調べるための技術およびシステムを提供することが望まれる。さらに、人間または動物における痛み、または急性および慢性の痛みに対する治療介入の効果を客觀的に評價できることが望ましい。

【0012】

(発明の概要)

本発明によれば、システムは、中央神経系(CNS)活動の信号を取得するための非侵襲的測定装置と、非侵襲的測定システムに結合されて特定の解剖学的および機能的な脳の部位に信号を局在化する局在化プロセッサと、実験プロセスと脳活動を関連づけるための相関器と、特定のアプリケーションとの関連付けの結果を解釈するためのプロセッサとを含む。

【0013】

この特定の構成により、動機的小よび情動的機能を通じての脳活動の指数を測定するためのシステムが提供される。非侵襲的測定装置は、fMRI、PET、IR、SPECT、fCT、MRS、MEGおよびEEGまたは他の技術を実施して、動機的小よび情動的機能を通じての脳活動の指数を非侵襲的に測定することが可能なものとして提供されうることを理解されたい。CNS信号プロセッサおよび相関プロセッサは、共同で、動機的小よび情動的機能を通じての脳活動の指数を測定する。CNS信号を得ると、信号を局在化して脳の特定の部位における機能を調べる。当該信号を局在化する具体的な方法は、それだけに限定されな

いが信号を抽出するのに使用される1つまたは複数の技術（設備を含む）などを含む様々な要因に依存する。信号が抽出されると、相関プロセッサは、経験的データを実測信号に関連づけ、特定のアプリケーションに対する関連付けの結果を解釈する。CNS装置および相関プロセッサを個別のかつ別個の設備としているが、実際は、これらの設備によって実施される機能は単一のプロセッサまたは複数のプロセッサによって実施されうることを理解されたい。

【0014】

本発明のさらなる態様によれば、動機のおよび情動的機能を通じての脳活動の指数を測定するための方法は、中枢神経系（CNS）信号を非侵襲的に取得するステップと、CNS信号を統計的に解析し、次いで特定の解剖学的および機能的な脳の部位に局在化するステップと、機能的な脳の部位の内部およびそれらの間の活動のパターンに関してCNS信号を評価するステップと特定のアプリケーションとの関連付けの結果を解釈するステップとを含む。この特定の構成により、機能的および情動的機能を通じての脳活動の指数を測定するための技術が提供される。一実施形態では、1つまたは複数の動機/情動プロセスに的を絞った1つまたは複数の実験的パラダイムを被験対象に施しながら、CNS信号を（例えば、MRI、PETまたは他の非侵襲的測定システムを介して）取得する。他の実施形態では、被験対象に刺激を与えながら（例えば、被験対象に人または食物または消耗品の写真を見せながら）、あるいは被験対象に特定の作業を行わせながら（例えば、棒を押して特定の結果を得るなど）、CNS信号を取得する。あるいは、被験対象を上記の作業の何らかの組合せに従事させることも可能である。

【0015】

実験的/パラダイムに伴うデータを、活動のパターンおよび他の測定に関連づける。

特定のアプリケーションに対する関連付けの結果を解釈するステップでは、特定のアプリケーションにおける既知の刺激に対する被験対象の脳の反応を測定する。例えば、被験対象に試験を施して、彼らが特定の品物を好んでいるかどうか、またはどの程度好んでいるかを測定する場合は、被験対象の脳の特定の部位における活動の量および/または強度と、被験対象から限定された範囲の反応（例

例えば、極度の嗜好対極度の嫌悪)を導くものと考えられる刺激に反応する被験対象の脳からの(または既知の脳の部位の反応のデータベースからの)信号とを比較する。この情報に基づいて、被験対象が特定の品物を好んでいたかどうか、またはどの程度好んでいたかどうかを測定することができる。比較は、空間的特性、時間的特性、積分 微分特性、瞬間解析、偏側性、同期性、容量、微分出力関数、パワー・スペクトル分析および行列値のうち1つまたは複数のものに基づいて行うことが可能である。例えば一実施形態では、脳の扁桃部位における脳の反応を評価して嫌悪性刺激に対する順応性を調べる。それが母集団ノルム平均以下で順応しない場合は、行動治療の共通要素は嫌悪性刺激に順応する、または嫌悪性刺激に対する条件反射を取り除く能力であるため、強迫神経症の診断による試験が施されている個人は行動治療の対象とならない。

【0016】

図面についての以下の詳細な説明を読めば、本発明の先述の特徴ならびに本発明そのものをより深く理解することができる。

【0017】

(好ましい実施形態の説明)

本発明の説明に入る前に、特定の用語について説明する。以下本明細書では、以下の説明のなかで「中枢神経系」または「CNS」と表記される用語は、脳幹と脊髄の両方を包括する。非侵襲的にCNSの信号を取得すると記載されている。当該記載は、非侵襲的にCNS信号を記録することを意味する。いくつかのアプリケーションでは、CNS信号を記録する前に、ある物質(例えば染料または他の物質)を被験対象に注入することが望ましい、または必要とされる可能性があることを理解されたい。しかし、信号の応答も非侵襲的に測定される。

【0018】

次に図1を参照すると、流れ図は、動機のおよび情動的機能を通じての中枢神経系(CNS)の活動の指数を測定する処理を示す。当該処理は、図4を用いて以下に説明するような非侵襲的測定システムの一部として設けることのできる処理装置によって実施されうる。

【0019】

図1および図5Aから図5Cの流れ図において、流れ図のなかの長方形の要素は、ここでは「処理ブロック」と呼ばれ、コンピュータ・ソフトウェア命令または命令群を表す。

【0020】

あるいは、処理ブロックは、デジタル信号プロセッサ回路または特定用途向け集積回路(AASIC)の如き機能的に同等の回路によって実施されるステップを表す。流れ図に記載されるステップのなかにはコンピュータ・ソフトウェアを介して実施できるものもあれば、他の方法、例えば経験的手順を介して実施できるものもあることを理解されたい。該流れ図は、特定のプログラミング言語のシンタックスを示す図ではない。むしろ、この流れ図は、当業者が、回路を作成し、またはコンピュータ・ソフトウェアを生成して、特定の装置に必要な処理を実施するのに必要とする機能情報を示す図である。ループおよび変数の初期化、ならびに仮の変数の使用の如き多くのプログラム・ルーチン要素が省略されていることに留意されたい。ここで特に指定のない限り、示されているステップの具体的な手順は単に例示的なもので、本発明の主旨から逸脱することなく変更できることを当業者なら理解するであろう。

【0021】

次に図1を参照すると、試験の対象となる被験対象(例えば、嘘検出試験を受ける人)を配置し、該被験対象にできるだけ動かずにいるよう指示した後に、CNS信号を取得するステップ10で処理が開始される。非侵襲的にCNS信号を取得する測定装置を使用する。一実施形態では、図4を用いて以下に説明するタイプのMRI、fMRI、MEG、fCT、OI、SPECTまたはPETシステムの脳スキャナを、試験対象となる被験対象に適用する。

【0022】

1つまたは複数の動機/情動プロセスに焦点をおく実験的パラダイムを被験対象に施しながら、CNS信号を取得することが可能である。あるいは、被験対象にある特定の刺激を与えながら(例えば、人または食物または消耗品の写真を見せながら)、または被験対象に特定の仕事をやらせながら(例えば棒を押して特定の結果を得るなど)、CNS信号を取得することも可能である。あるいは、C

NS信号を取得しながら、被験対象に上記作業のうち2つ以上の作業を行わせることも可能である。

【0023】

次いでステップ11に進み、非侵襲的に取得されたCNS信号を統計的に解析し、次いでそれを特定の解剖学的または機能的な脳の部位に局在化する。CNS信号を統計的に解析し、それらの信号を特定の脳の部位に局在化するための処理の詳細については、図3から図30および図5Aから図5Cを用いて後に説明する。

【0024】

次いで、処理ステップ12に進み、機能的な脳の部位の内部および間における活動のパターンに関して、ステップ10で取得したCNS信号を評価する。実験的パラダイムに伴うデータと、活動のパターンおよび他の測定とを関連づける。

【0025】

次いで、ステップ13において、特定のアプリケーションに対して、ステップ12で得た関連付けを解釈する。このステップでは、特定のアプリケーションについての既知の反応に対する被験対象の反応を導く。例えば、被験対象が特定の品物を好んでいるかどうか、またはどの程度好んでいるかを判断するために被験対象の試験を行っている場合に、被験対象の脳の特定の部位における反応の量および/または強度と、統計的に正常であると見なされる被験対象の反応を導く刺激に反応する被験対象の脳（または既知の脳の部位の反応に対応する信号のデータベース）からの所定の反応とを比較する。特定の品物を見せられたときに被験対象が発する反応と、あらかじめ測定された反応とを比較することによって、被験対象の正常な反応との違いを見いだすことが可能である。この情報に基づいて、被験対象がその特定の品物を好んでいたかどうか、またはどの程度好んでいたかを判断することができる。他の実施形態では、脳の扁桃部における脳の反応を、嫌悪性刺激に対する順応性について評価する。該扁桃部が母集団ノルム平均以下で順応しない場合は、行動治療の共通要素は嫌悪性刺激に順応する、または嫌悪性刺激に対する条件反射を取り除く能力であるため、強迫神経症の診断による試験が施されている個人は行動治療の対象とならない。

【0026】

それらの反応は、被験対象の脳の特定の領域において測定されることを理解されたい。反応が測定される特定の脳の部位は、少なくとも一部において、試みられる判断のタイプに依存する。例えば、被験対象が特定の対象物を好んでいるかどうかを判断しようとする場合は、第1の複数の脳の部位における反応を調べる。それに対して、被験対象が真実を言っているかどうかを判断しようとする場合は、第2の複数の脳の部位における反応を調べる。

【0027】

図2Aは、脳の機能障害、およびその動機/情動機能との関係を示す概略図である。すなわち、図2Aは、機能障害と動機および情動との間の関連性を示す図である。精神医学的疾患、痛み傷害、および神経心理学的傷害を生じる疾患は、脳機能障害の例である。すべての精神医学的疾患の中心に、何らかの動機/情動の傷害がある。これは、物質の乱用/嗜癖について最も厳密に評価される。図2Aの概略図は、動機の回路20と、参照番号22~30によって示される複数の異なる範疇の傷害との間に関係があることを示している。楕円形の参照線32~40は、傷害の範疇32~40の各々と動機および情動20の回路との間に関係があることを示している。動機および情動の回路20の詳細については、図3から図5Cを用いて後に説明する。

【0028】

図2Aは、精神医学的疾患と、動機または情動の回路のすべてまたはいくつかの要素の傷害との間の関連性を示す図である。したがって、障害の原因が何であろうと、回路20においてこの原因を識別することが可能である。動機の回路20は、関係22を介して不安傷害24に関連づけられる。厳密な関係32は、図3に示される扁桃副核の改質機能であると報告されているが、その詳細は、現在の研究の課題となっている。動機の回路20は、関係34を介して精神病24にも関連づけられる。この場合は、厳密な関係は、図3に示される腹側被蓋および前前頭骨皮質、ならびに潜在的に視床の改質機能を含むことが報告されている。ここでも、関係34の詳細を把握するための研究が続けられている。

【0029】

動機の回路20は、さらに関係38を介して嗜癖28に関連づけられる。広範囲な研究により、核側、扁桃副核、SLEA、復側被蓋および眼窩皮質と、嗜癖障害の発生および進行との関わりが示されている。

【0030】

動機の回路20は、関係36を介して気分疾患26に関連づけられる。現在では、扁桃副核および前前頭骨皮質の如き動機回路がヘドニック欠損症候群に結びつけられている。

【0031】

最後に、動機の回路20は、関係40を介して注意力欠乏症30に関連づけられる。注意力欠乏の傷害に関わるとされる動機回路は、腹側被蓋および前前頭骨皮質を含む。

【0032】

次に図2Bを参照すると、チャートまたは概略図46は、慢性の痛み48によって変質した動機の回路と複数の異なる行動状態50～58との関係を示している。参照線62～70は、行動状態50～58の各々と動機および情動の回路48との間に関係があることを示している。痛みは従来精神医学的傷害とみなされないことを理解されたい。むしろ、痛みはいくつかの機能的後遺症を有するものと考えられる。したがって、図2Bは、慢性の痛みの起こりうる機能的後遺症を説明する概略図である。痛みの長期的な行動的発現は、痛みの強さとは別に、精神医学的疾患に認められる動機および情動機能障害に関連する兆候にほぼ匹敵する一連の兆候を含む。したがって、図2Aと図2Bの間にはかなりの類似性がある。

【0033】

次に図2Cを参照すると、動機機能の従来的な概略図79は、動機づけられた行動が少なくとも3つの基本的動作80、82および84を必要としていることを示している。動作80は、満足的結果を獲得しながら嫌悪的結果を嫌悪することに焦点をおく短期的および長期的目的の選択を含み、動作82は、行動を計画するためのこれらの潜在的な結果のレート、遅れ、発生率、強度(すなわち価値)、量および範疇に関する知覚的特徴の処理を含み、動作84は、これらの結果

を得るための筋肉または器官機能を含む物理的計画の実質的な決定を含む。

【0034】

潜在的な満足および嫌悪的結果に関する環境からHを引き出すのに必要とされるサブシステムの単純な解釈により(ただし、Hは、その全体を本願に引用して援用するShannon & Weaverによって認定および規定される情報に対応する)、推定的な目標 - 対象特徴に対する注意力を調節するためのサブシステム、確率を査定するためのサブシステム、および評価を行うためのサブシステムを区別することができる。推定理論と併せて、値を査定する演算と平行して確率演算を処理して、図2Dに示されるような満足結果を求める。

【0035】

図2Dは3つの段階、すなわち(a)予測段階86、(b)価値評価段階88および(c)結果段階90を示す図である。価値を判断するために必要とされる変数を考慮する場合は、1つの基本的変数を環境内の目標 - 対象の「希少性」とし、第2の変数を、既存の「欠陥状態」を緩和するための有機体に対する目標 - 対象の値とする。前者の「希少性」の値は、その演算の確率査定に依存するため、価値評価の任意の関数に対する重要なインプットになる。

【0036】

ブロック82に示されるようなこれらの潜在的結果の速度、遅れ、発生率、強度、量および範疇に関する知覚的特徴の統合を、図2Dのブロック92~98に示すように表すことができる。ブロック86において、Hに対する注意力の変調は、被験対象が情報源「H」に注ぐ注意力の向上を示す。この向上した注意力が、ブロック94に示される「Hの評価」に対する目標 - 対象特徴の評価につながる。

【0037】

図3は、満足および嫌悪機能の脳回路(ここでは集約的に満足/嫌悪回路と称する)に対応する脳回路100の構成図である。すなわち、図3は、脳が外的/内的情報を受領する経路、および動機づけられた行動を生むためにその情報が脳の様々な部位に伝搬される様子を示す図である。したがって、回路100は、動機づけられた行動に関わるとされる満足/嫌悪機能の脳の部位を示すことを理解

されたい。

【0038】

脳回路100は、前前頭および感覚皮質102を含む。前前皮質は、内側前前頭骨皮質102aと側方前前頭骨皮質102bとを含む。部位102は、一次的な感覚および運動性要素102c~102hをも含む。これらの要素は、一次体性感覚皮質(S1)102fと、二次体性感覚皮質(S2)102gと、一次運動性皮質(M1)102dと、二次運動性皮質(M2)102eとを含む。運動性行動は、補足的な運動性皮質(SMA)102cとともに、M1およびM2の如き部位を必要とする。前頭眼運動野(102h)は、視覚信号の受領を環境から脳に誘導することに関連する目の制御の運動的側面を調節する。

【0039】

脳回路100は、視床部位104と、背側線状部位106と、側方および内側側頭皮質108、110とを含む。例えば、内側側頭皮質部位110は、海馬110aと、基底外側扁桃110bと、内側嗅皮質110とを含む。また、脳回路100の一部として例えば、島112a、眼窩皮質112b、海馬112cおよび前上帯状束112dを含む傍辺縁領域112も含まれる。満足回路の流れ方向の配景には、視床下部114、腹側淡蒼球116、および集約的に指定される複数の領域118も含まれる。

【0040】

集約的に指定される複数の領域118は、側座核(NAc)120と、中央扁桃122と、前脳基底部の半レンズ状拡大扁桃SLEA/前脳基底部またはSLEA/BF)124と、腹側被蓋(腹側層)126と、腹側被蓋(背側層)126とを含む。

【0041】

部位118は、動機のおよび情動的処理に大きく関与するいくつかの部位を集約的に表す。基底扁桃110cの如き他の要素も重要であるが、参照番号118によって示される部位に含まれないことを理解されたい。このタイプの処理にさらに重要な他の部位は、視床下部(114)と、眼窩前頭皮質(112b)と、島(112a)と、前上帯状束皮質(112d)とを含む。さらなる部位も重要

であるが、腹側淡蒼球(116)、視床(104)、背側線状(106)、海馬(110a)、内側前前頭骨皮質(102a)および側方前前頭骨皮質(102b)などは別個にリストされている。この図にリストされていないが、その情動的関わりに対して感覚的情報の処理に関与するものとしては小脳がある。

【0042】

これらの主な領域の各々の機能的貢献について以下に論述する。そこに示されるのは、全体的概要で、これらの部位が関わってきた機能や将来的に結びつく可能性のある機能の複雑さも多様性も伝えるものではないことに留意されたい。さらに、これらの脳の部位のモジュラ機能と非モジュラ機能に関しては、すなわち個別の各部位に対して特定の機能を帰属させることができるかどうかに関しては、現在論議されているところであることにも留意されたい。よって、以下にリストされているのは、この部位を他の多くの部位と結びつけることによってこの機能が調停されうること(すなわち、識別された部位が基本要素となる部位の分布集合体によって調停された機能であること)を当業者に理解させる情報である。

【0043】

脳の部位として、NAc120は、満足的/嗜癖的刺激の処理へ関与が既に示されており、確率査定および満足評価に関していくつかの機能を有するものと考えられる。また、逐次的な行動(例えば行動の開始など)への関与も示されている。図3Aから図3Dを用いて、NAcにより測定される信号を説明する。

【0044】

SLEA/BFは、脳刺激満足効果におけるその役割に基づいて、満足評価に関わることが示された。それは満足値の強度を推定するのに重要であると考えられる。SLEA/BFおよび基底前脳の他の部分は、概して情動的刺激の処理に重要であると思われ、薬物中毒に関与することが示された。

【0045】

NAcと同様に、扁桃は、痛みおよび痛覚欠如情報の処理とともに、情動的情報の処理に関与することが示された。扁桃は、嫌悪から満足までの全範囲にわたって、動機的に際だった刺激への指向性および記憶に関与することが示された。それは、社会的特徴を伴う信号をリアルタイムで処理するのに重要でありうる。

この状況において、それは、しばしば恐怖に関して引用される。一時的な感覚的皮質とのいくつかの解剖学的関連性は、それが、動機的に顕著な刺激に対する注意力の調節にとって重要であることを暗示している。

【0046】

VT/PAGに関して、VTからSLEA、眼窩前頭皮質、扁桃およびNacに至るまでドーパミン突起が存在する。実際、ドーパミン突起は、たいていの皮質下および前前頭骨部位に入り込む。図3では、基本的に、VT/PAG突起(124、126)のNac(120)、中央扁桃(122)およびSLEA/BF(124)に対するウェイトが強調されているが、部位110、112、116、102aおよび102bにも突出している。VTは、満足予測プロセス、運動性機能、および概して動機的事象に関するいくつかの学習プロセスに関与することが示されている。PAGは、例えば痛み刺激のモジュレータとしても関与することが示されており、そのため満足性または嫌悪性刺激に関する初期情報を信号として発信する部位であるといえる。

【0047】

前前頭骨皮質のGOb要素は、動物および人間を用いた研究において、情動的刺激、あるいは満足的または嫌悪的結果に関する認識、記憶および計画機能に関与することが示されている。前前頭骨皮質のこの部分は、痛みの調節にも関与することが示されている。それは、いくつかの皮質下構造(118)との求心性および遠心性結びつきを保持する。GObは、予測判断および満足評価のプロセスを含むいくつかの異なる満足プロセスに関与する。この部位に損傷を抱える患者は、衝動抑制傷害に陥る傾向にある。

【0048】

視床下部(114)は、恒常系の監視および維持(例えば、内分泌制御、満腹感、体温調節、渇き監視、生殖制御、および痛み処理など)に関与する。また、恒常状態を維持するための満足性および嫌悪性刺激に対する適応性の評価にも関与することが示されている。視床下部は、経時的に適合性を最適化し、生存に必要な要件を満足させる目的を満たすのにたいへん重要である。

【0049】

帯状束皮質(112d)は、注意および計画、痛み不快感の処理、全体的な満足事象および情動の処理、および情動的矛盾の評価に関与するものと解釈されてきた。帯状束皮質は脳皮質の広範囲な部位で、情動部および認知部等を有するものと思われる。

【0050】

島(112a)は、情動的刺激の処理、体性感覚機能(痛み)の処理および内蔵機能の処理を含むいくつかの機能に関与することが示されている。

視床(104)は、様々な機能への関与が示されているいくつかの副核から構成される。これらの機能のなかの基本的機能は、外部環境と内部環境の間の感覚情報および他の情報の情報中継の機能であるとみなされる。それは、また、満足および嫌悪プロセスの両方に直接関与することが示されており、その構造に対する損傷は、慢性の痛みの如き機能障害をもたらすおそれがある。

【0051】

海馬(110a)は、情報をコード化および検索のための機能に大いに関与することが示されている。その構造に対する損傷は、能力の致命的な障害を引き起こして新たな記憶を形成する。動機づけられた行動は、当該記憶、例えば過去に特定の行動が、渇きの如き欠乏状態を緩和する目標対象にどのようにしてたどり着いたかということに著しく依存する。

【0052】

腹側淡蒼球(116)は、NAcの一次出力源の1つで、視床の背内側核(109)を含むいくつかの突起部位を有する。ちなみに、それは、NAcと脳の他の部分、特に前前頭骨の領域(102)との間の主な中継役の1つである。それは、満足機能に強く関与することが示されており、嗜癖の発生に重要であると思われる部位である。

【0053】

脳の内側前前頭骨皮質(102a)は、満足機能に強く関与することが示され、動物においてコカインの自然投与が開始されうるいくつかの脳の部位の1つであることが見いだされている。

【0054】

満足および嫌悪状況に反応して、脳回路100のいくつかの部位は、満足/嫌悪情報を処理して、上述した行動的反応を計画する役割を果たす。これらの部位は、脳の指定満足/嫌悪部位である。神経映像技術を用いたポジティブおよびネガティブ強化時に当該満足/嫌悪部位の活動を観察することが可能である。これらの満足/嫌悪部位は、動機づけられた行動に特定の機能的貢献を行う。例えば、当該部位によってなされる貢献としては、確率の査定(すなわち予測)が挙げられる。

【0055】

評価、確率査定、ならびに満足および嫌悪状況に反応して行動を計画するのに必要とされる他の情報処理作業の中心的存在は、側座核(NAc)120、前脳基底部の半レンズ状拡大扁桃(SLEA/BF)124、扁桃(複数の核)110c、122、腹側被蓋/周囲腺管灰質(VT/PAG)124、126、視床下部114および眼窩回(GOb)を含むいくつかの脳の中心部位である。図3において、GObは眼窩皮質112bとして示されている。また、満足および嫌悪情報処理に重要なのは、島112a、前上帯状束112d、視床104、腹側淡蒼球116、内側前前頭骨皮質102aおよび小脳(図3に示されていない)の如き部位である。小脳は、運動性および自律性行動の統合に関連する。それは、情報処理におけるエラーの検出または運動性行動の具現化を含む満足および情動に特定の役割を担うものと思われる。

【0056】

図3に示されるように、被験対象がインプット128を受けるか、または感知すると、一般に脳回路の複数の要素がその感覚的インプットを同時に処理する。図3の矢印は、それらの部位の間の既知の球心性および/または遠心性突起を示す。図3は情報処理が行われる回路の単純な概要を示すものであるが、その処理は、部位間で同時に行われるか、または脳の部位の間で連続的に行われうることに留意することが重要である。

【0057】

これらの相互作用の各々によって、各領域が、130に示されるように発現する動機づけられた行動に対する特定の機能的貢献を行うことになる。

次に図3を参照すると、一実施形態において、満足/嫌悪機能(reward/aversion functions)に関与するとされる脳の中心部位が、コカイン投与後のコカインの乱用を促すことが観察された。この実験では、短期間薬物を断った後に、食塩水に対してランダムなダブルブラインド法的にコカインを投与した。異なるタイム・コースでコカインを投与した後にNAc120およびSLEA124について著しい信号変化が観察され、被験対象によってなされた主観的な報告と関連づけられた。コカインによる快感および渴望と、活動化された脳の部位の異なる集合体とを関連づけた。特に、NAc120および扁桃110c、122と渴望の動機の状態とを関連づける一方、SLEA/BF118およびVT124、126の如き領域と、コカインによってもたらされた快感とを関連づけた。

【0058】

図3Aから図3Cに示される曲線は、(常習者ではなく)健康なボランティアに少量のモルヒネを投与した後にNAc20の如き満足部位の活動化が観察されることを示す。図3Aから図3Dは、食塩水とモルヒネに対し、個体において観察されるNAc120における経時的な信号変化を示す図である。したがって、図3Aから図3Dは、非常に少量のモルヒネの投与によって生じるような軽い陶酔感に対しても、個体における満足/嫌悪回路を調べる神経映像の能力を証明している。

【0059】

次に図3Aから図3Bを参照すると、曲線132から142はタイム・コース・データに対応する(モルヒネおよび食塩水の注入をされた(それぞれ図3Aおよび図3B)5人の被験対象における左方NAcから測定した曲線)。図3Aおよび図3Bにおける信号変化率は、各被験対象の注入前の基準線に対して正規化されているが、デトレンドされていない。それらの曲線は、信号変化率としてプロットされている。5人の被験対象についての平均信号変化率は線136および142で示され、獲得の心臓ゲーティングで与えられる平均注入間隔は300秒で始まり、780秒で終わる。NAc内に位置する各ボクセルの合致確率のしきい値が $p < 0.05$ である集合的統計マップからの対象部位を用いて、各固体が

らタイム・コース・データをサンプリングした。

【0060】

図3Aおよび図3Bは、これらの動機的に関連する小さな部位において個々の信号を容易に取得できることを示す図である。それは、この特定の部位についての満足的刺激に対するポジティブ信号の合同体が存在することを示している。

【0061】

次に図3Cおよび3Dを参照すると、モルヒネ投与後の個々のタイム・コース・データと食塩水投与後の個々のタイム・コース・データが、右方(曲線146 - モルヒネ: 曲線148 - 食塩)および左方(曲線144 - モルヒネ: 150 - 食塩)NAcについて別々に平均化されている。20ダッシュ・タイム・ポイント、70ダッシュ・タイム・ポイント、150ダッシュ・タイム・ポイントおよび250ダッシュ・タイム・ポイントとして、取得したMRIデータに対する誤差棒が含まれる。時間は、繰返し時間(TR) = 6RR間隔 = 6秒の変換を用いて秒で表される。これらのグラフは、この特定の満足刺激に対する双方向性のNAcの変化が存在したことを示し、それは、概要図に示されているように、複数の満足実験について常に認められたケースではない(表II)。

【0062】

次に図3Eを参照すると、6人の被験対象について平均した、右側の核NAc(152)の有効信号変化についての統計的活動化マップが示されている。参照番号154、157は、被験対象の手に46の刺激が加えられている間における時間間隔を示す。

【0063】

次に図3Fを参照すると、曲線156は、図3Eに示された活動化の平均タイム・コース(すなわち信号変化率対時間)に対応する。信号の変化と部位154、157として示される疼痛性熱刺激(46)の持続時間との間の相関性に留意されたい。指定時間154および157は、疼痛性熱刺激が被験対象に加えられている時間に相当する。この時間中は信号が低下することに留意されたい。時間154が経過した後に、信号156は、刺激間の間隔(すなわち154のオフセットと157のオンセットの間)を通じてベースラインに戻り、時間157の

間に加えられる第2の熱刺激を通じて再び負になる。時間154、157における信号の低下は、嫌悪性刺激は負を帯びるため（すなわち、嫌悪性刺激は、例えばコカイン、モルヒネ、金銭的満足および美などの満足性刺激と反対の信号変化をもたらすため）非常に重要である。

【0064】

次に図3Gを参照すると、乱用者に投与されたコカイン、および健康なボランティアに投与されたモルヒネについて活動化された満足および嫌悪部位を並列してこの回路の共通性を実証する。したがって、図3Gは、コカイン中毒の被験対象へのダブルブラインド コカイン注入、および薬物経験のない被験対象への非ブラインド少量モルヒネ注入について観察された大脳辺縁およびパラ大脳辺縁部位の概略図に相当する。

【0065】

モルヒネおよびコカイン調査において高度に活動化し、活動化バランス（valence）の不均一性（すなわち正と負の信号変化）に関連しない部位が、画像の下方の脳の概略図に示されている。円で表される領域は、動物試験において従来満足機能に関連する皮質下部位で、正方形で表される部位は、概して人間における情動機能に関連する部位である。帯状束皮質（112d）および眼窩皮質-GOb（112b）の如き領域とともにNAc（120）、SLEA（118）、VT（124）および扁桃（110c、122）における2つの異なる薬物の範疇での活動化の共通性は、一般化された満足機能には脳の部位の幅広い集合体が関与しうることを暗示している。図に含まれる他の部位としては、島（112a）、感覚および運動統合および伝達に関与する視床（104）、ならびに面および位置特徴の処理に関与する海馬傍回（112c）がある。この合成図は、異なる範疇の薬物に多様に反応する一般化された満足/嫌悪の回路が存在することを強く示唆している。

【0066】

他の実験では、（ギャンブルに類似した）運のゲームを用いた。この実験では、回転する矢印をその上に備えた幸福の輪（「スピナー（spinner）」、即ち、回転式の矢）を使用した。矢印が降りてきて満足または「結果」（金銭）

の受領を知らせる。これは、ほぼあらゆる人口統計層に対して行うことが可能なタイプの実験の例である。当該実験では、予測（獲得するチャンスの予測）のプロセスと結果（実際に獲得すること、または獲得した金額）のプロセスが時間的に区別される。

【0067】

該実験において、この実験では無作為にスピナが提示されるため、被験対象は金銭を失うとともに獲得する機会を有する。潜在的な獲得および損失の全体的な秩序は、株指数と同様の無作為のウォーク・プロセスに類似している。これは、行動経済、ならびに貯金および出費に関する意志決定の基礎である予測論の心理学に従う。管理された予測および反事実的比較の変動条件下で金銭の損失および獲得を予測および追従する血流力学的変化を調べるための実験を行った。パラダイムには、磁石の穴の中の鏡に映った刺激を眺める被験対象が含まれていた。この表示は、固定点、または3つのディスク（「スピナ」）の1つから構成されていた。各スピナは、対等な3つの領域に分割されていた。「良い」スピナは10ドル、2.50ドルまたは0.0ドルの結果をもたらし、「悪い」スピナは-6ドル、-1.50ドルまたは0.0ドルの結果をもたらし、「中間の」スピナは2.50ドル、0.0ドルまたは-1.50ドルをもたらすものであった。

【0068】

予測（見込み）および結果（獲得または損失）に関する異なる部位における活動化の詳細を以下の表1に示す。表1に見られるように、複数の部位が、良い、悪い、および中間の見込みに対してそれぞれ異なる信号変化のパターンを示している。以下の表1における各対象部位（ROI）を優先部位とする。優先ROI部位は、実験に先立って解剖学的に定められる。活動化することが期待されない他の部位は、従来の事後統計的しきい値を満たす場合は、重要であると判断することができる。活動化の焦点は、ベースラインと比較して大きな活動化を示す画素のグループで、脳の灰白質の部位に見いだされるものである。

【0069】

表1は、対象部位（ROI）の解剖学的位置、BOLD信号のベースラインが

らの偏差、およびANOVAの結果を示している。「座標」は、16のROIの各々の中心に最強のp値を配置したボクセルのTalairach and Tournoux (1988年)のアトラスを使用したTalairach座標を示す。座標は前交連からの距離(mm)で表される(R/L、右(+)/左(-); A/P、前方(+)/後方(-); S/I、優(+)/劣(-))。「ベースラインからの変化」は、BOLD信号に関する95%信頼区間がゼロにクリアされたROIを特定する。「予測」行については、ゼロからの偏差に寄与するスピナが、良いスピナ、中間のスピナおよび悪いスピナに対して、それぞれ「G」、「I」または「B」で示される。結果行については、各数字は、次のようなトライアル・タイプを示す。良いスピナでは、1、2および3が、それぞれ10.00ドル、2.50ドルおよび0.00ドルの結果を表す。中間のスピナでは、4、5および6が、それぞれ2.50ドル、0.00ドルおよび-1.50ドルの結果を表し、悪いスピナでは、7、8および9が、それぞれ0.00ドル、-1.50ドルおよび-6.00ドルの結果を表す。「タイム・ポイント・クリアリング・ベースライン」は、予測および結果データについてベースラインを確実にクリアしたタイム・ポイントの数を示している。「予測」行と「結果」行の両方において、(+)はゼロからの正の偏差を示し、(-)はゼロからの負の偏差を示す。「ANOVA」行には、重要な主要効果または相互作用が認められたROIが列記されている。さほど重要でない結果を伴うROIはダッシュ(-)で示されている。予測段階については、スピナの重要な主要効果を伴うROIは「SP」で示され、スピナとタイム・ポイントの重要な相互作用を伴うROIは「SP*TP」で示されている。同様に、結果段階におけるトライアル・タイプの重要な主要効果を伴うROIは「BI」で示されているのに対して、トライアル・タイプとタイム・ポイントの重要な相互作用を伴うROIは「BI*TP」で示されている。

【0070】

【表1】

表 I

解剖学的構造	ROI#	R/L	座標		ベースライン からの変化		ANOVA	
			A/P	S/I	予測	結果	予測	結果
前頭葉								
GOB	1	-25	47	-18	B	2, 8	SP*TP	BI
GOB	2	15	34	-21	G, I	1	-	-
GOB	3	-12	66	-6	-	-	-	-
GOB	4	18	19	-25	-	1, 9		BI
GOB	5	6	59	-12	G	3	-	BI
GOB	6	25	59	-18	G	2, 8	-	BI*TP
GOB	7	-34	38	-18	B	2	-	-
GOB	8	-12	31	-21	G	6	-	BI
GOB	9	28	44	-12	G, B	-	-	-
GOB	10	-25	13	-9	B	2, 3, 7	SP	BI, BI*TP
側頭葉内側扁桃	11	-18	3	-15	B	5	SP*TP	BI
扁桃	12	21	-3	-21	-	9	-	BI
皮質下灰白質NAc	13	12	16	-6	G, I, B	1-3, 6, 7, 9	SP	BI, BI*TP
SLEA	14	18	0	-6	G, I, B	1-3, 6-9	SP	BI
視床下部	15	9	-3	-6	G, I, B	3, 6, 9	SP, SP*TP	BI
脳幹	16	12	-18	-12	G, I, B	3	-	BI

【0071】

脳の異なる半球対における予測および結果の査定に關与する部位の群が存在することも証明された。予測行および座標行からわかるように、ポジティブな刺激に關しては、脳の深部構造（例えばNAc、SLEA）に對して、右半球の支配性が認められる（R/L行の値が正の値であることに留意されたい）のに對して、扁桃やROI番号が1、7、10のGOBの如き部位では、ネガティブな刺激に對して左半球の支配性が認められることに留意されたい。このようなデータは、満足/嫌悪に對する右脳または左脳の活動化が信号変化を解釈するのに重要でありうることを示している。

【0072】

上に示されるように、予測効果を示す脳の多くの部位は、結果効果をも示す。

次に図3Hを参照すると、満足/嫌悪部位における6つの対象部位に對して絶対fMRI信号が表示されている。8つの第2の刺激前段階に對して信号をゼロにした。良いスピナ（ ）、中間のスピナ（ ）および悪いスピナ（ ）

に対するタイム・コースが表示されている。破線は、実験の予測段階と結果段階を区別する。一番下のグラフは、その上の信号の行と同じコーディングを利用して、良いスピナ、中間のスピナおよび悪いスピナのタイム・コースまとめて示している。図3Hにおいて、第1の5つの行が、GOB(5)170、NAC172、SLEA174、視床下部176(図3Hの「Hyp」)およびVT178における活動を表す信号を示し、これらの領域のすべてが、実験の予測段階を通じて強く良好なスピナ効果を示す。図3Hの最終行において、左側扁桃180の部位からの信号は、良いスピナおよび中間のスピナにおいては最小の効果を示し、悪いスピナにおいては強い二相性効果を示す。すなわち、悪いスピナは、その回転を通じて、負になってから正になる信号を生成する。6つのすべての部位について、個々の予測条件に対する異なる反応が示されている。NAC、SLEA視床下部、VTおよびGOBの予測反応は、最初に示され、回転するスピナとの時間的な関連において発生する。それは、スピナに対して示される潜在的な獲得および損失に関する経験的確率の査定を反映する。個々の予測とは、良い結果、中間の結果、悪い結果のうちいずれか1つである。これは、人間における管理された予測効果の第1の実証で、これらの部位の各々における波形が著しく異なっていたことをさらに示すものである。このデータは、満足部位の離散的集合体によって確率関数の演算がなされるという証拠を与えるものである。

【0073】

次に図3Iを参照すると、4つのROI182~190におけるビン効果についてのロバスト(robust)タイム・コースが示されている。良いスピナに対するビン(金銭上の結果、例えば10ドル、2.50ドルおよび0.00ドル)がグラフの最上列に示され、中間のスピナに対するビンが中間列に示され、悪いスピナに対するビンが最下列に示されている。ビン効果は、3つの結果のうち1つに当たる各スピナに対する反応に対応する。実験の結果段階に先立つ8秒間のデータ取得時間を利用してデータをゼロにする。NAC182、SLEA184およびHyp186からの3行のデータをグループ化して、良好な予測の状況における結果としての支配的な獲得に対する差別的な効果を示す部位を

示す。これら3つのROI 182、184および186は、良いスピナについての結果に対する差別的な効果を示し、結果の大きさに基づく厳格な序列を実証することに留意されたい。すなわち、良いスピナについては、0.00ドル、2.50ドルおよび10.00ドルの結果が可能であり、結果の個別的な序列は結果に応じて観察される。中間の予測および悪い予測の状況における結果については、同様の序列は観察されない。これらの序列は、人間の脳の部位の離散的集合体は、パラメータで価値づけられる刺激を表すという概念を顕著に支持する。結果反応の全く異なるプロフィールを例示するためにGob 190が示されている。すなわち、このROIは、良い予測の状況における10.00ドルの結果、および悪い予測の状況における-6.00ドルの結果の如き極端な結果に反応するものと思われる。いくつかの満足部位における個々の金銭上の結果に対する差別的反応は、満足性刺激の評価における規模の違いを区別できることを実証するものである。これは、満足機能は単に「オン」・「オフ」現象ではなく、増強の連続体における（すなわち満足と嫌悪の間の）反応の階調を生じる。これらのデータは、脳は、満足と処罰の間、そして快感と痛みの中の連続体における値のニュアンスを区別できることを示している。当該観察は、有機体が価値をおくもの、またこの評価と、他の物体、事象または内的状態の評価との関係を判断するためのメカニズムが存在することを示している。

【0074】

図3Jから図3Oは、異なる脳の部位における初期および後期の活動化を示す図である。

次に図3Jを参照すると、曲線192は、46の刺激によるSLEAにおける活動化に対する信号のタイム・コース（信号変化と時間の関係）に対応する。大きな信号192の初期変化は、熱刺激の第1の段階193を通じて生じ、続く熱刺激段階194、196および200では生じないことに留意されたい。曲線192は、SI（体性感覚皮質）の曲線211（図3O）によって示される後期活動化と比較した場合における、1つの満足/嫌悪領域（SLEA）における初期の強い活動化を示している。

【0075】

次に図3 Kおよび3 Lを参照すると、これらの図は、46 の刺激について、初期段階202ではSLEAに活動化が認められ、後期段階204ではその部位に活動化が認められないことを示す図である。この図における他の活動化は、右側および左側の島(図3の112)、ならびに帯状回(図3の112d)を含む既知の部位を表している。

【0076】

次に図3 Mおよび3 Nを参照すると、刺激の初期段階では一次的な体性感覚皮質(S1)206(図3では102fで示される)における活動化が比較的小さく、刺激の後期段階ではS1部位208の活動化が大きいことを示す図である。活動化の他の領域としては島(図3の112)が挙げられる。

【0077】

次に図3 Oを参照すると、一次的な体性感覚皮質208(図3では102Fで示される)における信号のタイム・コースに対応する曲線211は、段階212~215の複数の期間に及んでいる。熱刺激が加えられている間の期間212~215の各々における部位208内に活動化が認められることに留意されたい。

【0078】

図3 Jから図3 Oは、目標 - 対象評価(すなわち、刺激が如何にして満足性または嫌悪性になるか)に大きく関与することが示されたSLEAの如き部位は、一次体性感覚皮質の認知に関与する系の前で嫌悪性刺激に反応する理由を示す図であることを理解されたい。SLEAタイム・コースは、痛みの主観的評価の典型的なタイム・コースと直交する。すなわち、被験対象が脈動的熱刺激による最大の痛み強度を察知した時点で信号がベースラインに戻る。それらが痛みであることを被験対象が自覚する前に、SLEA反応が発生する。これは、如何に神経映像を使用して、動機に関する無意識的プロセスから意識的プロセスを差別化できるかということを示す例である。

【0079】

異なる被験対象に対する(特に左扁桃に関する)異なる刺激の値(すなわち恐怖の表情対満足または平静な表情)を提示した後に満足/嫌悪回路機能の異なるパターンを観察できることも理解されたい。例えば、満足および恐怖の信号は、

実験の過程を通じて急速に順応することに留意することが重要である。このことは、脳は、新規の情動的情報に迅速に順応すること、また本発明の技術を使用してこの機能を確認できることを示唆している。

【0080】

異なる範疇の嫌悪性刺激（すなわち悲しい表情）の後に右側扁桃の活動化が生じることも確認された。したがって、満足／嫌悪の要素は、様々な動機のおよび情動的刺激に対して異なるレベルで反応しうることも理解されたい。被験対象の人口統計層の違いは、同じ刺激に対する異なる被験対象群（男性と女性など）での活動化の違いをもたらすことも理解されたい。例えば、恐怖の表情に対するNAcおよび扁桃の活動化が男性群と女性群では異なってくる。

【0081】

被験対象の人口統計層の違いは、同じ刺激に対する異なる被験対象群（男性と女性など）での活動化の違いをもたらす。例えば、男性と、特に月経周期の中間黄体期の女性との間で満足／嫌悪部位の活動化に明確な違いが認められた。

【0082】

また、コカインと食塩水の注入に先立って薬物予測効果を確認することができる。例えば、NAcの活動化は、コカインを注入する前や直後で、何らかの薬理的效果が発揮される前に確認することができる。これらの効果は、薬物満足（すなわち既に経験済みの満足）の可能性に関する確率査定から導かれる。これは、動機的回路機能のサブシステムを他のサブシステムから隔離して調査できることを証明するものである。さらに、被験対象は、薬物の期待を伝える意図はなかったが、神経映像技術はそれを記録していた。

【0083】

表2は、異なる範疇の満足／嫌悪を用いた複数の調査の活動化の概要を提示している。表2は、満足性刺激の範疇に関係なく、それが薬物、金銭または社会的刺激であっても（例えばコカイン、モルヒネ、金銭的満足、または美顔であっても）、共通の回路が満足情報を処理することを示している。表2においてxで示される部位が活動化される。これは一般化された回路であるという考え方は、任意の種類の対象物をその満足的／嫌悪的特性に関して査定して、それが満足およ

び嫌悪の連続体に沿ってどのように推移するかを確認できることを意味する（満足の連続体に沿ってどのように推移するかについての評価に関しては図3 H、3 Iを参照のこと）。さらに重要なことは、嫌悪性刺激の知覚を通じて、これらの範疇の満足に共通の脳活動領域も活動化することが観察されたことである（図3 E、3 Fおよび3 H、3 Iを参照）。この共通性は、これらすべての部位が満足および嫌悪性刺激に対して同様に機能することを暗示するものではない（すなわち、すべての部位が同時に活動化するのではなく、異なった方法で活動化する）。例えば、痛みを伴う刺激に対してNAcにおいて負の値を帯びた信号が観察されるのに対して、モルヒネの如き薬物満足に対してはNAcにおいて正の値を帯びた信号が観察される。他の部位は、満足 嫌悪連続体に沿う刺激の値に応じて、異なるレベルの活動化、または活動化に関する異なるタイミングを与えることができる。

