

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-515954  
(P2014-515954A)

(43) 公表日 平成26年7月7日(2014.7.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 B 5/0476 (2006.01)</b>	A 6 1 B 5/04 3 2 2	4 C 0 2 7
<b>A 6 1 B 5/00 (2006.01)</b>	A 6 1 B 5/00 1 0 2 A	4 C 1 1 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁)

(21) 出願番号 特願2014-510399 (P2014-510399)  
 (86) (22) 出願日 平成24年5月7日 (2012.5.7)  
 (85) 翻訳文提出日 平成25年12月26日 (2013.12.26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/036854  
 (87) 国際公開番号 W02012/154701  
 (87) 国際公開日 平成24年11月15日 (2012.11.15)  
 (31) 優先権主張番号 61/483, 483  
 (32) 優先日 平成23年5月6日 (2011.5.6)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 592017633  
 ザ ジェネラル ホスピタル コーポレイ  
 ション  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州021  
 14・ボストン・フルート ストリート5  
 5・マサチューセッツ ジェネラル ホス  
 ピタル ディー ビー エー  
 (74) 代理人 100060690  
 弁理士 瀧野 秀雄  
 (74) 代理人 100070002  
 弁理士 川崎 隆夫  
 (74) 代理人 100134832  
 弁理士 瀧野 文雄  
 (74) 代理人 100165308  
 弁理士 津田 俊明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 麻酔投与中の脳の状態を追跡するシステム及び方法

(57) 【要約】

麻酔投与下の患者の脳の状態を判断する方法及びシステムである。本発明により、麻酔化合物が、麻酔投与下で患者の生理学的特徴における異なるシグネチャを誘発し、選択された麻酔化合物に基づき生理学的特徴及びこの中のシグネチャの解釈を補助するということが理解される。本発明は、この患者の脳の状態に対しこの生理学的特徴の監視、及び/または解釈を補助する。

【選択図】 図1

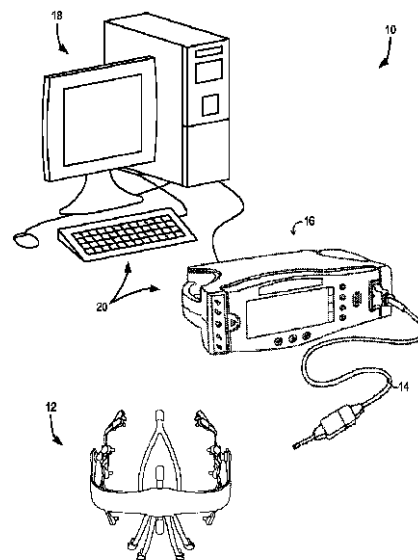


FIG. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

麻酔効果を持つ少なくとも 1 種類の薬剤の投与が行われている患者を監視するシステムであって、前記システムは、

前記患者から生理学的データを取得する複数のセンサと、

少なくとも 1 つのプロセッサであって、

前記生理学的データを前記患者の原点位置に関連付けられた時系列データセットに組み入れ、

前記各々の時系列データセットをスペクトル情報に変換し、

前記時系列データセットに関連付けられた前記原点位置に関するコヒーレンス情報を判断し、

前記患者の現在の状態と予想される将来の状態のうち少なくとも 1 つを示す前記スペクトル情報及び前記コヒーレンス情報の少なくとも 1 つの中からシグネチャを識別し、そして

前記薬剤により誘発された前記患者の現在の状態と予想される将来の状態のうち少なくとも 1 つに関する情報を含む前記シグネチャを利用してレポートを生成する、ことを含む少なくとも 1 つのプロセッサと、を有する

ことを特徴とするシステム。

**【請求項 2】**

前記レポートが、前記薬剤の投与を受ける前記患者の異なる状態における時空間活動を示す、ことを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

**【請求項 3】**

前記少なくとも 1 つのプロセッサは、少なくとも 1 つの時系列データセットにおいて、活動の振幅包絡線を分析して、選択された周波数において低周波リズムの位相に基づいて最大値を識別することを更に含む、ことを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

**【請求項 4】**

前記プロセッサは、時間分解法で位相振幅結合を測定するモジュログラム分析を実施して、前記薬剤を投与された前記患者の状態に対応する位相振幅結合の変調を識別することを含む、ことを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

**【請求項 5】**

前記プロセッサは、前記モジュログラム分析を実施する複数のセンサのいくつかによって取得されたデータの空間的かつ局所化した平均値のうち少なくとも 1 つを判断することを更に含む、ことを特徴とする請求項 4 記載のシステム。

**【請求項 6】**

前記プロセッサは、前記患者の少なくとも 1 つの特徴と、前記麻酔効果を持つ少なくとも 1 つの薬剤における指標と、を受信し、前記指標に基づいて前記シグネチャを識別することを更に含む、ことを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

**【請求項 7】**

前記指標には、前記患者の年齢と、

プロポフォール、エトミデート、バルビツール酸系化合物、チオペンタール、ペンタバルビタール、フェノバルビタール、メトヘキシタール、ベンゾジアゼピン系化合物、ミダゾラム、ジアゼパム、ロラゼパム、デクスedetミジン、ケタミン、セボフルラン、イソフルラン、デスフルラン、レミフェentanil、フェentanil、スフェentanil、アルフェentanilを含むグループから選択された薬剤と、

薬剤の投与タイミング、薬剤の投与量、及び薬剤の投与率を含む薬剤の投与情報と、

のうち少なくとも 1 つが含まれる、

ことを特徴とする請求項 6 記載のシステム。

**【請求項 8】**

前記プロセッサは、前記患者を前記スペクトル情報及び前記コヒーレンス情報に基づいて所定の行動力学を示すものとして特徴付ける動的ベイジアン処理を実行することを含む

10

20

30

40

50

、ことを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

【請求項 9】

前記行動力学は、意識喪失と意識の回復のうち少なくとも 1 つを含む、ことを特徴とする請求項 8 記載のシステム。

【請求項 10】

前記複数のセンサには、脳波計 ( E E G ) センサと、心拍計と、血圧計と、電気皮膚反応 ( G S R ) と、を監視するように構成されたセンサと、のうち少なくとも 1 つが含まれる、ことを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

【請求項 11】

前記各々の時系列データセットをスペクトル写真に変換し、かつ前記患者の現在の状態と予想される将来の状態のうち少なくとも 1 つを示す前記スペクトル情報及び前記コヒーレンス情報のうち少なくとも 1 つのうちでシグネチャを識別することを更に含む、ことを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

10

【請求項 12】

麻酔効果を持つ少なくとも 1 種類の薬剤の投与が行われている患者を監視するシステムであって、前記システムは、

前記患者から生理学的データを取得する複数のセンサと、

前記患者の少なくとも 1 つの特徴及び前記麻酔効果を持つ少なくとも 1 つの薬剤の指標を受信するユーザインタフェースと、

少なくとも 1 つのプロセッサであって、

20

前記指標に基づいて前記患者の現在の状態と予想される将来の状態のうち少なくとも 1 つを示すシグネチャ・プロファイルを識別し、

前記生理学的データを時系列データセットに組み入れ、

前記識別されたシグネチャ・プロファイルを利用して前記時系列データセットを分析し

、  
前記薬剤により誘発された前記患者の現在の状態及び予想される将来の状態のうち少なくとも 1 つと関係する情報を含むレポートを生成する、ことを含む少なくとも 1 つのプロセッサと、を有する、

ことを特徴とするシステム。

【請求項 13】

30

前記プロセッサは、前記患者の原点位置に基づき前記生理学的データを前記時系列データセットに組み入れることを含む、ことを特徴とする請求項 12 記載のシステム。

【請求項 14】

前記プロセッサは、前記時系列データセットに関連付けられた前記原点位置に関するコヒーレンス情報を判断し、前記識別されたシグネチャ・プロファイルを利用して前記コヒーレンス情報を分析して、前記患者の現在の状態と予想される将来の状態のうち少なくとも 1 つを判断する、ことを更に含む、ことを特徴とする請求項 12 記載のシステム。

【請求項 15】

前記プロセッサは、前記各々の時系列データセットをスペクトル写真に変換し、前記識別されたシグネチャ・プロファイルを利用して前記スペクトル写真を分析して、前記患者の現在の状態と予想される将来の状態のうち少なくとも 1 つを判断する、ことを更に含む、ことを特徴とする請求項 12 記載のシステム。

40

【請求項 16】

前記レポートが、前記薬剤を投与された前記患者の異なる状態における時空間活動を示す、ことを特徴とする請求項 12 記載のシステム。

【請求項 17】

前記少なくとも 1 つのプロセッサは、少なくとも 1 つの前記時系列データセットにおける、活動の振幅包絡線を分析して、選択された周波数において低周波リズムの位相に基づいて最大値を識別する、ことを更に含む、ことを特徴とする請求項 12 記載のシステム。

【請求項 18】

50

前記プロセッサは、時間分解法で位相振幅結合を測定するモジュログラム分析を実施して、前記薬剤を投与された前記患者の状態に対応する位相振幅結合の変調を識別する、ことを含む、ことを特徴とする請求項 1 2 記載のシステム。

【請求項 1 9】

前記指標には、前記少なくとも 1 つの患者の年齢と、

プロポフォール、エトミデート、バルピツール酸系化合物、チオペンタール、ペンタバルビタール、フェノバルビタール、メトヘキシタール、ベンゾジアゼピン系化合物、ミダゾラム、ジアゼパム、ロラゼパム、デクスメドミジン、ケタミン、セボフルラン、イソフルラン、デスフルラン、レミフェentanil、フェentanil、スフェentanil、アルフェentanilを含むグループから選択された薬剤と、

10

薬剤の投与タイミング、薬剤の投与量、及び薬剤の投与率を含む薬剤の投与情報と、のうち少なくとも 1 つが含まれる、

ことを特徴とする請求項 1 2 記載のシステム。

【請求項 2 0】

前記プロセッサは、前記患者を所定の行動力学を示すものとして特徴付けるための動的ベイジアン処理を実行することを含む、ことを特徴とする請求項 1 2 のシステム。

【請求項 2 1】

前記行動力学は、意識喪失と意識の回復のうち少なくとも 1 つを含む、ことを特徴とする請求項 1 9 記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2011年5月6日付けで出願された、発明の名称「全身麻酔投与下の脳の状態を追跡するためにEEG及び最新の信号処理アルゴリズムを利用するための方法」と題する米国仮出願61/483,483号に基づき、優先権を主張し、そして参照する形により組み込む。

【0 0 0 2】

本発明は、米国国立衛生研究所により表彰されたDP1OD003646、DP2-OD006454及びK25-NS05758下の政府援助で作成されたものである。米国政府は、本発明において特定の権利を有する。

30

【0 0 0 3】

本発明は、麻酔投与下の患者の脳の状態を追跡するためのシステム及び方法、特に、与えられた麻酔化合物の効果及び患者の実際の脳の状態をより正確に追跡するために、与えられた麻酔化合物の投与中に患者の脳状態の特徴と、患者に投与された与えられた麻酔化合物(anesthetic compound)の予想される効果を互いに関係付けるためのシステム及び方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 4】

1846年、つまり大衆が、外科手術の間、痛みを制御する目的でエーテルを利用して以来、麻酔、鎮痛剤、及び痛みを制御するために投与された他の化合物が、医学の主流となっている。しかしながら、麻酔の利用と、臨床で利用する麻酔効果を持つ多くの化合物は、エーテルが利用されて以来天文学的な成長を遂げている一方で、麻酔投与下の体に対する作用を科学的に理解することは、いまだ進展中である。例えば、患者に対する麻酔の効果及び麻酔の連続する「レベル」に渡る患者の脳の動作を完全に理解することは、いまだ不十分である。それなりに、麻酔専門医(anesthesiologists)は、麻酔効果を認識するように訓練され、投与された麻酔の識別された効果に基づき、担当する患者に対する麻酔の影響の「レベル」の概算を外挿により推定する

40

【0 0 0 5】

不幸なことに、効果、効力、及びそれとともに関係する、担当患者の麻酔影響のレベルに影響し得る非常に多くの変数が存在している。明白な変数は、年齢、総合的な健康状態

50

、身長または体重のような、患者の身体的属性を含むが、明白な変数で無いものは、例えば麻酔投与下で患者の過去の経験に基づいて推定されたものである。これらの変数は、担当の麻酔専門医の経験による変数と、特定の麻酔化合物、または特に麻酔化合物の組み合わせにより与えられる変数が混ざり合わされる際に、担当患者の適切かつ効果的な麻酔投与が、芸術性と科学性を持ち合わせたものとなっている。

【0006】

したがって、患者に対し麻酔化合物の投与において予測できないことを減らすためのシステム及び方法を持つことが望ましい。特に、麻酔化合物が患者に投与された時に、臨床医に提供される多くの変数を、認知し、減少させ、及び/または制御するのに際して、麻酔専門医または他の臨床医を補助するためのシステム及び方法を持つことが望ましい。

10

【発明の概要】

【0007】

本発明は、上記の欠点を解消するため、患者の脳波計 ( E E G ) のようなものから、容易に取得可能な監視情報を利用して麻酔投与下で患者の脳の状態を判断するためのシステム及び方法を提供するものである。本発明において、麻酔化合物が、麻酔投与下で患者の生理学的特徴 ( *physiological characteristics* ) における異なるシグネチャを誘導し、そのような情報の解釈を補助するということが理解される。選択された麻酔化合物に関連付けられた生理学的特徴とシグネチャを利用することにより、本発明は、患者の脳の状態と、生理学的特徴とシグネチャを互いに関連付ける助けとなるものである。

20

【0008】

本発明の1つの態様によると、麻酔効果を持つ少なくとも1つの薬剤の投与を経験する患者を監視するためのシステムが開示されている。このシステムは、患者からの生理学的データを取得するように構成された複数のセンサと、少なくとも1つのプロセッサを含む。プロセッサは、生理学的データを患者の原点位置に関連付けられた時系列データ ( *time-series data* ) セットに組み入れ、各々の時系列データセットをスペクトル情報 ( *spectrum information* ) に変換し、そして時系列データに関連付けられた関連原点位置 ( *associated origin locations* ) に関係することで、コヒーレンス情報 ( *coherence information* ) を判断するように構成されている。このプロセッサは、患者の現在の状態と予想される将来の状態のうち少なくとも1つを示すスペクトル情報とコヒーレンス情報のうち少なくとも1つの中からシグネチャを識別し、薬剤により誘発された患者の現在の状態と予想される将来の状態のうち少なくとも1つと関係する情報を含むシグネチャを利用してレポートを作成するよう更に構成されている。

30

【0009】

本発明の別の態様によると、麻酔効果を持つ少なくとも1つの薬剤の投与を経験する患者を監視するための方法が開示されている。このシステムは、患者から生理学的データを取得するように構成された複数のセンサと、ユーザ患者の少なくとも1つの特徴と麻酔効果を持つ少なくとも1つの薬剤の指標を受信するように構成されたユーザインタフェースと、少なくとも1つのプロセッサと、を含む。このプロセッサは、指標に基づく患者の現在の状態と予想される将来の状態のうち少なくとも1つを示すシグネチャを識別し、生理学的データを時系列データセットに組み入れるように構成されている。このプロセッサは、識別されたシグネチャ・プロファイルを利用して時系列データセットを分析し、薬剤により誘発された現在の状態と予想される将来の状態のうち少なくとも1つと関係する情報を含むレポートを生成するよう更に構成されている。

40

【0010】

本発明の上記及び他の利点は、以下の説明から明らかになるであろう。この説明では、本明細書の一部をなす添付図面に基づいて、本発明の好適な実施形態が示されている。このような実施形態は、必ずしも本発明の全範囲を表すものではない。しかし、本発明の範囲の解釈には、特許請求の範囲及び発明の詳細な説明を参考すべきである。

50

## 【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】本発明に基づく麻酔投与下の患者の脳の状態を判断するシステムの模式図である。

【図2】本発明に基づく麻酔投与下の患者の脳の状態を判断するための方法におけるステップを説明するためのフローチャートを示す図である。

【図3(a)】異なる薬剤または患者の特徴のもとで得られた一連のスペクトル写真を示す図である。

【図3(b)】患者に投与された異なる薬剤の重なり合う影響を示すスペクトル写真及び関連付けられたEEG波形を示す図である。

【図4】個々の患者の状態に対応するものとして観測され得る変数を図示するために集められた一連のEEG波形を示す図である。

【図5】EEG波形と、周波数分析結果と、データ内にキー・マーカを図示し各々のデータ読み出し情報を反映させたスペクトル写真と、を含むデータ読み出し情報の集合体を示す図である。

【図6】複数の電極の各々を推定する放射電流密度におけるスペクトル写真の集合体を示す図である。

【図7】データ内にキー・マーカを図示し、各々のデータ・フォーマットを反映するEEG波形とスペクトル写真の集合体を示す図である。

【図8】位相振幅分析を、将来の患者の状態を判断し、予想するためのメカニズムとして図示するグラフと、位相振幅ヒストグラムと、EEG波形のセットを示す図である。

【図9】データ内にキー・マーカを図示し、各々のデータ・フォーマットを反映させたEEG波形とスペクトル写真の集合体を示す図である。

【図10】本発明に基づき利用される、各々の図が、複数の薬剤例の各々のために「スペクトル・テンプレート」を生成するための能力を図示する、異なる薬剤に対応するグラフを示す図である。

【図11】本発明に基づき利用される、各々の図が、複数の薬剤例の各々のために「スペクトル・テンプレート」を生成するための能力を図示する、異なる薬剤に対応するグラフを示す図である。

【図12】本発明に基づき利用される、各々の図が、複数の薬剤例の各々のために「スペクトル・テンプレート」を生成するための能力を図示する、異なる薬剤に対応するグラフを示す図である。

【図13】本発明に基づき利用される、各々の図が、複数の薬剤例の各々のために「スペクトル・テンプレート」を生成するための能力を図示する、異なる薬剤に対応するグラフを示す図である。

【図14】本発明に基づき利用される、各々の図が、複数の薬剤例の各々のために「スペクトル・テンプレート」を生成するための能力を図示する、異なる薬剤に対応するグラフを示す図である。

【図15】本発明に基づき利用される、各々の図が、複数の薬剤例の各々のために「スペクトル・テンプレート」を生成するための能力を図示する、異なる薬剤に対応するグラフを示す図である。

## 【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明により、麻酔化合物が、麻酔投与下で患者の生理学的特徴における異なるシグネチャを誘発し、選択された麻酔化合物に基づき生理学的特徴及びこの中のシグネチャの解釈を補助するということが理解される。選択された麻酔化合物に関連付けられた生理学的特徴とシグネチャを利用することにより、本発明は、患者の脳の状態と、生理学的特徴とシグネチャを互いに関連付ける助けとなるものである。

【0013】

例えば、図1を見た場合、本発明に基づいて利用するために構成されたシステム10は

10

20

30

40

50

、図1に脳波計(EEG)電極アレイとして図示された生理学的監視装置(physiological monitoring device)のような、患者監視装置12を含む。しかしながら、また、患者監視装置が、例えば外部刺激で覚醒することを測定するために、電気皮膚反応(galvanic skin response; GSR)を監視するためのメカニズムを含むことが可能であるということが考えられる。本デザインのある具体的な実例では、GSRを測定するために追加の電極を備える前頭面ラプラシアンEEG(frontal Laplacian EEG)の電極レイアウトを利用する。本デザインの別の実例では、また、分離GSR電極を利用して、すでに記載したEEGシグネチャを的確に検出するために検討された電極の任意の組み合わせ得るために、後続処理において組み合わせ得る電極の前頭面アレイを組み込んでいる。本デザインの別実施例では、また、分離GSR電極を利用して、信号源の推定のため64~256のセンサ間で利用する全頭皮表面(entire scalp surface)をサンプリングする高密度レイアウトを利用する。

