



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105705080 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 22

(21) 申请号 201480058362. 4

(22) 申请日 2014. 09. 08

(30) 优先权数据

PCT/IL2014/050086 2014. 01. 24 IL

PCT/IL2014/050088 2014. 01. 24 IL

PCT/IL2014/050089 2014. 01. 24 IL

PCT/IL2014/050090 2014. 01. 24 IL

PCT/IL2014/050246 2014. 03. 11 IL

61/875, 070 2013. 09. 08 US

61/875, 069 2013. 09. 08 US

61/875, 074 2013. 09. 08 US

61/925, 670 2014. 01. 10 US

61/925, 669 2014. 01. 10 US

62/003, 108 2014. 05. 27 US

62/030, 740 2014. 07. 30 US

62/030, 972 2014. 07. 30 US

62/030, 917 2014. 07. 30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 04. 22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2014/064319 2014. 09. 08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/033319 EN 2015. 03. 12

(71) 申请人 泰勒顿国际公司

地址 英属维尔京群岛托托拉岛罗德城

(72) 发明人 S·本-海姆

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 高瑜 郑霞

(51) Int. Cl.

A61B 5/00(2006. 01)

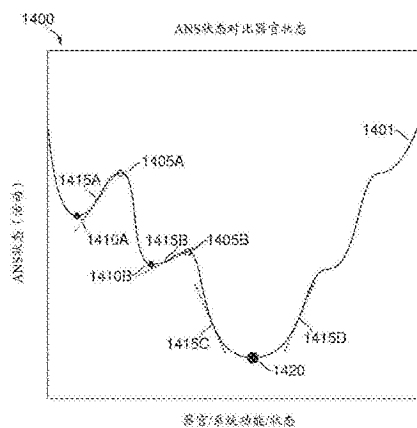
权利要求书4页 说明书50页 附图15页

(54) 发明名称

用于诊断和治疗神经系统活动影响疾病模式的装置和方法

(57) 摘要

一种用于诊断和 / 或治疗医学病状的方法, 该方法包括将该自主神经系统的活动建模以及根据该模型通过引导一种治疗剂来治疗该医学病状。



1. 一种治疗医学病状的方法,包括:
确定与影响所述医学病状的生理参数相关联的一种自主神经支配活动模式;
将所述确定模式与一个模型化模式匹配;
选择所述模型化模式的一种调节;以及与所述模型化模式的所述调节相一致地引导一种治疗剂调节所述确定模式,从而治疗所述医学病状。
2. 如权利要求1所述的方法,其中所述确定模式的所述调节从一种第一调整模式至一种第二调整模式来调节所述生理参数的自主控制。
3. 如权利要求2所述的方法,其中所述第一模式与所述第二模式之间的差异包括所述生理参数的不同稳态设定点。
4. 如权利要求2所述的方法,其中所述第一模式与所述第二模式之间的差异包括所述生理参数的不同可用值范围。
5. 如权利要求2所述的方法,其中所述模型化模式的所述调节与所述生理参数的一种自主调整模式相关联。
6. 如权利要求5所述的方法,其中所述第二调整模式对应于所述相关联模式。
7. 如权利要求1所述的方法,其中所述确定模式包括对于多个ANS定位所测量的活动。
8. 如权利要求1所述的方法,其中所述确定模式包括在至少一个ANS定位中对于多个生理状态所测量的活动。
9. 如权利要求1所述的方法,其中所述引导包括将所述治疗剂给予所述确定模式内的一个ANS定位,所述定位被选择为与所述选择的调节相对应。
10. 如权利要求1所述的方法,其中所述引导包括在选择为与所述选择的调节相对应的时间给予所述治疗剂。
11. 如权利要求1所述的方法,其中所述引导包括以选择为与所述选择的调节相对应剂量来给予所述治疗剂。
12. 如权利要求2所述的方法,其中相对于所述第一调整模式,所述第二调整模式包括调整偏离一种生理基准的所述生理参数。
13. 如权利要求2所述的方法,其中调节所述确定模式调节了所述生理参数的调整,以减小导致所述医学病状发展的控制反馈的易发性。
14. 如权利要求2所述的方法,其中调节所述确定模式调节了一种第一非神经系统器官对于来自一种第二非神经系统器官的信号的敏感性。
15. 如权利要求2所述的方法,其中调节所述确定模式影响了一种器官的细胞团块的尺寸再生。
16. 如权利要求2所述的方法,其中调节所述确定模式包括减少ANS活动。
17. 如权利要求2所述的方法,其中调节所述确定模式包括增加ANS活动。
18. 如权利要求1所述的方法,其中所述匹配包括将ANS神经功能活动水平匹配到解剖学上限定的界线内。
19. 如权利要求1所述的方法,其中所述调节包括在多个器官或神经系统区域中平衡ANS神经功能活动水平。
20. 如权利要求19所述的方法,其中所述多个器官或神经系统区域中的至少两个是一种单一器官的一部分。

21. 如权利要求19-20中任一项所述的方法,其中所述多个器官或神经系统区域中的至少两个是分开的器官的一部分。

22. 如权利要求1所述的方法,其中所述确定本身包括:刺激以引起ANS定位中的活动;以及

基于所述ANS定位的位置来限定参与所述自主神经支配活动模式的位置。

23. 如权利要求22所述的方法,其中所述刺激包括给予一个电脉冲或电磁脉冲。

24. 如权利要求22所述的方法,其中所述刺激包括操纵一种生理状态。

25. 如权利要求1所述的方法,其中所述匹配包括根据与该疾病相关的特征应用一种配置成变换所述模式的分析模板。

26. 如权利要求25所述的方法,其中所述分析模板的配置定义一种归一化。

27. 如权利要求25所述的方法,其中所述分析模板的配置定义一种掩模。

28. 一种方法,包括:

测量与一种医学病状相关联的自主神经支配活动;以及

将所述测量的结果应用到所述医学病状。

29. 如权利要求28所述的方法,其中所述测量包括确定一种示踪物的分布。

30. 如权利要求29所述的方法,其中所述示踪物是放射性的,并且所述确定包括核成像。

31. 如权利要求28所述的方法,其中所述医学病状选自下组,该组包括:糖尿病、良性前列腺增生、勃起功能障碍、类风湿性关节炎、肠道易激综合症、晕厥、甲状腺功能减退症、特发性心力衰竭、哮喘、沉积病、IBS、体重增加、多汗症、肥厚性心肌病、肥胖症、慢性阻塞性肺病、甲状腺毒症、高血压、斜颈、特发性扩张性心肌病、右心室流出性心动过速、布鲁格达综合征、法洛四联症、肺部沉积病、睡眠性呼吸暂停、哮喘、代谢型肝脏疾病、流涎控制受损以及流泪控制受损。

32. 如权利要求28所述的方法,其中所述应用包括下组中的至少一种,该组由以下各项组成:

分析与所述医学病状相关的一种活动模式的所述测量;

使一种活动模式与用于所述医学病状的一种治疗相关联;

将所述活动模式映射至影响所述医学病状的一个或多个器官或神经系统定位;

将所述测量解释为指示所述医学病状的一个具体方面;

将所述测量解读为对所述医学病状的描述;以及检查关于所述医学病状的结果的所述测量。

33. 如权利要求28所述的方法,其中所述自主神经支配活动是由多个ANS定位来测量。

34. 如权利要求33所述的方法,其中所述多个ANS定位包括同一器官的不同区域。

35. 如权利要求33所述的方法,其中所述多个ANS定位包括不同器官的多个区域。

36. 如权利要求33所述的方法,其中所述多个ANS定位中的至少一个包括向所述多个ANS定位中的另一个提供自主神经支配的一个神经节。

37. 如权利要求33所述的方法,其中所述ANS定位中的至少一个包括交感神经支配,并且所述ANS定位中的至少一个包括副交感神经支配。

38. 一种系统,包括:

一个模式提取单元,该模式提取单元被配置成接收ANS活动的测量值,并且由此确定反映与受医学病状影响的一个器官系统相关的ANS活动的一种模式;

一个模式操纵单元,该模式操纵单元被配置成应用所述模式以突出显示所述医学病状的一个特征。

39.如权利要求38所述的系统,其中所述医学病状选自下组,该组包括:糖尿病、良性前列腺增生、勃起功能障碍、类风湿性关节炎、肠道易激综合症、多汗症、肥厚性心肌病、肥胖症、慢性阻塞性肺病、甲状腺毒症、高血压、晕厥、甲状腺功能减退症、特发性心力衰竭、哮喘、沉积病、IBS、体重增加、斜颈、特发性扩张性心肌病、右心室流出性心动过速、布鲁格达综合症、法洛四联症、肺部沉积病、睡眠性呼吸暂停、哮喘、代谢型肝脏疾病、流涎控制受损以及流泪控制受损。

40.如权利要求38所述的系统,其中所述应用包括下组中的至少一种,该组由以下各项组成:

分析与所述医学病状相关的一种活动模式的所述测量,所述特征是所述活动模式;

使一种活动模式与用于所述医学病状的一种治疗相关联,所述特征是所述关联;

将所述活动模式映射至影响所述医学病状的一个或多个器官或神经系统部分,所述特征是活动到由此生成的解剖的映射;

将所述测量解释为指示所述医学病状的一个具体方面,所述特征是所述具体方面;

将所述测量解读为对所述医学病状的描述,所述特征是所述描述;以及

检查关于所述医学病状的结果的所述测量,所述特征是所述结果。

41.一种表征功能障碍稳态的方法,包括:接收自主神经系统活动数据和涉及稳态系统的至少一种其他生理参数的测量值;

分析该活动数据与这些测量值之间的变化关系;以及

基于该分析产生与该稳态系统的功能障碍的一个方面相关联的自主神经系统活动的特征描述。

42.如权利要求41所述的方法,其中所述特征描述包括涉及该功能障碍的自主神经系统位点的描述定位。

43.如权利要求41所述的方法,包括使用所述特征描述诊断自主神经系统构件和/或器官对于疾病产生或维持的作用。

44.如权利要求41所述的方法,包括使用所述特征描述选择一个用于干预的组织靶标,以用于治疗一种与该稳态功能障碍相关的疾病。

45.如权利要求44所述的方法,包括引导一种药剂调整与所述稳态系统相关的所述选择的组织靶标的活动。

46.如权利要求41所述的方法,其中所述特征描述鉴定在该活动数据与这些测量值之间该分析的变化关系中的吸引子范围。

47.如权利要求41所述的方法,其中所述特征描述鉴定在该活动数据与这些测量值之间该分析的变化关系中的排斥子范围。

48.如权利要求41所述的方法,包括将该特征描述分类成与涉及该功能障碍稳态的疾病的治疗相关联的一种模式。

49.如权利要求41所述的方法,包括将该特征描述分类成与一种具体疾病状态相关联

的一种模式。

50. 如权利要求41所述的方法,其中该自主神经系统活动数据包括在含有至少两个不同活动水平的范围内取得的数据。

51. 如权利要求41所述的方法,其中该至少一种其他生理参数的测量值在包括该生理参数的至少两个不同水平的范围内取得。

52. 如权利要求51所述的方法,其中该生理参数的该至少两个不同水平包括一个与健康状态相关联的水平和一个与病理状态相关联的水平。

53. 一种用于表征病理状态的自主神经系统疾病解码(ADD)系统,包括一个映射模块,该映射模块被配置成:

接收自主神经系统活动数据和生理参数测量值,并且

映射该活动数据与这些测量值之间的变化关系以产生一个控制图。

54. 如权利要求53所述的ADD系统,包括一个特征检测模块,该特征检测模块被配置成:将该控制图的区域分类,并且

产生与以这些分类区域表示的该稳态系统的功能障碍相关联的自主神经系统活动的表征。

55. 如权利要求53所述的ADD系统,其中该表征包括自主神经系统位点的描述定位。

56. 如权利要求53所述的ADD系统,包括一个诊断模块,该诊断模块被配置成使用该表征诊断自主神经系统构件和/或器官对于疾病产生或维持的作用。

57. 如权利要求54所述的ADD系统,包括一个治疗计划模块,该治疗计划模块被配置成使用该表征选择一个用于干预的组织靶标,以用于治疗一种与该稳态系统功能障碍相关的疾病。

用于诊断和治疗神经系统活动影响疾病模式的装置和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据美国法典第35篇第119条(e)款要求以下各项的优先权益:2013年9月8日提交的美国临时专利申请号61/875,069、2013年9月8日提交的美国临时专利申请号61/875,070、2013年9月8日提交的美国临时专利申请号61/875,074、2014年1月10日提交的美国临时专利申请号61/925,670、2014年1月10日提交的美国临时专利申请号61/925,669、2014年5月27日提交的美国临时专利申请号62/003,108、2014年7月30日提交的美国临时专利申请号62/030,740、2014年7月30日提交的美国临时专利申请号62/030,972、以及2014年7月30日提交的美国临时专利申请号62/030,917。

[0003] 本申请根据美国法典第35篇第120条要求以下各项的优先权益:2014年1月24日提交的PCT专利申请号PCT/IL2014/050086、2014年1月24日提交的PCT专利申请号PCT/IL2014/050088、2014年1月24日提交的PCT专利申请号PCT/IL2014/050089、2014年1月24日提交的PCT专利申请号PCT/IL2014/050090、以及2014年3月11日提交的PCT专利申请号PCT/IL2014/050246。

[0004] 以上申请的内容通过引用结合在此,就如同以其全部内容完全阐述在此。

[0005] 发明领域和背景

[0006] 本发明在其一些实施例中涉及用于使用神经系统活动模式来诊断和/或治疗疾病的装置和/或方法,并且更具体而非排他地说,涉及关于影响和/或累及自主神经系统的疾病的此类装置和方法。

发明内容

[0007] 根据本发明的一些实施例的一个方面,提供一种治疗医学病状的方法,该方法包括:确定与影响该医学病状的一种生理参数相关联的一种自主神经支配活动模式;将该确定模式与一种模型化模式匹配;选择该模型化模式的一种调节;以及与该模型化模式的调节相一致地引导一种治疗剂调节该确定模式,从而治疗该医学病状。

[0008] 根据本发明的一些实施例,该确定模式的调节从一种第一调整模式到一种第二调整模式来调节该生理参数的自主控制。

[0009] 根据本发明的一些实施例,该第一模式与该第二模式之间的差异包括该生理参数的一个不同的稳态设定点。

[0010] 根据本发明的一些实施例,该第一模式与该第二模式之间的差异包括该生理参数的不同可用值范围。

[0011] 根据本发明的一些实施例,该模型化模式的调节与该生理参数的一种自主调整模式相关联。

[0012] 根据本发明的一些实施例,该第二调整模式对应于该相关联模式。

[0013] 根据本发明的一些实施例,该确定模式包括对于多个ANS定位所测量的活动。

[0014] 根据本发明的一些实施例,该确定模式包括在至少一个ANS定位中对于多个生理状态所测量的活动。

- [0015] 根据本发明的一些实施例,该引导包括将该治疗剂给予至该确定模式内的一个ANS定位处,该定位被选择为与所选择调节相对应。
- [0016] 根据本发明的一些实施例,该引导包括在一定时间内给予该治疗剂,该时间被选择为与所选择调节相对应。
- [0017] 根据本发明的一些实施例,该引导包括以选择为与所选择调节相对应的剂量给予该治疗剂。
- [0018] 根据本发明的一些实施例,相对于该第一调整模式,该第二调整模式包括调整偏离一种生理标准的生理参数。
- [0019] 根据本发明的一些实施例,调节该确定模式调节了该生理参数的调整,以减小导致医学病状发展的控制反馈的易发性。
- [0020] 根据本发明的一些实施例,调节该确定模式调节了一种第一非神经系统器官对于来自一种第二非神经系统器官的信号的敏感性。
- [0021] 根据本发明的一些实施例,调节该确定模式影响了一种器官的细胞团块的尺寸再生。
- [0022] 根据本发明的一些实施例,调节该确定模式包括减少ANS活动。
- [0023] 根据本发明的一些实施例,调节该确定模式包括增加ANS活动。
- [0024] 根据本发明的一些实施例,该匹配包括将ANS神经功能活动水平匹配到解剖学上限制的界线内。
- [0025] 根据本发明的一些实施例,该调节包括在多个器官区域中平衡ANS神经功能活动水平。
- [0026] 根据本发明的一些实施例,该多个器官区域中的至少两个是一种单一器官的一部分。
- [0027] 根据本发明的一些实施例,该多个器官区域中的至少两个是分开的器官的一部分。
- [0028] 根据本发明的一些实施例,该确定本身包括:刺激以引起ANS定位中的活动;以及基于ANS定位的位置来限定涉及自主神经支配活动模式的位置。
- [0029] 根据本发明的一些实施例,该刺激包括给予一个电脉冲或电磁脉冲。
- [0030] 根据本发明的一些实施例,该刺激包括操纵一种生理状态。
- [0031] 根据本发明的一些实施例,该匹配包括应用一种分析模板,该分析模板被配置为根据与该疾病相关的特征变换该模式。
- [0032] 根据本发明的一些实施例,该分析模板的配置定义一种归一化(normalization)。
- [0033] 根据本发明的一些实施例,该分析模板的配置定义一种掩模。
- [0034] 根据本发明的一些实施例的一个方面,提供一种方法,该方法包括:测量与一种医学病状相关联的自主神经支配活动;以及将该测量的结果应用到该医学病状。
- [0035] 根据本发明的一些实施例,该测量包括确定一种示踪物的分布。
- [0036] 根据本发明的一些实施例,该示踪物是放射性的,并且该确定包括核成像。
- [0037] 根据本发明的一些实施例,该医学病状选自下组,该组包括:糖尿病、良性前列腺增生、勃起功能障碍、类风湿性关节炎以及肠道易激综合症。
- [0038] 根据本发明的一些实施例,该医学病状选自下组,该组包括:晕厥、甲状腺功能减

退症、特发性心力衰竭、哮喘,沉积病、IBS以及体重增加。

[0039] 根据本发明的一些实施例,该医学病状选自下组,该组包括:多汗症、肥厚型心肌病、肥胖症、慢性阻塞性肺病、甲状腺毒症以及高血压。

[0040] 根据本发明的一些实施例,该医学病状选自下组,该组包括:斜颈、特发性扩张性心肌病、右心室流出性心动过速、布鲁格达综合征、法洛三联症、肺部沉积病、睡眠性呼吸暂停、哮喘、代谢型肝脏疾病、流涎控制受损以及流泪控制受损。

[0041] 根据本发明的一些实施例,该应用包括下组中的至少一种,该组由以下各项组成:分析与该医学病状相关的一种活动模式的测量、使一种活动模式与一种用于该医学病状的治疗相关联、将该活动模式映射至影响医学病状的一个或多个器官、将该测量解释为指示该医学病状的一个具体方面、将该测量解读为对该医学病状的描述以及检查关于该医学病状的结果的测量。

[0042] 根据本发明的一些实施例,该自主神经支配活动是由多个ANS定位来测量。

[0043] 根据本发明的一些实施例,该多个ANS定位包括同一器官的不同区域。

[0044] 根据本发明的一些实施例,该多个ANS定位包括不同器官的多个区域。

[0045] 根据本发明的一些实施例,该多个ANS定位中的至少一个包括向该多个ANS定位中的另一个提供自主神经支配的一个神经节。

[0046] 根据本发明的一些实施例,这些ANS定位中的至少一个包括交感神经支配,并且这些ANS定位中的至少一个包括副交感神经支配。

[0047] 根据本发明的一些实施例的一个方面,提供一种系统,该系统包括:一个建模单元,该建模单元被配置成接收ANS活动的测量值,并且由此确定一种描述与受累于一种医学病状的一个器官系统相关的ANS活动的模型;一个模型操纵单元,该模型操纵单元被配置成应用该模型来突出显示该医学病状的一个特征。

[0048] 根据本发明的一些实施例,该医学病状选自下组,该组包括:糖尿病、良性前列腺增生、勃起功能障碍、类风湿性关节炎以及肠道易激综合症。

[0049] 根据本发明的一些实施例,该医学病状选自下组,该组包括:多汗症、肥厚型心肌病、肥胖症、慢性阻塞性肺病、甲状腺毒症以及高血压。

[0050] 根据本发明的一些实施例,该医学病状选自下组,该组包括:晕厥、甲状腺功能减退症、特发性心力衰竭、哮喘,沉积病、IBS以及体重增加。

[0051] 根据本发明的一些实施例,该医学病状选自下组,该组包括:斜颈、特发性扩张性心肌病、右心室流出性心动过速、布鲁格达综合征、法洛三联症、肺部沉积病、睡眠性呼吸暂停、哮喘、代谢型肝脏疾病、流涎控制受损以及流泪控制受损。

[0052] 根据本发明的一些实施例,该应用包括下组中的至少一种,该组由以下各项组成:分析与医学病状相关的一种活动模式的测量,特征是该活动模式;使一种活动模式与一种用于该医学病状的治疗相关联,特征是该关联;将该活动模式映射至影响该医学病状的一个或多个器官,特征是活动到由此生成的解剖的映射;将该测量解释为指示该医学病状的一个具体方面,特征是该具体方面;将该测量解读为对该医学病状的描述,特征是该描述;以及检查关于该医学病状的结果的测量,特征是该结果。

[0053] 根据本发明的一些实施例的一个方面,提供一种方法,该方法包括:将该自主神经系统的活动建模;通过根据该建模引导一种治疗剂来治疗一种医学病状。

[0054] 根据本发明的一些实施例,该方法包括根据本建模来检测该医学病状。根据本发明的一些实施例,该医学病状与该自主神经系统相关联。根据本发明的一些实施例,该医学病状与ANS的活动过度相关联。根据本发明的一些实施例,该医学病状与ANS的活动减退相关联。根据本发明的一些实施例,该引导包括根据一种神经递质标记物的映射来导航治疗剂。根据本发明的一些实施例,该建模包括通过使用一种放射性药品来对一个或多个器官进行成像。根据本发明的一些实施例,该医学病状是糖尿病、肠道易激综合症、高血压、心肌病、类风湿性关节炎、前列腺增生中的一种。根据本发明的一些实施例,该方法包括评估一个器官或一个器官的一部分的活动水平。根据本发明的一些实施例,该水平是一个绝对水平。根据本发明的一些实施例,该方法包括将该水平与另一个器官的一个活动水平相比较。根据本发明的一些实施例,该方法包括评估对ANS活动的响应。根据本发明的一些实施例,该方法包括根据该建模来评定该医学病状的阶段。根据本发明的一些实施例,该方法包括根据该建模来监测治疗。根据本发明的一些实施例,该治疗包括消融ANS的一个或多个组分。

[0055] 根据本发明的一些实施例的一个方面,提供一种用于建模神经系统的装置,该装置包括一个成像器;以及一个软件,该软件被配置用于分析该神经系统的活动并且用于使用由成像器获取的图像来建模该活动。

[0056] 根据本发明的一些实施例,该成像器是一个SPECT照相机。

[0057] 根据本发明的一些实施例的一个方面,提供一种表征功能障碍稳态的方法,该方法包括:接收自主神经系统活动数据和涉及稳态系统的至少一种其他生理参数的测量值;分析该活动数据与这些测量值之间的变化关系;以及基于该分析产生与稳态系统功能障碍的一个方面相关联的自主神经系统活动的特征描述。

[0058] 根据本发明的一些实施例,该特征描述包括描述涉及功能障碍的自主神经系统位点的定位。

[0059] 根据本发明的一些实施例,该方法包括使用该特征描述诊断自主神经系统构件和/或器官对于疾病产生或维持的作用。

[0060] 根据本发明的一些实施例,该方法包括使用该特征描述选择一个用于干预的组织靶标,以用于治疗一种与稳态功能障碍相关的疾病。

[0061] 根据本发明的一些实施例,该方法包括引导一种治疗剂调整与稳态系统相关的所选择组织靶标的活动。

[0062] 根据本发明的一些实施例,该特征描述鉴定了在该活动数据与这些测量值之间所分析的变化关系中的吸引子范围。

[0063] 根据本发明的一些实施例,该特征描述鉴定了在该活动数据与这些测量值之间所分析的变化关系中的排斥子范围。

[0064] 根据本发明的一些实施例,该方法包括将特征描述分类成与涉及功能障碍稳态的疾病的的治疗相关联的一种模式。

[0065] 根据本发明的一些实施例,该方法包括将特征描述分类成与特定疾病状态相关联的一种模式。

[0066] 根据本发明的一些实施例,该自主神经系统活动数据包括在包括至少两个不同活动水平的范围内取得的数据。

[0067] 根据本发明的一些实施例,该至少一种其他生理参数的测量值在包括至少两个不同生理参数水平的范围内取得。

[0068] 根据本发明的一些实施例,该至少两个不同生理参数水平包括一个与健康状态相关联的水平和一个与病理状态相关联的水平。

[0069] 根据本发明的一些实施例的一个方面,提供一种用于表征病理状态的自主神经系统疾病解码(ADD)系统,该系统包括一个映射模块,该映射模块被配置成:接收自主神经系统活动数据和生理参数测量值,并且映射该活动数据与这些测量值之间的变化关系以产生控制图。

[0070] 根据本发明的一些实施例,该ADD系统包括一个特征检测模块,该特征检测模块被配置成:将控制图的区域分类,并且产生与以这些分类区域表示的稳态系统功能障碍相关联的自主神经系统活动的表征。

[0071] 根据本发明的一些实施例,该表征包括描述涉及功能障碍的自主神经系统位点的定位。

[0072] 根据本发明的一些实施例,该ADD系统包括一个诊断模块,该诊断模块被配置成使用该表征来诊断自主神经系统构件和/或器官对于疾病产生或维持的作用。

[0073] 根据本发明的一些实施例,该ADD系统包括一个治疗计划模块,该治疗计划模块被配置成使用该表征选择一个用于干预的组织靶标,以用于治疗一种与稳态功能障碍相关的疾病。

[0074] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和/或科学术语都具有与本发明所属领域技术人员一般所理解的相同的含义。尽管在本发明实施例的实践或测试中可以使用类似或等同于本文所述的那些的方法和材料,但下文描述了示例性方法和/或材料。在冲突的情况下,以包括定义在内的本专利说明书为准。另外,这些材料、方法和实例仅具有说明性并且不意在一定具有限制性。

[0075] 如本领域普通技术人员将理解的,本发明的方面可以体现为一种系统、方法或计算机程序产品。因此,本发明的方面可以采用完全硬件的实施例、完全软件的实施例(包括固件、常驻软件、微代码等)或结合软件和硬件两方面的实施例的形式并且这些形式通常在此可以全部被称为“电路”、“模块”或“系统”。此外,本发明的方面可以采用一种以一个或多个计算机可读介质体现的计算机程序产品的形式,这个或这些计算机可读介质具有在其上体现的计算机可读程序代码。本发明的实施例的方法和/或系统的实现方式可以涉及手动地、自动地或以其组合进行或完成选择的任务。

[0076] 例如,用于根据本发明的实施例进行选择的任务的硬件可以被实施为一个芯片或一个电路。作为软件,根据本发明的实施例所选择的任务可以被实施为通过计算机使用任何适合的操作系统来执行的多个软件指令。在本发明的一个示例性实施例中,根据如在此所述的方法和/或系统的示例性实施例的一个或多个任务通过一个数据处理器来进行,如用于执行多个指令的计算平台。任选地,该数据处理器包括用于存储指令和/或数据的一个易失性存储器,和/或一个非易失性存储器,例如用于存储指令和/或数据的磁性硬盘和/或可移动介质。任选地,还提供一种网络连接。任选地,还提供一个显示器和/或一个用户输入装置如键盘或鼠标。

[0077] 可以使用一种或多种计算机可读介质的任何组合。计算机可读介质可以是一种计

计算机可读信号介质或一种计算机可读存储介质。计算机可读存储介质可以是例如但不限于,一种电子、磁性、光学、电磁、红外线或半导体系统、装置或装置,或上述任何适合的组合。计算机可读存储介质的更具体实例(非详尽性清单)将包括以下各项:一种具有一根或多根电线的电气连接、一种便携式计算机磁盘、一种硬盘、一种随机存取存储器(RAM)、一种只读存储器(ROM)、一种可擦除可编程只读存储器(EPROM或闪存)、一种光纤、一种便携式光盘只读存储器(CD-ROM)、一种光存储装置、一种磁存储装置,或上述任何适合的组合。在此文档的上下文中,计算机可读存储介质可以是可含有或存储被指令执行系统、装置或装置使用或与其相连的程序的任何有形介质。

[0078] 计算机可读信号介质可包括一种具有计算机可读程序代码在其中(例如,在基带中或作为一个载波的一部分)体现的传播的数据信号。这种传播的信号可采用多种形式中的任何形式,包括但不限于:电磁的、光学的或其任何适合的组合。计算机可读信号介质可以是非计算机可读存储介质的任何计算机可读介质并且可通信、传播或传输被指令执行系统、装置或装置使用或与其相连的程序。

[0079] 体现在计算机可读介质上的程序代码可使用任何适当的介质被发送,该介质包括但不限于:无线、有线、光纤电缆、RF等,或上述任何适合的组合。

[0080] 用于执行本发明各方面的操作的计算机程序代码可以一种或多种编程语言的任何组合编写,包括一种面向对象的编程语言,如Java、Smalltalk、C++或类似语言以及常规程序编程语言,如“C”编程语言或类似的编程语言。编程代码可在使用者计算机上完全执行、在使用者计算机上部分地执行,作为一个独立的软件包在使用者计算机上部分地执行并且在远程计算机上部分地执行或在远程计算机或服务器上完全执行。在后一种情况下,远程计算机可通过任何类型的网络连接到使用者计算机上,包括一种局域网(LAN)或一种广域网(WAN),或可在一个外部计算机上进行该连接(例如,通过使用互联网服务提供商的因特网)。

[0081] 本发明的方面参考根据本发明的实施例的方法、装置(系统)和计算机程序产品的流程图说明和/或方框图在下文中进行描述。应当理解,流程图说明和/或方框图的每个方框以及流程图说明和/或方框图中的方框的组合可通过计算机程序指令来实现。可向通用目的计算机、特殊目的计算机的处理器或其他可编程数据处理装置提供这些计算机程序指令,以产生一种机器,使得经由计算机处理器或其他可编程数据处理装置执行的这些指令能创建用于实现在流程图和/或框图的一个框或多个框中指明的功能/行为的手段。