【0084】

表2は、2つの主要セクション、すなわち予測に関するセクションと満足/嫌悪結果に関するセクションに分けられる。左側の予測に関するセクションは、金銭的満足およびコカインの満足に対する2つの調査について、予測効果がいくつかの共通の領域、すなわちGOBおよび双方向的NAcにおける活動化をもたらすことを示している。これらの効果は、信号強度および波形の点で結果の効果と異なっている。いくつかの実験、すなわちコカインの注入に関する2つの実験、モルヒネに関する実験、金銭的満足に関する実験、社会的満足（美顔）に関する実験については、右側のGOB、NAc、SLEA、および潜在的にTVにおいて活動化の共通の焦点が確認された。表2のXには、その領域に複数の活動化焦点が存在することを示す上書き文字が添えられている（すなわち、 X^2 = 2つの活動化焦点、 X^3 = 3つの活動化焦点）。Xの周囲の括弧は、結果の統計的意義は、単に問題の実験についての閾値下であったことを示唆する。コカインの実験については、完全に区別される2つのコカインの実験を表す2つの行が存在することに留意されたい。美の調査についての2つの行は、ポジティブな結果と嫌悪的結果を表す。この調査では、男性の美顔を見ている若い男性はそのイメージを低く評価し、それらが非満足的であったことを示唆しているのに対し、女性の美顔

に対しては高く評価し、対称的に、それらが満足的であったことを示唆している。美の実験が嫌悪的および満足的結果についての唯一の実験でないことに留意されたい。例えば、以下に論述する金銭的満足の実験も、極めて明確な満足対損失を有するものであった。しかし、嫌悪的結果に関する最も有力な結果は痛みの調査で、満足の範疇に共通の同じ右側のG O b、N A cおよびS L E Aの部位における活動化を示している。

【0085】

【表2】

表 I I

予測部位		金銭的報酬	コカインの期待	結果部位		コカイン		モルヒネ	金銭的報酬	美	
						(1)	(2)			(+)	(-)
Gob	R	X ²	X ²	Gob	R	X	X	(X)	X ³	(X ²)	
	L	X	X		L	X	X		X ³		
NAC	R	X	X	NAC	R	X	X	X ³	X	X	(X)
	L	X			L	X		X			X
SLEA	R			SLEA	R	(X)	X	X ²	X	(X)	
	L				L	X					X
扁桃	R			扁桃	R	(X)	X		X		
	L	X			L	X			X		(X)
VT	R			VT	R	X	X		X		
	L				L	X	X	X		(X)	

【0086】

次に図4を参照すると、動機적および情動的機能を通じての脳活動の指数を測定するための非侵襲的測定装置およびシステムが示されている。この特定の例では、本発明に従って、動機적および情動的機能を通じての脳活動の指数の測定を非侵襲的に支援するようにプログラム設定することができる磁気共鳴映像(MRI)システム216を示す。しかし、fMRI、PET、OI、SPECT、CT、fCT、MRS、MEGおよびEEGなどを含む他の技術を使用して、動機적および情動的機能を通じての脳活動の指数を非侵襲的に測定することもできることを理解されたい。

【0087】

MRIシステム215は、特定の様式で傾斜磁場コイル216aおよびRFコイル216bを周囲に配置して磁性体システム217を設ける磁性体216を含

む。コントローラ/プロセッサ218から供給される制御信号に应答して、トランスミッタ219は、RFパワー増幅器220を介して信号をRFコイル216bに供給する。傾斜増幅器221も制御プロセッサ218から供給される信号に应答して傾斜磁場コイル216aに電流を供給する。

【0088】

MRIに必要とされる均一で安定した磁場を生成するために、抵抗または超電導コイルを有するとともに、生成器によって誘導される磁性体システム217を設けることができる。磁場は、検査される対象物が配置される検査または走査空間または領域222において生成される。例えば、対象物が検査対象の人または患者である場合は、人、または検査対象となる人の部分を領域222に配置する。

【0089】

トランスミッタ/増幅器の組合せ219および220はコイル216bを駆動する。トランスミッタ・コイル216bを活動化した後に、検査空間222に配置される対象物においてスピン共鳴信号が生成され、その信号はレシーバ223によって検出および回収される。実行される測定技術に応じて、トランスミッタ・コイルおよびレシーバ・コイルと同じコイルを使用することもできるし、送信と受信にそれぞれ別個のコイルを使用することもできる。検出された共鳴信号をサンプリングし、デジタイザ/アレイ・プロセッサ224でデジタル化する。デジタイザ/アレイ・プロセッサ224はアナログ信号を、実測データを表すデジタル・ビットのストリームに変換し、制御プロセッサ218にビット・ストリームを供給する。

【0090】

再生画像を表示するために、制御プロセッサ218に結合されたディスプレイ226を設ける。ディスプレイ226は、例えば、CRTまたはフラット・パネル・ディスプレイの如きモニタやターミナルとして設けることができる。

【0091】

ユーザは、それぞれユーザが、当業者によく知られた方法でMRIシステム215の動作パラメータと対話し、かつそれを制御するための手段を提供する走査

インターフェース228および表示動作インターフェース230を介して、走査および表示動作コマンドおよびパラメータを制御プロセッサ218に供給する。

【0092】

制御プロセッサ218には、CNS信号プロセッサ232、相関プロセッサ234およびデータ記憶装置236も結合されている。図4に示されるコンポーネントは、CNS信号プロセッサ232および相関プロセッサ234を除いて、どれも市販されている磁気共鳴映像システムにおける標準的な設備であることを理解されたい。

【0093】

MRIシステムは、CNS信号プロセッサ232および相関プロセッサ234によって使用可能なデータを取得することができなければならないことも理解されたい。いくつかの実施形態では、汎用プロセッサ、または動機的小および情動的機能を通じての脳活動の指数を測定する本明細書に記載の技術に従ってプログラム設定されたコンピュータとして、CNS信号プロセッサ232および相関プロセッサ234を設けることができる。例えば、用途によっては、単一のプロセッサ、または制御プロセッサ216、CNS信号プロセッサ232および相関プロセッサ234の機能を実行するように適切にプログラム設定されたコンピュータを設けるのが望ましいこともある。他の実施形態では、特別に設計されたプロセッサ（例えばデジタル信号プロセッサ）または特別に設計された他の回路として、CNS信号プロセッサ232および相関プロセッサ234を設けることができる。いずれにしても、CNS信号プロセッサ232および相関プロセッサ234は、本明細書に記載された本発明に従って動機的小および情動的機能を通じての脳活動の指数を測定するようにプログラム設定、あるいは設計されるという点においてユニークである。

【0094】

CNS信号プロセッサ232および相関プロセッサ234は、共同で、動機的小および情動的機能を通じての脳活動の指数を測定する。動機的小および情動的機能を通じての脳活動の指数を測定するための1つの具体的な技術を、図5Aから図5Cを用いて以下に説明する。個々では、（例えばMRI、fMRI、PETな

どを含む非侵襲的技術を介して) CNS信号が取得されると、信号を局在化して、特定の脳の部位における機能を調べる。当該信号を局在化する具体的な方法は、信号を抽出するのに使用される1つまたは複数の技術(設備を含む)などを含む様々な要因に依存する。

【0095】

信号が抽出されると、関連プロセッサ234は、経験的データと実測信号とを関連づける。次いで、関連プロセッサ234は、特定のアプリケーションに対する関連付けの結果を解釈する。CNS信号プロセッサ232および関連プロセッサ234は、動機的/情動的マッピング・プロセス(MEMP)分類を示す図5Aから図5Cを用いて、以下の段階502~509において説明する機能の多くを実行する。

【0096】

プロセッサ232および234は、ここでは個別の異なるプロセッサとして示されているが、実際は、ここに記載されている機能は、プロセッサ232および234の両方の使用を含みうることを理解されたい。さらに、実質的には、ここに記載されているすべての機能を異なるプロセッサ(例えばプロセッサ218、232および234)によって実行することもできるし、あるいは単一のプロセッサまたは4つ以上のプロセッサによって実行することもできる。したがって、プロセッサ232および234は、指間的プロセッサとして互いに協力することができる。プロセッサ232は、ステップ502~507(図5A)のすべてまたは一部の実行に関与することができるのに対して、プロセッサ234は、ステップ502、503、508aおよび508bのすべてまたは一部の実行に関与することができる。

【0097】

図4の残りのコンポーネントは、図5Aの段階501および図5Bのステップ518に記載されている機能を実行する。

次に図5Aを参照すると、動機的/情動的マッピング・プロセス(MEMP)に使用される一般的段階が示されている。このプロセスは、図4を用いて上述したシステム215のように、CNS測定システムを使用して部分的に実施するこ

とが可能である。設定段階500では、実験パラダイムが開発され、被験対象はスクリーニングおよび選択され、神経映像パラメータが最適化される。部分実験、参加者の特定の特徴についての知識、および調査されている部位についての知識などを含む様々な要因を考慮することによって実験パラダイムを開発する。

【0098】

段階501において、生理学的データおよび精神物理学的データとともに、脳映像データを収集する。好ましくは、図4のMRIシステム215の如き非侵襲的測定システムを使用して脳を映像化する。しかし、MEMPに対する十分な解像度(約 $5 \times 5 \times 5$ mm)で脳の映像を得るいくつかの他の技術が当該技術分野において知られている。

【0099】

信号処理および映像データの統計的マッピングの段階502において、信号処理は、被験対象および実験条件に対してデータを正規化すること、ならびにデータを均一な空間に変換して平均化したり、または信号を解剖学的に厳密にサンプリングすることを含む。fMRIの標準的な信号処理技術としては、運動補正、信号強度スケールリング、デトレンドリング、空間フィルタリング、時間フィルタリング、およびTalairach and Tournouxの如き均一空間への機能的映像データのモーフィングが挙げられるが、それらに限定されない。統計的マッピングは、実験条件、または被験対象の生理、または精神物理的反応の如き他の変数に関連する大きな変化についての時間に対するfMRI三次元データの評価を含む。ここでは4つの次元(fMRI三次元および時間)が用いられるが、Nの次元を用いることができることを当業者なら理解するであろう。統計的評価は、一般的効果、および実験条件間の対的な差を計算するための技術とともに、ある程度の位置および規模推定を含む。信号処理、および映像データの統計的マッピングのタイプおよび手順は、用いられる映像技術(MRI、fMRI、PET、EEG、MEGなどを含むが、これらに限定されない)によって変動しうる。

【0100】

解剖学的局在化段階503において、fMRI信号変化の厳密な局在化のため

の解剖学的テンプレートを作成する。実験による機能的神経映像の時点、または他の時点で取得された解剖学的スキャンを機能的脳データと同じ均一な空間に変換する。例えば、これは、Talairach変換(すなわち個体からの脳組織を標準化された三次元参照システムに正規化すること)、または皮質の平滑化を含むことができる。あるいは、解剖学的データおよび機能的データを、それらが三次元軸の整列された集合体を有し、解剖学的データを厳密な解剖学的位置に分割および分配して後に機能的データに重ね合わせることができるように、同一の座標系に記録する。分割および分配は、脳の部位の境界を特定および設定するための標準的なフォーマットを用いた再現可能な方法である。脳の各部位の定量された容量は、そのプロセスの1つのアウトプットである。究極的には、各個体についてそれらの本来の組織に対してfMRI機能的データを評価できるように、解剖学的データと機能的データを調和させる。当該技術は、有効信号変化の解剖学的局在化の一次的な手段、または一次的な解剖解析のためのTalairach and Tournouxの如き均一な解剖学的空間の使用に対する補足手段とすることができる。

【0101】

仮説試験および有効活動の測定段階504において、実験条件に関連する有効信号変化を有する解剖学的な対象部位、生理、および精神物理的測定を評価する。実験条件は、実験的パラダイムに組み込まれる変数、走査され、かつ潜在的に比較されている被験対象の1つまたは複数のグループを中心に構築された変数、任意の投与薬物または化合物を伴う変数、ならびにパラダイムの繰り返し投与、またはこのパラダイムと他のパラダイムとの比較を伴う変数を含む。仮説試験は、設定されている実験条件間の複数の比較に対する補正を含む。脳全体を通じて、または取得した機能的データの集合体全体を通じての有効活動の測定も、より大きなこの比較の集合体を用いて行われることになる。生理および精神物理的データによって得られた比較についても、仮説試験および大きな変化の測定が行われることになる。

【0102】

信号評価段階506において、実験に対する信号機能を評価する。信号機能の

評価は、Talairach座標および小部位または副核、Tp、信号変化率、第1、第2および第3の瞬間、右側活動化（すなわち、Rで表される右半球における構造の活動化の測定）、左側活動化（すなわち、Lで表される左半球における構造の活動化の測定）、部分偏側性（すなわち、偏側性の度合いを示す指数で、 $(R - L / R + L)$ として計算される）、相関係数（R）、容量、出力関数のべき指数、高調波および低調波の振幅、プラト間の振幅変化（ある部位のfMRI信号の積分を介して計算される）、ならびに最大変化率および該最大変化率を達成する時間（ある部位におけるfMRI信号の導関数をとることによって計算される）などを含む指数の定量化を含む。

【0103】

この信号機能の評価は、指定された解剖学的部位における信号が、実験条件間で、あるいは生理学的変化または精神物理的反応の変化によってどれほど異なりうるかを理解するのに重要である。信号機能の評価は、前述の4つの範疇に限定されない。これらの4つの範疇は、指定された解剖学的部位内の信号のパターンを評価することを可能にするという理由で特に言及されている。1つの解剖学的部位内のパターンを、他の解剖学的部位内のパターンと比較することも可能である。次いで、複数の脳の部位における活動化の動力学について議論するために、信号機能が類似した部位の集合体を「集める」こともできる。

【0104】

信号定量化段階507において、いくつかの脳の部位の実験条件の間で、またときには区別可能な実験パラダイムの間で比較することができる特定の指数の計算を行う。該指数の計算に含まれる量については、図11から図11Jを用いて以下に説明する。fMRI信号の定量指数の主な有用性は、これらの指数の集合体は、解剖学的部位における信号事象の非常に厳密な記述子になることである。これらの指数の集合体（例えば時間・ピーク測定の如き波形の特性）を使用して、実験条件による多数の脳の部位の分類を行うことができる。これら複数の部位の分類によって、複数の実験条件の間で評価することができる活動化の「パターン」、あるいは実験条件の効果と、生理的効果または精神物理関連効果とを比較するのに利用できる活動化の「パターン」を定量化する。これらのパターンを利用し

て、それぞれの被験対象を比較したり、または経時的に彼らを追従することも可能である。定量された信号指数は、上記のステップ506に記載した信号機能を補足するもので、それらに代わるものではない。

【0105】

実験的効果と精神物理的効果とを比較する段階508bにおいて、想定された脳の部位および脳の他の箇所における有効信号変化のパターンを実験条件と生理に関連する効果との間で比較および対比する。同様に、信号機能および定量された信号指数を実験条件と生理的効果の間で比較および対比する。これは、身体の生理的变化によって生じる主に広域的な効果から真に独立した実験的効果を判断するために行われる。

【0106】

実験的効果と精神物理的効果とを比較する段階508bにおいて、想定された脳の部位、および脳の他の箇所における大きな変化のパターン、信号機能および定量された信号指数を実験条件と精神物理的反応に関連する効果との間で比較および対比する。これは、どの実験条件効果および精神物理的反応効果が（従属的に）関連し、どの実験条件効果および精神物理的反応効果が独立しているかを判断するために行われる。

【0107】

実験結果を解釈する段階509において、互いに独立し、また従属する実験条件効果および精神物理的反応効果を、目標とする脳の対象（想定）部位および脳の他の部位の既知の機能に関して評価する。特定の動機的または情動的機能を反映する（またはそれらを調査するために設計された）特定のパラダイム条件 $\{a_1, a_n\}$ のための確立された脳の反応機能および定量された指数のバックグラウンドに照らし合わせて、個々の被験対象または被験対象のグループにおける実験的パラダイム結果を解釈する。したがって、ブロック82の準機能を反映する、想定段階86から結果段階96のようなブロック80、82または84（図2C）による動機機能の要素をパラダイム条件または精神物理的反応に結びつける。次いで、実験的パラダイムおよび精神物理的結果と動機および情動機能とのこの結びつきを利用して、実験の初期設定につながる質問に回答する。

【0108】

次に図5Bから図5Dを参照すると、動機的/情動的マッピング・プロセス(MEMP)のステップが示されている。図5Bから図5Dを用いて説明するプロセスは、回路を判断するのに用いられるプロセス、ならびに結論(例えば「被験対象はその品物を好む」または「被験対象は嘘をついている」など)に達するのに用いられるプロセスに対応する。そのプロセスは、動機づけられた行動に必要とされる3つの一般的なプロセスのうち1つから、動機的/情動的機能をターゲットにする実験的パラダイムを導くステップ510として開始する。これらのプロセスは、(1)生存および適合の最適化についての目的を判断すること、(2)動機的機能の関連性についての潜在的な目標対象、事象または内的状態に関する環境から情報を抽出し、上記目的を満たすこと、ならびに(3)目標対象を取得し、生存の目的を満たすための行動を定めることである。実験的パラダイムは、独立的に測定または比較され、以後条件 $\{a_1, a_n\}$ と称するいくつかの個別的な条件を含む。実験条件は、走査され、潜在的に比較されている被験対象の1つまたは複数のグループについて構築された変数、任意の投与薬物または化合物を伴う変数、ならびに1つのパラダイムの繰り返し投与、またはこのパラダイムと他のパラダイムとの比較を伴う変数を含むことに留意することが重要である。実験的パラダイムを平行的な生理的測量(例えば心拍数(HR)、血圧(BP)、体温、電気皮膚反応SGRなど)と、かつ/または平行的な精神物理的測量(例えば痛みまたは快樂のアナログ格付け評価、反応時間など)と統合することができる。

【0109】

ステップ510において展開可能な実験のタイプは極めて多様である。条件 $\{a_1, a_n\}$ に分割できる実験の例は、代表的なコカイン注入対食塩水の注入の調査、金銭的満足度の調査、および美についての棒押手順によって与えられる。

【0110】

例えば、コカイン注入対食塩水注入の実験を注入前条件と注入後条件に分割した。すなわち、条件 a_1 = コカイン注入前、条件 a_2 = コカイン注入後、条件 a_3 = 食塩水注入前、および a_4 = 食塩水注入後とした。

【0111】

金銭的満足の実験では、紡ぎ車に対する予測条件と結果条件の組合せに応じて9つの実験条件が存在した。すなわち、各スピナに対して3つの可能な結果を想定し、さらに3つのスピナを想定すると、合計3つの想定/結果の組合せが存在していた。

【0112】

美についての棒押し順では、被験対象は、写真をより長く保持するために棒を押し、写真を排除するために棒を押し、または何も行わない。これら3つの条件の各々の前の時間間隔を、 a_1 、 a_2 および a_3 とする。これらの実験は、時間的に、あるいは生理的または精神物理的測量との関連付けによって区別可能な一連の実験条件 $\{a_1, a_n\}$ をもたらす。

【0113】

ステップ510において展開される実験は、神経生物学、臨床薬理学、認知神経科学、決定理論、神経演算、ならびに精神医学および神経学を含む医学から原理を取り入れたものである。それらの実験は仮説から導かれたものである。現行の神経科学、および当節の医学文献に基づいてあらかじめ部位を指定することができる。実験には、比較することによって脳の対象部位に機能を帰することが可能いくつかの条件が取り入れられる。当該実験の例は、ダブルブラインド コカイン注入、痛み処理を評価するための熱刺激の実験、および金銭的な満足の実験（後により詳細に説明する）に見いだすことができる。ステップ510は、必要であれば任意のオフライン試験を含む。

【0114】

ステップ512において、調査に応じて被験対象を選択および選別する。被験対象はステップ510において展開された実験に続く実験的質問に応じて人間であってもよいし、動物であってもよい。

【0115】

ステップ514において、神経映像パラメータの最適化および試験を行う。最適化されたパラメータを実験的パラダイム $\{a_1, a_n\}$ に統合する。ステップ514において、放射リガンド、ヌクレオチドまたは対照物質の任意の潜在的注入

を、実験条件 $\{ a_1, a_n \}$ に対する走査の手順 $\{ a_1, a_n \}$ に統合する。

【0116】

いくつかの部位、例えば皮質下の灰白質構造体をターゲットにすることが可能である。装置パラメータを最適化することによって深部の灰白質構造体からの信号に影響を与える潜在的な人為現象を抑える試みがなされる。例えば、側座核または扁桃を見るために、ほぼ等方性のボクセル次元および短縮されたエコー時間を用いて信号を得ることが可能である。さらに、当該技術分野において知られているシミング法を用いて、二番目のシムまたはより高次のシムの使用を介して平均磁場の均質性を高めることができる。

【0117】

ステップ516において、ステップ518と時間的に関連してパラダイム条件 $\{ a_1, a_n \}$ を投入する。

ステップ518において、脳の映像化により、最適化された装置パラメータを用いた時間および空間的信号取得を行う（放射リガンドまたは対照試薬の潜在的注入を含む）。

【0118】

ステップ520において、ステップ518による脳の映像化と関連づけながら生理的パラメータおよび精神物理的パラメータを測定する。非侵襲的な生理的パラメータ（機能的脳映像化ユニットの外側または内側で測定される）は、カフを用いた心収縮期性、心拡張期性および中間期性心拍数（HR）、電流皮膚反応（SGR）、レーザ・ドップラによって測定される皮膚血流、呼吸数（RR）、心電図（EKG）、瞳孔測定、脳波記録法（EEG）などの生理的機能の任意/すべての測定を含む。

【0119】

侵襲的な生理的パラメータとしては、（動脈ラインを介した）血圧、血液酸素レベル、または血液サンプリングを用いた同様の任意の肺動脈測定、反復的な血液のサンプリングによって測定するホルモン値およびその後の分析、実験の一部とすることができる任意の注入化合物の薬物レベルを挙げることができる。

【0120】

精神物理的パラメータは、（音声で記録することができる）任意の主観的反応、または被験対象が、磁石の内側または外側で彼らに提示された質問に答えるのに磁石の中で使用する（マウスの如き）デバイスを含む。例としては、視覚的アナログ・スコア、ヘドニック測量、反応時間、実験誘導反応（真/偽）または内的状態を伝達する他の手段などが挙げられる。

【0121】

ここで、たいていの生理的パラメータは動物および人間において測定可能である。しかし、精神物理的パラメータはたいてい人間に特有のものである。

ステップ522において、三次元の映像信号を実験的パラダイムに対して検査する。fMRIデータに利用可能な多くの信号処理および統計的マッピング技術の例として、fMRIデータ解析に対する2つの基本的手法を説明する。第1の手法では、システムは、解剖学的に設定された対象部位の集合体（すなわち満足/嫌悪調査を対象としたNAc、扁桃、SLEA、VT/PAG）をターゲットとし、2つの統計的マッピング技術を用いてこれらの部位からの信号を評価する。第2の手法は、GOB、内側前頭骨皮質、aCGおよび島の如き満足/嫌悪機能に関与するとされる部位の大きな集合体を含む脳全体を通じて信号を評価する。この事後解析は、対象満足部位についての一連の類似した統計的手法による平均化されたデータを評価するものであるが、個々のデータに焦点をおくことも可能である。映像信号の検査は実験的パラダイムに対して三次元で行われる。いくつかのMEMPステップは自動化または半自動化ステップになりうることを理解されたい。

【0122】

統計的マッピングに先立って、初期の信号処理は、自動画像レジストレーション、または何らかの類似タイプの運動補正(AIR)アルゴリズム、または個々のデータ集合体に適用される類似のプログラムを用いる運動補正を含む。運動補正が終了した後に、残留する運動性人為現象について、すべての個別の画像の評価を行う。機能MRIデータを強度調整したり、直線的にデトレンドすることができる。1.5ボクセル半径のハニング・フィルタを用いて空間フィルタリングを行うことができ、次いでボクセル毎に平均信号強度を除去する。

【0123】

対象満足部位の解析時に、すべての個別的な構造および機能的データ集合体を、T a l a i r a c h空間の如き均一な解剖学的空間またはグループに特有の解剖学的空間に変換して、統計的に重要な結果を被験対象間で統合することができる。それに対して、ボクセル毎の解析では、被験対象間の平均をとる前に、脳全体の構造および機能的データ集合体を、T a l a i r a c h空間の如き均一な解剖学的空間またはグループに特有の解剖学的空間に変換する。次いで、ステップ522から566に関して以下に説明するように、平均化された機能的データを統計的に評価する。

【0124】

段階502および503に示されるように、パラメトリック統計的マッピング（および以下に説明する複数の相関マッピング）を用いた機能的データの解析と平行して、各個体に対する構造的走査が、脳の対象部位（例えばN A c、S L E A、扁桃およびV T）を分ける。次いで、これらの分割容量をT a l a i r a c h空間の如き普遍的な解剖学的空間またはグループに特有の空間に変換することが可能である。グループ平均データに対して識別された各活動化クラスタを評価して、これらの分割容量におけるそれらの位置を判断する。平均を含む80%異常の個体についての特定の分割容量に位置する各クラスタを次の解析に備えて維持する。

【0125】

統計的パラメトリック・マップについては、対象部位（例えばN A c、S L E A、扁桃およびV T / P A Gなど）におけるこれらの選定されたクラスタを使用して、個々のT a l a i r a c h変換機能的データ（または他の普遍的またはグループ特有の解剖学的空間に変換された機能的データ）をサンプリングすることが可能である。個々のデータにT u k e y二重平方法を用いたロバスト位置およびスケール推定を適用して、実験条件を評価し、それらの違いを求めることができる。実験条件間の違いは、条件を一緒にサンプリングする（すなわち疼痛性熱刺激に対するモルヒネ効果と食塩水効果をサンプリングする）場合は定量的に導かれ、あるいは条件を個別にサンプリングする場合は、優先構造体の各々におけ

る活動化のパターンの違いとして定性的に導かれることになる。条件間の各々の解析については、次いで、相違に対するロバスト解析 (ANOVA) による重要な結果を有するクラスタを対的に対比させる。

【0126】

ステップ524において、fMRI信号を局在化することのできる三次元の解剖学的フレームワークまたはマップを生成する。

ステップ526において、生理、および個別的に精神物理的機能に対する三次元の映像信号の検査を実施して、脳機能に対する生理および精神物理的効果の統計的評価のための位置および推定値を生成することができる。

【0127】

ステップ526の一部として、(アドニク・アナログ・スケールによる)主観的効果の相関的マッピングについても個々のfMRIデータを評価し、生理的測定の相関解析の相関マッピングは、その間に各被験対象においてそれらが収集された、主観的評価および/または生理的測定とfMRIデータ集合体との複数の関連付けを含むことになる。相関マップは各画素についての相関係数からなるフィッシャ変換を用いて相関係数を確率値に変換する。個体毎の相関マップを解剖学的にTalairach領域、あるいは他の普遍的またはグループに特有の解剖学的空間に変換する。合同解析を用いて各実験グループについてp値マップを評価して、実験条件間の活動化の共通性を定量する。NAc、SLEA、扁桃およびVT(または優先的満足/嫌悪部位)における活動化のクラスタを識別することによって、他の個体における主観的効果とfMRIデータの関連を示す合同マップを評価する。

【0128】

対象部位の初期の集合体に含まれていない部位からの脳データの評価は、被験対象間で平均化または統合された全脳データの使用を含むことができる。あるいは、有力な統計的根拠に対して十分に大きなコホートを与えられた個体においてもそれを行うことが可能である。現在、いくつかの統計的マッピング手順が事後解析に利用可能である。一実施形態では、波形ベースの相関(WCA)解析、および多重相関解析を用いて、ボクセル毎に統計的マッピング手順を実施する。

【0129】

fMRIデータの解析は、モデルフリーの方法またはモデルベースの方法、ならびに時間節約的方法または非時間節約的方法に大別することができる。たいいていこのデータ解析法は、スチューデントのt-検定またはコルモゴロフ-スミルノフ統計の如き分布統計を使用する。これらの設計では、刺激を通じての血流力学反応が一定であることを前提とする。これらの技術は、時間的序列に関係なく、活動化タイム・ポイントの分布と静止タイム・ポイントの分布とを比較するため、時間節約的な技術ではない。相関解析、および場合によっては事象関連fMRIの如きモデルベースの時間節約的技術は、それらの解析にfMRI反応に応じたモデルの特定の時間的展開を含むことによって時間情報を維持する。これらの技術は、複数の血流力学反応が存在する場合に、CNS活動化を検出する上でいくつもの制限を受ける可能性がある。優先的血流力学モデルを使用すると、選択されたモデルと反応が異なる構造をマスクする可能性がある。

【0130】

ステップ524において、解剖学的局在化が行われる。当該局在化は、いくつもの異なる技術を使用することによって達成することが可能である。好ましくは、普遍的な解剖学的座標系（例えばTalairach&Tournouxなど）、個別的な組織（例えば分割された脳の容量の場合など）、および/または解剖学的に変換された組織（膨張平滑皮質面など）を用いて解剖学的局在化を実施する。

【0131】

信号変化の解剖学的局在化には解剖学的に分割および分配された脳の部位を使用するのが好ましい。将来的には、機能的映像によって観察される信号変化のより高度で精密な解剖学的局在化に対応する代替的な実施形態を開発できることを理解されたい。

【0132】

ステップ524では、強度輪郭および差別的強度輪郭のコンセプトに基づいて確立された分割手法を用いる。皮質分配技術は、溝および平面を限定するコンセプトに基づくもので、皮質表面特徴と機能的皮質領域の位置との観察された関係

を利用する。操作的定義の一連の例が、本願に引用して援用するCaviness他(1996年)やMakris他(1999)に提示されている。この方法の決定的な長所は、高解像度MRIで見ることのできる情報から標準化された方法で定義を明確に設定できることである。

【0133】

当該技術分野において知られているように、対象部位(例えばNAc、SLEA、扁桃、VT/PAG)は特定の解剖学的定義を有することになる。例えば、NAc、SLEA、扁桃およびVT/PAGについては、以下の定義を用いることができる。NAcは、尾状核の頭と被殻の間の下位の接合点で特定される。NAcは、側脳室と、NAcに接する内包の最下点とを結ぶ線によって上方の境界が定められ、後者の点から伸びる垂直線によって側方の境界が定められる。VT/PAGおよび扁桃はそのまま視覚化され、扁桃の後部は、前上海馬の前上先端として同一の前額面に配置される。PAGは、中脳被蓋を含む小包に含まれる。SLEA部位は、第1の基質ニグラ(SN)冠状断面に向かって後方に伸びるNAcの中横断面から前後に識別される。それは、(前交連から前後に伸びて後方に乳頭体(MB)を含み、視索のレベルまたは内包の視神経交叉の最側方範囲に側方境界として垂直線を有し、大脳半球の正中線をその内側境界とする)視床下部によって内側の境界が定められる。

【0134】

信号処理および統計解析については、fMRIデータに対する現行の最新技術の観点で述べられていることを理解されたい。データ収集技術は近い将来にわたって変わるものと認識されている。統計的手順は、神経映像技術の間である程度異なる可能性があるが、一般的効果、および実験条件間の対的な違いを計算するための技術とともに、すべて位置および規模推定を含む必要がある。発明の方法は、他の映像技術、および現行のfMRIイメージャと同等の解像度特性(すなわち3テスラおよび7テスラ)を有する位置および規模測定をもたらす将来の映像技術に適合する。

【0135】

上述したように、ステップ522において、実験条件 $\{a_1, a_n\}$ に対して、

三次元で映像信号を検査することにより、パラダイム効果の評価に向けた位置および規模推定値を生成する。しかし、統計的評価および解剖学的局在化に関するステップ522とステップ566の間のステップの厳密な手順は、統計的評価および解剖学的局在化のための具体的な方法に応じて変わりうることを理解されたい。

【0136】

ステップ528において、ステップ522の画像とステップ524の画像を合体させて、実験条件 $\{a_1, a_n\}$ に対する脳映像信号の局在化を可能にする。

ステップ530において、生理および精神物理的測定に関連する脳映像信号を局在化する。

【0137】

仮説試験および有効活動の判断の段階504を通じて、ターゲットとする部位からの脳インパルス信号は、先の満足/痛み関連部位、他の映像試験または動物実験データに基づいて識別される。

【0138】

仮説試験および有効活動の判断の段階504は、ステップ532～566を含む。

ステップ532において、オペレータまたは自動化プロセスが、実験条件 $\{a_1, a_n\}$ に対する局在的結果を、優先部位(すなわち対象部位)とそうでない部位とに分ける。

【0139】

ステップ534において、オペレータまたは自動化プロセスが、生理および精神物理的条件に対する局在的結果を、優先部位(すなわち対象部位)とそうでない部位とに分ける。

【0140】

ステップ544～550において仮説試験を続行する。ステップ544において、動機的小および情動的回路内の対象部位に対して、ステップ510に基づく統計的しきい値試験を実施する。

【0141】

ステップ544、546、548および550において、複数の統計的比較を考慮した統計的試験に向けて、有効のしきい値を計算する。これは、実施されている統計的解析のタイプに応じて異なる方法で行われる。1つの方法は、対象となる部位の解析を用いて、対象部位内の信号変化の最大値をサンプリングすることを含む。次いで、個体におけるこれらの対象部位からの信号にANOVA解析を適用し、サンプリングされている部位の数に合わせてp値のしきい値を補正する。これに対して、ボクセル毎の解析技術は、他の形式のしきい値補正を取り入れることができる。これを行う1つの手段は、対象/仮説部位でサンプリングされた組織の容量を測定して、この組織を覆うボクセルの数を求めるとともに、 $p < 0.05 / x$ (ただし x = ボクセルの数) を割って、0.05未満の全アルファ・レベルを維持するものである。次いで、脳全体についての組織の容量を同じようにサンプリングして使用し、ボンフェロニの補正に類似した補正を導く。対象および非対称部位に対する有効のしきい値を計算した後に、対象部位からの映像データを評価して、どのデータが優先および事後しきい値を満たしているかを判断する。

【0142】

ステップ544において、脳の対象部位を評価して、それらが有効な全体効果、および実験条件間の有効な効果を有しているかどうかを判断する。

ステップ546において、全脳データの評価(これは、脳における実験を通じて取得されるすべてのボクセルを対象としたボクセル毎のものであってもよい)を実施して、有効な全体効果、および条件間の効果が存在するかどうかを判断する。ステップ548において、fMRIデータにおける生理的および精神物理的効果の評価に関して、同じ手順を実施する。ステップ550において、ステップ546で用いられた同じ手順を実施して、生理的および精神物理的効果を評価する。ステップ544のプロセスのアウトプットをステップ552および554とし、ステップ546のアウトプットをステップ556および558とし、ステップ548のプロセスのアウトプットをステップ560および562とし、ステップ550のアウトプットをステップ564および566とする。このようにこれらのアウトプットを区別する理由は、ステップ552および556のみが、ステ

ステップ568で行われる処理に対してインプットを与えるためである。同様に、ステップ560およびステップ564のアウトプットのみがステップ570の処理に対してインプットを与える。

【0143】

ステップ552において、ステップ544でのしきい値査定から対象部位における有効活動を判断する。ステップ544において、ステップ544でのしきい値査定から対象部位におけるしきい値以下の活動を判断する。ステップ556において、ステップ546でのしきい値査定から非対称部位における有効活動を判断する。ステップ558において、ステップ546でのしきい値査定から非対称部位におけるしきい値以下の活動を判断する。ステップ560において、ステップ548でのしきい値査定から対象部位における有効活動を判断する。ステップ562において、ステップ548でのしきい値査定から対象部位におけるしきい値以下の活動を判断する。ステップ564において、ステップ550でのしきい値査定から非対称部位における有効活動を判断する。ステップ566において、ステップ560でのしきい値査定から非対称部位におけるしきい値以下の活動を判断する。

【0144】

ステップ568において、システムは、実験に対する信号機能（例えば、信号バランス、等級別強度情報、経時的強度および順応性力学）を評価する。生物学的有効性を伴う信号機能の評価についての2つの例を以下に説明する。特に、（痛みおよび表情の刺激からの）バランス情報、ならびに（金銭的満足からの）等級別強度情報について説明する。

【0145】

ステップ568において、人間における満足性または嫌悪性刺激のfMRIを通じて、満足性刺激（金銭的満足、美および薬物満足を含む）に続くNAcにおける正の活動化（信号変化）、ならびに侵害性熱刺激に続く負の活動化（減少信号変化）を観察する。これらの結果は、NAc信号変化のバランスの変化によって反映されるように、疼痛性刺激は満足性刺激から明確に査定される。ステップ570において、システムは、主観的評価（経時的強度）に対して信号機能を

評価する。

【0146】

段階506に含まれるステップの一例は、注入前の間隔と注入後の間隔との比較によって生成されたコカイン注入マップと、主観的評価と脳信号との関連付けによって生成された統計的マップとを比較することである。したがって、快樂および/または渴望評価と脳信号との相互相関によって生成される活動化を、概してコカインに対する反応を表す活動化に重ねることができる。一般的コカイン・マップからのいくつかの活動化は快樂に関連する活動化に対応し、他の活動化は渴望に関連する活動化に対応するのに対し、第3の集合体はその両方に対応し、第4の集合体は快樂にも渴望にも対応しない。

【0147】

ステップ572および574において、実験条件の間で信号を定量して比較する。ステップ572において、同じ解剖学的焦点内の信号機能、および異なる解剖学的焦点の間の信号機能を定量して(すなわち、例えば時間・ピークおよび分散量を生成して)、実験条件 $\{a_1, a_n\}$ と比較する。また、ステップ572および574において、定量された信号指数を使用することにより、解剖学的部位における信号事象を記すことができる。次いで、これらの解剖学的部位をこれらの記述によって分類して、多くの部位間の信号応答のパターンを示すことができる。例えば、熱痛みデータを評価して、時間・ピーク量(T_p)および分散量() (すなわち、信号の屈曲点からベースラインに戻る時点までに至る疼痛性刺激に反応する信号変化の幅)を生成することが可能である。次いで、有効信号変化(対象/仮説部位の両方、および他のすべての脳領域)を示すすべての部位間でこれらの T_p および 量を評価し、平均 T_p および平均 を上回るか下回るかに基づいて分類する。有効変化を伴う部位の集合体に対して T_p および の2つのピークが存在したため、この分類の正当性が認められた。(a) $T_p < \text{平均 } T_p$ および $< \text{平均}$ 、(b) $T_p < \text{平均 } T_p$ および $> \text{平均}$ 、(c) $T_p > \text{平均}$ および $< \text{平均}$ 、ならびに(d) $T_p > \text{平均 } T_p$ および $> \text{平均}$ のマトリックスに各部位を分類することにより、嫌悪性(疼痛性)熱刺激を加える実験条件によって活動化される解剖学的部位の全集合体を分類する。この活動化部位のパター

ンと他の実験条件からのパターンを直接比較して、異なる条件に含まれる解剖学的部位の観点で、条件間の違いを判断することが可能である。上記のT_pおよびその分類を非嫌悪性/非疼痛性熱刺激によるものと比較して、これら2つの範疇の刺激を処理する脳部位における違いを示した。潜在的に定量可能な信号指数が数多く存在する。使用される指数の数に応じて、N次元のマトリックスを用いて、N個の指数により部位の活動化を分類することが可能である。

【0148】

ステップ574において、同じ解剖学的焦点内の信号機能、および異なる解剖学的焦点間の信号機能を定量し、生理的および精神物理的測定値と比較する。ステップ576において、実験条件と生理的效果の重複性、ならびに実験条件と精神物理的效果の重複性を評価する。例えば、自律的（例えばGSR）反応、生理的測定（例えばEKG、BP、RR）または精神物理的測定（痛みの強さ、痛みの不快感）を脳信号と関連づけることができる。このように、反応の特異性と、これらの生理的/精神物理的反応を調停することができる脳の特定部位とを関連づけることが可能である。

【0149】

段階506および507において、統計マップの経時評価が行われる。ROI抑制活動クラスター（個体内）から採取したタイム・コース・データと、事後のボクセル毎の焦点の活動マップの両方について、対応する信号強度と時間曲線との関係を調べることによって、仮説部位、および脳の他の箇所における見かけの有効変化の焦点をさらに評価する。これは、平均信号変化の推定値を求めるとともに、部位の活動化が刺激発生のタイミングに符合していることを確認する手段を提供する。

【0150】

ステップ578において、生理的条件と区別できない実験条件を識別する。これらの部位はさらなる処理を受けることはない。ステップ580において、同じ解剖学的焦点内で、また異なる解剖学的焦点間で生理的条件と区別できない実験条件を識別する。ステップ582において、同じ解剖学的焦点内で、または異なる解剖学的焦点間で精神物理的效果と区別できない実験条件を識別する。ステッ

プ584において、同じ解剖学的焦点内で、または異なる解剖学的焦点間で精神的効果と区別できない実験条件を識別する。ステップ582またはステップ584において、被験対象は自覚していてもいなくてもよい。

【0151】

ステップ586において、(神経映像システムの外部で行われる)オフライン調査、またはアンケート調査を随意に利用して、映像データの解釈を調節することができる。オフライン調査のパフォーマンスおよびオフライン・アンケート調査によるスコアを、機能的映像プロセスからの定量的な信号量に関連づけることが可能である。一次的なデータは神経映像データであること、またオフライン調査によるデータは、神経映像結果の解釈を微調節するのに使用されるにすぎないことをここで強調しておく必要がある。

【0152】

ステップ588において、システムは、動機のおよび情動的機能、またはその変化の観点で実験結果を解釈する。特定の解剖学的部位内、または異なる解剖学的部位間の信号機能は、動機/情動機能の特定のピクチャまたはスクリプトを伝達する。生体信号は、実験パラダイムによって実行される動機のおよび情動的機能を定める。

【0153】

段階502~504では、仮説/対象部位(例えばNAc、SLEA、VT/PAG、扁桃などの部位)および事後対象部位/非対象部位に対して統計的解析が行われることを理解されたい。個々のfMRIデータにおける実験効果のパラメトリック統計マッピングは、統合プロセス、すなわち個体に対するすべての実験を1つにまとめるプロセスから開始されうる。次いで、統合された実験についての個々のデータをTalairach領域の如き普遍的な解剖学的空間に変換することができる。次いで、各実験に共通のデータをすべての個体間で平均化または統合する。次いで、この平均化または統合された機能データに、そのベースライン条件とすべての範疇に共通の実験条件との統計的比較を適用して、個々の被験対象から信号強度を収集するのに使用されるマスクを生成する。したがって、実験条件毎に、共通のベースラインと、後に比較することのできるすべての実

験条件に対するすべてのタイム・ポイントとの間で試験を行う。これらの統計的比較から、クラスタ成長アルゴリズムを用いて活動化のクラスタを識別する。全 $\alpha < 0.05$ を維持するために、このアルゴリズムは、 $p < 0.05 / x$ (すなわち最大ボックスに対する P) (ただし、 x は調査される仮説脳部位の数) の補正しきい値を満たす活動化を集めることになる。クラスタ成長アルゴリズムは、最小 p 値のボクセル (すなわち最大ボックス) から設定半径 (例えば 7 mm) 以内の $p < 0.05 / x$ のボクセルを選択することになる。最大ボックス・ピークは、それぞれが統計的しきい値を満たす標準化された数のボクセル (例えば 3 つのボクセル) のクラスタ内にある。最大ボックス・ピークも、他の任意の推定ピークから標準化された距離 (例えば 4 mm) だけ離れることになる。

【0154】

段階 502 ~ 504 において上述した統計的解析技術の別法として、WCA 手法を用いることができる。WCA 手法は、各画素と平均血流力学反応 (MHR) との相互相関を用いて統計的有効性を判断する。MHR は、 t 検定を用いることによって、活動であるとみなされる活動画素の部分集合体について取得される。WCA 手法を侵害的熱刺激の実験に利用し、信号変化についてのよりロバストな有効性レベル、活動化するのが認められる脳の部位の数の増加、および近似活動化に対する信号タイム・コースの時間的相違 (例えば、ある満足 / 嫌悪部位における早い活動化と他の部位における遅い活動化) を含めて、標準的な手法よりも多くの情報を得られることがわかった。

【0155】

また、段階 502 ~ 504 において、WCA 解析と併用して、平均化された主観的評価を用いた平均化された全脳データの多重相関解析を行う。WCA 解析と多重相関解析の両方について、多重評価に相関性を適用することにより有効性を判断する。次のようにして相関レベルを求める。

【0156】

(1) 優先部位については、 0.05 を n_{apriori} (apriori = 優先部位でサンプリングされた画素の数) で割った値を補正 p 値とする。

(2) 事後部位については、 0.05 を $n_{\text{post hoc}}$ (post hoc = サンプ

リングされた脳灰白質部位全体における画素の数で、ボンフェロニ類似補正值に近い)で割った値をp値とする。

【0157】

段階502～506は、満足/嫌悪活動化のパターンに基づいて、嫌悪性刺激の効果が満足性刺激と異なることを判断することを可能にする。これは、ネガティブな表情とポジティブな表情に対する視覚的処理の調査を通じて認められた満足/嫌悪部位活動の異なるパターンによって証明される。表情に対するこれらの調査(すなわち、嫌悪性刺激に反応する表情、または満足性刺激に反応する表情に対する調査)では、恐怖の表情に対する視覚的処理時に正の左右扁桃活動化が認められ、悲しい表情に伴って正の右側扁桃活動化が認められ、満足な表情については正の左側扁桃活動化が認められる。

【0158】

動機づけられた行動に対する情報システムの準機能を分解するための実験を設計できることは明らかである。例えば、一実施形態において、スロット・マシンでのギャンプリングに類似した運のゲームにおける金銭的満足を用いて、確率情報の評価(見込み)、ならびに評価情報(この場合は、システムの一般的な結果の段階に基づく)に関連する満足部位における活動を分解する。この金銭的満足の実験は、人間の動機に關与する回路をサブコンポーネント機能に分解できることを示す第1の実証を表す。動機づけられた行動についての情報システムの準機能を分解する能力の重要な特徴は、満足の相対的規模を反映する対象満足部位の集合体における活動化の規則化である。NAc、SLEA、視床下部および扁桃を観察することによって、満足性刺激がどのように関連し合っているかを判断することができる。