10

#### 【0014】

患者監視装置12は、監視システム16と通信するために、ケーブル14を介して接続される。また、ケーブル14及び類似の接続は、構成部品間の無線接続により代替することが可能である。図示するように、監視システム16を、専用分析システム18に更に接続することが出来る。また、監視システム16及び分析システム18を、統合することが出来る。

20

#### 【0015】

例えば、上記の通り、患者監視装置12が、EEG電極アレイ、例えば、64リードEEG電極アレイである場合が考えられる。しかしながら、以下で明白となるように、最大空間精度(greater spatial accuracy)は、電極の数を64から128か、256か、それ以上に増加させることによって取得することが出来る。同様に、本発明は、実質的により少ない電極で実装することが可能である。いかなる場合でも、監視システム16は、EEG電極アレイと組立部品により得られた生の信号を受信し、その生の信号をEEG波形として表示するように構成することが可能である。したがって、分析システム18は、監視システム16からEEG波形を受信し、後述するように、選択された麻酔化合物に基づくEEG波形及びその中のシグネチャを分析し、解析したEEG波形及びシグネチャに基づいて患者の状態を判断し、レポート、例えば、印刷したレポート、または好ましくはシグネチャ情報及び判断された状態のリアルタイム表示を生成することが出来る。しかしながら、監視システム16及び分析システム18は、共通のシステムに組み入れることが出来るということが考えられる。

30

#### 【0016】

図2を参照すると、本発明による分析方法とレポートは、工程ブロック200において、麻酔化合物のような、望ましい薬剤、及び/または患者の年齢、身長、体重、性別等の、患者のプロファイルの選択により開始する。そのような選択を、図1のユーザインタフェース20を介して通信することが出来る。更に、上記EEGデータと合わせて、薬剤の投与タイミング(timing)、薬剤の投与量(dose)、薬剤の投与率(rate)等のような、薬剤の投与情報は、本発明に基づく将来の患者の状態を推定し、予測するために取得され、利用することが可能である。後述するように、本発明により、患者のプロファイルと同じく、麻酔に対する生理学的反応が、投与された特定の化合物に基づいて変化するということが理解される。例えば、高齢患者では、無意識状態で視認できない強度をいくらか示す場合、麻酔投与下でより低い振幅の強度を示す傾向がある。本発明では、高齢患者と若年患者の間のこの偏差を説明するためのものである。更に、本発明は、投与された特定の麻酔化合物に対しシグネチャのための生理学的データを分析すること、及び/または患者のプロファイルが、固有の状態にある患者の脳の固有の指標を識別するための能力と、これらの指標に基づく状態指標と、予測の精度とを実質的に増大させる。

40

#### 【0017】

50

例えば、以下の薬剤は、本発明で利用可能な薬剤または麻酔化合物の例である。プロポフォル、エトミデート、バルピツール酸系化合物、チオペンタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、メトヘキシタール、ベンゾジアゼピン系化合物、ミダゾラム、ジアゼパム、ロラゼパム、デクスメドミジン、ケタミン、セボフルラン、イソフルラン、デスフルラン、レミフェンタニル、フェンタニール、スフェンタニル、アルフェンタニルなど。しかしながら、本発明により、これらの薬剤の各々が、例えば、EEGデータまたは波形内で、大きく異なる特徴またはシグネチャを誘発するということが理解される。例えば、図15は、有名な薬剤の1つ、プロポフォルのためのEEGデータ、及び関連する状態を提供するものである。

#### 【0018】

特に、図3(a)を参照すると、ラベル付けしたような、プロポフォル、デクスメドミジン、セボフルラン、及びケタミンを投与された経験のある患者に対応する複数のスペクトル写真(spectrogram)が、図示されている。加えて、図3(a)は、高齢患者のスペクトル写真である。お互いに近くに配置された場合に、スペクトル写真は、視覚的に識別するために、投与された薬剤、及び/または患者のプロファイルに基づいて、実質的に異なるということが明白である。図3(b)に示すように、複数の薬剤が組み合わされる際に、このことは、とりわけ正しい。後で説明するように、本発明により、患者から取得された生理学的データ及びその中に含まれるシグネチャにおいて、実質的な偏差を識別する。この認識のもと、選択された薬剤、及び/または患者のプロファイルに基づいて、本発明は、従来のシステムを大きく改善する麻酔投与中の脳の状態を追跡するためのシステム及び方法を提供するものである。複数の薬剤例各々における「スペクトル・テンプレート」例の概要は、「サンプル」区分において提供される。これらの「スペクトル・テンプレート」は、自動的に患者の現在の状態を識別するか、将来の状態を投影することに利用される。

#### 【0019】

適切な薬剤、及び/または選択された患者のプロファイルを伴って、生理学的データの獲得は、工程ブロック204で始まる。例えば、図1に関連して説明されるような、取得されたデータが、EEGデータとなる、システムを利用する。図4を参照すると、時間ドメインにおける一連のEEG波形が図示されている。図4で図示されたような並列比較で明らかのように、これらのEEG波形は、明らかに異なる。例えば、「覚醒」400、「睡眠」402、及び「全身麻酔」404下の一般的な分類は、容易に行うことができる。EEG波形が収集される時に、患者の状態を示す関連した分類タイトル400、402、及び404と並列比較する際、各々の分類400、402、及び404内にEEG波形の一般的、かつ識別しうる特徴が存在しているように見える。しかしながら、EEG波形が、与えられたEEG波形を評価するために、前後関係を提供する相対的なEEG波形を分類または集められない時に、EEG波形どうしを識別、または抽象的に分類することは、非常に困難である。したがって、後述するように、本発明は、患者から取得された生理学的情報を分析し、その情報とそこに含まれる重要な指標を分析し、患者の現在、及び/または予想される将来の状態と関係する情報を推定するためのシステム及び方法を提供する。

#### 【0020】

そうするためには、理論上生理学的データを評価するよりむしろ、工程ブロック206において、生理学的データが処理される。処理により、電極またはセンサで実施されるか、脳内で位置を外挿により推定される。後述するように、本発明は、スペクトル写真とグローバル・コヒーレンス分析の結合により、脳の時空間力学(spatiotemporal dynamics)の追跡を可能とするものである。明白なように、「スペクトル写真」の参照は、例えば、図3(a)に表されるような、周波数ドメイン情報の視覚的な表現と関係する。しかしながら、本発明の文脈内における「スペクトル写真」は、視覚的な表現または表示をされる必要性は無い。むしろ、例えば、処理及びレポート生成の文脈内において、スペクトル写真は、レポートまたは視覚的な表現が最後に生成される中間処理

10

20

30

40

50

ステップとなる。例えば、図5を参照すると、時間ドメイン500でのEEG波形が、スペクトル502を持ち、スペクトル写真504に変換することが出来る。しかしながら、理論上スペクトル写真504または与えられたスペクトル502のスペクトル情報を単純に分析することにより、ラプラシアン照合(Laplacian referencing)は、工程ブロック208において、例えば、図1の監視装置12の、各々の電極位置で頭皮と直角をなす放射電流密度(radial current densities)を推定することが出来る。したがって、「スペクトル写真」処理が実行されるが、スペクトル写真の視覚的表現は、表示される必要は無い。

【0021】

表面ラプラス計算(surface Laplacian calculations)により、電極で記録された電圧と、局部近傍における電極で記録された電圧の平均の間の差異を取ることによって判断することが出来る。

10

【0022】

【数1】

$$V_i(t)$$

【0023】

として頭頂部近くに位置した基準電極に関するi番目の電極で記録された電圧で示されることで、

20

【0024】

【数2】

$$V_i(t)$$

【0025】

の表面ラプラシアンは、以下のように概算される。

【0026】

30

【数3】

$$J_i(t) \equiv V_i(t) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M V_i^m(t) \quad (\text{式1})$$

【0027】

【数4】

$$V_i^m(t)$$

40

【0028】

は、電極iに最も近いm番目の電極で記録された電圧を示している。このように、特定位置でのEEGは、近傍で記録されたEEGの平均を局所的に参照したものである。Mの選択は、i番目の電極に最も近い電極と、i番目の電極に関する位置の対称性と、に基づく。電極の最も近くに分散した対称的な6対を持つ、頭頂部の電極のためには、M=6となる。残りの電極のため、およそ対称的な位置に配置された4つまたは5つの近傍の電極を見つけることは可能である。この場合、Mは、それぞれ4または5に等しくなるように選択される。端の電極では、そのような対称的な位置による、概算が出来ないため、表面ラプラシアンを、計算することは出来ず、また放射電流密度は、推定されない。したがっ

50

て、放射電流密度のより精度の高い推定には、電極の数の増加と、各々の電極の近傍における頭頂部の曲面を占有することにより計算することが出来る。

【0029】

これらの電流密度の概算から、工程ブロック210において、各々の電極におけるスペクトル写真が算出される。図6を参照すると、複数の電極の各々で推定された放射電流密度のスペクトル写真が、示されている。上記で説明した通り、スペクトル写真は、図7で示すように、時間ドメインにおけるEEG波形を一般に識別し、追跡する重要なシグネチャを、表わす。特に、2つの時間ドメインEEG波形及び関係するスペクトル写真が、軽いデクスメドミジン鎮静剤 (sedation) に対応するセット700及び深いデクスメドミジン鎮静剤に対応するセット702の中に図示されている。軽いデクスメドミジン鎮静剤に対応するセット700において、主軸 (spindles) 704は、視認でき、深いデクスメドミジン鎮静剤に対応するセット702において、強い徐波振動 (slow wave oscillation) 706が、視認できる。

10

【0030】

異なる電極におけるスペクトル写真の明確な時間的パターンを、識別するために、局所化した基準を持つことが、好ましい。これは、平均または単一電極基準法 (average or single electrode scheme) と対照をなすものであり、おおよそ時間的なパターンが、各々の電極におけるスペクトル写真に存在しているという間違った結論を導いてしまう。

【0031】

i番目の電極の位置における表面ラプラシアン of the スペクトルは、K上で平均化する重複しないセグメントにより概算される。

20

【0032】

【数5】

$$S_i^X(f) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K X_i^k(f) X_j^k(f)^* \quad (\text{式2})$$

【0033】

【数6】

$$X_i^k(f) \equiv Z_j^k(f) - \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K Z_j^k(f)$$

30

【0034】

は、周波数fでの電極iのセグメントkにおいて概算した電流密度の平均補正フーリエ変換 (mean corrected Fourier transform) である。そして、

40

【0035】

【数7】

$$X_i^k(f)^*$$

【0036】

は、複素共役 (complex conjugate) である。

【0037】

50

取得した時系列データにおいて、協調的な活動を特徴付けするために、固有値分解 (eigenvalue decomposition) により、時間の関数として各々のスペクトラム周波数でのクロス・スペクトル行列 (cross-spectral matrix) を計算することが出来る。特に、工程ブロック 212 において、固有値 (eigenvalue) に基づくグローバル・コヒーレンス分析により、脳の麻酔状態の時空間力学を追跡することに利用することが出来る。一般に、プロポフォールの例において、グローバル・コヒーレンス分析により、患者が無意識下になった時に、患者が前頭面へシフトする、覚醒を行う際に、後頭部における強く、調和した活動を検出する。

【0038】

特に、周波数  $f$  でのクロス・スペクトル行列の  $i$  番目の要素のモーメント法推定 (method-of-moments estimates) により、以下のように計算される。

【0039】

【数8】

$$C_{ij}^X(f) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K X_i^k(f) X_j^k(f)^* \quad (\text{式3})$$

【0040】

【数9】

$$X_i^k(f)$$

【0041】

及び

【0042】

【数10】

$$X_j^k(f)$$

【0043】

は、周波数  $f$  における電極  $i$  及び  $j$  各々から推定する電流密度の勾配フーリエ変換 (tapered Fourier transform) である。N箇所の位置において、

【0044】

【数11】

$$C^X(f)$$

【0045】

は、クロス・スペクトルの  $N \times N$  行列である。

【0046】

直交基底 (orthogonal basis) は、各々の周波数  $f$  におけるカルーネン・ルーベ変換の実行により取得することが出来る。

【0047】

10

20

30

40

【数 1 2】

$$Y^k(f) = U(f)^H X^k(f) \quad (\text{式 4})$$

【0 0 4 8】

【数 1 3】

$$U(f)^H$$

10

【0 0 4 9】

は、マトリックス

【0 0 5 0】

【数 1 4】

$$U(f)$$

【0 0 5 1】

の随伴行列 (adjoint of matrix)、(すなわち、

20

【0 0 5 2】

【数 1 5】

$$U(f)$$

【0 0 5 3】

の複素共役転置 (complex conjugate transpose)、

30

【0 0 5 4】

【数 1 6】

$$U(f)^H = (U(f)^*)^T$$

【0 0 5 5】

) 及びユニタリ行列 (すなわち、

【0 0 5 6】

【数 1 7】

40

$$U(f) U(f)^H = 1$$

【0 0 5 7】

) である。

【0 0 5 8】

【数 1 8】

$$U(f)^H$$

【0 0 5 9】

は、カルーネン・ルーベ変換の下、新たな基準におけるクロス・スペクトル行列のために選択される。

【0 0 6 0】

【数 1 9】

10

$$C_{ij}^Y(f) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K Y_i^k(f) Y_j^k(f)^* \quad (\text{式 5})$$

【0 0 6 1】

上記は、対角である。(すなわち、

【0 0 6 2】

【数 2 0】

20

$$C_{ij}^Y(f) = C_{ij}^Y(f) \delta_{ij}$$

【0 0 6 3】

)これは、

【0 0 6 4】

【数 2 1】

30

$$C^Y(f) = S_i^Y(f)$$

【0 0 6 5】

の対角要素を含んでいる。

【0 0 6 6】

【数 2 2】

40

$$S_i^Y(f) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K Y_i^k(f) Y_i^k(f)^*$$

【0 0 6 7】

は、i番目の固有ベクトル(eigen vector)であり、

【0 0 6 8】

【数 2 3】

$$U(f)$$

【0 0 6 9】

の  $i$  番目の列が、

【0 0 7 0】

【数 2 4】

10

$$\sum_{j=1}^N |U_{ji}(f)|^2 = 1$$

【0 0 7 1】

を満足する正規化した固有ベクトルである。したがって、

【0 0 7 2】

【数 2 5】

20

$$|U_{ji}(f)|^2$$

【0 0 7 3】

は、 $i$  番目の電極から  $i$  番目の固有ベクトルへの寄与を含む。 $j$  番目と  $i$  番目の要素が、

【0 0 7 4】

【数 2 6】

30

$$|U_{ji}(f)|^2$$

【0 0 7 5】

である行列は、重み付け行列 (weighting matrix) と呼ばれる。

【0 0 7 6】

【数 2 7】

40

$$S_1^Y(f) \geq S_2^Y(f) \geq \dots \geq S_N^Y(f).$$

【0 0 7 7】

のように固有ベクトルを並べると、固有値の和に対する最大固有値の割合は、以下の通りである。

【0 0 7 8】

【数 2 8】

$$C_{Global}(f) = \frac{s_1^Y(f)}{\sum_{i=1}^N s_i^Y(f)} \quad (\text{式 6})$$

【0079】

10

この割合は、グローバル・コヒーレンスと呼ばれる。主要な固有値が、残りと比較して大きい場合、

【0080】

【数 2 9】

### $C_{Global}(f)$

【0081】

20

が、1に近づく。この場合、重み付け行列の要素を利用して対応する固有ベクトルに対し異なる位置での寄与を検査することにより、この周波数における調和した活動の合計を提供する。これらの要素は、行の重み付けである。行の重み付けは、

【0082】

【数 3 0】

### $U(f)^H$

【0083】

30

の行要素の絶対値の2乗により得ることが出来る。それは、最も高い固有値を持つ固有ベクトルを導く。

【0084】

上記のクロス・スペクトル行列の推定は、ノイズに対し敏感である。クロス・スペクトル推定をより強固に行うために、式5において、中央値を、平均値の代わりに利用することが出来る。中央値は、中心的位置での強固な推定量であり、異常値に対し平均値より感度が低い。

【0085】

したがって、工程ブロック208～212は、2つの価値ある情報、すなわち、スペクトル写真及びグローバル・コヒーレンス情報をもたらす。それは、患者が受ける麻酔の異なる状態において、異なる時空間活動を示すものである。例えば、プロポフォールの場合、患者が覚醒する際、スペクトル写真が、強い後頭部の活動を示す。意識を失った後、スペクトル写真が、後頭部において活動の欠落及び活動の増大、そして前頭面での強い及び活動の増大を示す。前頭面での、及び領域における強度の増大は、前頭面における良く知られたパターンと調和して、意識を失った後発生する。患者が応答性を失う時に、領域での後頭部上で調和した活動が減少する。患者が無意識である場合、領域における強い調和した活動は、スペクトル写真が前頭面パターンを示す場所で、前頭面電極に渡り広く観測される。スペクトル写真において全ての高い活動があるにも関わらず、調和した活動は、領域で観察されるだけであるかもしれない。後頭部の及び領域における相対強度は、患者の行動反応 (behavioral responses) を確実に追跡する。プロポフォールにおいて、患者が覚醒している場合、後頭部の

40

50

強度は、強度より大きく、患者が無意識である場合、その逆となる。領域における強いグローバル・コヒーレンスは、前頭面電極における高く調和した活動を示す。したがって、スペクトル写真とともにグローバル・コヒーレンスと重み付け行列は、麻酔投与下の患者の脳における現在の状態と予想される将来の状態を判断するための第1段階のデータを提供する。更に、初期の検査を詳細に考慮し、そのような工程の妥当性確認は、シメンザール A、パドン PL、ピアース ET、ウォルシュ JL、サラザール-ゴメス AF、ハレル PG、トラバース-ストッケル C、ハビーブ K、ブラウン EN (2011年)による、「グローバル・コヒーレンス分析を利用した全身麻酔下における脳の状態追跡」、米国科学アカデミー会報 108号、p. 8832 ~ p. 8837で提供されている。

10

## 【0086】

工程ブロック214において、位相振幅分析 (phase - amplitude analysis) により、他の信号の位相に関する与えられた信号の振幅を考慮することを行い、その逆もまた同様に行う。上記で説明したように、EEG記録のスペクトル分析により、本発明が麻酔投与に関係する特定の周波数バンドにおいて、系統的な変化、(1 - 4 Hz)、(5 - 8 Hz)、(8 - 14 Hz)、(12 - 30 Hz)、及び (30 - 80 Hz) における変化を含みつつ、追跡することを許容するものである。しかしながら、スペクトル分析は、異なる周波数におけるリズム間の位相または振幅において相関を無視して、各々の周波数バンド内における振動を独立して取り扱う。

20

## 【0087】

強度スペクトラム測定は、信号のフーリエ変換の複素位相 (complex phase) における変化に関して不変である。したがって、信号位相に感度を持つ測定を利用することにより、強度スペクトル分析を拡張することが当然である。パイ・スペクトル分析は、異なる周波数における振動の位相との相関の存在を検出する。パイ・スペクトルに基づく統計は、広く低周波から高周波領域に渡ってパイ・スペクトルを比較する方法によって、臨床上の麻酔の深さの量を監視することに利用されている。