[0082] 这些计算机程序指令还可存储在一种计算机可读介质中,该计算机可读介质可直连计算机、其他可编程数据处理装置或其他装置,从而以一种特定的方式起作用,使得存储在计算机可读介质中的指令产生一个制品,包括实现在流程图和/或框图的一个框或多个框中指明的功能/行为的指令。

[0083] 计算机程序指令还可被装载到计算机、其他可编程数据处理装置或其他装置上,以引起一系列有待在计算机、其他可编程装置或其他装置上执行的操作步骤,从而产生一种计算机实现过程,使得在计算机或其他可编程装置上执行的这些指令提供用于实现在流程图和/或框图的一个框或多个框中指明的功能/行为的过程。

[0084] 附图简要说明

[0085] 在此参考附图,仅通过举例来描述本发明的一些实施例。现在详细地具体参考附

图,应当强调的是通过举例并且出于说明性讨论本发明的实施例的目的显示细节。在这点上,结合附图进行的说明使得对本领域的技术人员来说,可以如何实践本发明的实施例将是显而易见的。

[0086] 在附图中:

[0087] 图1根据本发明的一些示例性实施例示意性地示出一种使用自主神经系统活动映射评估和/或治疗性处理良性前列腺增生的方法;

[0088] 图2根据本发明的一些示例性实施例示意性地示出一种使用自主神经系统活动映射评估和/或治疗性处理勃起功能失调的方法;

[0089] 图3根据本发明的一些示例性实施例示意性地示出一种使用自主神经系统活动映射评估和/或治疗性处理糖尿病的方法;

[0090] 图4根据本发明的一些示例性实施例示意性地示出一种使用自主神经系统活动映射评估和/或治疗性处理类风湿性关节炎的方法;

[0091] 图5根据本发明的一些示例性实施例示意性地示出一种使用自主神经系统活动映射评估和/或治疗性处理肠道易激综合症的方法;

[0092] 图6根据本发明的一些示例性实施例包括患有乙状结肠隔膜和心肌病的患者的ANS映射图像;

[0093] 图7根据本发明的一些示例性实施例示出一种示例性沉积途径;

[0094] 图8根据本发明的一些示例性实施例是一种用于处理功能图像以鉴别和/或定位一种或多种ANS组分(例如,神经节)的方法的流程图。

[0095] 图9根据本发明的一些示例性实施例是一个模型ANS建模和/或模式评价系统/单元的框图;

[0096] 图10根据本发明的一些示例性实施例是一个模型和/或模式分析和治疗计划系统/单元的框图;

[0097] 图11是一个自主神经系统的示意图,它帮助理解本发明的一些实施例。

[0098] 图12根据本发明的一些示例性实施例是示出一种ANS疾病解码器(ADD)的操作的示意性流程图;

[0099] 图13根据本发明的一些示例性实施例是由一种ADD单元进行分析的初始阶段的示意性流程图;

[0100] 图14根据本发明的一些示例性实施例是一种在器官/系统函数和/或状态之间的映射的示意图;

[0101] 图15根据本发明的一些示例性实施例示意性地示出一种诊断测量配置,从而允许测量生理参数响应于操纵的变化以及测量ANS活动,以用于诊断和/或治疗确定;

[0102] 图16根据本发明的一些示例性实施例是由ADD进行的操作的部分示意性流程图,所述操作将接收的函数数据转换成干预的确定;并且

[0103] 图17根据本发明的一些示例性实施例是描述ADD调整确定治疗应用于治疗所靶向的ANS GP的示意性流程图。

具体实施方式

[0104] 本发明在其一些实施例中涉及用于使用神经系统活动模式来诊断和/或治疗疾病

的装置和/或方法,并且更具体而非排他地说,涉及关于影响和/或累及自主神经系统的疾病的此类装置和方法。

[0105] 概述

[0106] 本发明的一些实施例的一个方面涉及一种用于诊断和/或治疗疾病的方法,该方法包括获取与神经系统活动相关的信息。例如通过使放射性标记的神经递质或神经递质类似物的摄取与摄取的定位、条件和/或时间相关来确定神经系统的活动。

[0107] 在一些实施例中,该方法包括将所检测的活动与一种治疗剂共配准。在一些实施例中,该方法包括使用路线图引导来治疗一种疾病。

[0108] 几乎每个人体器官和组织都在至少部分ANS的控制下。ANS控制是器官功能的即时功能状态的集合。例如,肝脏具有在ANS控制下的多个代谢功能。

[0109] 在一个实例中,葡糖异生发生在由ANS控制设定的条件下。例如,通过增加交感神经张力或减少副交感神经张力,ANS诱导葡糖异生加速,以使得血糖上升。通过改变工作模式,ANS可改变交感神经/副交感神经平衡以停止葡糖异生并且诱导相反的代谢途径-糖原生成(这将推动血糖下降和糖原贮积在肝脏中的建立)。在例如涉及疾病的一些情况下,肝脏或控制肝脏的ANS-部分肝脏ANS去神经支配潜在地导致肝脏区处于冲突控制下:一方试图增加血糖而另一方试图降低血糖。另外地或可替代地,错配可在一个器官系统内的器官当中,例如在去神经支配肝脏与仍受神经支配胰脏之间。在此,在通常提及一个器官或一个器官系统时,应当理解的是该提及潜在地包括与共同合作功能相关联的组织、细胞和/或细胞活动;例如,一种生理参数(“稳态参数”)的稳态维持和/或控制。这种功能关联允许一个“器官”即使是在与一个(任选身体的)结构单元的普通关联不存在和/或不清楚的情况下仍认为是存在的。例如,免疫系统的细胞在本发明的一些实施例中由于它们的共同功能被认为是一个“器官”,即使它们分布在整个身体中。副交感神经、交感神经及其他神经系统在此意义上也构成相对分布式系统。在一些情况下,单词“系统”,特别是在诸如“器官系统”的短语和/或表述“器官/系统”中用作以下提醒:所述主题包括和/或潜在地包括功能上关联的一个或多个结构上限定的器官和/或组织、细胞和/或细胞活动,即使它们是物理上分布的。应当理解,术语“器官/系统”不排除其中一个器官是一个系统的一个部分或包含在一个器官内的一个系统的情况。短语“系统组件”也用于表示选择为关于一些功能具有一种共同的工作基础的组织、细胞和/或细胞活动(例如,细胞是特定激素的分泌器官、含有具有特定免疫功能的细胞、属于交感神经或副交感神经系统或者具有表示调节和控制的生理共性的另一种功能)。

[0110] 本发明的一些实施例包括鉴别由器官/系统的受神经支配和去神经支配组织之间的相互作用引起的疾病状态的装置和/或方法。在一些实施例中,所鉴别的疾病状态涉及一种对于神经支配的敏感性和/或响应性的差异或另一种变化,该变化包括通过ANS的结构和/或活动引起的和/或与ANS的结构和/或活动反应引起的一种不同系统响应。此类相互作用的一个潜在结果是一种具有一个工作点(设定点)的动态稳定状态,该工作点既不是通过ANS作用在受神经支配组织上所造成的点也不是ANS与器官/系统断开时所建立的工作点。可替代地,由差别的去神经支配和/或刺激所建立的冲突子系统增加,从而阻止一个稳定状态的实现。可替代地,建立两个或更多个稳定点。潜在地,由于条件改变而发生稳定点之间的转换,其中稳定点中的至少一个包括疾病的症状或器官损坏状态。

[0111] 在一些实施例中,鉴别包括产生表征ANS活动(例如,根据大小、定位和/或潜伏期进行描述)与一种涉及稳态系统的生理参数(例如,稳态参数本身或一种代理参数,如与稳态参数具有已知关系的一种器官的活动水平)的关系的描述。即使当结合控制图的一个“点”或其他紧致域描述时,稳态在此还应当被理解成涉及稳态“吸引子”区域的更广义的概念。例如,当存在影响特定参数水平的反馈调节的多个生理参数(例如,N个)时,稳定区域可能延伸通过N维空间的一个至少相对平坦的“表面”。另外地或可替代地,参数的设定点可以振动或“盘旋(orbit)”。例如,一个日昼变化参数(例如,相对于醒睡周期改变的任何参数)可以正常地改变全天内的设定点。在这种情况下,从正常变化模式偏离潜在地包括观察到与疾病相关的紊乱。任选地,紊乱包括将正常变化范围限定到一个子范围,尽管该子范围自身正常,但包括过度维持时发生的异常。任选地,紊乱包括不存在施加适当压力时所属的另一个正常活动范围—例如,在静息期间心率的上升,该心率高于正常静息水平但处于正常活动水平内。

[0112] 去神经支配(或其他疾病过程)时稳态紊乱的程度和性质潜在地是引入到系统的不均匀性程度、ANS激活水平和/或存在于器官/系统中的其他稳态机制抵消不平衡(“破坏的”)神经支配或神经支配靶标的效应的水平的函数。由ANS维持的稳态紊乱可能是除去神经支配以外的一种过程(如神经增殖、受神经支配靶标的健康的交变、敏感性的损失或其他原因)的结果。在此描述的器官和系统状态的实例提供示例性情况,其中稳态从一个正常功能的状态变成可描述为紊乱(无法正常工作)、易于紊乱(可能正常工作,但易紊乱)、错乱(无法在正常参数内工作)、功能障碍(紊乱、易于紊乱和/或错乱)和/或病理(患有表现为疾病的功能障碍)的一种功能状态。

[0113] 在一些实施例中,涉及维持特定生理参数的组织(例如,通过功能共性相联系的器官、细胞类型和/或细胞)被视为一种稳态系统。稳态系统具体地包括在活动被扰乱远离平衡点时起作用来控制其自身和/或彼此的活动对平衡点的净效应的那些组织。活动的平衡参数包括例如产生的速率、浓度、活动的水平和/或任何这些之间的协调。通常,平衡参数是一个可认为假设是“大于”或“小于”一些中间值的值,稳态系统倾向于驱动该平衡参数朝着该中间值。

[0114] 适用于描述稳态紊乱的其他概念包括“吸引子”和“排斥子”的观点。例如,这些概念适用于分析表征一个身体系统的稳态行为的控制图。控制图是一种描述两个或更多个变量如何与直接或间接影响彼此大小的另一个变量相关的图谱。在一些实施例中,控制图以观察到的相关性和/或共变化为基础来构建,其中因果关系自身是已知或事先指明的。在一些实施例中,共变化的观察被视为一种因果关系的初步证据。存在“排斥子”,其中存在系统由于前馈效应倾向于从其离开的控制图区域:例如,第一参数的改变导致第二参数的改变—这进而导致第一参数的另外的改变,在同一个方向继续。存在“吸引子”,其中存在系统由于反馈效应倾向于朝向其移动的控制图区域:例如,第一参数的改变导致第二参数的改变—这进而倾向于抵消第一参数的改变,因此倾向于逆转该改变。通常,相同的改变行为可相当于说成“朝向”吸引子,或“离开”排斥子。应当理解,术语吸引子和排斥子为了方便起见用于描述相对于控制图上的位置的稳态情况以及在图内的不同定位处系统改变状态的倾向。还应当理解,吸引子和排斥子可以相对于影响一个参数的一个有限的参数子集来定义,例如,在三个、四个或更多个已知影响参数的变量的两个之间。潜在地,特定吸引子定义之

外的因素表现为驱动力,用于使设定点从如对于子系统所定义的平衡位置偏斜。如对于更大尺寸的空间所定义的,根据作用在其上的不同驱动力,吸引子可以被认为具有设定点所盘旋的一个影响范围。即使吸引子完全限定起作用的力,吸引子拉动的方向在控制空间中的不同临近点处可能是不同的。这可以导致形成一种天然的“盘旋”的吸引子,例如,如果一个系统的设定点发展为其自身近期历史的函数。

[0115] 在本发明的一些实施例中,一种疾病状态包括吸引子和排斥子的外观和/或强化,这些吸引子和排斥子倾向于使系统从健康设定点离开而朝向病理设定点移动。另外地或可替代地,尤其是排斥子可通过充当一个屏障来阻止系统到达健康设定点。在一些情况下,根据神经支配、响应性、健康或其他参数的改变,系统的正常吸引子和/或排斥子被削弱和/或相对削弱。在一些实施例下,病理吸引子和/或排斥子的易发性仅限于特定的环境范围,例如在一个日昼循环的特定部分期间中、在应激状态或另一种暂时性状态期间。在一种“盘旋”的设定点的情况下,该盘旋本身可以限定特定易发性的时段。

[0116] 在另一个实例中,ANS控制影响了一些身体细胞系的成熟;特别是脾脏中的免疫细胞。某些交感神经和副交感神经支配病症激活T细胞,这些T细胞在一些情况下变成“杀手”细胞。

[0117] 本发明的一些示例性实施例涉及鉴别受累的脾脏神经支配。潜在地,受累的神经营支配诱导某些自身免疫性疾病状态和/或癌症类型。例如,身体的免疫系统以及具体地T细胞群参与识别靶标作为宿主侵入者。T细胞系是在处于ANS控制下的那些细胞系中。

[0118] ANS诱导的T细胞群系可能根据共同功能诱导。在患者具有去神经支配的脾脏区的情况下,潜在的结果是诱导的多个T细胞系功能团,其中特异性的损失至少部分是由于在神经支配区中的ANS刺激受到破坏;例如,由于在去神经支配区域中的不同ANS刺激。这种非均质ANS神经支配的实现可潜在地是存在于患者身体中的给定点处的T细胞系范围的大分散。这种破坏可进而导致诱导自身免疫性疾病。

[0119] 涉及免疫系统的另一个实例与患有类风湿性关节炎的患者相关。潜在地,选择性去神经支配(如部分去神经支配)使类风湿性关节炎患者受损的免疫反应退化。然而,总的脾脏去神经支配潜在地加速全身性动脉粥样硬化的进展。神经支配/去神经支配的空间分布知识对于理解类风湿性关节炎ANS相关的疾病机制具有潜在的重要性,并且潜在地适用于设计对抗疾病的治疗。例如,当指示去神经支配时,集中注意力进行去神经支配是有潜在优势的,其中它将恢复神经支配的特定模式(例如,一种更加接近正常的模式、一种更加平衡的模式或另一种选择的模式),而不是在未选择要调节的部分的情况下简单减小对器官/系统的神经支配。

[0120] 在本发明的一些实施例中,例如根据在此所提到和/或描述的方法,对患有严重类风湿性关节炎的患者中的ANS活动进行成像。任选地,对脾脏中具有“未破坏的”ANS神经支配的区域的搜索进行鉴别,从而允许通过靶向ANS供应到从控制图中选择性消除的区域的靶纤维/神经节来选择性破坏ANS神经支配。潜在地,靶向的选择允许避免一般消融的副作用,如加速动脉粥样硬化。

[0121] 在本发明的一些实施例中,提供了量化和/或定位器官/系统的非均质ANS控制的装置。潜在地,这使操作者能评估“破坏的”ANS作为一种疾病状态的原因的可能性。任选地,提供了比较所观察到的ANS神经支配一种或多种正常和/或患病状态模式模板的模式

置。在一些实施例中，操作者被告知和/或配备有输入工具以细化自动评估的结果，这与之前确定的模板模式与在此基础上可能的疾病状态之间的关联合。例如，如果模板包括关于与个别患者细节不匹配的解剖的设想，则操作者具有一个机会来调节模板从而允许进行自动评估。任选地或可替代地，模板具有一个可能的不明确情况的描述，这用于提醒操作者自动确定匹配应当通过人类操作者验证。

[0122] 在本发明的一些实施例中，提供另外的装置，以允许一种治疗系统(如下文所详述的治疗系统)的操作者计划并预测某些ANS/组织干预抵消“破坏的”ANS状态的效应的作用。任选地，一种治疗系统被配置为给予疗法，例如通过以下方式：药物给药(例如，总体或局部)、刺激信号传递、消融技术或另一种治疗观察到的ANS功能障碍的方法。

[0123] 本发明的一些实施例的一个方面涉及用于使用神经系统的模型和/或源于神经系统测量值的模式来诊断和/或确定一种治疗的装置和/或方法。在一些实施例中，该模型或模式是基于自主神经系统活动映射(ANS映射)。在一些实施例中，ANS映射根据放射性标记的标记物的分布模式来确定，该分布模式至少部分地根据ANS中的功能(例如，神经传递)活动来确定。任选地，向操作者建议该确定的治疗。任选地，治疗的确定包括将通过患者的神经系统展示的模式或模式与正常模型/模式(如对应于健康人的系统的模型/模式，任选地例如对年龄、大小、性别和/或另一个参数进行匹配和/或控制)比较。任选地，确定包括将比较的结果与一个或多个对于系统可用的治疗选项进行匹配。任选地，当确定治疗时可考虑可用的治疗工具。

[0124] 在一些实施例中，“模型”包括具有多个部分的描述，这些部分对所建模的系统方面具有分配的映射。一些模型具有一个预测方面；例如，该模型可以做出改变，以便预测关于它模拟的系统经受类似变化时的行为。在一些实施例中，一种“模式”是捕获一个状态的任何观察或伪观察集合，它具有或不具有附加的解释含义。一种模式的一个典型特征在于，它可以与其他模式进行比较，并且被归类、分类或以其他方式指定一种解释，不论它们内部部分之间的关系是否自身可解释。一个“模型”可被认为是一种在其对应于所模拟对象的部分之间具有可解释关系的专化型模式。然而，模型与模式之间的界线不一定轮廓分明，并且在此应当理解，当一个模型在同样应用于一个模式的方面描述时，还旨在一个平行和/或更广泛的模式描述。

[0125] 在一些实施例中，该方法包括获取与神经系统活动相关的信息、获取与受试者解剖相关的信息、共配准所获取的信息以及发送混合信息(例如，以引导图的形式)以引导一种治疗剂用于治疗疾病。

[0126] 在本发明的一些实施例中，获取与一种特定的生理状态和/或信号状态相关的关于神经系统活动的信息。任选地，该生理状态或信号状态是一种天然发生的状态，如与进餐相关的血糖水平、与觉醒相关的副交感神经支配或另一种状态。任选地，一种信号状态是例如通过外源刺激神经、GP或其部分而人工诱导的。在一些实施例中，通过人工刺激获得神经或GP与神经支配靶标之间的连接的更精细映射。任选地，这种映射用于诊断、治疗计划和/或执行治疗。应注意，在一些实施例中这种映射可能作为一种“非成像”映射(虽然结果本身可能是一个图像)的形式执行，其中确定将一个刺激递送位置连接到神经支配靶标的连接不一定定位在一个图像内；而是相对于从刺激发生的位置来定位。

[0127] 在本发明的一些实施例中，通过神经系统的建模和/或模式识别进行的疾病诊断

和/或治疗包括人体在闭合回路控制系统下操作的工作设想。任选地,受控制的回路维持稳态。在一些情况下,控制系统面对功能障碍或其他病症,如心脏病发作。在这种情况下,当心脏可能受损同时可能导致减少心脏的泵血能力下降时,控制系统可以试图通过“过度刺激”心脏的可行部分来设法校正供血不足。在一些情况下,这种校正潜在地对心脏造成不可逆的损害,该损害可与减少、甚至受损的心脏性能相关联。在一些实施例,该方法包括鉴别作为这种校正动作原因的自主神经系统(ANS)部分。

[0128] 在一些实施例中,功能障碍包括一个闭合回路控制系统的单侧过度活动或活动不足。潜在地,通过调节异常侧或对其响应的回路一侧来恢复系统的平衡。

[0129] 在一些实施例中,反馈控制的功能障碍包括进入和/或易于进入一个“失控回路”。在一种类型的失控回路中,尽管反馈回路的一侧以输出的调整(例如,增加或减少)做出响应,但另一侧未能照常响应以提供对该调整的抑制。潜在地,这导致越来越强烈的调整,以及不希望的副作用。例如,对控制信号的不敏感性增加潜在地由其过度放大而引起,而另一部分控制系统补偿可能(从另一个角度)不必要的过度活动。另外地或可替代地,(例如)相对于敏感性增加、过度减小和/或补偿不足潜在地出现控制紊乱。这潜在地导致一种系统状态,其中各部分不再在适当的响应和敏感性范围内一起工作。进入这种情况潜在地是慢性的或急性的。例如,胰岛素不敏感性可能经过多年发展,而心脏反馈的故障可能在几秒内发展。

[0130] 在一些实施例中,通过ANS映射引导的治疗适用于控制系统功能障碍的特定时间要求的。任选地,反馈控制损失的症状仅在特定的时间有问题。潜在地,该问题在可能可预测和/或反复发生(例如,排尿)的情况下引起,和/或由于受试者状况和/或环境难以预测的细节(例如,对抗或逃避的ANS活动的刺激)而引起。例如,前列腺增大的潜在影响是排尿的难度增大—当需要排尿时。在此情况下,该影响是复发性的。勃起功能障碍可能仅是性活动背景下的问题。在另一个方面,增加心脏颤动易发性的神经支配错配潜在地在该环境下在不可预测的时间由特定应激触发—同时对于心脏始终很好地工作也是必要的。

[0131] 在一些实施例中,通过ANS映射进行的治疗引导包括确定一种治疗(如药物给药)的剂量和/或时间。在一些实施例中,基于在一个或多个选择条件下获取的ANS映射数据来确定配置成刺激一部分ANS的一种刺激装置的操作参数(例如,一种经皮肤或经皮装置)。任选地,选择与疾病细节相关的条件—例如,血糖水平、心血管应激和/或与肿胀有关的刺激。任选地,ANS映射包括确定多个条件之间或之中的活动水平的对比。

[0132] 在一些实施例中,一个紊乱的控制回路包括单个器官或系统组件的控制。控制紊乱任选地包括与一个完整器官或系统组件和/或其一部分相关的控制紊乱。在一些实施例中,一个紊乱的控制回路包括两个或更多个器官或系统组件的控制。控制紊乱任选地包括与多个器官或系统组件、一个完整器官或系统组件和/或其一个或多个部分相关的控制紊乱。

[0133] 在本发明的一些实施例中,一种功能障碍可以是指与一个器官/系统相关联的一种功能障碍和/或是指与ANS的控制系统相关联的一种功能障碍和/或其组合,例如与引起一个器官/系统损害和/或该器官/系统的功能损害的ANS相关联的一种功能障碍。

[0134] 以下是可用于例如在本申请中所描述的自主神经系统映射(ANS映射)的应用实例。任选地,该ANS映射是一种非侵入性ANS映射(niANS映射)。在本发明的一些实施例中,功

能映射包括标引由辐射敏感性探针(例如,一种CZT探测器)测量的对多个位置中的每个位置(测量响应的位罝)的响应(具体地是响应强度)。

[0135] 在本发明的一些实施例中,获取一个ANS映射包括使用一种或多种自主神经系统示踪剂并且在解剖图像上定位它们积累的区域。在一些实施例中,局部的示踪剂积累随着神经组织活动增加而增加。在一些实施例中,使用和/或建立ANS映射包括遮蔽,以便分割和/或选择一个或多个特定目的区域。在一些实施例中,使用和/或建立ANS映射包括归一化,例如相对于一个期望值、另一个ANS映射、一个测量的临床参数或其他数据。在一些实施例中,一种用于分析ANS映射的系统包括一个工作站;例如,一个包括处理器、存储器以及接口输入和输出的计算机化系统。在一些实施例中,一种用于治疗例如消融、麻醉和/或刺激GP或其部分的工具通过参照ANS映射来引导。在一些实施例中,一个治疗工作站包括显示(任选地还产生)用于直接引导治疗的ANS映射,例如,引导治疗探针的定位。

[0136] 在本发明的一些实施例中,提供一种数据存储介质,其上存储有一个ANS模型(或模式,如可视化)。在一些实施例中,存储的信息不是或不仅是一个图像,并且包括神经节相关数据,如大小、位置和/或活动强度。在本发明的一些示例性实施例中,存储的信息包括模型/模式信息的一个非图像表示(如文本),包括神经节相关数据,如大小、位置和/或活动强度。在一些实施例中,存储一个可操纵数据结构,如一个可缩放映射。

[0137] 在本发明的一些示例性实施例中,提供一个具有除了或替代图像像素阵列的结构的图。例如,该结构包括鉴别某些特征的区段(如神经节和/或轴突)。在一些实例中,该结构包括与该图像各部分和/或区段关联的其他数据。

[0138] 在本发明的一些示例性实施例中,该表示包括定位指示,例如一个解剖学定位、身体坐标和/或一个功能定位。对于静态数据任选地或可替代地,可存储每个神经节的动态数据,例如基于时间的激活概况、与器官/系统数据和/或其他动态数据的相关性,例如像在此中所述。在一些情况下,动态数据可作为一个表格或函数或时间链接数据来提供。在其他情况下,动态数据可作为统计值来提供。对于神经节数据任选地或可替代地,存储神经节之间的链接,例如解剖学链接(例如,与同一身体结构的关联性)、物理链接(例如,连接轴突)和/或功能性链接(例如,在一个神经节的激活与另一个神经节的激活之间的功能关系)。任选地,该介质可包括到达该神经节结构的相关输入来源的指示,例如身体功能和血液激素水平。

[0139] 任选地或可替代地,该介质存储与ANS神经支配和/或靶器官/系统中的活动相关的数据。在一个实例中,此类数据是作为定位指示、大小/形状指示和/或关于此类定位中的活动的静态和/或动态数据来提供。

[0140] 在本发明的一些实施例中,神经节存在、链接和/或数据和/或输入来源是作为ANS模型模板和/或模式模板的参数来存储,且例如实际模板是单独存储。

[0141] 与ANS映射相关联的一些实施例被配置用于诊断和/或治疗应用。参考ANS映射进行的诊断是基于例如:

- [0142] • 活动相对于一个正常范围的比较;
- [0143] • 活动相对于同一位受试者先前的数据的比较;
- [0144] • 器官、器官部分和/或系统组件之间的活动差异;
- [0145] • 响应于刺激的动态活动;和/或

[0146] • 疾病状态,其中ANS是一种致病因素,或响应于一种非ANS原发性病理。

[0147] 在一些实施例中,基于ANS映射的诊断对于各种信号子系统在产生原始病理得到很好理解的症状中的作用提供更深入的理解。例如,众所周知前列腺肥大潜在地阻止尿液的流动。但存储和/或排尿产生的症状可能是个体化的,这是由于患者中存在的信号与控制的特定相互作用。ANS映射提供一种基于对疾病进展的特定途径的理解选择用于更普遍病状的恰当的特殊治疗的潜在手段。

[0148] 在一些实施例中,疗法涉及通过使用ANS映射用于影响至少一个器官、器官系统(或其他功能系统)和/或器官部分的功能的ANS神经通路和/或神经节。例如:

[0149] • 疗法任选地通过以下各项来治疗ANS过度活动:消融过度活动的神经组织、刺激神经支配未过度刺激的器官/系统部分的神经组织、改变神经组织以平衡器官/系统功能、和/或给予临时的局部麻醉(例如,向神经节丛给予,并且例如同时空响应)。

[0150] • 疗法任选地通过以下各项来治疗ANS活动不足:消融神经支配器官/系统的未凹陷部分的神经组织、刺激活动不足的神经组织、和/或改变神经组织以平衡器官/系统功能。

[0151] • 疗法任选地通过以下各项来治疗器官/系统原发性病理:消融神经支配患病区域对侧的神经组织、刺激神经支配患病区域同侧的神经组织、和/或改变神经组织以平衡器官/系统功能。

[0152] 在一些实施例中,诊断与疗法之间的联系通过使用一种或多种疾病治疗模板、模型和/或模式来形成。在一些实施例中,疾病治疗模型包括用于一个或多个ANS部分的绝对和/或相对活动水平的一个或多个标准。在一些实施例中,一个标准包括参考其他相关数据,如血含量、器官/系统功能、或与疾病相关的任何其他测试的测试结果。在本发明的一些实施例中,将可用数据与许多可用疾病治疗模型和/或模式匹配,以增加结果明确的信心(或,如果结果不明确,则提醒医学专业人士这一点)。在一些实施例中,一个模型/模式是部分地基于个性化的结果来发展。例如,可能对ANS解剖的个别变化进行成像,并且这些变化自身并入可用疾病治疗模型和/或模式。这是一个潜在的优势,例如,当用于多个器官/系统的神经支配穿过一个特定的区域时,其中特定器官/系统的神经支配需要针对适当的治疗进行选择。

[0153] 在本发明的一些实施例中,疗法的应用包括牺牲可用功能或控制的一个方面以便防止发生进一步退化和/或发生危险的急性事件。例如,降低容易不受控制地波动远离稳态的系统响应性可能是更好的,即使这导致一个稳定状态或在某些方面比系统目前能够维持的状态更差的其他日常状态。任选地或可替代地,一种不受控制的反馈回路可潜在地导致一个比该反馈试图校正的状况更差的最终状况(例如,疾病进展)。在这种情况下调节一个调整信号使得导致进展的这些状况减少可能是有优势的,即使以失去一些系统存在的响应性为代价。

[0154] 出于更好地理解本发明的一些实施例的目的,如附图中的图1-图10所示出的,首先参考如图11所示的一种哺乳动物(例如,人)的一个自主神经系统(ANS)的解剖和功能。图11示出了示意形式的一个ANS 1100的组件。如可以看出的,该ANS包括神经节网络,该神经节网络也称为神经节丛(GP)。神经纤维在这些神经节处相遇并释放突触。

[0155] 人体具有若干种控制系统,包括激素系统、中枢神经系统和自主神经系统(ANS)。如在传统上描绘的,自主神经系统(大部分)并未处于意识控制下并且用于调节不同身体功

能,包括维持生命的功能。例如,基础心率、呼吸和消化是通过自主神经系统控制的。在一些分类中,与消化有关的自主神经系统部份被称为肠神经系统(ENS)。

[0156] 脊柱1102提供交感神经支配和副交感神经支配。如所示的,副交感神经支配1106可以直接行进到器官1114和/或次级神经节1110。交感神经支配1108可以通过脊神经节调整的并且然后送入到次级神经节1110或器官1114。在很多情况下,交感神经支配和副交感神经支配在次级神经节1110(如,纤毛的、腹部的或其他神经节)处相互作用。次级神经节1110可以直接连接到器官1114的神经末梢1112。在一些情况下,也存在中间神经节网络或神经节链(未示出)。