【0159】

次に図6を参照すると、チャートは、脳機能のそれぞれ異なるスケールとの関係と、これらのスケールを調べるのに使用される研究技術とを示している。楕円形の参照線610～618は、各々の測定範疇、すなわち認知神経科学(行動)600と、人間の神経映像(離散神経群)604と、動物の神経映像606と、電気生理学(細胞、神経群)608と、分子および遺伝子レベルの分子生物学およ

び遺伝子学602との間に関係があることを示している。図6は、人間と動物の機能的神経映像の関連性を示す図である。人間および動物における機能的神経映像の重要性は、それが、遺伝子および分子機能とそれらの行動的效果とを関連づけることを可能にする主たる手段であることを考慮したときに明らかになる。

【0160】

図6は、様々な空間スケールからの脳/神経信号を測定するいくつかの基本的神経科学技術の相互作用の作業形式を説明する図である。したがって、例えば、分子生物および遺伝子調査を動物に対して優先的に行って、特定の遺伝子の寄与、これらの遺伝子または遺伝子産物(レセプタなど)、およびニューロンの機能に対する分子(神経伝達物質など)の効果を定める。したがって、細胞/分子レベルで評価を行う。しかし、当該技術は、ニューロンの活動マーカー(c-fosなど)を用いて、脳脊髄幹全体のニューロンのグループの機能を判断することができる。しかし、この測定は生体外で行われる(例えば、動物から採取した脳組織に対する特殊染色法)。一方、電気生理学的測定は、(感覚的、機械的または化学的でありうる)特定の活動化/摂動に対する単一または複数のニューロンの反応を測定することができる。したがって、CNS内のニューロンのグループは、特定のニューロンの機能、ニューロンのグループまたは脳の部位で示される反応のパターンを示すことができる。動物または人間についての神経映像は、生活状態におけるニューロンの回路からの信号の評価を対象とする。最後に、認知神経科学および他の実験的心理測定法は、神経映像によって定量し、組み合わせることができる行動の記述を可能にする(例えば、探査理論による技術を用いた金銭満足パラダイム)。

【0161】

上述の技術を用いて、動機および情動機能に特有のいくつかの実験を行った。これらの実験によって、動機/情動機能に関する特定の情報が生成された。例えば、これらの実験は、運のゲームにおける金銭的満足に対する段階的応答、様々な刺激に対する指向性を示唆する棒押実験、および直接的な嫌悪性/満足性感覚を発展させる実験を含むものであった。

【0162】

一実施形態では、探査理論の原理（その用語は、実験的心理および行動経済において理解されている）を、金銭を伴う運のゲームに取り入れて、3テスラの機能的磁気共鳴映像（fMRI）を通じての規範的満足/嫌悪機能の評価を行った。パラダイムは、結果の部分集合を共有し、金銭的損失または獲得から見込みを分け隔てるスピナによる一連の単発トライアルを含んでいた。

【0163】

金銭的損失および獲得を伴う1つの実験では、20名の右利きの男性が被験対象として採用されたが、実験終了後にそのうち8名に補正不可能な動作や操作的な人為要素があったことが判明したため、使用可能なデータ集合は12件となった。自己報告やシステムの審査によると、すべての被験対象は医学的、神経的、精神的に正常であった。

【0164】

この実験は、管理された予測および反事実的比較の変動的な条件下で金銭的な損失および獲得を予測および追従する血流力学的変化をマッピングするために行われた。ステップ510において展開されたパラダイムは、磁石の穴の中の鏡に映された刺激を眺めながら、個別に成形されたバイト・バーによって頭部位置を安定させた被験対象を含んでいた。表示は、固定点または3つのディスク（スピナ）のうち1つから構成されていた。各スピナは3つの等しい領域に分割されていた。「良い」スピナは、大規模な獲得額（+10ドル）、小規模な獲得額（+2.50ドル）または無獲得（0ドル）をもたらし、「悪い」スピナは大規模な損失額（-6ドル）、小規模な損失額（-1.50ドル）または無損失（0ドル）をもたらし、「中間の」スピナは小規模な獲得額（+2.50ドル）、小規模な損失額（-1.5ドル）または無損失無獲得（0ドル）をもたらすことになっていた。等しい規模の獲得より損失により大きなウェイトを置く被験対象の傾向を補償するために、損失額より獲得額を大きくした（均等見込み理論）。

【0165】

ゲームを開始する前に、スピナの構成を把握させるために、被験対象に各スピナを3回ずつ見せた。各トライアルは、（1）スピナが提示され矢がその

周囲を回転する「予測段階」と、(2) 矢が1つの領域に降りて、対応する額が被験対象の賞金に加算または減算される「結果段階」とから構成されていた。予測段階では、3つのスピナの中の1つの画像が6秒間映され、被験対象が3つのボタンのうち1つを押して表示されたスピナを確認し、一定の覚醒状態をもたらす。最初の0.5秒間は表示に変化なく、次いで重ね合わされた矢が回転し始めることになる。その矢は、6秒後に停止し、予測段階の終了を知らせることになる。結果段階を進める最初の5.5秒間において、矢が静止していた領域が点滅して、結果が示されることになる。次いで、12秒間のトライアルの最後の0.5秒間において、視覚的なマスクとして黒色のディスクが表示された。固定点トライアルについては、ディスプレイの中央に15.5秒間星印が現れ、その後0.5秒間マスクが表示されることになる。

【0166】

擬似ランダム・トライアル手順は、所定のタイプのトライアル(スピナ+結果)が、9つのすべてのスピナ/結果の組合せに一度先行および追従され、固定点トライアルに三度先行および追従されるように、最初の順序と完全に釣り合いが取れていた。したがって、平均の1トライアルの「過去」および「未来」はどのトライアルに対しても同一であった。各々について19のトライアルを伴う8つのランを被験対象に与えた。最初のトライアルは専ら釣り合いを維持するためにランに組み込まれただけなので、各ランについて、最後の18のトライアルのみが記録された。ランは、2~4分の休み時間で分離した。すべての被験対象に対して同じトライアル手順を用い、142.50ドルの賞金を発生させ、それに50ドルの寄付金を加えた。スキニング・セッションの終わりに、被験対象は、11ポイントの対称スケールを用いて、各スピナおよび結果についての自分たちの主観的経験を評価するアンケート調査を完了させた。

【0167】

この実験における刺激事象のタイミング、およびデータ解析の根拠は、基本的な2つの前提に基づく。第1の前提は、これまで試験された条件からの結果に基づきこの実験の対象となる脳の部位において、血流力学制御システムはほぼ直線になっていることである。第2の前提は、適度に釣り合いが保たれていれば、拍動

に類似した血流力学反応を選択的に平均化し比較することによって、複合反応を「バラバラにする」ことが可能である。

【0168】

被験対象用インストラクションを作成し、執行した（図5Bのステップ510、516を参照のこと）。設定されたテキストを用いて、被験対象に彼らが一連の運のゲームに参加することを通知された。これらのゲームを開始する際に、彼らは、起こりうる損失を補うために50ドルの寄付金を受け取り、実験の過程を通じて獲得しうる最高額を知らされることになる。彼らが受けた寄付金以上の損失を被るといふ起こりにくい状況が発生した場合でも、彼らは金銭を受け取れないが、活動中の脳の写真を受け取り、臨床的な走査記録が与えられ、それらはほぼ1600ドルに相当する。それぞれの運のゲームについて、彼らは、3つの領域を備えた紡ぎ車を見ることになる。その車はある程度の時間動いて、最終的にスピナが領域の1つに降りて、その特定のゲームに対して彼らが受け取る額を決定する。全体的な結果のレベルが異なり、それぞれ悪いスピナ、中間のスピナおよび良いスピナと命名された3つの紡ぎ車が存在する。被験対象は、ゲームのことを彼らに説明する短いビデオでこれらスピナの各々を見ることが通知された。彼らは、さらに、ボタン・ボックスを用いて、ゲーム毎に示される各スピナをできるだけ迅速に識別し、走査の間は話を慎むよう指示された。インストラクションを読み終わった後に、被験対象による質問に回答が示され、次いで被験対象は、彼らに刺激を把握させるための簡易的な一連の10のトライアル（固定トライアルを含む）を観察した。

【0169】

（上述のステップ520に従って）行動の生理的および精神物理的測定を監視した。被験対象は、調査を通じて、スピナが表示される毎にそれを識別する行動的反応を示した。被験対象は、左の（人差し指の）第1のキーを使用して悪いスピナを識別し、左の（中指の）第2のキーを使用して中間のスピナを識別し、左の（薬指の）第3のキーを使用して良いスピナを識別するボタン・ボックスを用いてスピナを識別した。

【0170】

GEヘッド・コイルを使用し、インスタスキャン装置（アドバンストNMRシステムズ（マサチューセッツ州ウィルミントン）によって改造された3Tジェネラル・エレクトリック・シグナ）で、（上述のステップ518に従って）被験対象をスキャンした。すべての実験について、次のスキャンのために、取得されるスライスを経験的スキニングに順応させるサジタル・ローライザ・スキャン（従来のT1加重スポイルド傾斜リフォーカス傾斜エコー（SPGR）シーケンス；平面全体の解像度 = 2.8 mm；60スライス）により映像を開始した。このスキャンは、Talairach変換のための構造的スキャンとしても利用された。次に、自動シミング技術を用いて、 B_0 均質性を最適化した。一次および二次シムのシミングの後の高周波全幅半最大（FWHM）線幅は、動作補正可能な経験的データを伴う12名の被験対象について、 32.4 ± 2.2 ヘルツ（Hz）の値を示した。シミングの後、実験用スライスを設定し、18のスライスをAC-PC線に平行にし、NAc、扁桃、SLEA/BFおよびTVをカバーさせた。この方位において、主にデータ解析時のTalairach変換を支援するためのSPGR T1加重流れ補償スキャン（解像度 = 1.6 mm × 1.6 mm × 3 mm）を得た。第4のスキャンは、主に予備的な統計マップに使用される（ただし、Talairach変換または平均化マップには使用されない）高解像度構造的画像に向けたT1加重エコー平面反転回復シーケンス（ $T1 = 1200$ msec、平面内解像度 = 1.57 mm）であった。最後に、経験的スキャンは、T2*加重傾斜エコー・シーケンス（ $TR = 2$ s、 $TE = 35$ ms；Flip = 70° ；平面内解像度 = 3.125 × 3.125 mm、平面全体の解像度 = 3 mm、 $FOV = 40 \times 20$ cm；接触スライス 18、スライスあたりの画像 = ランあたり108）であった。短縮されたTEおよびほぼ方位的なボクセル次元は、ステップ514において既に最適化されて、対象部位における映像の人為現象が最小限に抑えられている。

【0171】

パラダイム後の主観的な報告書を集めた。パラダイム終了後、被験対象は、累積的な獲得額、および彼らが予測理論によって想定したように金銭獲得作業を経験したかどうかを判断する手段としての実験的トライアルの予測および結果段階

についての彼らの経験に関するアンケートに回答した。そのアンケートは、実験を通じて累積的な獲得額 / 損失額を把握する被験対象の能力、総賞金額の推定、ならびにスピナ表示、および各スピナによる結果についての彼らの主観的経験を具体的に質問するものであった。各スピナ、およびそれら3つのスピナに対する各結果についてのこの評価を行うために、被験対象は、最悪(-5)から最高(+5)までの11ポイントの対称スケールに彼らの回答を記した。続いて、被験対象は、その実験から得た自分の総獲得額を知らされた。この特定の調査では、パラダイムそのものに関連しないさらなるオフラインまたは神経心理学的測定(図5Dのステップ586のような測定)は行わなかった。

【0172】

ステップ526において、パラダイムを通じて収集された行動データに対するデータ解析を行った。各行動評価についての整数値のアウトプットをトライアル手順に対してチェックし、個体毎に実績をリストした。8つのランの各々に関し、動作が補正可能な機能的データを伴う12名の被験対象について、平均±平均の標準誤差(SEM)を計算して、被験対象一人あたりの回答誤差が5%未満であることを確認した。

【0173】

ステップ526において、パラダイム後のデータに対するデータ解析を行った。動作が補正可能な機能的データを伴う被験対象の実数回答を表にまとめるとともに、fMRIデータについて詳述した方法に匹敵するロバストな方法を用いてその評価を行った(図5Bのステップ522~566を参照)。具体的には、スピナについての主観的評価には、統計的エキスパート・システムは原残査の解析を行うもので、分散調節加重およびTukey二重平方推定法の使用よりその使用が推奨された。ロバスト(二重平方)解析の効率性は、従来の最小二乗法の効率性の85%にすぎなかったため、そのエキスパート・システムの推奨が容認され、最小二乗コンポーネントANOVA(一方向)によって次の対的比較が行われた

結果についての主観的評価には、残査のボックスプロットによっていくつかの潜在的な異常値が示され、その存在は、ロバスト適合による原残査の解析によっ

て確認された。残査の正規の確率グラフによって確認されるように、ロバスト（二重平方）解析の効率性は最小二乗法の効率性より高く、したがってエキスパート・システムは分散調節手段およびT u k e y二重平方推定法の使用を推奨するものであった。この推奨は容認され、二重平方コンポーネントANOVA（スピナに収められた双方向のビン）によって次の対的比較が行われた。

【0174】

次いで、（図5Aの段階502、504と同様に）fMRIデータを処理し、統計的マッピングに先立ってfMRI血液酸素量依存（BOLD）データの処理を（図5Bのステップ522に従って）行った。頭部の動きを抑えるために、バイトバーを用いて各被験対象を配置し、動作補正アルゴリズムを用いてBOLDデータの動作補正を行った。動作補正終了後、時系列データを調べて、皮質縁または1ボクセルより大きな心室人為要素を示すデータ集合が存在しないことを確認した。この解析から、20名の被験対象のうち8名に補正不可能な動作または操作的な人為要素があることが判明し、さらなる評価対象となる最終的な被験対象は12名となった。BOLDデータの動作補正（平均±SEM）により、8つのランのそれぞれについての平均最大変位は 0.43 ± 0.097 mm、 0.67 ± 0.16 mm、 0.72 ± 0.18 mm、 0.71 ± 0.15 mm、 0.80 ± 0.19 mm、 1.16 ± 0.30 mm、 1.33 ± 0.39 mmおよび 1.47 ± 0.43 mmであることが示された。動作変位は、これらのランのタイム・ポイントあたりの平均補正值の観点で、 0.22 ± 0.04 mm、 0.49 ± 0.13 mm、 0.56 ± 0.15 mm、 0.55 ± 0.11 mm、 0.65 ± 0.16 mm、 1.00 ± 0.29 mm、 1.19 ± 0.37 mmおよび 1.29 ± 0.41 mmの動作補正に至った。

【0175】

すべての平均ベースライン原磁気共鳴信号が等しくなるように、8つのすべてのランについて、標準値の1000に対してボクセル毎の強度調整によってT a l l a i r a c h領域におけるfMRIデータを正規化した（図5Bのステップ522に対応）。次いで、このデータをデトレンドして、スキャンのコースの直線の変動を除いた。1.5ボクセル半径のハニング・フィルタを使用して空間フィ

ルタリングを行った（これは、0.7ボクセルのガウス・フィルタに近似する）。最後に、ボクセル毎に平均信号強度を除いた。

【0176】

この実験では、トライアルを選択的に平均化した。全体で、固定ベースラインを含めて、10タイプのトライアル（スピナ+結果）があった。トライアルの予測および結果段階は、それぞれ6秒間であった。神経活動に対する血液流力学反応の開始点に対応する標準的な遅れを2秒間とすると、一トライアル・タイプの選択的平均化のために、少なくとも14秒間のBOLD反応をサンプリングする必要があった。各トライアルの開始点をゼロにするためのベースラインとして、次のデータ解析での利用に向けて、6秒間の刺激前サンプリングを導入した。これは、喚起反応実験において共通の試みである。各トライアルの開始前の6秒間、各トライアルのすべてのイテレーションについて平均化されると、それに照らし合わせて各トライアルの開始点を正規化することになる共通ベースラインを表すように、第1の位に対して平衡化を行った。よって、20秒のエポックで選択的平均化が行われた。

【0177】

各個体の注入画像の集合体を、関連する従来の構造的スキャンとともに、Talairach空間に変換し、等方性ボクセル次元（ x 、 y 、 $z = 3.125$ mm）の冠方位に再分割した（図5Bのステップ522および524）。次いで、外部輪郭の翻訳を介して、機能的データと構造的スキャンの間の最適化された適合を得た。

【0178】

解釈可能なBOLDデータを伴う12名の被験対象について、Talairach変換された構造および機能的データ（選択的に平均化されたトライアル、 $N = 10$ ）を平均化した。

【0179】

（上述の段階502～504において説明したように）統計的マッピング、ROIベースの解析、ROIのマッピングのような主要効果の統計的マッピングを行った。実験の予測段階を通じて収集したすべてのタイム・ポイント、および実

験の結果段階を通じて収集したすべてのタイム・ポイントを、理論的なインパルス関数を用いた補正解析によって統計的に評価した。ガンマ関数を用いて、想定された血流力学反応に対するインパルス関数を導いた。トライアル間の血流力学的重複を避けるために、タイム・ポイント毎の比較を用いて、全想定データと固定エポック・データの違い、および全結果データと固定エポック・データの違いによる相関マップを作成した。続いて、クラスタ成長アルゴリズムを用いて活動化のクラスタを識別した。このアルゴリズムは、全を0.05未満に維持するために、調査されている脳の想定部位の数に対する補正されたp値のしきい値 $p < 0.007$ を満たす活動化を特定する。p値が最小のボクセル(すなわち最大ボクス)から半径7mm以内に、 $p < 0.007$ のボクセルによって対象となる部位(ROI)を描写した。最大ボクセルのピークは、少なくとも3つのボクセルのクラスタ内に存在して統計的しきい値をなし、他の任意の推定的な最大ボクスのピークから少なくとも4mm離れていなければならなかった。次いで、このようにして識別されたROIを使用して、個々の予測データ($n = 10 \text{ ROI}$)および結果データ($N = 6 \text{ ROI}$)をサンプリングした。

【0180】

解剖学的局在化段階503を通じて、Talairach領域に変換され、平均化された従来の高解像度T₁加重画像に、グループ平均化データの統計マップを重ねた。各活動化クラスタからの最大ボクセルのTalairach座標によって、活動化焦点の一次的な局在化を行い、これらの冠状的再分割T₁加重構造的スキャンによる統計マップの並列性の調査を介してこれに対する二次的な確認を行った。活動化の皮質下の局在化に対する確認は、既にNAc、SLEA、扁桃およびVTについて説明した対象部位の規則に従うものであった。GOB ROIの規則についてはまだ説明しておらず、ここでその概要を説明する。すなわち、GOB(BA 11/47)は、大脳全頭極(BA 10)の腹側面の背後の前方で識別された。それは、眼窩溝の始まりによって認識できる眼窩回(前方、側方および内側)によって開始し、眼窩溝(横方向眼窩溝)の消滅によって認識できる基底前脳のSLEAの始まりまで後方に伸びていた。側方では、GOBはシルヴィウスの割れ目の前方の水平枝まで伸び、内側では嗅溝まで伸びていた。

【0181】

段階502～504で示されるように、活動化クラスタについて評価が行われた優先部位としては、NAc、扁桃およびVT（予測について）、ならびにSLEA、扁桃、視床下部およびGob（結果について）が含まれていた。1つの条件（すなわち予測または結果）について想定された部位は、他の条件についても評価された。トータルでは、実験の予測段階を通じては、これらの優先部位について信号変化を伴う10のクラスタが認められた。実験の結果段階を通じては、優先部位について信号変化を伴う他の6つのクラスタが認められた。

【0182】

段階502～504において、ROIの信号タイム・コース解析を行った。ROI内に含まれる各活動化クラスタ内において、タイム・ポイント毎に、正規化fMRI信号を平均化した。上述したように、平均化したデータを、トライアル開始前の6秒間のエポックを含む20秒間のタイム・コースに集約する。

【0183】

各クラスタにおける平均化fMRI信号の被験対象間の分布を調べるために、タイム・コースの探査解析を行った。第1に、被験対象毎の信号を、各トライアル・タイプの各タイム・ポイントにおける被験対象間の平均値からの偏差に変換した。トライアル開始後2秒間とトライアル終了後2秒間に対する偏差スコアを探査解析の対象に選択した。予測および結果反応に関する仮説試験のために後に使用されるデータを含んでいるという理由で、この範囲が用いられた。選択された時間内の偏差スコアをタイム・ポイントおよびトライアル・タイプ間で統合し、正規確率（「分位点間」）グラフとして表示した。被験対象のスコアが正常に分布していれば、当該グラフは、傾きが標準偏差に等しい原点を通り直線になる。

【0184】

いくつかのクラスタのデータの正規確率グラフは、さほど大きく直線からそれておらず、異なる被験対象からの記録信号がほぼ正常に分布していることを示していた。それに対して、いくつかのクラスタでは、汚染された正規分布の特性に符合する直線からの実質的なずれが認められた。したがって、タイム・コースを

記述するためのロバストな統計的方法を採用することが決定された。当該統計的方法は、従来のパラメトリック的な統計的方法に比べて極値（異常値）の影響を受けにくく、汚染された正規分布の中核的傾向（「位置」）および分散度（「スケール」）についてのより効率的な推定値を与える。以下に説明するように、ロバストなまたは従来の最小二乗統計法が仮説試験に対して最も適切であるかどうかを判断するために、従来の測定およびロバストな測定の相対的効率に対する公式な試験を行った。

【0185】

ロバストな位置およびスケールの推定値は、Tukey二重平方推定値に基づく（段階502～504）。この推定値は、サンプル中央値からの偏差の関数としてスコアに重み付けをする。その重みは、中央値からの偏差が大きくなるにつれてベル状に滑らかに低下してゼロになる。位置推定値を計算するために、まず、スケール調整されたサンプル中央値からの偏差で各スコアを表す。

【0186】

【数1】

$$u_i = \frac{x_i - M}{c \times MAD}$$

【0187】

ただし、 x_i = 所定のタイム・ポイントにおける被験対象 i についての fMRI 信号。

M = そのタイム・ポイントにおけるすべての被験対象についての fMRI 信号の中央値。

c = 調整定数

MAD = 中央値からの絶対偏差の中央値

重み関数は以下の式で表される。

【0188】

【数2】

$$w_i = (1 - u_i^2)^2 \text{ if } |u_i| \leq 1; w_i = 0 \text{ if } |u_i| > 1,$$

【0189】

位置 (T_{bi}) のロバスト推定値は以下の式で表される。

【0190】

【数3】

$$T_{bi} = M + \frac{\sum ((x_i - M) \times w_i)}{\sum w_i},$$

【0191】

スケール (S_{bi}) のロバスト推定値は以下の式で与えられる。

【0192】

【数4】

$$S_{bi} = \frac{n^{\frac{1}{2}} \times \left(\sum ((x_i - M)^2 \times (1 - u_i^2)^4)^{\frac{1}{2}} \right)}{\left| \sum w_i^{\frac{1}{2}} \times (1 - 5u_i^2) \right|}$$

【0193】

ただし、n = 被験対象の数

調整定数 c は、重み関数がゼロに達する点を定める。この定数の値が大きくなるに従って、ゼロの重みを受けるデータ・ポイントが次第に減少し、位置推定値が平均値に近づく。この定数の値が小さくなるに従って、拒否されるデータ・ポイントの数が次第に減少し、位置推定値が中央値に近づく。調整定数を6として、信号タイム・コースとその信頼区間のグラフを作成するのに使用される位置およびスケール推定値を計算した。データが正常に分布しているとする、当該調整定数は、中央値からの標準偏差が4より大きいすべての測定値に対してゼロの重みを割り当てることになる。その測定分布の場合は、ゼロの重みが割り当てられたデータ・ポイントのメジアン率は1.24%であった。16のクラスタのうち15のクラスタについての範囲は0.47%から2.16%であったのに対し、残りのクラスタの場合において拒否されたデータ・ポイントの率は5.86%であった。

【0194】

ベースライン調節を行った。まず非変換データにより位置およびスケールのロバスト推定値を計算した。次いで、被験対象内減算手順を用いて、共通のベースラインを有する各トライアル・タイプ毎の信号タイム・コースを整列させた。図3Hに示されるように、予測反応の解析に使用されるデータの場合は、減数は、トライアル開始前の6秒間とトライアルの最初の2秒間の間の中央fMRI信号から構成されていた。(血流力学反応における遅れによって、トライアルの最初の2秒間の間の信号は、トライアル開始前の神経活動化を反映するはずである)。次いで、次の12秒間の間に得られたfMRI信号からこの中央値を減じた。結果反応の解析に使用されるデータの場合は、減数は、トライアルの最初の6秒間(予測段階)と、結果の表示の後の最初の2秒間の間の中央fMRI信号から構成されていた。したがって、どちらの場合にも、上述のエポックの間に記録された信号の平均値が、所定のトライアル段階からの信号から減じられた。減算手順に続いて、位置およびスケールの新しいロバスト推定値を計算した。

【0195】

位置およびスケールのロバスト推定値を用いて、95%の信頼区間を計算した。平均重みが1より小さいため、それに応じて自由度を補正しなければならない。位置のロバスト推定値に関する信頼区間を設定する上で、自由度の数に0.7を乗じた。信頼区間は以下の式で表される。

【0196】

【数5】

$$T_{hi} \pm \left(t_{(0.7 \times (n-1))} \times \frac{s_{hj}}{\sqrt{rl}} \right)$$

【0197】

仮説試験および有効活動の測定の段階504において、RS/Exploreの如き統計的エキスパート・システムを使用して、タイム・コース間の差についての試験を行った。統計的解析を行うことが可能ないくつかの方法およびエキスパート・システムが存在することを理解されたい。予測および結果段階のための変換データに対する個別的な解析を実施した。

【0198】

ステップ544～550の一部として、RS/Exploreの重回帰モジュールを使用して、分散(ANOVA)の解析を行った。16クラスタのうち12のクラスタの場合は、この解析のために選択されたデータは、トライアル開始後のはじめの2秒間とトライアル開始後の終わりの8秒間の変換fMRI信号から構成されていた。この期間は、トライアルの予測段階のタイミングに対し2秒間遅れ、血流力学的遅れの事後の実験的刺激についての他の報告と一致する。これら12のクラスタについてのタイム・コースの調査によって、信頼区間がゼロにクリアされた信号が実際にトライアルの開始に対して2秒間遅れていることを確認した。しかし、残りのクラスタの場合は、その遅れはもっと大きかった。例えば、クラスタGOb(6)における信号は6秒の時点で発生し、その信号は8秒の時点でもまだ増加していた。このケースのような4つのケースにおいて、統計的解析に向けて選択された信号エポックは、その間にピーク信号が達成された時間間隔と一致し、曲線における最大信号が認められた。したがって、クラスタGOb(6)では、4秒の遅れによって、ピーク信号と、曲線における最大信号の両方についての時間間隔の選択が可能であった。

【0199】

他の3つのROIの場合における予測反応の解析のために選択されたデータ領域も4秒、6秒および8秒のポイントから構成されていた。血流力学的遅れにかかわらず、サンプリングされた周期の継続時間は6秒間であった。

【0200】

予測ANOVAにおける従属変数は、変換BOLD信号で、説明変数はスピナおよびタイム・ポイントであった。スピナおよびタイム・ポイントはともに類別(非一体的)変数であるため、回帰曲面を固定する代わりに、解析ソフトウェアにANOVAを行わせた。このようにして従属変数を定めることにより、タイム・コースの形成に関する推定を行うことを避けることが可能であった。

【0201】

解析のはじめに、統計的エキスパート・システムは、Tukey二重平方推定法と従来の最小二乗統計法の相対的効率性を比較した。16のクラスタのうち15のクラスタの場合は、Tukey二重平方推定法のほうが効率的であることが

認められたため、ロバストANOVAが実施された。正規確率グラフによって、ロバスト推定法の必要性がグラフィカルに確認できた。残りのクラスタの場合は、最小二乗推定法のほうがわずかに（1%以内のレベルで）効率的であることが認められたため、エキスパート・システムが推奨するように、従来の最小二乗法が採用された。

【0202】

ANOVAの前に実施した第2の試験では、細胞内変数を比較した。16のクラスタのうち15のクラスタでは、十分に類似していることが認められたため、分散調節重みの使用は推奨されなかった。しかし、残りのクラスタでは、エキスパート・システムに分散調節重みの使用を推奨させるために、細胞間変数間の差を十分に大きくしていた。

【0203】

予測のANOVAにおいて主な関心の対象となる結果は、スピナの主効果、およびスピナ×タイム・ポイント相互作用であった。スピナの主効果は、3つのスピナの表示に対応するfMRI信号の大きさの違いを示し、スピナ×タイム・ポイント相互作用は、スピナによって異なる信号タイム・コースの形成を示す。16の異なるクラスタからの信号に対してANOVAが行われるため、有効効果に対するしきい値として従来の値の0.05より厳格なアルファ・レベル（0.003）を用いた。

【0204】

アルファ・レベルの基準を満たした場合は、3つのタイム・ポイントの各々において対的なスピナ間の差を計算した。スピナの主効果またはスピナ×タイム・ポイント相互作用が有効基準を満たしているかどうかにかかわらず、位置推定値の周囲の信頼帯を0と比較した。多重比較を実施するため、予測段階を通じてのすべてのタイム・ポイントにおける分散を反映する同時信頼区間をこの比較に使用した。

【0205】

結果段階のANOVAは、予測段階のANOVAとよく似ていた。すべての場合において、採用されたデータは、結果段階の開始2秒後に始まる6秒間のなか

に収まっていた。BOLD信号は、従属変数としての役割を果たし、スピナ、トライアル・タイプおよびタイム・ポイントは説明変数としての役割を果たした。類別変数であるトライアル・タイプはスピナ内に含まれていた。(良いスピナの表示に続く10ドルの賞金は1つのトライアル・タイプで、2.50ドルの賞金はもう1つのトライアル・タイプである)。

【0206】

ANOVAの前に、エキスパート・システムを使用して、ロバストまたは最小二乗統計法のほうが効率的であるかどうか、また分散調節重みの使用が推奨されるかどうかを判断した。13のクラスタの場合にロバストANOVAを行い、残りの3つのクラスタにおいて従来の最小二乗解析を行った。16クラスタのうち7つのクラスタに分散調節重みを使用した。すべての場合に、統計的エキスパート・システムの推奨が容認された。

【0207】

結果のANOVAにおいて主な関心の対象となる結果は、トライアル・タイプの主効果、およびトライアル・タイプ×タイム・ポイント相互作用であった。トライアル・タイプの主効果は、異なるスピナの結果の表示に対応するfMRI信号の大きさの違いを示し、トライアル・タイプ×タイム・ポイント相互作用は、トライアル・タイプによって変動する信号タイム・コースの形成を示す。予測段階のANOVAの場合と同様に、アルファ・レベルの基準を0.003に設定した。

【0208】

アルファ・レベルの基準を満たした場合は、3つのタイム・ポイントの各々において、各スピナ内の3つのトライアル・タイプの対的な差を計算した。トライアル・タイプの主効果またはトライアル・タイプ×タイム・ポイント相互作用が有効基準を満たしているかどうかにかかわらず、位置推定値の周囲の信頼帯を0と比較した。予測段階からのデータの場合と同様に、同時信頼区間を用いてこの比較を行った。

【0209】

映像データの統計的マッピングの段階502の一部としてのステップ522お

よび524において、ステップ546および550におけるボクセル毎の事後相関解析に向けたデータを生成した。この解析は、仮説に含まれない部位が、実験の見込み/予測段階または結果段階を通じて潜在的に活動であるかどうかを判断することを目的とした。この目的に向かって、理論的なインパルス(すなわちガンマ)関数に対して統計相関マップを作成した。予測および結果データについての特定の対的比較は、ANOVA解析の後の事後比較と同一であった。これらの対的比較は、1つの例外を除いてすべて中間の予測または中間の結果に対して行われ、言い換えれば、良いスピナと悪いスピナ、または高い結果と低い結果のすべての比較は、良いスピナと中間のスピナ、および悪いスピナと中間のスピナのダイアジック比較に既に含まれるため余分であるとみなされた。

【0210】

各対的比較について、上述の自動クラスタ成長アルゴリズムを使用して、正および負の信号変化のクラスタを識別した。このアルゴリズムは、全を0.05未満に維持するために、優先部位においてサンプリングされた組織の容量に対する補正されたp値のしきい値(すなわち、予測と結果の両方について $p < 4.96 \times 10^{-5}$)を満たす活動化を特定した。他のすべての部位は、この実験においてサンプリングされた被験対象毎の脳組織の推定容量に対する $p < 7.1 \times 10^{-6}$ の補正(ボンフェロニ)有効性しきい値を満たす必要があった。先述したように、クラスタ成長アルゴリズムによって識別される最大ボックス・ピークは、少なくとも3つのボクセルのクラスタ内に存在していなければならない、そのうちピークでない2つのボクセルは $p < 0.07$ の統計的しきい値を満たすとともに、最大ボックスから半径7mm以内のところに存在していなければならない。

【0211】

機能的画像データに対してすべての活動化をさらにチェックして、それらが感受性人為要素の領域を重複していないことを確認した。当該重複は、ベースラインを通じてのボクセルの信号強度が、スライス内の平均ボクセル信号強度とスライス外の平均ボクセル平均強度の差の50%だけそのスライス内の平均ボクセルより小さいか否かによって判断された。

【0212】

段階506において、NAC、SLEAおよび視床下部から良いスピナについての3つの結果(10.00ドル、2.50ドルおよび0.00ドル)への金銭的結果に対する有効差別的反応を記録した。これらのROIでは、タイム・コースは同じように収束し、0.00ドルの結果においては信号が低下し、2.50ドルの結果の場合はさほど大きな低下を示さなかった。最高値(10.00ドル)の結果に反応して最高の信号レベルが記録されたが、NACおよびSLEAでは、この結果に対する結果段階の反応は、トライアルの終了に近づくにつれて上昇する。これらのROIでは、結果段階における正規化BOLD信号の値が被験対象の償金額を追跡する。

【0213】

予測段階を通じて記録された正規化BOLD信号の中央値を引くことによって、結果段階のタイム・コースを共通のベースラインに合わせて整列させた。したがって、結果に対する血流力学的反応が存在しなくても、単に予測反応が衰えることによって、記録された信号が結果段階を通じて小さくなる可能性がある。先行する予測反応の減衰段階から結果に対するボナファイド反応を区別する鍵は、結果段階の反応の差別的特性である。16ROIのうち12のROIで実施されたANOVAにおけるタイム・ポイント相互作用による有効な結果の効果または結果によって示されるように、差別的な結果段階の反応が実際に認められ、先行する予測段階の結果からこれらの結果段階の結果が区別された。しかしながら、予測段階の反応の減衰が、ゼロを下回る結果段階の信号の誘導に寄与する可能性があり、結果段階の信号がベースラインと確実に異なる49のタイム・ポイントのうち37のタイム・ポイントでそれが認められた。ゼロ未満で動作するこれら37のタイム・ポイントのうち30のタイム・ポイントはNAC、SLEAおよび視床下部のみに属している。これら皮質下の信号とは対照的に、確実にベースラインの上で動作する12のタイム・ポイントのうち11のタイム・ポイントは、GOB ROIに属する。

【0214】

最も持続的な結果段階の反応(より多くのタイム・ポイントにおいてベースラインを確実にクリアした反応)における支配的なパターンは、NAC、SLEA

および視床下部からの信号の特徴である。予測段階の反応の中央値に対するこれら3つのROIについて、結果段階終了時の信号は、良いスピナの最悪の結果(0.00ドル)に対して最も低く、小規模な獲得額(2.50ドル)に対して幾分高く、大規模な獲得額(10.00ドル)に対して最高になる。

【0215】

クラスタGOB(4)の場合は著しく異なるパターンが認められる。その場合は、最も極端な2つの結果(10.00ドル、-6.00ドル)に対する反応が、それぞれのスピナについての他の結果に対する反応より高くなる。したがって、このROIにおける反応は、結果の規模に関する情報を提供するが、その符号に関する情報を提供するものではない。他の1つのタイム・コースでのみ、右側扁桃における悪いスピナの最悪の結果(-6.00ドル)に対する反応が、結果段階の複数のタイム・ポイントにおいてベースラインから確実にずれている。ここでも、目立つのは極端な結果に対する反応である。

【0216】

段階507において、いくつかの予測反応が、時間・ピーク測定値が異なる信号を示した。13のケースのうち10のケースでは、ベースラインをクリアするロバスト同時95%信頼帯を有する皮質下および脳幹構造体からの信号が4秒の時点でピークを示した。GOB ROIにおいてその後ピークを示した信号のいくつかは記録され、例えば、SLEAおよびGOB(6)では、良いスピナに対する反応を通じて差別的な遅れが認められる。SLEAおよびGOB(6)では、AC-PC線に平行で平面全体の解像度が3mmの軸領域において、交互にスライスの取得が行われたことに留意することが重要である。SLEAにおける活動化の機能的データ(Talairach座標:18、0、-6)およびGOB(6)(Talairach座標:25、59、-18)における活動化の機能的データを、1つのスライスのみを隔てて取得した。したがって、各タイム・ポイントにおいて、SLEAとGOB(6)の信号の取得時間の差は100ミリ秒程度であった。それに対して、SLEA信号のピークはGOB(6)信号のピークより2秒間先に現れ、GOB(6)反応は次の2秒間そのピーク値付近にとどまり、その間にSLEA信号が減衰する。これらの取得の時間的隔たりは、

技術的または平均化の制約によって説明することができない。

【0217】

段階508は、この実験に適用不可能であった。

金銭的獲得および損失の心理学に関する研究によって、結果に対する被験対象の反応は、見込まれる択一的な結果、および事前の期待に依存することが示されている。段階509において、結果の解釈によって、0ドルの結果に反応するNAC、SLEAおよび視床下部において記録されたBOLD信号にもこれが当てはまっていたことを示す。良いスピナでは、0ドルが、見込まれる3つの結果のなかで最悪である。この結果に対する反応は、結果段階を通じて低下し、他のタイム・コースを下回る。それに対して、悪いスピナの0ドルの結果に対するNACおよびSLEAの反応は、結果段階の終了時に上昇を続け、そのころに結果に対する血流力学的反応がピークを示すものと想定される。すなわち、これらの信号はよいスピナの0ドルの結果に対する反応を上回り、視床下部における悪いスピナの反応も同様である。悪いスピナの0ドルの結果は、そのスピナについて見込める最良の結果である。実際、結果が0ドルであった悪いスピナのトライアルの結果段階を通じて記録されたBOLDタイム・コースの形は、良いスピナのトライアルの最良の結果(10.00ドル)に対するNACおよびSLEAにおける反応の形に類似している。最後に、中間のスピナについての0ドルの結果は、他の2つの値の間にあり、ほぼ中立的な値として得られるであろうことが心理学的調査によって予測されている。この結果の表示に対応する正規化されたBOLDタイム・コースは、ゼロのベースライン付近で変動する。

【0218】

この実験の設計には、判断および決断についての心理学的調査から導かれたいくつかの原則が考慮されている。これらの原則の中で最も重要なのは、結果に対する情動的インパクトは、それらを経験する状況に大きく依存するという考え方である。したがって、この実験は、事前の期待、ならびに見込まれる択一的(「反事実的」)結果との事後比較を制御および操作するように設計された。心理学および神経生物学的文献は共に、結果を予想し、経験するとき、様々なプロセスに耐えさせることを示唆している。したがって、トライアルは、想定と結果に対

する被験対象の反応を経時的に分けるように構築された。中立点に関する損失は、絶対値が同じ獲得より大きく現れる傾向にあることが心理学的調査によって示されている。この傾向を相殺する目的で、損失より獲得を大きくした。5つの異なる金額を用い、BOLD信号が結果の絶対値および符号の関数としてどのように変化するかを判断することを可能にした。3つのすべてのスピナに共通の結果を含めることにより、期待および反事実的比較の影響を査定することが可能となる。被験対象の資産状態（累積賞金額）を表示しなかったため、各々のトライアルの実績が共通のベースラインに照合される確率が高くなった。判断および決断についての先の心理学的研究において十分に確立された原則に基づいて本調査の設計をモデル化することが、BOLD信号の明瞭化および規則化、ならびにそれらとトライアル事象の関連性にとって非常に重要であると考えられる。

【0219】

人間および動物における機能的神経映像は、遺伝子および分子機能をそれらの行動的效果と関連づけることを可能にする一次的な手段であることを考慮すると、その重要性は明白である。

【0220】

以下の説明では、痛みの3つの範疇、すなわち（急性の）実験的痛み（ここでは「痛み1」と称することもある）、（急性の）感作的（例えば痛感的）または炎症的痛み（ここでは「痛み2」と称することもある）、および慢性の侵害性または神経障害性痛み（ここでは「痛み3」と称することもある）が考慮されている。

【0221】

ここで用いられる「満足/嫌悪」回路という言葉は、当該技術分野において「古典的痛み部位」および「満足部位」と呼ばれる部位を示す。本発明によれば、これらの部位の間のこれまで未知の関係は依然として未知であることがわかったため、それらの部位をここでは「満足/嫌悪」部位または「満足/嫌悪回路」と呼ぶ。

【0222】

いくつかの図面を通じて同様の参照符号を有する同様の要素が示されている図

7 Aから図7 Jを参照すると、異なる温度範囲で被験対象に加えられた熱刺激に対する満足/嫌悪回路における中枢神経系(CNS)の活動が示されている。例えば、図11を用いて以下に説明するシステムの如きシステムを使用して反応を測定することができる。

【0223】

次に図7 Aを参照すると、41の熱刺激に反応する活動化702を有する前上帯状回(aCG)の画像が示されている。熱刺激は、ペルチェ系サーモドック社(イスラエル、ハイファ)製)を使用して被験対象に与えられた。図7 Aに示される活動化のサイズは、各部位内の相対的な範囲を示す。部位のサイズは、aCGにおける活動化容量に対応する。したがって、比較的小さいサイズは、aCGにおける比較的低い活動化容量に対応し、比較的大きいサイズはaCGにおける比較的大きな活動化容量に対応する。

【0224】

aCGは、痛み調査において双方向的に(すなわち脳の左半球と右半球の双方において)活動化することが知られる。島およびCNSの視床部位でも同様のパターンが認められる。知られているように、従来の2つのサンプル・スチューデントのt-検定は、双方向的活動化を検出するが、これらの構造体における活動の時間的順序を示すことはない。

【0225】

図7 Bは、一連のブロックまたは熱パルス704 a~704 dの形で加えられる熱刺激を表す曲線704を示す図である。典型的には約25秒間のパルス継続時間を有し、典型的には約30秒間の継続時間で、その間中立的温度が被験対象に加えられる継続時間を有する静止期705がその後続く各々の熱パルス704 a~704 dが与えられている。図7 Bの曲線704は、熱刺激704が、時間705における第1の温度から時間704 a~704 dにおける第2の温度に変化することを示している。一応用形態において、第1の温度は中立的温度(すなわち被験対象に痛みを与えない温度)に対応し、第2の温度は、中立的温度とは異なるが、被験対象に大きな痛みを与えない温度(非疼痛性温度と称する)に対応する。一実験において、第1の温度(すなわち中立的温度)は、典型的には

約35の温度に対応し、第2の温度(すなわち非疼痛性温度)は、典型的には約41の温度に対応する。したがって、図7Bにおけるパルス704a~704dは、典型的には約35の温度から典型的には約41の温度まで変化する。

【0226】

図7Bのグラフには、ゼロのベースライン信号に対応する曲線708、ならびに被験対象に加えられている熱刺激(例えば熱パルス704a~704d)に反応して発生するaCG脳部位内の信号についての信号変化(パーセント単位)と時間(秒単位)との関係を表すグラフに対応する第2の曲線706も示されている。x軸は、実験の長さにわたる秒単位の時間を表し、y軸は、当該技術分野において広く知られている技術を用いて、刺激が与えられていない場合の無次元の画素信号値を平均化することによって計算されたベースライン値を基準にしたパーセント単位の信号変化を表す。

【0227】

各熱パルス704a~704dについて、aCGにおける曲線706の領域706a~706dによって明示されているように、時間的反応に対応する正の変化(パーセント)が存在することを理解されたい。すなわち、熱パルス(例えばパルス704a~704d)のうち1つのパルスが被験対象に加えられる毎に、図7Bの曲線706の領域706a~706dによって示されるように、熱パルスに対するaCGの反応の増加量を測定する。知られているように、aCGは脳における満足/嫌悪回路の一部で、熱パルス704a~704dのうち1つのパルスを加えると、aCG反応の(パーセント単位の信号変化によって測定される)対応する増加706a~706dを誘発するため、aCGは、痛みに対して正価を帯びるといわれる。パルス706bの形状は、生物学に関連する特徴の測定値ではなく、ノイズの人為現象であることに留意されたい。