## 【0088】

しかしながら、本発明に基づいて、従来の「クロス周波数相関」の代わりに、位相振幅分析が、利用されている。位相振幅分析において、ある周波数バンドにおける活動の振幅または包絡線は、低周波リズムの特定の位相において、常に最大となる。例えば、2つの重ならない周波数バンドが与えられると、位相振幅結合 (phase - amplitude coupling) において、高周波数バンドにおける活動の振幅が、低周波リズムの特定の位相で常に最高となる。本発明によれば、ある分析では、麻酔の浅い段階と深い段階の各々に対応する位相振幅結合の少なくとも2つの明確なモードにおいて識別するために、時間分解法 (time - resolved fashion) により位相振幅結合を測定するように実行することが出来る。

30

## 【0089】

具体的には、徐波振動の位相 (SO; 0.1 - 1 Hz) と (8 - 14 Hz) 振動の振幅の間における結合を特徴付けるために、時間変動する位相振幅モジュログラム (time - varying phase - amplitude modulogram)、

40

## 【0090】

## 【数31】

$$M(t, \Phi)$$

## 【0091】

により、SOサイクルの各々において特定の位相で相対的 (または他の) 振幅を説明するように生成することが出来る。

## 【0092】

50

E E G 信号、  
 【 0 0 9 3 】  
 【 数 3 2 】

$$x(t)$$

【 0 0 9 4 】  
 で与えられ、 $F_s = 250 \text{ Hz}$ の割合でサンプルされた、超低周波ドリフトにより、2分  
 (または他の選択された持続時間)のデータの毎に、信号を1つに結びつけるスプライン  
 から最小2乗エラー (least-square errors) を差し引くことにより 10  
 取り除かれる。次に、バンドパス・フィルタにより、各々の重要な周波数バンド、

【 0 0 9 5 】  
 【 数 3 3 】

$$x_b(t), b \in \{\alpha, SO\}$$

【 0 0 9 6 】  
 内で、律動的な構成要素を取出すために適用することが出来る。最小2乗法のアプローチ  
 を使用して設計した対称性有限インパルス応答フィルタ (SO: パスバンド  $0.1 - 1 \text{ Hz}$   
 $z$ 、遷移バンド  $0.085 - 0.1 \text{ Hz}$  及び  $1 - 1.15 \text{ Hz}$ 、阻止バンドでの  $17 \text{ dB}$  20  
 以上の減衰、 $250 \text{ Hz}$ での次数  $2207$ 、: パスバンド  $8 - 13.9 \text{ Hz}$ 、遷移バン  
 ド:  $5.9 - 8 \text{ Hz}$  及び  $13.9 - 16 \text{ Hz}$ 、阻止バンドでの  $60 \text{ dB}$ 以上の減衰、次数  
 $513$ )を利用することが出来る。離散ヒルベルト変換 (discrete Hilbert  
 transform) を、

【 0 0 9 7 】  
 【 数 3 4 】

$$\text{Re}[z_b(t)] = X_b(t).$$

【 0 0 9 8 】 30  
 を満足しつつ、複素解析信号、

【 0 0 9 9 】  
 【 数 3 5 】

$$z_b(t)$$

【 0 1 0 0 】  
 を計算するために利用することが出来る。解析信号は、瞬間 振幅、

【 0 1 0 1 】  
 【 数 3 6 】 40

$$A(t) = |z_\alpha(t)|$$

【 0 1 0 2 】  
 とSO位相、

【 0 1 0 3 】  
 【 数 3 7 】

$$\Psi(t) = \arg[z_{SO}(t)]$$

【 0 1 0 4 】

を提供する。

【 0 1 0 5 】

モジュログラムにより、例えば、

【 0 1 0 6 】

【 数 3 8 】

 $\psi(t)$ 

【 0 1 0 7 】

の瞬間値 (instantaneous value) に基づく 18 個の等間隔位相ビン (equally spaced phase bins) の 1 つを各々の時間的なサンプルに割り当て、次に、例えば、2 分以内で

10

【 0 1 0 8 】

【 数 3 9 】

 $A(t)$ 

【 0 1 0 9 】

の対応する値を平均化することにより計算される。

20

【 0 1 1 0 】

【 数 4 0 】

$$M(t, \phi) = \frac{\int_{t - \frac{\delta t}{2}}^{t + \frac{\delta t}{2}} \int_{\phi - \frac{\delta t}{2}}^{\phi + \frac{\delta t}{2}} A(t') \delta(\psi(t') - \phi') d\phi' dt'}{2\pi \int_{t - \frac{\delta t}{2}}^{t + \frac{\delta t}{2}} A(t') dt'} \quad (\text{式 7})$$

30

【 0 1 1 1 】

【 数 4 1 】

 $\delta(t) = 120s$ 

40

【 0 1 1 2 】

及び

【 0 1 1 3 】

【 数 4 2 】

 $\delta\phi = 2\pi/18$ 

【 0 1 1 4 】

50

である。

【0115】

【数43】

$M(t, \phi)$

【0116】

が全SO位相上で振幅の正規化した密度となるように、

【0117】

【数44】

$$\int_{-\pi}^{\pi} M(t, \phi) d\phi = 1$$

【0118】

となる。

【0119】

例えば、図8は、位相振幅変調 (phase-amplitude modulation) の2つの明確なパターンを示している。すなわち、第1の位相振幅変調は、徐波睡眠 (最大値。すなわち、高周波活動が、低周波位相0に対応する、低周波振動のピークにおいて最高となる) と類似しており、第2の位相振幅変調は、意識の回復 (最小値。すなわち、高周波活動が、低周波位相の  $\pm$  に対応する、低周波振動の谷において最高となる) の前兆となる。徐波振動位相 (slow oscillation phase) は、 $\sim$  (8-14 Hz) 振幅を変調し、応答確率に関して、考慮され、そして図8に反映されている。具体的には、行動曲線 (behavioral curve) の1つグループ802が、第1のグラフ804における導入と第2のグラフ806における覚醒の間、クリックと言語刺激に対する応答確率を示す。位相振幅ヒストグラム808のセットが、徐波振動位相 (Y軸、基準正弦波で示される) と、LOC (意識の喪失) 810とROC (意識の回復) 812に関する時間の関数 (X軸) として平均正規化 / 振幅との間の関係を示す。最小値における位相振幅の関係は、LOC/ROCの遷移点 (transition points) で観測し得る。その遷移点で、の振幅が、徐波振動の谷における最大となる。最大値における位相振幅の関係は、無意識状態の間に観測し得る。その状態で、の振幅が、徐波振動のピークで最大となる。これらの最小値及び最大値における変調パターンは、それぞれ、最小値を示す、生のEEGの結果814と、最大値を示す、生のEEGの結果816で観測し得る。最小値パターンは、患者が麻酔下で意識を回復できる際に予測することに利用されることを示しながら、ROCより先の覚醒の間に再度現れる。

【0120】

例えば、最小値パターンへの遷移が、意識を取り戻す前に確かに起こるために、最小値との関係により、睡眠から覚醒する一方で、患者が意識を回復しそうな時を予測する。波または薬剤 (例えば、セボフルラン) 選択を狭める病理学 (pathology) により、最小値における変調が無い場合、または、電極の配置が、最小値における変調の検出を難しくさせる場合、最大値の変調における欠落及び喪失を、また覚醒している間意識の回復を予測するために利用する。特に、プロポフォル麻酔から覚醒する間、最大ピークの徐波振動の位相及び高周波の間の変調関係が、最小値における変調関係に変化し、潜在的な強度スペクトラムに対するわずかな変化を伴って、意識の回復より先に、このようになる。最小値における変調が、前頭面の分布を持つ一方で、最大値における変調が、頭皮に渡っておよそ一様に分布している。

【0121】

10

20

30

40

50

したがって、そのような位相振幅の情報は、現在または予想される将来の患者の状態の確かな指標を提供することが出来る。例えば、最大値における変調パターンが、群発抑制交代 (burst-suppression) よりも浅く、最小値における変調の間に観測されるよりも深い、無意識の状態を表しているため、最大値における変調パターンは、麻酔の外科的レベルを持続するために、目標として利用することが出来た。最小値における変調が、最大値における変調より浅い無意識の状態を表すために、患者が外部刺激に応答することができる一方で、最小値におけるパターンが、鎮痛作用の維持のために目標として利用され得る。更に、上記の通り、高齢患者では、しばしば、減少した波または波の欠落を示す。したがって、減少した波、または波の欠落を示す高齢患者において、監視により、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、及び  $\delta$  バンドを含む広帯域周波数レンジに渡る徐波振動位相振幅変調を計算することにより、また実行され得る。

10

【0122】

変調強度を測定するために、変調指標、

【0123】

【数45】

$$MI(t)$$

【0124】

は、ビット毎に、

20

【0125】

【数46】

$$M(t, \phi)$$

【0126】

と、期間 ( - , ) における均一位相分布の間で、カルバック・ライブラ発散として、定義され得る。

【0127】

【数47】

30

$$MI(t) = \int_{-\pi}^{\pi} \frac{M(t, \phi)}{2\pi} \log_2 M(t, \phi) d\phi \quad (\text{式8})$$

【0128】

強度スペクトル及び位相振幅結合が、脳の力学についての補足的な情報源となることが出来る。したがって、測定値の組み合わせにより、分析単独の場合より大きな構造を明らかにすることが出来る。

【0129】

40

例えば、麻酔の段階的な投与の間の EEG 強度スペクトラムは、周波数で始まる広帯域ピークを示し、周波数と帯域幅において、意識喪失の結果麻酔投与量の増大を伴う低い  $\alpha$  バンドへと減少する。及び  $\beta$  レンジの効果は、外部刺激に対する減少した応答の確率に関係している。この進行ピーク内の強度は、前頭面の EEG チャンネルで最も強くなる。これは、意識回復後に反転する。進行ピーク周波数 (traveling peak frequency) は、例えば、2 Hz と 40 Hz の間の中央値として、測定され、同じ極限值間の四分位数範囲 (interquartile range) を利用して帯域幅を計算する。

【0130】

更に、上記の位相振幅変調効果と、それを監視するシステム及び方法は、表面ラブラシ

50

アンのような、いくつかの電極を局所化した平均を利用して最適に観測される。さもなければ、位相振幅変調効果は、不十分に分析されるか、観測出来ない。

【 0 1 3 1 】

本発明のある構成によると、ビーム形成過程が、位相振幅変調の推定を改良するために利用することが出来る。

【 0 1 3 2 】

【 数 4 8 】

$$x(t) := [x_1(t), x_2(t), \dots, x_N(t)]^T$$

10

【 0 1 3 3 】

は、時間

【 0 1 3 4 】

【 数 4 9 】

$$0 \leq t \leq T.$$

【 0 1 3 5 】

間の N 個の EEG チャンネルに対応する、EEG 時系列を示す。

20

【 0 1 3 6 】

【 数 5 0 】

$$\alpha(t) := [\alpha_1(t), \alpha_2(t), \dots, \alpha_N(t)]^T$$

【 0 1 3 7 】

および

【 0 1 3 8 】

30

【 数 5 1 】

$$s(t) := [s_1(t), s_2(t), \dots, s_N(t)]^T$$

【 0 1 3 9 】

は、8 - 14 Hz 及び 0 . 1 - 1 Hz の周波数バンドでバンドパス・フィルタ、

【 0 1 4 0 】

【 数 5 2 】

40

$$x(t)$$

【 0 1 4 1 】

により得られる リズムと徐波振動の時系列を示す。

【 0 1 4 2 】

【数 5 3】

$$\alpha^H(t) := \alpha(t) + i\mathcal{H}(\alpha(t))$$

【0 1 4 3】

及び

【0 1 4 4】

【数 5 4】

$$s^H(t) := s(t) + i\mathcal{H}(s(t))$$

10

【0 1 4 5】

と置く。

【0 1 4 6】

【数 5 5】

$$\mathcal{H}(\cdot)$$

20

【0 1 4 7】

は、離散時間ヒルベルト変換である。リズムの振幅は、単一チャンネル・ラプラシアンで得られた EEG (single-channel Laplacian-derived EEG) の解析結果に基づき、麻酔中の徐波位相により変調される。

【0 1 4 8】

位相振幅変調が、脳内で単一かつ空間的に局所化したメカニズムから生じると仮定すると、その問題は、EEG センサの多チャンネル・アレイを介した観測に基づき単一位相振幅変調の関係を再構築することを減らせる。

【0 1 4 9】

視覚的な解決は、ビーム形成により与えられる。ビーム形成の考えは、潜在的なシステム・モデルを表す適切なコスト関数 (cost function) を最小化するためにアレイ観測に基づくスカラ信号を形成するためのものである。

30

【0 1 5 0】

【数 5 6】

$$w := [w_1, w_2, \dots, w_N]^T$$

【0 1 5 1】

は、重み付けベクトル (ビーム形成ベクトル) を示し、リズムの対応する投影と、

40

【0 1 5 2】

【数 5 7】

$$\alpha_W(t) := w^T \alpha^H(t)$$

【0 1 5 3】

及び

【0 1 5 4】

50

【数 5 8】

$$s_W(t) := w^T s_H(t).$$

【0 1 5 5】

の各々により与えられる徐波振動の時系列を考慮している。

【0 1 5 6】

【数 5 9】

$$\alpha_W(t)$$

10

【0 1 5 7】

の振幅と、

【0 1 5 8】

【数 6 0】

$$s_W(t)$$

20

【0 1 5 9】

の位相（引数）は、それぞれ以下で与えられる。

【0 1 6 0】

【数 6 1】

$$A_W(t) := \sqrt{\left(\sum_{k=1}^N w_k \alpha_k(t)\right)^2 + \left(\sum_{k=1}^N w_k \mathcal{H}_k(\alpha_k(t))\right)^2} \quad (\text{式9})$$

30

【0 1 6 1】

及び

【0 1 6 2】

【数 6 2】

$$\theta_W(t) := \arg\left(\sum_{k=1}^N w_k s_k(t) + \sum_{k=1}^N w_k \mathcal{H}(s_k(t))\right) \quad (\text{式10})$$

【0 1 6 3】

により示される、

【0 1 6 4】

【数 6 3】

$$s_W(t)$$

【0 1 6 5】

の位相により与えられた値を考えると、リズムの振幅、

【0 1 6 6】

50

【数 6 4】

$$A_W(t)$$

【0 1 6 7】

は、密度により与えられる分布、

【0 1 6 8】

【数 6 5】

10

$$p_W(A; \theta)$$

【0 1 6 9】

を持つ。したがって、位相振幅変調の関係は、以下のように定義される。

【0 1 7 0】

【数 6 6】

$$A_W(\theta; t) := E_{p_W} \{A_W(t) | \theta\}$$

20

【0 1 7 1】

集合平均 (ensemble averaging)、

【0 1 7 2】

【数 6 7】

$$E_{p_W}$$

30

【0 1 7 3】

は、密度、

【0 1 7 4】

【数 6 8】

$$p_W(A; \theta)$$

に関係している。関数、

【0 1 7 5】

40

【数 6 9】

$$A(\theta; t)$$

【0 1 7 6】

は、[ - , ] として定義される全期間で明確に周期的である。

【0 1 7 7】

【数 7 0】

$$A(\theta; t)$$

【0 1 7 8】

が、観測期間 [ 0、T ] の間動かず、t の依存を失うと仮定する。関数、

【0 1 7 9】

【数 7 1】

$$A_W(\theta)$$

10

【0 1 8 0】

が、十分な平滑度を有すると仮定すると、以下のフーリエ原則で示すことが可能である。

【0 1 8 1】

【数 7 2】

$$A_W(\theta) = \omega + \sum_{k=1}^{\infty} \alpha_k \sin(k\theta) + b_k \cos(k\theta) \quad (\text{式 1 2})$$

20

【0 1 8 2】

$\mu$ 、 $a_k$  及び  $b_k$  は、膨張率 ( expansion coefficient ) を示す。推定するための適切なモデル、

【0 1 8 3】

【数 7 3】

$$A_W(\theta)$$

【0 1 8 4】

は、L 3 である、第 1 の L 項に対する切り捨てフーリエ展開 ( truncated Fourier expansion ) により得られる。この次数を減らしたモデルは、経験的観測 ( empirical observation ) と調和する、平滑な位相振幅変調の関係を強要する。推定するための適切なコスト関数、

30

【0 1 8 5】

【数 7 4】

$$A_W(\theta)$$

【0 1 8 6】

は、以下の 2 次形式で与えられる。

40

【0 1 8 7】

【数 7 5】

$$R(\mu\{\alpha_k, b_k\}; W) := \int_{k=1}^L \{A_W(\theta) - \mu - \sum_{k=1}^L (\alpha_k \sin(k\theta) + b_k \cos(k\theta))\}^2 p(\theta) d\theta \quad (\text{式 1 3})$$

【0 1 8 8】

50

密度、

【0189】

【数76】

$$p_W(A; \theta)$$

【0190】

は、不明であるため、

【0191】

【数77】

10

$$A_W(\theta; t) := E_{p_W} \{A_W(t) | \theta\}$$

【0192】

を計算することは出来ない。したがって、経験的2次コスト関数 (empirical quadratic cost function) は、集合平均演算子 (ensemble averaging operator)、

20

【0193】

【数78】

$$E_{p_W}$$

【0194】

を、以下の対応する時間平均 (temporal averaging) により置換することにより

【0195】

【数79】

30

$$A_W(\theta)$$

【0196】

を推定するために利用される。

【0197】

【数80】

40

$$R(\mu\{\alpha_k, b_k\}; W) := \int_{-\pi}^{\pi} \{E_T \{A_W(t_W(\theta))\} - \mu -$$

$$\sum_{k=1}^L (\alpha_k \sin(k\theta) + b_k \cos(k\theta))\}^2 p(\theta) d\theta$$

(式14)

【0198】

【数 8 1】

$$t_w(\theta)$$

【0 1 9 9】

は、

【0 2 0 0】

【数 8 2】

$$\theta_w(t)$$

10

【0 2 0 1】

の逆関数を示し、

【0 2 0 2】

【数 8 3】

$$p(\theta)$$

20

【0 2 0 3】

は、徐波振動位相の事前分布 (prior distribution) であり、 $E_t$  は、時間平均を示す。

【0 2 0 4】

時間平均による集合平均への置き換えは、観測期間  $[0, T]$  間の潜在的過程のエルゴード性 (ergodicity of underlying processes) を暗に仮定している。事前

【0 2 0 5】

【数 8 4】

30

$$p(\theta)$$

【0 2 0 6】

が不明であるため、コスト関数は、 $w$  上の集合平均を以下の対応する時間平均により置換することによって更に近似される。

【0 2 0 7】

【数 8 5】

$$\hat{R}_T(\mu, \{\alpha_k, b_k\}; w) := \frac{1}{T} \sum_{t=0}^T \{A_w(t) - \mu -$$

(式 15)

$$\sum_{k=1}^L (\alpha_k \sin(k\theta_w) + b_k \cos(k\theta_w))\}^2$$

40

【0 2 0 8】

与えられたビーム形成、 $w$  のため、パラメータ  $\mu$ 、 $a_k$  及び  $b_k$  上のコスト関数を最小化することが出来る。つまり、そのような最前のビーム形成は、 $w$  上の結果となるコスト関数を最小化することのより選択され得る。事実、これは、(上記の 2 次形式コスト関数