[0157] 该ANS通常被认为包括两个主要功能层,即通常(但不排他地)负责兴奋性和增加的响应和控制的交感神经系统(SNS)和通常(但不排他地)负责减弱的响应和控制的副交感神经系统(PNS)。例如,心率是通过增加SNS活动来增加的并且是通过增加PNS活动来减小的。在一些器官如心脏中,SNS的神经纤维和PNS的神经纤维在某些神经节处相遇。包括SNS纤维和PNS纤维两者的神经节利用SNS与PNS的激发之间的平衡,以确定其行为。

[0158] 该ANS包括传入纤维(引导朝向受神经支配组织)和传出纤维(引导远离受神经支配组织)。

[0159] 从诊断的观点来看,认为ANS的发作活动(malactivity)可以引起身体功能障碍,例如心房颤动。另外,一般认为ANS张力与一些疾病如高血压有关。有时可能出现对ANS的损害,从而引起器官功能障碍,例如在移植的器官中。

[0160] 从治疗的观点来看,已提议通过消融一部分ANS来治疗不希望的病状的一些实例。

[0161] 本发明的一些实施例的一个方面涉及在不同的活动和/或测量水平下,通过将ANS活动的测量值与一个或多个其他生理状态的测量值进行比较来分析疾病状态。

[0162] 在一些实施例中,分析这些测量值,以用于分类为潜在地反映一种与控制的病理学相关联的模式。在一些实施例中,分析这些测量值,以提取一种控制功能的特征(例如,可表达为一个图表或地图),该控制功能描述ANS活动与所测量的一个或多个生理状态之中的反馈和/或前馈关系的控制。在一些实施例中,提取的特征包括一个控制图根据斜率的分区。例如,这些分区对应于控制图具有单调斜率的区域。任选地,提取的特征包括“吸引子”和/或“排斥子”,它们例如被表示为在单调斜率区之间的分区。在一些实施例中,动态地表示该控制功能。例如,功能相关的活动和生理参数任选地发展为其自身历史的函数。

[0163] 在本发明的一些实施例中,鉴别的控制图的特征对应于基础病理学的特征。例如,控制图所描述的一个稳态系统可以含有一个优选的、正常的和/或健康的区,该区具有一个表示系统优选状态的吸引子区域,系统在扰动之后返回到该吸引子区域。然而,在一些实施例中,控制图的另一个区域表示一种包括另一个吸引子的错乱状态。如果推入由这种吸引子状态控制的附近区域中,则该系统可以潜在地无限期保留,而不是如正常地应该发生地返回到优选设定点。在这种情况下,一个“排斥子”可以潜在地包括留下病理吸引子的影响区的一个屏障。应当理解,潜在地对于增加病理的区域,可以发生影响控制图的“景观”的其他变化,例如,升高最小量和/或降低屏障以允许从优选系统状态脱离。

[0164] 在一些实施例中,鉴别的控制图特征可以形成进一步确定的基础。具体地说,进一步确定任选地包括病理的诊断。任选地,这些进一步确定包括建议和/或选择一个或多个治疗选项。治疗选项例如由特定模式良好地响应于特定治疗的(任选地机器学习的)经验引

起。另外地或可替代地,一个治疗选项通过将推理应用于控制图来确定。例如,发现特定神经节与和一个生理参数反的相关系特别相关联,该特定神经节基于其在一个排斥子和/或吸引子的控制图区域中的活动水平可以靶向用于活动抑制。

[0165] 在一些实施例中,诊断包括分析ANS活动,该分析强调特定ANS特征(例如,神经节、传出神经和传入神经)和/或控制组织为涉及一个病理吸引子和/或排斥子的区内发生的错乱。

[0166] 在一些实施例中,一个建议的治疗包括确定治疗特定ANS特征和/或控制组织的行为有可能使控制图恢复成一个更接近正常的形式和/或去除控制图对患者具有特定风险的区域。在一些实施例中,为了去除进入错误控制的特别有害状态的可能性,控制严重受损。在一些实施例中,该确定是基于一个在控制图特征的基础上的先前的诊断确定。

[0167] 在本发明的一些实施例中,提供一种装置和/或方法,该装置和/或方法用于确定一种自主神经支配活动模式与一个医学病状相关联;并且引导一种治疗剂朝向正常生理状态且远离疾病状态来调节确定的模式。

[0168] 在一些实施例中,该模式的确定包括相对于以下各项来比较自主神经活动:

[0169] • 一种器官/系统功能;

[0170] • 在一个范围内的器官/系统功能;

[0171] • 在一个范围内的器官/系统功能并且监测自主神经活动的活动变化;和/或

[0172] • 在一个范围内的器官/系统功能,以鉴别其中自主神经活动与器官/系统功能之间存在一种单调关系的区域。

[0173] 在一些实施例中,该模式的确定包括鉴别器官/系统功能,该功能:

[0174] • 与最低或最高自主神经活动相关联;

[0175] • 与不同器官/系统的最小自主神经活动相关联;和/或

[0176] • 与自主神经系统的不同构件的最小自主神经活动相关联。

[0177] 在一些实施例中,该模式的确定包括鉴别器官/系统功能与不同器官/系统的自主神经活动之间的关系。

[0178] 在一些实施例中,该模式的确定包括鉴别以下吸引子和排斥子领域(domain):

[0179] • 自主神经系统的各构件的吸引子和排斥子领域;

[0180] • 器官/系统功能的自主神经系统的构件的吸引子和排斥子领域;

[0181] • 处于器官/系统功能的病理领域内的吸引子和排斥子领域;和/或

[0182] • 具有与器官/系统功能的病理领域相关联的最小或最大神经活动的吸引子和排斥子领域。

[0183] 在一些实施例中,该装置可操作用于一种或多种与控制图相关的以下功能,该控制图描述自主神经活动与器官和/或系统功能之间的控制关系:

[0184] • 测量并得到自主神经活动与器官/系统功能之间的关系的单调性;

[0185] • 测量并得到自主神经活动与器官/系统功能之间的反馈控制关系的峰和谷;

[0186] • 鉴别自主神经系统的的一个构件的吸引子值和排斥子值;

[0187] • 鉴别使得器官/系统将使功能保持在正常生理/健康领域内的吸引子值和排斥子值改变;和/或

[0188] • 鉴别改变吸引子值和排斥子值以使得器官/系统将使功能保持在正常生理/健

康领域内的自主系统的其他构件的模型。

[0189] 在一些实施例中,治疗装置及其使用方法包括以下各项中的一个或多个:

[0190] • 在确定模式或模型中生成的信息;

[0191] • 基于此类信息引导干预朝向影响其功能的自主系统的器官/系统/构件,该引导将驱使器官/系统朝向正常/健康领域,和/或朝向该领域的吸引子。

[0192] 涉及免疫系统的另一个实例与患有癌症的患者相关。已知的是某些癌细胞系(例如,YY系)释放某些化学物质,这些化学物质通过调整某些神经节对引起交感神经活动增加的输入的响应从而激活一种特定免疫细胞成熟来直接或间接影响自主神经系统。YY细胞系越多,神经节的设定点改变越多,从而导致交感神经激活降低,进而解决由神经节的传入通路感测的炎症增加。来自神经节的不适当减少的交感神经活动停止某些杀伤性T免疫细胞的成熟,否则这些细胞将被产生来对抗YY癌细胞。潜在地,恢复适当的活动平衡有助于减缓癌细胞的生长。

[0193] 另一个实例涉及患有最小心房纤维化的患者,其中细胞之间的电传导在正常工作条件下受损最少。偶尔地,人们经历房性过早搏动:通常这种房性过早搏动随后是允许心房过度扩张的代偿期。心房壁内的牵张受体向临近心房的某些神经节提供传入纤维输入。这些心外膜神经节,在感测心房中增加的牵拉时,通过对心房增加交感神经传输且减少副交感神经张力来响应。这增加心房和心室两者的收缩力并且减少心房壁上的牵拉,从而倾向于将一个健康心脏带回一个适当的工作范围。然而,在心房纤维化患者中相同的机制可引起心房颤动的诱导。交感神经活动增加和副交感神经活动减少与心房颤动相关联。此外—在诱导心房颤动的情况下一心房的牵拉将反常地增加。反馈导致交感神经张力进一步增加。一旦处于这种自我持续状态中,就难以获得心律失常的自发终止:心律失常越严重,诱导的牵拉越大,并且产生的交感神经刺激越多。

[0194] 此类情况—其中一个递送至系统的中断驱动其朝向一个病理吸引子(或设定点)而远离当前的吸引子(设定点)—显示当潜在的从稳态的短暂偏移将系统移动越过“峰”到病理吸引子由于进入恶性循环而变得更强的地方时如何加重易发性。

[0195] 注意,贯穿该申请,术语GP、多个GP、神经节(ganglion)和/或神经节(ganglia)也可以是指涵盖除神经节之外的区域(例如其中一个神经遇到一个器官)的一个突触中心,可能难以区别一个神经节与一个GP。在一些情况下,单独的神经节与包含多个神经节的突触中心(例如,神经节丛)之间的差异仅仅是语义上的(即,其中本领域的不同人员使用不同术语)和/或不具有显著的医学重要性。

[0196] 在详细解释本发明的至少一个实施例之前,应当理解的是,本发明在其应用上并不一定局限于在以下说明中所描述和/或在附图中所说明的组件和/或方法的构造和布置的细节。本发明能够具有其他实施例或能够以不同方式实践或执行。

[0197] 在详细解释本发明的至少一个实施例之前,应当理解的是,本发明在其应用上并不一定局限于在以下说明中所描述的细节。本发明能够具有其他实施例或能够以不同方式实践或执行。

[0198] 医学病状实例

[0199] 以下是本发明在其一些实施例中适用的医学病状的实例。任选地,本申请使用一个ANS映射诊断病状、指导治疗和/或评估对于治疗的响应。

[0200] 在本发明的一些实施例中,并且在所提出的几个实例中,以下是一个大纲,其中:根据病状生成适于一种疾病的ANS映射,该疾病状态基于ANS映射的处理来确定,并且在此基础上产生结果—例如,一个诊断或一个治疗计划。

[0201] 糖尿病

[0202] 现在参考图3,图3根据本发明的一些示例性实施例示意性地示出一种使用自主神经系统活动映射评估和/或治疗性处理糖尿病的方法300。

[0203] 糖尿病和葡萄糖控制。尽管葡萄糖是一种用于新陈代谢(在其他功能中)的重要能量来源,但如果在血液中浓度过高则是有毒的。2型糖尿病是一种代谢失调,其中高血糖症与胰岛素抗性和/或胰岛素缺乏一起发生,从而潜在地产生严重的长期和短期健康效应。在参与葡萄糖调节的其他器官中,胰脏正常地是一个可调节的胰岛素生成器。葡萄糖摄取和释放是通过胰岛素调节的可调节靶功能,例如在肝脏和肌肉中。肝脏葡萄糖摄取对于调节血糖水平是特别重要的。

[0204] ANS参与葡萄糖控制。ANS参与向上和向下调整胰岛素释放(并且也因此,或通过另一种途径,调整血糖):通过直接神经支配以及通过血源性激素。虽然详细图片是有细微差别的,但通常接受的是交感神经ANS刺激葡萄糖释放,而副交感神经ANS刺激葡萄糖存储。

[0205] 正常胰脏通过腹腔神经节的特定部分(神经支配消化道的大交感神经节)和迷走神经(副交感神经支配内脏器官的主要来源)连接到ANS。与刺激胰岛素释放的副交感神经ANS相关联的信号分子包括乙酰胆碱;胰岛素释放的交感神经ANS来源或交感神经ANS刺激的抑制剂包括去甲肾上腺素和肾上腺素。肾上腺素是一种血源性激素,例如通过在交感神经ANS刺激下的肾上腺释放。根据受体类型,交感神经ANS来源的儿茶酚胺是一种混合的刺激和抑制信号。

[0206] 正常的肝脏通过腹腔神经节的不同部分(交感神经ANS)和迷走神经的不同部分(副交感神经ANS)连接到ANS。具体地说,胰岛素信号激活大脑的下丘脑,并且通过迷走神经,经由肝脏通过下调葡萄糖异生作用酶活性导致葡萄糖的产生减少。交感神经激活增加葡萄糖的输出。

[0207] 功能不均匀性和错配。多种情况潜在地产生功能的不均匀性和/或错配,例如,由改变参与胰岛素释放和/或响应的信号通路的以上简图产生。

[0208] 潜在地,参与一种功能的一个或多个器官或系统组件(例如,胰脏和肝脏)的控制功能在一个或多个其他器官没有适当补偿的情况下变得错乱,从而导致功能错配。在下文描述这种错配的影响。

[0209] 潜在地,单个器官或系统组件的控制是不均匀的,和/或在一种疾病(如糖尿病)过程中变得不均匀。例如,应当理解,只要存在影响分布在器官很大部分上的功能的直接神经支配(和用于胰脏的胰岛素释放和/或肝脏葡萄糖产生的情况一样),那么就存在使得器官/系统部分处于不平等控制下的部分去神经支配或另一种神经支配分布错乱的可能性。虽然交感神经和副交感神经控制由不同的控制子系统执行,但可能一个控制方面损害而另一个方面完整,或在不同的分布模式中二者均被损害。甚至通过激素进行的血源性控制由于发展的浓度梯度和/或循环损伤而潜在地倾向于发展空间差异。

[0210] 潜在地,对于单个器官或系统组件的控制的功能响应性是不均匀的,和/或在一种疾病(如糖尿病)过程中变得不均匀。功能响应性的减小(例如,认为是在某些固定控制输入

水平下的功能减小)可以发生在所有器官或系统组件上,但潜在地根据减小的原因而发生在其一部分中或差别地发生在整个器官或系统组件上。

[0211] 实际功能潜在地变得不均匀,即使是当变化本身是均匀的时。信号水平与功能敏感性之间的相互作用潜在地是非线性的。例如,胰脏的一个区域潜在地接收“超大”量的一部分正常的神经支配胰岛素控制和另一部分仅名义上有效的胰岛素控制;因此,绝对器官和/或系统组件功能的均匀分布的减少仍可导致响应的错配,这样使得“超大”的控制区域在完全控制下继续产生胰岛素,而名义上控制的区域开始表现不佳。

[0212] 可能的不均匀性和错配效应。当稳态系统内运行的多个不同器官中的一个或多个完整器官例如通过上述一个或多个改变来脱离控制或脱离一部分控制时,可能稳态的调节将完全失败。然而,存在许多调节系统继续运行的可能情景,尽管是在一种病理、部分病理或易发性的状态中。例如,如果肝脏失去胰岛素敏感度,则潜在地发生胰脏增加胰岛素产生。这可以例如不充分地影响肝脏,使得葡萄糖调节处于受损状态中。可替代地,肝脏受到足够地影响来维持葡萄糖调节,但一个或多个信号机制和/或功能输出上的应力使得系统易受进一步的伤害。在另一种类型的情景(不论肝脏是否受到足够地影响)中,过量胰岛素潜在地过度影响或以其他方式扰乱一个或多个未另外受损的其他器官(如肌肉,也处于一定水平的胰岛素介导的调节控制下)。因此,一个控制系统对于校正一个功能失衡的自身努力潜在地建立另一个功能失衡。

[0213] 即使在净保留错至少一个不完美控制的情况下,功能错乱/错配潜在地产生一种显著不同于更好实现的布置的调节模式,即使考虑固有功能的损失。这可能是由于例如相关控制机器的不充分适应或过分适应和/或由于引入的不稳定性。例如,一个正常的器官系统潜在地具有在不同时间尺度上运行的和/或具有不同敏感性的不同部分。“快速反应”组件的损失例如潜在地导致“缓动”组件过度反应。

[0214] 功能和/或信号不均匀性和/或不平衡的影响潜在地包括完全达到稳态的难度增加。例如,胰脏控制和因此的胰岛素释放控制潜在地分成穿过胰脏的疾病病状(例如,分成两个部分,虽然可以分成更多的部分、连续的范围或另一种配置)。该结果潜在地产生不同的反馈回路,各反馈回路具有其自身的“设定点”(靶葡萄糖浓度)和/或控制率(例如,快速神经支配与缓慢激素响应的不同平衡)。此类回路的相互作用有可能变得不可预测,并且可能变得混乱。潜在地,与小于最佳可得的正常稳态条件(例如,与从膳食进入血流的葡萄糖更慢反应)相比,偶尔混乱调节的极限(例如,血糖水平产生一种尖而宽的波动)是对健康更加危险的。在一些实例中,一种治疗的目的在于调节控制系统以防止极限波动,潜在地以牺牲最佳的基线控制为代价。

[0215] 在ANS错乱的另一个实例中,通过一个局部控制回路与一个或多个非局部控制回路之间的相互作用引起ANS对一个器官/系统功能的控制。调节血糖的系统控制组件,例如包括以下各项中的一个或多个:

[0216] • 感测构件,测量活动水平或物理性质或其他输入;

[0217] • 处理构件,整合感测到的活动信息并且将其与参考状态相比较;和

[0218] • 效应构件,影响所控制器官和/或系统组件以改变例如在所控制器官和/或系统组件内的一定活动速度。

[0219] 这些构件中的每个构件在其输入与其输出之间具有一个潜在的非线性关系。这是

一种用于许多器官/系统的典型的稳态控制“单元”布置,但应当理解,这些单元通常紧密相连。感测构件、处理构件和效应构件潜在地彼此连接和/或与其他感测系统、处理系统和效应系统连接。

[0220] 控制系统控制器的病理状态可能通过影响任何这些构件的输入与输出之间的一个或多个关系来产生。一些构件具有至较高控制水平的其他连接。例如,一个处理构件潜在地是较高水平控制回路的一个控制器官。另外地或可替代地,一个处理构件输出影响一个邻近或远程处理构件的领域(例如,控制一个不同的器官)。

[0221] 不同控制回路之间的连接性潜在地是在每个回路构件的任何或所有水平下。潜在地,这导致一个子系统被锁定在一个在健康范围外的外部驱动状态中。

[0222] 例如,一名患有早期糖尿病的患者出现餐后低血糖。这潜在地表明,例如使糖摄入与肠促胰岛素激素升高相关的胃肠道感测构件的敏感性降低。在更晚期的糖尿病早期病例中,较低斜率可能低到使得其表现为肠促胰岛素对摄入糖的响应延迟。

[0223] 对摄入糖的响应延迟潜在地允许更多摄入糖进入血液,驱使血糖水平升高。肝脏葡萄糖异生还未停止,所以这也驱使血糖升高。因此,糖水平与健康人相比有所提高。当停止摄入时糖水平开始下降。然而,随后,延迟的肠促胰岛素上升将最终产生影响。胰岛素水平上升,关闭肝脏葡萄糖异生并且启动肝脏糖原生成(配置肝脏糖原存储)。因此血糖降低一可能降低至一个低血糖水平。

[0224] 因此,输入信号的延迟潜在地驱使血糖的控制系统诱导餐后高血糖随后引起餐后低血糖。在本发明的一些实施例中,ANS映射示出感测构件的激活,潜在地包括其强度和/或其激活的斜率(响应水平随时间增加)。ANS映射可以包括在进餐之前、期间和/或之后的多个时段得到的信息,从而允许根据这些信息的改变来测量激活的斜率。

[0225] 任选地,这允许治疗医生在控制系统内定位引起血糖水平紊乱的病变。任选地,治疗是通过改变肠促胰岛素对摄入糖的响应的斜率。任选地,维持该斜率,但激活比开始实际进餐更早开始。例如,通过药理学给药和/或通过直接(例如,电子或电磁)刺激连接到感测构件的神经节来实现调节和/或早期激活。

[0226] 前述机制指示的大量可能的疾病情况—虽然仍是糖尿病形式,但细节不同—充当获得描述疾病状态中的ANS功能的数据(提供ANS功能和/或其影响的特征描述)并且使用该数据进行疾病分析、定制治疗和/或结果验证的潜在价值说明。

[0227] 在一些实施例中,所提出的以下方法包括所示顺序或不同顺序的一个或多个框。图3的流程图在框310处开始,并且在一些实施例中,在框310处获得映射腹部的SPECT(单光子发射计算机断层成像)或其他ANS活动图像和/或其他数据结构,在框312处获取腹部解剖成像,并且在框314处共配准功能和解剖数据,例如如下文相对于图8所描述。应当理解,框310、312和/或314的组合包括一种或多种手段—示例性和非限制性的—在一些实施例中,通过这些手段收集足够的信息,以便能够获得相对于流程图的其他框所述的工作性能。

[0228] 在本发明的一些实施例中,描述为腹部的图像局限于特别相关的一个或多个器官或器官区域。这也应当相对于下文的其他成像区域描述来理解,在必要时改变。例如,骨盆和/或小腹的图像潜在地局限于特定器官或目标器官,如前列腺、膀胱、阴茎海绵体或另一个目标器官。

[0229] 在另一个实例中:在一些情况下,一个特定器官含有通过ANS报告参数的感觉装

置。例如,膳食的脂质含量由位于十二指肠中的某些受体感测,进而调整将这些感测器与ANS系统连接的通路,从而可影响肝脏的脂肪代谢。在一些实施例中,这是一个控制点,在一些患者中一种糖尿病的治疗指向该点。在一些实施例中,目标区域将是传输这些脂肪十二指肠受体的传入信号的神经节。

[0230] 在糖尿病的情况下,例如,在一些实施例中,从胰脏、肝脏、胃和/或腹腔神经丛收集信息。糖尿病潜在地受到多个器官中的多个ANS节点的影响,尽管下文所述的示例性实施例特别集中于胰脏和肝脏。与糖尿病过程相关的功能潜在地包括例如食物摄入、吸收、胃激素分泌、小肠激素分泌、胰腺激素分泌和/或肝脏代谢。

[0231] 在一些实施例中,从腹部之外收集信息。例如,存在一些中枢神经系统(CNS)参与血糖水平和肝脏代谢控制。潜在地,一个图像包括诸如下丘脑的结构。

[0232] 同样在其他疾病中,一些实施例包括多至全身的ANS映射,尽管实施例为了清楚阐述起见,就特定身体区域进行了讨论。潜在地,这允许观察测量并且由关于疾病过程的更完整信息进行推导,且同时更加确切地计划后续干预。

[0233] 通常,应当理解,在获得涉及由那些可用信息计划最佳治疗的最大图像信息与仅选择性集中于那些最可能涉及特定疾病状态的靶标之间做出权衡。

[0234] 在本发明的一些实施例中,框310的活动图像相对于一个稳态器官系统上的功能和/或控制负荷是同步的。例如,成像是在预定义的禁食期间之后和/或在进食后的一个或多个预定时间之内进行的。任选地,在距离上一餐足够久(和/或需要另一餐时)的时段期间获取图像,在此期间消化系统的ANS潜在地处于一个相对静止状态。可替代地,受试者禁食到需要激活葡萄糖释放的程度。任选地或可替代地,当消化系统管理需要显著增加葡萄糖摄取活动的进入的葡萄糖负荷时,获取图像。任选地或可替代地,当消化系统处于一个下冲模式(其中血糖较低)中时,获取图像。任选地,成像具有给予胰岛素、肾上腺素或与血糖调节相关的另一种激素的ANS影响。

[0235] 在一些实施例中,在框316处,针对以下参数评估ANS活动数据,这些参数包括,例如定位(例如,绝对和/或相对于一个或多个其他器官)、大小(例如,绝对和/或相对于身体的一个或多个解剖结构的大小)、强度(例如,绝对、相对于一个标准、相对于一个或多个其他定位)、类型(例如,交感神经或副交感神经)、可能影响一个受神经支配的器官和/或系统组件、和/或另一个活动参数,例如如下文所描述地。任选地,应用适于所评估的病状的一个或多个掩模。在本发明的一些实施例中,基于如以上相对于310所述的那些情况来确定一个或多个掩模。例如,基于在不同激活条件下的成像而生成葡萄糖调节ANS活动的一个或多个患者特异性掩模。任选地,用于掩模生成所选择的条件是相对极端的,以获取良好的掩蔽分化。任选地,基于另一种状态的ANS映射来评估治疗,其中除了考虑先前获取的掩模之外,可能更难以分辨哪个部分ANS有选择地负责一个特定的神经支配。通过激活受试者自身的解剖以获得一个清晰的、标准的模式来克服解剖可变性是这些实施例的潜在优势,该模式引导(例如以一个掩模的方式)理解另一个不太清晰标准的模式—其中该模式潜在地展现个体疾病状态的线索。

[0236] 任选地,任何参数均是归一化的。在一些实施例中,对在不同调节状态下获取的图像进行归一化,例如,如上文相对于框310所描述的。例如,比较餐前和餐后ANS活动状态,以揭示由于血糖和/或葡萄糖可用性变化而产生的差异性激活。在一些实施例中,比较的图像

在相隔数日、数月或数年的访问之中。潜在地,此类纵向比较提高敏感性,具有这种敏感性的生理变化可以被分配给特定神经组件。其他归一化实例包括例如将ANS活动强度归一化成神经支配的器官、器官部分和/或系统组件的大小、活力、分泌输出、移动和/或另一种非ANS输出或方面。任选地,归一化是相对于在非ANS输出或方面的变化。将数据归一化是有潜在优势的,例如,以便形成神经支配和功能是否均衡的更可靠的印象和/或检测变化和/或差异。在一些实施例中,一个或多个活动参数包括解剖数据和/或其他数据,例如作为一个归一化部分。

[0237] 在一些实施例中,在框318处,制定一个治疗计划,例如根据在框316处评估的映射的ANS活动。任选地,使用其他信息制定一个治疗计划,例如,包括病史、临床试验、遗传疾病标记物和/或其他成像结果的其他评估结果。在一个实施例中,根据例如如下文所述的一个或多个疾病治疗模板的匹配来制定该计划。

[0238] 一种用于治疗糖尿病和/或前驱糖尿病病状的计划任选地是基于来自ANS成像的特定结果来发展。在一些实施例中,一个或多个标准被设置为一个模型或模式,将可用数据与其相比较。

[0239] 模型/模式标准与可用数据的匹配包括确定已经隔离一种与特定治疗选项相关的特定病状。示意性实例包括以下:

[0240] 在本发明的一些实施例中,针对一些消化阶段,得出参与神经支配肝脏的一部分腹腔神经节过度活动的结果。例如,相对于与这部分腹腔神经节相关的映射活动水平应当预期的结果,满足一个模型/模式标准,其中在血液中发现高水平葡萄糖。在一些实施例中,匹配一个或多个另外的标准,以便确认过度活动结果。任选地或可替代地,过度活动结果是在参与ANS神经支配肝脏的另一个交感神经通路中。与葡萄糖产生相关的肝脏交感神经激活潜在地加剧高血糖病状。任选地,检查其他模型/模式的标准,以排除一个特定ANS映射结果的替代说明。

[0241] 在本发明的一些实施例中,以减少葡萄糖释放为目的,制定一个至少部分地消融肝脏过度活动的交感神经支配的计划。任选地,在相对于尚未排除的其他模型/模式保持不明确和/或性的情况下,进行进一步测试,和/或在消融计划中保持适当慎重。消融包括例如全部或部分热消融、冷冻消融、药物注射、麻醉或减少ANS活动的另一种干预。

[0242] 在本发明的一些实施例中,在一些消化阶段得到参与神经支配胰脏的一部分腹腔神经节过度活动的结果。例如,相对于与这一部分腹腔神经节相关的映射活动水平应当预期的结果,满足一个疾病治疗模型标准,其中在血液中发现高水平葡萄糖的。在一些实施例中,匹配一个或多个另外的标准,以便确认过度活动结果。任选地,过度活动结果在参与ANS神经支配胰脏的另一个交感神经通路中。与抑制胰岛素产生相关的胰脏交感神经激活潜在地加剧高血糖病状。任选地,检查其他模型/模式的标准,以排除一个特定ANS映射结果的替代说明。在本发明的一些实施例中,以增加胰岛素产生为目的,制定一个至少部分地消融胰脏过度活动的交感神经支配的计划。任选地,在相对于尚未排除的其他模型/模式保持不明确性的情况下,进行进一步测试,和/或在消融计划中保持适当的谨慎。消融包括例如全部或部分热消融、冷冻消融、药物注射、麻醉或减少ANS活动的另一种干预。

[0243] 应注意,以上两种情景均与来自一部分腹腔神经节的过度活动的神经支配相关。在一些实施例中,从这两个选项中选择优选的疗程包括观察到特别对于肝脏对比胰脏(或

反之亦然)的神经支配活动有所提高。在一些实施例中,一个结果是两种类型的神经支配活动相对于预期结果有所提高。任选地,执行两个治疗选项。可替代地,仅执行一个治疗选项。可替代地,两个治疗选项均不进行。在一些实施例中,适合配合疾病治疗模型的其他标准包括使活动水平与胰岛素水平相关的标准、使活动水平与观察到的最大或最小活动水平(在不同条件下)相关的标准或一个或多个其他标准。

[0244] 在一些实施例中,决定消融的另一个靶标。例如,肾上腺素的过量产生潜在地由肾上腺神经支配的过度活动和/或腺体自身过度活动来指示。任选地,肾上腺素的产生本身是“正常的”,但由于它影响了一个受损的葡萄糖调节系统,因此确定要减小产生肾上腺素的能力,从而减小对损坏的控制系统上的应力。

[0245] 在本发明的一些实施例中,在一些消化阶段得到参与神经支配肝脏或胰脏的一部分迷走神经过度活动结果。例如,满足一个疾病治疗模型标准,其中血糖水平保持较高而迷走神经激活处于一个较高水平下是满足(例如,根据一个或多个选择的归一化方案)。在一些实施例中,匹配一个或多个另外的标准,以便确认过度活动结果。任选地,过度活动结果是在参与ANS神经支配肝脏或胰脏的另一个副交感神经通路中。

[0246] 与葡萄糖摄取相关的高胰脏副交感神经激活潜在地指示已经发展一定水平胰岛素不敏感性的肝脏(过度刺激进而潜在地部分补偿这种胰岛素不敏感性)。另外地或可替代地,潜在地存在可用于摄取的胰岛素产生不足。任选地,特定活动水平含义的确定是参照所测量的血胰岛素浓度水平。

[0247] 与胰岛素产生相关的高胰脏副交感神经激活潜在地指示经过刺激过度产生胰岛素的胰脏。可替代地,胰脏潜在地不能产生足够的胰岛素,从而导致用于补偿的过度刺激。任选地,特定活动水平含义的确定是参照所测量的血胰岛素浓度水平。