【0228】

図7Cは、疼痛性刺激に対応して活動化されているCNS満足/嫌悪部位内のaCG710における活動化を示す図である。図7Cにおいても、図7Aにおける活動化に用いられた、特定の情報を伝達するためのサイズおよびカラー・コー

ディングを同様に用いて情報を表す。

【0229】

図7Aおよび図7Cに示される画像からは、痛みの経験についての客観的な標識を定めることもできないし、どの活動化マップが痛みの大きい刺激に対応するかを判断することもできないことに留意することが重要である。すなわち、図7Aおよび図7Cの画像は、ともに被験対象が脳の満足/嫌悪部位(すなわちaCG)に活動化を有することを伝えているが、1つの刺激は熱感覚で、他の刺激は疼痛性刺激であった。また、それらはともに同じ構造体を活動化させるが、活動化の容量が異なる(すなわち、非疼痛性「加温」と「疼痛性」熱とが区別されていない)。

【0230】

次に図7Dを参照すると、曲線730は、一連のブロックの熱パルス730a~730dの形で加えられる熱刺激であって、熱パルス730a~730dの各々は、比較的高い温度が被験対象に加えられる典型的には約25秒間のパルス継続時間と、それに続いて典型的には約30秒間で、その間被験対象に中立的温度が加えられる継続時間を有する静止期731とを有する熱刺激を表す。図7Dの曲線730は、熱刺激730が第1の温度から第2の温度に変化することを示唆している。一応用形態において、第1の温度は中立的温度(例えば、典型的には35の温度)に対応し、第2の印加は、中立的温度とは異なる温度(例えば、比較的痛苦を感じる温度に対応する典型的には約46の温度)に対応する。したがって、図7Dのパルス714a~714dは、典型的には約35の温度から典型的には約46の温度まで変化する。

【0231】

図7Dのグラフには、ゼロのベースライン信号に対応する第1の曲線716、ならびに被験対象に加えられている熱刺激(例えば熱パルス730a~730d)に反応して生成するaCGの脳部位における信号についての信号変化(パーセント単位)と時間(秒単位)の関係を表すグラフに対応する第2の曲線714も示されている。x軸は、実験の長さにわたる秒単位の時間を表し、y軸は、当該技術分野において広く知られている技術を用いて、刺激が与えられていない場合

の無次元の画素信号値を平均化することによって計算されたベースライン値を基準にしたパーセント単位の信号変化を表す。

【0232】

各熱パルス730a～730dについて、aCGにおいて時間的反応714a～714dの対応する正の変化（パーセント）が生じることを理解されたい。すなわち、熱パルス（例えばパルス730a～734d）のうち1つのパルスが被験対象に加えられる毎に、図7Dの曲線714の領域714a～7146dによって示されるように、熱パルスに対するaCGの反応の対応する増加量を測定する。知られているように、aCGは脳における満足/嫌悪回路の一部で、熱パルス730a～730dのうち1つのパルスを加えると、aCGにおける（パーセント単位の信号変化によって測定される）対応する増加714a～714dを誘発するため、aCGは、痛みに対して正価を帯びるといわれる。パルス714cおよび714dのサイズの減少は、被験対象に対する反復的な46Cの刺激への順応性を示すため、同様の実験に対する主観的反応についての従来技術の測定結果と一致する。

【0233】

図7Aおよび図7Cの場合と同様に、どの波形706または714が疼痛性刺激に対応するかを判断することは不可能であることに留意されたい。さらに、古典的な痛み中枢部位において測定される波形706および714を評価することにより、非疼痛性熱刺激704および疼痛性熱刺激712によって生じる痛みのレベルを客観的に検知することも不可能である。すなわち、図7Bおよび図7Dにおける曲線は、ともに被験対象が脳の満足/嫌悪部位（すなわちaCG）に活動化を有することを伝えているが、図7Bおよび図7Dの曲線からは、いずれの場合も被験対象が痛みを感じているかどうかを判断することは不可能である。

【0234】

次に図7Eを参照すると、41の熱刺激に反応するNAc部位718の画像が示されている。図7Eにはカラー・コード化された部位が存在しておらず、この満足/嫌悪部位には非疼痛性刺激に対する反応がないことを示唆している。

【0235】

ここで図7Fを参照すると、図7Bを用いて上述した熱パルス704a~704d(図7Fの陰影部で示される)を被験対象に加えたときに、NAcの脳部位718における反応の測定値(図7E)をプロットして曲線724を得る。図7Fからわかるように、曲線724は、そのベースラインから正味の変化を生じないため、ゼロのベースライン719に類似しているといえる。したがって、曲線719は、記載の熱パルス・トレイン704に対する満足/嫌悪部位における反応がないことを示唆している。したがって、熱パルス・トレイン704の如き非疼痛性刺激は、NAcにおいて反応を生じさせないが、当該パルス・トレインは、aCGにおいて反応を生じさせる。

【0236】

図7Gは、疼痛性(すなわち46の)熱刺激に反応して活動化されているCSの満足部位726におけるNAcを示す図である。活動化領域のサイズおよびカラー・コーディングは、図7Aを用いて上述したコーディングと類似している、図7Gに示される赤に着色された反応は、NAcにおける非常に大きな統計的活動化を示している。

【0237】

次に図7Hを参照すると、図7Dを用いて上述した熱パルス730a~730d(図7Hの陰影部で示される)が被験対象に加えられたときに、NAcの脳部位726における反応の測定値(図7G)をプロットして曲線734を得る。図7Hからわかるように、曲線734は、実質的にゼロのベースライン732の下で変動する。

【0238】

各々の熱パルス730a~730dについて、NAcにおいて時間的反応734の対応する負の変化(パーセント)が生じることを理解されたい。すなわち、熱パルス(例えばパルス730a~734d)のうち1つのパルスが被験対象に加えらる毎に、図7Hの曲線734の領域734a~734dによって示されるように、熱パルスに対するNAcの反応の対応する低下量を測定する。本発明に従って上述したように、NAcは満足/嫌悪回路の一部で、熱パルス730a~730dのうち1つの熱パルスを加えると、NAcの対応する低下734a~

734d (信号変化(パーセント)によって測定される)を誘発するため、NAcは痛みに対して負価を帯びるといわれる。

【0239】

したがって、単にaCGの如き満足/嫌悪部位の測定値を用いることによって疼痛性熱刺激と非疼痛性熱刺激を区別することは不可能であるが、aCGおよびNAcの如き2つの満足/嫌悪部位からの反応を調べることによって疼痛性熱刺激と非疼痛性熱刺激を区別することが可能である。具体的には、aCGの反応702および706(それぞれ図7Aおよび図7B)ならびに710および714(それぞれ図7Cおよび図7D)は、調査によって疼痛性刺激と非疼痛性刺激を区別することを可能にする十分な情報を含んでいない(すなわち、被験対象が実際に痛みを経験していることを客観的に判断することができない)。しかし、aCGとNAcの両方からの反応を調べることによって、NAcに現れる異なる反応719および734(それぞれ図7Fおよび7H)により疼痛性刺激と非疼痛性刺激を区別することが可能である。

【0240】

熱刺激における温度の46℃への上昇を表す各パルス730a~730dについて、NAcにおいて時間的反応734a~734dの対応する負の変化(パーセント)が生じる。734cは、BOLD反応の適応性を反映することができる。上述したように、満足/嫌悪部位のみからの情報、すなわち信号714は、脳活動を客観的に特徴づけるのに十分なデータを提供しない。しかし、NAcを表す負の反応波形734と信号714の相関によって導かれた情報を組み合わせると、高温(46℃)の熱刺激によって発生する痛みを被験対象が実際に経験していることを客観的に判断することが可能になる。

【0241】

次に図7Iを参照すると、一連の熱パルス730a、730dとそれに続く中立的温度の周期に対する反応を表す脳のGOB部位の曲線736が示されている。上述したように、GOBは、満足/嫌悪に関与するとされる他の脳の部位である。曲線739はゼロのベースライン信号を表す。曲線736は、百分率単位の信号変化対時間(秒)としてプロットされている。縦のタイム・ライン738は

、熱刺激パルス730a～730dに対する初期の活動化のピークを示し、縦のタイム・ライン740は、熱刺激パルス730a～730dに対する後期の活動化のピークを示す。

【0242】

熱刺激における温度の46℃への上昇を表す各パルス730a～730dについて、GOBにおいて時間的反応736a～736dの対応する正の変化（パーセント）が生じる。

【0243】

次に図7Jを参照すると、一連の熱パルス730a～730dとそれに続く中立的温度の周期に対する反応を表す脳のVT/PAG部位の曲線742が示されている。上述したように、VT/PAG部位は、満足/嫌悪機能に關与するとされる他の脳の部位である。曲線743はゼロのベースライン信号を表す。曲線742は、百分率単位の信号変化対時間（秒）としてプロットされている。縦のタイム・ライン744は、熱刺激パルス730a～730dに対する初期の活動化のピークを示し、縦のタイム・ライン746は、熱刺激パルス730a～730dに対する後期の活動化のピークを示す。

【0244】

熱刺激における温度の46℃への上昇を表す各パルス730a～730dについて、VT/PAG部位において時間的反応742a～742dの対応する正の変化（パーセント）が生じる。上述したように、古典的な痛みの部位のみからの活動化情報（例えば、それぞれ図7Bおよび図7Dにおける信号706および714）は、上記の実験からの痛みを被験対象が実際に経験していることの客観的判断を与えない。しかし、以下により詳細に説明するように、痛みの部位と、満足/嫌悪回路の一部である他の部位から導かれる情報を組み合わせることによって、高温（46℃）の熱刺激によって生じた痛みを被験対象が実際に経験していることを客観的に判断することができる。

【0245】

熱刺激の第1のエポック730aにおいて信号742の大規模な初期変化が生じ、続く熱刺激のエポック730b～730dでは変化が生じないことに留意さ

りたい。順応は、反復的かつ/または制御的嫌悪性刺激に対する満足/嫌悪系の適応を反映する。パルス742a~742dのサイズの減少は、脳の反応の適応を示唆している。

【0246】

いくつかの図面を通じて同様の参照符号を有する同様の要素が示されている図8A~8Dを参照すると、感作/痛覚過敏のモデル(痛み2)を生成するために、カプサイシンによって熱に対して敏感にされた被験対象に41の刺激として加えられた熱に反応する中枢神経系(CNS)活動が示されている。例えば、図11を用いて以下に説明するシステムの如きシステムを使用して反応を測定することができる。

【0247】

次に図8Aを参照すると、41の熱刺激に反応する活動化750を有する前上帯状回(aCG)の画像が示されている。ペルチェ系サーモドを用いて、被験対象に熱刺激を加える。いうまでもなく、任意の熱機構や化学装置を用いて痛みを発生させることができることを理解されたい。図8Aに示される嫌悪のサイズおよび色は、それぞれ各領域内の相対的範囲および統計的有効性を示す。部位のサイズは、aCGの容量における活動化の量に対応する。したがって、比較的小さいサイズはaCGにおける比較的低い活動化容量に対応し、比較的大きいサイズはaCGにおける比較的大きな活動化容量に対応する。また、青色の部位はより有効性が低い活動化を示し、赤色または黄色の部位はより有効性が高い活動化を示す。感作によって発生させる熱的、機械的、化学的刺激についての他のモデルを使用することも可能で、例えば長時間の熱刺激またはカラシ油または当業者がよく知っている任意の刺激を痛感過敏の被験対象に加える方法を用いることが可能である。

【0248】

aCGは、痛み調査において双方向的に活動化することが知られる。島およびCNSの視床部位においても同様のパターンが認められる。知られているように、従来の2つのサンプル・スチューデントのT-検定は、双方向的な活動を検知するが、他の部位との時間的相関性を示すものではない。

【0249】

図8Bは、それぞれ一連のブロックまたは熱パルスの形で加えられる静止期および熱刺激を表す一連の非陰影部752および陰影部754を示す図である。典型的には約30秒間のパルス継続時間を有し、典型的には約30秒間の継続時間で、その間中立的温度が被験対象に加えられる継続時間を有する静止期752bおよび752cがその後続く熱パルス754aおよび754bが与えられている。一応用形態において、静止温度は中立的温度（すなわち、被験対象に痛みを与えない温度）に対応し、第2の印加は、中立的温度とは異なるが、被験対象に大きな痛みを与えない温度（非疼痛性温度と称する）に対応する。一実験において、第1の温度（すなわち中立的温度）は、典型的には約35の温度に対応し、第2の温度（すなわち非疼痛性温度）は、典型的には約41の温度に対応する。したがって、図8Bのパルス752および754は、典型的には約35の温度から典型的には約41の温度まで変化する。

【0250】

図8Bのグラフには、ゼロのベースライン信号に対応する曲線756、ならびに被験対象に加えられている熱刺激（例えば熱パルス752および754）に反応して発生するaCGの脳部位における信号についての信号変化（パーセント単位）と時間（秒単位）の関係を表すグラフに対応する第2の曲線758も示されている。x軸は、実験の長さにわたる秒単位の時間を表し、y軸は、当該技術分野において広く知られている技術を用いて、刺激が与えられていない場合の無次元の画素信号値を平均化することによって計算されたベースライン値を基準にしたパーセント単位の信号変化を表す。

【0251】

各熱パルス752および754について、aCGにおける曲線758の領域758aおよび758bによって明示されているように、時間的反応に対応する正の変化（パーセント）が存在することを理解されたい。すなわち、熱パルス（例えばパルス752および754）のうち1つのパルスが被験対象に加えられる毎に、図8Bの曲線758の領域758aおよび758bによって示されるように、熱パルスに対するaCGの反応の増加量を測定する。知られているように、a

C Gは脳における満足/嫌悪回路の一部で、熱パルス752および754のうち1つのパルスを加えると、a C G反応の(パーセント単位の信号変化によって測定される)対応する増加758 aおよび758 bを誘発するため、a C Gは、痛みに対して正価を帯びるといわれる。

【0252】

次に図8を参照すると、41の熱刺激に反応するNAc部位760の画像が示されている。熱刺激物を用いて被験対象に熱刺激を加える。図8Cに示される活動化のサイズおよび色は、それぞれ各部位内の相対的活動化および統計的有効性を示している。部位のサイズは、NAcにおける活動化容量に対応する。したがって、比較的小さいサイズは、NAcにおける比較的低い活動化容量に対応し、比較的大きいサイズは、NAcにおける比較的大きな活動化容量に対応する。

【0253】

図8Dは、それぞれ一連のブロックまたは熱パルスの形で加えられる静止期および熱刺激を表す一連の非陰影部762および陰影部764を示す図である。典型的には約25秒間のパルス継続時間を有し、典型的には約30秒間の継続時間で、その間中立的温度が被験対象に加えられる継続時間を有する静止期762 bおよび762 cがその後続く各々の熱パルス764 aおよび764 bが与えられている。一応用形態において、静止温度は中立的温度(すなわち、被験対象に痛みを与えない温度)に対応し、第2の印加は、中立的温度とは異なるが、被験対象に大きな痛みを与えない温度(非疼痛性温度と称する)に対応する。一実験において、第1の温度(すなわち中立的温度)は、典型的には約35の温度に対応し、第2の温度(すなわち非疼痛性温度)は、典型的には約41の温度に対応する。したがって、図8Dのパルス762および764は、典型的には約35の温度から典型的には約41の温度まで変化する。

【0254】

図8Dのグラフには、ゼロのベースライン信号に対応する曲線766、ならびに被験対象に加えられている熱刺激(例えば熱パルス762および764)に反応して発生するa C Gの脳部位における信号についての信号変化(パーセント単位)と時間(秒単位)の関係を表すグラフに対応する第2の曲線768も示され

ている。x軸は、実験の長さにわたる秒単位の時間を表し、y軸は、当該技術分野において広く知られている技術を用いて、刺激が与えられていない場合の無次元の画素信号値を平均化することによって計算されたベースライン値を基準にしたパーセント単位の信号変化を表す。

【0255】

各熱パルス762および764について、NAcにおける曲線768の領域768aおよび768bによって明示されているように、時間的反応に対応する負の変化（パーセント）が存在することを理解されたい。すなわち、熱パルス（例えばパルス762および764）のうち1つのパルスが被験対象に加えられる毎に、図8Dの曲線768の領域768aおよび768bによって示されるように、熱パルスに対するNAcの反応の低下量を測定する。知られているように、NAcは脳における満足/嫌悪回路の一部で、熱パルス762および764のうち1つのパルスを加えると、NAc反応の（パーセント単位の信号変化によって測定される）対応する低下768aおよび768bを誘発するため、NAcは、痛みに対して負価を帯びるといわれる。（高温に加えて）低温を使用して痛みを発生させることが可能であることに留意されたい。

【0256】

いくつかの図面を通じて同様の参照符号を有する同様の要素が示されている図9Aから図9Cを参照すると、慢性の痛みのモデル（痛み3）を発生させるために、被験対象が神経障害性の痛みを味わう領域に対して、毎秒2回の割合で手によって加えられる機械的刺激（ブラシ）に反応する満足/嫌悪回路における中枢神経系（CNS）の活動が示されている。他の機械的刺激物も使用でき、また静的または動的な機械的刺激物を使用できることを理解されたい。例えば、図11Aを用いて以下に説明するシステムの如きシステムを使用することによって反応を測定することができる。

【0257】

次に図9Aを参照すると、ブラシ刺激に反応する活動化770を有する前上帯状回（aCG）の画像が示されている。図9Aに示される活動化のサイズは、各部位内の相対的範囲を示す。部位のサイズは、aCGの容量における活動化の量

に対応する。したがって、比較的小さいサイズは、aCGにおける比較的低い活動化容量に対応し、比較的大きいサイズは、aCGにおける比較的大きな活動化に対応する。

【0258】

aCGは、痛み調査において双方向的に活動化することが知られる。島およびCNSの視床部位においても同様のパターンが認められる。知られているように、従来の2つのサンプル・スチューデントのT-検定は、双方向的な活動を検知するが、これらの部位における活動化の時間的順序を示すものではない。

【0259】

図9Bは、それぞれ静止期、および一連のブロックの形で加えられるブラシ刺激を表す一連の非陰影部772および陰影部774を示す図である。典型的には約25秒間のパルス継続時間を有し、典型的には約30秒間の継続時間で、その間被験対象に対してブラシ刺激が加えられない継続時間を有する静止期772bおよび772cがその後続く各々のブラシ・パルス774aおよび774bが与えられている。図9Bのグラフには、ゼロのベースライン信号に対応する曲線776、ならびに被験対象に加えられているブラシ刺激に反応して発生するaCGの脳部位における信号についての信号変化(パーセント単位)と時間(秒単位)の関係を表すグラフに対応する第2の曲線778も示されている。x軸は、実験の長さにわたる秒単位の時間を表し、y軸は、当該技術分野において広く知られている技術を用いて、刺激が与えられていない場合の無次元の画素信号値を平均化することによって計算されたベースライン値を基準にしたパーセント単位の信号変化を表す。

【0260】

各ブラシ・パルス772および774について、aCGにおける曲線778の領域778aおよび778bによって明示されているように、時間的反応に対応する正の変化(パーセント)が存在することを理解されたい。すなわち、ブラシ・パルス(例えばパルス772および774)のうち1つのパルスが被験対象に加えられる毎に、図9Bの曲線778の領域778aおよび778bによって示されるように、ブラシ・パルスに対するaCGの反応の増加量を測定する。知ら

れているように、aCGは脳における満足/嫌悪の一部で、ブラシ・パルス772および774のうち1つのパルスを加えると、aCG反応の(パーセント単位の信号変化によって測定される)対応する増加778a~778dを誘発するため、aCGは、痛みに対して正価を帯びるといわれる。

【0261】

再び図9Aを参照すると、41の機械的刺激に反応するNAc部位780の画像が示されている。機械的刺激物を使用して被験対象に機械的刺激を加える(例えば、手または特殊な放出装置をよって刺激を加える)。図9Aに示される活動化のサイズおよび色は、それぞれ各部位内の相対的範囲および統計的有効性を示す。部位のサイズは、NAcにおける活動化容量に対応する。したがって、比較的小さいサイズは、NAcにおける比較的低い活動化容量に対応し、比較的大きいサイズは、NAcにおける比較的大きな活動化容量に対応する。

【0262】

図9Cは、それぞれ静止期、および一連のブロックの形で加えられるブラシ刺激を表す一連の非陰影部782および陰影部784を示す図である。典型的には約25秒間のパルス継続時間を有し、典型的には約30秒間の継続時間で、その間被験対象に対してブラシ刺激が加えられない継続時間を有する静止期782b~782eがその後続く各々のブラシ・パルス784aおよび784bが与えられている。

【0263】

図9Cのグラフには、ゼロのベースライン信号に対応する曲線786、ならびに被験対象に加えられているブラシ刺激に反応して発生するaCGの脳部位における信号についての信号変化(パーセント単位)と時間(秒単位)の関係を表すグラフに対応する第2の曲線788も示されている。x軸は、実験の長さにわたる秒単位の時間を表し、y軸は、当該技術分野において広く知られている技術を用いて、刺激が与えられていない場合の無次元の画素信号値を平均化することによって計算されたベースライン値を基準にしたパーセント単位の信号変化を表す。

。

【0264】

各機械的刺激784について、NAcにおける曲線788の領域788aから788dによって明示されているように、時間的反応に対応する正の変化（パーセント）が存在することを理解されたい。すなわち、ブラシ・パルス（例えばパルス782および784）のうち1つのパルスが被験対象に加えられる毎に、図9Cの曲線788の領域788aから788dによって示されるように、熱パルスに対するNAcの反応の増加量を測定する。知られているように、NAcは脳における満足/嫌悪回路の一部で、熱パルス782および784のうち1つのパルスを加えると、NAc反応の（パーセント単位の信号変化によって測定される）対応する増加788a～788dを誘発するため、NAcは、痛み3の範疇の痛みに対して正価を帯びるといわれる。

【0265】

この痛み3の調査では、図7および図8に示される痛み1の調査についてのNAcおよびaCGのパターンと異なり、NAcとaCGの両方が正に活動化する。

【0266】

いくつかの図面を通じて同様の参照符号を有する同様の要素が示されている図10Aから図10Dを参照すると、46の刺激として加えられた熱に反応する満足/嫌悪における中枢神経系（CNS）の活動が示され、鎮痛効果を測定するために被験対象に食塩水またはモルヒネが投与される。例えば、図11を用いて以下に説明するシステムの如きシステムを使用することによって反応を測定することができる。図10Bおよび図10Dのx軸において、画像番号は4つの心拍に対応する。

【0267】

図10Aを参照すると、食塩水が静脈投与された被験対象における46の熱刺激に反応する活動化790を有するNAcの画像が示されている。従来の静脈投与技術を用いて食塩水を投与する。ペルチェ系サーモドを用いて被験対象に熱刺激を加える。図10Aに示される活動化のサイズは、各部位内の相対的範囲を示す。部位のサイズは、NAcの容量における活動化の量に対応する。したがって、比較的小さいサイズは、NAcにおける比較的低い活動化容量に対応し、

比較的大きいサイズは、NAcにおける比較的大きな活動化容量に対応する。

【0268】

図10Bは、それぞれ一連のブロックまたは熱パルスの形で加えられる静止期および熱刺激を表す一連の非陰影部792aおよび792b、ならびに陰影部794を示す図である。典型的には約30秒間のパルス継続時間を有し、典型的には約30秒間の継続時間で、その間中立的温度が被験対象に加えられる継続時間を有する静止期792bがその後続く熱パルス794が与えられている。一応用形態において、静止温度は中立的温度（すなわち、被験対象に大きな痛みを与えない温度）に対応し、第2の印加は、中立的温度とは異なり、被験対象に痛みを与える温度（疼痛性温度と称する）に対応する。一実験において、第1の温度（すなわち中立的温度）は、典型的には約35の温度に対応し、第2の温度（すなわち疼痛性温度）は、典型的には約46の温度に対応する。したがって、図10Bのパルス792および794は、典型的には約35の温度から典型的には約46の温度まで変化する。

【0269】

図10Bのグラフには、最大信号変化（パーセント）に対応する曲線796、ならびに食塩水が注入された被験対象に加えられている熱刺激（例えば熱パルス792および794）に反応して発生するNAcの脳部位における信号についての信号変化（パーセント単位）と時間（秒単位）の関係を表すグラフに対応する第2の曲線798も示されている。x軸は、（データが心臓でゲートされるため）実験の長さにあたる時間の代わりに画像数を表し、y軸は、当該技術分野において広く知られている技術を用いて、刺激が与えられていない場合の無次元の画素信号値を平均化することによって計算されたゼロ値を基準にしたパーセント単位の信号変化を表す。

【0270】

熱パルス792および794について、NAcにおける曲線798の領域798aによって明示されるように、時間的反応の対応する負の変化（パーセント）が生じることを理解されたい。すなわち、熱パルス792および794が被験対象に加えられると、図10Bの曲線798の領域798aによって示されるよう

な熱パルスに対するN A cの反応の低下率(パーセント)が測定される。知られているように、N A cは、脳における満足/嫌悪満足/嫌悪の一部で、熱パルス792および794が加えられると、(信号変化(パーセント)によって測定される)N A c反応の対応する低下798aを誘発するため、N A cは、痛みに対して負価を帯びるといわれる。図7Hの結果と比較すると、先述の食塩水注入は、46の刺激を加えた後のN A cにおける負価を帯びた信号に対する効果がない。図7Hに示されるように、侵害性熱刺激のみを加えた後の活動化低下パターンと類似していることに留意されたい。曲線798と曲線808を比較することによって、モルヒネ注入は反応を減衰させるため、曲線798および808は、痛みに対する薬物の客観的な測定に対応する。

【0271】

次に図10Cを参照すると、モルヒネが注入された被験対象に加えられている46の熱刺激に反応するN A c部位800の画像が示されている、ペルチェ系サーモードを使用して被験対象に熱刺激を加える。モルヒネの投与量は4mg/70kgであった。図10Cに示される活動化のサイズおよび色は、それぞれ各部位内の相対的範囲および統計的有効性を示す。着色された部位のサイズは、N A cにおける活動化容量に対応する。したがって、相対的に小さいサイズは、N A cにおける相対的に低い活動化容量に対応し、相対的に大きいサイズはN A cにおける相対的に高い活動化容量に対応する。また、青色の部位はより有効性が低い活動化を示し、赤色または黄色の部位はより有効性が高い活動化を示す。

【0272】

図10Dは、それぞれ一連の熱パルスのブロックの形で加えられる静止期および熱刺激を表す一連の非陰影部802および陰影部804を示す図である。典型的には約25秒間のパルス継続時間を有し、典型的には約30秒間の継続時間で、その間中立的温度が被験対象に加えられる継続時間を有する静止期802bがその後続く熱パルス804が与えられている。一応用形態において、静止温度は中立的温度(すなわち、被験対象に痛みを与えない温度)に対応し、第2の印加は、中立的温度とは異なり、被験対象に痛みを与える温度(疼痛性温度と称する)に対応する。一実験において、第1の温度(すなわち中立的温度)は、典型

的には約35の温度に対応し、第2の温度(すなわち疼痛性温度)は、典型的には約46の温度に対応する。したがって、図10Dのパルス802および804は、典型的には約35の温度から典型的には約46の温度まで変化する。

【0273】

図10Dのグラフには、最大信号変化(パーセント)796(図10B)に対応する曲線、ならびに被験対象に加えられている熱刺激(例えば熱パルス802および804)に反応して発生するNAcの脳部位における信号についての信号変化(パーセント単位)と時間(秒単位)の関係を表すグラフに対応する第2の曲線808も示されている。曲線796は、信号808と798を比較するための手段として提供される(図10B)。x軸は、(データが心臓でゲートされるため)実験の長さにあたる時間の代わりに画像数を表し、y軸は、当該技術分野において広く知られている技術を用いて、刺激が与えられていない場合の無次元の画素信号値を平均化することによって計算されたゼロ値を基準にしたパーセント単位の信号変化を表す。

【0274】

熱パルス802および804について、NAcにおける曲線808の領域808aによって明示されているように、時間的反応の負の変化率(パーセント)が著しく低下していることを理解されたい。すなわち、熱パルス(すなわちパルス804)のうち1つの熱パルスを被験対象に加える毎に、図10Dの曲線808の領域808aおよびbによって示されるような熱パルスに対するNAcの反応の低下率を測定する。信号の低下率の絶対値(1%以下)は、熱プラス食塩水によって生じる低下率(曲線798によって示される通り2%)よりはるかに小さい。知られているように、NAcは脳における満足/嫌悪の一部で、熱パルス802および804のうち1つの熱パルスを加えると、(パーセント単位の信号変化によって測定される)NAc反応の対応する低下808aを誘発するため、NAcは、痛みに対して負価を帯びるといわれる。NAcの反応および痛み1の実験の結果(図7Aから図7H)を調べることによって、疼痛性刺激に対する食塩水およびモルヒネの影響を客観的に判断することが可能である。侵害性熱刺激(

46) によって生じた被験対象のNACにおける活動化の低下を測定することによって、一例として4mg/70kg投与されたモルヒネが痛みを減衰させることを客観的に判断することができる。

【0275】

偽薬制御でなく鎮痛制約物のモルヒネによる信号の変化は、この方法を用いて、潜在的な鎮痛効果を有する薬物、または痛みと痛みの長期的な後遺症の治療に使用できる、満足/嫌悪回路に対する効果を発揮するより一般的な薬物の評価を行うことができる。同様の技術を用いても、これらの脳の部位の満足/嫌悪部位の機能の改変によって調停される機能障害における薬物効果を評価することができる。

【0276】

図10Eおよび図10Fを参照すると、被験対象に注入されたナロキソン(投与量4mg/70kg)に反応する満足/嫌悪部位における中枢神経系(CNS)活動が示されている。例えば、図11を用いて以下に説明するシステムの如きシステムを使用することによって反応を測定することができる。

【0277】

次に図10Eを参照すると、被験対象へのナロキシソンの注入に反応する活動化820を有するVT/PAG(部位820における左右の要素の組合せ)が示されている。部位420aのサイズおよびシェードは、それぞれ部位内の活動化の範囲および統計的有効性を示す。したがって、比較的小さいサイズは、VT/PAGにおける比較的低い活動化容量に対応し、比較的大きいサイズは、VT/PAGにおける比較的大きな容量に対応する。部位820において、グレーのより暗い陰影はより有効性が低い活動化を示し、グレーより明るい陰影で表される部位はより有効性が高い活動化を示す。

【0278】

図10Fは、ナロキソン注入前の時間822a、およびナロキソンが注入されている時間822bを表す非陰影部および陰影部を示す図である。時間822aは、典型的には約5分間の継続時間を有し、典型的には約5分間の継続時間を有する注入時間822bがその後続く。

【0279】

反応は、注入前（白色のバックグラウンド）および注入後（点描のバックグラウンド）のタイム・ポイントを示す曲線828によって表される。x軸は、実験の長さにもわたる時間を表し、y軸は、当該技術分野において広く知られている技術を用いて、注入前の無次元の画素信号値を平均化することによって計算されたゼロ値を基準にしたパーセント単位の信号変化を表す。

【0280】

注入時間822bについて、VT/PAGにおける曲線828によって明示されているように、時間的反応の対応する負の変化（パーセント）が生じることを理解されたい。知られているように、VT/PAGは脳における満足/嫌悪回路の一部で、ナロキソンを注入すると、（パーセント単位の信号変化によって測定される）VT/PAG反応の対応する低下を誘発するため、VT/PAGは、痛み機能、および痛みに対する鎮痛性反応に影響を与える薬物に対して負価を帯びるといわれる。

【0281】

次に図11を参照すると、様々な温度範囲の侵害性熱刺激に反応する経時的な満足/嫌悪回路における中枢神経系（CNS）活動を測定するためのシステム900は、中枢神経系（CNS）912を有する被験対象（不図示）に侵害性熱刺激902を加える手段を含む。

【0282】

測定システム913を被験対象の近くに配置して、熱刺激に反応してCNS912が生成する1つまたは複数の信号を非侵襲的に測定する。システム913は、また、いわゆるスチューデントのT-検定を適用し、T-検定の結果を用いて、T-検定を使用しながら確認される活動画素の部分集合体に対する曲線914として表される平均血流力学反応（MHR）を得るなどの方法を含む任意の数の方法によって統計的活動化マップを作成する。x軸は、実験の長さにもわたる秒単位の時間を表す。y軸は、刺激が与えられていない場合の無次元画素信号値を平均化することによって計算されるベースライン値を基準とするパーセント単位の信号変化を表す。曲線914は、T-検定によって検知された脳内のすべての反

応の合計に対応する。

【0283】

システム913からMHR値を受け取るために波形ベースの相関解析WCAプロセッサ916を結合する。WCAプロセッサ916はMHR値914を処理して、曲線914を形成する値を分解して、一对の時間成分918およびMHR値920を与える。MHRを複数の段階に分解できることを当業者なら理解するであろう。概して、成分の数は、顕著な動機的刺激に対する脳の反応の特徴になる。例えば、図7を用いて説明した実験は満足/嫌悪回路で活動を生じさせ、MHRを2つの成分に分解することができる。したがって、WCAプロセッサは、MHR値を初期段階918と後期段階920に分解する。初期段階918は、一般に満足および動機的/情動的反応を表し、後期段階920は、一般に痛みおよび感覚的反応を表す。初期および後期段階成分918および920が与えられると、システム900は、選択された部位における脳の反応と初期および後期段階成分918および920を画素毎に関連づけて、動機的/情動的/満足回路922および感覚/痛み回路924における活動化マップを作成する。しかし、反応により多くの部位が関わっていることが示された場合は、信号をさらに多くの成分に分解するのが望ましいといえる。

【0284】

一応用形態において、手段902は、選択された所定のパターンで侵害性熱刺激を被験対象(不図示)に与えて、刺激を受けた被験対象から所定の反応を導く。この特定の例では、曲線910によって示されるように、25秒間にわたって比較的高い温度を加え(すなわち熱刺激「オン」にし)、続いて30秒間にわたって中立的な温度を加える(すなわち熱刺激「オフ」する)ブロック設計で侵害性熱刺激を加える。ブロック波形は、第1の温度から第2の温度に変化する侵害性熱刺激910を示す。1つの具体的な実施形態では、第1の温度はより低い中立的温度(例えば約35の温度)に対応し、第2の温度はより高い侵害性温度(例えば約46)に対応する。熱刺激は、CNS912における神経映像信号としてシステム913によって測定される活動を生じさせる。fMRI画像に適用される解析によって、動作補正され、強度正規化され、かつTalairac

h変換されるデータを生成する。T - 検定によって統計的活動化マップを作成する。従来の方法では、T - 検定解析によって活動化部位を識別した後に、映像信号の解析を完了していた。

【0285】

本発明では、T - 検定を用いて確認された活動画素の部分集合体に対する平均血流力学反応(MHR)曲線914を得ることによって、映像信号の解析を続ける。次いで、波形解析の評価を行い、ガンマ曲線をこれらの信号に適合させる。

【0286】

血流力学反応(この場合はMHR)をモデル化するためのいくつかの関数が提案されている。一実施形態では、以下の式(1)で表されるガンマ関数を、加算された遅れに用いて、異なる熱刺激発生時間に対処することが可能である。

式(1)

【0287】

【数6】

$$(1) \quad Y = a + b * (t - c)^d * e^{-(t - c)/e}$$

【0288】

ただし：

aは、オフセット補正パラメータ。

bは、血流力学反応の振幅の測定値。

cは、時間遅れ。

dおよびeは、血流反応の時間・ピークおよび幅を定める。

しかし、この適合を行うために、ガウスやポイズンなどの他の関数を利用できることを理解されたい。

【0289】

図7Aから図7Jを用いて上述した熱刺激の調査では、実験毎に4つの熱刺激を与え、4つの刺激についてのガンマ関数はすべて同じ幅および振幅を有するが、異なる時間に開始されるものと想定された。しかし、振幅も変数とし、刺激毎に調節する解析を実施できることに留意されたい。したがって、値b、dおよび

eを4つの応答に対して最適化し、パラメータcを反応毎に調節した。最小二乗法を用いてガンマ関数を適合させた。しかし、値b、dおよびcを反応毎に調節できることを理解されたい。

【0290】

MHRをモデル化するために使用するガンマ関数の2つの集合体を取得し、それぞれ初期段階および後期段階を表す各集合体についての統計的マップを、WCA法と同様にして、すなわち適合ガンマ関数の各集合体（前記段階および後期段階と表示される）をMHRとして使用して、ボクセル毎にピアソン瞬間相関係数を計算することで作成した。統計データを向上させるとともに、特定の構造において両方の段階が同時に存在することによる計算上の偏りを抑えるために、すべての画素のタイム・コースを選択的にブロックした。したがって、例えば、初期段階を解析する際は後期段階に対応するタイム・ポイントを含めず、また後期段階を解析する際は前記段階に対応するタイム・ポイントを含めなかった。不必要な血流力学モデルが最大振幅の10%未満の振幅まで低下するタイム・ポイントに対して、両方の血流力学モデルが交差する時間にタイム・ポイントをブロックした。各段階の残留タイム・ポイントの数が同じになるように、タイム・ポイントの数における最終的な調節を行った。

【0291】

しかし、減算法の如き他の方法を用いても段階の重複に対処できることを理解されたい。

WCAプロセッサ913解析は、MHR信号データ914を曲線918および920によって表される2つの時間信号成分に分解することによって、MHR信号データ914からのタイム・コース・データを提供する。グラフ917は、MHR曲線914と時間的に整列および重複する曲線918および920を示す。熱の痛みの実験では、曲線918は、ある満足/嫌悪部位の活動化に関連し、他の部位の活動化に関連しない初期段階の活動信号を表す。曲線918と対照的に、これらの部位はすべて、被験対象が嫌悪性刺激の強い主観的效果を報告する前に反応する。曲線920は、痛みに対する被験対象の評価に時間的に関連づけられる信号変化を生じさせる感覚部位とともに、別個の満足/嫌悪部位における活

動化と関連づけられる後期段階活動化信号を表す。したがって、初期および後期段階活動化信号918および920は時間的に整列しているため、WCA解析によって、初期情報処理システムを意識感覚処理システムから分離することが可能になる。信号918および920の部位局在信号変化のこのパターンは、41の非嫌悪性熱刺激に対する反応(図7A、7B、7Eおよび7F)から主観的に区別される満足/嫌悪回路における46の刺激に対する痛み反応(図7C、7D、7Gおよび7H)を特徴づける。

【0292】

本発明により、上述のWCA処理は、T-検定処理のみを利用する処理より高感度であることが認識された。したがって、部位によってはT-検定だけでは有効な活動を検知するのに十分な感度が得られないため、より高感度なWCA解析により、従来技術では認識されない満足/嫌悪の活動化部位を検知することが可能になる。

【0293】

WCA手法は、対象となる部位における各々の画素とBOLD信号から導かれるMHRとの相互相関を用いて統計的有効性を判断する。WCA解析は、活動化時間に基づいて画素毎の活動化を調べるが、全画素間の対相関演算を行う代わりに、各画素そのものをMHRと関連づける。

【0294】

922に示される部位および感覚/痛み部位924に対する活動化マップは、従来のように、解剖学的画像と、一連の有効値を示す統計情報とを融合することによって作成される。活動化マップは、有効性の高い領域を突き止めて、特定のCNS構造体に関連づけることを可能にする。

【0295】

それぞれ異なるCNS部位がそれぞれ異なる時間に活動化されることに留意されたい。初期および後期段階活動化信号918および920を用いて、それぞれ満足/嫌悪部位に対して広く活動化されるCNS部位(画像922)と他の部位(画像924)を示す画像922および924を誘導する。この誘導プロセスは、対象となるCNS構造体について時間的に関連づけられた任意の活動を検知す

る(すなわち、曲線918および920と、それらの時間を通じて活動状態にあるCNS部位を比較する)ことを含む。

【0296】

したがって、初期段階活動化信号918および後期段階活動化信号920を繰り返し使用して、対象となる任意のCNS構造体についての時間的に関連づけられた任意の活動を検知することが可能である。WCAはボクセル毎に適用することもできるし、NAcの如き対象部位に従って適用することもできる。

【0297】

さらなる技術を用いて、WCA解析後の活動化を定量することができる。これらの技術をMHR波形に応用することも可能である。その方法としては、空間的比較、時間的比較、勾配の比較、瞬間解析、偏側性、同時性容量、微分検出関数、パワー・スペクトル解析および部位マトリックス解析などが挙げられるが、それらに限定されない。例えば、NAcにおける活動化を、aCGにおける活動化の5秒前に生じるものとして時間的に定量することが可能である。

【0298】

図11Aから図11Iは、41の刺激では認められなかった嫌悪性刺激(すなわち46)に対する脳の反応に対するWCA解析より導かれた定量的指数および定性報告を示す図である。このセットにおける測定項目としては、(a)いくつかの満足/嫌悪部位についての類別信号差、(b)時間的葉信号の増加容量、(c)信号順応性、(d)信号分散()の二相分布、(e)時間・ピーク(T_p)および分散()量から構成される活動化の差別的パターン、(f)MHR波形の変化、および(g)先に反応する満足/嫌悪部位と後で反応する満足/嫌悪部位との間の活動化の同時性などが挙げられるが、それらに限定されない。これらの測定はすべて痛みに対するCNS反応の客観的な分析を見込んだものである。精神物理的測定は、痛みの強さ、不快感または存在についての主観的な評価を与えるが、客観的な評価を与えない。満足/嫌悪回路における機能の定量的記述子および定量的指数を評価することによって、脳映像から痛みの経験の客観的な測定を確保することが可能になる。

【0299】

次に図11Aを参照すると、空間的比較法の結果が示されている。画像930から934は、視床部位の異なる空間位置で採取されたスライスに対応する。視床の解剖学的アトラスを参照することにより、WCA解析後の活動化を空間的に差別化し、痛みによって活動化した異なる核を検出することが可能である。

【0300】

画像930から934における左下の頭字語は、それぞれ異なる視床核を示している。したがって、画像930は前核(na)、(v1)に対応し、画像932は腹側後側外側(vp1)に対応し、画像934は腹側後側内側/背内側(vpm/dm)に対応する。各々の画像930から934における右側の数字は、Talairachアトラスによる前後座標に対応する。

【0301】

画像903から934に示される各々の核は異なる機能に關与することが示されているため、当該空間的差別化は有用である。視床の機能を変える何らかの臨床的条件が加えられた場合に、図11を用いて上述した本発明の手法を用いて当該変化を観察することができる。従来技術の手法では、痛みについての当該変化を追跡することができなかつた。視床は、その各々がそれぞれ異なる機能(例えば、感覚機能や縁辺/感情機能など)に寄与するいくつかの核を有する。図11Aは、様々な機能に寄与する様々な核における様々な活動化を示す図である。

【0302】

次に図11Bを参照すると、信号応答(例えば図7Iおよび7Jにおいて測定される信号応答)を定量するための手法は、MHR信号を経時的に積算し、その積算によって生じる任意の水平域の間の変化を測定することを含む。

【0303】

(曲線960を作成する図7および図11を用いて説明したように)46の実験について当該積算および測定ステップを実施した。同様に、41の実験についてMHRを経時的に積算して曲線966を作成する。各曲線の相対的傾きは、WCAによって検知される刺激に対する総合的な反応についての指数に対応する。

【0304】

曲線960は、水平域961a~961dおよび上昇域962a~962dを有する。連続する水平域961a~961dの間の距離を964a~964cとする。したがって、距離964aは、水平域961aと水平域961bの間の垂直距離を表す。同様に、距離964bは水平域961bと961cの間の垂直距離を表し、距離964cは水平域961cと961dの間の垂直距離を表す。図11Bに示される例では、距離964aは12単位に対応し、距離964bは8単位に対応し、距離964cは6単位に対応する。曲線960は、4つの刺激を被験対象に加え（すなわちサーマル・プローブを被験対象に加え）、図7から図11を用いて上述したように、様々な脳の部位における反応を測定することによって作成された。曲線960を作成するために、図11Bのグラフのx軸上で測定されるような30~60、80~120、150~190および220~250の時間間隔を通じて46のサーマル・プローブを被験対象に当てた。46のサーマル・プローブは、35の温度から開始した場合には、46の温度に達するのに5秒間を要することを理解されたい。

【0305】

距離964a~964dは変化するため、これは、測定されている部位における活動化の順応性の徴候である。曲線966は、曲線960と同様に、4つの刺激を被験対象に加え（すなわちサーマル・プローブを被験対象に加え）、図7から図11を用いて上述したように脳の様々な部位における反応を測定することによって作成された。曲線966を作成するために、46のプローブについて上述したのと同じ時間間隔を通じて41のプローブを被験対象に当てた。41のサーマル・プローブは、35から41に達するのに2秒間を要することを理解されたい。

【0306】

曲線966は、垂直距離968a~968cによって隔てられた水平域967a~967dを有する。各々の距離968a~968cは約4.5単位である。距離968a~968cは変化しないため、これは、41のサーマル・プローブに反応する部位の活動化の順応性の徴候がないことを示唆している。

【0307】

46 のサーマル・プローブは疼痛性刺激とみなされ（VASスコアが10のうち5より大きい）、41 のサーマル・プローブは非疼痛性刺激とみなされる（VASスコアが0と3の間より大きい）。したがって、曲線960および966を用いて、46 の入熱と41 の入熱の如き刺激間の客観的な痛みの測定を与えるのに使用される信号適応/順応についての測定の如き定量的指数を生成することができる。