50

の感度において) データと最も調和する次数を減らした位相振幅変調の関係を推定するためにコスト最小の関数に対応するものである。ビーム形成要素が、いくつかの定数

【0209】

【数86】

$\underline{w}$

【0210】

及び

【0211】

【数87】

10

$\bar{w}$

【0212】

のために、

【0213】

【数88】

$$\underline{w} \leq w_k \leq \bar{w}$$

20

【0214】

として制限されると仮定すると、全体最適化過程 (overall optimization procedure) は、以下のように示すことが出来る。

【0215】

【数89】

$$\min_w \min_{\mu, \alpha_k, b_k} \hat{R}_T(\mu, \{\alpha_k, b_k\}'w) \quad \text{s.t. } \underline{w} \leq w_k \leq \bar{w}, \forall k \quad (\text{式16})$$

30

【0216】

内部最小化 (inner minimization) は、線形回帰 (linear regression) により実行することができ、結果となる解法は、

【0217】

【数90】

$Aw(t)$

【0218】

と

【0219】

【数91】

40

$\theta_w(t)$

【0220】

の点から明白に示すことが出来る。外部最小化 (outer minimization) は、標準最適化ルーチン (standard optimization routines) を利用して実行することが出来る。特に、 $w_k$  上の制約条件 (constraints) が、凸上のセットを形成するために、外部最適化段階のための内部点数法 (in

50

terior point method)を用いることが出来る。

【0221】

上記の過程の下で、また例えば、プロポフォルに關係して、麻酔投与下の前頭面 EEG の位相振幅変調が、麻酔の深さに対応して、2つの異なる変調パターンを受けるといことが見られる。意識喪失前後に起こる、第1のパターンは、「最小値」パターンとして参照し得る、徐波振動の最小値(負表面; surface-negative)で起こる最大振幅を含む。麻酔の深いレベルにおいて、その關係が、反転し、最大振幅が、「最大値」パターンとして参照され得る、徐波振動のピーク(正表面; surface positive)で起こる。位相振幅変調の両モードを最大限はつきりと見せる電極の重さを計算するために、両モードからのデータの等長セグメント(equal-length segments)が、各々のモードに適した重さを計算するために選択され、かつ利用された。2人患者のためのこれらの最大値と最小値のデータは、式15で記載した平均を実行するために利用された。そのデータは、位相振幅変調が、ラプラシアン基準データ(Laplacian-referenced data)を利用して計算された位相振幅ヒストグラムに基づいて、相対的に一定である間に期間として選択される、4分間のセグメントを含む最適化に利用された。表1は、異なる方法における変調の深さを示している。

10

【0222】

【表1】

	患者1		患者2	
	最小値	最大値	最小値	最大値
2極照合	0.26	0.39	0.22	0.76
ラプラス変換	1.08	0.73	0.98	1.00
最適化後	1.23	0.91	1.33	1.67

20

【0223】

ビーム形成方法は、ラプラシアン法に従い、両管理体制(regimens)で最低変調を示す2極照合(bipolar referencing)とともに、最大変調の深さを提供した。したがって、ビーム形成法は、位相振幅關係のパラメトリック制限はモデルにおける最小2乗エラーを最小化する電極の重さを得るための方法を提供する。EEG電極の最適な重さは、時間及び患者に渡る位相振幅変調の改善した検出を許容するものである。この方法は、麻酔投与とともに、この現象が起こるかもしれない他の条件下のEEGにおいて位相振幅変調の研究に有用である。

30

【0224】

選択された薬剤に基づく適切な分析文脈の上記の選択(工程ブロック200)と、データの取得(工程ブロック204)と、及び取得したデータの分析(工程ブロック206-214)とが、新しく、かつ実質的に改善されたリアルタイム分析のための段階を設定し、投与された、麻酔または麻酔の組み合わせとして患者の脳の状態を報告し、そして投与された麻酔または麻酔の組み合わせからの回復が起こる。すなわち、上記の通り、投与された麻酔化合物または麻酔化合物の有効性の状態に關係する特定の兆候またはシグネチャが、(特に、特定の選択された薬剤を調整した時に、)上記で説明した各々の分析結果から判断し得る。本発明は、麻酔投与下の患者の状態、及び/または麻酔投与下の患者の状態を示す兆候またはシグネチャを正確に示す、及び/または報告するために、これらの分離したデータ片の各々を考慮するメカニズム以上のものを提供する。

40

【0225】

具体的には、工程ブロック216を参照すると、任意または全ての、上記の分析、及び/または結果を、報告することができ、加えて、行動力学(behavioral dynamics)の精密な統計上の特徴と結合できる。すなわち、意識の喪失及び意識の回復の点のような、行動力学により、本発明に基づいて、正確に、かつ統計学的に計算し、

50

示すことが出来る。そうするために、本発明では、行動マーカ (behavioral markers) に関するスペクトルとグローバル・コヒーレンス分析の正確な調整を許容する動的ベイジアン法 (dynamic Bayesian method) を利用することが出来る。

【0226】

これを達成するための必要な情報を構築するために、行動マーカを EEG 情報と互いに関係付けるための研究が行われた。意識の喪失及び意識の回復の点と、任意の他の所望の点とで、3つの可能な行動結果を、正しい応答と、間違っただ応答と、応答無しとして定義し得る。2つの状態を持つ状態空間モデル (state-space model) は、応答の確率を現して変化し、正しい応答の条件付き確率を、予想される将来の状態と相関する結果を利用することが出来る。モデル・パラメータの確率密度と応答確率は、行動力学の精密な統計学的特徴を提供するためにベイジアン・フレームワーク内で計算される。

10

【0227】

例えば、K回の刺激試験 (stimulus trials) を含む実験を仮定してほしい。何らかの試験において、これらは、正しく応答、間違っただ応答、または応答しない、といった言語刺激に対する応答のために、3つの可能な結果がある。もし、対象がk番目の試験に回答すれば、 $m_k = 1$ と置き、そうでなければ0と置く。もし、k番目の試験に対する応答があるならば、もしそれが正しい時、 $n_k = 1$ と置く、さもなければ0と置く。 $p_k$ は、k番目の試験に対する応答確率を示す。すなわち、 $n_k = 1$ と置く。 $q_k$ は、正しい応答に対する応答確率を示す。すなわち、 $m_k = 1$ と置く。k番目の試験で観測されたデータは、 $\{(1, 1), (1, 0), (0, 0)\}$  値を仮定し得る、 $(m_k, n_k)$  ペアである。k番目の試験において観測されたモデルが、従って以下の通りである。

20

【0228】

【数92】

$$\Pr(m_k, n_k | p_k, q_k) = \left[ p_k (q_k)^{1-n_k} \right]^{m_k} (1-p_k)^{1-m_k} \quad (\text{式17})$$

【0229】

ここで、ロジスティック関係 (logistic relations) により、認識状態変数 (cognitive state variables) の点から  $p_k$  と  $q_k$  を定義する。

30

【0230】

【数93】

$$p_k = \left[ 1 + \exp(-x_k) \right]^{-1} \quad (\text{式18})$$

40

【0231】

【数94】

$$q_k = \left[ 1 + \exp(-z_k) \right]^{-1} \quad (\text{式19})$$

【0232】

ここで、ランダムウォーク式として観測出来ない認識状態変数のための状態モデルを定義する。

50

【 0 2 3 3 】

【数 9 5】

$$x_k = x_{k-1} + \varepsilon_k \quad (\text{式 2 0})$$

【 0 2 3 4 】

【数 9 6】

$$z_k = z_{k-1} + \eta_k \quad (\text{式 2 1}) \quad 10$$

【 0 2 3 5 】

$\sigma_{\varepsilon}^2$  及び  $\sigma_{\eta}^2$  は、分散 (variances)、

【 0 2 3 6 】

【数 9 7】

$$\sigma_{\varepsilon}^2 \Delta_k$$

【 0 2 3 7 】

及び

20

【 0 2 3 8 】

【数 9 8】

$$\sigma_{\eta}^2 \Delta_k$$

【 0 2 3 9 】

を伴うゼロ平均ガウシアン・ランダム変数 (zero-mean Gaussian random variables) であり、 $\Delta_k$  は、 $k-1$  番目と  $k$  番目の言語刺激試験間に経過した時間である。

30

【 0 2 4 0 】

認識状態のロジスティック関数として各々の試験に対する正しい反応における応答確率及び条件付き確率 (conditional probabilities) を形成することにより、これらの確率が、0と1の間で正しく定義されることを、保証している。状態モデルは、現在の認識状態と、以前の認識状態及び経験に依存する正しい応答の応答確率及び条件付き確率のため、継続条件 (continuity constraint) を提供する。

【 0 2 4 1 】

【数 9 9】

$$\theta = \{ \sigma_{\varepsilon}^2, \sigma_{\eta}^2, x_0, z_0 \}$$

40

【 0 2 4 2 】

を推定される不明のパラメータと置く。

【 0 2 4 3 】

我々は、クリックのため状態空間モデルを開発するために、言語刺激を表す同じ論理を利用することが出来る。唯一の例外は、試験毎に1つ以上のクリック刺激の表示のために以下の観測式を書き換える場合である。事実、各々の言語刺激毎に、4つのクリック刺激がある。したがって、クリックのための観測モデルは、以下の通りである。

50

【 0 2 4 4 】

【 数 1 0 0 】

$$\Pr(m_k, n_k | p_k, q_k, 4) = p_k^{m_k} (1 - p_k)^{4 - m_k} \times \binom{m_k}{n_k} q_k^{n_k} (1 - q_k)^{m_k - n_k} \quad (\text{式 2 2})$$

【 0 2 4 5 】

$m_k = 0, 1, 2, 3, 4$  が、応答の回数であり、 $n_k = 0, 1, 2, \dots, m_k$  が、クリック刺激に対する正しい応答の数である。一方で、 $p_k, q_k, x_k$ 、及び  $z_k$  は、言語状態空間モデル (verbal state-space model) を定義するものとして、正確に定義されている。これらは、任意のクリック試験ブロックにおける 6 個の可能な結果である。不明のパラメータは、繰り返すが

【 0 2 4 6 】

【 数 1 0 1 】

$$\theta = \{ \sigma_\varepsilon^2, \sigma_n^2, x_0, z_0 \}$$

20

【 0 2 4 7 】

である。言語及びクリック刺激を利用することにより、意識の消失と回復の定義における刺激の究極性 (stimulus saliency) の関連性を判断することを許容するものである。

【 0 2 4 8 】

我々の目的は、状態のためのベイジアン処理とモデル・パラメータ推定を開発することである。我々は、言語応答のための 2 次元の状態空間モデルと、言語応答のための分離 2 次元状態空間モデル、及びクリック刺激のための分離 2 次元状態空間モデルが存在することを仮定する。我々は、

30

【 0 2 4 9 】

【 数 1 0 2 】

$$X = (x_{v,1}, \dots, x_{v,K}, z_{v,1}, \dots, z_{v,K}, x_{c,1}, \dots, x_{c,K}, z_{c,1}, \dots, z_{c,K})$$

【 0 2 5 0 】

として、観測出来ない状態を、

【 0 2 5 1 】

【 数 1 0 3 】

40

$$\Theta = (\theta_v, \theta_c)$$

【 0 2 5 2 】

としてモデル・パラメータを、

【 0 2 5 3 】

【数 1 0 4】

$$M = (m_{v,1}, \dots, m_{v,K}, n_{v,1}, \dots, n_{v,K}, m_{c,1}, \dots, m_{c,K}, n_{c,1}, \dots, n_{c,K})$$

【0 2 5 4】

として観測されたデータを示し、下付き文字  $v$  と  $c$  は、それぞれ言語及びクリック要素を示すために付け加えられている。もし、我々が、

【0 2 5 5】

【数 1 0 5】

10

$$f(\theta)$$

【0 2 5 6】

は、( ) の事前分布であるならば、ベイズ則によりパラメータのための事後分布及び状態は、以下の通りである。

【0 2 5 7】

【数 1 0 6】

20

$$f(X, \theta | M) = \frac{f(M | X, \theta) f(X | \theta) f(\theta)}{f(M)} \quad (\text{式 2 3})$$

【0 2 5 8】

観測モデル (式 1 7 - 1 9 及び 2 2) は、

【0 2 5 9】

【数 1 0 7】

$$f(M | X, \theta)$$

30

【0 2 6 0】

を定義し、状態空間モデル (式 2 0 - 2 1) は、

【0 2 6 1】

【数 1 0 8】

$$f(X | \theta)$$

40

【0 2 6 2】

を定義し、

【0 2 6 3】

【数 1 0 9】

$$f(M)$$

【0 2 6 4】

は、正規化した定数である。

50

【 0 2 6 5 】

【 数 1 1 0 】

$$f(\Theta)$$

【 0 2 6 6 】

を定義するために、我々は、期間 [ 0、100 ] の各々で均一分布 ( u n i f o r m d i s t r i b u t i o n s ) と なるために、

【 0 2 6 7 】

10

【 数 1 1 1 】

$$x_{v,0}$$

【 0 2 6 8 】

【 0 2 6 9 】

【 数 1 1 2 】

$$z_{v,0}$$

20

【 0 2 7 0 】

【 0 2 7 1 】

【 数 1 1 3 】

$$x_{c,0}$$

【 0 2 7 2 】

及び

30

【 0 2 7 3 】

【 数 1 1 4 】

$$z_{c0}$$

【 0 2 7 4 】

のための独立した事前分布を選択する。分散パラメータ、

【 0 2 7 5 】

【 数 1 1 5 】

40

$$\sigma_{\varepsilon,v}^2$$

【 0 2 7 6 】

【 0 2 7 7 】

【 数 1 1 6 】

$$z_{v,0}$$

50

【 0 2 7 8 】

【 0 2 7 9 】

【 数 1 1 7 】

 $x_{c,0}$ 

【 0 2 8 0 】

及び

【 0 2 8 1 】

【 数 1 1 8 】

10

 $\sigma_{n,c}^2$ 

【 0 2 8 2 】

の各々のため、我々は、パラメータ  $\alpha = 5$  と  $\beta = 1$  を持つ事前分布独立逆ガンマ分布 ( independent inverse gamma distribution ) として扱う。

【 0 2 8 3 】

20

我々は、ベイジアン・モンテカルロ法により、事後密度、

【 0 2 8 4 】

【 数 1 1 9 】

 $f(X, \Theta | M)$ 

【 0 2 8 5 】

及び以下の形式で示す限界事後密度 ( marginal posterior density ) を、計算するためにウインバグスのソフトウェアが必要である。

【 0 2 8 6 】

30

【 数 1 2 0 】

$$f(x_{c,k}|M) = \iint_{\Theta} f(X, \Theta | M) d\Theta dX_{[c,k]} \quad (\text{式 2 4})$$

【 0 2 8 7 】

内積分 ( inner integral ) が、全ての  $\Theta$  値の要素に渡っており、外積分 ( outer integral ) が、

【 0 2 8 8 】

40

【 数 1 2 1 】

 $x_{c,k}$ 

【 0 2 8 9 】

を除く全ての  $X$  要素に渡っている。我々は、

【 0 2 9 0 】

【数 1 2 2】

$$z_{c,k}$$

【0 2 9 1】

【0 2 9 2】

【数 1 2 3】

$$x_{v,k}$$

【0 2 9 3】

【0 2 9 4】

【数 1 2 4】

$$z_{v,k}$$

【0 2 9 5】

及び の各々要素のために、比較可能な限界事後密度を計算した。我々は、各々の限界事後密度の中央値を、特定の試験において与えられた状態及び与えられたパラメータの推定値として報告する。我々は、任意の状態及びパラメータにおける不確かさが、モンテカルロ・サンプルに基づく95%または90%の信頼区間(credibility interval)として推定されるということを報告する。事後密度は、20,000回繰り返すバーン・イン期間の後、100,000回繰り返しを利用して計算される。A.C.スミス、S.ウィールス、W.A.鈴木、及びE.N.ブラウンによる、「行動実験での隙間の空いた学習及び応答の偏りについてのベイジアン分析」、神経生理学会報97号、p.2516~p.2524で記載され、ここで参照するようなベイジアン分析の実行を、利用することが出来る。

【0 2 9 6】

自由パラメータのセットが、全ての $x_0$ 及び全ての $\gamma^2$ を含む。これらは、パラメータについての事前情報により、パラメータの推定を改善するということを仮定する、ベイジアン・アプローチを利用して計算される。全ての $x_0$ のために、均一事前分布、均一(a,b)を、選択することが出来る。全ての $\gamma^2$ のために、共役逆ガンマ事前分布(conjugate inverse gamma prior distribution)、逆ガンマ( )を、選択することが出来る。患者のマーカが、追跡の当初において完全に相関しているという事実を表すために、a及びbそれぞれに対して0及び100の値を仮定すると、逆事前分布を有効活用すること無しに、とを、5と1になるように選択出来る。A.C.スミス、S.ウィールス、W.A.鈴木、及びE.N.ブラウン(2007年)による、「行動実験での隙間の空いた学習及び応答の偏りについてのベイジアン分析」、神経生理学会報97号、p.2516~p.2524で記載され、ここで参照するようなベイジアン分析の実行を、利用することが出来る。

【0 2 9 7】

その結果は、行動力学の精密な統計上の特徴と結合され得るレポートとなる。すなわち、意識の喪失及び意識の回復(または他の選択された状態)のような、行動力学を、本発明に基づいて、正確かつ統計的に計算し、表現することが出来る。具体的には、このレポートが、担当患者の特定の状態を識別するために、臨床医により識別と伝達、及び/また

10

20

30

40

50

は利用される、監視装置、及び/または、事前に不明か、従来の監視システム、では識別することが難しい情報を許容することにより臨床医を補助することが出来る。そのレポートは、上記システムが、重要なスペクトルの特徴を自動的に検出することにより、「ヒューマン・イン・ザ・ループ」運用戦略 (operational strategy) の一部として提供され、そのレポートが、与えられるか、予想された将来の状態及びその背後にある理由を、臨床医に知らせるために、スペクトルの特徴及びそこから推定された情報を強調または伝達する、メカニズムとして提供される。また、そのレポートは、患者の頭皮における地勢図 (topographic maps)、または、EEG活動により受け取る脳内での位置と関係する情報を提供することを表す、脳イメージ上の発生源を局所化したマップを含む。

10

## 【0298】

例えば、図9は、2セットの時間ドメインEEG波形と、プロポフォールの臨床的な利用の間で得られた関係するスペクトル写真を提供する。具体的には、第1のセット900は、2つの時間ドメインEEGと、振動902を示す第1のEEG波形と、振動904を示す第2のEEG波形を図示している。分離したEEG波形902と、904を同時に読み出し、解釈する一方で、他の多くの関連する波形が、極端に扱いにくい時は、関連したスペクトル写真906が、同じ振動及び振動を表示するが、より容易に、特にリアルタイムに解釈することが出来るような形成が行われる。同様に、第2のセット908は、2つの時間ドメインEEG波形と、振動910を示す第1のEEG波形と、群発抑制交代 (burst suppression) 912を示す第2のEEG波形とを図示している。分離したEEG波形910と、912を同時に読み出し、解釈することが困難である一方で、関連するスペクトル写真914は、同じ振動及び群発抑制交代を示すが、リアルタイムかつ容易に解釈することが可能な形成が行われる。

20

## 【0299】

例

## 【0300】

したがって、本発明を利用すると、薬剤、及び/または患者特定のシグネチャ情報を考慮せずに、考慮及び理解することが事前に難しく、及び/または信頼できるものとして事前に不明または理解されない、新しくかつ重要なシグネチャの実質的な量を、容易に判断し、患者の現在の状態を追跡することに利用できる。例えば、無意識状態では、セボフルランが、増大した、徐波、及びの強度を示す。プロポフォールを比較すると、強度における増大は、強度スペクトルにおいて断言され、視覚化される。徐波振動位相振幅結合は、高周波活動が徐波振動の上昇相 (rising phase) ( $\sim / 2$ ) で最大となることを示している。ケタミンが投与される時、及びバンドにおける強度は増大する。プロポフォールと一緒に投与される時に、2つの薬剤が、拮抗するような状態を持ってEEG上で振る舞う。もし十分なケタミンが投与されると、徐波及びの強度を減少させるか、廃止し、強度を増大する。デクスメデトミジンは、鎮静作用と調和する低ドース下で、増大した徐波、及び (12 - 16 Hz) の強度を示す。高いドースの下では、EEGは、徐波振動により支配される。