[0248] 一个可能的胰岛素抗性的继发效应是高胰岛素血症,它是可单独检测(例如,通过测定以检验高血胰岛素水平)的,并且倾向于发生在2型糖尿病的早期阶段。该继发效应还与诸如高血压、肥胖症、血脂异常以及葡萄糖耐受不良的其他疾病相关联。潜在地,高胰岛素血症自身导致胰岛素抗性进一步增强并因此导致疾病进展。

[0249] 在本发明的一些实施例(其中例如通过ANS活动成像或者通过另一种方法发现高胰岛素血症)中,制定一个试图通过减少胰岛素产生来减小高胰岛素血症的长期影响的计划。这是牺牲一定水平的可用功能以便潜在地保护其他功能的一个实例。在一些实施例中,通过消融一部分胰脏副交感神经支配来减少胰岛素产生。任选地,在相对于尚未排除的其他模型/模式保持不明确性的情况下,进行进一步测试,和/或在消融计划中保持适当的谨慎。例如,消融胰脏副交感神经支配的决定任选地取决于副交感神经支配显著过度活动的结果,和/或取决于副交感神经胰脏神经支配与胰岛素水平密切相关的结果(例如,通过在不同血液胰岛素水平的情况下成像)。否则,消融将无效的风险潜在地上升。

[0250] 在本发明的一些实施例中,使用ANS映射诊断和/或验证ANS子系统的时间、空间、输入调节、平衡和/或结果调节响应。更详细地说,这些功能方面包括以下特征:

[0251] • 时间:在响应于一个状态的特定模式过程中ANS控制系统构件功能随着刺激时间的改变。

[0252] • 空间:在器官和/或系统组件之内和/或之间的控制系统的效应构件、感测构件和/或处理构件的激活和灭活。

[0253] • 输入调节:每个构件的斜率连接的输入和输出水平。在一个系统的背景中不同的输入/输出关系可以是正常的。例如,感测构件的输入与输出之间的某种关系可能是异常的,但如果例如改变处理和/或效应功能来进行补偿,则器官/系统的整体控制仍然是正常的。

[0254] • 平衡:使用控制系统的平衡的激活/抑制和/或相反或互补效应。

[0255] • 结果调节:ANS控制的活动通过控制器官/系统的控制功能的最终结果来判断。

[0256] 在一些实施例中,在框320处,递送一个计划的疗法。该疗法是例如消融或另一种影响活动的疗法,如递送一种药物或其他生物活性物质、植入一种抑制或刺激生物活性物质的洗脱装置、植入一种经皮电刺激或磁场刺激装置、使用一种经皮电刺激或磁场刺激装置或另一种治疗性干预。在一些实施例中,在ANS映射的引导下给予疗法。例如,靶向在ANS映射中显示活动提高的特定GP区域,并且特别参考该靶向区域(任选地,自动)将一个治疗探针引导至此区域。

[0257] 在一些实施例中,在框321处,监测治疗结果。在一些实施例中,监测包括重新成像以验证实际发生治疗对ANS活动的预期效果和/或没有发生或发展非预期效果。在一些实施例中,计划在两个或更多个阶段递送疗法,在每个阶段进行监测以验证发生预期效果、已达到预期水平和/或潜在的副作用是可容许的。

[0258] 在一些实施例中,在框322处,根据一个治疗干预是否已达到成功终止疗法的足够水平来作出决定。另外地或可替代地,该确定涉及另外的干预是否不太可能改善结果。如果是,则流程图结束。否则,在一些实施例中,流程回到早先的操作,例如,框310。

[0259] 良性前列腺增生(BPH)

[0260] 现在参考图1,图1根据本发明的一些示例性实施例示意性地示出一种使用自主神经系统活动映射评估和/或治疗性处理良性前列腺增生(BPH)的方法。

[0261] BPH和下尿路症状。在BPH—典型地是一种进行性疾病中,并且在老年男性中流行一中,前列腺基质和上皮细胞数量增加,有时形成结节。如睾酮的雄激素、其代谢物以及相关激素似乎具有促进前列腺细胞增殖的作用。在一些传统诊断的情况下,检测到提示BPH的下尿路症状(LUTS)。一些情况包括尿动力学估算,例如尿液流速的估算。在一些情况下,应用尿道膀胱镜检查。在一些情况下,应用经直肠超声扫描。

[0262] 尽管良性结节或其他生长可能物理地阻塞尿流,例如,通过冲击尿道。并发症可以包括尿液存储和/或排泄症状、发展膀胱(逼尿肌)肌肉和/或其控制的改变、尿路感染、膀胱结石和/或肾衰竭。

[0263] 观察到的前列腺生长体征与产生的下尿路症状(LUTS)之间的关系潜在地并发相关器官、组织和/或系统组件的其他状态。可能并发的状态因素包括前列腺平滑肌的刺激状态、前列腺解剖的变量细节和/或改变的膀胱状态,例如由于老化或阻塞。

[0264] 在一些情况下,由BPH引起的尿液存储和/或排泄症状与膀胱功能的不稳定有关,该膀胱功能本身就是在显著的ANS控制下的。膀胱功能可以例如通过缺血或肥大损坏或扰乱,这可以潜在地影响神经支配或先天肌肉功能之一或两者。

[0265] 用于BPH的治疗方法包括植物疗法、药物治疗、外科疗法或其他方法或其组合。与其进行性(并且最初无生命危险)性质有关,BPH疾病管理的一个目标任选地是使生活问题的质量与治疗干预(如手术)的风险和副作用保持平衡。

[0266] ANS参与涉及BPH症状的前列腺和膀胱。正常的前列腺通过前列腺神经丛连接到交感神经和副交感神经ANS两者上。神经支配是胆碱能(副交感神经)的和去甲肾上腺素能(交感神经)的。

[0267] 交感神经支配的一个作用是控制前列腺肌肉系统(例如,通过 α_1 肾上腺素受体激活)。当进行这种作用时,神经支配收缩膀胱颈和/或前列腺和尿道的其他平滑肌(在激活时)。例如,在将精液射精到尿道过程中发生正常激活。有效地使用阻滞 α_1 受体的若干药物改善患有BPH的患者的尿流。此类药物包括特拉唑嗪、多沙唑嗪、阿夫唑嗪、坦洛新和/或哌唑嗪。

[0268] 已建议的去甲肾上腺素(由前列腺的副交感神经支配提供)对前列腺的影响包括刺激基质细胞分裂。已提出交感神经和副交感神经支配两者具有维持或生长前列腺和前列腺细胞数目的作用。

[0269] 膀胱的交感神经支配正常地包括来自下腹部神经丛和神经的纤维。副交感神经支配是来自盆内脏神经和下腹下丛。至少一些交感(肾上腺素能纤维)神经支配正常地由经受下腹部神经支配的局部神经节引起。

[0270] 在膀胱中,交感神经(肾上腺素能)活动倾向于干扰排泄尿液所需要的逼尿肌激活(膀胱收缩)和括约肌打开;它与副交感神经(胆碱能)活动相反地作用,这正常地发生,例如响应于来自膀胱牵张受体的信号而发生。因此,膀胱中的ANS活动涉及由于BPH而影响生活质量的一些关键性症状。

[0271] 在一些实施例中,所提出的以下方法包括所示顺序或不同顺序的一个或多个框。图1的流程图在框110处开始,并且在一些实施中,在框110处获得骨盆和/或小腹的SPECT(单光子发射计算机断层术)或其他ANS活动图像,在框112处获取骨盆和/或小腹的解剖成像,并且在框114处共配准这些图像,例如如下文相对于图8所描述。应当理解,框110、112和/或114的组合包括一种或多种手段—示例性和非限制性的—在一些实施例中,通过这些手段收集足够的的数据,以便能够获得相对于流程图的其他框描述的工作性能。

[0272] 在本发明的一些实施例中,活动成像110相对于涉及前列腺功能和/或排尿的一个稳态器官系统上的功能负荷是同步的。例如,对于膀胱,任选地在一个预定义的膀胱状态(如正在填充、已经填满或最近排空)时段内、在一个预定义的膀胱感测(如需要排泄)时段内、和/或在正在发生特定症状(如尿液储存和/或排泄问题的症状)的时段内进行成像。对于前列腺,任选地在前列腺交感神经激活(例如,在勃起过程至)的时段内进行成像。任选地,成像具有给予睾酮、二氢睾酮(DHT)或与前列腺功能相关的另一种激素的ANS影响。

[0273] 在本发明的一些实施例中,与ANS活动成像一致地通过选择性地放置的电极(或其他刺激手段)进行ANS刺激,例如,以便允许更详细地映射精细GP或神经结构内的神经支配靶标。潜在地,GP或神经含有其神经支配靶标的一部分躯体位置图。任选地,可以基于响应于选择性刺激而观察到的活动来靶向一个器官的一个特定区域(例如,均匀分布和/或集中于一个问题区域)的去神经支配。

[0274] 在一些实施例中,在框116处,针对以下参数评估ANS活动数据,这些参数包括例如上文相对于图3的框316所描述的其中一个分类的一个参数,必要时做出改变,以适合前列腺和/或下尿路的解剖和功能细节,例如如上文所描述的。在一些实施例中,例如根据相对于框316所描述的一种归一化类型中来进行归一化,或进行另一种归一化。在一些实施例

中,通过比较ANS激活状态之中,例如上文相对于框110所描述的激活状态之中的活动图像来生成一个参数。

[0275] 在一些实施例中,在框118处,例如根据在框116处评估的ANS活动参数,制定一个治疗计划。任选地,使用其他信息制定一个治疗计划,例如包括病史、临床试验、遗传疾病标记物和其他成像结果的其他评估结果。在一个实施例中,根据例如如下文所述的一个或多个疾病治疗模板的匹配来制定该计划。

[0276] 用于治疗BPH和/或与BPH相关的一个或多个症状(如排尿症状)的计划任选地是基于来自ANS成像的特定结果来发展。示意性实例包括以下:

[0277] 在一些实施例中,通过映射与前列腺相关联的神经活动来估计增生的严重程度。例如,在一个ANS活动图像中测量活动的程度和/或强度。

[0278] 在本发明的一些实施例中,基于ANS活动图像来调整治疗选项。与BPH和/或其症状相关的一些药物治疗是已知的。为了阻滞前列腺的交感神经支配,例如,药物特拉唑嗪、多沙唑嗪、阿夫唑嗪、坦洛新和/或哌唑嗪是属于那些可用药物之中的。报告的这些药物副作用根据患者、药物和/或剂量而变化,并且潜在地包括例如头晕、头痛、晕厥(晕倒)、衰弱、体位性低血压和/或逆行射精。最佳治疗所需的剂量也潜在地是取决于患者的。其他药物靶向不同的BPH疾病和/或其症状的机制。例如,5 α 还原酶抑制剂以减少由雄激素刺激的细胞分裂为目标。具体地,它们降低DHT浓度(DHT是一种睾酮分解产物)。已知的此类抑制剂包括非那雄胺和度他雄胺。在另一个实例中,抗胆碱能药物潜在地有助于减少膀胱过度活动症的症状,例如通过减少副交感神经激活对膀胱的影响。已经发现作用于不同机制的药物组合有效于进一步减少症状。

[0279] 潜在使用作为计划一种药物治疗方案的基础的ANS活动成像是允许更直接理解药物预期将影响的基础ANS图片。在一些实施例中,膀胱过度活动的胆碱能神经支配提供了指示抗胆碱能药物的建议。任选地,基于所成像的过度活动程度来确定一个剂量。

[0280] 在一些实施例中,药物治疗(例如, α_1 阻滞剂)的影响相对于剂量和/或在给药后的时间过程而成像。一些PBH病例的一个特征是最扰乱生活质量的症状仅定期出现一整天(例如,当膀胱变满,但排尿困难时)。任选地,使用成像结果确定剂量、频率和/或给药时间,从而使得在可预测的时间出现所需水平的药物治疗效果,同时在干预时段过程中降低潜在的副作用。在一些实施例中,基于成像的对药物的一次或多次测试给药的响应来确定给药的剂量。潜在地,这对于根据患者的特定生理学来调整治疗方案是一个优势,例如,通过减少对于反复试验剂量确定的需求。

[0281] 在本发明的一些实施例中,在ANS活动成像过程中进行前列腺主体交感神经和/或副交感神经支配的刺激,以便使成像解剖的特定区域与一个或多个相应的神经支配来源相关联。在一些实施例中,注意到特定于前列腺阻塞区域中的结节或其他肿块的神经支配。任选地,当发现特定于阻塞区域的神经支配时就将其消融。任选地,根据一个随后的计划程序,在映射后消融神经支配。这种选择性消融的一个潜在优势是减少可能导致在当前或未来干涉尿流所最关心的区域中维持或增加前列腺肿块的神经支配。另一个潜在优势是避免直接手术切除前列腺肿块的潜在并发症,而是通过治疗远离前列腺的神经组织。

[0282] 在本发明的一些实施例中,根据患者的尿液存储或排泄症状,至少部分地消融或阻滞膀胱的交感神经和/或副交感神经支配(和/或与ANS神经支配形成突触的躯体神经支

配)。潜在地,这通过重新平衡ANS对膀胱中的牵张受体的响应来减少追溯至感测问题的膀胱症状。在一些实施例中,进行消融或阻滞以实现症状的暂时减少。任选地,消融是部分的,从而留下用于轴突再生长的足够通路,系统的再生发生在治疗后的一段时间(数月)。任选地,被消融的纤维是例如表现特别强烈的激活的交感神经纤维(倾向于防止逼尿肌激活)和/或表现特别强烈的激活的副交感神经纤维(倾向于诱导排尿)。

[0283] 在本发明的一些实施例中,基于例如可看出其升高与ANS膀胱神经支配的不同区域的刺激相关的活动来建立一个膀胱神经支配模板。在本发明的一些实施例中,在ANS映射的引导下进行消融,以保持相对均匀分布的膀胱神经支配,例如,通过消融到达两个或更多个膀胱壁细分部分中的每个细分部分的同等神经支配。任选地,在创建图的成像过程中进行消融。任选地或可替代地,基于ANS映射神经支配模板和/或另外的结果(如哪些ANS活动区域与观察到的症状关联最密切),在第二程序过程中进行消融。

[0284] 在一些实施例中,在框120处,将一个计划的疗法递送至一个与前列腺或膀胱相关的神经系统结构。该疗法是例如消融或另一种影响活动的疗法,如递送一种药物或其他生物活性物质、植入一种抑制或刺激生物活性物质的洗脱装置、植入一种经皮电刺激或磁场刺激装置、使用一种经皮电刺激或磁场刺激装置或另一种治疗性干预。在一些实施例中,在ANS映射的引导下给予疗法。例如,靶向ANS映射中示出活动提高的特定GP区域,并且特别参考该靶向区域(任选地,自动)将一个治疗探针引导到此区域。

[0285] 在一些实施例中,为了实现临床环境中的效果、为了通过一个或多个另外的ANS活动成像期来确定其效果,递送一个疗法。例如,给予一种 α_1 阻滞剂,并且在一个或多个另外的ANS活动成像期中指出时间过程和/或响应强度。

[0286] 在一些实施例中,在框121处,监测治疗结果。在一些实施例中,监测包括重新成像以验证实际发生治疗对ANS活动的预期效果和/或没有发生或发展非预期效果。在一些实施例中,计划在两个或更多个阶段递送疗法,在每个阶段进行监测以验证发生预期效果、已达到预期水平和/或潜在的副作用是可容许的。

[0287] 在一些实施例中,在框122处,根据一个治疗干预是否已达到成功终止疗法的足够水平来作出决定。另外地或可替代地,该确定涉及另外的干预是否不太可能改善结果。如果是,则流程图结束。否则,在一些实施例中,流程回到早先的操作,例如,框110。

[0288] 勃起功能障碍

[0289] 现在参考图2,图2根据本发明的一些示例性实施例示意性地示出一种使用自主神经系统活动映射评估和/或治疗性处理勃起功能失调的方法。

[0290] 勃起功能障碍。勃起功能障碍(ED)的特征是在性活动过程中没有发展或维持勃起的能力。功能正常的勃起组织在海绵体的平滑肌(特别是其内的动脉)松弛使得血液填充增加时扩张。激活其他肌肉系统以压缩静脉,血液通过这些静脉离开这些动脉。在对肿大起作用的许多其他相互作用机制中,若干神经信号和控制通路参与正常勃起功能;损坏或伤害影响作为ED的任何这些潜在症状。

[0291] ANS参与勃起功能障碍。在正常肿大中,副交感神经ANS神经支配例如通过引起血管扩张药一氧化氮浓度胆碱能触发性(更具体地,毒蕈碱性M₃触发性)升高来触发平滑肌松弛。副交感神经支配由例如骶神经丛引起,并且更具体地由阴部神经丛引起。这些副交感神经纤维例如在骶神经中行进,该骶神经包括形成阴茎背部神经的会阴神经分支。

[0292] 来自阴茎交感神经支配的活动倾向于引起动脉平滑肌收缩,从而减小勃起组织的体积。交感神经支配由例如源于交感神经链神经节、以及肠系膜下神经节、下腹部神经节和盆神经节引起。由于副交感神经激活在勃起后减少,基线交感神经活动引起退肿。肿大的另一个潜在机制是例如在REM睡眠过程中基线交感神经活动充分减少。

[0293] 正常地,还存在行使勃起功能的自主和非自主CNS以及非ANS(躯体)PNS神经控制,两者均增加和减少肿大。一些CNS/躯体子系统接收ANS输入。例如,脊髓Onuf核细胞(涉及例如通过在肿大期间参与静脉压缩的肌肉系统阴部神经进行的控制)与骶副交感神经神经元解剖学地连接。感官刺激(例如,阴茎茎部的感官刺激)引起从周神经向下脊髓发送信号,潜在地导致副交感神经活动增加。

[0294] 在一些实施例中,所提出的以下方法包括所示顺序或不同顺序的一个或多个框。图2的流程图在框210处开始,并且在一些实施中,在框210处获得骨盆和/或小腹的SPECT(单光子发射计算机断层术)或其他ANS活动图像,在框212处获取骨盆和/或小腹的解剖成像,并且在框214处共配准这些图像,例如如下文相对于图8所描述。应当理解,框210、212和/或214的组合包括一种或多种手段—示例性和非限制性的—在一些实施例中,通过这些手段收集足够的的数据,以便能够获得相对于流程图的其他框描述的工作性能。

[0295] 在本发明的一些实施例中,活动成像210相对于涉及勃起功能的一个稳态器官系统的功能负荷是同步的。任选地,在例如响应于阴茎刺激的勃起(和/或缺乏勃起)时段、典型地对应于夜间勃起的睡眠(如早晨REM睡眠)时段和/或响应于性刺激的勃起(缺乏勃起)时段内进行成像。在本发明的一些实施例中,勃起功能测试伴随着一种影响勃起的药物(例如,西地那非、他达拉非、伐地那非或另一种药物)的使用。使用一种鼓励和/或有助于维持勃起的药物潜在地部分允许成像与ANS活动更好的关联起来,例如通过鼓励ANS活动本身和/或通过促成成像与倾向于产生肿大的活动同步。在一些实施例中,肿大和/或退肿由(例如经皮和/或经由皮肤)电刺激或磁场刺激控制。

[0296] 在一些实施例中,在框216处,针对以下参数评估ANS活动数据,这些参数包括例如上文相对于图3的框316所描述的其中一个分类的一个参数,必要时做出改变,以适合勃起功能及其控制的解剖和功能细节,例如如上文所描述的。在一些实施例中,通过比较ANS激活状态之中,例如上文相对于框210所描述的激活状态之中的活动图像来生成一个参数。

[0297] 在一些实施例中,在框218处,例如根据在框216处评估的ANS活动参数,制定一个治疗计划。任选地,使用其他信息制定一个治疗计划,例如包括病史、临床试验、遗传疾病标记物和其他成像结果的其他评估结果。

[0298] 用于治疗 and/或进一步评估勃起功能障碍的计划任选地是基于来自ANS成像的特定结果来发展。示意性实例包括以下:

[0299] 在本发明的一些实施例中,针对一个勃起功能阶段或方面得到参与神经支配阴茎的一部分阴部神经丛活动不足的结果,例如如上文描述地成像。例如,满足一个模型标准,其中阴部神经丛在至少一个活动成像的条件下应充分激活,但此类激活并未被观察到。该勃起功能阶段或方面是例如响应于阴茎刺激的勃起(或缺乏勃起)、典型地对应于夜间勃起的睡眠时段、给予一种勃起增强药物后的时段、和/或响应于性刺激的勃起。任选地,活动不足结果是在参与ANS神经支配阴茎的另一个副交感神经通路中。与允许血液填充从而导致肿大的动脉平滑肌松弛不足相关的阴茎副交感神经活动不足潜在地防止实现肿大。

[0300] 在本发明的一些实施例中,以恢复可用勃起功能为目的,制定一个人工地刺激活动不足的副交感神经通路(例如,一部分会阴神经)的计划。任选地,该刺激包括经皮电神经刺激(TENS)。任选地或可替代地,使用一种经皮刺激装置。任选地,该刺激装置在一个限定的时段内,例如一个计划的性活动时段内应用和/或使用。

[0301] 在一些实施例中,通过一个刺激过程与其中活动由于刺激而升高的区域记录结合起来映射对于海绵体平滑肌纤维或对于涉及勃起的另一个神经支配靶标的神经支配(特别是副交感神经支配)。在本发明的一些实施例中,治疗包括提供用于选择性刺激区域从而导致与一个或多个勃起机制相关的活动增加的手段。由于可能在探索条件下的刺激太短暂和/或不完全适于引起勃起(例如,它可能有助于勃起维持,但前提是勃起已经存在),因此使用一个ANS映射确定适当刺激位置是有潜在优势的。任选地,ANS活动引导的刺激用于提供关于何时刺激靠近预定靶标的神经或GP的指示。这对于试图“盲目地”和/或在没有功能反馈的情况下定位神经系统结构提供了一个潜在的优势。

[0302] 在本发明的一些实施例中,针对一个勃起功能阶段或方面得到一部分参与神经支配阴茎的肠系膜下神经节、下腹部神经节和/或盆神经节的过度活动结果,例如如上文描述地成像。成像的勃起功能阶段或方面是例如响应于阴茎刺激的勃起、典型地对应于夜间勃起的睡眠(如早晨REM睡眠)时段、给予一种药物、电刺激或磁场刺激、和/或响应于性刺激的勃起。任选地或可替代地,过度活动结果是在参与ANS神经支配阴茎的另一个交感神经通路中。到达阴茎的神经支配中的交感神经过度激活与勃起组织动脉平滑肌张力增加相关,它潜在地防止实现肿大。

[0303] 在本发明的一些实施例中,以恢复可用的勃起功能为目的,制定一个减少一个过度活动的副交感神经通路(例如,一部分过度活动神经节)的活动的计划。任选地,该刺激包括部分消融,例如,通过加热、冷却和/或化学剂注射。任选地,应用另一种形式的神经阻滞。任选地,瞬时地应用交感神经阻滞,例如,在计划的性活动时段之前和/或时段内。

[0304] 在一些实施例中,类似于上文相对于副交感神经刺激所描述的,通过刺激(任选地,通过抑制)交感神经支配来进行主动侦测活动映射。在刺激映射过程中刺激海绵体交感神经支配潜在地对于产生勃起无明显影响(尽管这种活动潜在地使一个良好维持的勃起退肿)。然而,映射到海绵体的神经或GP交感神经刺激潜在地揭示了用于消融或用于更瞬时神经调节阻滞(如麻醉)的靶标。

[0305] 在一些实施例中,在框220处,将一个计划的疗法递送至一个涉及阴茎勃起的神经系统结构。该疗法是例如消融或另一种影响活动的疗法,如递送一种药物或其他生物活性物质、植入一种抑制或刺激生物活性物质的洗脱装置、植入一种经皮电刺激或磁场刺激装置、使用一种经皮电刺激或磁场刺激装置、或另一种治疗性干预。在一些实施例中,在ANS映射的引导下给予疗法。例如,靶向在ANS映射中显示活动提高的特定GP区域,并且特别参考该靶向区域(任选地,自动)将一个治疗探针引导至此区域。

[0306] 在一些实施例中,在框221处,监测治疗结果。在一些实施例中,监测包括重新成像以验证实际发生治疗对ANS活动的预期效果和/或没有发生或发展非预期效果。在一些实施例中,计划在两个或更多个阶段递送疗法,在每个阶段进行监测以验证发生预期效果、已达到预期水平和/或潜在的副作用是可容许的。

[0307] 在一些实施例中,在框222处,根据一个治疗干预是否已达到成功终止疗法的足够

水平来作出决定。另外地或可替代地,该确定涉及另外的干预是否不太可能改善结果。如果是,则流程图结束。否则,在一些实施例中,流程回到早先的操作,例如,框210。

[0308] 类风湿性关节炎

[0309] 现在参考图4,图4根据本发明的一些示例性实施例示意性地示出一种使用自主神经系统活动映射评估和/或治疗性处理类风湿性关节炎的方法。

[0310] 类风湿性关节炎(RA)和免疫系统。RA是一种免疫系统疾病,它导致如慢性关节炎症反应的影响。在一些患者中,影响另一个器官,如肺、胸膜、心包膜、巩膜、肾和/或心脏。

[0311] ANS参与免疫系统调节和RA神经解剖学研究已证实,所有初级免疫器官和次级免疫器官(例如,胸腺、脾脏、淋巴结以及骨髓)均接收来自交感神经节后神经元的神经支配。交感神经活动被认为是一种至少获得性/适应性免疫系统的兴奋器。副交感神经活动似乎涉及抑制免疫系统。虽然需要免疫系统激活抵御传染病入侵,但它对于生物体来说,例如就能量消耗而言是“代价大的”。潜在地,免疫系统激活或抑制的错配调节通过导致免疫系统停留在这些极端情况下或通过另一种机制(例如如下文所概括)来导致疾病产生。交感神经系统的过度激活潜在地引起或增强RA的炎症反应。另外地或可替代地,副交感神经系统对于炎症反应的不充分抑制潜在地允许RA炎症应答不受抑制。潜在地,交感神经支配的重分配导致RA炎症。例如,部分消融脾脏神经支配可以刺激并不革新原始神经支配模式的再生长。相反,一个或多个区域变得过度刺激,而去神经支配区域保持刺激不足。潜在地,这两个区域应当正常地一起工作,以形成一个平衡的免疫反应(例如,一个区域没有自身免疫效果)。当一个区域变得过度刺激时,则失去该平衡。另外地或可替代地,过度刺激区域在其免疫反应细胞的产生中简单地未受调控,从而导致自身免疫失调如RA。

[0312] 在一些实施例中,所提出的以下方法包括所示顺序或不同顺序的一个或多个框。图4的流程图在框410处开始,并且在一些实施中,在框410处获得腹部(任选地包括脾脏)的SPECT(单光子发射计算机断层术)或其他ANS活动图像,在框412处获取腹部解剖成像,并且在框414处共配准这些图像,例如如下文相对于图8所描述。在一些实施例中,获得与受到RA影响的一个或多个关节相关联的活动区域和/或解剖图像。应当理解,框410、412和/或414的组合包括一种或多种手段—示例性和非限制性的—在一些实施例中,通过这些手段收集足够的的数据,以便能够获得相对于流程图的其他框描述的工作性能。

[0313] 应当理解,在本发明的一些实施例中潜在地对另一个靶标或一个不同的靶标进行成像。例如,在脾脏中的T细胞成熟控制系统通过腹腔神经丛中的神经节介导。如相对于糖尿病所讨论的,与潜在地被治疗靶向的一个系统相比,成像区潜在地更宽或更窄。潜在地,它甚至完全移动,其程度是神经控制网络使得神经节或其他控制结构远离神经支配靶标而定位。例如,如相对于葡萄糖感测所描述的,ANS控制的网络结构使得一个最佳成像和/或治疗位点是一个远离器官的最终受累位点。

[0314] 在本发明的一些实施例中,活动成像410相对于涉及免疫功能的一个稳态器官系统上的功能负荷是同步的。应力例如是一种交感神经系统的激动剂,并且是一个用于与交感神经活动静息状态相比较的潜在成像条件。

[0315] 在一些实施例中,在框416处,针对以下参数评估ANS活动数据,这些参数包括例如上文相对于图3的框316所描述的其中一个分类的一个参数,必要时做出改变,以适合免疫功能及其控制的解剖和功能细节。在一些实施例中,通过比较ANS激活状态之中,例如上文

相对于框410所描述的激活状态之中的活动图像来生成一个参数。

[0316] 在一些实施例中,在框418处,例如根据在框416处评估的ANS活动参数,制定一个治疗计划。任选地,使用其他信息制定一个治疗计划,例如包括病史、临床试验、遗传疾病标记物和/或其他成像结果的其他评估结果。

[0317] 用于治疗 and/或进一步评估免疫调节功能障碍的计划任选地是基于来自ANS成像的特定结果来发展。例如,对RA炎症位点处或位点附近的副交感神经支配进行成像。潜在地,相对于免疫激活水平,缺乏强烈活动反映了副交感神经支配不足。一个潜在的治疗是在神经支配受影响区的副交感神经节中诱导刺激。

[0318] 另外地或可替代地,例如对于身体中的一个或多个免疫细胞产生位点如脾脏或其一部分,存在潜在的交感神经支配供给过多。任选地,交感神经支配在一个过度活动区域中减少,同样潜在地减少供给过度活动的免疫细胞,和/或重新平衡来自一个过度活动区域的细胞产生与其他区域的细胞产生,这可以起到进一步调节免疫细胞反应的作用。

[0319] 在一些实施例中,在框420处,将一个计划的疗法递送至一个涉及免疫系统和/或RA活动的神经系统结构。该疗法是,例如,消融或另一种影响活动的疗法、如递送一种药物或其他生物活性物质、植入一种抑制或刺激生物活性物质的洗脱装置、植入一种经皮电刺激或磁场刺激装置、使用一种经皮电刺激或磁场刺激装置、或另一种治疗性干预。在一些实施例中,在ANS映射的引导下给予疗法。例如,靶向在ANS映射中显示活动提高的特定GP区域,并且特别参考该靶向区域(任选地,自动)将一个治疗探针引导至此区域。