【0308】

次に図11Cを参照すると、図11Bの曲線960および966の時間に対する第1の導関数が示されている。具体的には、図11Cの曲線969は、46 のサーマル・プローブの実験についての図11におけるMHR信号914の時間に対する第1の導関数に対応し、図11Cの曲線970は、図11における41 のサーマル・プローブの実験によるMHR信号の第1の導関数に対応する。

【0309】

曲線969および970は、それぞれ46 および41 の実験についてのMHRの第1の導関数に対応する。曲線969は、46 の実験についてのMHR信号914（図11）を差別化することによって得られる。矢印972は、活動化の開始についての指数として使用できる変曲点を示す。さらにピーク・ピーク時間を用いて、活動化の継続時間を測定することができ、さらに46 と41 の刺激の効果を定量的に差別化することができる。

【0310】

次に図11Dを参照すると、瞬間解析を用いてMHR曲線914（図11）を定量する手段が示されている。ヒストグラム980から986aは、時間・ピーク（ T_p ）、および熱刺激に反応するCNS領域における幅または分散（ σ ）を表す。第1の瞬間 T_p は反応の開始時間の指数で、第2の瞬間 T_p は、反応の継続時間の指数である。y軸は活動化の部位の計数を反映し、x軸は秒単位の時間を表す。（図7および図11を用いて上述したように）熱刺激の実験のなかでヒストグラムを作成する。

【0311】

ヒストグラム980および982は、それぞれ46 の刺激を用いたMHRの

初期段階（図11）における活動化領域についての T_p および Δ の値の分布を示す。ヒストグラム980aおよび982aは、それぞれ46の刺激を用いたMHRの後期段階（図11）における活動化領域についての T_p および Δ の値の分布を示す。

【0312】

ヒストグラム984および986は、それぞれ41の刺激を用いたMHRの初期段階（図11）における活動化領域についての T_p および Δ の値の分布を示す。ヒストグラム984aおよび986aは、それぞれ41の刺激を用いたMHRの後期段階（図11）における活動化領域についての T_p および Δ の値の分布を示す。

【0313】

これらの分布は、46の（疼痛性）刺激と41の（非疼痛性）刺激を客観的に差別化することを可能にする。

上述したように、時間・ピーク（ T_p ）および分散（ Δ ）値を使用して、活動化を、図11Jを用いて以下に説明する概略的なマトリックスに分割することが可能である。初期段階の反応と後期段階の反応の両方における各活動化領域の第1の刺激に対する反応をガンマ関数に適合させた。得られた適合パラメータを用いて、以下の式および式(2)のパラメータに従って、時間・ピーク（ T_p ）および分散（ Δ ）を計算することができる。

【0314】

【数7】

$$(2) \quad T_p = c + d * e^{-30}$$

【0315】

【数8】

$$(3) \quad \Delta = 2 * \sqrt{d} * e$$

【0316】

ただし：

T_p は、ガンマ関数の第1の導関数がゼロになる時間とする。

は、ガンマ関数の二次導関数のルートから得ることが可能なガンマ関数における2つの変曲点の間の時間とする。

【0317】

式(2)では、 T_p から30秒間を引いて、時間ゼロを第1の刺激の開始点にシフトさせた。

次に図11Eを参照すると、偏側性分化のためのMHR曲線914(図11)を定量化する方法が示されている。曲線990は、左手に46の刺激が加えられたときに右側aCGにおいてWCAによって検知されるfMRI反応である。曲線992は、左手に46の刺激が加えられたときに反対側の(左側の)aCGにおいて観察される反応である。陰影部994は、刺激が加えられたときの時間を表す。曲線996は、ゼロのベースライン信号を表す。x軸は、実験の長さ にわたる秒単位の時間を表す。y軸は、刺激が与えられていない場合の無次元の画素信号値を平均化することによって計算されたベースライン値を基準にしたパーセント単位の信号変化を表す。

【0318】

WCAを用いて、両側の信号変化を初期段階または後期段階の活動化に分離し、潜在的に反対側の半球に配置することが可能である。このようにして、脳活動化の時間的順序を定量化することができる。曲線990および992は、左側および右側のaCGがともに活動化するものの、それらの活動化は、同じ刺激が加えられたとしても、時間・ピーク、および活動化の継続時間が異なることを示していることに留意されたい。したがって、図11Eは、同一構造体のサブコンポーネントについての一連の事象を測定できることを示している。支配的ではあるが、統合的な反応を達成するために他の要素の関与を必要とするいくつかの要素が存在しうる。

【0319】

図11Fは、侵害性刺激による満足/嫌悪部位950および952の2つの集合体における活動化の同時性を示す図である。この同時性パターンは、疼痛反応と非疼痛反応を区別するものである。これまでは、部位950に示される部位は

満足部位と呼ばれ、部位952に示される部位は古典的疼痛部位と考えられている。活動化の時間的順序を確立することは、WCA解析のマッピング結果を定量化する1つの方法である。有意な相関性を示す部位950における構造体は、SLEA、VT/PAG、眼窩回および前上帯状皮質から構成される。部位952における構造体間の相関性の解析によって、島と視床とSIとaCGの間に有意な相関性が存在することが示された。

【0320】

各対の部位を結ぶ線は、2つの部位の間の時間的相関性を表す。線が濃いほど相関性が強い。例えば、aCGとSLEA956aの間の相関係数は、0.3と0.4の間の値である。952において、aCGとINS956hの間の相関係数は0.9より大きい。脳の単一の部分が、慢性、急性または他の痛みのプロセスに対する反応を定めないことを理解されたい。一般に、950に示される活動化は、952に示される活動化の前に生じる初期段階において発生する。

【0321】

時間的に関連づけられる46に対する活動化は、ピアソンの相関解析を介して識別することが可能である。ある満足/嫌悪の初期段階における活動化について有意な相関性 ($p < 0.0025$) が認められる。SLEAとVT/PAGの間には、GOBおよびaCGとともに強い相関性が存在する。それに対して、負の信号を示したNACは、これらの部位からの信号の形式または段階と相関性をもたない。図11Fには正の相関性しか示されていないが、負の相関性も計算できることを理解されたい。

【0322】

SI体性感覚皮質、島および視床などの構造体間には極めて有意な正の相関性が認められ、それらの相関性は後期段階においても認められる。これらの結果は、従来痛み機能に結びつけられるいくつかの部位は、後期段階を通じて活動化の相関性を示すことを示唆している。

【0323】

次に図11Gを参照すると、41および46のサーマル・プローブ実験について、図11を用いて上述したWCA手法と標準的なT-検定の両方を用いて

検知された活動化の容量の定量化の例が示されている。T - 検定の結果によるバー1002a ~ 1002fを介する相対容量と、WCA解析の結果によるバー1004a ~ 1004fで表される相対容量とを比較することによって、WCA解析のほうがT - 検定より高感度であること（すなわち、WCA解析は、T - 検定手法より高い感度で大きな容量の信号変化を測定できること）がわかる。それらの容量は、特定の部位における統計的しきい値を上回るレベルで活動化されるボクセルの総数として測定される（そのしきい値は、既に定められた事前または事後基準を用いて設定される）。図11Gは、前頭葉、頭頂葉、側頭葉、内側辺縁部位、皮質下灰白質、脳幹および小脳における各手法についての実測容量を示す図である。

【0324】

46の実験に対しては頭頂葉、側頭葉、辺縁特定皮質下部位および脳幹部位について、また41の実験に対してはほとんどの部位について、WCAのほうが標準的なスチューデントのT - 検定解析より大きな容量を検知する。WCAによって検知される46および41の条件に対する際だった容量によって、さらに疼痛反応と非疼痛反応が区別される。

【0325】

次に図11Hを参照すると、温度の関数として差別的べき関数の定量化が示されている。曲線1020は、WCAにより島について検知された活動化の信号振幅の変化率（パーセント）に対応する。曲線1022は、WCAによりSLEAについて検出された活動化の信号変化率（パーセント）に対応する。曲線1020および1022は、ともに温度に対する差別的なべき法則依存性を示す。そのような差を指数として利用して、疼痛性刺激と非疼痛性刺激に対する満足 / 嫌悪回路反応を定量する。

【0326】

それぞれの構造体が、互いに異なる温度とべき関数的関係を有する可能性があることを理解されたい。いくつかの満足 / 嫌悪構造体は、島について示された反応に類似した反応を有するのに対して、他の構造体は、SLEAについて示された反応に類似した反応を有する。

脳のそれぞれの部位に対するべき関数の指数は以下のように計算する。

【0327】

$(T - 35)^x$

構造体 X

SLEA 4.3

島 2.1

次いで、これらの脳の部位の各々の反応をこれらの指数によって特徴づけることが可能である。

【0328】

次に図11Iを参照すると、4つの温度の刺激実験についてのMHR信号のフーリエ変換が示されている。曲線1024は、男性被験対象を用いて行われた温度実験についてのスペクトルを表す。曲線1026は、月経周期の卵胞期の女性被験対象を用いて行われた実験についてのスペクトルを表す。

【0329】

曲線1028は、月経周期の黄体期の女性被験対象を用いて行われた実験についてのスペクトルを表す。曲線1030は、プローブの実温度曲線のパワー・スペクトルに対応する。

【0330】

挿入グラフは、x軸の延長であるが、(挿入グラフのy軸上に示されているように)スケールが異なる。

各曲線は、他の調波の様々な寄稿を含み、全体的にこれらの調波は各々の曲線を独自に特徴づける。例えば、0.02Hzから0.05Hzの周波数レンジに比較的高い調波を有する信号は、比較的急速な立上りと、ベースラインへの比較的急速な帰還を有する傾向にある(曲線1028)。0から約0.0125Hzの周波数レンジに応答を有する信号は、比較的長時間の応答を有する傾向にある。曲線(1026および1028)が示すように、このパワー・スペクトル解析により、月経周期の異なる点における女性被験対象の脳活動に比較的大きな差があることがわかる。したがって、パワー・スペクトル解析は、信号の応答を定量するための他の手法を提供するものである。したがって、3つの異なるグループ

における痛みに対する反応を定量しようとする場合は、パワー・スペクトル解析を利用して、それぞれのグループを区別および特定することができる。

【0331】

次に図11Jを参照すると、反応時間（高速ピークまたは遅れピーク）、分散時間（高速または低速）および位置（左または右）に基づいて様々な部位を分類するためのマトリックス1040を作成することができる。マトリックス1040は、脳機能についてのパターン認識を有するパターン認識マトリックスに対応することを理解されたい。この特定の例では、マトリックス1040は、侵害性熱刺激に対する認識についてのマトリックス・パターンを提供する。しかし、他の刺激（例えば薬物効果など）については他のマトリックス・パターンが提供されることを理解されたい。マトリックス1040は、4つの象限1042～1048を含む。象限1042～1048の各々は、左行1042a～1048aおよび右行1042b～1048bを含む。

【0332】

象限1042および1044には、14.9秒より長い分散時間を有し、そのため比較的低速分散特性を有するものとして特徴づけられる脳の部位がリストされている。象限1046および1048には、14.9秒より短い分散時間を有し、そのため比較的高速分散特性を有するものとして特徴づけられる脳の部位がリストされている。

【0333】

行1042a、1042b、1046aおよび1046bには、それぞれ19.6秒より短いピーク反応時間を有し、そのため比較的高速ピーク反応時間を有するものとして特徴づけられる左右の脳部位がリストされている。行1044a、1044b、1048aおよび1048bは、それぞれ19.6秒より長いピーク反応時間を有し、そのため遅延ピーク反応を有するものとして特徴づけられる左右の脳部位である。

【0334】

また、脳の部位の多くが、各ブロードマン領域に対応する挿入参照番号とともにリストされている。領域1049a、1049b、1049cおよび1049

dは、これまで正式には痛み機能ではなく満足機能を調停すると考えられていた満足/嫌悪回路の部分に対応することを理解されたい。ここに記載されている研究は、これらの伝統的な満足部位は一般化された満足/嫌悪回路の一部であることを示すものである。

【0335】

活動化は、 $T_p < T_{p_{mean}}$ である「高速反応」を有するものとして、または $<_{mean}(T_{p_{mean(46)}}) = 19.6 \pm 7.5$ 秒; $_{mean(46)} = 14.9 \pm 6.8$ 秒(平均値 \pm SD))である「高速分散」を有するものとして分類することができる。 T_p または $_{mean}$ が平均値を下回る構造体は、「低速反応」または「低速分散」を有するものとして示すことができる。46の刺激に対して高速反応および高速分散を有する部位の例としてはGOBが挙げられ、低速反応および低速分散を有する部位の例はSI体性感覚皮質に認められる。

【0336】

マトリックス1040は、特定の痛みまたは鎮痛状態(すなわち痛み1-a46の熱刺激)に対する指数のパターンを定める。

しかし、異なる痛みまたは鎮痛状態については、指数のパターンは図11Jに示されているパターンと異なることが認識される。例えば、鎮痛性または非侵害性刺激に対して、NAcおよびSLEAは活動化しないため、マトリックス1040には対応する指数は現れない。他の例として、指数の計算には部位に特有のバランスが含まれる。痛み2の状態では、視床はバランスを変化させる。したがって、マトリックスにおいて視床に関連する指数の値は、痛み1の場合に計算された値から変化することになる。

【0337】

痛み3については、NAcと視床の両方がバランスを変化させるため、これらの指数の値は痛み1の場合に計算された値から変化することになる。

また、マトリックス1040内の指数の位置も変化する。すなわち、NAc指数は、何らかの刺激に反応して事象から事象に移動する。

【0338】

図11Kは、aCGの如き対象構造体における活動化の焦点に対する評価がW

CA解析によって如何に可能であることを示す図である。上述したように、活動化の焦点は、脳の灰白質に認められる、ベースラインと比較した有効活動化を示す一群の画素である。典型的には、単一の構造体における活動化の焦点が考慮され、例えば、構造体における活動化を差別化することが可能である（例えば、嫌悪性熱刺激後先にまたは後で生じるaCGの活動化など）。

【0339】

画像1060～1068は、脳の正中線にわたる3.125mmのMRI矢状スライスを表す。垂直線は前上交連（濃い垂直線）1059、および脳梁の頭（薄い垂直線）1058の位置を示す。

【0340】

最上列の画像1060、1061および1062は、MHRのWCAによって検知されたaCGにおける活動化を示す。中間列の画像1063、1064および1065は、初期段階に検知された活動化を示し、最下列の画像1066、1067および1068は、後期段階で検知された活動化を示す。中央スライスの画像1061、1064および1067は脳の中央を通り、他の画像はそれより3mm右（左行）、および3mm左（右行）に配置される。

【0341】

（図11を用いて上述したように）MHRのWCA解析を初期段階と後期段階に分けることによって、画像1063から1068が、いくつかの活動化を時間的挙動が異なる活動化の集合体に分ける。画像1061は、画像1064および1067に示されるような初期活動化領域と後期活動化領域に分けることのできる活動化領域1061aを有する。例えば、aCGにおける活動化のパターンを推定的「認知域」に含まれる焦点とaCGの推定的「感情域」に含まれる焦点のいくつかの焦点に分割することが可能である。

【0342】

WCA解析を用いて、推定的「認知域」に配置される活動を初期段階における4つの焦点1063a、1064a、1064bおよび1065aと後期段階における焦点1068a（画像1063～1068）に分割することが可能である。初期段階の画像1063～1065を通じてaCGの「感情域」内の焦点は現

れなかったが、後期段階の画像1066～1068においては少なくとも2つの焦点1067aおよび1067bが活動化した。

【0343】

先にまたは後で生じるaCGの活動化は、構造体の機能的に異なる要素を表すことができる。

嫌悪性刺激に対するその時間的反応に基づくこのような構造体の機能的分類は、この反応と、非嫌悪性刺激時における構造の反応とを区別するもので、この分類を用いて、痛み反応を単に機能的映像データからのものとして識別することができる。

【0344】

神経障害性の痛みの代理モデル（例えばカプサイシン誘発痛感過敏、痛み2）から急性の熱痛み（痛み1）を区別したり、または急性の痛み（痛み1）と実際の神経障害性の痛み（痛み3）とを区別するなど、痛みのサブタイプを区別するために、他のパターンの満足/嫌悪回路活動を評価することが可能である。例えば、第1に、脳活動のパターンによる急性の熱痛み（痛み1）と急性の神経障害性の痛みのモデル（痛み2）との違いに注目し、脳幹spV部位および視症のような脳の部位を調べることが可能である。

【0345】

次に、いくつかの図面を通じて同様の符号を有する同様の要素が示されている図12Aから図12Fを参照すると、それらの画像は、図7から図11を用いて上述した方法で健康なボランティアの皮膚に侵害性熱刺激（46）を加えた後のspV（脳幹における5番目の脳神経）の活動を表している。前額面1202（図12）の活動化ポイント1204、水平面1206（図12A）の活動化ポイント1208および正中面1210（図12B）の活動化ポイント1212に、非侵襲的手法を用いて測定された活動化が示されている。活動化の統計的しきい値は $p < 0.01$ であった。

【0346】

図12から図12Bに示される活動化部位を、図12Cに示される解剖学的マップ1214と比較することが可能である。解剖学的マップ1214における部

位1216は、spVにおける活動化に対応する。参照符号1218(図12Cおよび図12E)は、矢状および水平の解剖学的切片のおよその位置を示す。参照符号1220(図12Dおよび図12F)は、尾橋および尾随におけるspVの位置を示す。符号「R」、「L」、「D」および「V」は、それぞれ右側、左側、背側および腹側部意を示す。

【0347】

次に図13を参照すると、感作の代理モデルが説明されている。健康なボランティアにおいて熱-カプサイシン・モデルにより生じた異痛症によるspVおよび視症の活動化は、ともに急性の痛みの場合とは異なる。

【0348】

一実験において、以下のパラダイムを使用した。上述した熱プローブの形で被験対象の顔の一部に熱を加えることによって第1の異痛症を誘発した。熱は、44で5分間加えられた。次に、熱プローブが当てられたのと同じ顔面領域に、20分間にわたって0.075%のカプサイシン・クリームを塗布した。そのカプサイシン・クリームは、「新しい人体実験的痛みモデル：熱/カプサイシン感作モデル」、PetersenおよびRowbotham、ニューロレポート(1999年);10(7):1511~6に記載されている方法に従って改造された。三叉神経節の右側(R)および左側(L)のV2に対して通常は非侵害的なブラシおよび41の刺激を加えることによって異痛症を生じさせた。

【0349】

5分間の熱の印加、カプサイシンの塗布、および右側または左側のV2部位に対する通常は非侵害的な機械的刺激および熱刺激によって生じた痛みについて、被験対象は、従来のオンラインのVAS評価表(すなわち、「痛み無し」を0とし、「最大の痛み」を10とする11ポイントの視覚的アナログ・スケール0~10)を用いて、彼らが経験した痛みの強さを格付けした。被験対象は、VAS格付けスケールにおいて、V2Rに対する5分間の熱の印加およびカプサイシンの塗布をそれぞれ約5および2.5と格付けした。V2R部位に対するブラシの接触は、VASスケールにおいて2.5と格付けされ、V2L部位(すなわち未処理のV2部位)に対するブラシの接触は痛みを生じさせなかった。また、V2

R部位に対する41 のプローブの接触は、VASスケールにおいて約9と格付けされたのに対して、V2L部位に対する41 のプローブの接触は、VASスケールにおいて約1と格付けされた。

【0350】

カプサイシンで処理された皮膚のV2R領域に対して41 の熱プローブを接触させた後に、非侵襲的測定手法（例えばfMRI）を用いて同側性spVにおける活動を確認したが、同じ非侵襲的測定手法を用いても対側性/未処理のV2側には活動が認められなかった。これは、対側性spVにおける活動はVASスケールで被験対象が行った格付けに対応し、神経症が異性の痛みのモデル（痛み2）および急性の痛み（痛み1）を通じて同じであることを示唆する。

【0351】

図13に示されるように、一連の非侵害性熱パルス1302aおよび1302b（41 熱プローブ・パルスを通じて加えられる）と、それに続く数周期の中立的温度1304aおよび1304bに対する反応を表すspVの曲線1300が示されている。曲線1306は、ゼロのベースライン信号を表す。曲線1300は、信号変化率（パーセント）と時間（秒）の関係を表すグラフとしてプロットされている。

【0352】

熱刺激における41 までの温度上昇を表す各熱パルス周期1302aおよび1302bでは、同側性spVの時間的反応1308aおよび1308bにおいて対応する正の変化が生じている。したがって、同側性spVは、実験的異痛症（痛み2）による熱的痛み指数に対して正価を帯びる。この反応を他の満足/嫌悪回路（GObおよびNAc）による反応と併用して、被験対象が実際に痛みを経験しているかどうかについての客観的判断を行うことが可能になる。

【0353】

痛み1と痛み2を区別するために、視床における差別的反応を利用することができる。急性の痛みでは、視床は正の信号変化をもたらす（図1F、952）。

次に図13Aを参照すると、痛み2の例の一連のブラシ・ストロークに対する視床の反応を表す曲線1310が示されている。曲線1312は、ゼロのベース

ライン信号を表す。1314 aおよび1314 bで表される時間を通じてブラシ・ストロークを加える。曲線1310は、領域1316 aおよび1316 bによって明示される感作状態の視床の信号変化の現象を示している。

【0354】

すなわち、対側性鏡側だけにブラシを適用することによって信号が誘発されないのに比べて、ブラシにより誘発された異痛症によって対側性視症に信号の低下が認められる ($p < 0.01$ 、t - 検定)。

【0355】

視床の如き満足 / 嫌悪部位における信号変化の符号の違いを利用して、痛み1および痛み2の如き痛みのサブタイプを区別することが可能である。

図14 Aおよび図14 Bを参照すると、急性の生理学的痛みまたは急性の痛み(痛み1)と慢性の痛み(痛み3)とを客観的に差別化する手段が示されている。カプサイシンおよびブラシの刺激に反応するNAcにおける中枢神経系(CNS)活動が示されている。皮膚にラクダ繊維ブラシを接触させて、神経障害(異痛症)をもつ慢性の痛みの被験対象に疼痛性反応を生じさせる。例えば、図11を用いて以下に説明するシステムの如きシステムを使用してその反応を測定する。

【0356】

次に図14 Aを参照すると、ブラシ刺激に反応する活動化1400を有するNAcの画像が示されている。ラクダ繊維ブラシを使用して被験対象にブラシ刺激を加える。図14 Aに示される活動のサイズおよび色は、それぞれ各部位内における相対的範囲および統計的有効性を示す。有色部位のサイズは、NAcにおける活動化容量に対応する。したがって、比較的小さいサイズは、NAcにおける比較的低い活動化容量に対応し、比較的大きいサイズは、NAcにおける比較的大きな活動化容量に対応する。また、青色の部位はより有効性が低い活動化を示し、赤色または黄色の部位は、より有効性が高い活動化を示す。

【0357】

図14 Bは、それぞれ静止期、および一連のブラシ・ストロークの形で加えられるブラシ刺激を表す一連の非陰影部1402および陰影部1404を示す図で

ある。典型的には約25秒間のパルス継続時間を有し、典型的には約30秒間の継続時間で、その間被験対象に対してブラシ刺激が加えられない継続時間を有する静止期1402bおよび1402cがその後続く各々のブラシ・パルス1404aおよび1404bが与えられている。

【0358】

図14Bのグラフには、ゼロのベースライン信号に対応する曲線1406、ならびに被験対象に加えられている刺激（例えば一連のブラシ・ストローク1404aおよび1404b）に反応して発生するNAc内の信号についての信号変化（パーセント単位）と時間（秒単位）との関係を表すグラフに対応する第2の曲線1408も示されている。x軸は、実験の長さにわたる秒単位の時間を表し、y軸は、当該技術分野において広く知られている技術を用いて、刺激が与えられていない場合の無次元の画素信号値を平均化することによって計算されたベースライン値を基準としたパーセント単位の信号変化率を表す。

【0359】

各ブラシ・ストローク1404aおよび1404bについて、NAcにおける曲線1408の領域1408aおよび1408bによって明示されるように、時間的反応に対応する正の変化（パーセント）が生じていることを理解されたい。すなわち、一連のブラシ・ストローク1404aおよび1404bのうち1つが被験対象に加えられる毎に、図14Bの曲線1408の領域1408aおよび1408bによって示されるように、一連のブラシ・ストロークに対するNAcの反応の増加量を測定する。知られているように、NAcは脳における満足/嫌悪の一部で、一連のブラシ・ストローク1404aおよび1404bのうち1つを加えると、NAc反応の（パーセント単位の信号変化率によって測定される）対応する増加1408aおよび1408bを誘発するため、NAcは、痛みに対して正価を帯びるといわれる。典型的には、熱の痛みによってNAcに負の/低下信号が生じる（すなわち、正常な神経系における正常かつ感作状態の痛みの活動化によりNAcに低下信号が生じる）。しかし、神経障害（異痛症）をもつ慢性の痛みの患者にブラシを適用することによって生じる痛みは、NAcに正の信号をもたらす。WCAを用いてこのタイプの反応を認識することにより、急性の生

理学的痛みまたは急性の痛み（痛み1）と慢性の痛み（痛み3）とを客観的に差別化する手段が提供される。

【0360】

次に図15から図15Cを参照すると、男性、月経周期の卵胞期の女性、および月経周期の黄体期の女性の3つの構造体における（図7から図11を用いて説明した）熱刺激の実験に対する活動化が示されている。

【0361】

図15において、画像1502、1503および1504は前頭葉における活動化を示すのに対して、画像1505、1506および1508は島における活動化を示し、画像1510、1511および1512はaCGにおける活動化を示す。

【0362】

図15Aから図15Cは、それぞれ男性、卵胞期の女性および中間黄体期の女性についての実測MHRに対応する曲線1514、1516および1518を示す図である。曲線1514、1516および1518は、脳全体についての平均MHR信号に対応する。曲線1514、1516および1518によって明示される反応は、被験対象のグループ毎に異なることに留意されたい。すなわち、男性についてのMHR曲線1514は、それぞれ卵胞期の女性および黄体期の女性についてのMHR曲線1516および1518と異なる。したがって、性の違いに対する客観的な測定が提供される。

【0363】

同様に、卵胞期の女性についての曲線1516は、黄体期の女性についての曲線1518とは異なる。したがって、月経周期における段階が異なる女性間の違いに対する客観的な測定が提供される。

【0364】

図11Jを用いて上述したパターン・マトリックスの如きパターン・マトリックスに当該結果を取り入れることが可能である。さらに、性の違い、および月経周期の段階が異なる女性間の違いを測定するのに加えて、薬物調査に対する被験対象の選択にもその測定を利用することが可能である。例えば、男性および女性

を用いた薬物調査を実施する場合は、可能な限り被験対象を密接に関連づけるのが望ましい。したがって、例えば、男性グループと比較する場合に、月経周期の黄体期の女性ではなく卵胞期の女性を選択するのに上記客観的な測量を用いるのが望ましいこともある。

【0365】

次に図16を参照すると、人間を含めた被験対象における薬物を迅速に評価するための薬物評価手法は、臨床試験に向けて候補者を選定するステップ1602から開始される。候補者を選定するステップは、被験対象のグループを選定し、かつ従来の分子的発見および前臨床的評価を実施して臨床試験に向けた候補者を選定することを含む。選定ステップは、例えば、強化グループ（例えば、被験対象が特定の薬物/試験に対する反応を示し、彼らは機械論的に類似していることが示されるグループ、または投薬を停止した後に痛み反応が存在するグループ）の選定を含むことができる。選定ステップは、あるいは、調査採用基準に合致する被験対象の任意のグループを探ることができる。薬物試験に向けて比較的小さなグループを選定する、当業者によく知られた他の方法を利用することもできる。

【0366】

次いで、その手法は、選定された各々の候補者を任意に選択して第1および第2のサブグループの1つに含める（すなわち候補者を2つのグループに分ける）ステップ1604に進む。次に、ステップ1606に示されるように、第1のサブグループにおける各々の候補者に薬物を投与し、第2のサブグループにおける各々の候補者に偽薬を投与する。各々の候補者に投与される薬物または偽薬の投与量は、試験対象薬物または偽薬の治療または準治療投与量に等しい量に対応する。

【0367】

ステップ1608～1616を説明する前に、これらのステップは同時に実施されるのが好ましいことに留意されたい。しかし、ステップ1608～1616のいくつかを、ステップ1606～ステップ1608とは異なる時点で実施することが可能である。

【0368】

次いで、ステップ1608において、候補者の第1のグループと第2のグループの双方に対して第1の神経映像調査を実施して、特に満足/嫌悪回路、またはそれらに対する満足/嫌悪部位に焦点をおいて、彼らの中枢神経系(CNS)からの信号を測定する。一例では、次いで図7および図11を用いて上述したWCA法を用いて中枢神経系(CNS)からのfMRI測定値を処理し、薬物および偽薬の効果に反応する各候補者の様々なCNS部位についての信号を評価する。したがって、ステップ1606および1608では、検査対象薬物は、候補者の第1のサブグループに与えられるのに対して、偽薬は候補者の第2のサブグループに与えられ、脳の部位における反応に対する非侵襲的測定が行われる。

【0369】

次いで、ステップ1610に示されるように、第1のサブグループの候補者の各々に偽薬を、そして第2のサブグループの候補者の各々に薬物を投与し、次いでステップ1612に示されるように、第1のサブグループの候補者と第2のサブグループの候補者の双方に対して第2の神経映像走査を行うことによってその手法を続行する。したがって、ステップ1610およびステップ1612では、検査対象薬物は第2のサブグループの候補者に与えられるのに対して、偽薬は第1のサブグループの候補者に与えられ、脳の部位における反応に対する非侵襲的測定が行われる。

【0370】

薬物および偽薬の効果に対する精神物理的反応および生理的反応を被験対象毎に収集するステップ1614および1616において処理を続行する。生理的データは、例えば被験対象に刺激を与える一連の実験を通じて収集することができる。当該精神物理的反応および生理的反応については、図5に示されるMEMPH処理を用いて既に記載されている。

【0371】

fMRIデータ(差別的活動を示すデータ)、オンライン精神物理的データ(痛みの格付けおよび他の快樂データ)および生理的データ(心拍数(HR)、心電図(ECG)、ETCO₂、GSRまたは皮膚血流に対するレーザ・ドプラ測

定値)を相関解析に向けて記録する。

【0372】

ステップ1618において、fMRIデータと、精神物理的データと生理的データとを関連づける。当該関連付けは、図5を用いて上述したようにして実施することができる。fMRI手法によって提供される客観的測定は、従来の手法に比べて使用する被験対象の数を減少させることが可能である。第1および第2のグループの候補者の各々についてfMRIデータを計算し、fMRIデータを精神物理的データおよび生理的データと関連づけることによって、候補者に対する薬物の効果を迅速に評価することができる。

【0373】

一実施形態における手法は、ダブルブラインド交叉設計(例えば神経映像IおよびII)によるN - of - 1設計法を利用する。次いで、偽薬または薬物に対する第3のトライアルでこれを繰り返すことができる。ダブルブラインドランダム化交叉(神経映像IおよびIIまたはIII)設計では、候補者は、薬物または偽薬とともに3つの走査を受ける。偽薬または薬物に対する第3のトライアルでこの手順を任意に繰り返すことが可能である。実験を通じて、生理的/精神物理的データ群およびfMRIデータ群をすべて回収する。fMRI測定値を生理的および精神物理的測定値と関連づけることによって、上述したように、脳のfMRIデータをその機能的サブコンポーネントに分けることが可能になる。fMRI測定値と生理的および精神物理的測定値との間に正の相関性により、構造と機能の関係を客観的に定めることができるため、fMRIデータを生理的および精神物理的データと関連づけるのが望ましい。それによって、生理的な人為要素によりデータが汚染されていないことを確認することも可能になる。

【0374】

そのデータを、類似の薬物、または望ましい特性を有する薬物に対する試験の結果とさらに関連づけることが可能である。その結果を用いて、精神物理的測定値および生理的測定値により満足/嫌悪部位における時間関連効果を客観的に調べることによって、薬物の鎮痛効果を調査することができる。

【0375】

したがって、薬物化合物の効果に関与することが示されているCNS部位における活動化に関連づけられる生理的および精神物理的データ（すなわち、fMRIプロセスを介して得られる絶対的な客観尺度）を使用するため、本発明の手法を用いて、従来の方法より迅速に薬物の評価を行うことができる。

【0376】

従来手法は、慢性の痛みに対する薬物の効果を測定する客観的試験を提供できない。動物モデルでは、慢性の痛みにおける人間の条件を定めることができないため、潜在的な臨床学的効力を早期に判断するのに役に立たないことが多い。神経映像によって査定される満足/嫌悪回路における（痛み1、2または3に対する）痛みの反応を特徴づける定性的記述および定量的指数は、さらに特定の薬物がCNSに作用してその効果を発揮する箇所を研究者が見いだすのを可能にする。

【0377】

本発明の手法を用いた臨床トライアルは、典型的には他の経験的手法で必要とされる大人数の集団の代わりに少人数の被験対象（すなわち20名の被験対象）を評価することによって、薬物を正確に査定することを可能にする。さらに、本発明は、痛みに対する絶対的な客観的測定を与える。

【0378】

経験的手法を用いて、実験、および被験対象に与えられる刺激を開発することが可能である。上記の例では、サーマル・プローブおよび機械的ブラシが使用された。しかし、他の熱的、機械的、化学的またはその他の刺激も用いることができることを理解されたい。

【0379】

本発明の手法を用いて、治療的投与量および準治療的投与量の様々な化合物、薬物および生物薬剤の評価を行うことができることが当業者には理解されよう。また、本発明の手法を用いて、新しい薬物、遺伝子産物および治療法（例えば刺鍼法）を発見することも可能である。

【0380】

この方法は、特別に設計された実験と併用されると、疾病の精神医学的分類の

ための診断統計マニュアル(DSM-NRなど)の如き手法を用いた臨床エキスパートおよびパネルを強化、または更新することが可能である。この方法は、具体的には、精神的傷害および心理的傷害の発現に関与するとされる満足/嫌悪部位の評価を行って、クライアントおよび患者における当該精神的または心理的問題の存在を客観的に判断することになる。したがって、この方法は、現行のDSM-NR、または精神的傷害および心理的障害を診断し、治療の反応を推定し、治療の進行を監視し、かつ究極的には治療の効果を判断する他の診断構成に用いられる患者の徴候および症候の現行の使用形態に代わる一群の放射線学的手段および手法をもたらすことになる。この方法は、痛み症候群の機能的後遺症の評価および診断にも応用可能であることに留意することが重要である。

【0381】

この手法は、典型的には実質的により少人数の集団サイトに対する評価に必要とされる被験対象の数を減少させる(例えば、 $N = 10$ (被験対象の数))。

次に図17を参照すると、三叉核を映像化するための手法が示されている。 S_pV は、周囲との第1の接合部であり、満足/嫌悪回路への痛みのインプットに関する情報を提供するため(すなわち、中枢神経系の「ゲートウェイ」であるため)、 S_pV を映像化するのが望ましい。脊髄1702におけるCNS部位はMRIで映像化することが難しく、PETによるアクセスが不可能であるため、従来は、痛みを分析するのにその部位を映像化していなかった。MRI信号の劣化は、心臓誘発効果によって誘発されるノイズによるものである。心臓誘発信号変動は、対象となる信号を圧倒し、または部分的にマスクして、処理を困難にする。標準的な映像面が脊髄と直交するため、画像内の人為現象が発生する。従来の方法および映像軸は、脳幹ではなく脳の他の領域を映像化するために最適化される傾向にある。本発明の手法では、非標準的な平面を使用して、対象となる信号に対する心臓誘発信号変動を最小限に抑える。

【0382】

脳幹を取り込むスライスを観察することによって、平面の選択法(「スライス処方」と呼ばれる)を発見した。心拍が生じる毎に脳幹が画像に出入りするのが認められた。それらのスライスは標準的な方法(すなわち、前方交連軸-後方交

連軸のような脳の境界標識によって配列を行う方法)に準拠して定められた。この手法では、脳幹に平行なスライスを定める。一実施形態における手法は、脳幹の背後の30のスライスから3または4のスライスを定め、各スライスの厚さを3mmとすることを含む。したがって、あらゆる標準的なスライスの基底法と同様に、角度を測定する必要はない。一実施形態では、特定の境界標識によってスライスを配列することができる。1つの具体的な例において、5番目のスライスを脳幹の後縁に配置し、それに沿ってできるだけ平行に位置するようにする。上記手法に心臓ゲーティングを用いて測定結果をさらに向上させることもできる。

【0383】

ここに引用されるすべての文献を全面的に本願に引用して援用する。

本発明の好ましい実施形態について説明したが、それぞれの概念を取り入れた他の実施形態も使用できることを当業者なら理解するであろう。したがって、これらの実施形態は、開示された実施形態に限定されるものではなく、添付の請求項の主旨および範囲によってのみ制限されるものとみなされる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

動機的小および情動的機能を通じての中樞神経系の活動の指数を測定するとともに、動機的小および情動的機能を通じての脳の活動の指数を測定するための一般的な方法を示す流れ図である。

【図2】

図2Aは、脳機能障害、および動機/情動機能に対するその関係の概略図である。

図2Bは、慢性の痛みの後遺症でありうる機能傷害を説明する概略図である。

図2Cは、動機的小機能の3つの段階を示す一般化された概略図である。

図2Dは、動機的小機能の3つの段階の1つをそのサブコンポーネントに分解した概略図である。

【図3】

図3は、満足および嫌悪機能の脳回路の構成図で、動機行動に関わる満足および嫌悪機能の脳組織を示す図である。

図3Aは、モルヒネ注入について、左側座核からの信号強度と時間との関係を示すグラフである。

図3Bは、モルヒネ注入について、左側座核からの信号強度と時間との関係を示すグラフである。

図3Cは、モルヒネ注入について、左および右側座核からの信号強度と時間との関係を示すグラフである。

図3Dは、食塩水の注入について、左および右側座核からの信号強度と時間との関係を示すグラフである。

図3Eは、痛みを伴う刺激を和らげる右側座核の大規模な信号変化の統計的活性化マップを示す図である。

図3Fは、右側座核の信号強度変化と時間との関係を示すグラフである。

図3Gは、薬物調査で観察された大脳辺縁およびパラ大脳辺縁部位の構成図である。

図3Hは、満足部位における対象となる6つの部位に対する予測反応を反映する絶対fMRI信号と時間との関係を示す一連のグラフである。

図3Iは、核スピンナに対する3つの異なる結果について、満足部位における対象となる4つの部位に対する絶対fMRI信号と時間との関係を示す一連のグラフである。

図3Jは、SLEAについて、信号変化と時間との関係を示すグラフである。

図3Kは、嫌悪性熱刺激に反応する脳のSLEA部位の初期段階の活性化を示す脳の一部の図である。

図3Lは、嫌悪性熱刺激に対する脳のSLEA部位の非後期段階の活性化を示す脳の一部の図である。

図3Mは、嫌悪性熱刺激に反応する一次体性感覚皮質(SI)の初期段階の活性化マップを示す図である。

図3Nは、嫌悪性熱刺激に反応する一次体性感覚皮質(SI)の後期段階の活性化マップを示す図である。

図3Oは、脳の一次体性感覚皮質(SI)における信号についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

【図4】

動機のおよび情動的機能を通じての脳の活動の指数を測定するための非侵襲的測定装置およびシステムの構成図である。

【図5】

図5Aは、本発明による動機的/情動的マッピング処理(MEMP)の包括的段階を示す流れ図である。

図5Bは、動機的/情動的反応をマッピングするMEMPの概略を示す一連の流れ図である。

図5Cは、動機的/情動的反応をマッピングするMEMPの概略を示す一連の流れ図である。

図5Dは、動機的/情動的反応をマッピングするMEMPの概略を示す一連の流れ図である。

【図6】

CNS機能のいくつかの散乱空間スケール、およびこれらのスケールを調べるのに使用される神経映像の如き技術を示す図である。

【図7】

図7Aは、熱刺激に反応する脳のaCG部位の活動化を示す脳の一部の図である。

図7Bは、熱刺激に反応する脳のaCG部位における信号についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

図7Cは、痛みを伴う熱刺激に反応する脳のaCG部位の活動化を示す脳の一部の図である。

図7Dは、痛みを伴う熱刺激に反応する脳のaCG部位における信号についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

図7Eは、熱刺激に反応する脳のNAc部位の活動化を示す脳の一部の図である。

図7Fは、熱刺激に反応する脳のNAc部位における信号についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

図7Gは、痛みを伴う熱刺激に反応する脳のNAc部位の活動化を示す脳の一

部の図である。

図7Hは、痛みを伴う熱刺激に反応する脳のNAc部位における信号についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

図7Iは、痛みを伴う熱刺激に反応する脳のGob部位における信号についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

図7Jは、痛みを伴う熱刺激に反応する脳のVT/PAG部位における信号についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

【図8】

図8Aは、熱刺激およびカプサイシンの塗布に反応する脳のaCG部位の活動化を示す脳の一部の図である。

図8Bは、熱刺激およびカプサイシンの塗布に反応する脳のaCG部位における信号についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

図8Cは、熱刺激およびカプサイシンの塗布に反応する脳のNAc部位の活動化を示す脳の一部の図である。

図8Dは、熱刺激およびカプサイシンの塗布に反応する脳のNAc部位における信号についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

【図9】

図9Aは、熱刺激に反応する神経性痛みを伴う被験対象の脳のaCGおよびNAc部位の活動化を示す脳の一部の図である。

図9Bは、熱刺激に反応する神経性痛みを生じた被験対象の脳のaCG部位における信号についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

図9Cは、熱刺激に反応する神経性痛みを生じた被験対象の脳のNAc部位における信号についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

【図10】

図10Aは、痛みを伴う熱刺激および食塩水の注入に反応する脳のNAc部位の活動化を示す脳の一部の図である。

図10Bは、痛みを伴う熱刺激および食塩水の静脈注入に反応する脳のNAc部位における信号についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

図10Cは、痛みを伴う熱刺激およびモルヒネの静脈注入に反応する脳のNA

c 部位の活動化を示す脳の一部の図である。

図10Dは、痛みを伴う熱刺激およびモルヒネの静脈注入に反応する脳のNAc部位における信号についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

図10Eは、ナロキソンの静脈投与時における熱刺激に反応する脳のVT/PAG部位の活動化を示す脳の一部の図である。

図10Fは、ナロキソンの静脈投与の前と最中における熱刺激に反応するVT/PAGにおける信号についての信号変化とタイム・コースの画像数との関係を示すグラフである。

【図11】

図11は、満足/嫌悪回路における中枢神経系の活動を測定するためのシステムの図である。

図11Aは、WCAの波長ベースの相関から導かれた量を示す一連の図である

。

図11Bは、WCAの波長ベースの相関から導かれた量を示す一連の図である

。

図11Cは、WCAの波長ベースの相関から導かれた量を示す一連の図である

。

図11Dは、WCAの波長ベースの相関から導かれた量を示す一連の図である

。

図11Eは、WCAの波長ベースの相関から導かれた量を示す一連の図である

。

図11Fは、WCAの波長ベースの相関から導かれた量を示す一連の図である

。

図11Gは、WCAの波長ベースの相関から導かれた量を示す一連の図である

。

図11Hは、WCAの波長ベースの相関から導かれた量を示す一連の図である

。

図11Iは、WCAの波長ベースの相関から導かれた量を示す一連の図である

。

図11Jは、WCAの波長ベースの相関から導かれた量を示す一連の図である

。

図11Kは、WCAの波長ベースの相関から導かれた量を示す一連の図である

。

【図12】

図12Aは、顔の皮膚に不快熱(46)が加えられた後の脳幹部位s p Vにおける活動化を示す一連の図である。

図12Bは、顔の皮膚に不快熱(46)が加えられた後の脳幹部位s p Vにおける活動化を示す一連の図である。

図12Cは、顔の皮膚に不快熱(46)が加えられた後の脳幹部位s p Vにおける活動化を示す一連の図である。

図12Dは、顔の皮膚に不快熱(46)が加えられた後の脳幹部位s p Vにおける活動化を示す一連の図である。

図12Eは、顔の皮膚に不快熱(46)が加えられた後の脳幹部位s p Vにおける活動化を示す一連の図である。

図12Fは、顔の皮膚に不快熱(46)が加えられた後の脳幹部位s p Vにおける活動化を示す一連の図である。

【図13】

図13は、健康なボランティアにおける、熱-カプサイシン・モデルによる異痛症が生じた後の脳幹部位s p Vおよび視床における活動化を示す図である。

図13Aは、健康なボランティアにおける、熱-カプサイシン・モデルによる異痛症が生じた後の脳幹部位s p Vおよび視床における活動化を示す図である。

【図14】

図14Aは、慢性の痛みを伴う被験対象における、ブラシにより異痛症が誘発された際の被験対象の脳のNAc部位の活動化を示す脳の一部を示す図である。

図14Bは、慢性の痛みを伴う被験対象における、ブラシにより異痛症が誘発された際の被験対象の脳のNAc部位における信号についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

【図15】

図15は、貫通皮質（上列）、島（中央列）およびaCG（下列）について、男性（左行）、中間濾胞期の女性（中央行）および中間黄体期の女性（右行）の脳の活動を示す統計マップの集合体を示す図である。

