



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101888875 A

(43) 申请公布日 2010. 11. 17

(21) 申请号 200880119152. 6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 10. 03

A61N 1/36 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61N 1/32 (2006. 01)

60/960, 574 2007. 10. 04 US

A61N 2/00 (2006. 01)

12/153, 037 2008. 05. 13 US

A61N 1/05 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 06. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2008/002632 2008. 10. 03

(87) PCT申请的公布数据

W02009/044271 EN 2009. 04. 09

(71) 申请人 纽若尼克斯有限公司

地址 以色列迪方市

(72) 发明人 乔纳森·本特威奇

(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 陶貽丰 郑霞

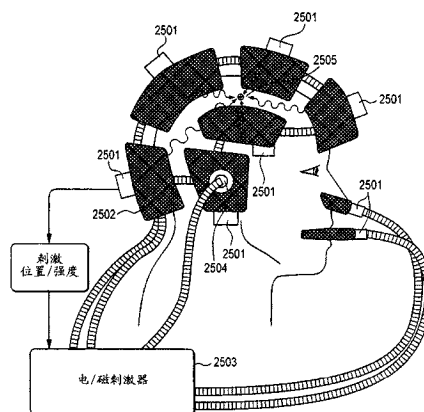
权利要求书 6 页 说明书 26 页 附图 19 页

(54) 发明名称

用于治疗与中枢神经系统有关的医学疾病以及用于提高认知功能的系统和方法

(57) 摘要

用于诊断和治疗各种与脑部有关的疾病和 / 或用于调节个体的认知、动作或情感功能或技能中的至少一个的系统和方法。诊断和治疗与脑部有关的疾病的方法包括如下步骤 : (i) 至少确定与脑部有关的疾病相关联的脑部区域 ; (ii) 通过使用至少一个电刺激、磁刺激、电磁刺激和光电刺激对脑部区域进行刺激 ; (iii) 可选择地, 刺激与脑部区域相关联的至少一个认知特征 ; 和 (iv) 可选择地, 使脑部区域接受治疗, 该治疗包括细胞替代疗法、细胞再生疗法和细胞生长中的至少一个。



CN 101888875 A

1. 一种神经医学设备,包括:

分析仪系统,该分析系统包括脑分析仪和认知分析仪中的至少一个,所述分析仪系统操作为测量个体疾病的至少一个特性以获得测量的特性,所测量的特性涉及至少一个脑部区域和至少一个认知特征中的至少一个,其中所述分析仪系统也根据健康个体组或患病个体组的所述至少一个脑部区域或所述至少一个认知特征计算标准值,所述分析仪系统将所测量的特性与所述标准值进行比较,并且提供作为结果的值;和

刺激器系统,该刺激器系统与所述分析仪系统连接,所述刺激器系统包括脑部刺激器模块和脑部刺激器与认知刺激器中的至少一个,其中所述脑部刺激器包括至少一个非植入脑部刺激器,该非植入脑部刺激器操作为通过释放兴奋的或抑制的刺激能量而在至少一个脑部区域选择地刺激单个或多个脑部位点,所述刺激器模块操作为设置所述刺激器以使刺激能量被导向至少一个脑部区域处的所述单个或多个脑部位点,其中根据所述作为结果的值,所述脑部区域位于左前额区域、额叶、扣带回、半球、颞叶、额叶、顶叶、枕叶、扁桃体区域、小脑、海马、antheonal、胼胝体、小半鞘翅、缠结、脑干、骨髓、器官颈状组织、皮层下区域、皮层、脑回、白质和灰质内,和

认知刺激器,该认知刺激器被配置为提供至少一个认知刺激,以根据所述作为结果的值调节与所述脑部区域相关联的至少一个认知特征。

2. 一种神经医疗设备,包括:

分析仪系统,该分析仪系统包括脑部分析仪和认知分析仪中的至少一个,所述分析仪系统操作为提供与至少一个脑部区域和至少一个认知特征中的至少一个相关的测量的特性,所述分析仪系统根据健康个体组或患病个体组的所述至少一个脑部区域或所述至少一个认知特征计算标准值,并且所述分析仪系统提供了作为结果的比较值;和