[0320] 在一些实施例中,在框421处,监测治疗结果。在一些实施例中,监测包括重新成像以验证实际发生治疗对ANS活动的预期效果和/或没有发生或发展非预期效果。在一些实施例中,计划在两个或更多个阶段递送疗法,在每个阶段进行监测以验证发生预期效果、已达到预期水平和/或潜在的副作用是可容许的。

[0321] 在一些实施例中,在框422处,根据一个治疗干预是否已达到成功终止疗法的足够水平来作出决定。另外地或可替代地,该确定涉及另外的干预是否不太可能改善结果。如果是,则流程图结束。否则,在一些实施例中,流程回到早先的操作,例如,框410。

[0322] 肠道易激综合症

[0323] 现在参考图5,图5根据本发明的一些示例性实施例示意性地示出一种使用自主神经系统活动映射评估和/或治疗性处理肠道易激综合症的方法。

[0324] IBS的原因是未知的,并且诊断潜在地是一个排除其他疾病的事项。任选地,IBS与应力相关。任选地,如通过先前研究所建议的,IBS症状与不断激发的交感神经系统(例如由于脑膜损伤)相关联。

[0325] 在一些实施例中,所提出的以下方法包括所示顺序或不同顺序的一个或多个框。图5的流程图在框430处开始,并且在一些实施中,在框430处获得腹部的SPECT(单光子发射计算机断层术)或其他ANS活动图像,在框432处获取腹部的解剖成像,并且在框434处共配准这些图像,例如如下文相对于图8所描述。应当理解,框430、432和/或434的组合包括一种或多种手段—示例性和非限制性的一—在一些实施例中,通过这些手段收集足够的的数据,以便能够获得相对于流程图的其他框所述的工作性能。

[0326] 在本发明的一些实施例中,活动成像430相对于涉及免疫功能的一个稳态器官系统上的功能负荷是同步的。应力例如是一种交感神经系统的激活剂,并且任何应用的应力

条件是一个用于与交感神经活动静息状态相比较的潜在成像条件。

[0327] 在一些实施例中,在框436处,针对以下参数评估ANS活动数据,这些参数包括例如上文相对于图3的框316所描述的其中一个分类的一个参数,必要时做出改变,以适合肠道功能及其控制的解剖和功能细节。在一些实施例中,通过比较ANS激活状态之中,例如上文相对于框430所描述的激活状态之中的活动图像来生成一个参数。

[0328] 在一些实施例中,在框438处,例如根据在框436处评估的ANS活动参数,制定一个治疗计划。任选地,使用其他信息制定一个治疗计划,例如包括病史、临床试验、遗传疾病标记物和/或其他成像结果的其他评估结果。

[0329] 用于治疗 and/或进一步评估肠道易激综合症的计划任选地是基于来自ANS成像的特定结果来发展。例如,对于例如沿着肠道的一个或多个位点,存在潜在的交感神经支配供给过多和/或过度激活。任选地,交感神经支配在一个过度活动区域中减少。潜在地,这用于重新平衡在一个区域中的交感神经和副交感神经支配,该区域可以由于成像结果的引导而特别选自可能的候选区域中。

[0330] 在一些实施例中,在框440处,将一个计划的疗法递送至一个涉及神经支配肠道的神经系统结构。该疗法是,例如,消融或另一种影响活动的疗法,如递送一种药物或其他生物活性物质、植入一种抑制或刺激生物活性物质的洗脱装置、植入一种经皮电刺激或磁场刺激装置、使用一种经皮电刺激或磁场刺激装置、或另一种治疗性干预。在一些实施例中,在ANS映射的引导下给予疗法。例如,靶向在ANS映射中显示活动提高的特定GP区域,并且特别参考该靶向区域(任选地,自动)将一个治疗探针引导至此区域。

[0331] 在一些实施例中,在框441处,监测治疗结果。在一些实施例中,监测包括重新成像以验证实际发生治疗对ANS活动的预期效果和/或没有发生或发展非预期效果。在一些实施例中,计划在两个或更多个阶段递送疗法,在每个阶段进行监测以验证发生预期效果、已达到预期水平和/或潜在的副作用是可容许的。

[0332] 在一些实施例中,在框442处,根据一个治疗干预是否已达到成功终止疗法的足够水平来作出决定。另外地或可替代地,该确定涉及另外的干预是否不太可能改善结果。如果是,则流程图结束。否则,在一些实施例中,流程回到早先的操作,例如,框430。

[0333] ANS活动过强和活动减退

[0334] ANS活动过强

[0335] 在一些实施例中,本发明应用于一个与ANS活动过强相关联的病症。在一些实施例中,确定、调节和/或重新确定交感神经和/或副交感神经活动,以评估疾病预后和/或治疗结果。潜在地涉及ANS活动过强的疾病包括例如以下各项。

[0336] 甲状腺毒症:例如通过一种未知特发性机制的传染性(病毒或细菌)触发物来诱导。潜在地,增加的交感神经张力增加了甲状腺激素释放、终末器官敏感性和/或减少T4至rT3(一种甲状腺激素的无活性代谢物)的转化率。在其中交感神经和副交感神经张力得到调节的实施例中,减少甲状腺神经支配交感神经张力和/或增加副交感神经张力以减少这些影响是有潜在优势的。

[0337] 自身免疫性疾病:例如当任何形式的应力触发自身免疫攻击加重时诱导。潜在地,T淋巴细胞的激活与交感神经系统的过度刺激有关。潜在地,干扰素、白细胞介素和/或某些细胞因子的释放受到ANS影响。在其中ANS活动得到调节的一些实施例中,调节到达脾脏和/

或淋巴结的神经支配活动。脾脏和淋巴结构成用于T淋巴细胞成熟的主要器官,是一个任选的靶标并且潜在地受到ANS张力改变的影响。

[0338] 任选地,如由Stojanovich(Stojanovich L和MarisavIjevich D;应力作为自身免疫性疾病的触发物,免疫学评论,2008年1月;7(3):209-213(Stress as a trigger of autoimmune disease.Autoimmun Rev.2008Jan;7(3):209-213))所提出的,物理应力和心理应力已涉及自身免疫性疾病的发展。

[0339] 肠易激疾病(IBD):与ANS相关联的应力和应激反应与IBD相关联。例如,IBD潜在地由应力加重。此外,输入至胃肠道的ANS是熟知的。潜在地,IBD和IBS的症状可以通过ANS功能改变引起。例如,胃肠蠕动和/或肠道吸收是潜在地受到ANS活动影响的功能。

[0340] 糖尿病:许多器官和身体系统组件直接或间接地影响葡萄糖代谢。实例分别包括肝脏和胰脏。潜在地,这些器官响应于一个ANS信号而改变其功能。在本发明的一些实施例中,器官功能通过交感神经刺激来改变,以使得血糖升高和/或胰岛素产生受到抑制。在一些实施例中,一个或多个十二指肠功能通过调整ANS来调整。一个调整的功能是例如一个内分泌功能、外分泌功能和/或吸收功能。

[0341] 如通过Surwit(Surwit RS和FeingIos MN;II型糖尿病的应力和自主神经系统,一种假设;糖尿病护理1988 11(Stress and Autonomic Nervous System in Type II Diabetes,A Hypothesis;Diabetes Care 1988 11)),交感神经系统参与II型(非胰岛素依赖型)糖尿病的病理生理学。

[0342] 高血压:血压的控制潜在地与ANS活动相关。在一些实施例中,使用ANS映射鉴别其中ANS过度活动是高血压原因的高血压病例。在一些实施例中,使用ANS映射描绘对由另一个原因(例如,医源性容量超负荷)引起的血压升高的ANS反应。

[0343] 肥厚型心肌病:任选地,在这种病症中,部分或全部心肌组织经受肥大。该原因可能是未知的,并且在一些病例中可以是一种原发性疾病(例如,肌肉)的结果。任选地,肥大是通过ANS过度刺激一个器官而引起的。在一些病例中,该疾病仅影响一部分心脏,如在肥大性梗阻性心肌病的情况下。不均匀性心肌肥大的原因可能有多种并且包括局部病一例如,病毒病和/或试图通过诱导局部肥大来驱使收缩力撤回的补偿性ANS响应。局部肥大潜在地引起心室流出道部分阻塞,从而增加心肌泵压足够量血液所必须进行的努力。作为响应,ANS将增加其张力以进一步促使心肌递送所需量的输出。这种循环可能潜在地导致心肌最终不可逆性损坏。

[0344] 现在参考图6,图6根据本发明的一些示例性实施例包括用于患有乙状结肠隔膜和心肌病患者的ANS映射图像500。

[0345] 与心脏壁502的相邻组织相比,该ANS映射清晰地鉴别出在心室内间隔504中增加的交感神经活动。如上文所讨论的,增加的活动潜在地与响应于原发性病理的ANS过度激活相关,和/或过度激活自身包括一个直接或主要病理学原因。

[0346] 本领域中已知,非缺血性心肌病的事件潜在地与显著的MIBG心脏活动(测量为心脏与纵隔的比率H/M)相关。

[0347] 沉积病:沉积病包括例如淀粉样变性。沉积病例如在化学反应的情况下发生,一种化合物(例如,一种错误折叠的蛋白质)通过该化学反应降解,一种降解产物耐受进一步的降解;任选地如果在聚集浓度下稳定则尤其耐受进一步的降解。

[0348] 现在参考图7,图7根据本发明的一些示例性实施例示出一个示例性的沉积通路600。

[0349] 在框602处,例如通过一种蛋白水解酶靶向降解化合物A。化合物A分解成化合物B和C(分别为框604和606)。化合物B进而直接或间接降解成一种或多种最终降解产物D(在框608处),这些降解产物D能够再利用和/或从人体消除。然而,化合物C耐受降解和/或消除,从而潜在地导致在身体中累积,进而导致一种疾病状态。具体地,在一些实施例中,化合物C对降解的耐受性随着其浓度的增加而增加,这由于例如疏水性导致优先的自聚集,进而将稳定的化合物结合起来和/或另一种机制。

[0350] 潜在地,导致分子C产生的酶促反应是至少部分通过ANS调节。因此,例如,由其中化合物A的降解率增加的ANS引起的过度激活(这可以是一个化合物A过度产生的间接效应)产生更多的化合物C。潜在地,化合物C的浓度也上升。通过调节导致化合物A产生和/或降解的ANS激活来减少这些产生和/或降解情况是有潜在优势的。

[0351] 另外地或可替代地,化合物B的累积潜在地减小化合物A的降解速率,例如通过细胞浆内的质量作用和/或分子调节效应。如果例如在B与D之间的这个催化途径是处于ANS影响下,那么通过调节ANS活动来减缓化合物B的分解速率潜在地具有减少化合物C沉积的继发效应。

[0352] 在本发明的一些实施例中,例如根据在概述中所略述的原则和/或上文相对于图1-图5,进行对参与一个或多个以上疾病的ANS结构特定的消融或刺激。

[0353] ANS的活动减退

[0354] 以下是与ANS活动减退相关联的病状的实例,也是本发明实施例所应用的实例:

[0355] A. 晕厥

[0356] B. 甲状腺功能减退症

[0357] C. 特发性心力衰竭

[0358] D. 哮喘

[0359] E. 沉积病-无效新陈代谢-淀粉样变性

[0360] F. IBS

[0361] G. 体重增加

[0362] 在本发明的一些实施例中,例如根据在概述中所略述的原则和/或上文相对于图1-图5,进行对参与一个或多个以上疾病的ANS结构特定的消融或刺激。

[0363] ANS病理学的定位

[0364] 在一些情况下,ANS紊乱是全身性的,并且在一些情况下紊乱是局部的一根据例如疾病类型和/或其阶段。潜在地,产生中等全身性水平的ANS紊乱。全身性水平例如是相对于一个区域受影响(受神经支配)的程度、相对于ANS组织错乱程度、和/或相对于错乱的ANS组织在系统功能内的集中程度。

[0365] 沉积病:在一些沉积病中,例如,增加或减少的ANS张力与神经支配组织的一个限定区域相关联。任选地,这导致一种物质在所述限定区域处的局部沉积或局部消耗。

[0366] 心脏病:在关于心脏病的定位效应的实例中,ANS过度活动潜在地表现为局部组织肥大、电生理特性(如局部不应性和/或传导速度)的局部改变和/或组织特性(如连接蛋白43的水平以及肌动蛋白和肌球蛋白同工酶的类型)的局部改变。

[0367] 在一些情况下,ANS和/或神经支配组织的损伤采取范围潜在地是从局部至更整体的形式。潜在地,症状的位点远离经受功能不平衡和/或错乱的控制和/或神经支配位点。

[0368] 多汗症:多汗症是一个这种病症的潜在范例。在多汗症中的紊乱水平潜在地根据患者和/或疾病阶段而改变。潜在地,多汗症影响例如手掌、整个手臂、双臂和/或整个上躯干。在一些实施例中,ANS映射用于诊断多汗症的致病机制水平,和/或作为用于引导疗法的路线图。

[0369] 在本发明的一些实施例中,例如根据在概述中所略述的原则和/或上文相对于图1-图5,进行对参与一个或多个以上疾病的ANS结构特定的消融或刺激。

[0370] ANS相关疾病的其他实例

[0371] 任选地,一些ANS病症与ANS系统的来源(脑核)相关,而一些ANS病症与通路或神经节相关。任选地,ANS终末器官突触的功能对于ANS控制功能是关键。任选地,突触的功能取决于接点的神经组件和/或靶细胞上的受体功能。ANS功能的功能障碍可能源于影响器官对ANS输入的响应性的ANS受体组织。如在本发明的一些实施例中所述的ANS映射系统测量ANS的响应功能。任选地,评估ANS的总功能,例如从起始到功能单元的响应。任选地,该映射是正确的。任选地,没有终末器官响应于ANS。任选地,在这种情况下,终末器官响应通过该映射诊断。

[0372] 肥胖症:在某些医学病状(如肥胖症或病态肥胖症)的情况下,体重增加可在紧随交感神经系统输入至组织的阻滞。

[0373] COPD:另一个实例是慢性阻塞性肺病(COPD)的情况。患有这种疾病的患者受制于某些刺激物(烟雾或其他污染物)。仅某些患者(目前称为“易感患者”)可能发展这种疾病,而其余患者不发展这种疾病。发明人假设不同ANS响应于刺激物是发展该疾病的原因。这个假设是基于多个观察,COPD患者具有不同的ANS激活水平(肺部的局部和总体上)。这些改变的ANS活动结果是,COPD患者可以是该疾病主要机制的一部分,和/或是一种对于疾病引起的病理的响应。任选地,检测ANS状态有助于诊断和/或治疗患者。

[0374] 一些实施例涉及基于ANS映射诊断疾病,该ANS映射示出一个器官和/或系统组件的一个部分相对于同一器官/系统组件的另一部分和/或一个不同器官/系统组件的活动。一些实例包括:

[0375] • 斜颈:颈部同侧胸锁乳突肌的收缩—通常通过向过度收缩的肌肉内局部注射肉毒杆菌毒素来治疗

[0376] • 肥厚型心肌病

[0377] • 特发性扩张性心肌病

[0378] • 右心室流出性心动过速

[0379] • 布鲁格达综合征

[0380] • 法洛四联症,在修复后

[0381] • 心肌病:由于起搏来概括/定位

[0382] • 肥大性梗阻性心肌病

[0383] • 肺沉积病

[0384] • 睡眠性呼吸暂停:自主活动的延迟、化学受体和压力受体敏感性改变

[0385] • 哮喘:气道活动过度

[0386] • 肝病:与ANS活动相关的肝脏代谢错乱

[0387] • 多汗症

[0388] • 流涎

[0389] • 流泪

[0390] 关于治疗,50多年前,实践交感神经切除术作为用于许多疾病状态的疗法。总体上,使用手术程序将它们用于重病患者。常见的迹象是恶性高血压。手术法影响许多器官并且具有许多副作用。近几年发展了更特别的手术ANS干预,包括用于胃溃疡的疗法、用于多汗症的疗法、用于血管病的疗法、一些类型的精神疾病的疗法以及其他疗法。

[0391] 在本发明的一些实施例中,例如根据在概述中所略述的原则和/或上文相对于图1-图5,进行对参与一个或多个以上疾病的ANS结构特定的消融或刺激。

[0392] 疗法和/或诊断的引导

[0393] 目前,广泛实践ANS修改方式。使用多种方法将其应用到多种病状中。这些方法中的一些方法涉及手术干预,而其他干预要求使用药理学干预。某些手术程序的益处是局部的和特定的效果—一些效果在一个器官或一组器官上实现,而一些更加直接地涉及交感神经系统或副交感神经系统。

[0394] 重点干预的共同点是缺乏通过以非侵入性方式鉴别靶标而引导程序的能力。

[0395] 目前的程序使用一种开放式方法(其中外科医师将器官暴露并且鉴别一个大神经干或大神经节并且切除它们),或以一种微创方法,其中操作者使用代理信息以将他们自己引导至临近有待治疗的神经或神经节的最可能区域。目前为止这些方法都不太精确、具有重大风险、不太具体并且难以监测和改进。本发明的ANS映射可改变此领域,例如通过使操作者能够在一个功能(神经递质标记物)路线图上浏览。任选地,操作者可以通过跟踪特定的神经活动来获得任何靶标的安全、准确、高度可再现性治疗。任选地,在一些实施例中,操作者将能够监测其疗法的成功。

[0396] 一些ANS干预程序的实例在本领域已知。任选地,通过结合ANS映射,可以提高这些情况的安全性和/或有效性。

[0397] • 星形神经节切除术(解剖学引导的程序)。星形神经节接收来自脊椎旁交感神经链的输入并且向上肢、头部、颈部以及心脏提供交感神经传出。

[0398] • 用于治疗心房颤动的GP消融(HFS引导的疗法)

[0399] • 用于消化性溃疡疾病的迷走神经切断术。

[0400] • 用于伯格病和外周血管疾病的交感神经切除术。

[0401] • 用于治疗严重焦虑和社交恐惧症的ANS治疗。

[0402] 在一些实施例中,ANS映射可以用于一个或多个以下实例:

[0403] • 测量在一个器官和/或系统组件的一个器官部分上的绝对活动水平

[0404] • 测量对于ANS活动刺激的响应

[0405] • 测量在同一器官和/或不同器官中的相对活动

[0406] • 检测器官内的定位

[0407] • 检测在一整天或一整月的时间

[0408] • 测量对于疗法的响应

[0409] • 监测患者

[0410] • 评估疾病的阶段

[0411] • 诊断疾病

[0412] • 鉴别疾病的原因

[0413] • 评估潜在的疗法

[0414] 此类疗法可包括：

[0415] • 消融部分ANS区段

[0416] • 消融某些路径对侧神经支配区域(“正常”区域—在ANS响应是响应于某些病状的情况下,这些病状可以通过破坏ANS到身体其他位点的输入来改善(作为一个实例—梗塞诱导型心肌病。在这种情况下,疾病和心力衰竭的进展是由ANS过度刺激临近受损心肌的正常组织而导致的。任选地,ANS过度刺激是如此强烈使得其造成致命性心率失常(因此,在这种情况下,将来自“正常”区域的ANS去神经支配将是选择的疗法)。

[0417] 在其中ANS过度刺激是疾病本身的情况下,例如在类风湿性关节炎的情况下:可假设脾脏的ANS过度刺激加速某些杀伤T细胞的形成速率和这些T细胞所采用的“攻击”行为。在此情况下该疗法将用于从ANS去神经支配脾脏。

[0418] 任选地,通过映射ANS,该治疗因此可以例如通过断开、起搏和/或刺激调整来改进。

[0419] ANS映射

[0420] 现在参考图8,图8根据本发明的一些示例性实施例是一种用于处理功能图像以鉴别和/或定位一种或多种ANS组件(例如,神经节)的方法的流程图。

[0421] 图8的流程图的分支在框352处开始,并且在本发明的一些实施例中,在框352处接收功能成像模态数据和/或图像。

[0422] 该数据和/或图像包括例如一个D-SPECT图像和/或其他图像。在一些实施例中,所接收的图像是一个身体部分;例如:根据选择的扫描协议,是躯干、腹部、心脏或其他身体部分。在一些实施例中,身体部分包括有待成像的神经系统组织,和/或受神经支配的器官本身。例如,神经组织包括心脏、肠和/或另一种器官的GP。任选地,这些功能图像包括表示神经组织的活动区域,该神经组织如例如通过摄取放射性示踪剂(如,mIBG)可进行检测的GP。在一些实施例中,使用两种示踪剂;例如,用于标记活动的第一示踪剂(如,mIBG)和用于对组织活力成像的第二示踪剂。

[0423] 任选地,功能数据是从一个身体部分收集的,该身体部分具有其中预期有神经活动的区域和其中并不预期有神经活动的区域。例如,在心脏成像过程中,预期表示神经活动的数据是来自心脏壁和/或周围组织,预期没有神经活动是来自填充血液的中空腔室内。潜在地,尽管未预期真实的活动,但是从对应于心室内部的区域接收到噪音。任选地,基于对应的解剖图像将该噪音从功能数据中去除;例如,图像配准之后。任选地,去除在血液填充或其他流体填充腔室和/或血管内表示强度的噪声。例如,通过将一个或多个图像掩模应用于功能图像来去除与心腔和/或周围血管相对应的功能数据的强度读数。在一些实施例中,流体填充的腔室的噪声用于获得一个适用于其他组织定位的噪声估计。

[0424] 在本发明的一些实施例中,通过测量与自主神经系统相关的替代功能来获得关于自主神经系统的信息。替代测量包括例如自主神经系统所使用的血液神经递质浓度、神经纤维或神经节的电活动、神经节的温度和/或与类似自主神经系统的输入相关联的响应(例

如,心律或血管阻力)。然而,应当理解,自主神经系统替代测量的品质潜在地低于自主神经系统活动直接测量的品质。更确切地,自主神经系统的替代测量优选地具有认为可用于本发明一些实施例的某些品质。具体地,一项测量优选地传达位点特异性,并且具有生成跨健康和疾病的动态范围的有效信号的能力。

[0425] 在本发明的一些实施例中,在框354处,从该图像中提取一个解剖区域。任选地,将组织图像区域(潜在地含有神经结构)从中空部位(非神经支配,但潜在地含有流体)分割。例如,提取左心室(LV)的壁和/或LV内的中空部位。任选地,提取的区域是一个组织层,如形成LV壁的组织层,而不是例如包括LV内部的中空部位的LV。在肾脏成像的示例性情况下,提取动脉壁和/或提取该动脉的内部。当对其他器官成像时,任选地选择该器官的主导部分。

[0426] 在本发明的一些实施例中,在框356处,从该图像中提取一个或多个配准线索。潜在的配准线索来源包括例如目标器官和/或周围的解剖结构。具体事例包括LV轴、肝脏、心间隔、RV和/或躯干。任选地,使用配准线索将解剖图像与功能图像匹配和/或将在一个生理循环(如,心动周期)过程中的解剖图像匹配。

[0427] 图8的流程图的另一个分支在框358处开始,并且在一些实施例中,在框358处接收解剖图像模态数据和/或图像。解剖图像模态数据包括例如由CT、MRI、3D超声波、2D超声波、荧光镜或通过另一种模态所获得的数据。解剖图像表示由神经组织(如,GP)支配的组织和/或器官结构。解剖图像表示与神经组织(如,GP)的定位相对应的组织和/或器官结构。在一些实施例中,解剖图像含有有待功能成像的神经组织和受神经支配器官。可替代地,例如从一个一般解剖模型中接收并未使患者个性化的解剖图像。

[0428] 任选地,从一种解剖成像模态接收解剖数据,以重构患者身体的一个区域的解剖图像。任选地,该区域包括与一个靶神经组织邻接的至少一个体内部分的一个部份。

[0429] 解剖图像和功能图像表示包含用于鉴别和/或定位的GP的身体的相应区域。例如,可采用两种模态以获取心脏、肾或其他器官的图片。为了对心脏的GP成像,例如,应获得心脏的解剖图像和/或功能图像。在另一个实例中,为了对肾脏的GP成像,应获得肾脏、肾动脉和/或主动脉的解剖图像和/或功能图像。

[0430] 在本发明的一些实施例中,在框360处,任选地提取和/或获取与一个动态循环过程中的不同时间相对应的图像。例如,对于心脏而言,沿着心动周期提取图像。沿着心动周期可选择性提取的时段包括例如舒张期末容积(EDV)和/或收缩期末容积(ESV)。在另一个实例中:对于膀胱而言,任选地提取与一个完整膀胱和一个排空膀胱相对应的图像。

[0431] 在一些实施例中,平均图像被计算为例如 $(EDV+ESV)/2$ 。

[0432] 在本发明的一些实施例中,在框362处,将一个或多个图像分割。在一些实施例中,分割是全自动的。在一些实施例中,分割需要或潜在地涉及到用户手动干预。

[0433] 在本发明的一些实施例中,在框364处,提取一个解剖区域。任选地,该解剖区域对应于在框354处提取的解剖区域。任选地,从框362的分割图像中提取该解剖区域。

[0434] 在本发明的一些实施例中,在框366处,从该图像中提取一个或多个配准线索。配准线索的潜在来源包括例如目标器官和/或周围的解剖结构。具体事例包括LV轴、肝脏、心间隔、RV和/或躯干。

[0435] 流程图的分支在框368处合并,并且在本发明的一些实施例中,在框368处配准功能图像或数据与解剖图像或数据。任选地,基于框354和框364的提取的解剖区域的比对来

配准这些图像。配准是手动进行、自动进行和/或半自动进行的。

[0436] 任选地,配准将器官动态(例如,心脏运动)考虑在内。作为实例:配准在动态循环过程中的解剖图像,和/或针对动态运动矫正功能数据。作为一个具体实例:校正心腔内的强度读数以与附近移动的心壁相关联。

[0437] 在本发明的一些实施例中,在框370处,基于解剖图像和/或数据生成图像掩模。任选地,这些图像掩模将神经组织的处理和/或可视化显示指向位于这些图像掩模内的图像的特定定位。例如:显示和/或处理在应用的图像掩模体积内的GP,不处理和/或显示图像掩模体积外的GP,和/或以不同于图像掩模内的GP的方式处理和/或显示图像掩模体积外的GP。

[0438] 任选地,处理这些解剖图像,以生成对应于至少一个体内部分(例如,心腔壁)的尺寸的图像掩模。例如,特定患者的体内部分的大小被计算并用于限定该掩模。

[0439] 任选地,选择和/或限定围绕一个中空腔室的组织的图像掩模。作为实例,基于以下限定图像掩模:

[0440] • 心室壁的形状,不包括腔室内的中空区域;

[0441] • 动脉管壁,不包括动脉内的中空区域;或

[0442] • 膀胱的形状,不包括膀胱内的中空区域。

[0443] 注意,神经结构潜在地限制在由图像掩模限定的组织内。预期中空部位(潜在地填充有流体如血液、尿液或其他流体)不含神经结构。任选地,图像掩模包括围绕目标器官的组织。

[0444] 例如基于以下来限定图像掩模:

[0445] • 图像分割一如根据系统分割图像的能力;

[0446] • 组织类型一如肌肉对比结缔组织;

[0447] • 器官大小;

[0448] • 器官内的子结构一如心室、肝叶或肾脏部分;

[0449] 或另一种方法。

[0450] 对于不同组织类型和/或对于在该器官内的不同定位的GP,任选地生成不同的图像掩模。例如,对于心外膜和心肌内的各GP,生成对应的一组图像掩模。任选地,生成针对脂肪垫的图像掩模。

[0451] 该图像掩模包括例如具有基于解剖图像内的组织和/或器官部分选择的形状和/或大小的一个2-D表面和/或3-D体积。该图像掩模任选地对应于认为含有用于成像的神经组织(如GP)的解剖部分。例如,该掩模对应于:四个心室壁、肠壁、膀胱壁、肾动脉、肾动脉的主动脉分支区域、肾脏和/或另一个结构。在更具体的实例中,生成的图像掩模含有心脏的心外膜和/或心肌组织内的GP,或主动脉—肾动脉接合处的肾脏神经支配GP。

[0452] 任选地,图像掩模基于估计的GP定位而生成。例如,一个估计定位是基于正常的患者解剖、一个用于患者的ANS初始模型和/或已知的先前消融或其他医学数据,如失去或消融的神经组织的指示。任选地,基于这些GP的估计定位和由例如解剖图像推断的体内部分尺寸来生成这些图像掩模。潜在地,当GP在解剖图像上不可见时这提供一个优势。

[0453] 任选地,生成的图像掩模对应于解剖图像的区段。例如,心脏被分割成腔室壁,并且这些生成的图像掩模对应于目标腔室壁。

[0454] 在本发明的一些实施例中,在框372处,将图像掩模应用于功能图像。可替代地或另外地,将这些图像掩模应用于功能数据。可替代地或另外地,将这些图像掩模应用于组合的功能和解剖图像和/或数据(例如,叠加的图像)上。

[0455] 任选地,基于配准过程(框368)应用这些图像掩模。该解剖信息用作一个指南,使用所选择的图像掩模,以用于选择性重构在该功能图像内的GP相关的数据。这些图像掩模可以与包含具有神经组织的解剖结构的图像相关。应用可以是基于图像配准,例如,基于常用的坐标系而应用。这些图像掩模可以应用于某一种类型的包含神经组织的组织。例如,可以将这些图像掩模应用至心脏的心外膜上。可以使其内表面与腔室壁的心外膜表面对齐而应用这些图像掩模,这样使得该图像掩模包含涵盖该腔室的心外膜空间。

[0456] 任选地,所生成的图像掩模与用于引导重构描绘靶神经组织的一个功能性图像的功能数据相关。

[0457] 在本发明的一些实施例中,在框374处,计算在所应用的图像掩模空间内的功能活动。任选地,计算平均功能活动。任选地,计算功能活动的标准偏差。对于心脏实例,计算每个单独的腔室周围和整个心脏周围的功能活动。这些腔室的平均活动可以表示为A1LV、A1RV、A1LA和A1RA。心脏的平均活动可以表示为A1H。活动的标准偏差可以表示为SD1LV、SD1RV、SD1LA、SD1RA和SD1H。任选地,可以计算整个功能图像或数据的平均活动和/或标准偏差。任选地,例如基于同一位患者的先前的成像、基于“正常”患者活动等预先设定平均活动和/或标准偏差。