30

## 【0301】

プロポフォールに関する例として、上記で参照したレポートは、増大した (25 ~ 40 Hz) 及び、 (12 ~ 25 Hz) の活動に基づく、意識の喪失及び意識の回復と、増大/減少した、徐波 (0 ~ 1 Hz)、 (1 ~ 4 Hz)、 (4 ~ 8 Hz) 及び (8 ~ 12 Hz) の活動に基づく、無意識、及び無意識状態中への遷移と意識の回復と、減少した (4 ~ 8 Hz) の強度に基づく、麻酔剤投与と意識の喪失/意識の回復と、頭皮の後頭部領域での及び (1 ~ 4 Hz) 強度の割合における変化と関連する意識の喪失と意識の回復と、バンド中の強いグローバル・コヒーレンスを識別することによる深い無意識状態と、グローバル・コヒーレンスと前頭面の状態の間の強い関連に基づく、深い麻酔状態と、徐波及び振動による (4 ~ 8 Hz)、 (8 ~ 12 Hz)、 (12 ~ 25 Hz)、及び (25 ~ 40 Hz) 活動の強い変調に基づく、深い麻酔状態と、振幅が

40

50

、徐波振動の最小値（位相 =  $\pm$  ）で、最高となる、リズムの振幅の間の最小値を得る関係に基づき、徐波振動の位相及び無意識への遷移と、振幅が、徐波振動のピーク（位相 = 0）で、最高となるリズムの振幅の間の最大値を得る関係に基づき、徐波振動の位相及び深い麻酔状態と、そしてバンド（1 ~ 4 Hz）と比較される徐波振動（0.1 ~ 1 Hz）における明白な行動に基づき、意識喪失の深い状態と、の始まりを示し、予想し、及び/または追跡することが出来る。もちろん、多くの異なる計量学、指標、及びシグネチャを、患者の状態を判断、及び/または将来の患者の状態を予想するために識別し、追跡し、そして利用する。

#### 【0302】

上記の通り、複数の薬剤例各々のための「スペクトル・テンプレート」を、本発明に基づいて提供し、利用することができる。具体的には、以下の「スペクトル・テンプレート」作成するために、EEGデータが、麻酔投与の間に、手術室での手術症例（surgical cases）から取得される。そのデータは、若年（35歳以下）、中年（36歳 ~ 59歳）、そして高齢（60歳以上）の、3つの年齢統計データと、プロポフォル、セボフルラン、イソフルラン、デクスメトミジン、及びケタミンといった薬剤により分類される。症例各々から得たスペクトル写真を、推定上無意識（putative unconscious）及び麻酔投与下の深いレベルと相関する循環するスペクトル模様（recurring spectral motif）を含む時間間隔を識別するために分析する。これらの期間は、薬剤/人口統計学上の対（ペアリング）の各々のための中央値スペクトルを計算するために利用された。

#### 【0303】

以下は、この分析結果に関連している。薬剤/人口統計学上の対から報告した中央強度スペクトル（median power spectra）の各々のため、顕著なスペクトル・ピークが識別された。スペクトル最大値の各々のセットのため、ピーク周波数、ピーク強度、及び帯域幅が、麻酔の推定上無意識（より暗く）及び深い（より軽い）状態の関数として推定された。状態/人口統計学上の力学の合計により、各々のスペクトル・ピークを定義する特徴に係る表にしたがって生成した。

#### 【0304】

図10を参照すると、プロポフォルが、研究されている。プロポフォルのためのスペクトル模様は、低周波（1 Hz以下）の振動、進行ピーク（を介したの幅）、及び広帯域の、3つの突出したスペクトル・ピークを含む。

#### 【0305】

推定上の無意識から深い麻酔状態への遷移の間における全体の力学は、以下を含む。

#### 【0306】

- ・低周波振動：
  - ピーク周波数は、大まかに一定である。幾つかの例では、ピーク周波数において僅かな減少が見られる。
  - ピーク強度は、増大する。
  - 帯域幅は、大まかに一定である。

#### 【0307】

- ・進行ピーク：
  - ピーク周波数は、減少する。
  - ピーク強度は、減少する。
  - 帯域幅は、大まかに一定である。

#### 【0308】

- ・  
  - 広帯域は、明白なスペクトル・ピークを持たない。
  - 強度は、減少する。

#### 【0309】

推定上の無意識から深い麻酔状態への遷移の間におけるスペクトル模様力学（spec

10

20

30

40

50

tral motif dynamics)での年齢増大の影響：

【0310】

- ・低周波振動：
  - ピーク周波数及び帯域幅は、大まかに変化しない。
  - 無意識及び深いピークの強度は、減少し、それらの間の差は、年齢とともに増大する。

【0311】

- ・進行ピーク：
  - 無意識及び深いピーク両方のピーク周波数、強度、及び帯域幅は、年齢とともに減少する。

10

【0312】

- ・ ：
  - 広帯域ピークの強度は、およそ40Hzにおけるそれらの間の強度で差異が無いために、減少する。

【0313】

図11は、この場合、セボフルランに関して、図10の強度に類似する情報を提供する。セボフルランのためのスペクトル模様は、広帯域低周波振動(1Hz以下の幅、及びバンド)及び進行ピークの、2つの突出したスペクトル・ピークを含む。

【0314】

推定上の無意識から深い麻酔状態への遷移の間における全体の力学：

20

【0315】

- ・広帯域低周波振動：
  - ピーク周波数は、大まかに一定である。
  - ピーク強度は、増大する。
  - 帯域幅は、僅かに減少する。

【0316】

- ・進行ピーク：
  - ピーク周波数、強度、及び帯域幅は、減少する。

【0317】

推定上の無意識から深い麻酔状態への遷移の間におけるスペクトル模様力学での年齢増大の影響：

30

【0318】

- ・広帯域低周波振動：
  - ピーク周波数は、大まかに変化しない。
  - 帯域幅は、僅かに減少する。
  - 無意識及び深いピークの両方の強度は、減少し、それらが無意識及び深い睡眠状態に渡って同じ強度を持つために、それらの差異は、僅かに減少する。

【0319】

- ・進行ピーク：
  - 無意識及び深いピークの両方におけるピーク周波数、強度、及び帯域幅は、減少し、それらの値の間の差異は、増大する。

40

【0320】

図12は、この場合、イソフルランに関する、図10及び11のピークと類似する情報を提供する。イソフルランのためのスペクトル模様は、広帯域低周波振動(1Hz以下の幅、及びバンド)及び進行ピークの、2つの突出したスペクトル・ピークを含む。

【0321】

推定上の無意識から深い麻酔状態への遷移の間における全体の力学：

【0322】

- ・広帯域低周波振動：
  - ピーク周波数は、大まかに一定である。

50

- ピーク強度は、増大する。
- 帯域幅は、僅かに減少する。

## 【0323】

- ・進行ピーク：
  - ピーク周波数、強度、及び帯域幅は、減少する。

## 【0324】

推定上の無意識から深い麻酔状態への遷移の間におけるスペクトル模様力学での年齢増大の影響：

## 【0325】

- ・広帯域低周波振動：
  - ピーク周波数は、大まかに変化しない。
  - 帯域幅は、僅かに減少する。
  - 無意識と深いピークの両方の強度は、減少し、それらの間の差異は、それらが無意識及び深い睡眠状態に渡って同じ強度を持つために、それらの差異は、僅かに減少する。

10

## 【0326】

- ・進行ピーク：
  - ピーク周波数は、減少し、それらの値の間の差異は、増大する。
  - 無意識と深いピークの両方の強度は、減少し、それらの間の差異は、それらが無意識及び深い睡眠状態に渡って同じ強度を持つために、それらの差異は、僅かに減少する。
  - 帯域幅は、僅かに減少する。

20

## 【0327】

図13は、この場合、デクスメトミジンに関して、図10～12の強度に類似する情報を提供する。若年及び高齢患者のためのデータにより、制限され、スペクトルの不均一性 (spectral heterogeneity) を示す。したがって、我々は、中年の人口統計学における調査結果を唯一報告するものである。識別したピークに関連して、デクスメトミジンのためのスペクトル模様は、低周波振動、及び帯幅の静止しない「スピンドル(主軸)」ピーク、及び広帯域の、3つの突出したスペクトル・ピークを含む。

## 【0328】

推定上の無意識から深い麻酔状態への遷移の間における全体の力学：

30

## 【0329】

- ・徐波振動：
  - ピーク周波数は、大まかに一定である。
  - ピーク強度は、増大する。
  - 帯域幅は、大まかに一定である。

## 【0330】

- ・スピンドル・ピーク：
  - ピーク周波数は、高い / 低い (スピンドル) 領域に残ったままにも関わらず減少する。
  - ピーク強度は、減少する。
  - 帯域幅は、大まかに一定である。

40

## 【0331】

- ・：
  - 広帯域は、明白なスペクトル・ピークを持たない。
  - 強度は、減少する。

## 【0332】

図14は、この場合、ケタミンに関して、図10～13の強度に類似する情報を提供する。データは、ある中年患者から取得した。しかしながら、その効果は、推定上の無意識と深い麻酔状態の間で記録されたように思われる。識別したピークに関連して、ケタミンのためのスペクトル模様は、低周波振動、静止しない低いピーク、及び広帯域の高い

50

(最大150Hz)の、3つの突出したスペクトル・ピークを含む。

【0333】

推定上の無意識から深い麻酔状態への遷移の間における全体の力学：

【0334】

- ・低周波振動：
  - ピーク周波数は、大まかに一定である。
  - ピーク強度は、減少する。
  - 帯域幅は、大まかに一定である。

【0335】

- ・低い ピーク：
  - ピーク周波数と強度は、減少する。
  - 帯域幅は、大まかに一定である。

10

【0336】

- ・高い：
  - 広帯域は、明白なスペクトル・ピークを持たない。
  - 強度は増大する。

【0337】

以上、本発明は、1つまたは複数の好ましい実施形態の観点から説明してきたが、ここに記載したものの以外にも、多くの等価物、代替物、変異形、及び改変体が可能であり、本発明の範囲内に含まれることを了解しなければならない。したがって、本発明は、特定の記載した実施例の限定されるものではない。

20

【0338】

例えば、本発明は、麻酔学より他の薬の分野ですでに使われ、臨床的に必要とされている。例えば、他の医学的な特性が、これら上記で説明したような薬剤、及び他の類似した薬剤の利用する場合に、利用されるか、重要性を持っている。上記で説明したシステム及び方法は、広く様々な状況下で薬剤を調整するために役立つ。例えば、本発明は、鎮静剤を導入し、効果を維持するために、薬理学療法 (pharmacological therapies) において利用することが出来る。また、本発明は、激しい療法 (intense therapies) により、投与される集中治療ユニット (intensive care unit) で特に有益となり、臨床医が、追加の監視及びフィードバックから利益を得ることが出来る。更に、本発明は、鎮痛剤、例えば、デクスメトミジンを利用する鎮痛剤を含み、薬理学的な導入睡眠を行う、外部患者の治療を含む、外部患者治療の設定で利用することが出来る。また、本発明は、例えば、ケタミンを伴う、鬱の治療の助けとするために、精神医学治療の設定で利用することが出来る。なお、これらには、本発明が、容易に適用できる広く多様な医学、非医学的な設定がわずかに存在している。

30

【符号の説明】

【0339】

- 10 システム
- 20 ユーザインタフェース
- 504 スペクトル写真

40

【 図 1 】

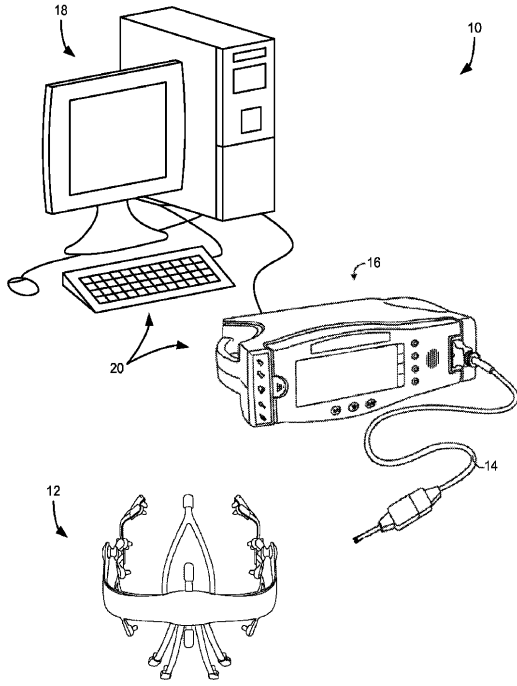
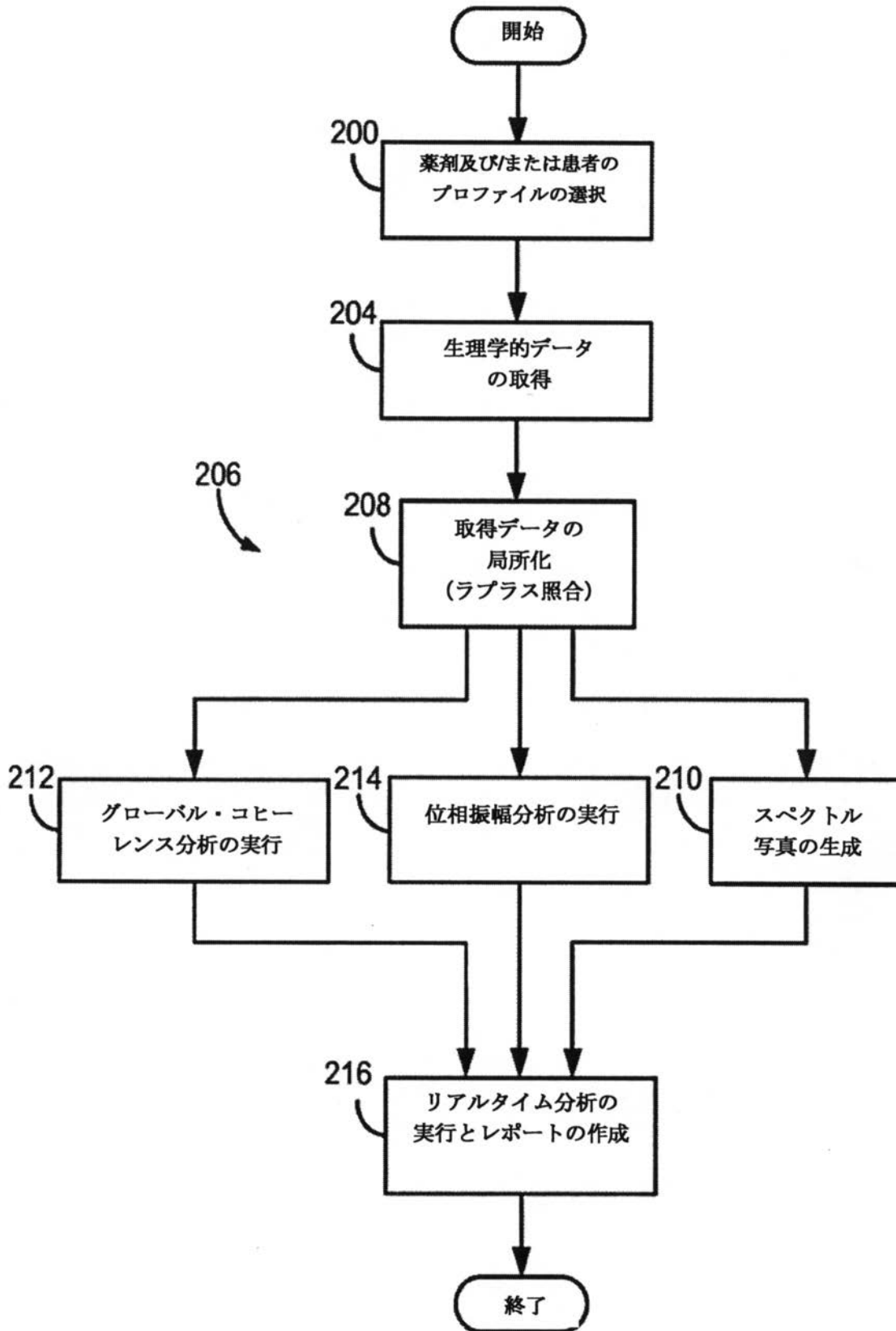
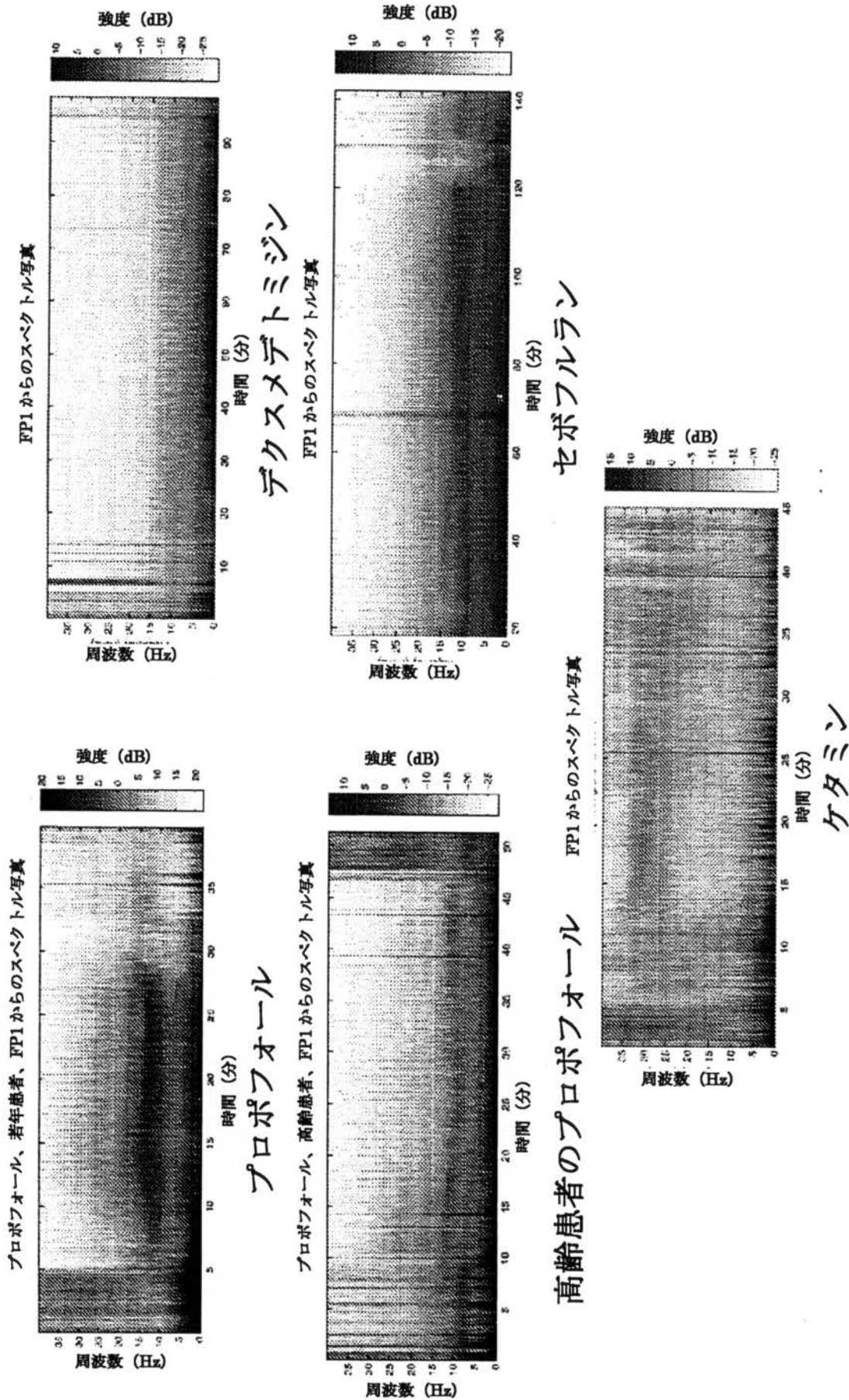