図15Aは、男性の脳における著しく活動化されたすべてのボクセルに対する平均血液流動反応についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

図15Bは、月経サイクルの中間濾胞期の女性の脳における著しく活動化されたすべてのボクセルに対する平均血液流動反応についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

図15Cは、月経期の中間黄体期の女性の脳における著しく活動化されたすべてのボクセルに対する平均血液流動反応についての信号変化と時間との関係を示すグラフである。

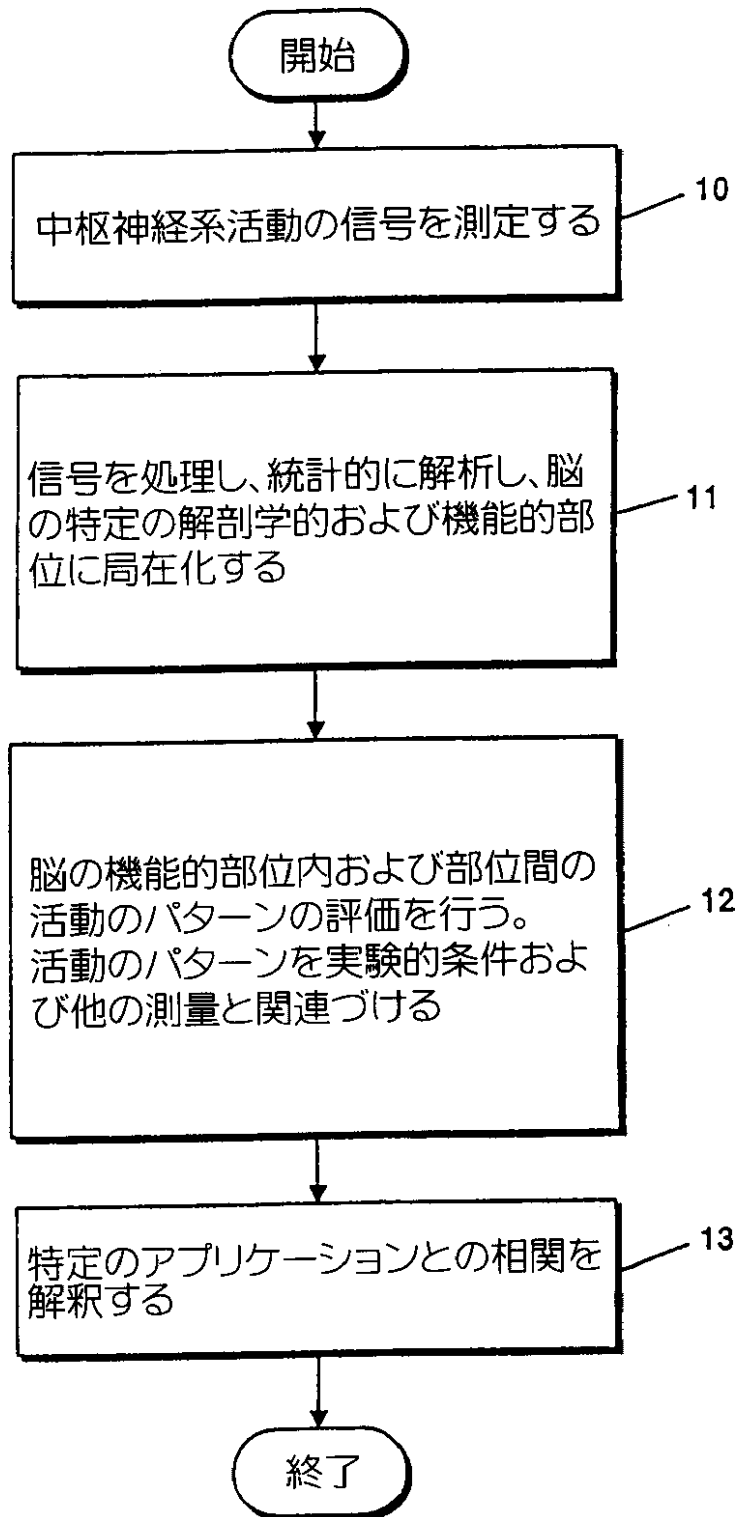
【図16】

人間の高速薬物評価のための方法の概略図である。

【図17】

脳幹（三叉神経核）のCNS部位を映像化する方法の流れ図である。

【図1】



【図2A】

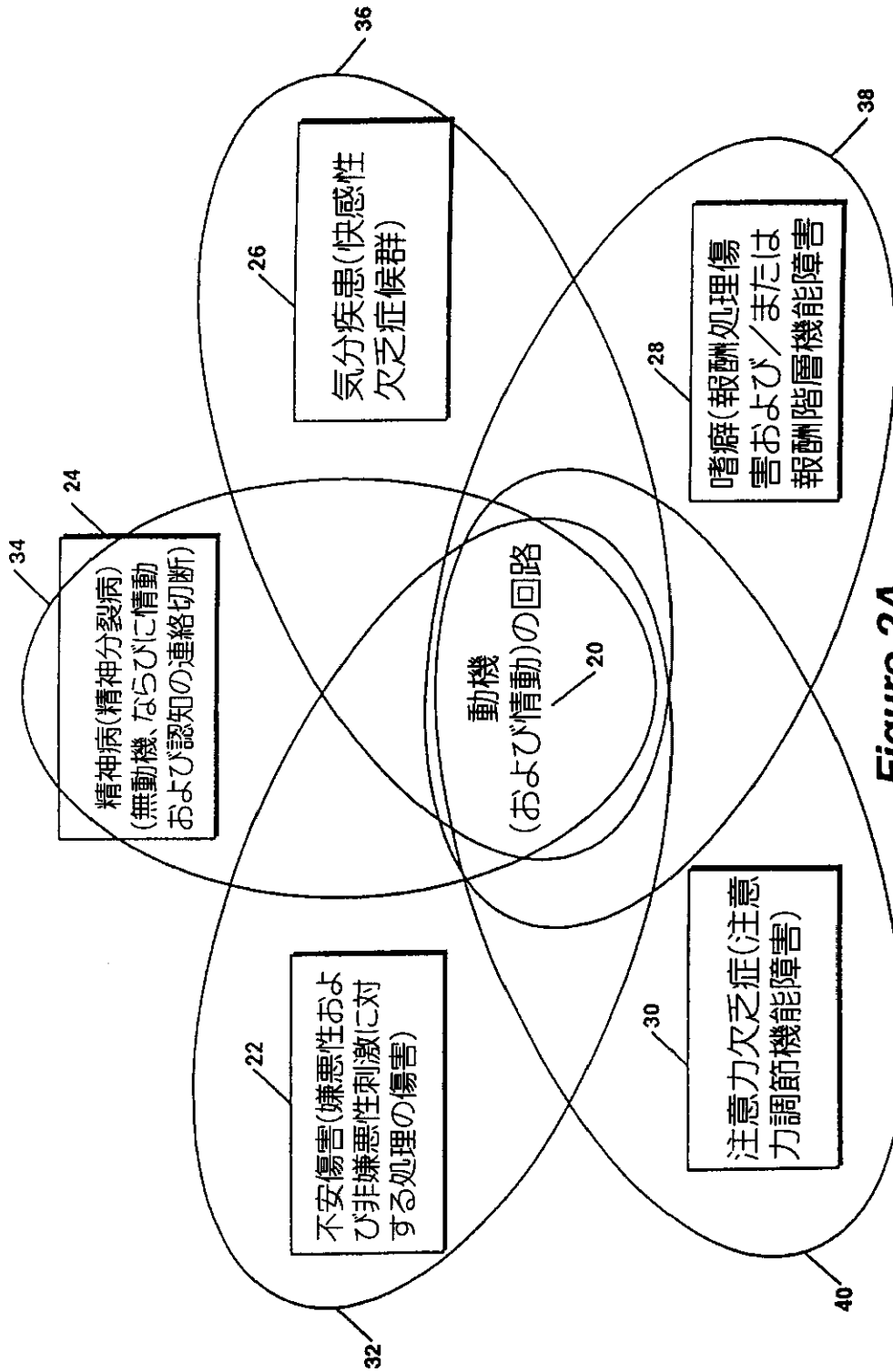


Figure 2A

【図 2 B】

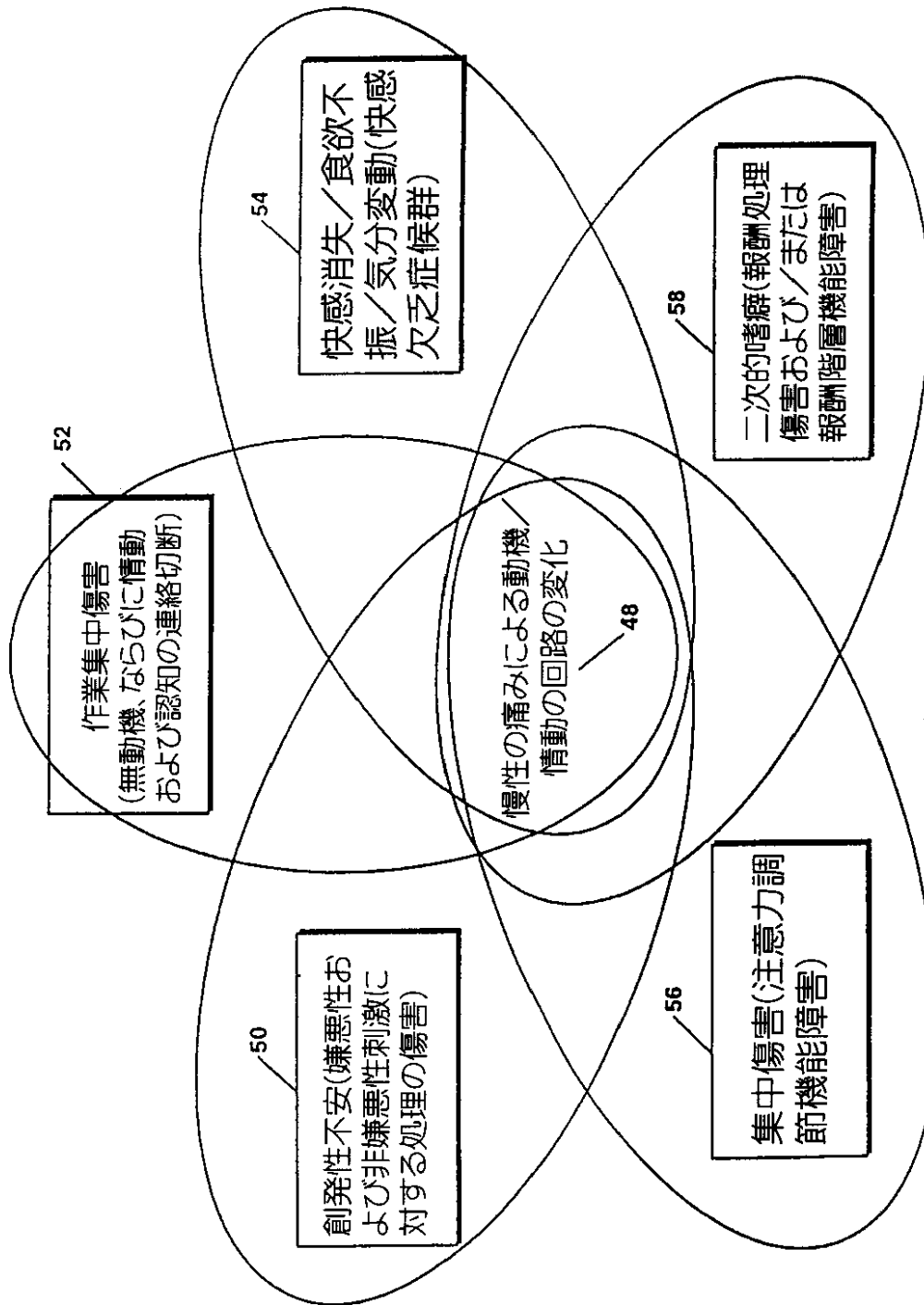


Figure 2B

【図2C・D】

Figure 2C

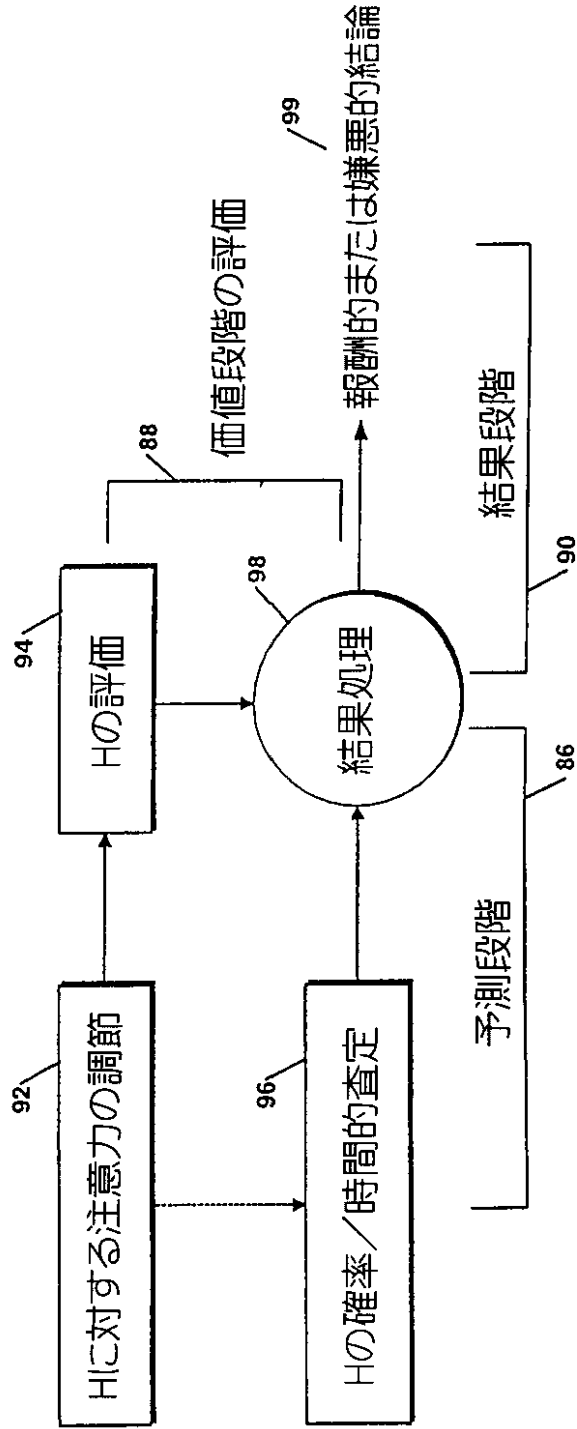
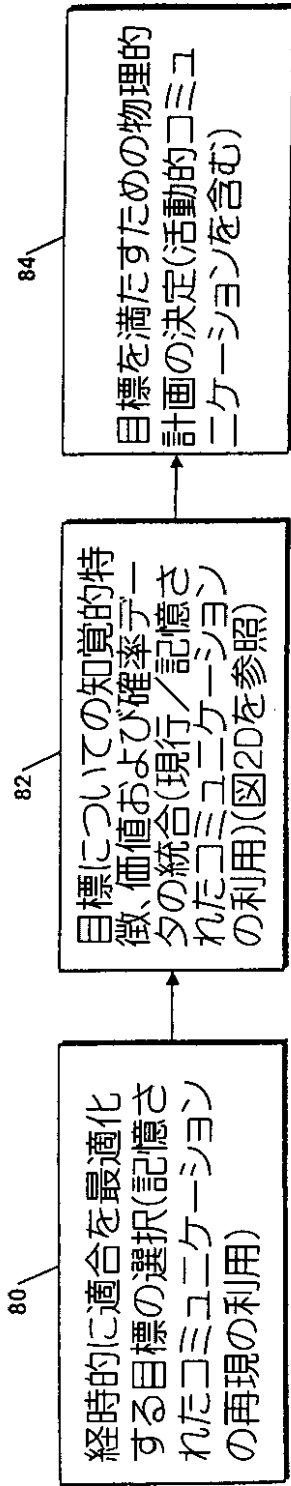


Figure 2D

【図3】

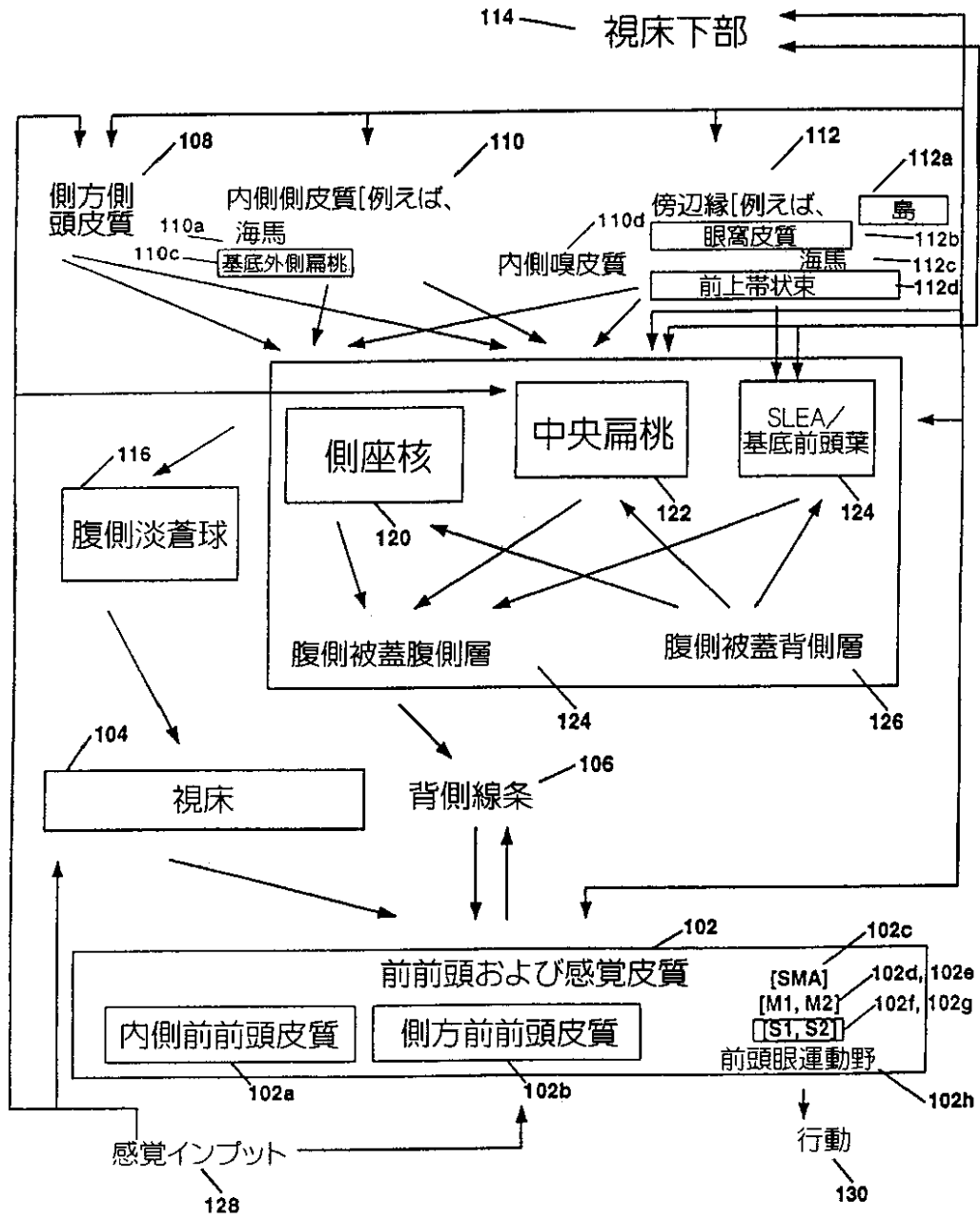


Figure 3

【圖 3 A - D】

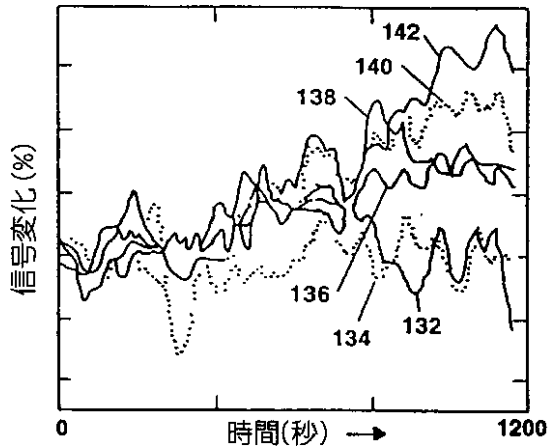


Figure 3A

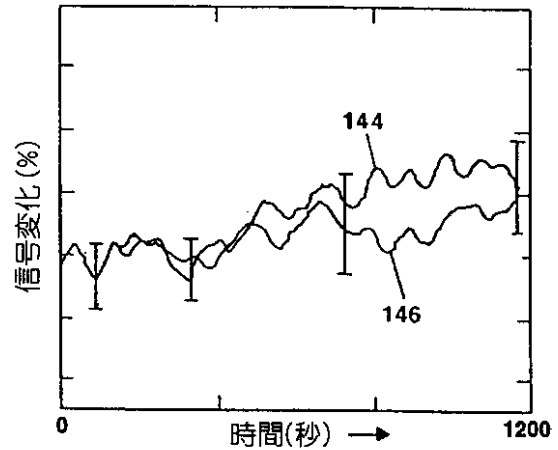


Figure 3C

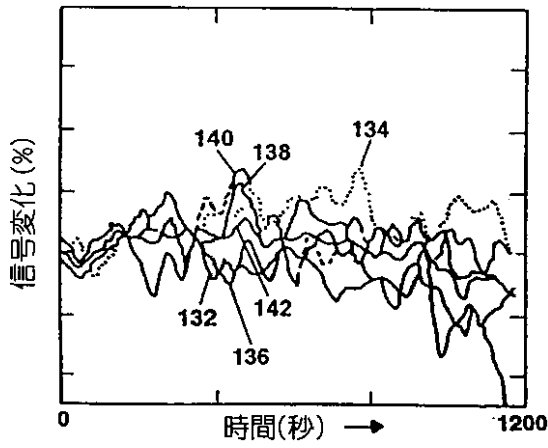


Figure 3B

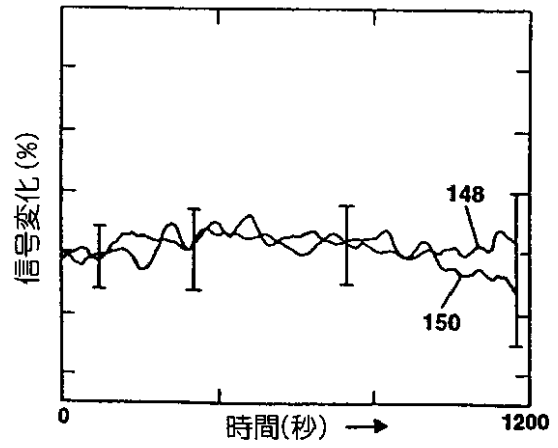
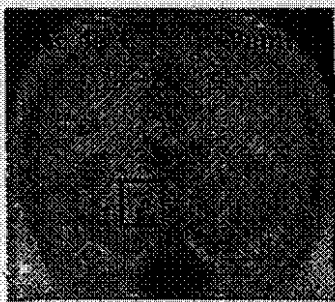


Figure 3D

【圖 3 E · F】



152

Figure 3E

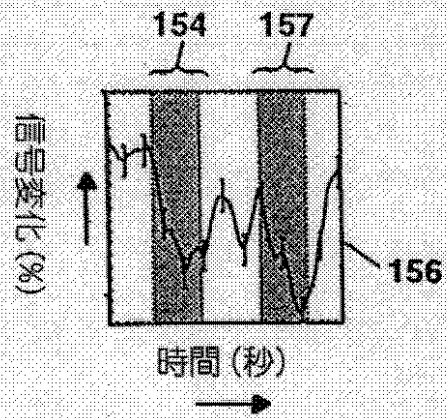


Figure 3F

【図3G】

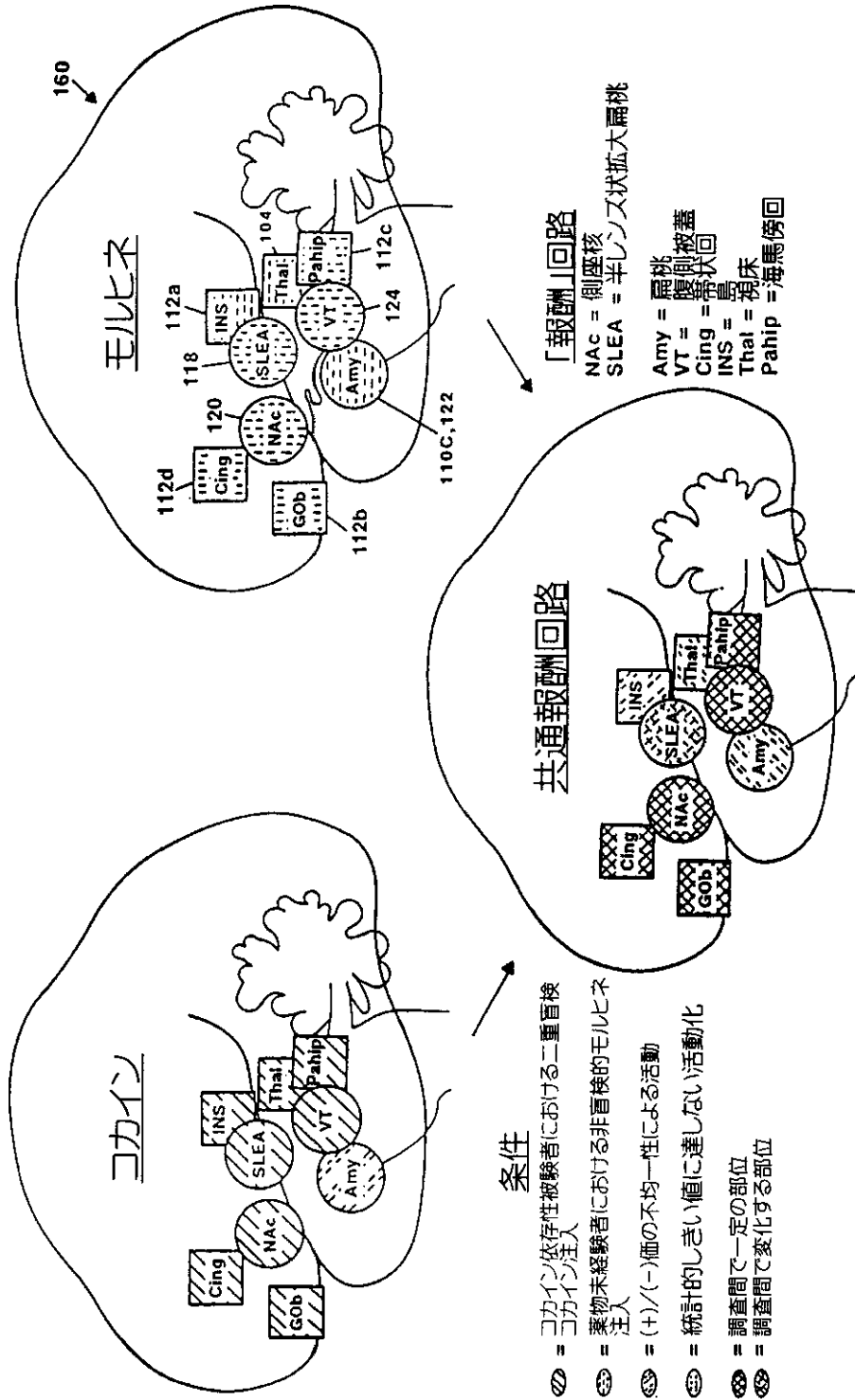


Figure 3G

【図3H】

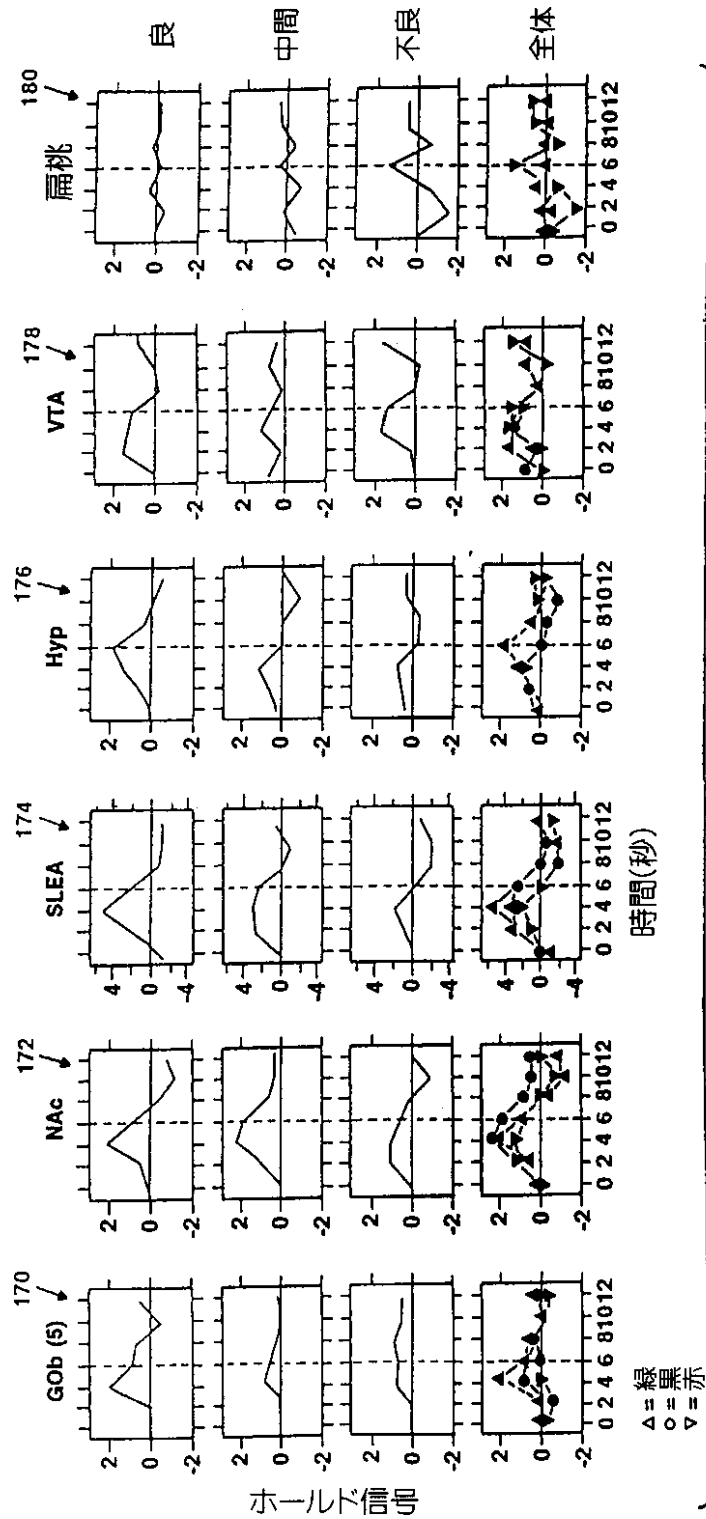


Figure 3H

【図3I】

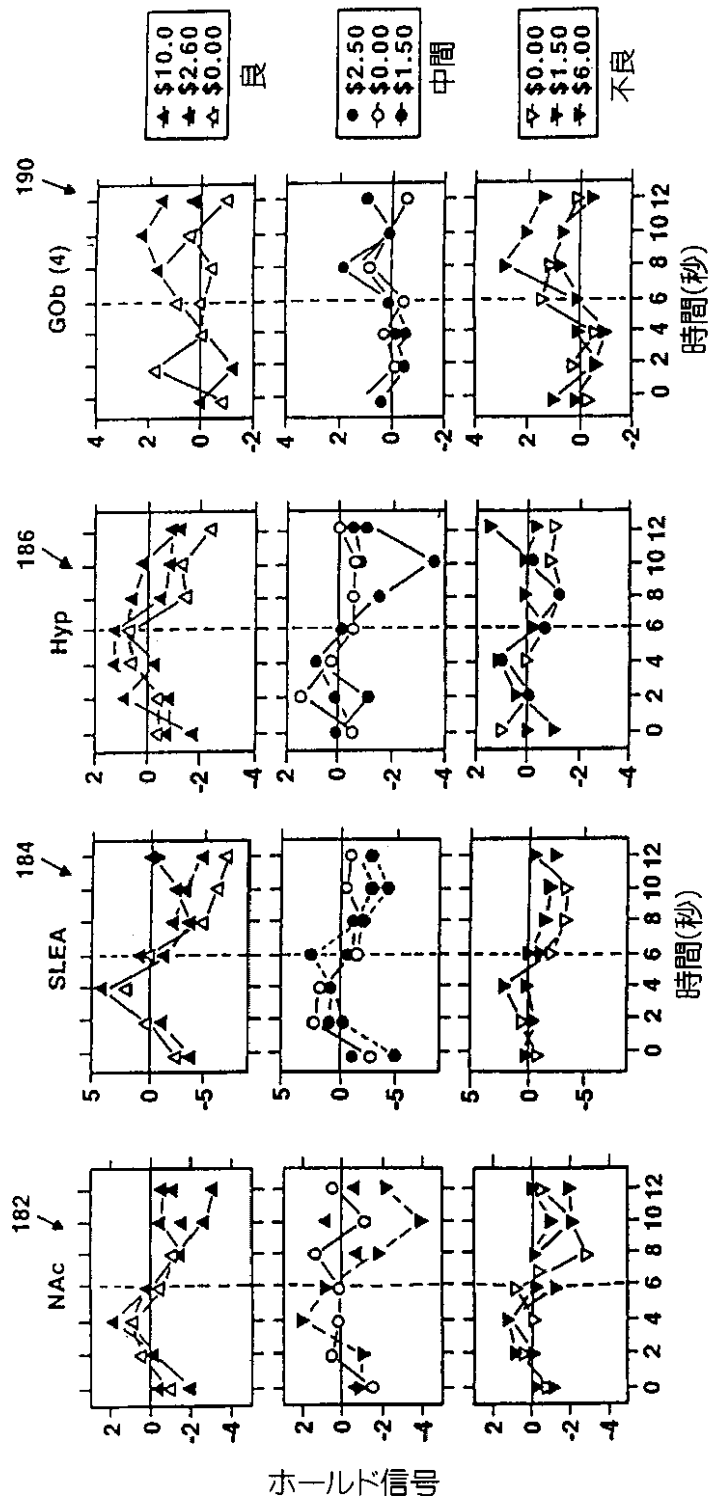


Figure 3I

【図3J - O】

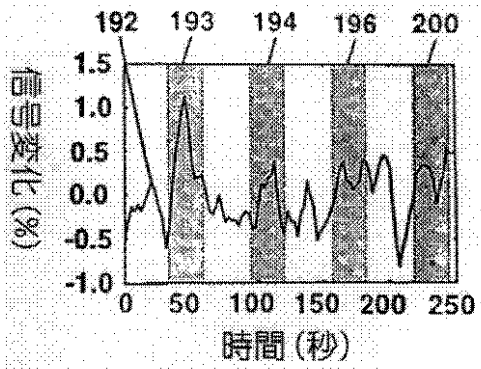


Figure 3J

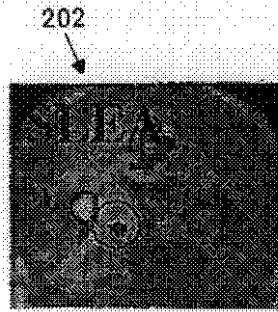


Figure 3K

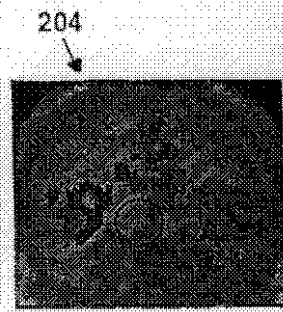


Figure 3L

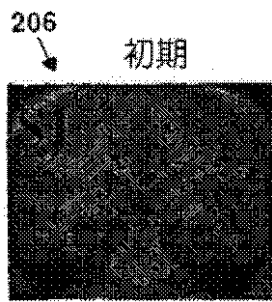


Figure 3M

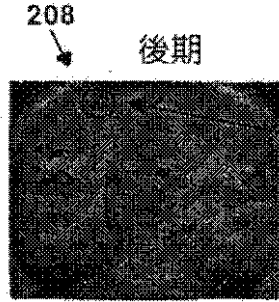


Figure 3N

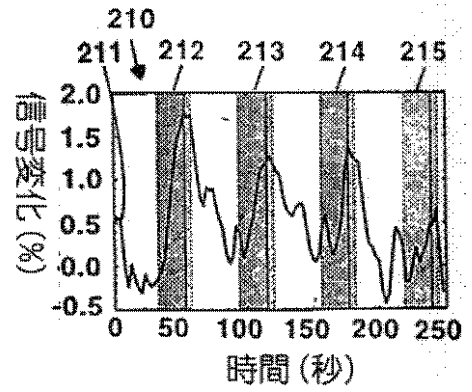
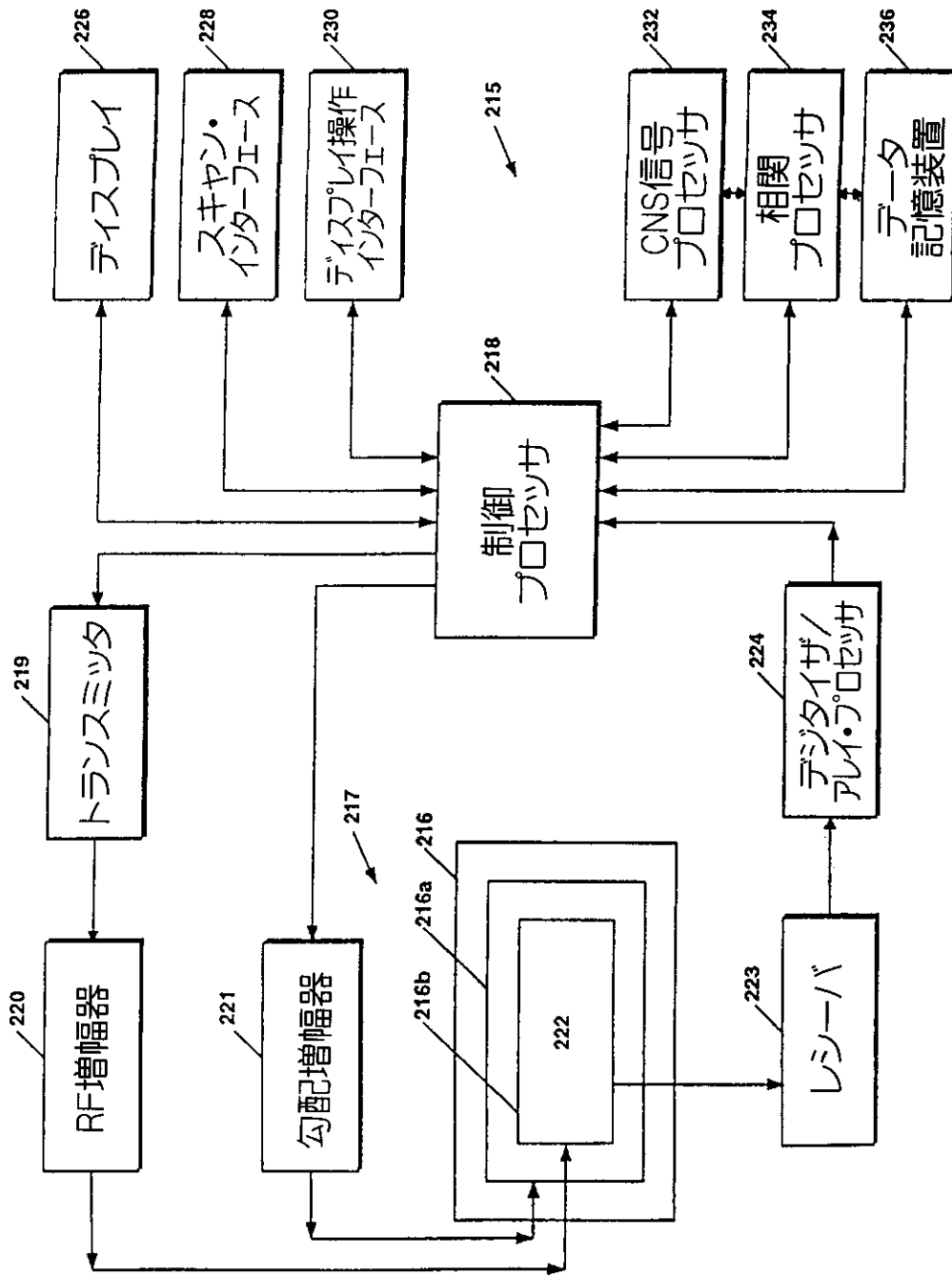