[0458] 在本发明的一些实施例中,在框378处,鉴别在所应用的图像掩模空间内的GP。应注意,术语‘GP’用于方便讨论并且任选地,在一些实施例中应用该方法以用于鉴别一种或多种ANS组件或者用于提取或鉴别与神经活动或其他组织有关的其他信息。可替代地或另外地,鉴别在器官体积和/或相邻组织内的GP。任选地,在多个不同图像掩模内鉴别的GP被组合为所有鉴别的GP的一个单一图像,例如,在该器官内的鉴别的GP。可替代地或另外地,将随时间在多个帧的对应图像掩模内鉴别的GP组合一如心动周期过程中LV心肌的所有图像掩模。

[0459] 任选地,鉴别剧烈活动的区域。例如,基于剧烈的mIBG活动来鉴别心外膜GP(EGP)和/或心肌GP(MGP)。

[0460] 任选地,基于一个或多个预定义阈值和/或规则鉴定GP。任选地,基于大小鉴别GP。可替代地或另外地,基于相对于平均活动和/或周围活动的活动水平鉴别GP。可替代地或另外地,基于GP之间的连接性鉴别GP。

[0461] 在一些实例中,GP被鉴别为一个在特定大小限制内的对象。该限制是例如至少约 $4 \times 4 \times 4\text{mm}$,如对于EGP;或约 $2 \times 2 \times 2\text{mm}$,如对于MGP。可替代地或另外地,该GP是通过比较某一区域的计算的活动(图像强度)与同一图像掩模内的周围的活动来鉴别的。可替代地或另外地,该GP是通过比较该图像掩模内的计算的活动与另一个图像掩模内的活动来鉴别的。例如,将EGP鉴定为满足以下规则,即EGP的总活动是预定义因子乘以高于平均活动(A1和/或A2)的标准偏差(SD1和/或SD2)和/或它周围的活动低于EGP活动的一半。任选地,对于体积来校正活动。任选地,使用者选择和/或修饰预定义因子。例如,将MGP鉴定为满足以下规则,即MGP的总活动是另一个预定义因子乘以高于平均活动(A1和/或A2)的标准偏差(SD1和/或SD2)和/或它周围的活动低于MGP活动的一半(任选地,对于体积进行校正)。任选地,

使用者选择和/或修饰预定义因子。

[0462] 任选地,对每一帧、任选地对动态循环(例如,心动周期)的每一帧进行GP鉴别。

[0463] 在一些实施例中,所鉴别的GP是与一种组织类型自动地相关。任选地,基于所应用的图像掩模,所鉴别的GP是与该组织类型相关的。可替代地或另外地,基于强度读数的特征,所鉴别的GP是与该组织类型相关的。例如,大尺寸(表示大GP)潜在地仅在某些组织中发现。任选地,不同类型的GP是与不同的组织相关的。例如,心肌GP与心肌相关和/或心外膜GP与心外膜相关。

[0464] 在本发明的一些实施例中,在框380处,计算所鉴别的GP的一个或多个参数(在此也称为GP参数)。参数的实例包括:

[0465] • 平均大小;

[0466] • 比活度—例如,以每体素的计数和/或在对应图像掩模体积中的GP计数/平均计数来表示;

[0467] • 功率谱—例如,低于1Hz的功率、在1Hz-5Hz之间的功率和/或一个高频与低频的比率;

[0468] • 归一化功率谱;

[0469] • GP连接性映射—例如,不同GP之间的连接性和相互作用;和/或

[0470] • GP数目/每预定义面积—例如表示为GP数密度/cm²。

[0471] 对于鉴定的EGP,在一些实施例中计算一个或多个以下参数:EGP大小、EGP比活度、EPG功率谱图、EGP归一化功率谱和/或EGP连接性映射。在一些实施例中,将EGP归一化功率谱计算为在不同频率下的EGP功率减去来自心肌图像掩模空间的总计数的功率之间的差值。

[0472] 任选地,对每一帧、任选地对动态循环(例如,心动周期)的每一帧进行GP参数计算。

[0473] 在本发明的一些实施例中,在框382处,将计算的参数和/或其他参数归一化。在该方法的一个或多个框内,例如在获取功能图像和/或解剖图像的过程中和/或在此之后、在计算功能活动时、在鉴别GP时、在计算GP的参数时、在比较随着时间变化的数据时或者在其他框处,任选地进行归一化。

[0474] 归一化技术的实例包括:

[0475] • 原始数据;

[0476] • 原始数据除以在大致相同时间获取的一个已知的固定解剖定位中的原始数据值,例如示踪剂在患者纵隔中的活动;

[0477] • 将一个正常患者的数据集归一化;

[0478] • 将来自一系列采集的第一个或最后一个图像采集的活动值归一化;

[0479] • 将在不同生理状态(如静息/应激)中获取的值归一化;

[0480] • 以上一些或全部的组合;和/或

[0481] • 其他方法。

[0482] 可替代地,代替和/或除了框382的归一化,在该过程的一个不同的框之前进行归一化。例如,任选地在框378中鉴别GP之前应用归一化。归一化潜在地有助于鉴别GP。例如,将一个局部区域处的活动(如,mIBG活动)与图像掩模空间内和/或相对于一个预定阈值穿

过该器官体积的一个平均值和/或标准偏差相比较。

[0483] 可替代地或另外地,校正所计算的数据(例如,框374、378、380)和/或所测量的功能强度的灵敏度。任选地,在每个图像掩模内和/或在相关图像掩模中进行灵敏度校正。例如,不同区域潜在地对于放射性试剂的摄取具有相对较高或较低的灵敏度。任选地,该解剖数据与该灵敏度相关。任选地,图像掩模是基于不同的灵敏度水平而生成(框370);例如:一组图像掩模用于较高灵敏度的神经结构,而另一组图像掩模用于较低灵敏度的神经结构。任选地,将不同灵敏度归一化至共用基线。

[0484] 可替代地或另外地,使功能数据的测量值归一化。例如,将放射性试剂的摄取的测量值归一化成患者中的相应化学剂水平。任选地,根据所鉴别的GP活动水平使强度测量值归一化。任选地,获取表示这些GP的活动的测量值。例如,在mIBG的情况下,任选地使测量值归一化去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(adrenaline)和/或肾上腺素(epinephrine)在患者中的水平。任选地,测量血液、尿液或其他体液中的NE水平。基于所测量的NE使mIBG的摄取强度归一化。

[0485] 另外地或可替代地,将mIBG测量值归一化成一个衰减函数,如自mIBG注射后随时间衰减。在另一个实例中,通过非化学方法测量活动水平。例如,基于在心脏压力测试过程中取得的测量值来进行mIBG的归一化。测量值包括例如ECG测量值、心率、心输出量和/或其他测量值。任选地,测量值与所鉴别的GP的活动水平相关(例如,通过一个表格、数学方程式或其他方法)。

[0486] 另外地或可替代地,将功能数据的测量值归一化成一个或多个电特性的水平。例如,将功能数据归一化成冲动传导速度、不应期、一个测量的电势(在收缩状态的一个或多个阶段)、或组织的另一个电活动特性。任选地,将另外的重量给予其中传导特别差的区域:例如,传输慢和/或恢复慢。这是一个潜在的优势,例如,当评估一个心脏区域的疾病严重性时和/或用于比较区域的疾病相对严重性时。

[0487] 在本发明的一些实施例中,在框384处,随着时间来比较数据。任选地,鉴别GP参数随着时间的变化。任选地,确定不同采集时间之间计算的参数的动态变化。例如,从注射直到注射后6小时,通过在此时间窗过程中重复图像采集若干次数来计算GP活动随着时间的变化。任选地在注射该示踪剂后超过一次获取这些功能图像。

[0488] 在本发明的一些实施例中,在框386处,基于应用于该功能数据和/或图像上的掩模重构功能图像。可替代地或另外地,基于应用到组合的功能和解剖数据和/或图像上的掩模重构图像。所重构的图像潜在地包含所鉴别的GP,例如,作为强度增加的区域。

[0489] 所重构的图像任选地叠加在解剖图像上,从而展示了这些GP的实际定位。

[0490] 可替代地或另外地,重构该功能图像内的这些GP的特征。通过图像掩模指导重构。

[0491] 在本发明的一些实施例中,在框388处,提供所计算的结果(例如,框378、380、382和/或384)和/或所重构的图像(框386)以呈现给操作者或者以其他方式提供给操作者。例如,将它们在监测器上呈现给医师。另外地或可替代地,将所计算的结果和/或所重构的图像存储在一个存储器中,以用于将来使用(如,诊断)。计算的结果潜在地有助于诊断患者和/或引导治疗。

[0492] 任选地,提供这些结果用于呈现在某一帧(例如,收缩末期帧)上。可替代地,提供结果用于呈现在多个帧(例如,心动周期的视频)上。

[0493] 在一些实施例中,所重构的功能图像或组合的功能和解剖图像被提供用于在一个治疗程序过程中进行配准。任选地,所重构的功能图像被叠加在治疗程序过程中获得的解剖图像上和/或与这些解剖图像配准。任选地通过操作者使用所叠加和/或配准的图像,以在治疗期间在身体上确定这些GP的定位。

[0494] 已参考该心脏描述了图8的方法。该方法不限于心脏,并且在一些实施例中用于其他器官,包括流体填充的中空器官,如胃、主动脉或膀胱;和/或实心器官,如肾脏或肝脏。在一些实施例中,GP和/或神经末梢在这些其他器官中是可鉴别的。例如,主动脉是基于周围的结构(如骨骼、肌肉和/或分支动脉)来分割;并且因此生成图像掩模。在一个示例性实施例中,肝脏是基于解剖肝叶区分来分割。

[0495] ANS映射系统或单元

[0496] 现在参考图9,图9根据本发明的一些示例性实施例是一个模型ANS建模系统/单元1006的框图。

[0497] 在一些实施例中,ANS建模系统/单元1006是作为一个包括多种功能的系统900的一部分来提供,ANS建模系统/单元通过这些功能串联或并联整合。例如,系统900包括一个功能成像模态1008A(如一个SPECT成像器)和/或一个解剖建模模态1008B。解剖图像模态数据包括例如由CT(例如,X射线或 γ 射线)、MRI、3D超声波、2D超声波或通过另一种模态所获得的数据。任选地,一个ANS建模系统/单元包括在另一个系统配置(如系统1000)的一部分中,如下文相对于图10所描述的。

[0498] 在本发明的一些实施例中,ANS模块1006接收功能图像和/或成像数据1012A(例如,如通过功能成像模态1008A所产生的);以及解剖图像和/或成像数据1012B(例如,如通过解剖成像模态1008B所产生的)。

[0499] ANS模块自身产生模型信息1020,该模型信息1020包括关于例如GP定位、互连和/或活动水平的信息。在一些实施例中,GP定位内的图像数据解析一个或多个不同的和/或可鉴别的GP区域。一个ANS模型的产生包括例如上文相对于图8所描述的一个或多个框。

[0500] 在本发明的一些实施例中,ANS模块1006包括处理器控制器906。处理器/控制器执行ANS模型生成的计算任务,例如,上文相对于图8所描述的计算任务。任选地,ANS模块1006提供有一个GUI 908。在一些实施例中,ANS模块1006包括存储器904,例如用于接收和存储图像、相关数据、模型信息和/或处理/控制器指令。任选地,GUI 908例如用于选择用于分析的图像来源、图像和/或数据区域。任选地或可替代地,GUI908例如用于显示模型结果;例如:组织健康或疾病的区域、神经支配或缺乏神经支配的区域、神经系统活动/不活动的区域、和/或彼此之间的任何这些区域。在一些实施例中,ANS模块1006包括一个工作站910。在一些实施例中,该工作站自身任选地包括处理器/控制器906和/或GUI908。在一些实施例中,工作站910的功能被分散;例如,由处理器/控制器906进行的至少一部分ANS建模是远程计算的,例如,作为一项所提供的服务。

[0501] 在一些实施例中,系统900包括用于一个治疗选项的一个或多个工具,如GP消融、刺激、麻醉或另一种神经调节干预。在一些实施例中,系统900是可操作地用于基于一个探针和配准的ANS映射的实时显示来引导治疗探针、直接(例如,机器人)引导探针位置、或另一种ANS映射引导的治疗和/或治疗探针布局的方法。

[0502] 示例性诊断和治疗子系统

[0503] 现在参考图10,图10根据本发明的一些示例性实施例是一个模型分析和治疗计划系统/单元1000的框图。

[0504] 在一些实施例中,一旦一个模型是可用的,就将其用于诊断和/或计划一个治疗,例如如以上所描述。包括一个系统/单元配置1000的元件组包括例如在描述系统界面内的框1000A、1000B、1000C、1000D和/或包括图10的框的另一个系统配置。

[0505] 在一些实施例中,单元1000执行在此(例如,相对于图9)所描述的不同模型分析的功能。例如,它包括分析/建模子系统1006,如在配置1000C中。在一些实施例中,单元1000被整合到成像和/或治疗系统和/或与这些系统协同定位(例如,它包括一个或多个成像子系统1008,如在配置1000D中)。在一些实施例(例如,包括分析/建模系统1006)中,图像和成像数据1012通过系统/单元1000接收。在一些实施例(例如,包括一个或多个成像子系统1008)中,图像和成像数据1012通过系统/单元1000生成。在一些实施例中,成像子系统1008包括一个相对于图9所描述的成像模态,例如,一个功能成像模态1008A和/或一个解剖成像模态1008B。

[0506] 在一些实施例中,单元1000(例如,配置1000A和/或1000B)相对于其他子系统定位在远处和/或被分散。任选地,例如子系统1000A的功能是作为一项服务来提供。在本发明的示例性实施例中,未向使用者提供一个ANS模型1020,而是提供组合模型和治疗计划(例如,一个包括模型信息1020和治疗计划1032的信息的组合)或可能仅提供治疗计划1032。一些示例性治疗计划1032如下所述。在一些实施例中,ANS和/或其活动被描述为一个模式(不一定是这样的模型),并且该模式成为关于诊断和/或治疗计划的鉴别进行分类的基础。

[0507] 在本发明的一些实施例的操作的第一阶段,将模型信息1020和患者信息1022提供给一个诊断子系统1002。模型信息1020包括例如GP定位、互连和/或活动水平。患者信息1022包括例如患者人口统计资料、病史和/或先前对于疗法的响应。任选地,诊断子系统1002使用一个诊断数据库1024以辅助提供一个诊断。诊断数据库1024包括例如规则、实例诊断和/或机器学习数据。任选地或可替代地,诊断子系统1002包括一个或多个模块,这些模块对模型应用处理以提取诊断。在本发明的一些示例性实施例中,诊断数据库1024是可更新的和/或其部分是以不同的和/或额外的代价可获得的。

[0508] 在一些实施例中,诊断系统1002的输出是一个个性化诊断1030。在本发明的一些示例性实施例中,该诊断数据库1024包括多个模板,每一个模板任选地与一个或多个可能的诊断关联和/或包括用于缺失辅助诊断数据的指令。任选地或可替代地,使用至少一个动态模板。例如,如果疾病被表征为行为的时间模式,则这种模板潜在地是有用的。这种模板包括例如具有时间指示物的多个快照和/或限定随着时间和/或响应于触发物而变化的函数。

[0509] 在本发明的一些示例性实施例中,将个性化诊断1030提供至计划子系统1004。在一些实施例中,基于诊断和/或最佳实践,计划子系统1004生成适合于患者的治疗计划。任选地,使用治疗数据库1026来辅助治疗计划。治疗数据库1026包括例如示例性治疗和/或应用它们的规则。

[0510] 任选地或可替代地,计划子系统1004使用模块,以计划不同治疗部分和/或以确定治疗部分是否是合理和/或安全的。任选地,模型信息1020和/或患者信息1022还用作治疗计划的输入。例如,信息1020、1022用于帮助确定治疗对于患者可以具有什么样的效果。在

一些实施例中,该结果是治疗计划1032。

[0511] 在本发明的一些示例性实施例中,治疗计划1032包括以下各项中的一个或多个;有待治疗的多个定位、预期对一个定位的治疗效果的测量、用于一个或多个定位治疗的治疗参数和/或用于一个或多个定位的替代方案。任选地,该计划1032包括指示治疗顺序的时间线和/或治疗定位之间的延迟时间。

[0512] 在本发明的一些示例性实施例中,治疗是以几分钟、几小时或几天的时间尺度来定义的。例如,在治疗定位之间定义一个1分钟与1010分钟之间或1小时与20小时之间的等待。

[0513] 应注意,在一些实施例中,通过考虑治疗效果来潜在地改进诊断和/或建模。在本发明的一些示例性实施例中,治疗计划1032包括例如响应于超过某一阈值或匹配某一模式和/或另外满足规则的测量重新计算模型和/或诊断和/或治疗计划的建议。

[0514] ANS-疾病解码器(ADD)

[0515] 现在参考图12,图12根据本发明的一些示例性实施例是示出一种ALS疾病解码器(ADD)的操作的示意性流程图1200。

[0516] 在一些实施例中,在框1202处,提供ANS测量值,例如根据一种相对于图1-图5和/或图8所描述的方法获取。任选地,将测量值作为一个激活模式来提供。任选地,将测量值输入一个ANS模型描述,这些测量值从该ANS获得。在一些实施例中,ANS测量值例如对应于模型信息1020。在一些实施例中,ADD接收来自图10处理链早期的信息,例如,原始图像和/或成像数据。

[0517] 在一些实施例中,在框1204处,提供与的器官功能相关的器官和/或器官系统测量值;例如:测量代谢物水平、激素水平、生理参数(如心率、肌肉状态(例如,膀胱和/或胃的扩张状态)),或例如如上文相对于图1-图5所描述地获得的另一个参数。在一些实施例中,测量值包括例如患者信息1022。

[0518] 在一些实施例中,在操纵器官和/或ANS功能和/或状态过程中,通过已知的相对时间(在两个框之间)获得在框1202和/或框1204处提供的数据。操纵潜在地允许确定变量之间的关系,如示出其相对的改变倾向,无论是由于它们之间的因果关系或是由于对单独原因的常见依赖性。操纵例如是通过给予一种药物、给予和/或扣留食物或液体、控制活动水平、控制与疾病症状相关的志愿方面或另一个适当的操纵,例如如上文相对于图1-图5所描述。另外地或可替代地,操纵是对ANS进行的,例如如上文所描述的。

[0519] 在一些实施例中,在框1210处,ANS疾病解码器(ADD)基于所接收的测量输入来运行,以生成与疾病诊断和/或治疗选项相关的输出。在本发明的一些实施例中,ADD对应于系统配置1000A的一个或多个功能,例如,诊断子系统1002和/或计划子系统1004的功能。

[0520] 在一些实施例中,在框1215和/或1220处,提供该输出。在一些实施例中,该输出包括器官和/或器官系统与ANS之间的相互作用的一个或多个潜在病理模式的诊断。任选地或可替代地,该输出包括一个或多个治疗选项。在一些实施例中,治疗选项以一个图(例如ANS区域的图)的形式呈现。例如,选项被表示为用于一个或多个干预改变ANS活动水平的建议定位。

[0521] 现在更详细地描述一个ADD 1210的示例性实施例的工作细节。

[0522] 现在参考图13,图13根据本发明的一些示例性实施例是通过一个ADD单元1210进

行的分析的初始阶段的示意性流程图1300。流程图1300表示由ADD 1210进行的一部分处理,在一些实施例中,该处理对应于以有待确定的诊断和/或治疗选项为基础检测所接收的数据特征的初始阶段。

[0523] 在一些实施例中,在框1302处,预处理由ADD 1210接收的信号(测量值)1202、1204。预处理包括例如对于对应于相对于图8所描述的那些的数据的操作。预处理任选地包括例如归一化;使测量值与具体时间、地点和/或获取的条件相关;和/或适合于将其转换成通过框1304处理可用的形式的其他处理。

[0524] 在一些实施例中,在框1304处,ANS测量值和器官(和/或系统)测量值形成一个映射关系。在框1306处,分析该图。由ADD 120检测的具体特征在框1308(单调)、框1310(峰和谷)以及框1312(排斥子和吸引子)中示出。

[0525] 现在参考图14,图14根据本发明的一些示例性实施例是一种在器官/系统功能和/或状态之间的映射的示意性图1400。

[0526] 迹线1401表示与疾病(“器官/系统功能/状态”)相关的可量化功能和/或状态与ANS状态(“ANS状态(活动)”)之间的一种示例性关系(通过一定范围的总体状况取得)。在一个简化的情况下,ANS状态可以通过单个神经节的活动水平表示。然而,应当理解,在一些实施例中,ANS状态包括2、3、4或更多个不同ANS测量值的多维函数。在一个多维状况下,可以发生某些另外的可能性,如点状吸引子/排斥子限制转换成具有伸展的限制(线状、平面状或其他),并且潜在地允许更好地将这些状态组合。对这些更一般状态的考虑还见于例如上文的概述部分。

[0527] 在一个简化的情况下,器官/系统功能和/或状态例如由单个测量值的水平表示。这个单个测量值任选地包括例如,脉搏率、血压和/或活动或功能的另一个指示,如成像的放射性标记的代谢标记物的摄取;血糖水平和/或功能和/或活动的另一个血源性标记物(如激素或因子)水平;或身体功能和/或活动的另一个参数。然而,应当理解,在一些实施例中,器官/系统功能和/或状态测量包括2、3、4或更多个测量的变量。

[0528] 在一个简化的情况下,图1400表示器官/系统功能/状态与ANS状态之间的无滞后关系。然而,应当理解,这两者之间的关系经历滞后,和/或取决于是否沿着线移动的形状差异由以下驱动:器官/系统功能状态的驱动力(例如,给予一个应力以改变心率)、ANS活动状态的驱动力(例如,通过直接或间接刺激和/或药理学阻滞)、或通过使系统状态偏离的一个更加广义的刺激物、通过在目标ANS或受神经支配器官/系统上不确定的作用机制。

[0529] 尽管如此,考虑到控制和/或监测甚至系统的仅两个变量,该图的整体形状可以潜在地用足够显示其特征的分辨率来确定。在一些实施例中,这些特征的知识引导疾病的分析,得出诊断。在一些实施例中,这些特征的知识允许确定ANS的操纵,这些操纵治疗在状态图1400中反映的病症。

[0530] 具体地说,一个器官/系统及其控制的图潜在地包括描述其关系的稳态函数中的局部和/或整体峰(1405A、1405B)和谷(1410A、1410B、1420)。该图在谷1410A、1410B、1420的底部处或附近的范围是“吸引子”,因为在缺乏对变量的外部驱动的考虑时,稳态系统倾向于朝向此谷最近处移动。应当理解,这种根据具体细节朝向谷的移动可以包括度量的增加或减少。例如,ANS活动可以随着接近谷底部而上升或下降;类似地,器官/系统状态/功能测量值可以上升或下降。可以易于理解的是,当稳态图是一个简单的“U”形状时,仅有一个最

小值,整体图形和该系统倾向于从稳态图上的任何点来接近这个最小值。

[0531] 然而,在一些情况下,系统稳态中的错乱可以理解为“排斥子”(控制图在峰1405A、1405B处和/或附近的范围)的外观和/或加强影响,该错乱阻滞向一个优选状态移动和/或加强一个非优选状态的“吸引力”。在另一种意义上,一个“排斥子”是控制图中一个系统倾向于在缺乏外部驱动的情况下离开的一个区域。在这个系统中,可能有多个最小值,这些最小值中的一些潜在地存在于病理活动组合中。例如,肝脏增加的胰岛素不敏感性可以潜在地使越过一个排斥子阈值更加困难,使得ANS必须特别努力地工作以便将系统“撞击”进入一个优选状态。考虑表示第三维度和更高维度的生理变量的潜在影响,一个系统可以潜在地甚至“继续前进”(也在上文描述为一个“盘旋”),进入到一个范围,其中由状态图1400的图表表示的2-D横截面由于在此生理“第三维”中移动而完全改变。在此描述的实例提供疾病的示例性情况,其中稳态从一个正常功能的状态变成可描述为紊乱(无法正常工作)、易于紊乱(可能正常工作,但易受紊乱)、错乱(无法在正常参数内工作)、功能障碍(紊乱、易于紊乱和/或错乱)和/或病理(患有表现为疾病的功能障碍)的一种功能状态。在吸引子和/或排斥子中的紊乱包括例如控制功能通过约10%范围的观察到的功能参数范围的一个偏移。还例如,该偏移约20%、30%、40%或另一个更大、更小和/或中间相对偏移。在一些实施例中,该偏移包括添加一个排斥子、添加一个吸引子、减少一个排斥子,和/或减少一个吸引子。

[0532] 然而实际上,在任何给定时间潜在地存在一个可达状态的相对限制范围。此外,任选地没有必要对沿着一个稳态图的每个点(或甚至大量的点)取样以相对于诊断和/或治疗来揭示峰和谷的存在。例如,在单调增加区域1415B或减少(单调)区域1415C之间的ANS活动和器官/系统状态的变化中观察到一个反相关系潜在地足以鉴别一个中间峰的存在。通过观察系统在缺乏一个反作用驱动力时自然地从其离开的倾向,该反相潜在地被鉴别为一个特定的峰。类似地,甚至在远离最小值自身的情况下,最小值1420是可检测的,例如,通过观察单调区域1415C和1415D处的行为。另外地或可替代地,基于弛豫特性和/或在此测量的相对驱动响应,可以推断的是,至少一个峰和谷存在于单调区域1415A与1415B之间。

[0533] 现在参考图15,图15根据本发明的一些示例性实施例示意性地示出一种诊断测量配置1500,从而允许测量生理参数响应于操纵的改变以及测量ANS活动,以供诊断和/或治疗确定之用。

[0534] 示出的示例性情况显示,通过一个操纵(在这种情况下碰巧是控制速率地注射一种药物)诱导(迫使)状态改变,如何可以与同时测量ANS活动和一些选择的生理参数相结合以产生用于输入到ADD 1210的数据。

[0535] 机动化注射器1512通过IV线连接到受试者1505,并且被配置成在例如通过一个SPECT仪器1514对ANS活动进行成像的过程中递送一种控制速率剂量的升压剂(如前列腺环素)。在成像时段过程中,通过一个血压监测仪1510来测量血压,其中压力的目标范围是例如在90mmHg与200mmHg之间。

[0536] 血压信息和表示ANS神经节位点1502A、1502B活动水平的信息(任选地,与指定其他内脏器官1508的相对位置的解剖信息一起)在ADD中集合在一起。在具有健康神经支配模式的患者中,可以预期,随着血压上升,对于动脉进行的神经支配(是自身血管收缩)中的交感神经活动水平应当单调下降。如果在沿着血压增加图的某一点处,看到一个或多个交感

神经节反转它们改变的方向(这样使得它们随着血压增加而增加活动),那么这表示潜在地发现一个“排斥子”状态。即使停止药物驱动,这种神经节将工作以迫使血压更高,而不是更低,只要是以这个模式工作。一个排斥子状况可以表示例如在血压升高的时段过程中一个器官/系统进入一个状态,该状态对交感神经系统的激活比血压升高对它的抑制更加强烈。另外地或可替代地,对于血压升高的交感神经敏感性降低(例如,由于失去感测输入),这样使得它对于正常的覆盖输入不太敏感。在两种情况下,一个潜在的治疗将消融或以其他方式故意地损伤交感神经功能。

[0537] 潜在地,这以一个调节功能的广义退化为代价用于根除一个特别危险的操作模式。在一些情况下,潜在地发现,增加的交感神经支配可以选择性地归因于一个成像的ANS神经节的子集:例如,神经节1502B,而不是神经节1502A。在此类情况下,知道哪个神经节是最强“排斥子”神经支配来源,以使得能够靶向它们同时使其他ANS结构完整是有潜在优势的。

[0538] 现在参考图16,图16根据本发明的一些示例性实施例是通过ADD1210将接收的功能数据转1601、1601A、1601B换成干预的确定而进行的操作的部分示意性流程图1600。

[0539] 在本发明的一些实施例中,该流程图部分以收到数据1601开始,该数据1601包括,例如,ANS测量值1202和器官/系统测量值1204。在一些实施例中,在框1602处,例如根据相对于图13所描述的操作进行吸引子/排斥子的鉴别。

[0540] 在一些实施例中,在框1604处,对干预进行鉴别。在本发明的一些实施例中,干预的鉴别包括模式识别,其中一个公认的模式被映射到一个或多个先前确定的治疗选项。在这种映射的一个相对简单的实例中,通过一个范围的器官功能/状态水平来显示活动响应的一个反向模式(其中预期一个单调响应)的一个神经节被简单地认为是“有错误的”,并且是用于消融或另一种灭活形式的靶标。

[0541] 在本发明的一些实施例中,采用(至少部分地)一种建模方法。例如,权重被分配给作为干预靶标的显著活动中心的重要性。在一些实施例中,权重例如取决于观察到的相对强度、与活动成比例的典型影响强度和/或另一个参数。基于经验实验和/或基于估计的模型化考虑因素来确定参数。在一些实施例中,机器学习包括前瞻性探索可用选项范围,从而得出一个建议的干预,该干预“最佳地”(至少,达到模型准确的程度)平衡各限制,如外科实用性、最小副作用、效果的确定性和/或设定为将输出限制为具有靶向效应的其他限制。

[0542] 在本发明的一些实施例中,多于一个ANS/器官状态图的顺序可用于操作框1602和/或1604。这些顺序任选地包括重复地运行相同的映射条件。任选地,顺序图ANS活动响应于两个或更多个不同类型的操纵。潜在地,该多维方法允许鉴别一个更大范围的可能的操纵。在一些实施例中,可能的是,数据将提示稳态特征,如在探索范围外的不希望的吸引子或排斥子。在一些实施例中,基于扩大做出治疗决定可用的数据范围,进行另外的测试。在本发明的一些实施例中,过去的成像和/或干预的结果可用于决策算法,以该决策算法为基础优化模型化操作和/或选择相关活动模式及其适当干预。

[0543] 现在参考图17,图17根据本发明的一些示例性实施例是描述ADD-调整确定治疗应用于治疗所靶向的ANS GP的示意性流程图1700。

[0544] 在本发明的一些实施例中,在框1702处,选择一个或多个稳态图的观察到的模式的吸引子/排斥子特征用于修复。确定包括例如上文相对于图12-图16所描述的测试和分