FIG. 1

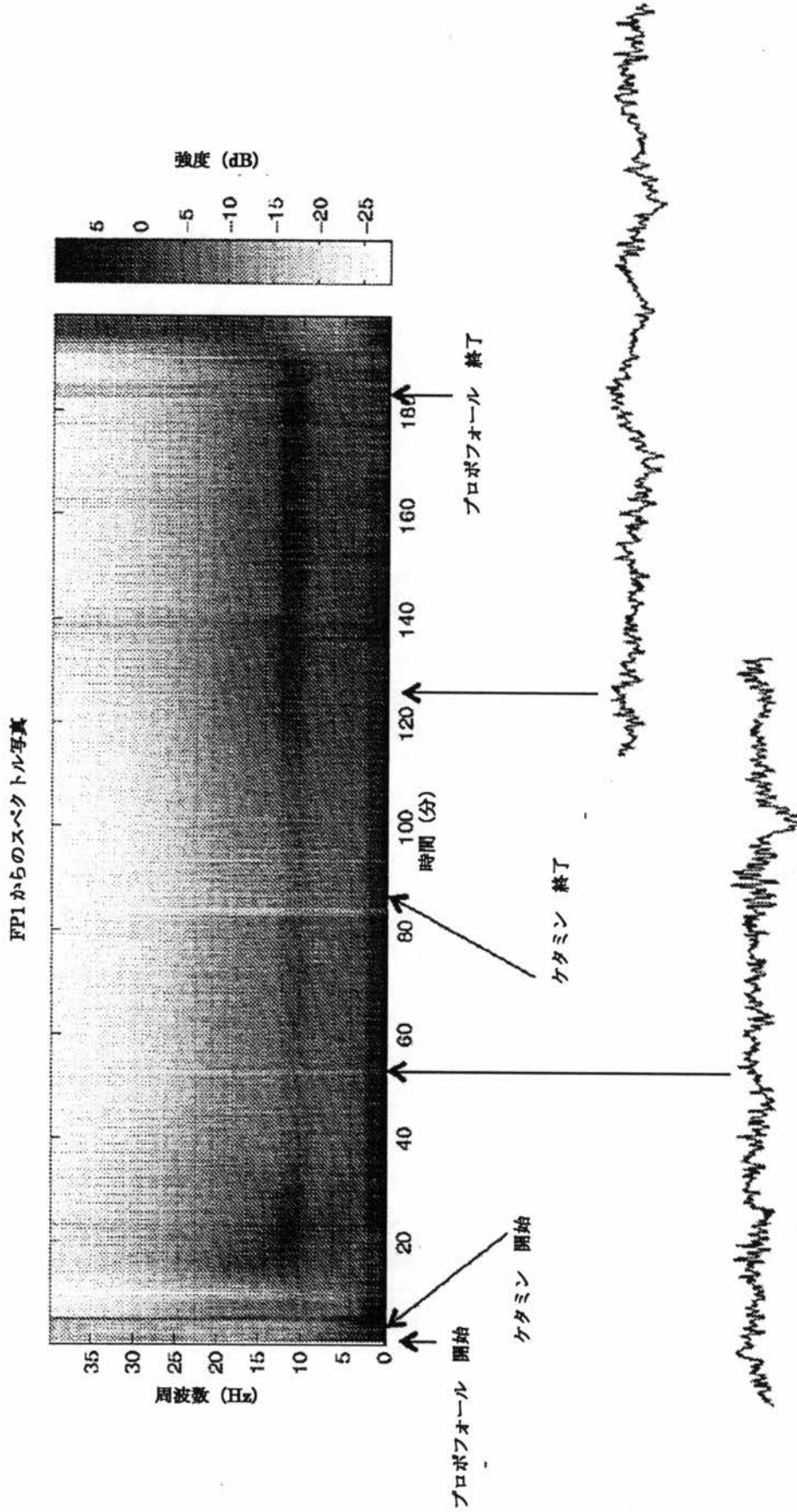
【図2】



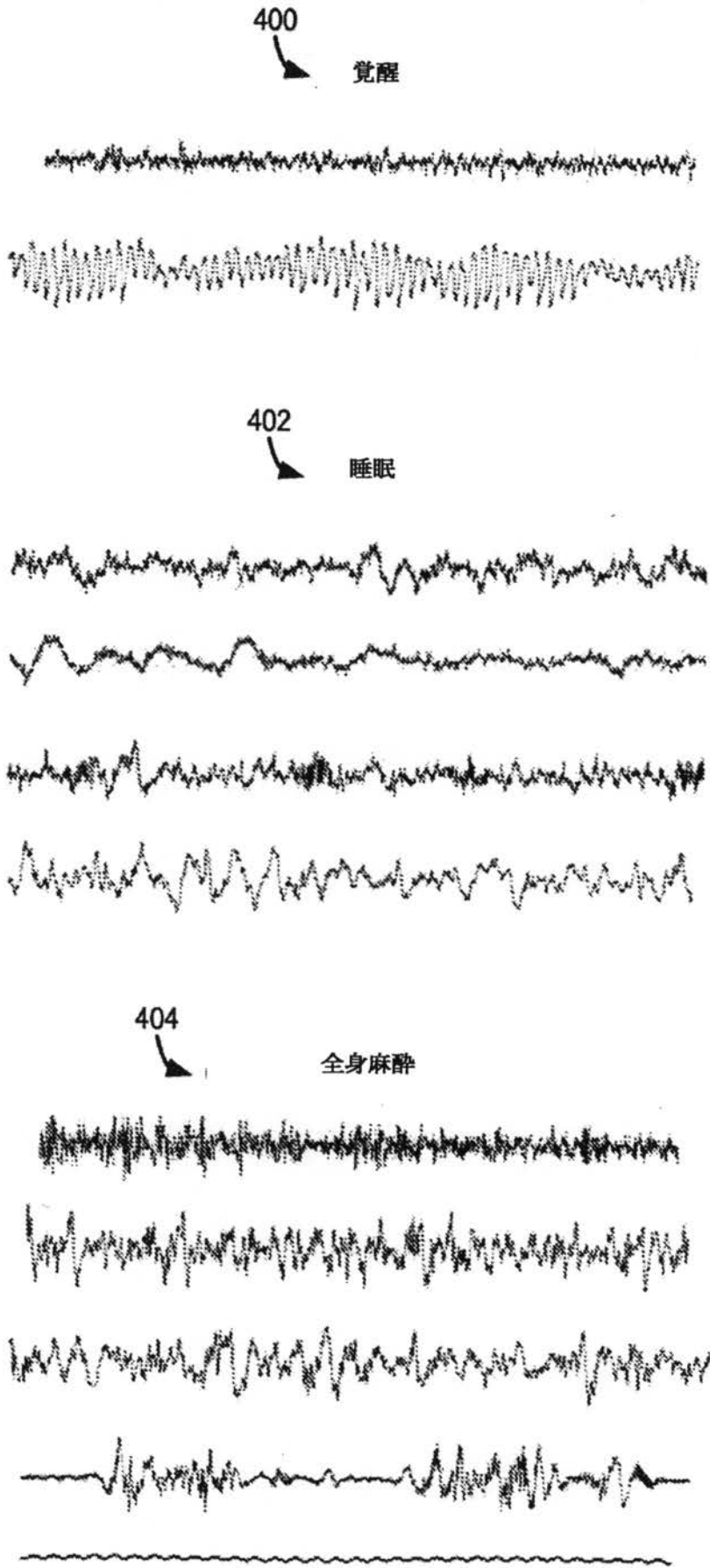
【図 3 ( a )】



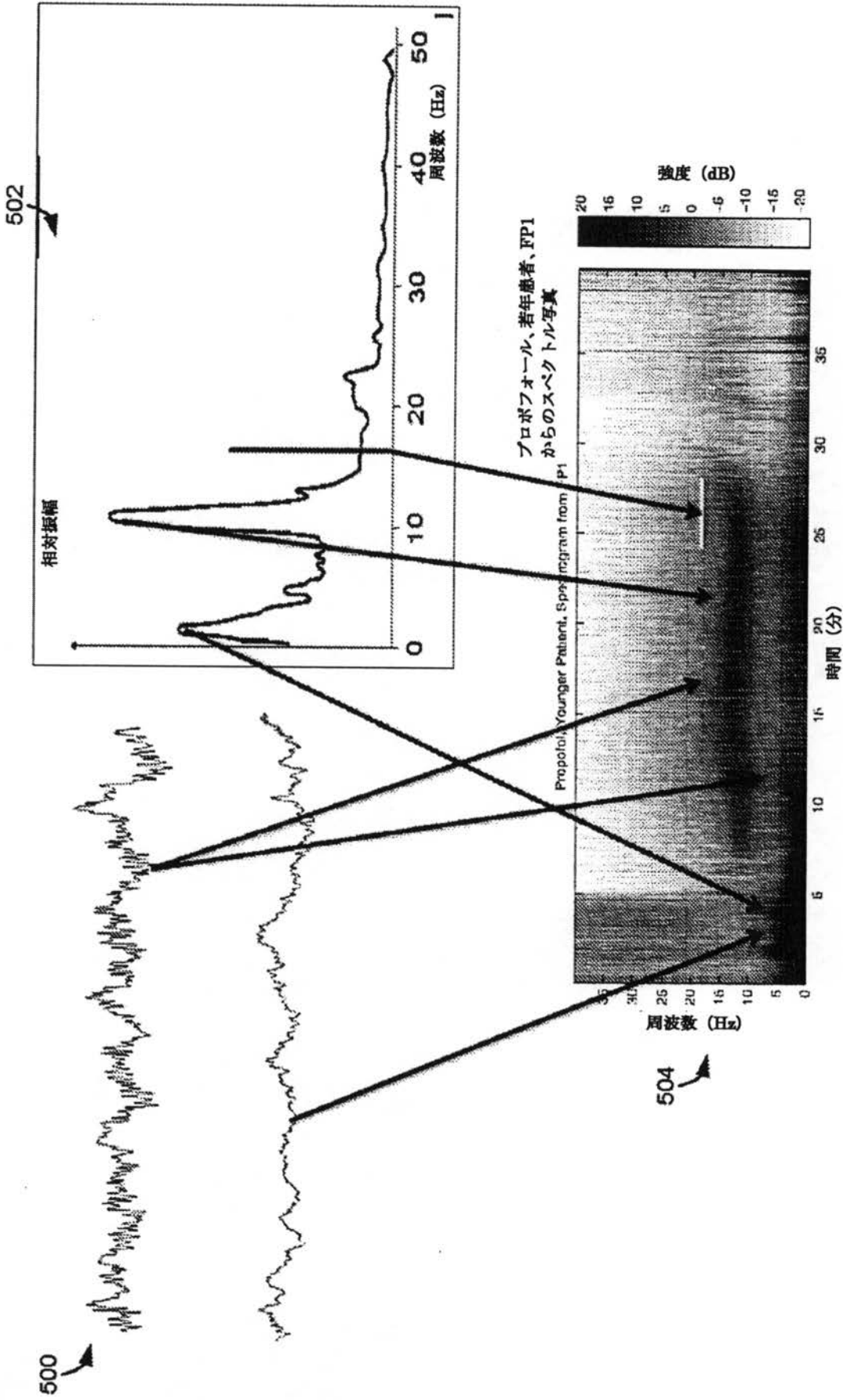
【図3(b)】



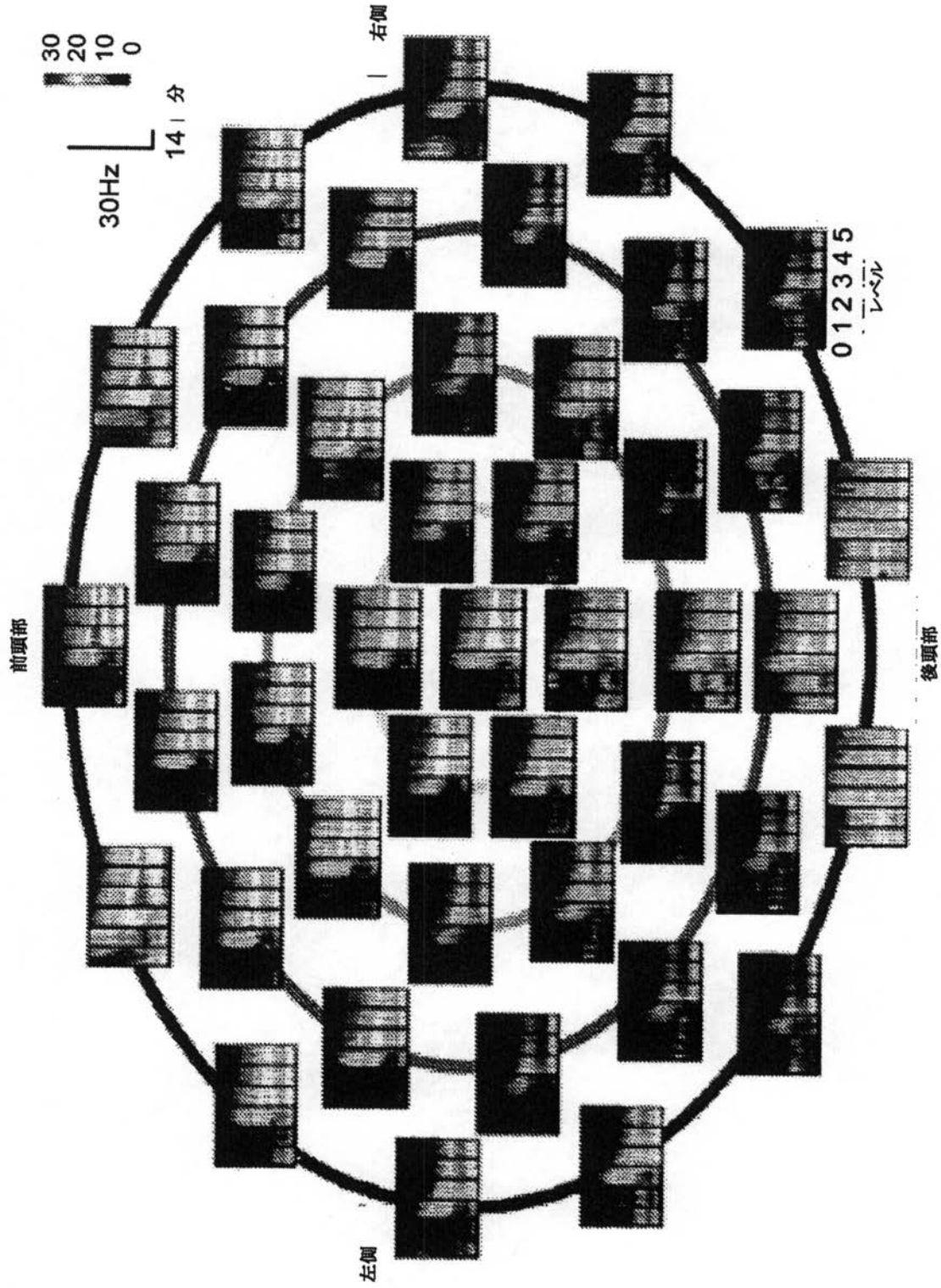
【 図 4 】



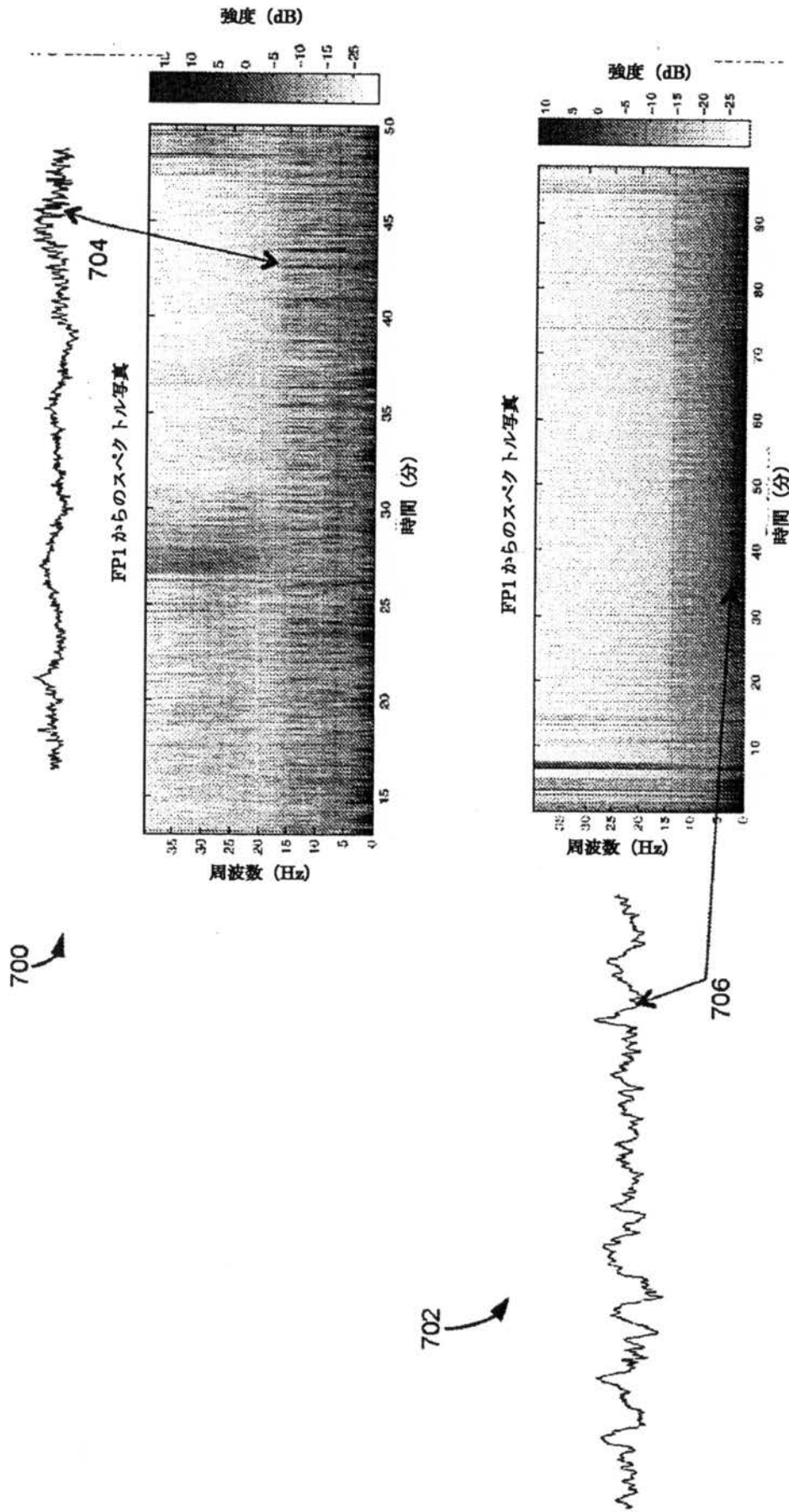
【図5】