Figure 3O

【図4】



【図5A】

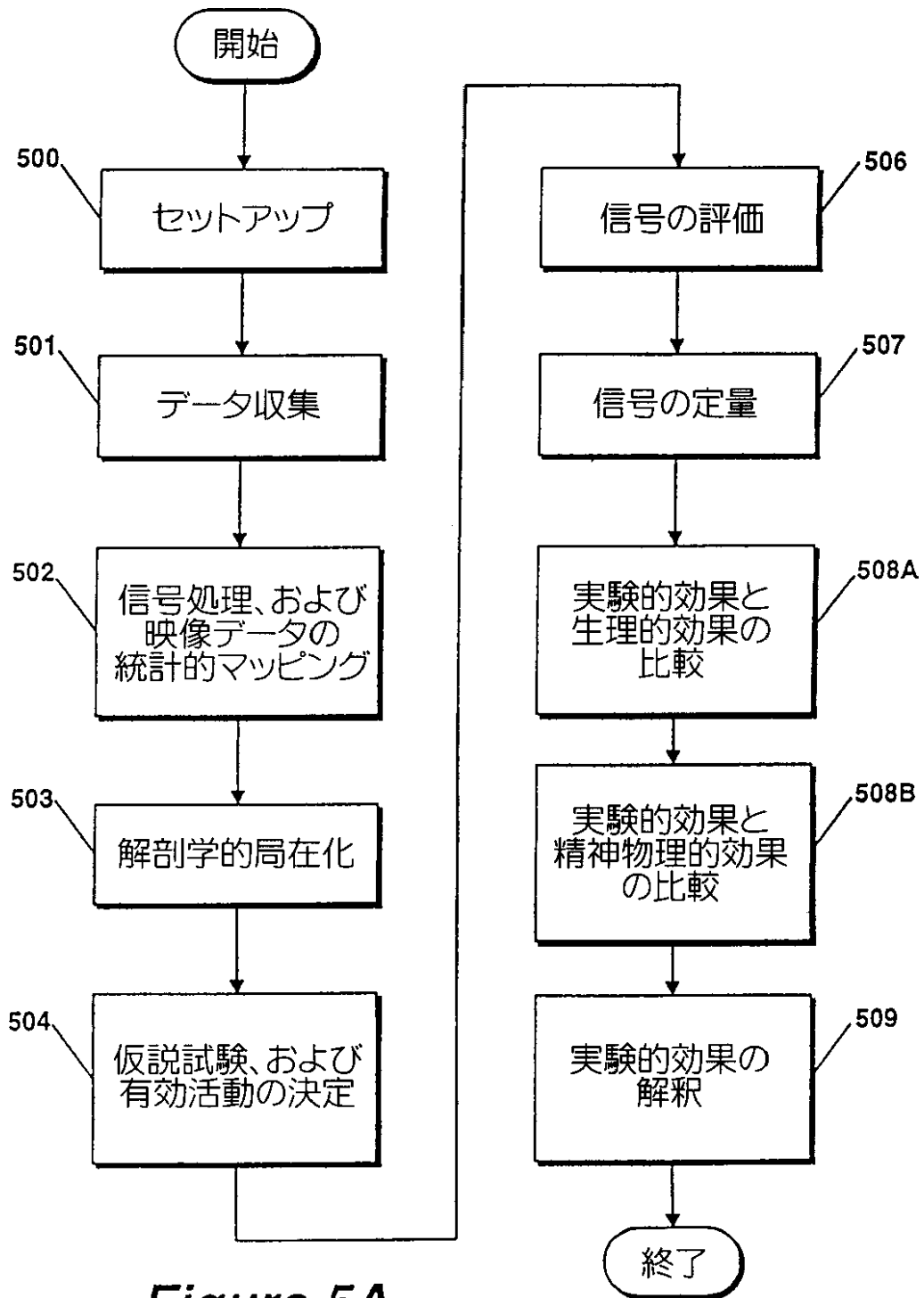


Figure 5A

【図5B】

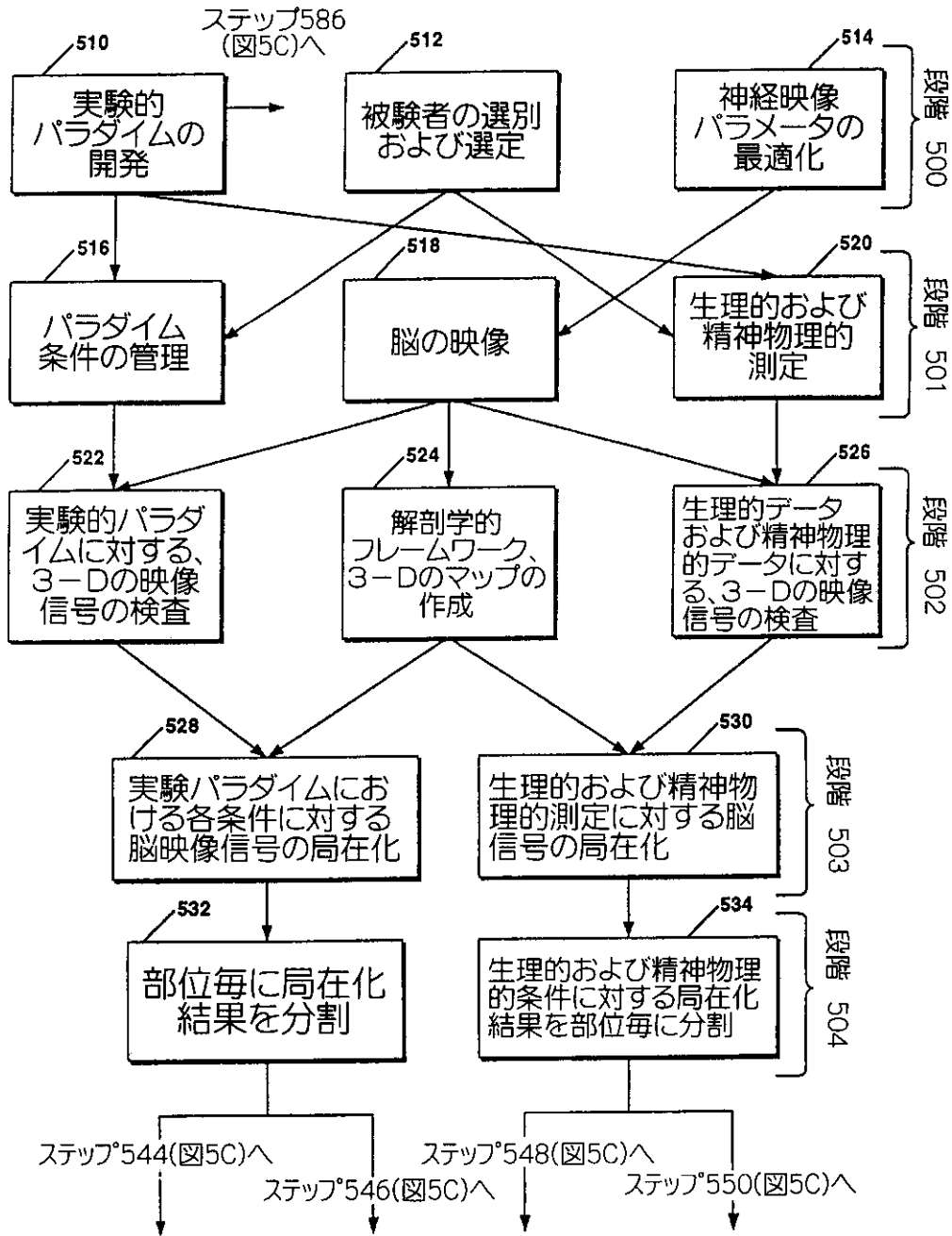


Figure 5B

【図5C】

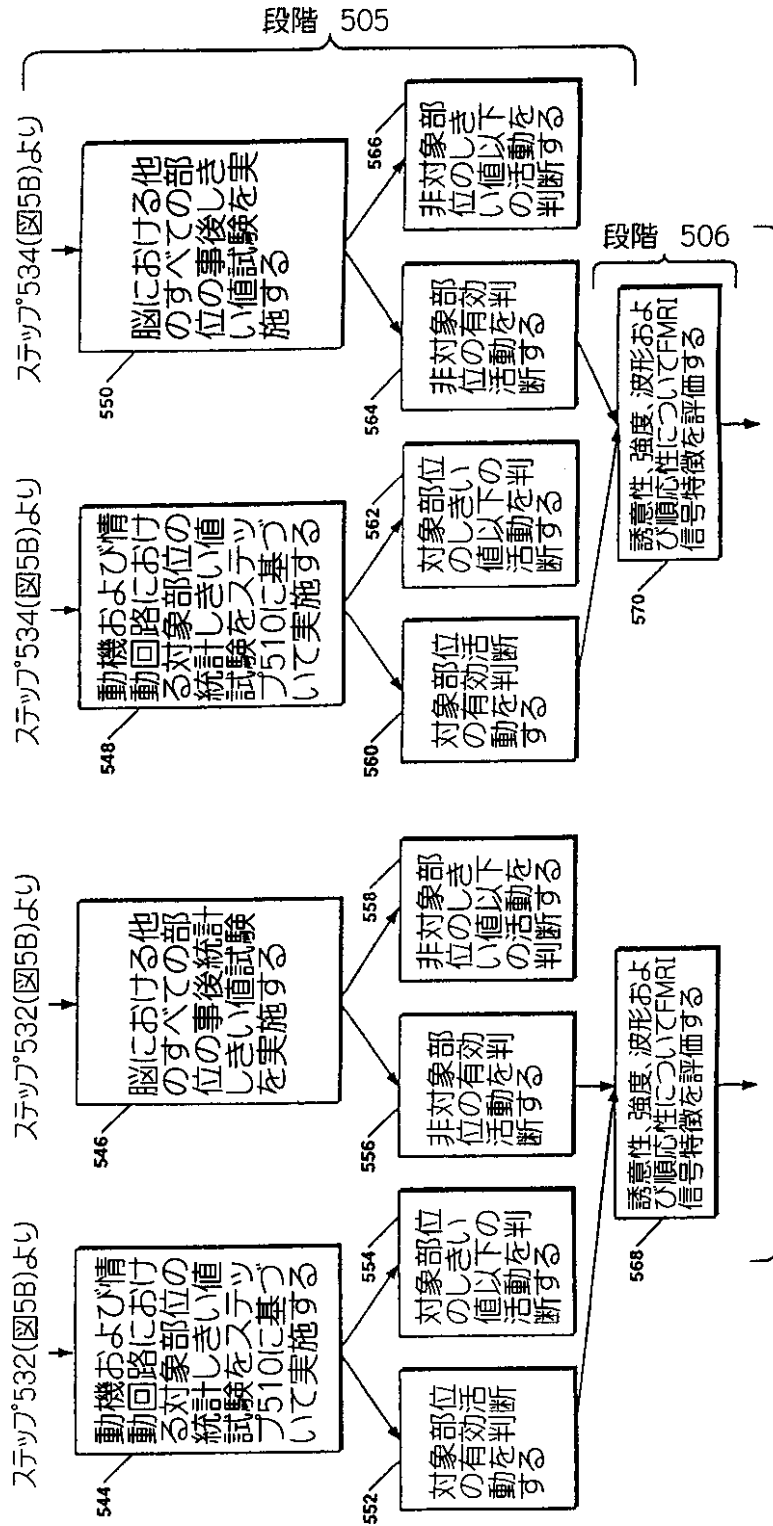


Figure 5C

図5D

【図5D】

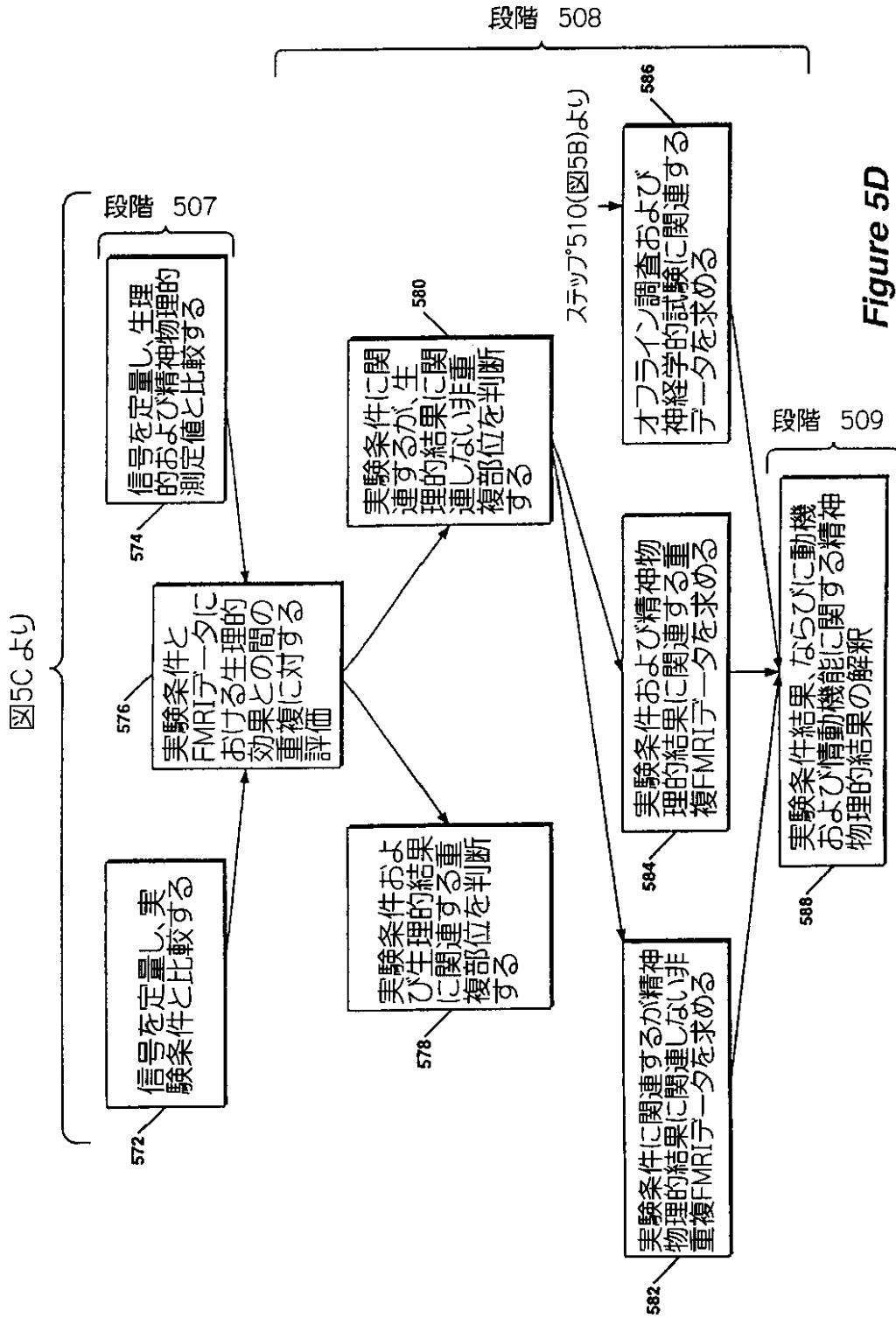
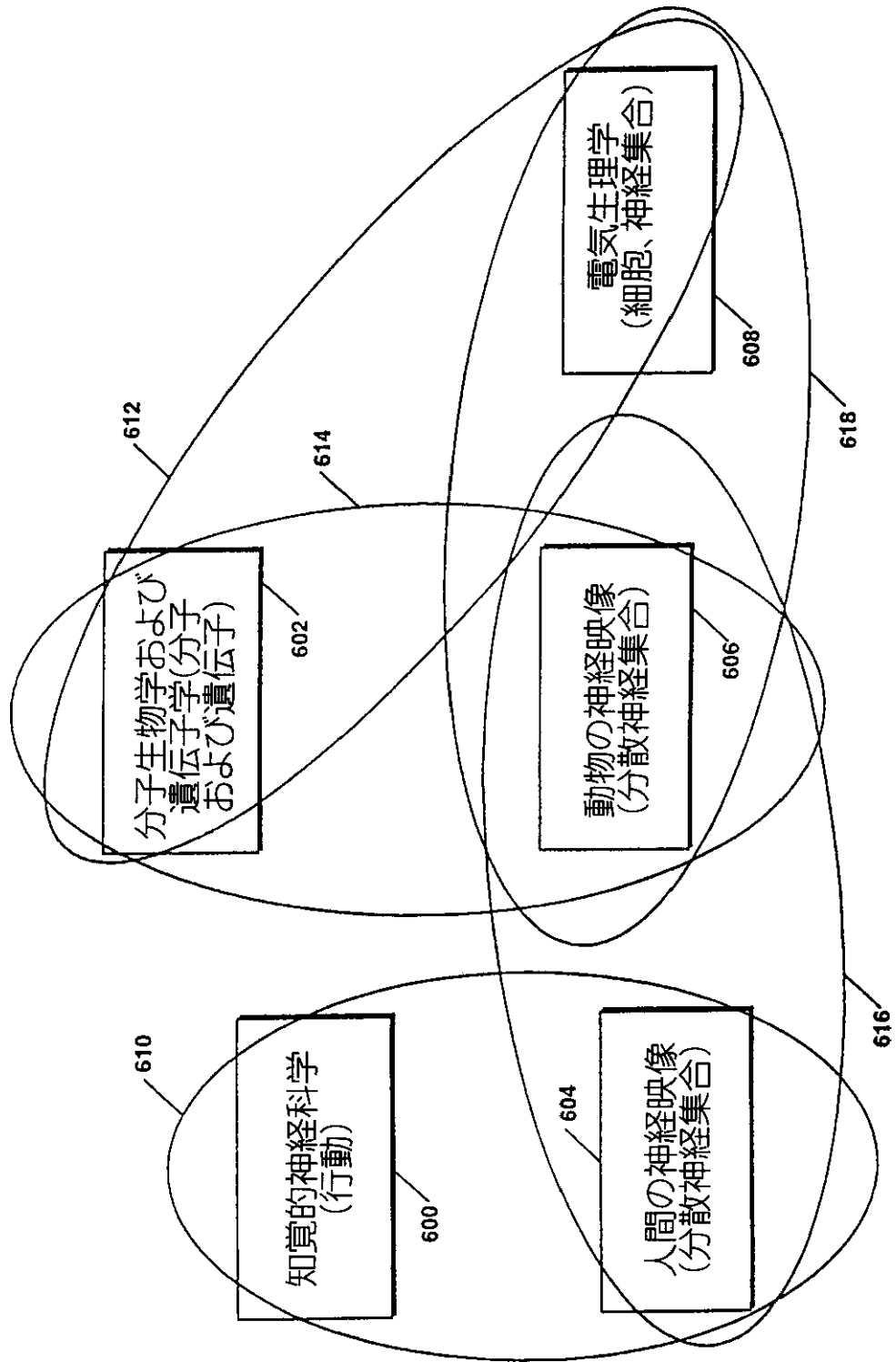
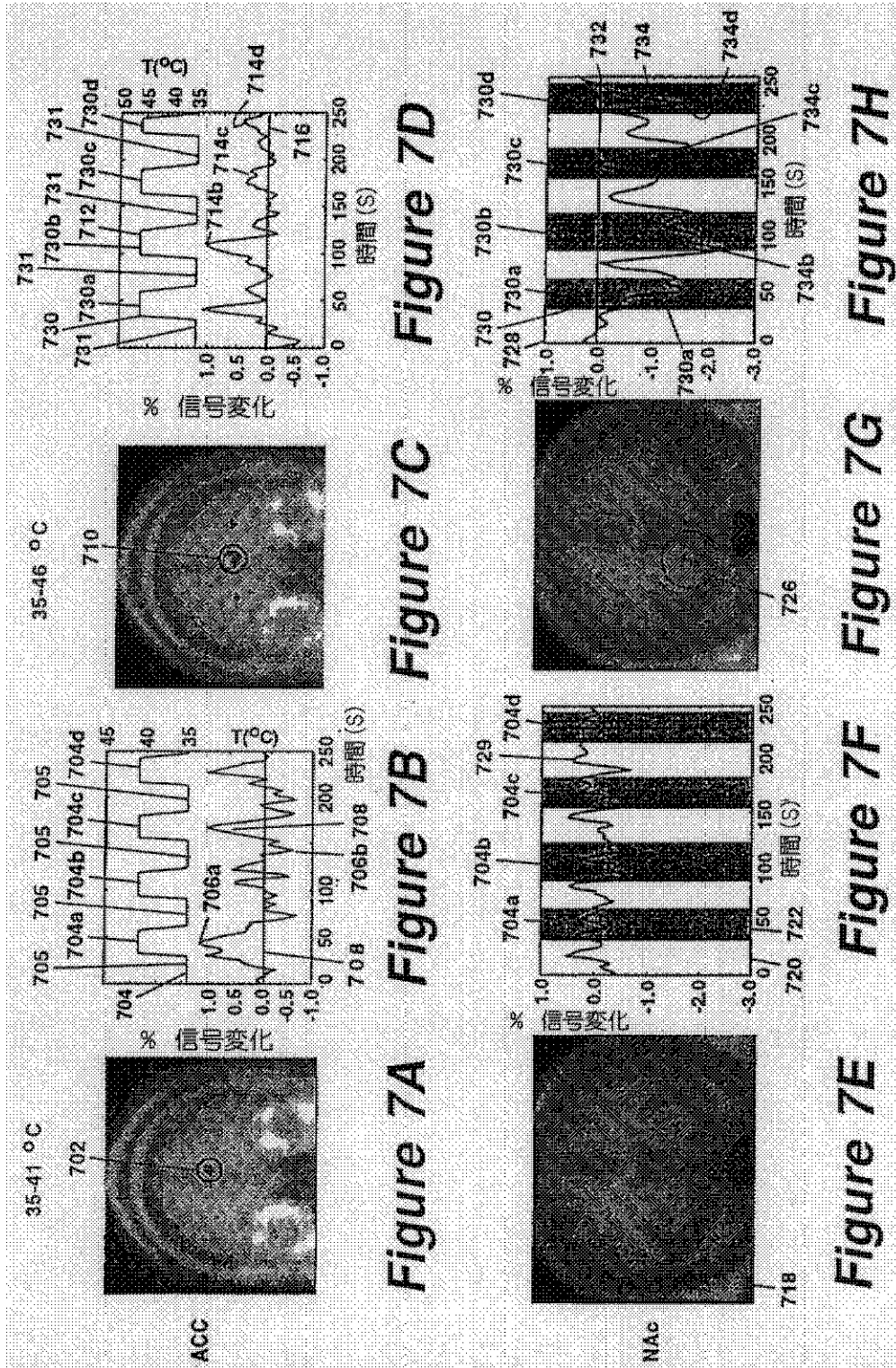


Figure 5D

【図6】



【図 7A - H】



【図7I・J】

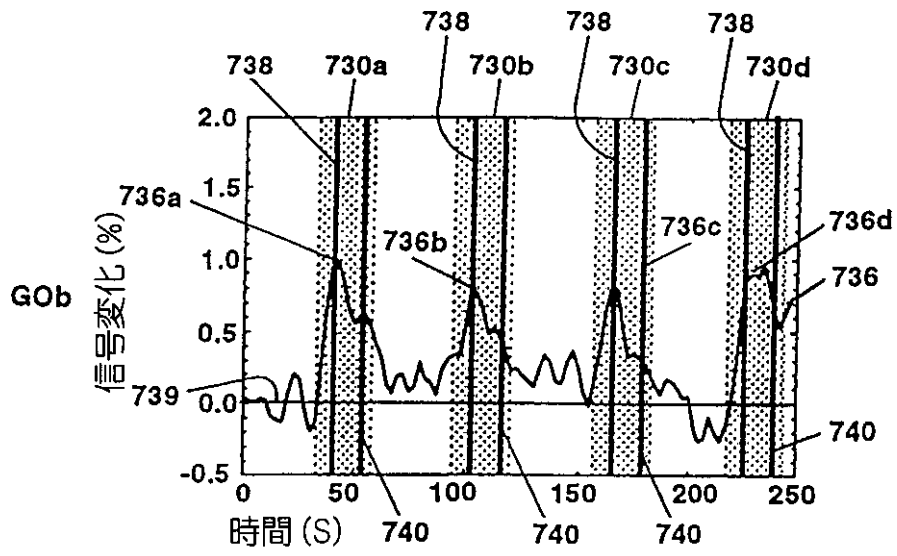


Figure 7I

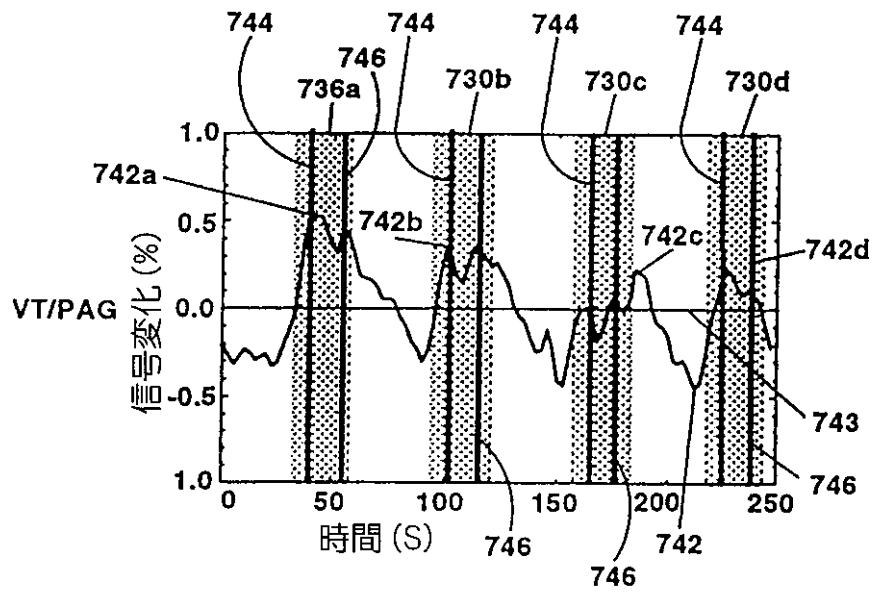
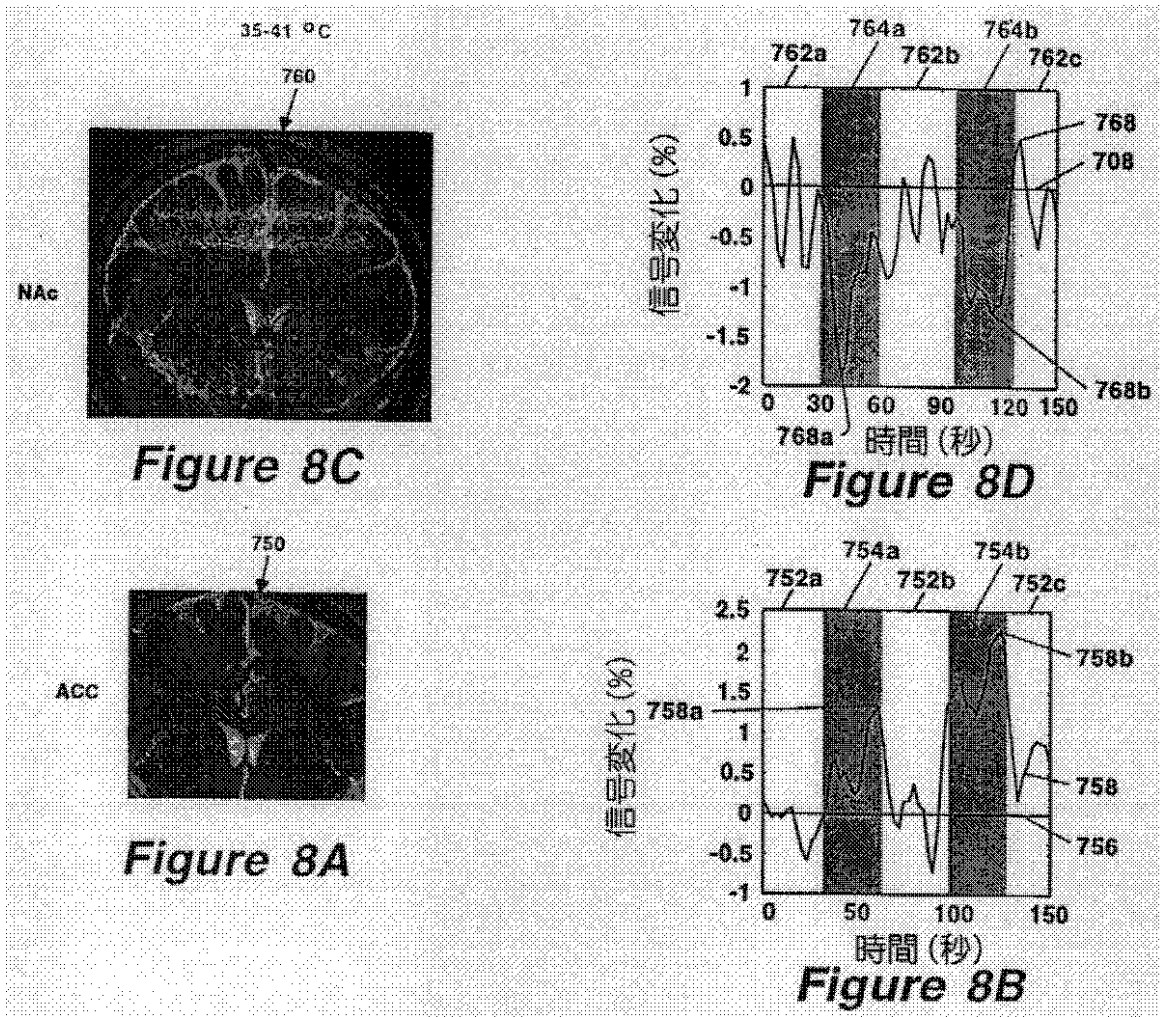
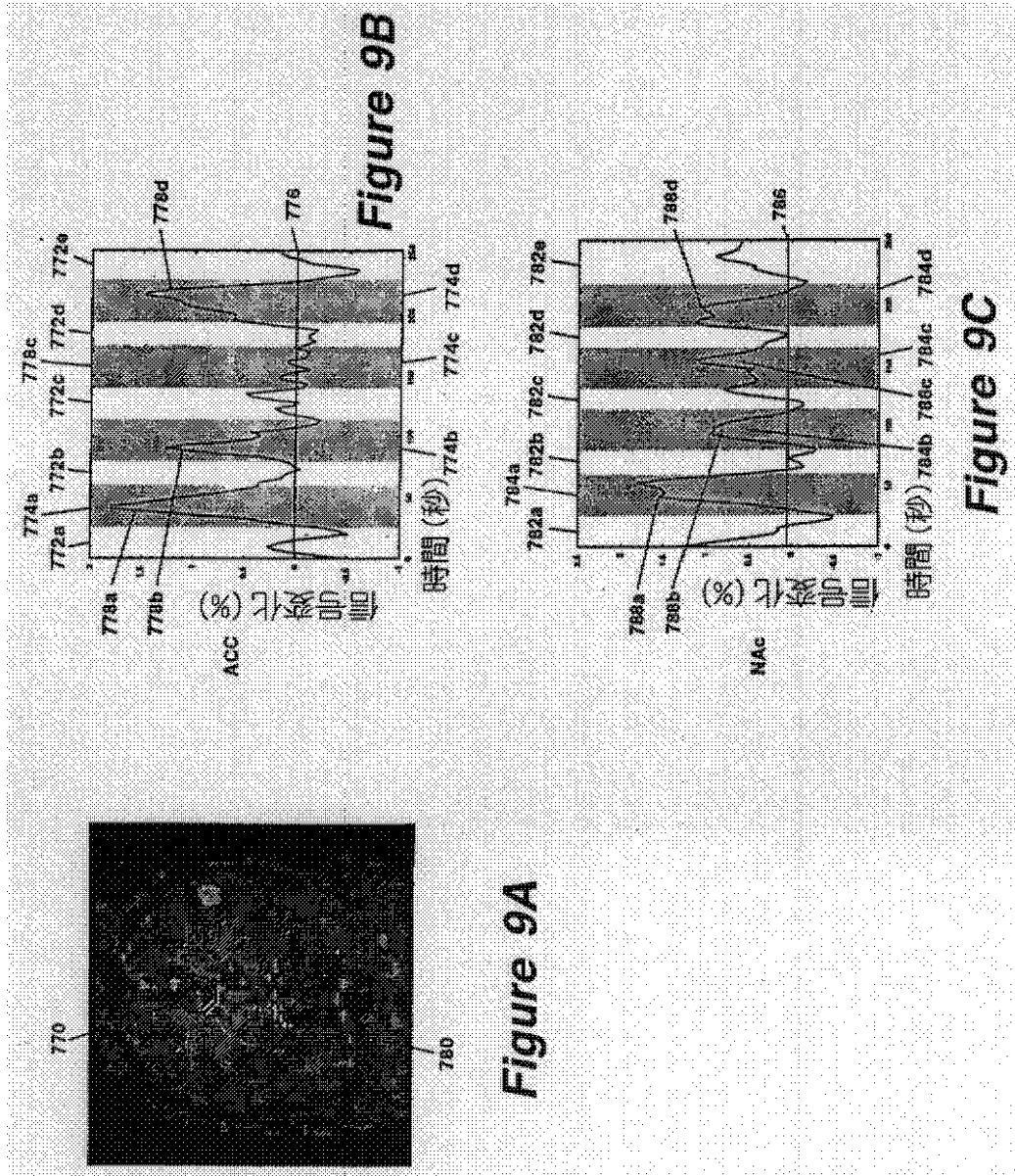


Figure 7J

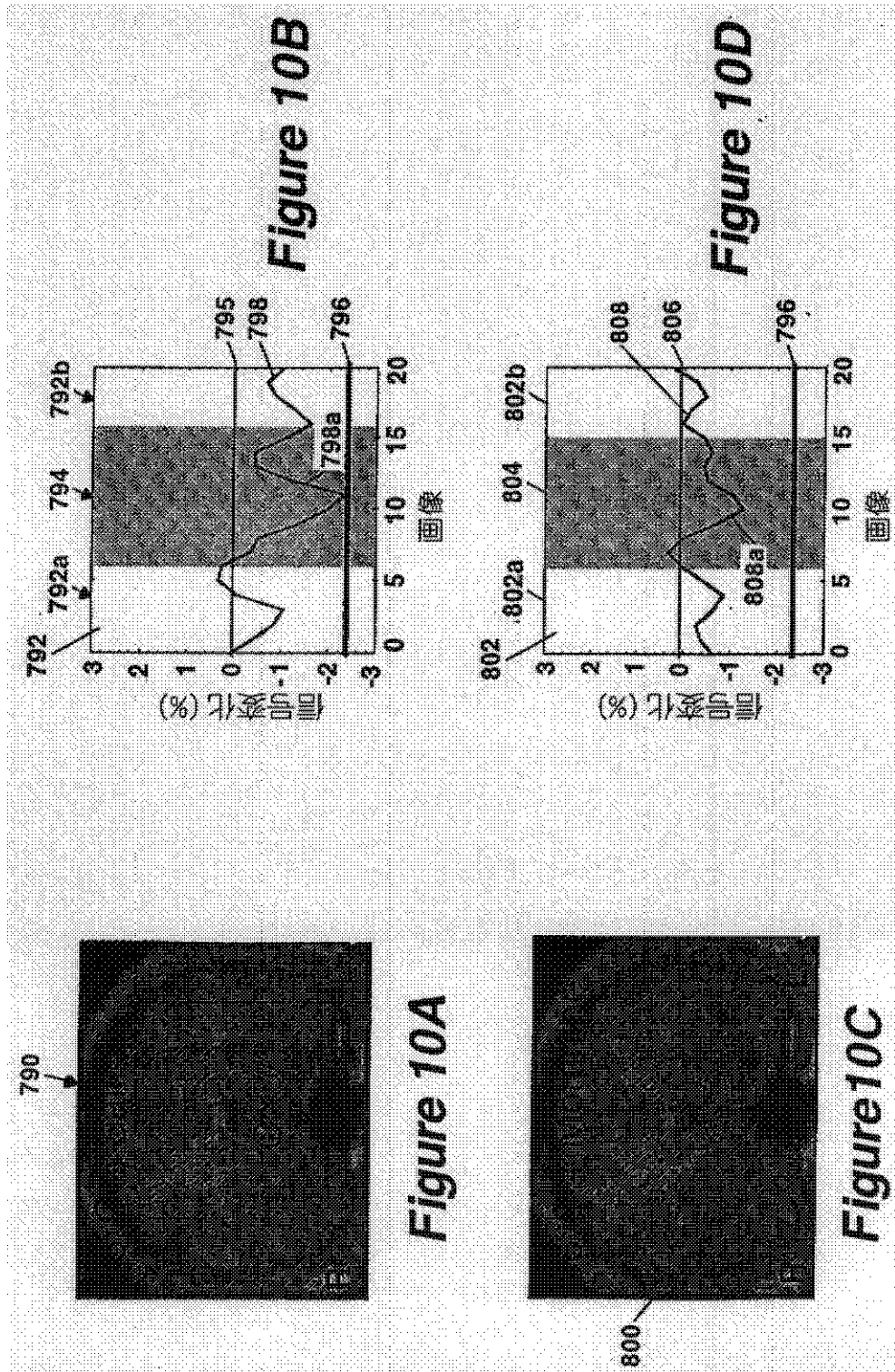
【図8】



【図9】



【図10A - D】



【図10E・F】

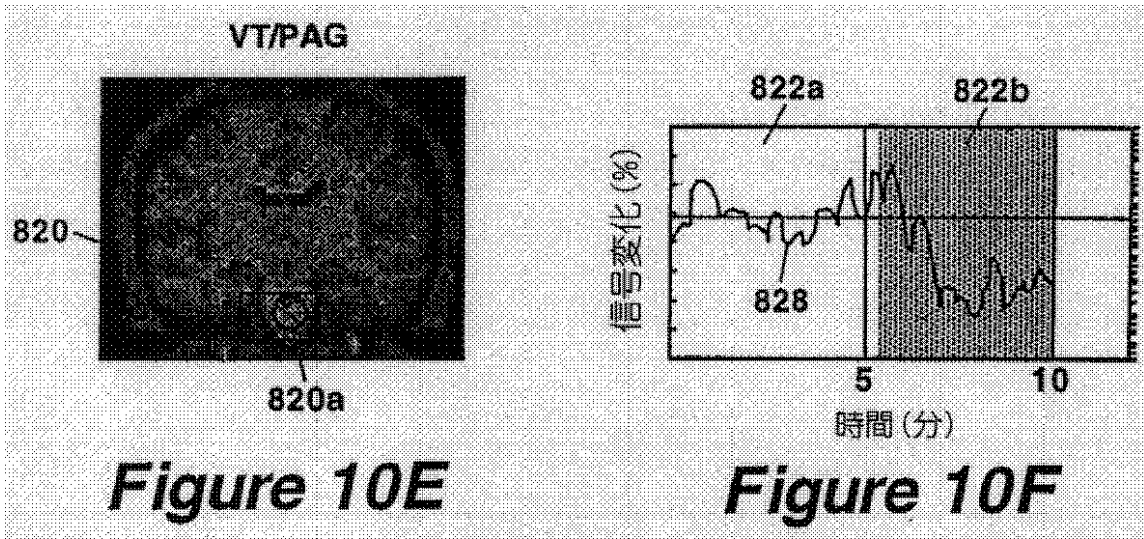


Figure 10E

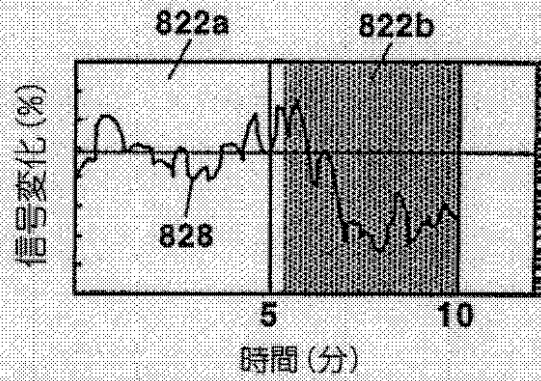


Figure 10F

【圖11】

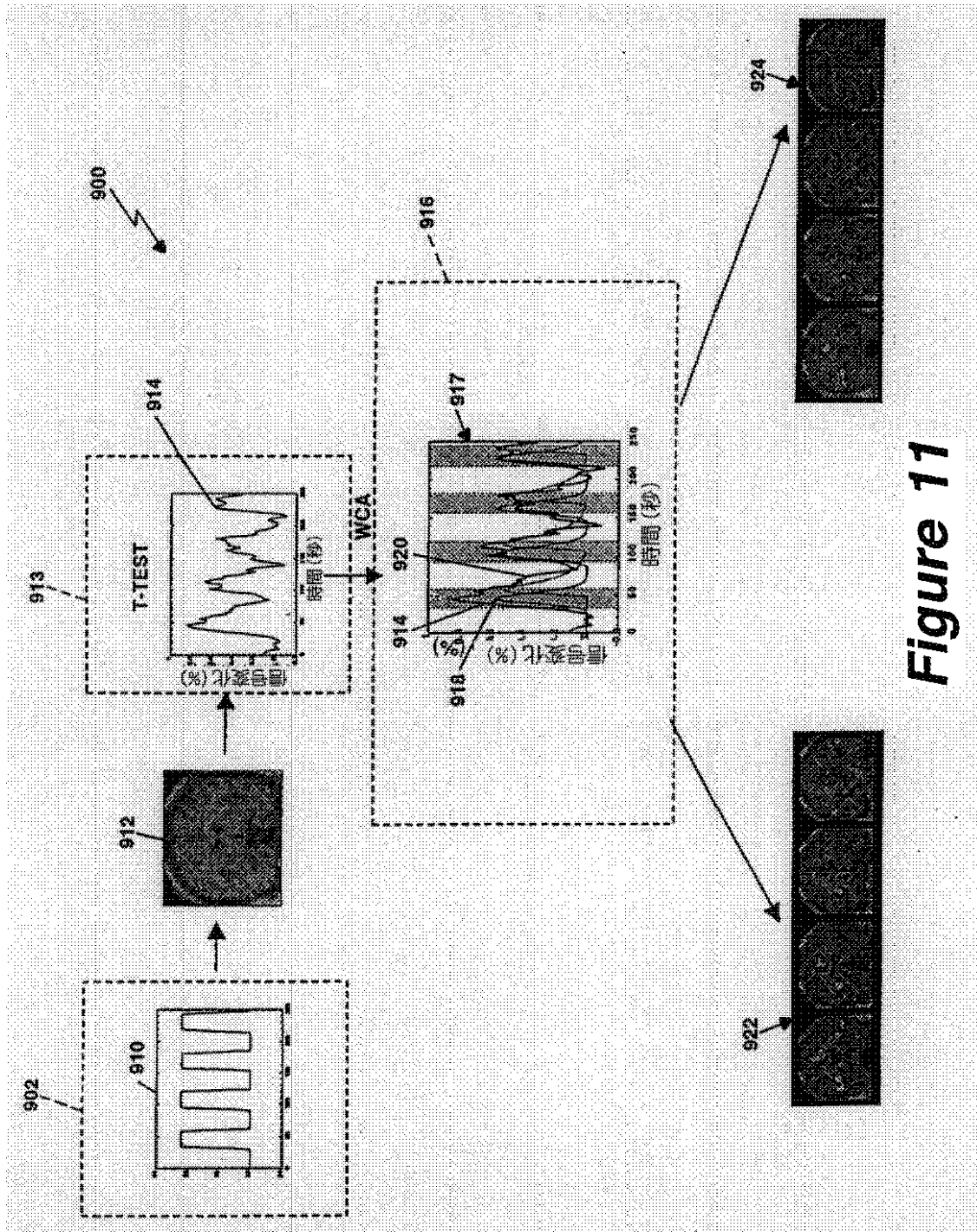
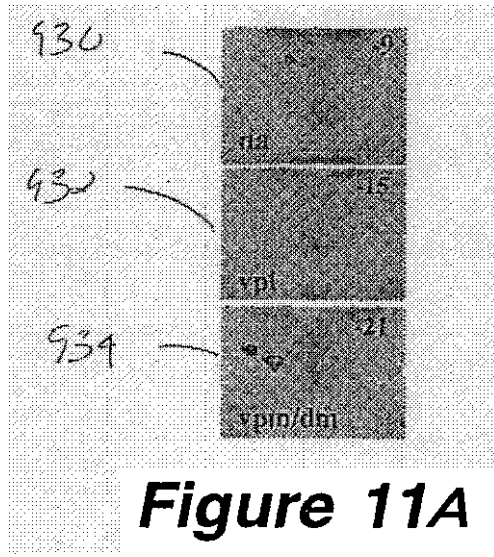


Figure 11

【図11A】



【図11B・C】

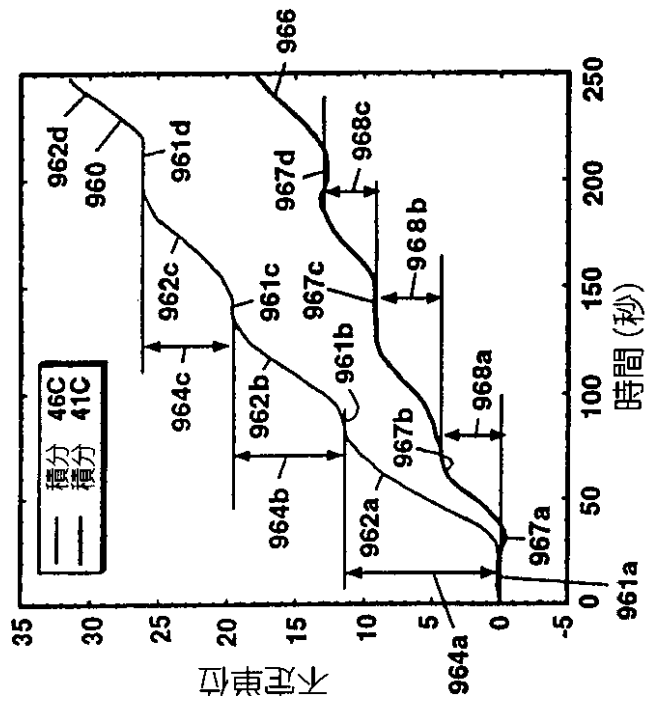
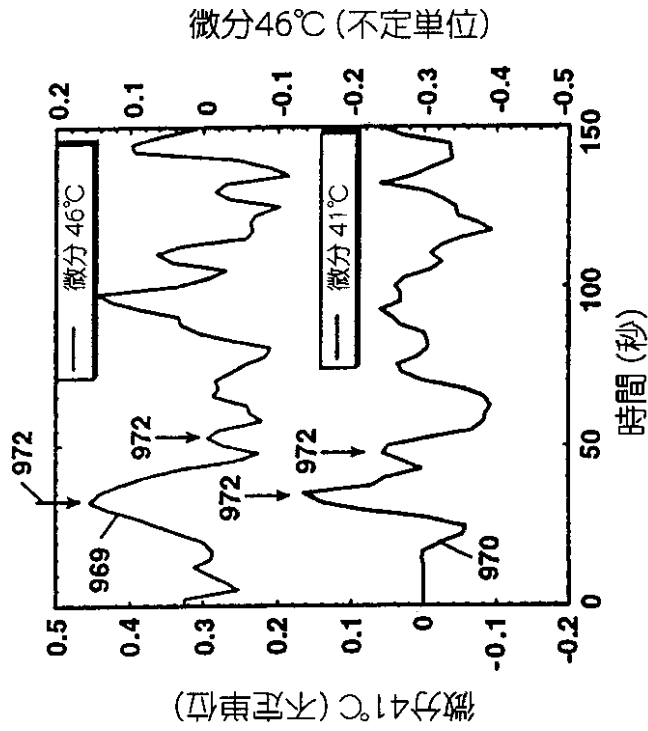