析。

[0545] 在一些实施例中,在框1704处,选择一个策略用于干预。例如,确定治疗所靶向的一个特定ANS结构(如GP或神经纤维)。选择包括例如确定哪个GP最有助于创建一个靶向吸引子或排斥子的模式。任选地,该策略通过ADD根据治疗规范的列表、匹配、模型或其他方法来确定。任选地,该策略通过一名医师基于突出一个或多个ANS干预靶标的ADD输出来选择。描述对应于来自框1704的分支A、B和C的三个策略类型。

[0546] 在本发明的一些实施例中,在框1706处,执行策略A。在一些实施例中,向一个靶向的GP递送一个暂时性阻滞。例如,冷却、药物影响或以其他方式灭活GP。在一些实施例中,在框1712处,确定阻滞成功。任选地,进行一个测试;例如,一个成对ANS-成像/器官-功能-测量期。如果该测试的结果显示已经获得所希望的稳态图的修改,那么任选地通过消融靶向的GP在框1714处进行永久的和/或长期的消融。任选地,在阻滞靶向的GP没有取得希望的效果的情况下,该流程图回到框1702,并且进行另一个尝试(任选地通过测试数据进行完善的尝试),以选择一个吸引子排斥子和/或选择一个治疗策略。

[0547] 在本发明的一些实施例中,在框1708处,执行策略B。策略B包括提供增加的传入输入。例如,通过提供一种已知对于靶向增强的传入输入类型具有增强的效应的药物来增加传入输入。在一些实施例中,以一种靶向的方式,例如通过洗脱植入物来提供该药物。在一些实施例中,通过一种电刺激和/或电磁刺激装置来提供传入输入。任选地,该装置被植入。任选地,该装置经皮操作。在本发明的一些实施例中,例如通过去神经支配一个补充通路、为纤维生长提供营养和/或结构支持、抑制阻止神经支配的因素或另一种成型神经支配的方法来促进传入纤维增生。

[0548] 在本发明的一些实施例中,在框1710处,执行策略C。在一些实施例中,干预一个传入通路。相对于策略B描述一些形式的通路定向的积极干预。消极干预包括全部或部分消融一个神经支配通路。任选地,直接消融一个过度活动的通路以便减少过度活动。在一些实施例中,一个消极干预包括全部或部分消融一个抑制活动不足的神经支配的通路。在上文描述影响ANS活动水平和/或ANS活动有效性的一些干预实例。

[0549] 如在此所使用,术语“约”是指在 $\pm 10\%$ 内。

[0550] 术语“包括(comprises)”、“包含(comprising)”、“包括(includes)”、“包括(including)”、“具有(having)”及其同源词意指:“包括但不限于”。

[0551] 术语“由……组成”意指“包括且限于……”。

[0552] 术语“基本上由……组成”意指组合物、方法或结构可以包括另外的成分、步骤和/或部分,但条件是这些另外的成分、步骤和/或部分不实质性地改变所要求保护的组合物、方法或结构的基本特征和新颖特征。

[0553] 除非上下文另外清楚地指示,否则如在此所使用的单数形式“一个/种(a/an)”和“该”包括复数个指示物。例如,术语“一种化合物”或“至少一种化合物”可以包括多种化合物,包括其混合物。

[0554] 词语“实例”和“示范性”在此用于意指“充当一个实例、例子或说明”。描述为“实例”和“示范性”的任何实施例不一定被解释为是比其他实施例优选的或者有利的,和/或排除来自其他实施例的特征的结合。

[0555] 词语“任选地”在此用于意指“被提供在一些实施例中而未被提供在其他实施例

中”。本发明的任何具体实施例可以包括多个“任选的”特征,除非此类特征冲突。

[0556] 如在此所使用,术语“方法”是指用于完成给定任务的方式、手段、技术以及程序,包括但不限于由化学、药理学、生物学、生物化学以及医学领域从业者已知或易于从已知方式、手段、技术以及程序开发的那些方式、手段、技术以及程序。

[0557] 贯穿本申请,本发明的不同实施例可以呈现为一个范围格式。应当理解,在范围格式内的描述仅为了方便和简明,并且不应当解释为是对本发明的范围的硬性限制。因此,一个范围的描述应当被认为是具有确切披露的所有可能的子范围以及该范围内的单独数值。例如,一个范围如从1至6的描述应当被认为是具有确切披露的子范围,如从1至3、从1至4、从1至5、从2至4、从2至6、从3至6等,以及该范围内的单独数字,例如1、2、3、4、5和6。无论范围的宽度为多少,此均适用。

[0558] 每当在此指示数值范围时,意味着包括所指示范围内的任何引用数字(分数或整数)。短语第一指示数字与第二指示数字“之间的变动范围/范围”以及第一指示数字“至”第二指示数字的“变动范围/范围”在此可互换使用,并且意指包括该第一指示数字和第二指示数字以及在此之间的所有分数和整数。

[0559] 尽管已结合本发明的特定实施例描述了本发明,但显而易见,本领域的技术人员应该清楚许多替代方案、修改以及变化。因此,意图涵盖落入所附权利要求书的精神和广泛范围内的所有此类替代方案、修改以及变化。

[0560] 本说明书中所提及的所有公开、专利以及专利申请在此通过全文引用结合到本说明书中,达到如同每一个单独的公开、专利或专利申请被专门地并且单独地指示通过引用结合在此的相同的程度。此外,本申请中对任何参考文件的引用或鉴别不应当理解为承认该参考文件是作为本发明的现有技术可获得的。在使用章节标题的意义上,它们不应被解释为必要地限制。

[0561] 如在此使用,术语“治疗”包括消除、基本上抑制、减缓或逆转病状进展、基本上改善病状的临床或美学症状或基本上防止病状的临床或美学症状的出现。

[0562] 应当理解,出于清楚的目的,描述于分开的实施例的背景下的本发明的某些特征还可以按组合形式提供于单个实施例中。相反地,为简便起见,在单个实施例的背景下描述的本发明的不同特征也可以单独地或以任何适合的子组合或在适当情况下提供于本发明的任何其他描述实施例中。在不同实施例的背景下描述的某些特征不认为是那些实施例的必需特征,除非实施例在没有那些要素的情况下是无效的。