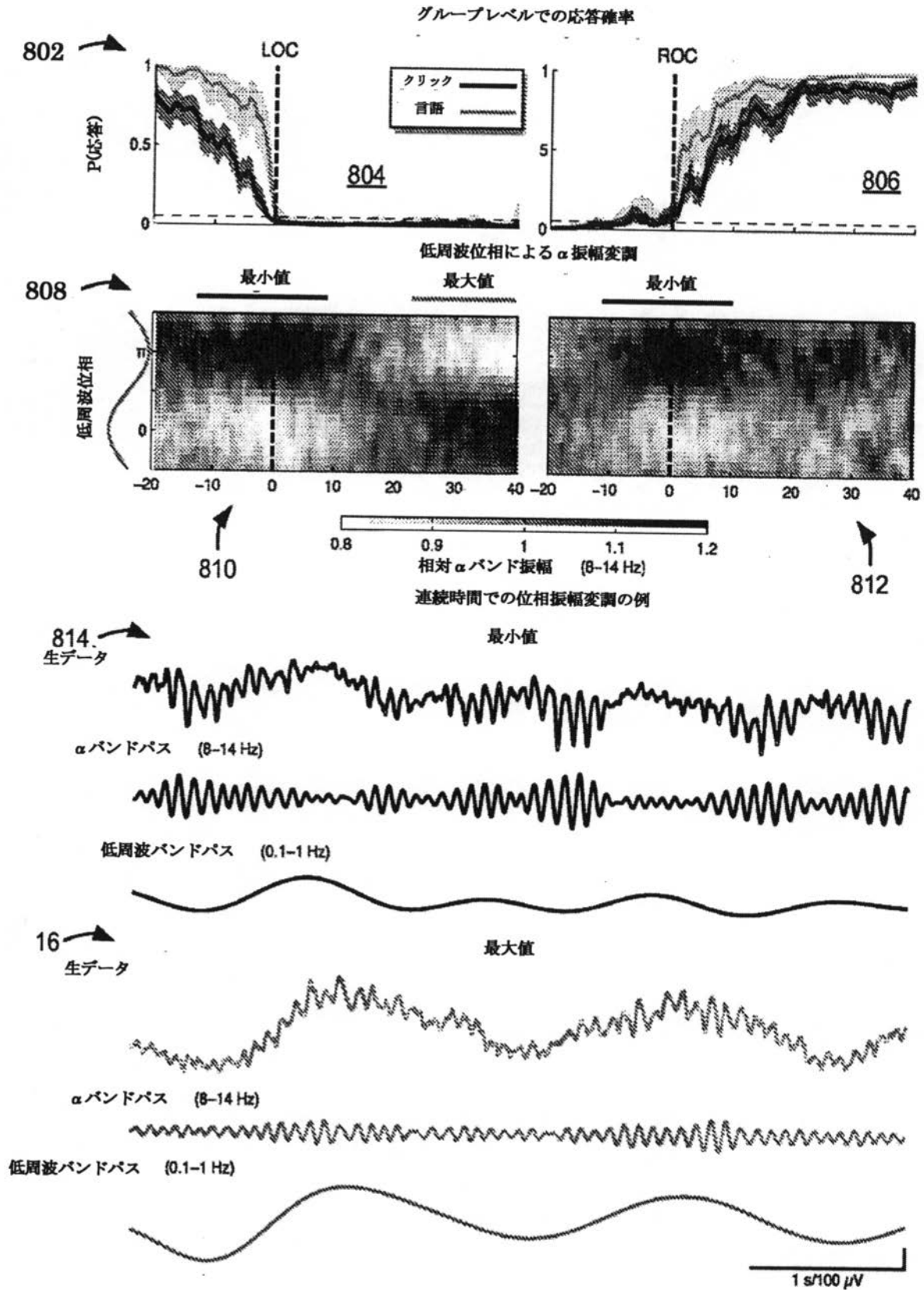
【図6】



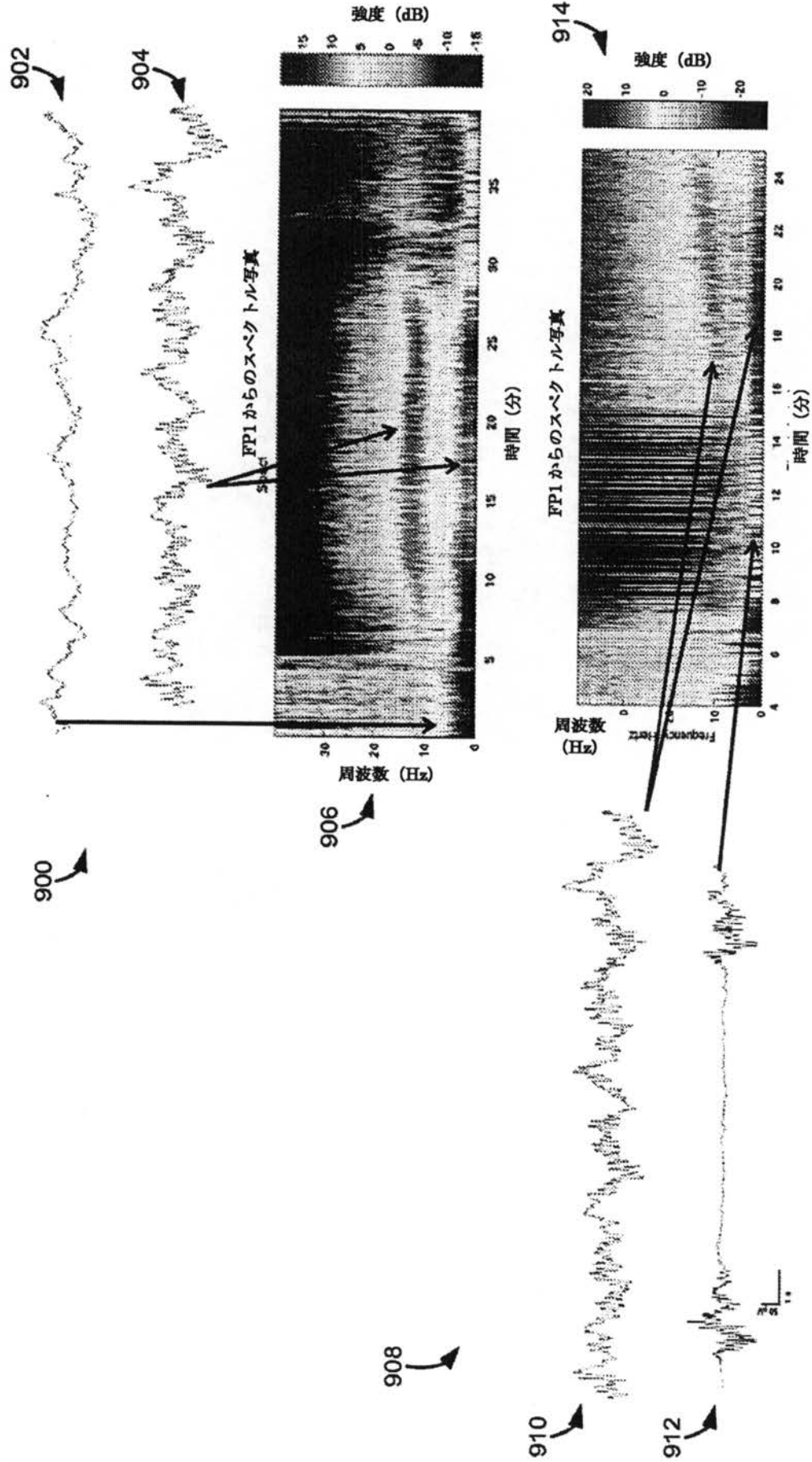
【 図 7 】



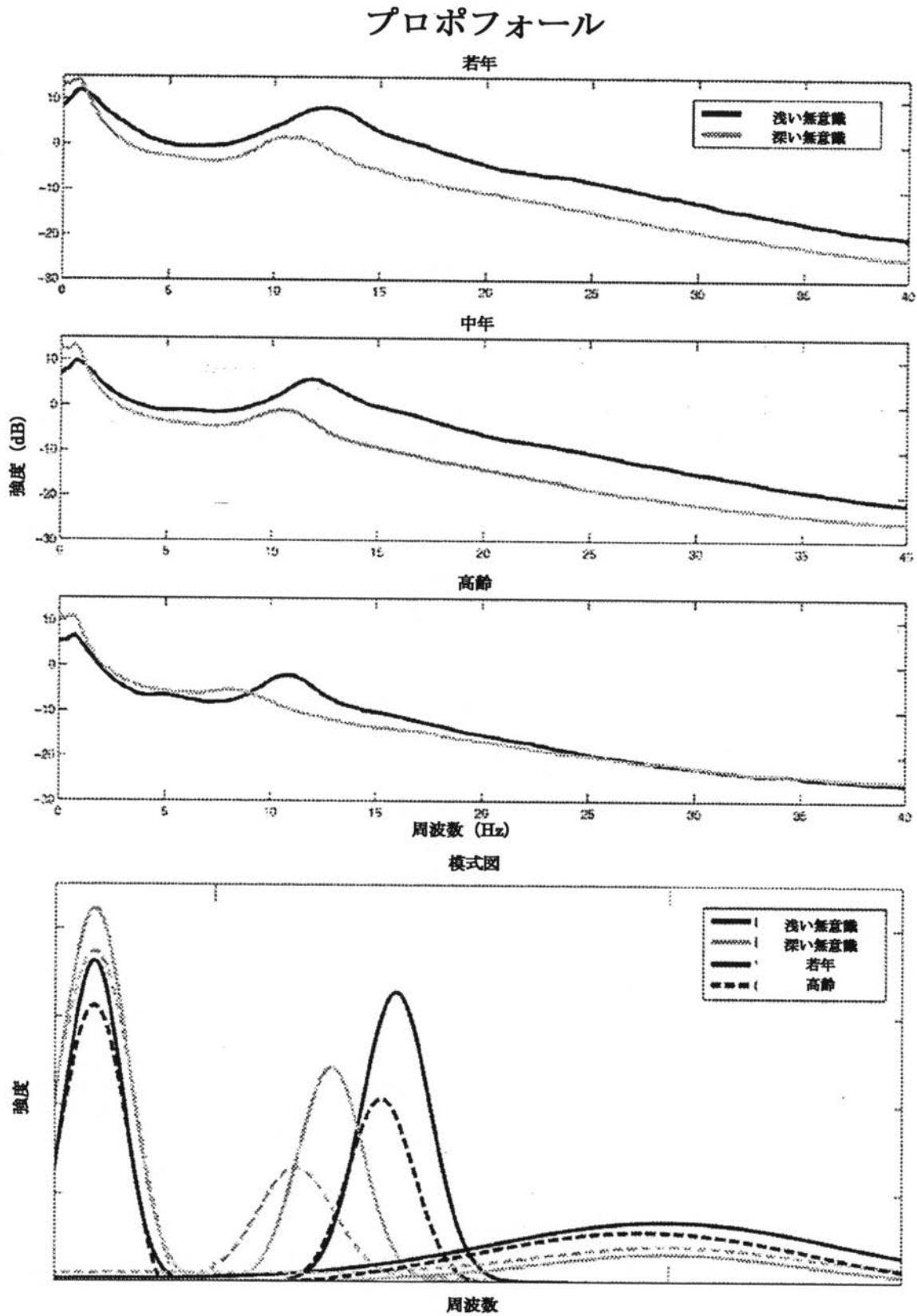
【 図 8 】



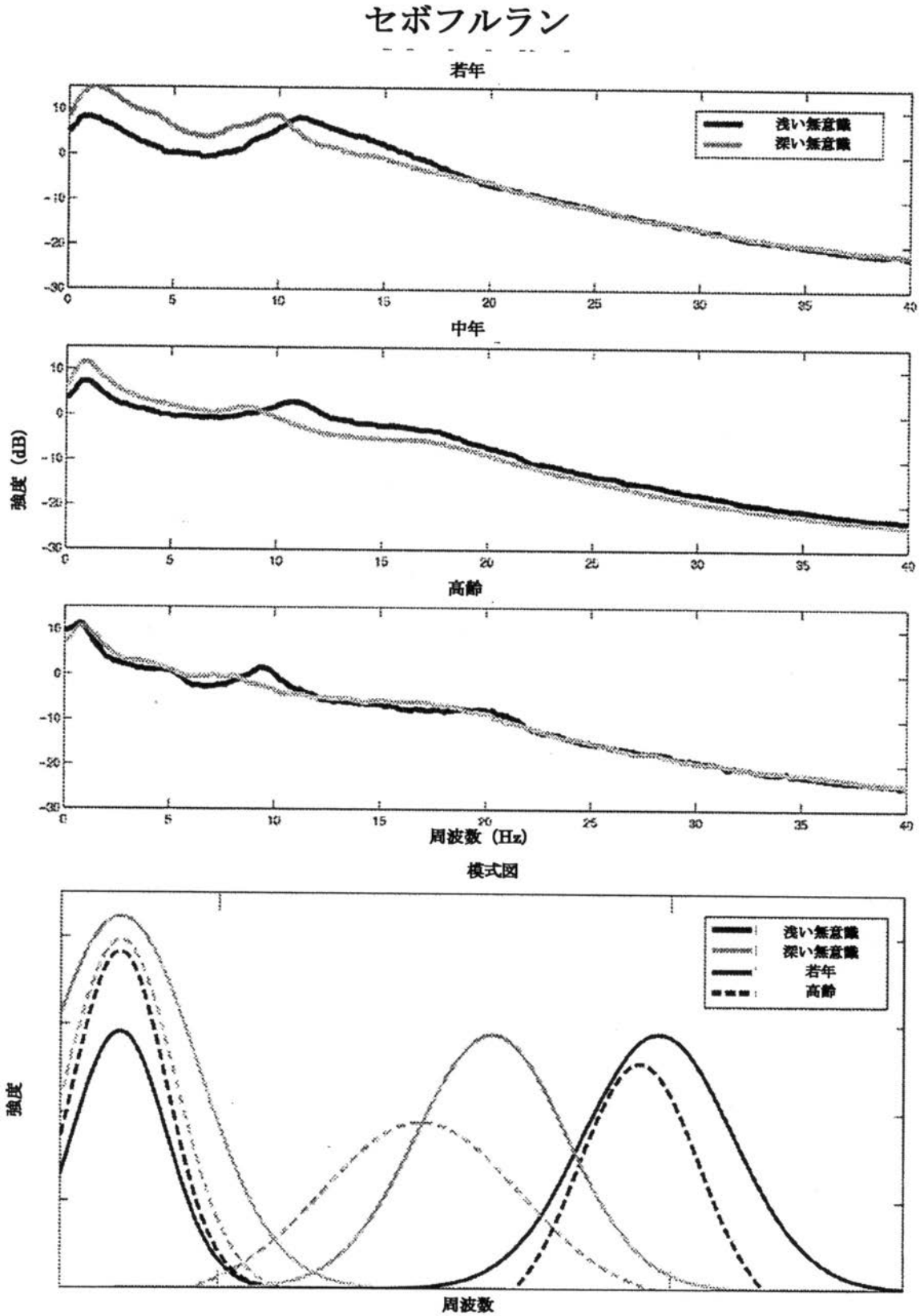
【 図 9 】



【図10】

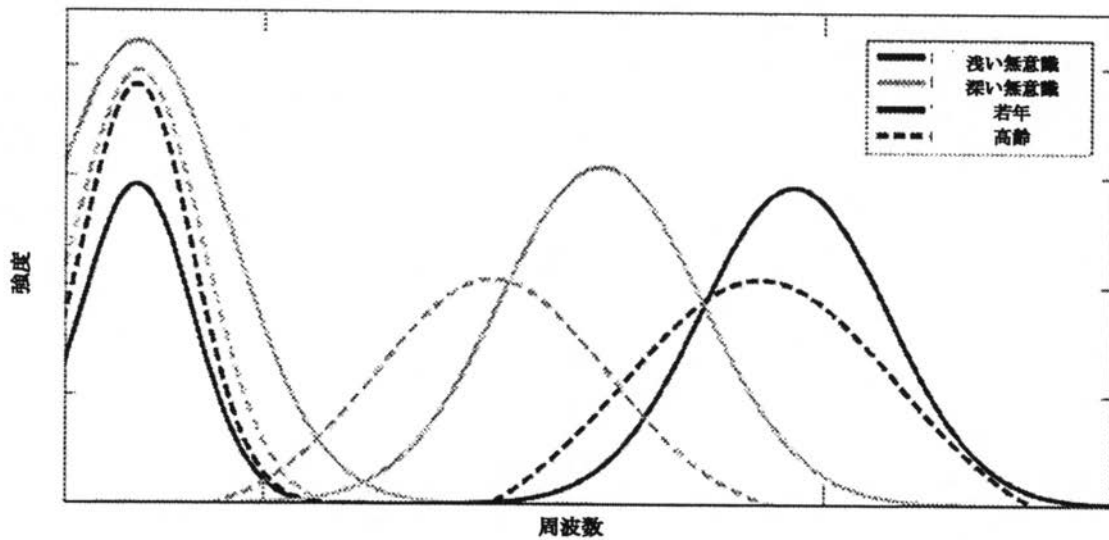
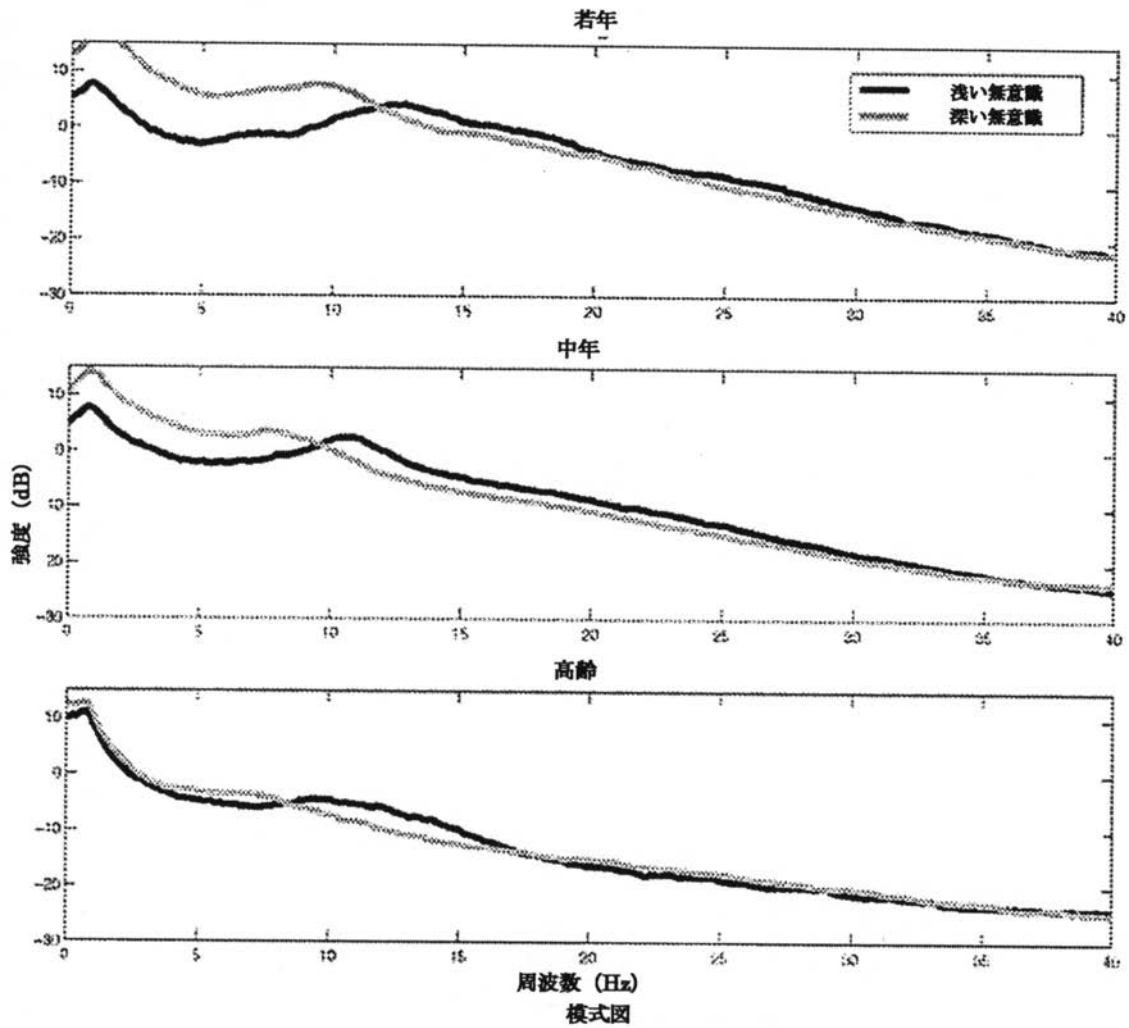