Figure 11C

Figure 11B

【図11D・E】

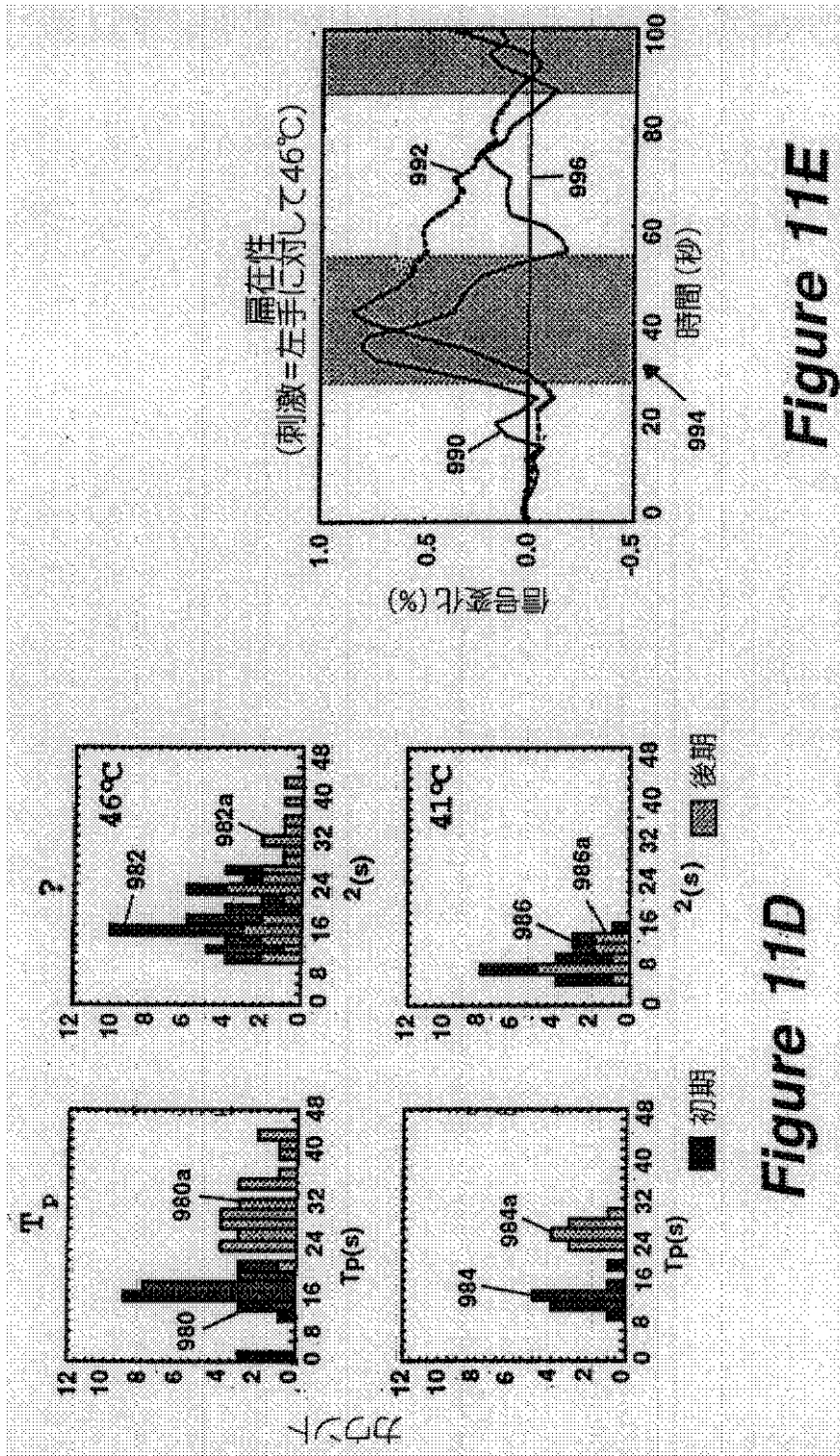


Figure 11E

Figure 11D

【図11F】

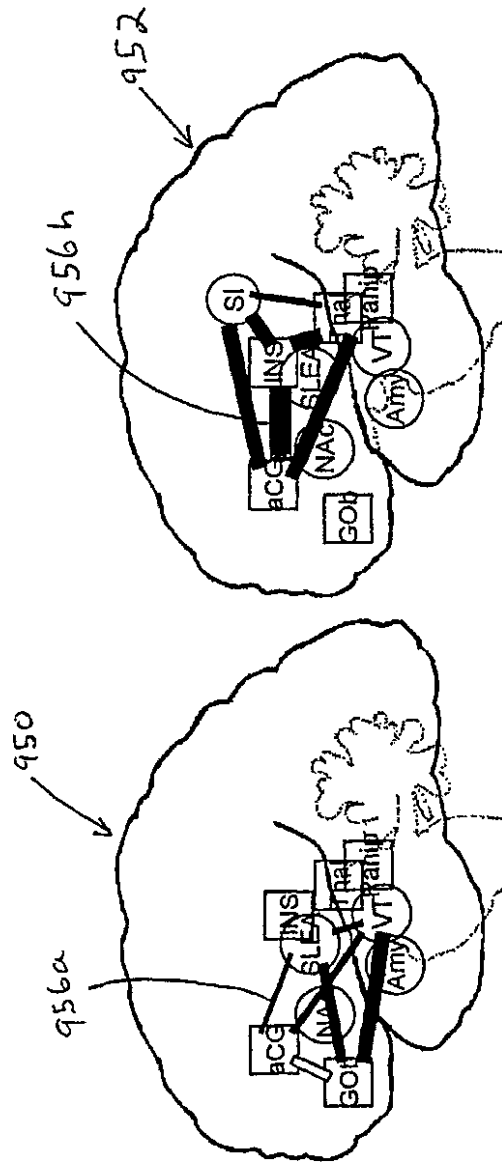


FIG. 11F

【図11G】

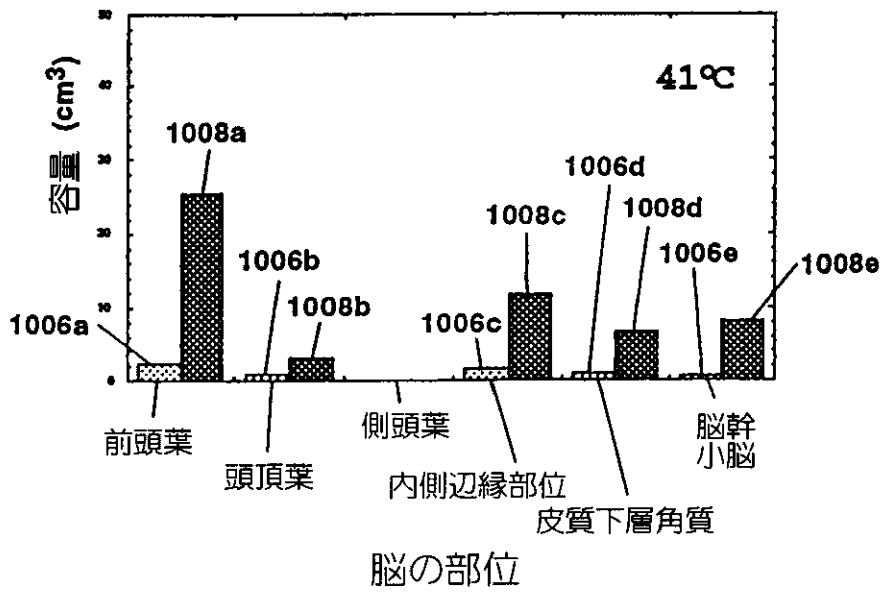
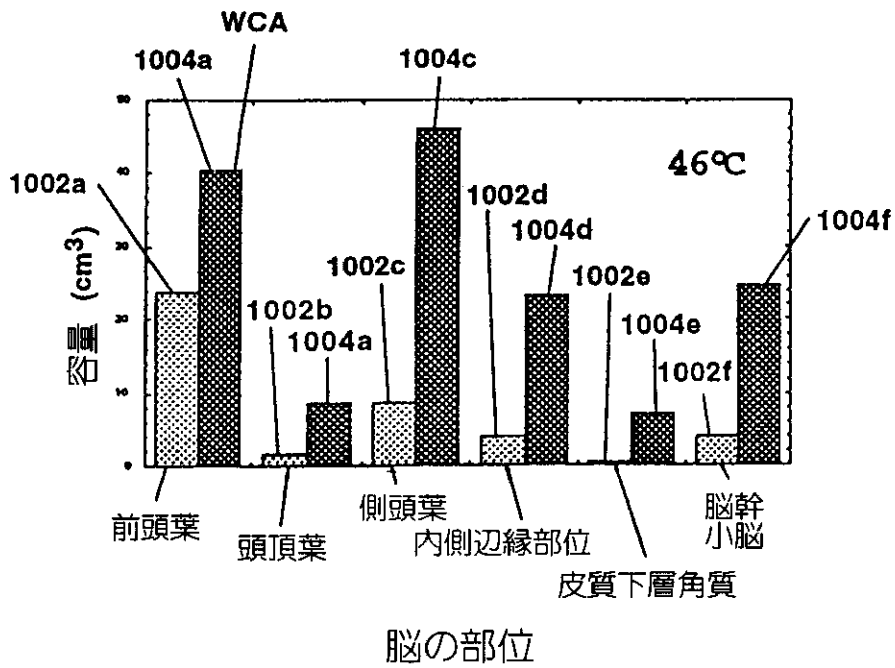


Figure 11G

【图11H】

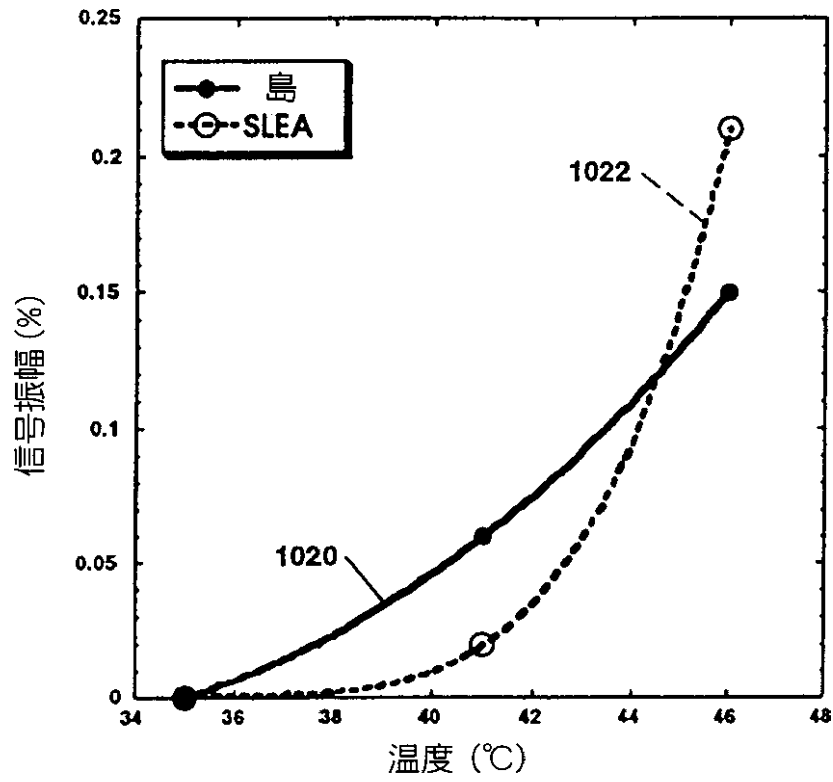


Figure 11H

【图11I】

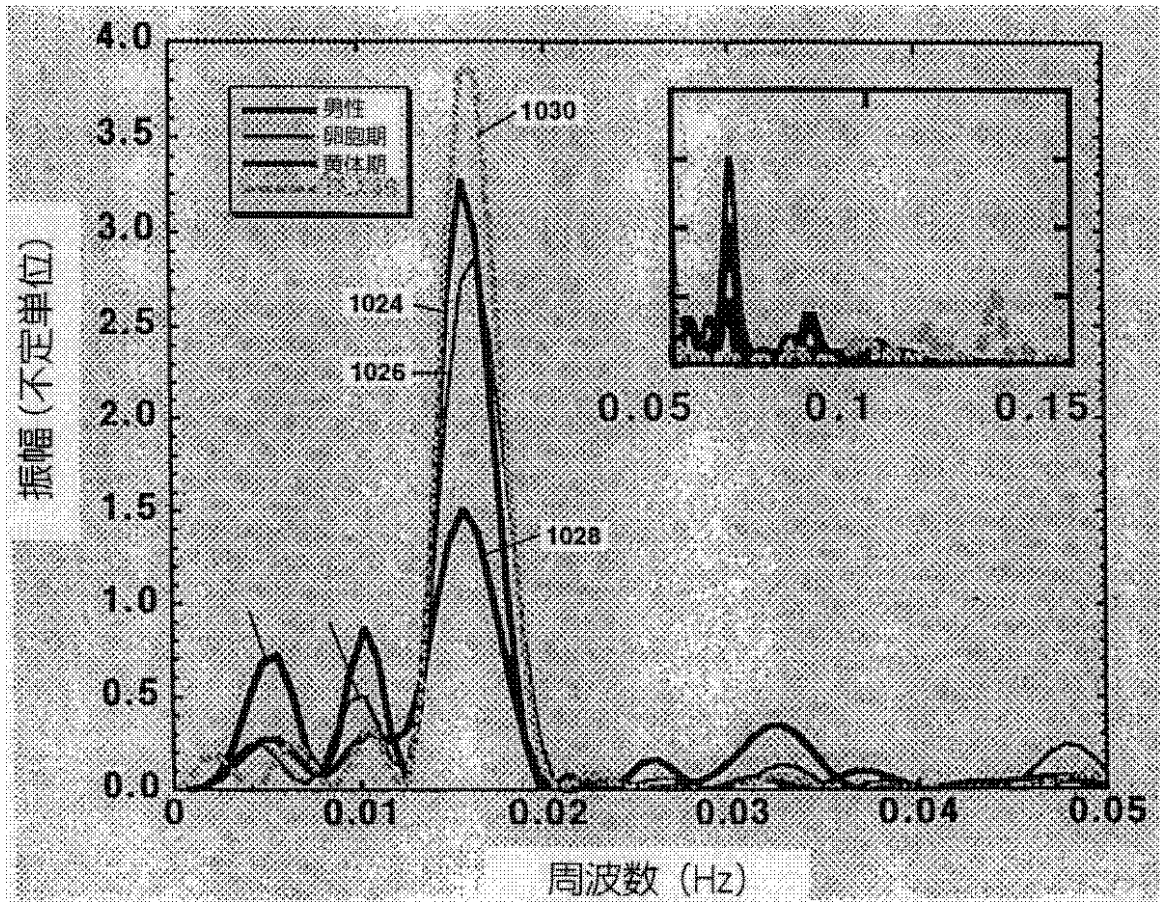


Figure 11I

【図11J】

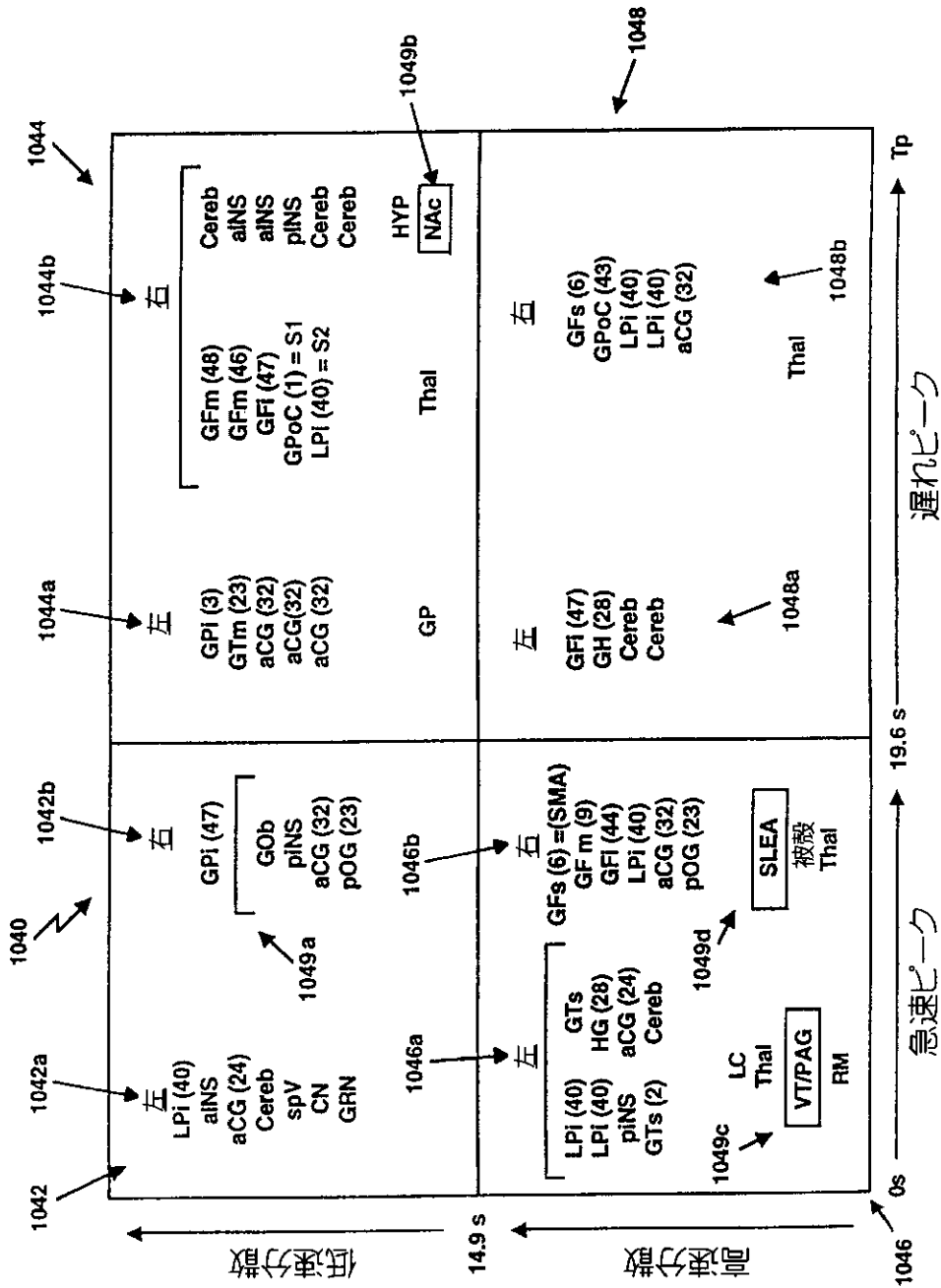
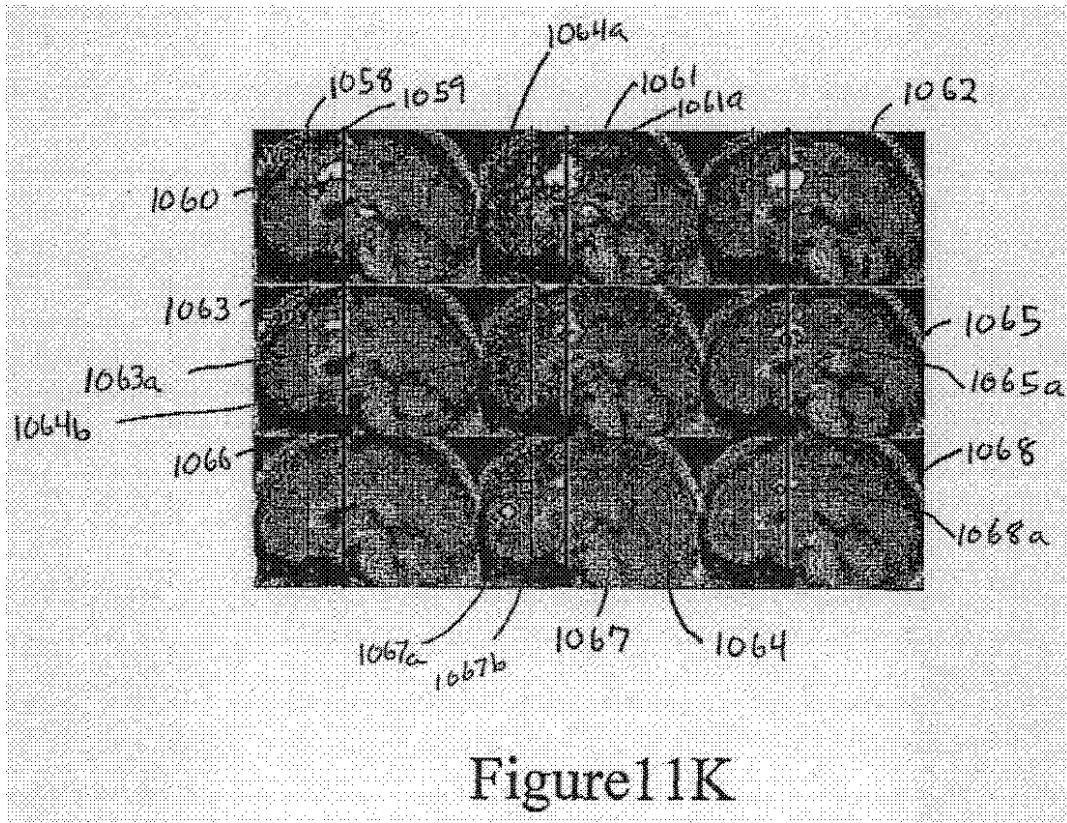
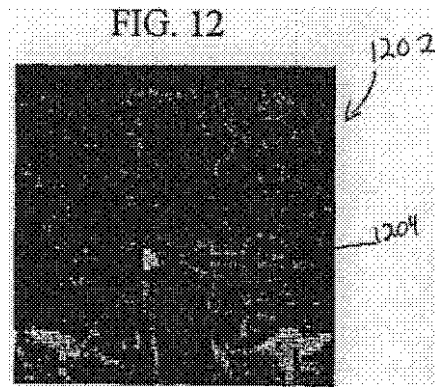


Figure 11J

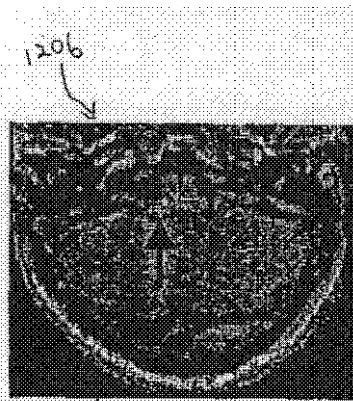
【図11K】



【図12】



【図 12A・B】



1208 FIG. 12A

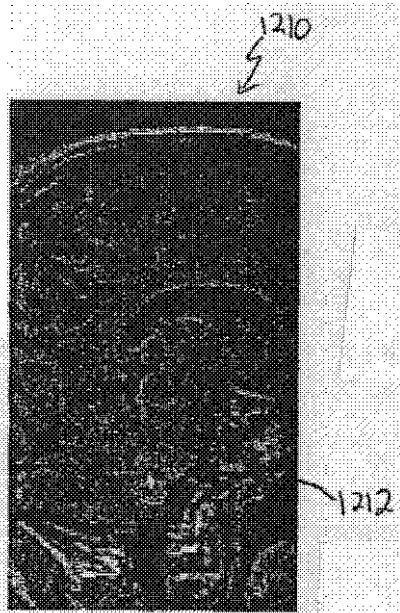
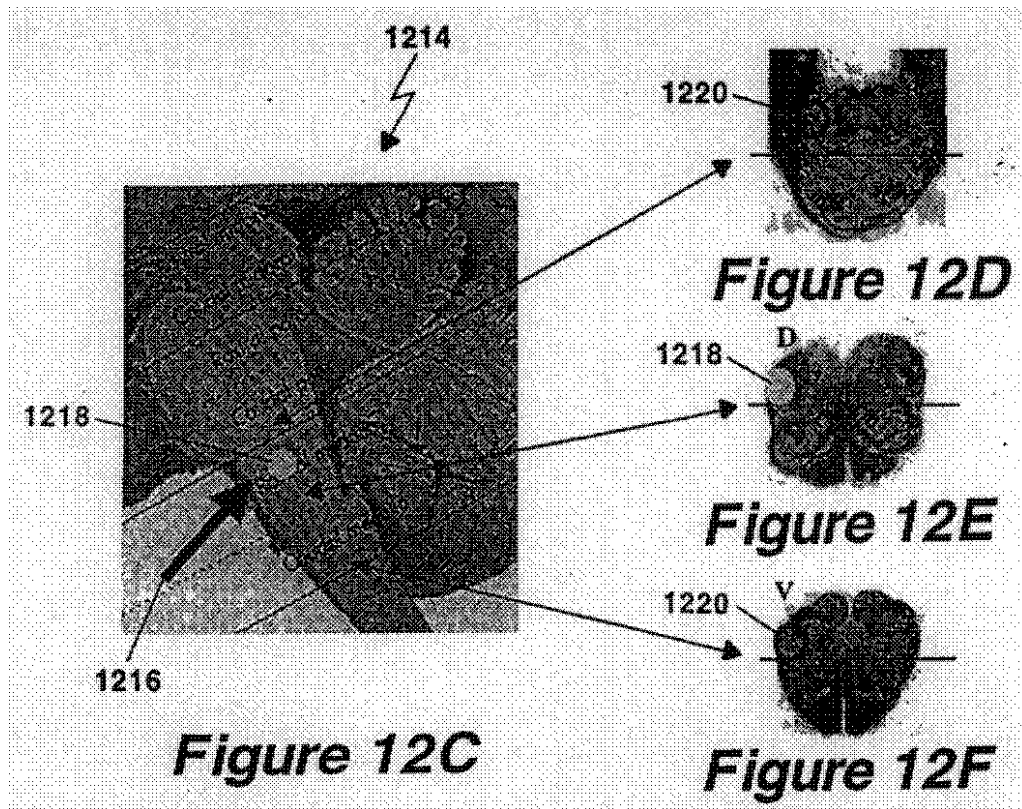
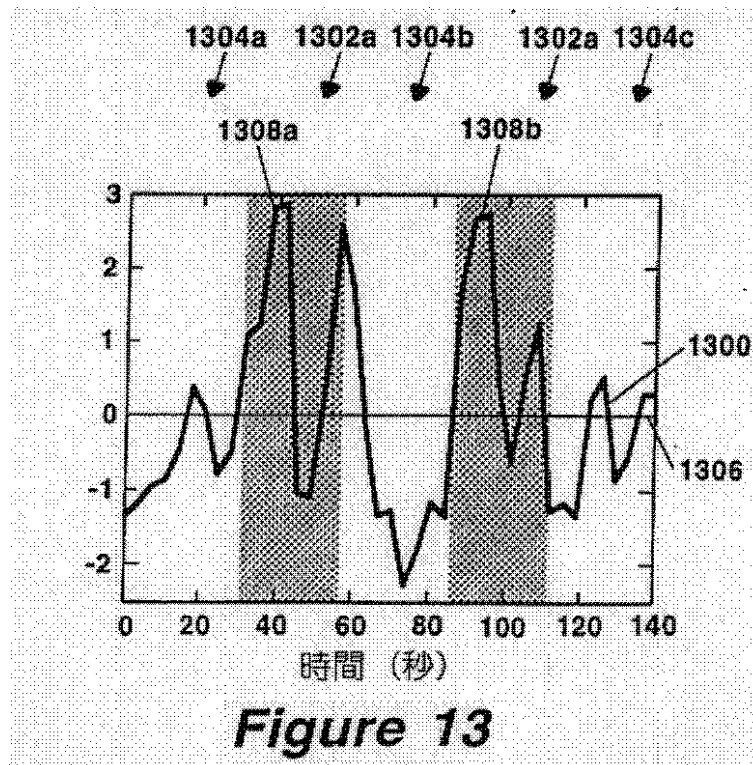


FIG. 12B

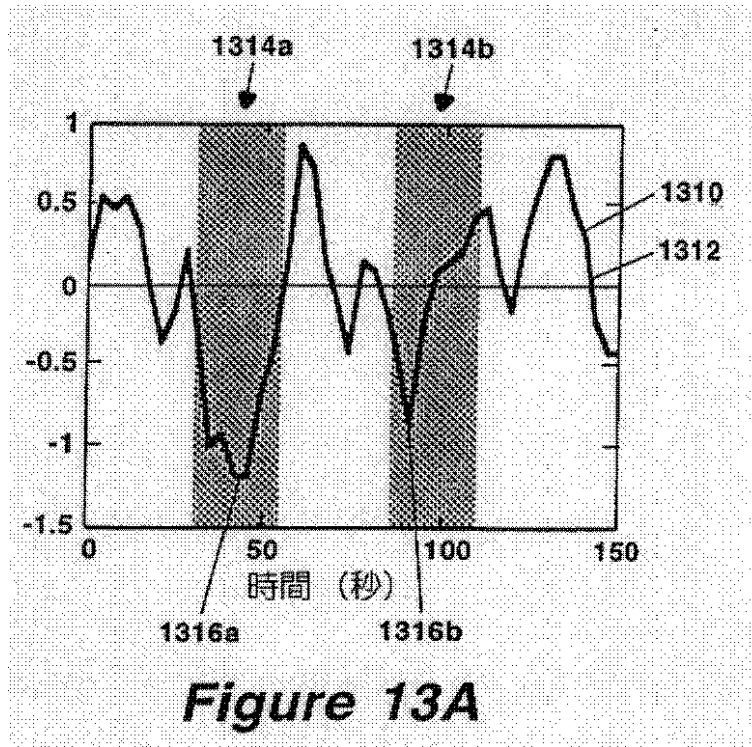
【図12C-F】



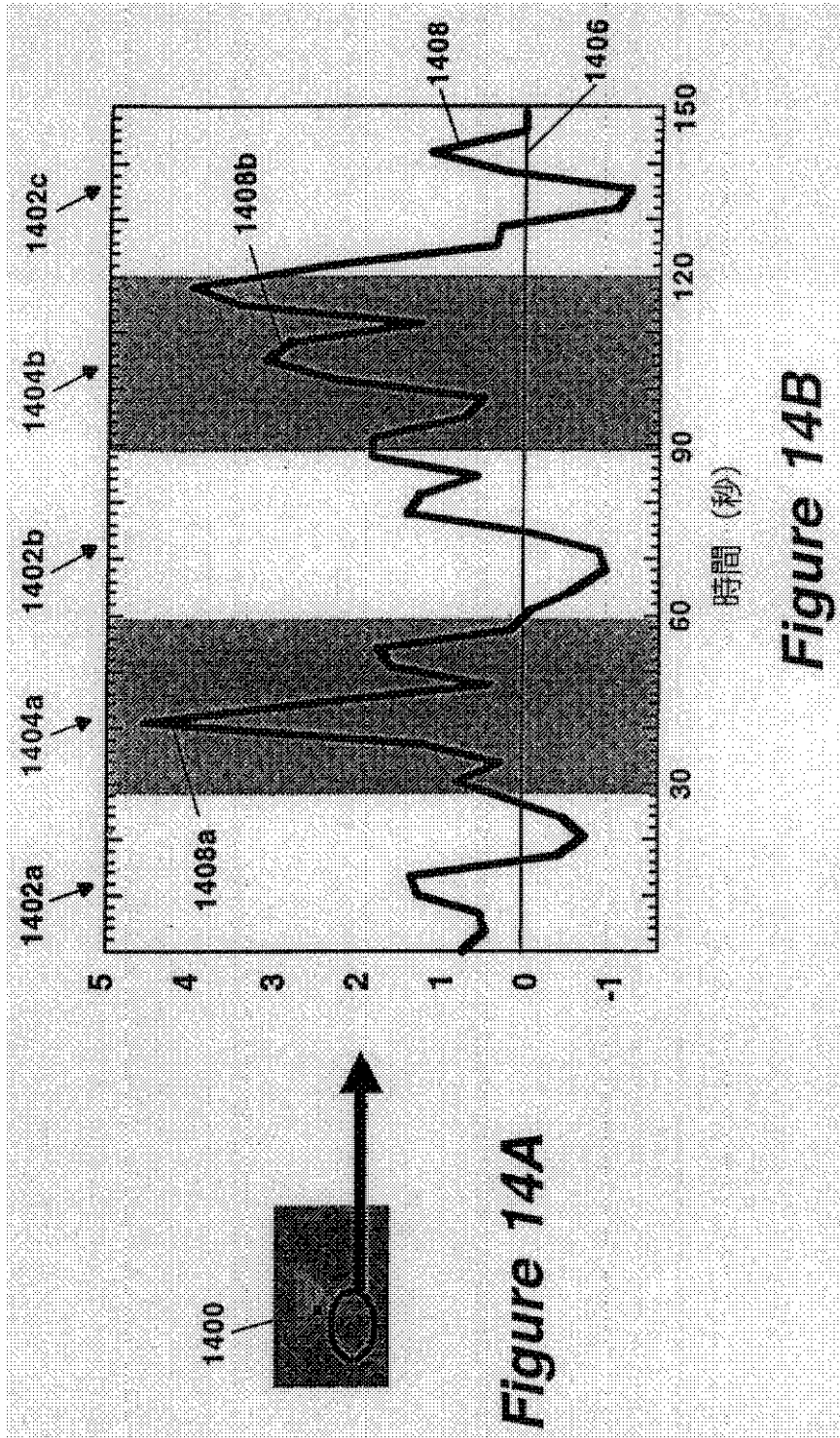
【図13】



【図13A】



【圖 14】



【圖15】

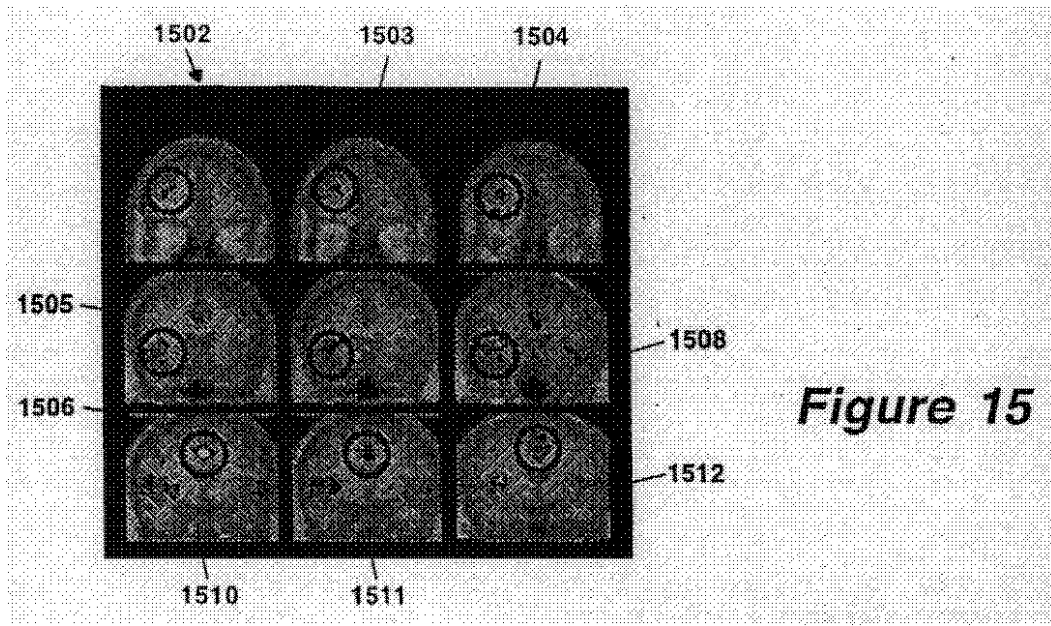


Figure 15

【圖15A - C】

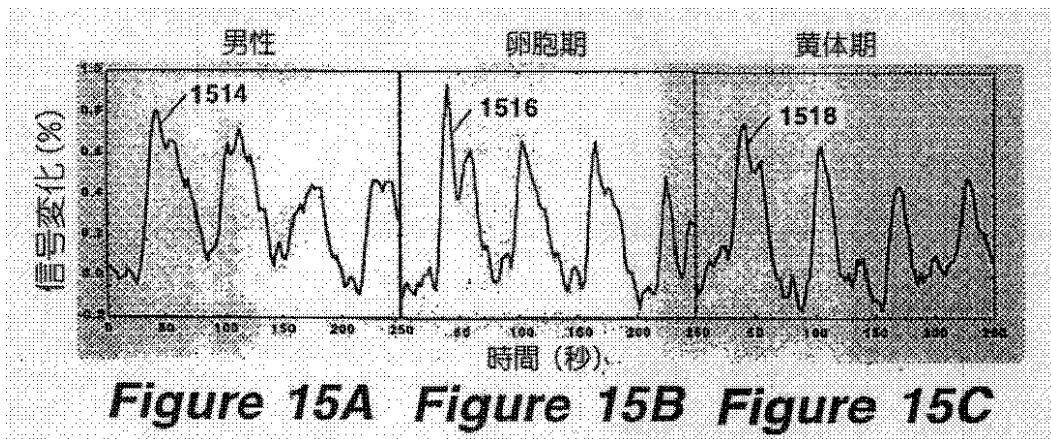


Figure 15A Figure 15B Figure 15C

【図16】

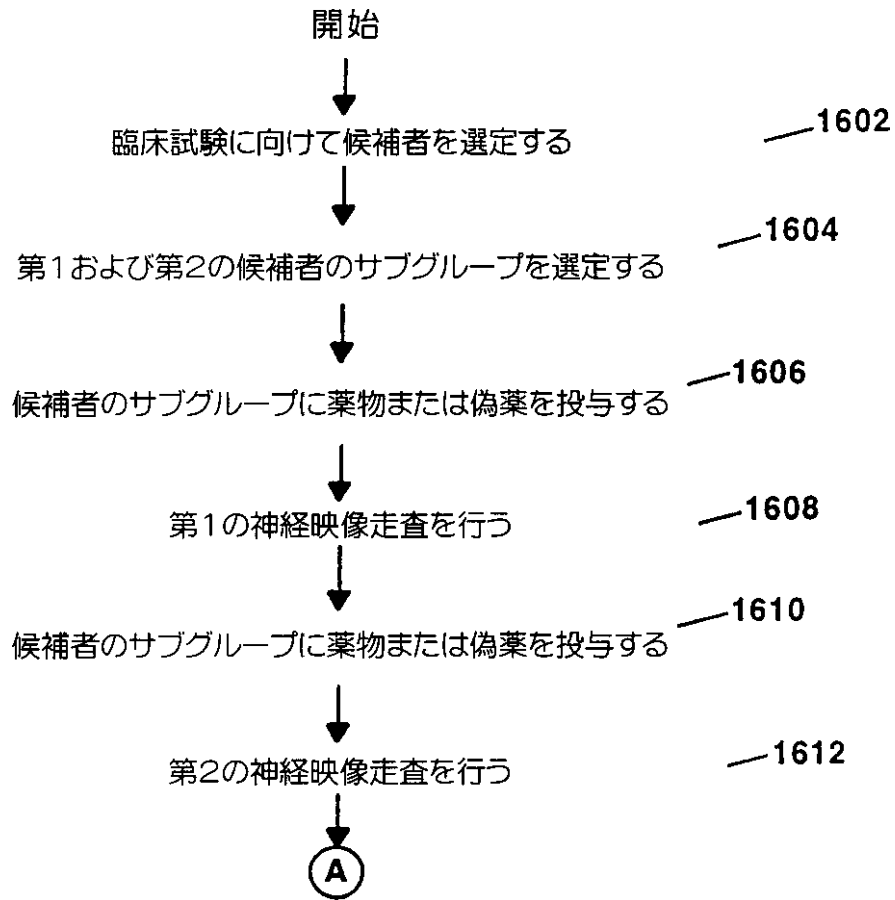


図16Aへ

Figure 16

【図16A】

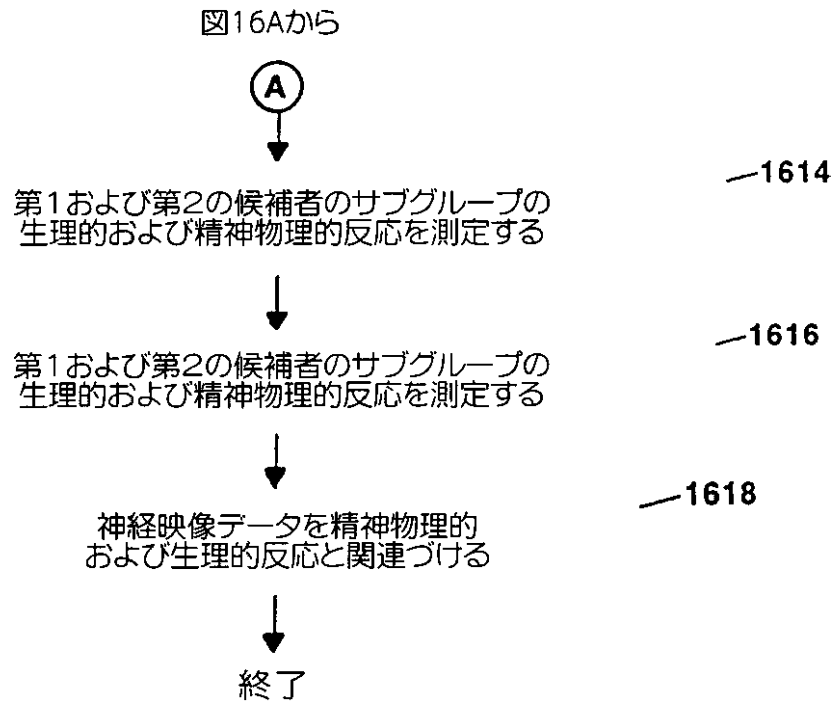


Figure 16A

【図17】

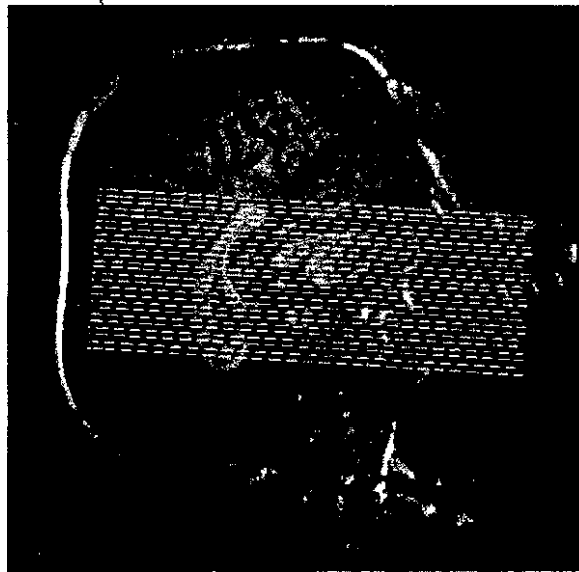


Fig. 17

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Intentional Application No.
PCT/US 01/10377

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B5/055 A61B5/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPD-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 662 112 A (HEID OLIVER) 2 September 1997 (1997-09-02) column 2, line 49 - line 63	1
A	BREITER HANS ET AL.: "Functional Magnetic Resonance Imaging of Brain Reward Circuitry in the Human" ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCE, vol. 877, 29 June 1999 (1999-06-29), pages 523-547, XP000991373 abstract	1
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed '*I' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention '*X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone '*Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. '*&' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 September 2001		Date of mailing of the international search report 10/10/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Knüpling, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/10377

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5662112	A	02-09-1997 DE 19529639 A1 JP 9117430 A	13-02-1997 06-05-1997
WO 9733515	A	18-09-1997 US 5676138 A AU 2528397 A WO 9733515 A1	14-10-1997 01-10-1997 18-09-1997

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト [*] (参考)
A 6 1 B 6/03	3 7 0	G 0 1 N 24/02	Y
10/00		A 6 1 B 5/05	3 7 6
G 0 1 R 33/28		G 0 1 N 24/02	5 3 0 Y
33/54		A 6 1 B 5/04	3 2 0 M
			3 2 2
			3 2 4

(31)優先権主張番号 09/729,665

(32)優先日 平成12年12月4日(2000.12.4)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ブリッター, ハンス・シー
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州01773,
 リンカーン, ケンブリッジ・ターンパイク
 268, ホップス・ブルック・ファーム・
 ロード

(72)発明者 ボルソック, デービット
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州01742,
 コンコード, ストロベリー・ヒル・ロード
 451

Fターム(参考) 4C027 AA03 AA10 DD00 DD01 GG13
 4C093 AA22 DA02 FD08 FF24 FF28
 FG14
 4C096 AA20 AB50 AC01 AD02 AD12
 AD14 AD25 BA18 BA42 CA02
 CA70 DA03 DA04 DA08 DA18
 DB06 DB09 DC18 DC21 DC25
 DC33 DC37 FC20

专利名称(译)	用于客观地测量疼痛的方法和设备		
公开(公告)号	JP2003528679A	公开(公告)日	2003-09-30
申请号	JP2001571988	申请日	2001-03-30
申请(专利权)人(译)	总医院集团		
[标]发明人	ベッセーラリノアール ブリッターハンスシー ボルソックデービット		
发明人	ベッセーラ,リノ・アール ブリッター,ハンス・シー ボルソック,デービット		
IPC分类号	G01R33/28 A61B5/00 A61B5/0476 A61B5/0484 A61B5/05 A61B5/055 A61B5/16 A61B6/03 A61B10/00 G01R33/54		
CPC分类号	A61B5/4824 A61B5/055 A61B5/16 A61B5/4064 A61B5/7239 A61B6/508		
FI分类号	A61B5/00.G A61B5/05.A A61B6/03.370.Z A61B10/00.V A61B5/05.382 G01N24/02.Y A61B5/05.376 G01N24/02.530.Y A61B5/04.320.M A61B5/04.322 A61B5/04.324		
F-TERM分类号	4C027/AA03 4C027/AA10 4C027/DD00 4C027/DD01 4C027/GG13 4C093/AA22 4C093/DA02 4C093 /FD08 4C093/FF24 4C093/FF28 4C093/FG14 4C096/AA20 4C096/AB50 4C096/AC01 4C096/AD02 4C096/AD12 4C096/AD14 4C096/AD25 4C096/BA18 4C096/BA42 4C096/CA02 4C096/CA70 4C096 /DA03 4C096/DA04 4C096/DA08 4C096/DA18 4C096/DB06 4C096/DB09 4C096/DC18 4C096/DC21 4C096/DC25 4C096/DC33 4C096/DC37 4C096/FC20		
优先权	60/193300 2000-03-30 US 60/228950 2000-08-28 US 09/729665 2000-12-04 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于测量大脑活动指数的方法和设备以非侵入方式获取中枢神经系统 (CNS) 信号，将信号定位在特定的解剖和功能CNS部位，并发出信号疼痛。并将大脑的满意部分与相关结果进行解释。相关结果的解释结果可用于单个人和动物，包括但不限于内部或外部刺激，有意识或无意识刺激，药理或非药理治疗以及基于疾病的过程等。可以客观地衡量他们对包括动机在内的重大刺激的反应。此外，这种用于测量满意度/厌恶中枢神经系统中大脑活动的方法可用于确定化合物的功效。