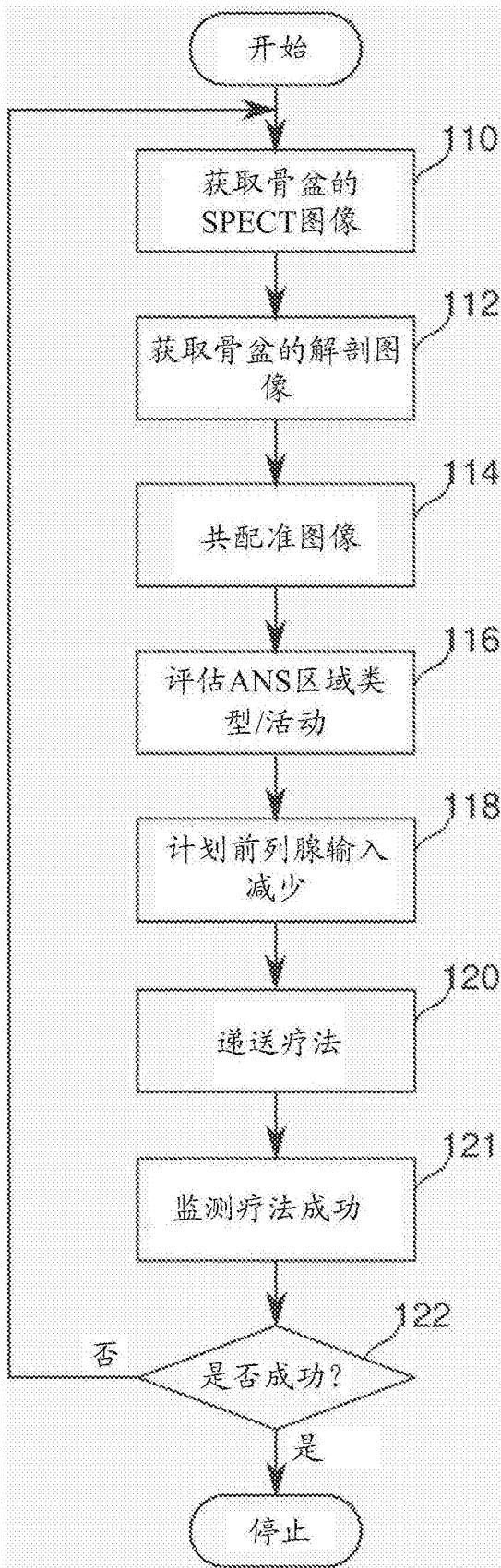


图1

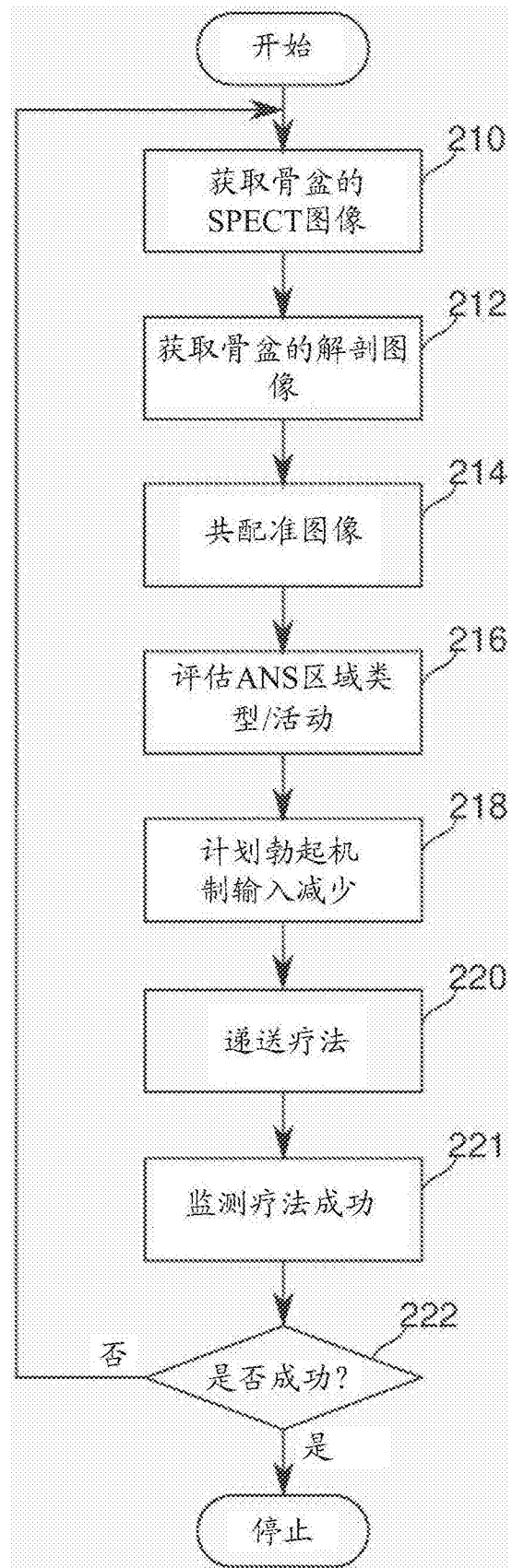


图2

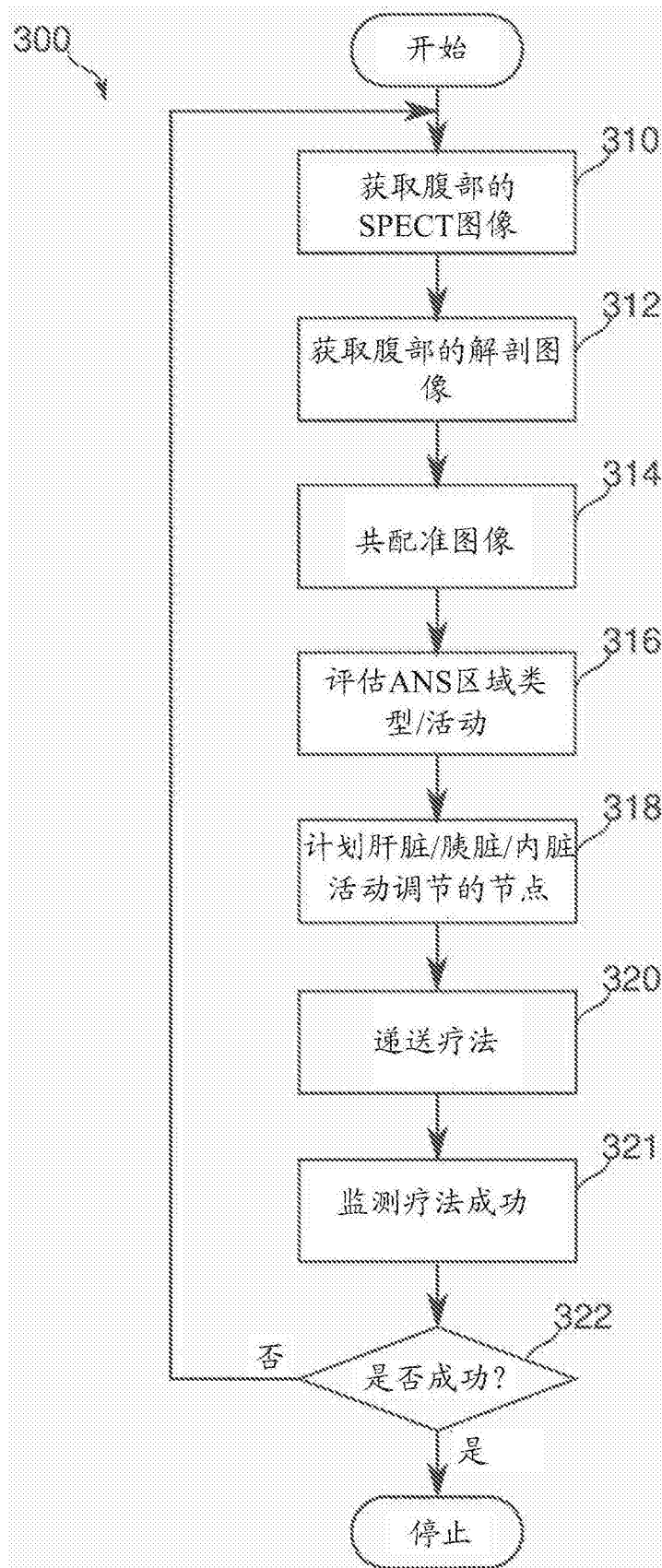


图3

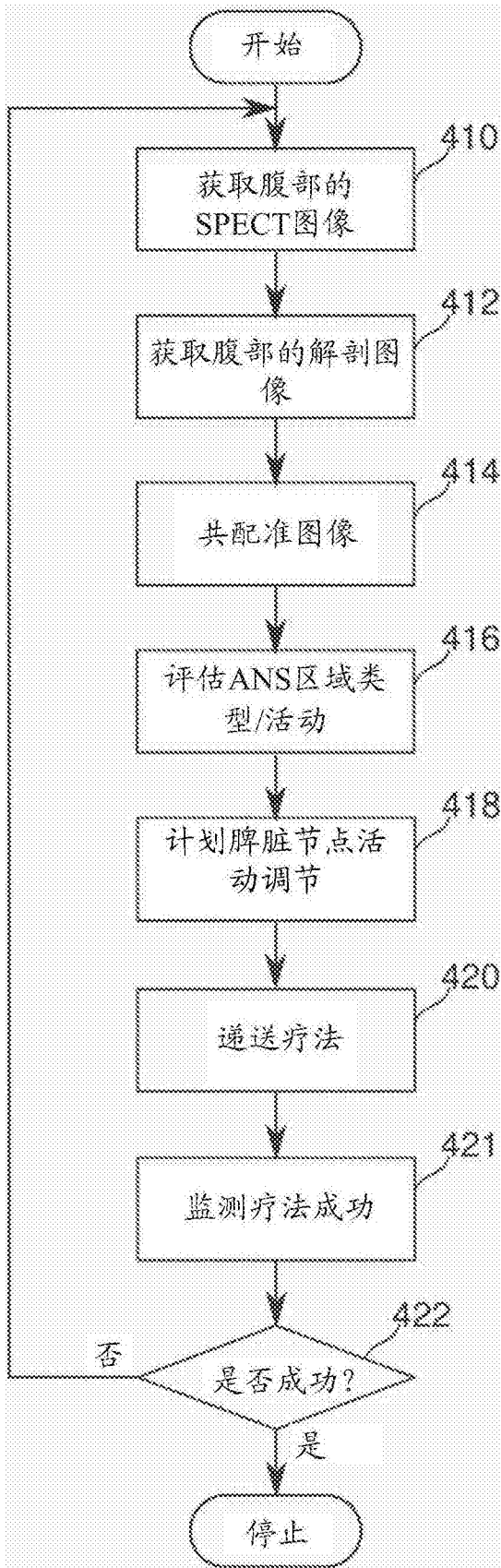


图4

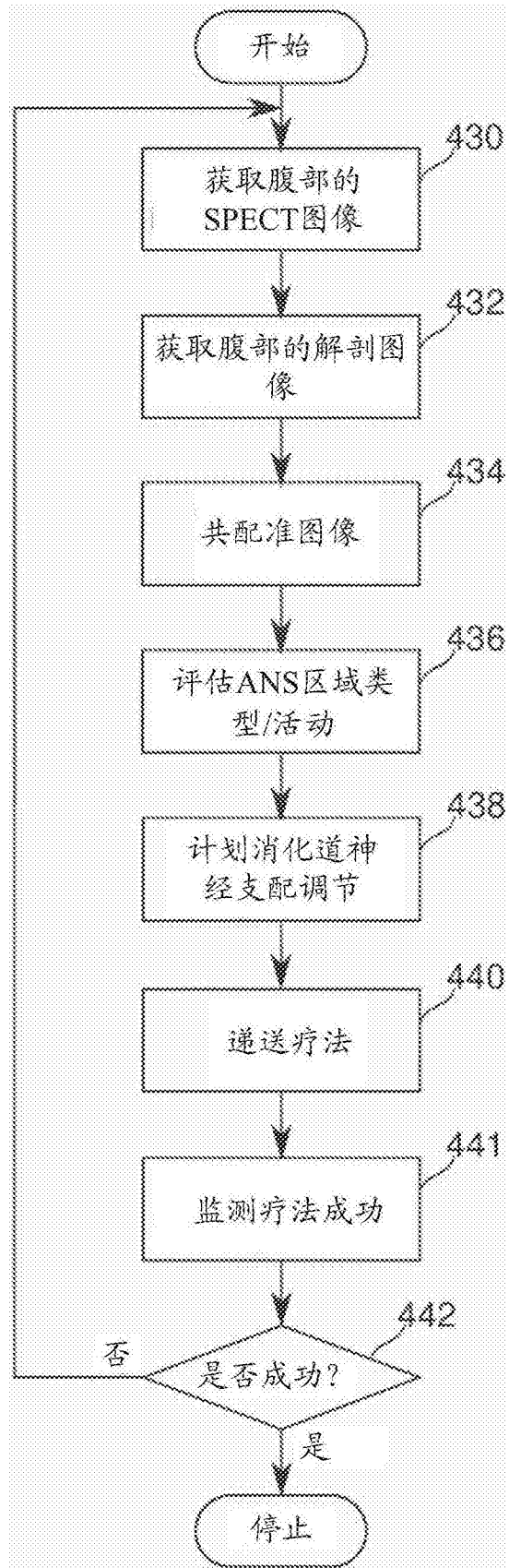


图5

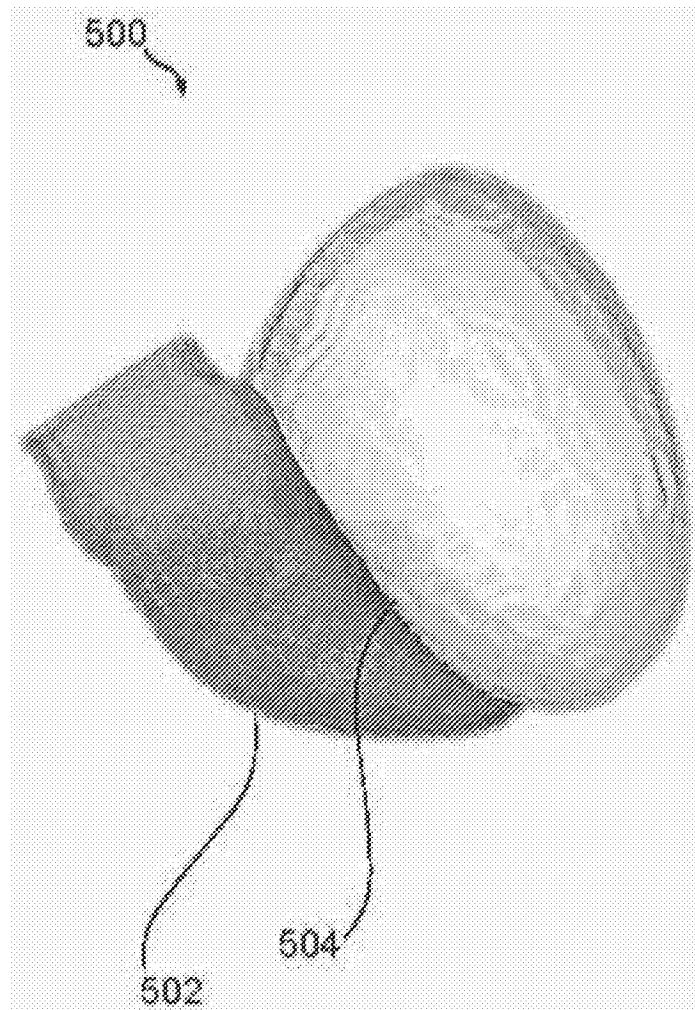


图6

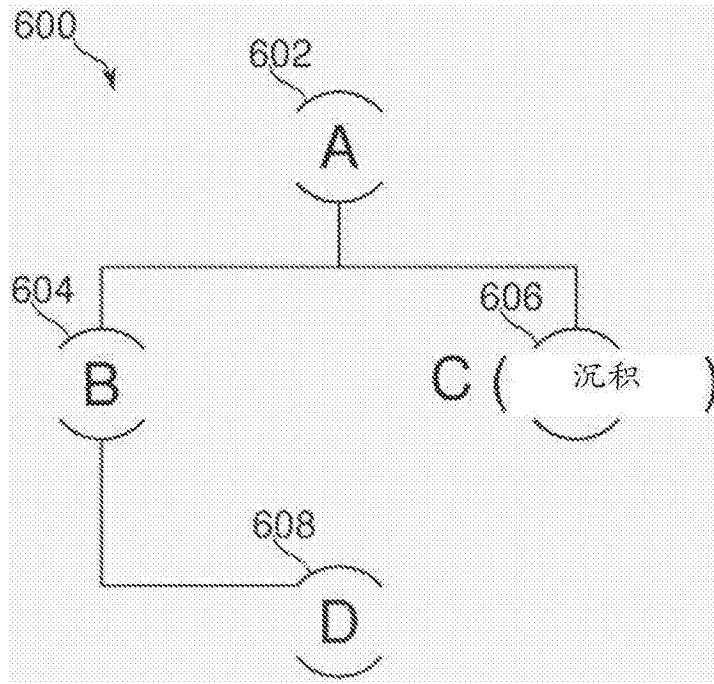


图7

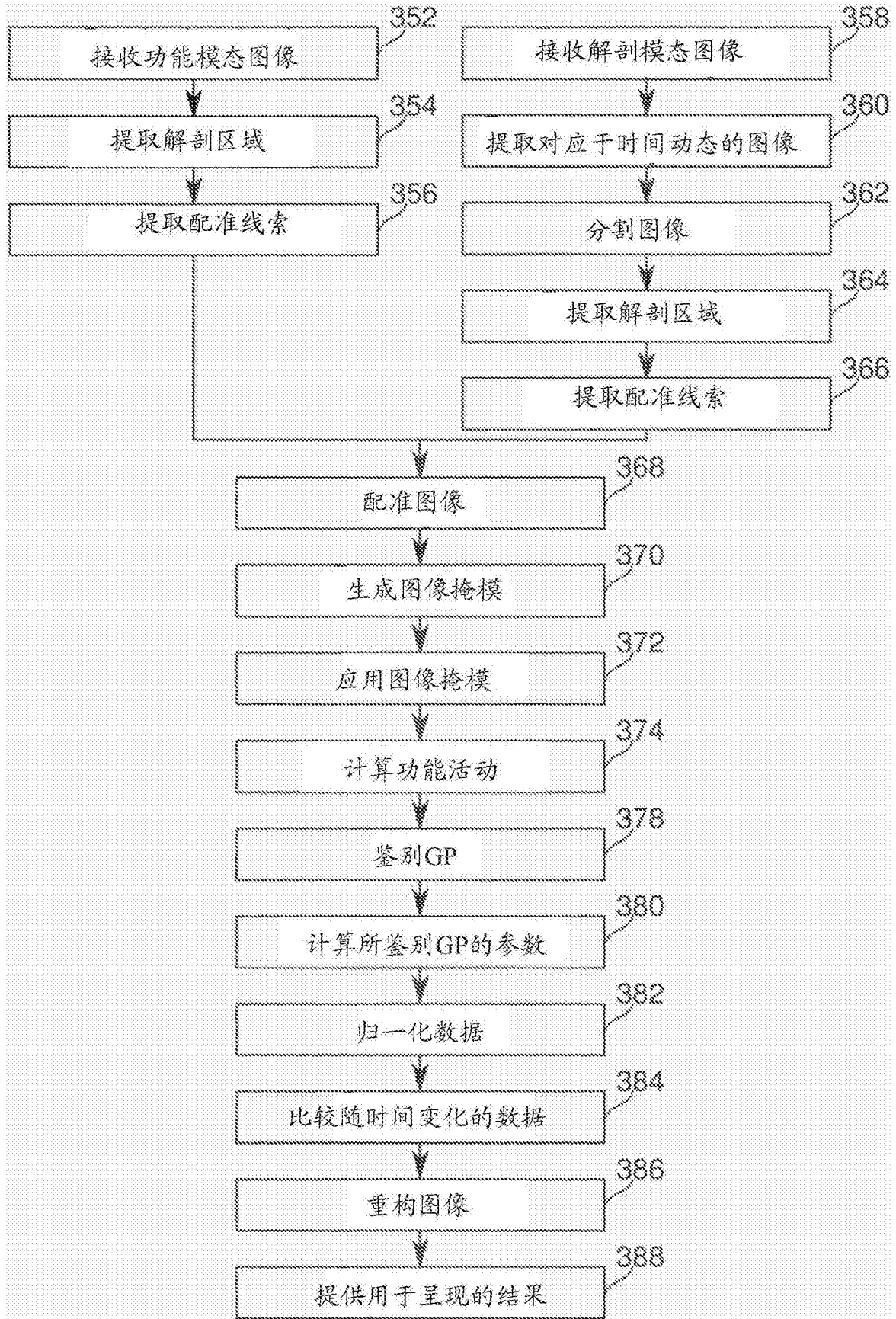


图8

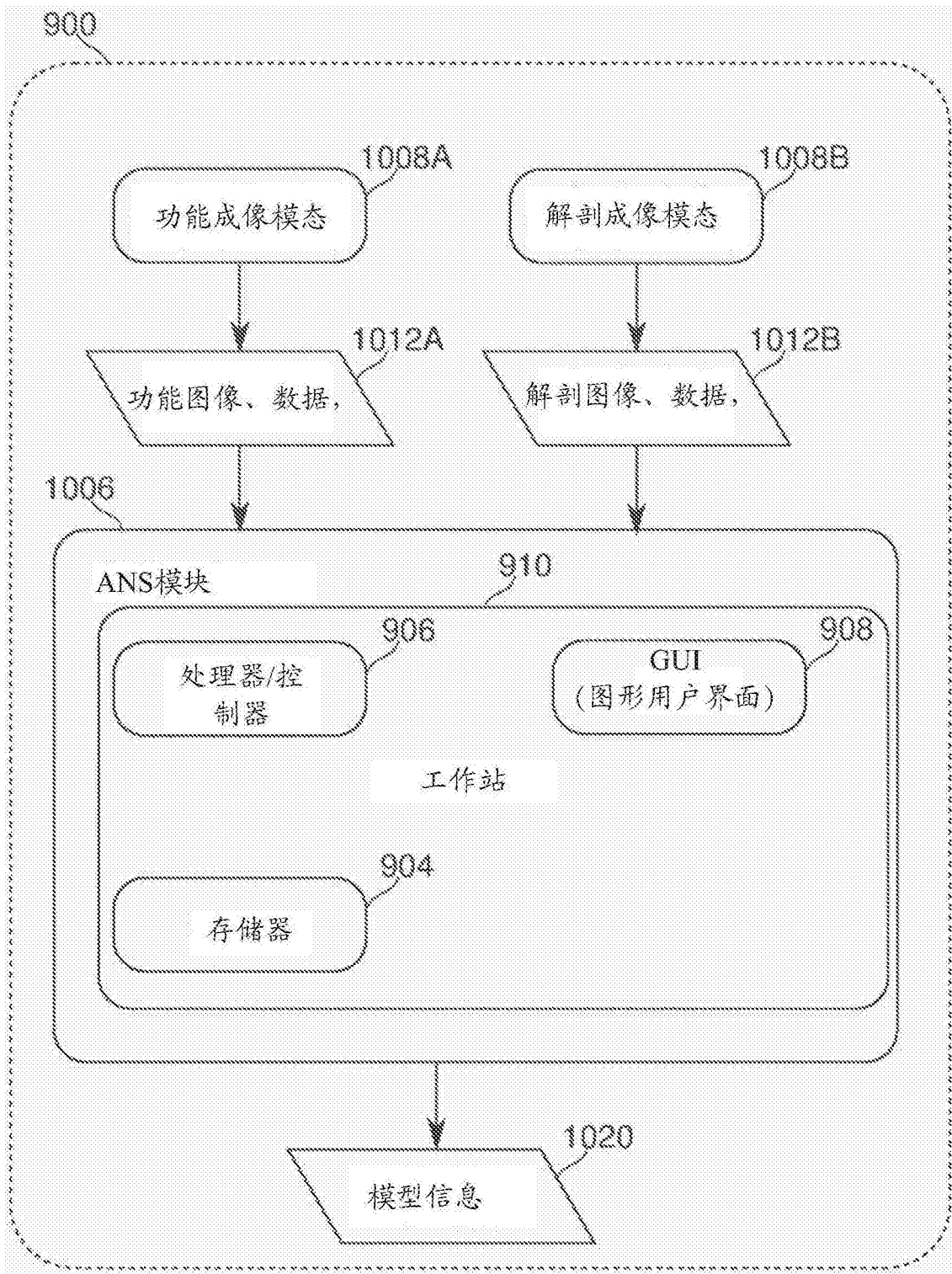


图9

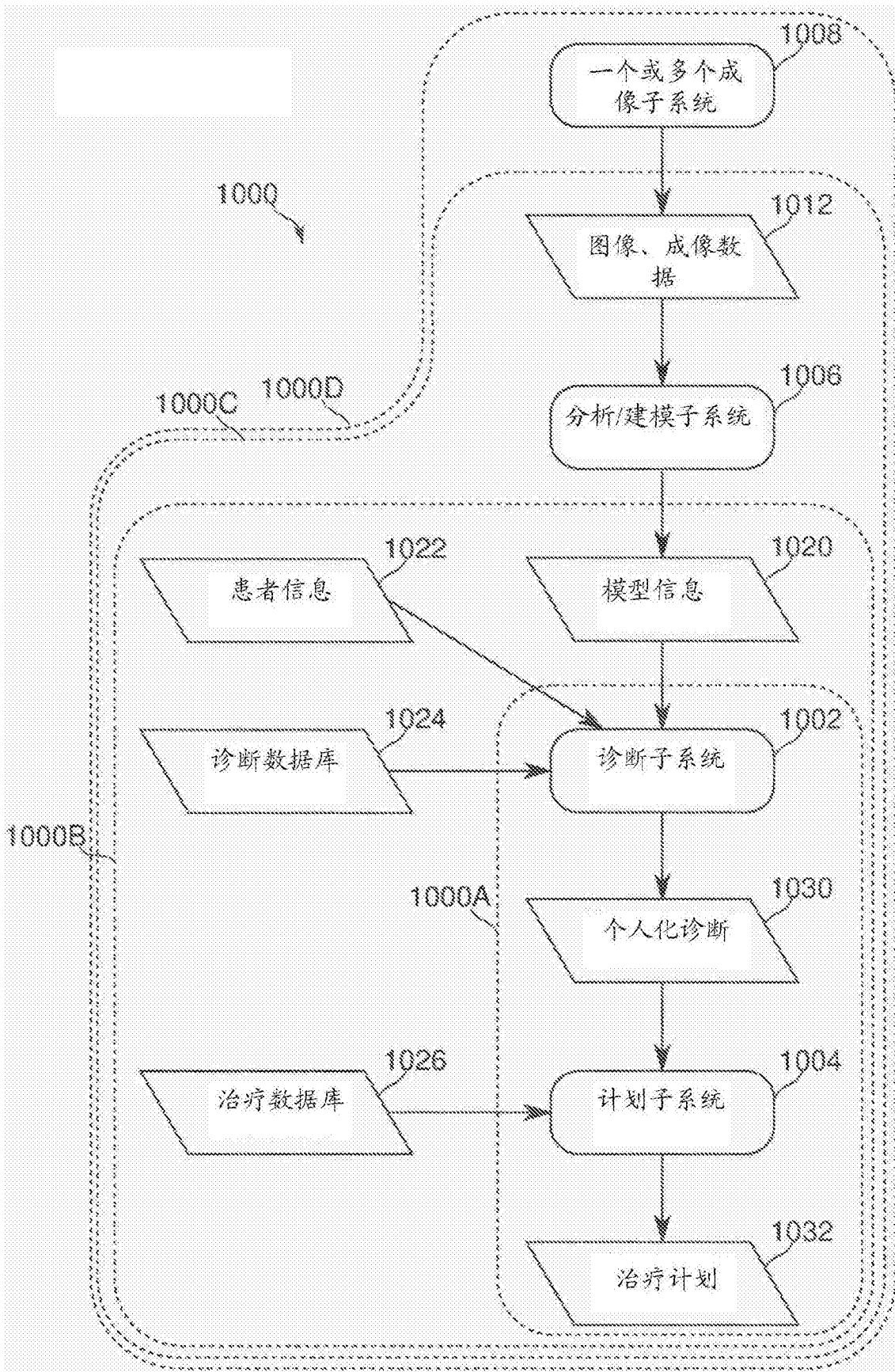


图10

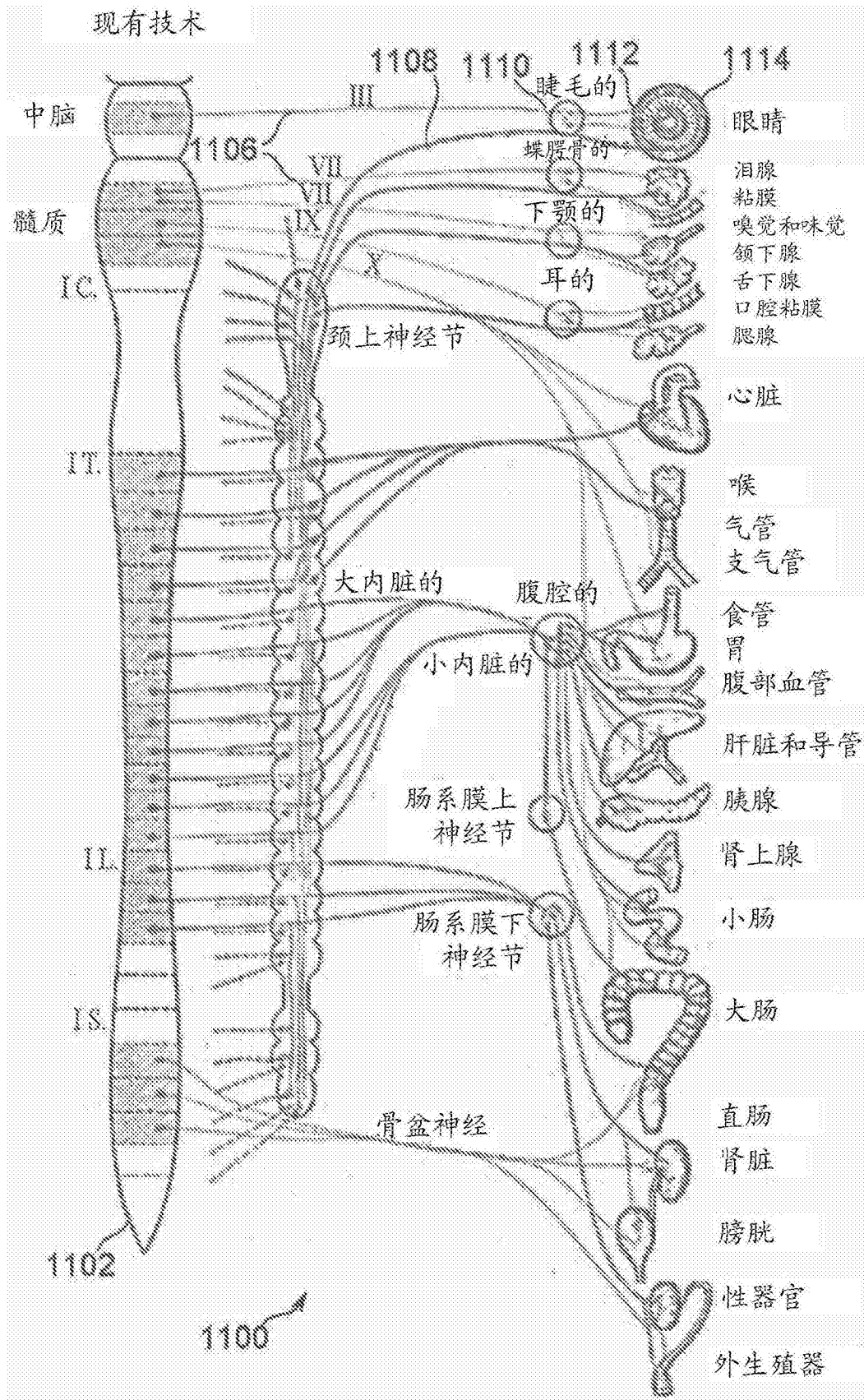


图11

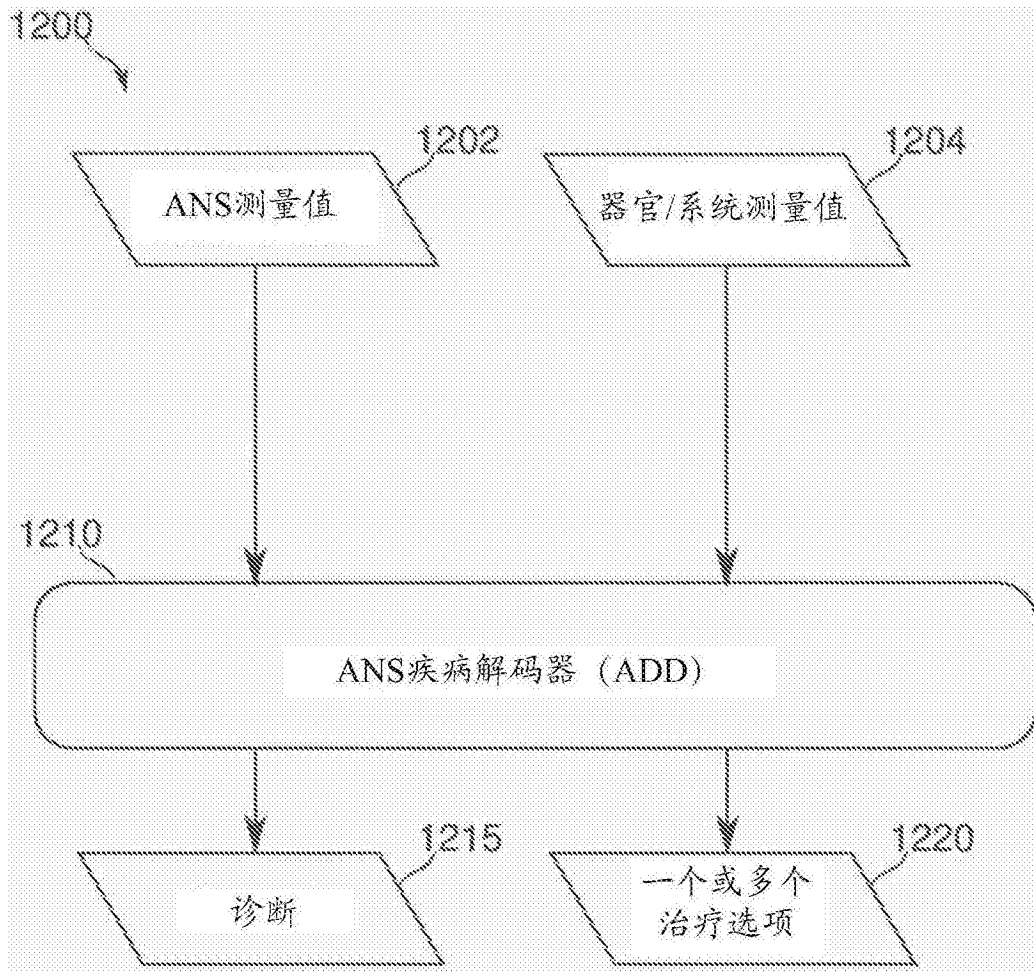


图12

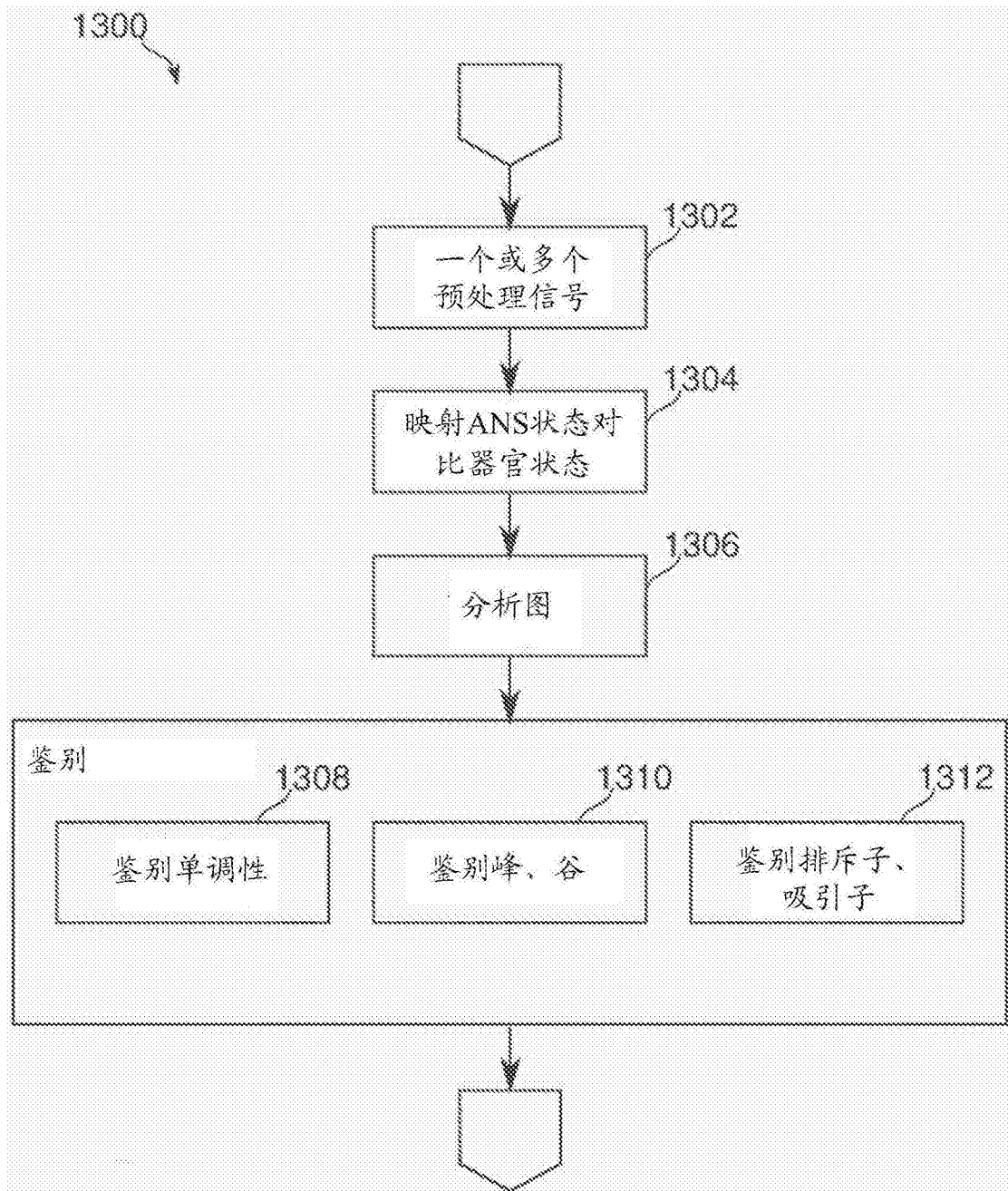


图13

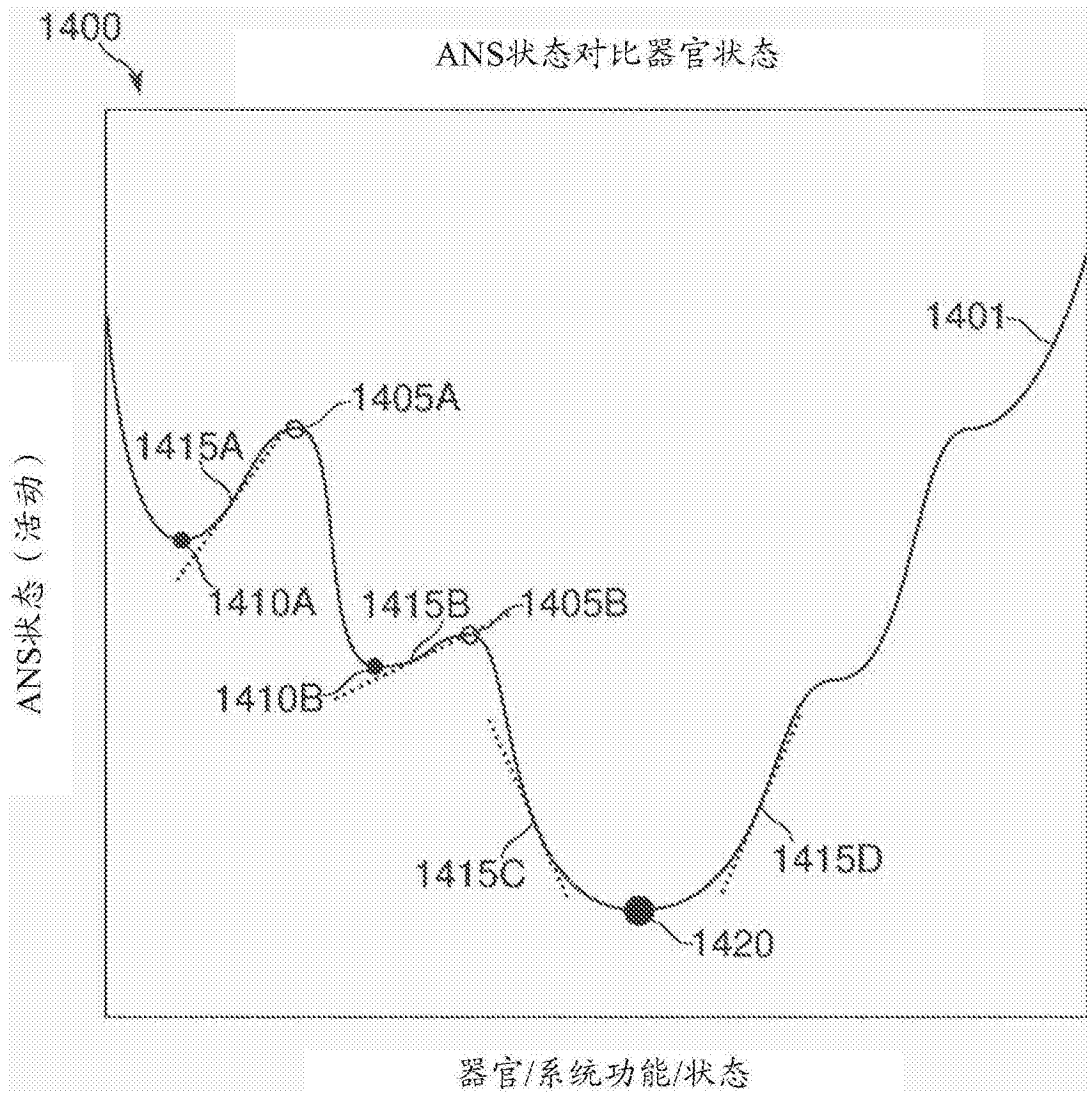


图14

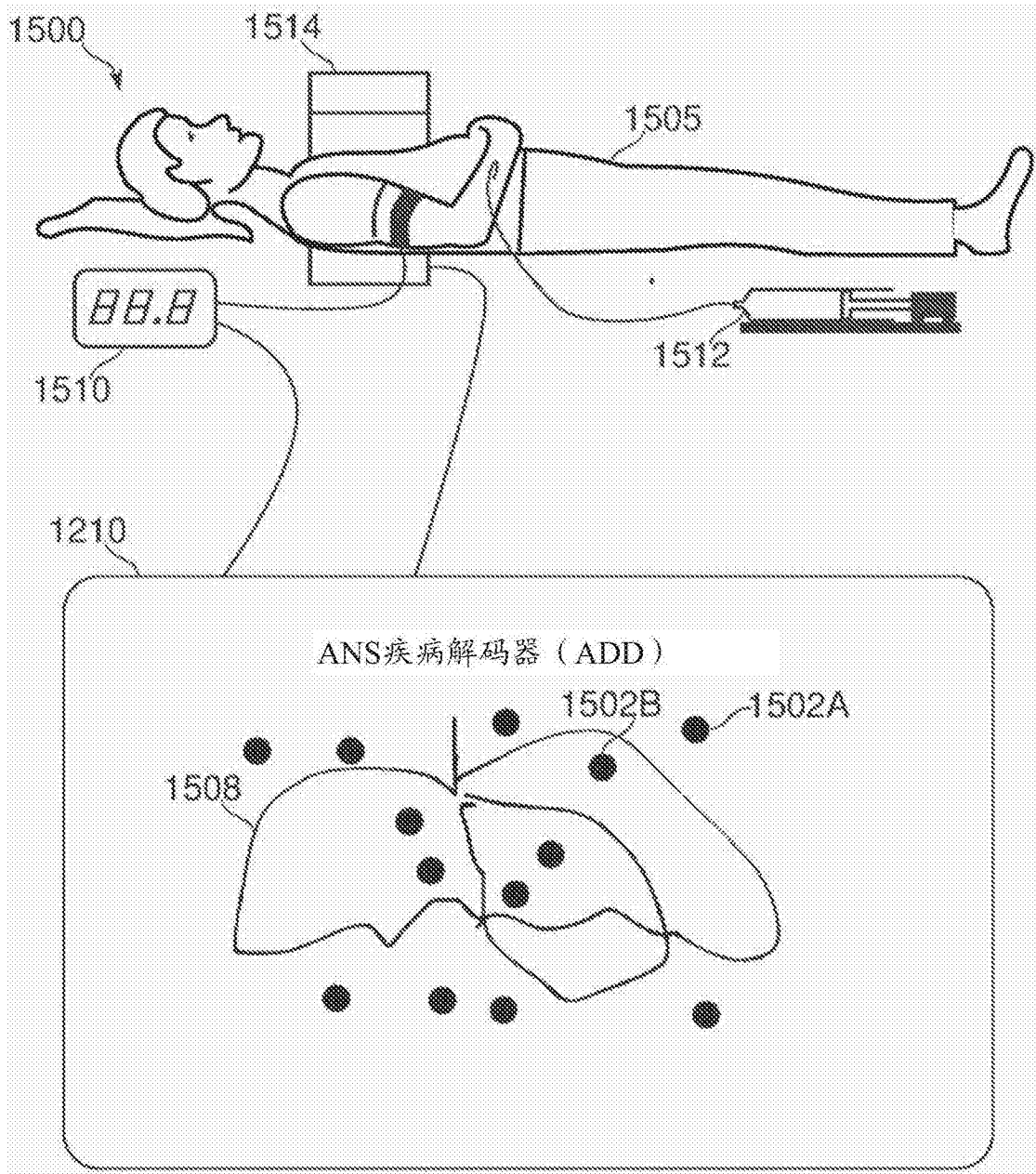


图15

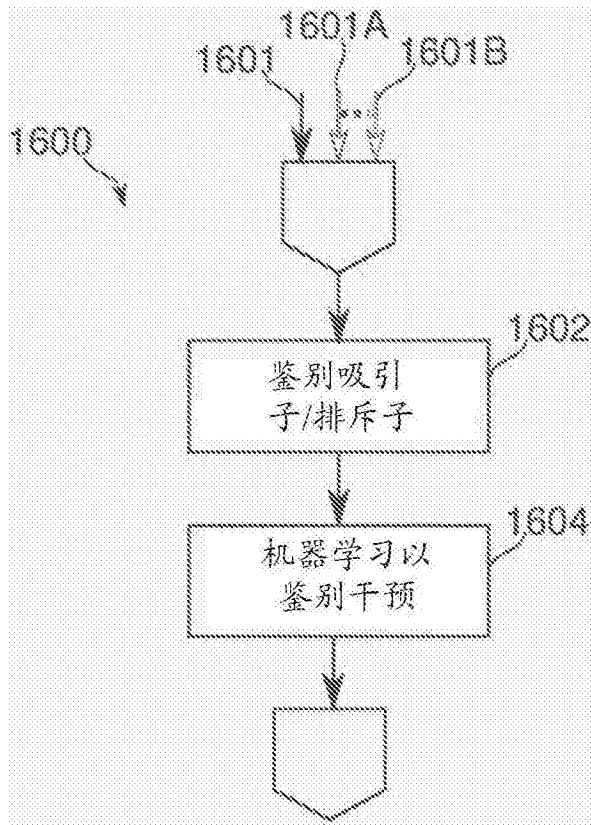


图16

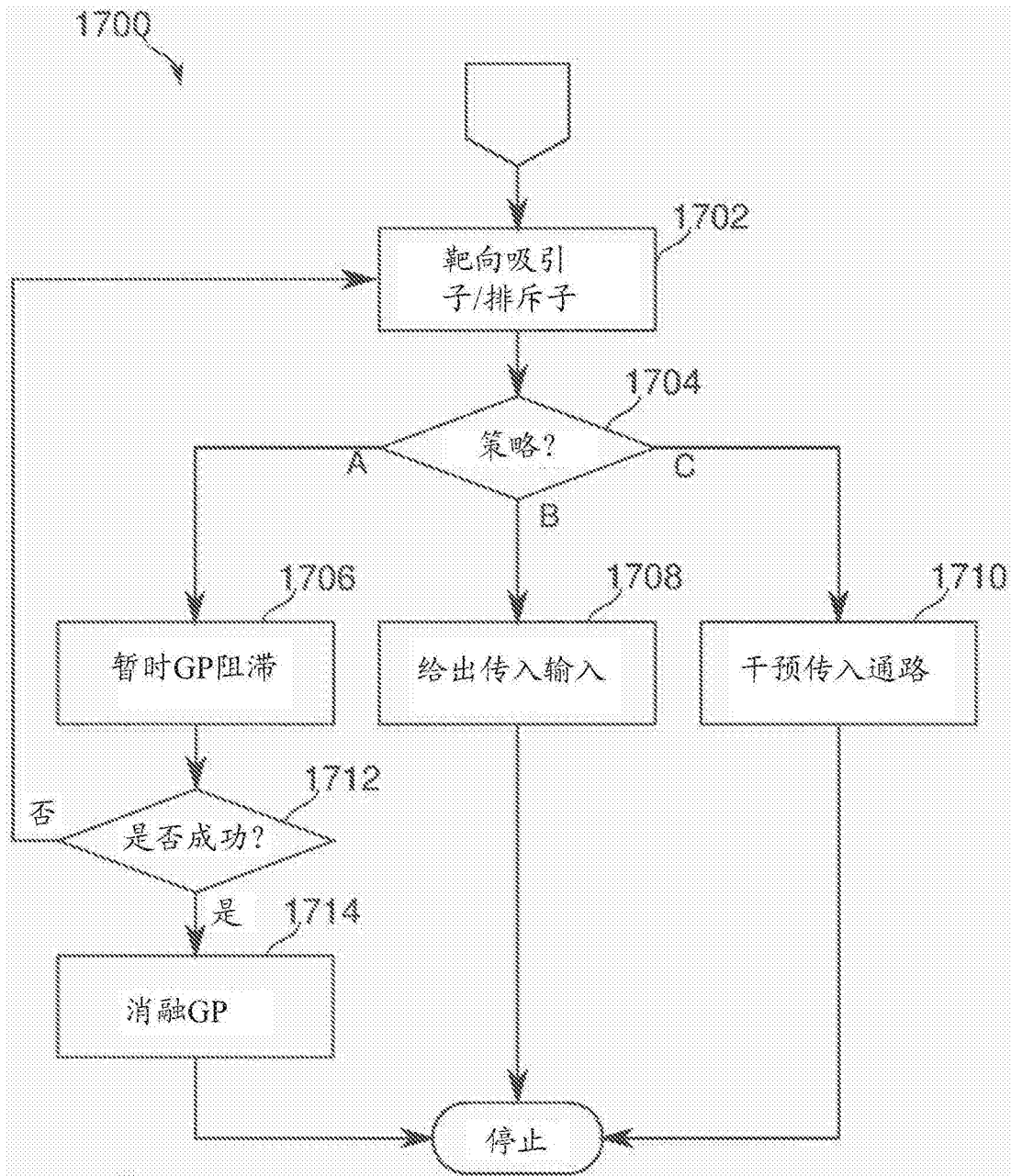


图17

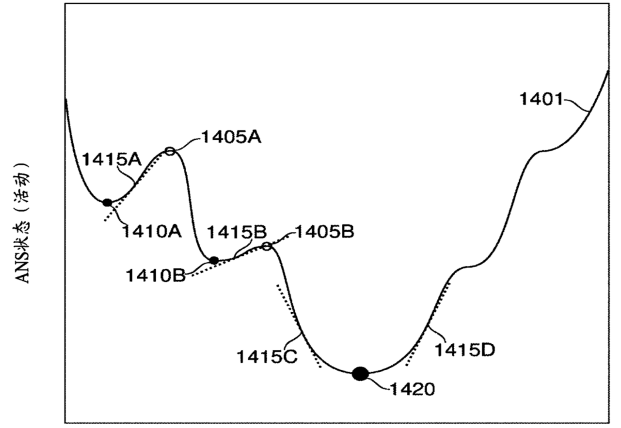
专利名称(译)	用于诊断和治疗神经系统活动影响疾病模式的装置和方法		
公开(公告)号	CN105705080A	公开(公告)日	2016-06-22
申请号	CN201480058362.4	申请日	2014-09-08
[标]申请(专利权)人(译)	泰勒顿国际公司		
申请(专利权)人(译)	泰勒顿国际公司		
当前申请(专利权)人(译)	泰勒顿国际公司		
[标]发明人	S本 海姆		
发明人	S·本-海姆		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	G06T7/0012 G06T2207/10072 G06T2207/30048 A61B6/037 A61B6/506 A61B34/10 A61B2018/00577 A61N2/006 A61N2/02 G06T7/0014 G06T2207/10076 G06T2207/30016 G06T2207/30092		
代理人(译)	高瑜 郑霞		
优先权	PCT/IL2014/050086 2014-01-24 WO PCT/IL2014/050088 2014-01-24 WO PCT/IL2014/050089 2014-01-24 WO PCT/IL2014/050090 2014-01-24 WO PCT/IL2014/050246 2014-03-11 WO 61/875070 2013-09-08 US 61/875069 2013-09-08 US 61/875074 2013-09-08 US 61/925670 2014-01-10 US 61/925669 2014-01-10 US 62/003108 2014-05-27 US 62/030740 2014-07-30 US 62/030972 2014-07-30 US 62/030917 2014-07-30 US		
其他公开文献	CN105705080B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种用于诊断和/或治疗医学病状的方法，该方法包括将该自主神经系统的活动建模以及根据该模型通过引导一种治疗剂来治疗该医学病状。

1400

ANS状态对比器官状态



器官/系统功能/状态