【図 1 1】



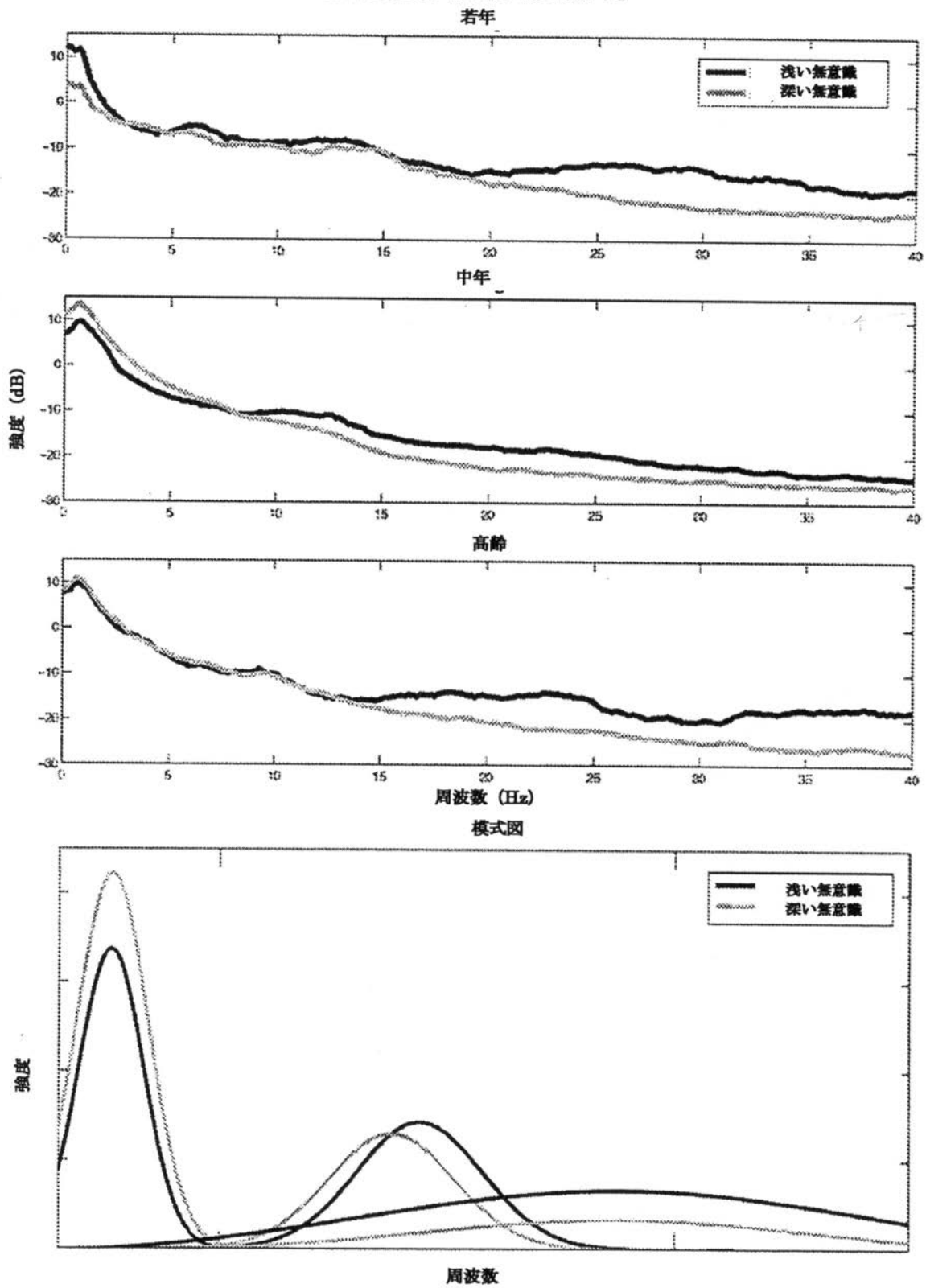
【図 1 2】

# イソフルラン



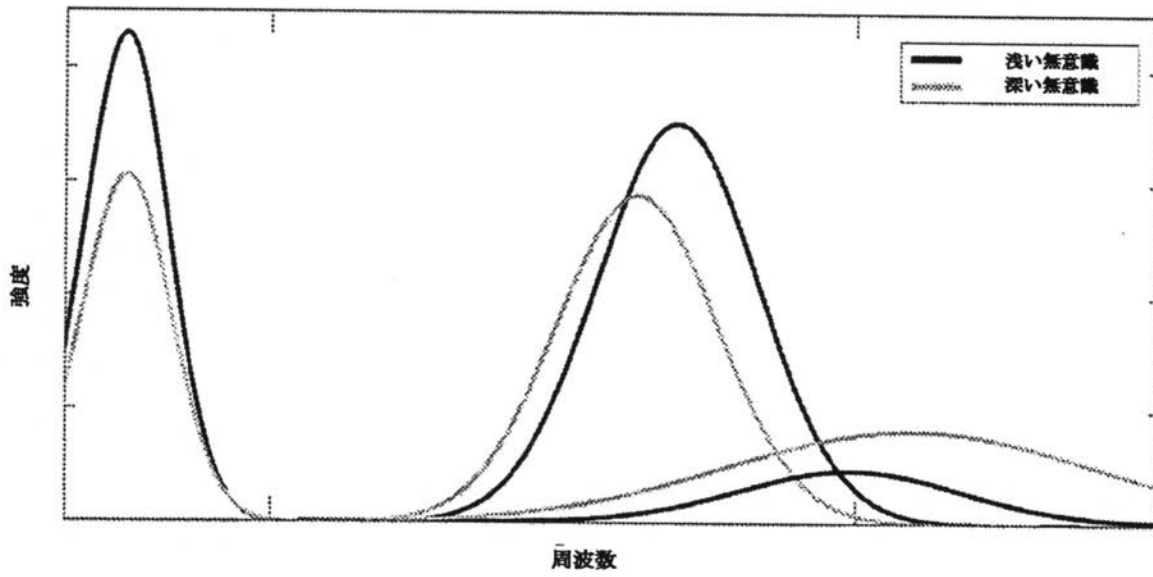
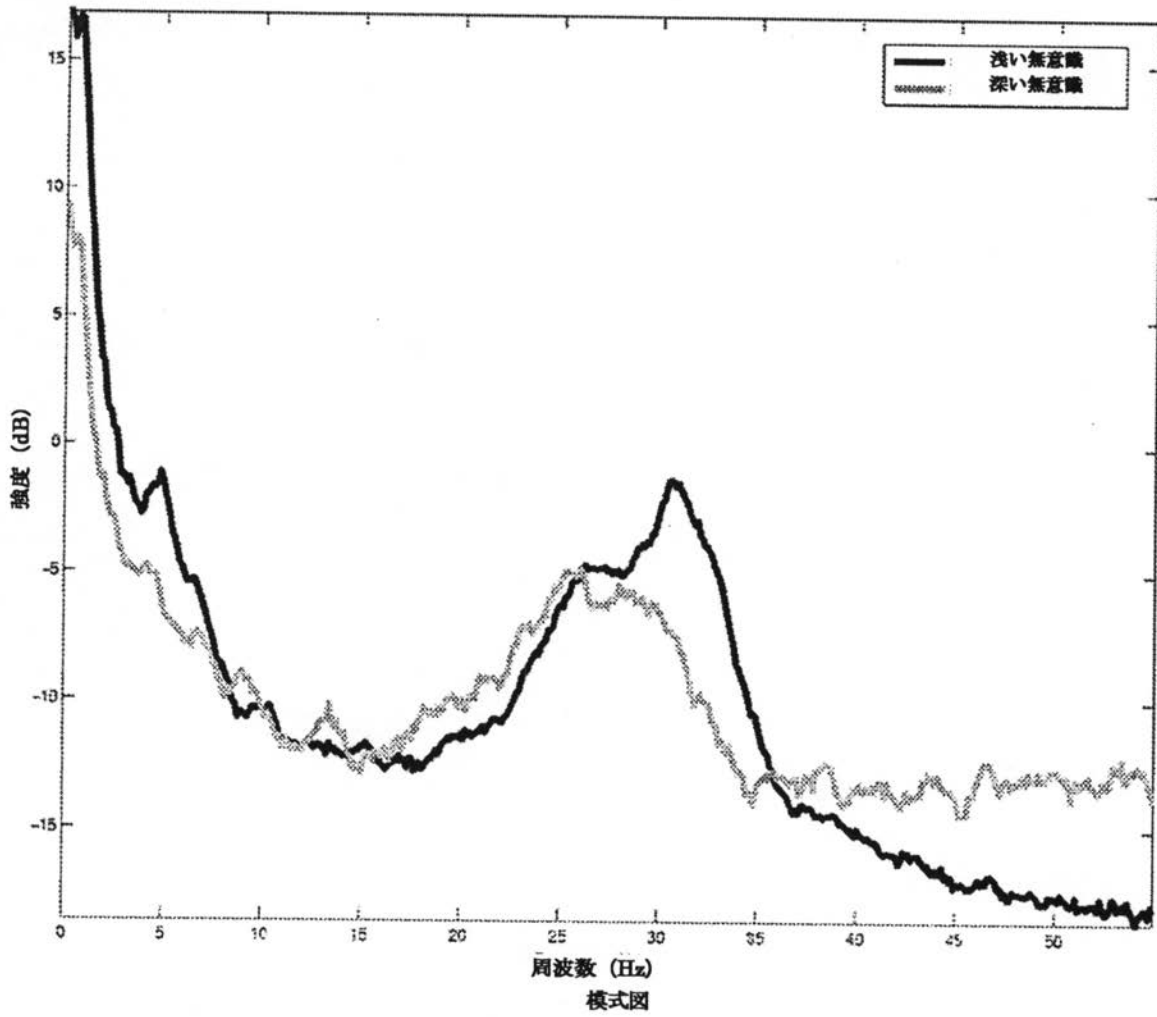
【 図 1 3 】

# デクスメデトミジン



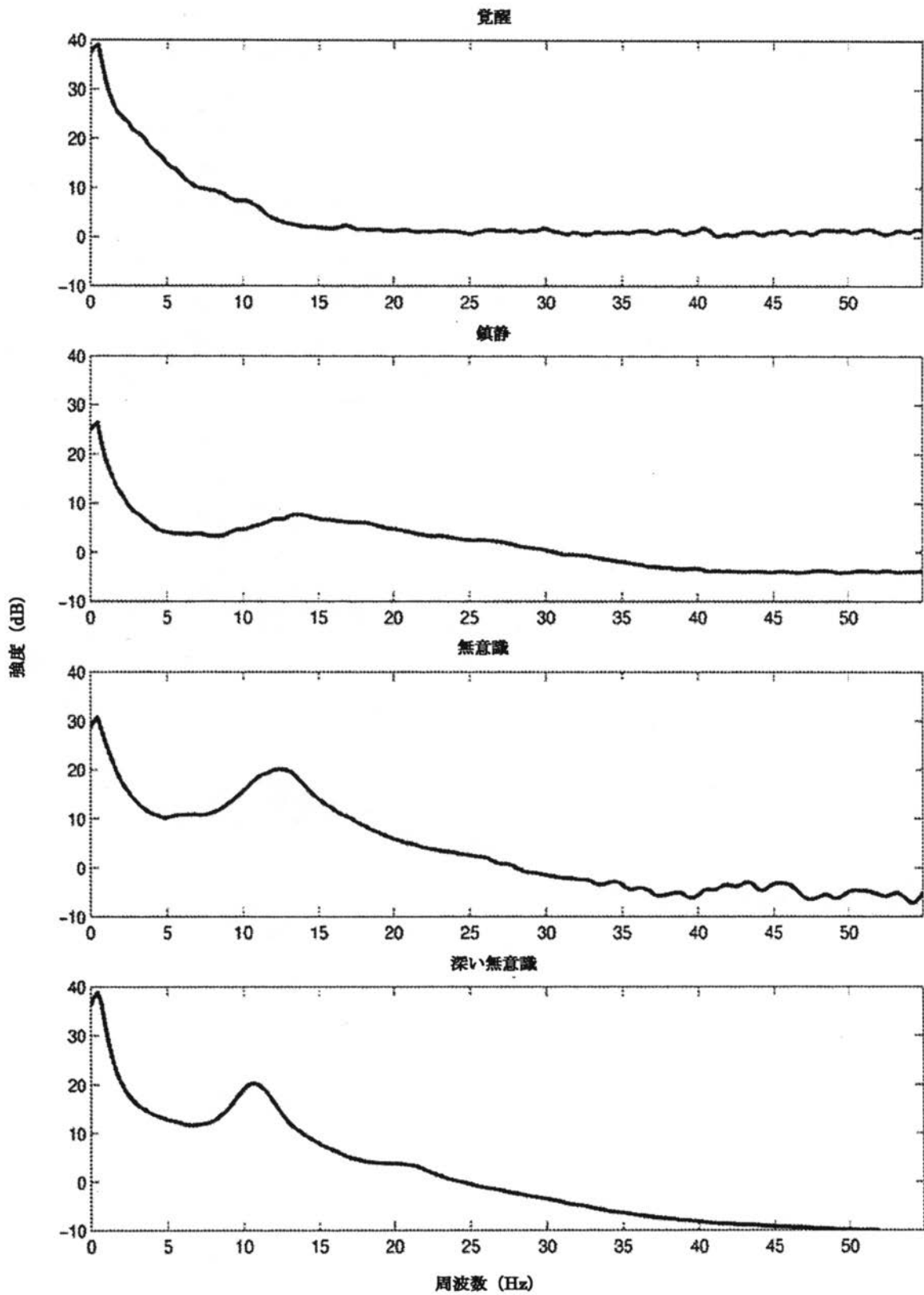
【 図 1 4 】

# ケタミン



【図 15】

### プロポフォール EEG スペクトル・シグネチャ



## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US 2012/036854
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>A61B 5/0476 (206.01)</i> <i>G06F 19/00 (2006.01)</i>		
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) A61B 5/00, 5/0476-5/0484, G06F 19/00		
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 practicable, search terms used) PatSearch (RUPTO internal), Esp@cenet, PAJ, USPTO		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/037114 A2 (NEW YORK UNIVERSITY ) 06.05.2004, fig. 1, abstract	1-21
A	US 6067467 A (NEW YORK UNIVERSITY) 23.05.2000, fig. 1, abstract	1-21
A	RU 95243 U1 (ROSSYSKAYA FEDERATSIYA, OT IMENI KOTOROI VYSTUPAET FEDERALNOE AGENTSTVO PO NAUKE I INNOVATSIYAM et al.) 27.06.2010, fig. 1	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 10 July 2012 (10.07.2012)		Date of mailing of the international search report 16 August 2012 (16.08.2012)
Name and mailing address of the ISA/ FIPS Russia, 123995, Moscow, G-59, GSP-5, Berezhkovskaya nab., 30-1		Authorized officer L. Cherepanova
Facsimile No. +7 (499) 243-33-37		Telephone No. 499-240-25-91

## フロントページの続き

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

(74)代理人 100110733

弁理士 鳥野 正司

(74)代理人 100173978

弁理士 朴 志恩

(72)発明者 ブラウン、エメリー、エヌ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02446、ブルックリン、フランシス ストリート 34

(72)発明者 パードン、パトリック、エル

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 シメンサー、アイリン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02138、ケンブリッジ、アパートメント 34、ウォーターハウス ストリート 1

(72)発明者 ムカメル、エラン、エイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92037、ラ ジョラ、アパートメント 2、ラ ジョラ  
ブルヴァール 7527

(72)発明者 プレラウ、マイケル、ジェイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02144、ソマーヴィル、ナンバー 1、モリソン  
ヴェニュー 37

Fターム(参考) 4C027 AA03 AA07 BB05 EE01 GG01 GG10 GG11 GG15 GG18 KK03

4C117 XA04 XB04 XD03 XD05 XE13 XE15 XE18 XE20 XE64 XJ13

XJ14 XJ16 XJ34 XK09

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2014515954A5</a>	公开(公告)日	2016-10-13
申请号	JP2014510399	申请日	2012-05-07
[标]申请(专利权)人(译)	总医院集团		
申请(专利权)人(译)	总医院集团		
[标]发明人	ブラウンエメリーエヌ パードンパトリックエル シメンサーアイリン ムカメルエランエイ プレラウマイケルジェイ		
发明人	ブラウン、エメリー、エヌ パードン、パトリック、エル シメンサー、アイリン ムカメル、エラン、エイ プレラウ、マイケル、ジェイ		
IPC分类号	A61B5/0476 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0205 A61B5/02 A61B5/0476 A61B5/048 A61B5/04845 A61B5/4821 A61B5/7264 G06K9/00496		
FI分类号	A61B5/04.322 A61B5/00.102.A		
F-TERM分类号	4C027/AA03 4C027/AA07 4C027/BB05 4C027/EE01 4C027/GG01 4C027/GG10 4C027/GG11 4C027/GG15 4C027/GG18 4C027/KK03 4C117/XA04 4C117/XB04 4C117/XD03 4C117/XD05 4C117/XE13 4C117/XE15 4C117/XE18 4C117/XE20 4C117/XE64 4C117/XJ13 4C117/XJ14 4C117/XJ16 4C117/XJ34 4C117/XK09		
代理人(译)	泷野秀雄 川崎孝雄 津田俊明		
优先权	61/483483 2011-05-06 US		
其他公开文献	JP6109155B2 JP2014515954A		

摘要(译)

一种确定麻醉下患者脑部状况的方法和系统。通过本发明可以理解，麻醉化合物在麻醉施用下在患者的生理特征中诱导出不同的特征，并且基于所选择的麻醉化合物帮助解释其中的生理特征和特征。。本发明有助于监视和/或解释患者脑部状况的这种生理特征。[选型图]图1