刺激器系统,该刺激器系统与所述分析仪系统连接,并且所述刺激器系统操作为通过释放兴奋的或抑制的刺激能量,而在至少一个脑部区域处选择地至少非植入地刺激单个或多个脑部位点,所述刺激器系统包括多个单独的非植入刺激器以释放刺激能量,并且所述刺激器系统是可定位的以根据所述作为结果的值将刺激能量导向在左前额区域、额叶、扣带回、半球、颞叶、额叶、顶叶、枕叶、扁桃体区域、小脑、海马、antheonal、胼胝体、小半鞘翅、缠结、脑干、骨髓、器官颈状组织、皮层下区域、皮层、脑回、白质和灰质中的至少一个内的单个或多个脑部位点处。

3. 根据权利要求1所述的医疗设备,其中所述脑部刺激器和所述认知刺激器形成了单个集成设备。

4. 根据权利要求3所述的医疗设备,其中所述单个集成设备包括与个体的耳朵、鼻子、头皮和嘴中的至少一个进行通信的至少一个电极。

5. 根据权利要求1所述的医疗设备,其中所述脑部刺激器包括至少一个植入刺激器,该植入刺激器操作为选择地给所述至少一个脑部区域或不同脑部区域提供单个或多个位置刺激。

6. 根据权利要求1所述的医疗设备,其中所述脑部刺激器配置为提供电刺激、磁刺激、电磁刺激和光电刺激中的至少一个。

7. 根据权利要求1所述的医疗设备,其中所述脑部刺激器包括至少一个电磁刺激器和另一个神经刺激源。

8. 根据权利要求 1 所述的医疗设备,进一步包括与所述分析仪系统和所述刺激器系统连接的控制器,以操作所述脑部刺激器和所述认知刺激器中的至少一个。

9. 根据权利要求 1 所述的医疗设备,进一步包括:

治疗模块,该治疗模块操作为连接到所述分析仪系统,所述治疗模块配置为响应于所述作为结果的值而输出数据到所述刺激器系统;和

体内刺激器,该体内刺激器配置为使所述脑部区域接受治疗,所述治疗包括细胞替代疗法、细胞再生疗法和细胞生长中的至少一个。

10. 根据权利要求 1 所述的医疗设备,其中所述刺激器是可定位的,以将刺激能量导向与以下各项相关联的脑部区域中的单个或多个脑部位点:阿尔茨海默氏症、老年痴呆症、自闭症谱系障碍、轻度认知功能损害、记忆丧失、老化、ADHD、帕金森氏症、抑郁、吸毒、药物滥用、精神分裂症、双相情感障碍、记忆提高、智力提高、注意力提高、幸福或情绪提高、自信心提高、语言能力、语言技能、词汇技能、发音技能、警觉、聚焦、放松、感知能力、思考、分析能力、执行功能、睡眠提高、动作技能、协调技能、运动技能、音乐技能、人际关系技巧、社交技巧和情感技巧。

11. 根据权利要求 10 所述的医疗设备,其中所述刺激器是可定位的,以将刺激能量导向与阿尔茨海默氏症相关联的脑部区域中的单个或多个脑部位点。

12. 一种用于治疗与脑部有关的疾病或用于提高个体认知功能的医疗设备,包括:

刺激器系统,该刺激器系统包括:

至少一个脑部刺激器,该至少一个脑部刺激器配置为至少选择地和非植入地刺激定位的脑部区域,其中所定位的脑部区域是与所述与脑部有关的疾病或与所述认知功能相关联的;和

至少一个认知刺激器,该至少一个认知刺激器配置为选择地刺激与所定位的脑部区域相关联的至少一个认知特征;和

体内刺激器,该体内刺激器配置为使所定位的脑部区域接受治疗,所述治疗包括细胞替代疗法、细胞再生疗法和细胞生长中的至少一个。

13. 根据权利要求 12 所述的医疗设备,进一步包括:

分析仪系统,该分析仪系统包括脑部分析仪和认知分析仪中的至少一个,所述分析仪系统操作为测量所述与脑部有关的疾病的至少一个特性以获得测量的特性,所测量的特性是与至少一个脑部区域和至少一个认知特征中的至少一个相关联的,其中所述分析仪系统也根据健康个体组或患病个体组的至少一个脑部区域或至少一个认知特征计算标准值,所述分析仪系统将所测量的特性与所述标准值进行比较,并且给所述刺激器系统提供作为结果的值;和

控制器,该控制器与所述分析仪系统和所述刺激系统连接以操作所述脑部刺激器和所述认知刺激器中的至少一个。

14. 根据权利要求 12 所述的医疗设备,其中所述脑部刺激器系统是头盔。

15. 一种医疗设备,包括:

分析仪系统,该分析仪系统包括脑部分析仪和认知分析仪中的至少一个,所述分析仪系统操作为测量个体疾病的至少一个特性以获得测量的特性,所测量的特性涉及至少一个脑部区域和至少一个认知特征中的至少一个,其中所述分析仪系统也根据健康个体组或患

病个体组的所述至少一个脑部区域或所述至少一个认知特征来计算标准值,所述分析仪系统将所测量的特性与所述标准值进行比较,并且提供作为结果的值;

治疗模块,该治疗模块操作地连接于所述分析仪系统,所述治疗模块配置为响应于所述作为结果的值而输出数据;

第一刺激器,该第一刺激器操作为释放兴奋刺激或抑制刺激,并且配置为从所述治疗模块和位置能量释放刺激器接收数据,以刺激所述至少一个脑部区域;和

第二刺激器,该第二刺激器与所述第一刺激器相关联,所述第二刺激器配置为激活所述个体的所述至少一个认知特征。

16. 根据权利要求 15 所述的医疗设备,其中所述第一刺激器包括至少一个非植入脑部刺激器和至少一个植入脑部刺激器,其中所述至少一个非植入脑部刺激器和所述至少一个植入脑部刺激器配置为可选择地刺激所述至少一个脑部区域。

17. 根据权利要求 15 所述的医疗设备,其中所述非植入脑部刺激器包括电极、磁电极、电磁电极和光电电极中的至少一个。

18. 根据权利要求 15 所述的医疗设备,其中所述第一刺激器包括至少一个植入脑部刺激器,该植入脑部刺激器配置为可选择地刺激所述至少一个脑部区域。

19. 根据权利要求 15 所述的医疗设备,其中所述第二刺激器被配置为提供与所述认知特征相关联的至少一个认知刺激。

20. 根据权利要求 15 所述的医疗设备,其中所述第一刺激器提供非植入刺激能量。

21. 根据权利要求 15 所述的医疗设备,进一步包括评估设备,所述评估设备配置为根据对来自于所述第一刺激器和所述第二刺激器的刺激的响应,给所述第一刺激器和所述第二刺激器中的至少一个提供反馈。

22. 根据权利要求 15 所述的医疗设备,进一步包括控制器,该控制器配置为响应于所述作为结果的值而操作所述第一刺激器和所述第二刺激器。

23. 一种治疗认知损伤的方法,包括如下步骤:

识别与认知损伤相关联的脑部区域;

使所述脑部区域接受电刺激、磁刺激、电磁刺激和光电刺激中的至少一个;和

同时,调节与所述脑部区域相关联的认知功能。

24. 根据权利要求 23 所述的方法,进一步包括如下步骤:

使所述脑部区域接受治疗,所述治疗包括细胞替代疗法、细胞再生疗法和细胞生长中的至少一个;和

可选择地,使所述脑部区域接受药理学治疗。

25. 一种用于治疗受损认知功能的方法,所述方法包括如下步骤:

在无需物理刺激相邻脑部区域的情况下,提供对个体的预定脑部区域的第一刺激,所述预定脑部区域在功能上与受损认知功能相关联;和

给患者提供至少一个认知刺激,以引起涉及所述受损认知功能的响应。

26. 根据权利要求 25 所述的方法,进一步包括如下步骤:

测量所述预定脑部区域的至少一个局部脑部功能以获得局部测量;

将所述局部测量与标准值进行比较以获得评价数据;和

响应于所述评价数据而调整提供第一刺激和提供至少一个认知刺激的步骤中的至少

一个步骤。

27. 根据权利要求 25 所述的方法,进一步包括:

测量对所述第一刺激和所述认知刺激的响应,以获得认知数据;和

基于所述认知数据,调整提供第一刺激和提供至少一个认知刺激的步骤中的至少一个步骤。

28. 一种脑部治疗方法,包括:

提供分析仪系统,所述分析仪系统包括脑部分析仪和认知分析仪中的至少一个;

所述分析仪系统测量个体疾病中的至少一个特性,以获得与至少一个脑部区域和至少一个认知特征中的至少一个有关的测量的特性;

所述分析仪系统根据健康个体组或患病个体组的至少一个脑部区域或至少一个认知特征来计算标准值;和

所述分析仪系统将所测量的特性与所述标准值进行比较,以提供作为结果的值。

29. 一种治疗方法,包括:

测量至少一个脑部区域的局部脑部功能,以产生相对于个体的正常值的局部测量;

相对于一组个体的标准值评价所述局部测量,以产生评价数据;

响应于所述评价数据而调节一个或多个非植入刺激器以及一个或多个认知刺激器中的至少一个;和

根据至少一个或多个非植入刺激器以及所述至少一个或多个认知刺激器,给所述至少一个脑部区域提供刺激。

30. 根据权利要求 29 所述的方法,进一步包括:

测量对所述刺激的响应,以产生认知测量;和

响应于所述认知测量而调节所述非植入刺激器和认知刺激器中的至少一个。

31. 根据权利要求 29 所述的方法,其中提供非植入刺激的步骤包括:提供电磁刺激和另一种形式的神经刺激,以选择地刺激所述至少一个脑部区域。

32. 一种疾病的认知症状的治疗方法,包括:

在无需对邻近区域进行物理刺激的情况下,选择地刺激与认知症状功能地关联的至少一个脑部区域;和

提供被选择的至少一个认知刺激,以得出包含所述认知症状的响应。

33. 根据权利要求 32 所述的方法,进一步包括:

在所述至少一个脑部区域处测量局部脑部功能,以产生局部测量;

相对于标准值评价所述局部测量,以产生评价数据;和

响应于所述评价数据而调节脑部区域刺激和所述至少一个认知刺激中的至少一个。

34. 根据权利要求 32 所述的方法,进一步包括:

测量对所述刺激的响应,以产生认知测量;和

响应于所述认知测量而调节所选择的刺激和所述至少一个认知刺激中的至少一个。

35. 根据权利要求 32 所述的方法,其中所述至少一个脑部区域是脑部缺陷区域。

36. 根据权利要求 32 所述的方法,其中所述至少一个脑部区域是与记忆功能疾病相关联的。

37. 根据权利要求 32 所述的方法,其中所述至少一个脑部区域是与阿尔茨海默氏症相

关联的。

38. 一种神经治疗的方法,包括:

提供分析仪系统,该分析仪系统包括脑部分析仪和认知分析仪中的至少一个;

所述分析仪测量个体疾病的至少一个特性,所测量的特性是与至少一个脑部区域和至少一个认知特征中的至少一个相关联的;

所述分析仪根据健康个体组或患病个体组的至少一个脑部区域或至少一个认知特征来计算标准值;

所述分析仪将所测量的特性与所述标准值进行比较,并且提供作为结果的值;

提供刺激器系统,包括:

提供一个或多个非植入刺激器,以选择地给所述特性相关联的至少一个脑部区域提供单个或多个位置刺激;

提供一个或多个认知刺激器,以选择地给与所述至少一个特性有关的至少一个认知功能提供认知刺激;和

提供控制器并将所述控制器与所述分析仪系统和所述刺激器系统连接,所述控制器操作所述一个或多个非植入脑部刺激器以及一个或多个认知刺激器的至少一个。

39. 一种神经治疗方法,包括:

提供具有多个分立的能量发射刺激器的模块;

将所述模块放置在患者上;

对所述分立的刺激器进行定位,以将刺激能量导向与以下各项相关联的脑部区域中的单个或多个脑部位点:阿尔茨海默氏症、老年痴呆症、自闭症谱系障碍、轻度认知功能损害、记忆丧失、老化、ADHD、帕金森氏症、抑郁、吸毒、药物滥用、精神分裂症、双相情感障碍、记忆提高、智力提高、注意力提高、幸福或情绪提高、自信心提高、语言能力、语言技能、词汇技能、发音技巧、警觉、聚焦、放松、感知能力、思考、分析能力、执行功能、睡眠提高、动作技能、协调技能、运动技能、音乐技能、人际关系技巧、社交技巧和情感技巧;和

刺激所述相关联的单个或多个脑部位点。

40. 一种用于神经评估和治疗的系统,包括:

计算机和可选控制模块;

用户能量刺激模块,该用户能量刺激模块可选择地包括 TMS 刺激器;

认知刺激模块;

脑病变定位模块;和

可选认知测试模块。

41. 根据权利要求 40 所述的系统,进一步包括认知过程监控模块。

42. 根据权利要求 40 所述的系统,进一步包括与所述计算机连接的相关比较标准数据库模块。

43. 一种医疗治疗设备,包括:

具有用户访问的计算机系统;

用于施加刺激的同步磁刺激器系统和认知训练刺激器系统;

执行控制模块,用于管理疗程的顺序和状态以及刺激的施加;

基于患者响应的决策系统,该决策系统根据该响应做出决定,改变操作员或调节脚本

以使认知训练最优化 ;和

END 模块,用于确定阿尔茨海默氏症的存在。

用于治疗与中枢神经系统有关的医学疾病以及用于提高认知功能的系统和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 该申请要求 2007 年 10 月 4 日提交的题为“Method and System for Enhancement of Cognitive Functions and Helmet for Treatment of Central Nervous System Medical Implications”的第 60/960,574 号美国临时申请的优权益,该申请的整个公开通过引用在此被全文并入。该申请也是 2008 年 5 月 13 日提交的第 12/153,037 号美国申请的部分延续,而第 12/153,037 号美国申请是 2004 年 11 月 14 日提交的第 10/904,505 号美国申请的延续,其反过来要求 2004 年 9 月 13 日提交的第 60/522,286 号美国临时申请的权益,该申请的整个公开也通过引用在此被全文并入。

[0003] 该申请涉及同日提交的题为“Systems and Methods for Assessing and Treating Medical Conditions Related to the Central Nervous System and for Enhancing Cognitive Functions”的第 N2222.0008/P008 代理人案号的申请,并且其通过引用在此被全文并入,其非临时申请要求 2007 年 10 月 4 日提交的题为“System and Method for Assessment and Treatment of Central Nervous System Medical Implications and Indications”的第 60/960,575 号美国临时申请的权益,其整个公开通过引用在此被全文并入。

发明领域

[0004] 本发明涉及用于诊断和治疗与中枢神经系统相关联的医学疾病以及用于提高个体认知功能的系统和方法。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明提供了被配置为识别和治疗与中枢神经系统相关联的各种医学疾病的方法和系统。本发明也提供了用于提高个体认知功能的系统和设备。

[0007] 通过下面参照附图对本发明的描述,本发明的其它特征和优点将变得清楚。

附图说明

[0008] 图 1 是根据本发明的示例性实施方式的综合神经认知系统的示意性方框图;

[0009] 图 2 是图 1 的系统的神经诊断模块的示意性方框图;

[0010] 图 3 是图 1 的系统的感兴趣区计算模块的示意性方框图;

[0011] 图 4 是图 1 的系统的脑部特征计算模块的示意性方框图;

[0012] 图 5 是图 1 的系统的治疗模块的示意性方框图;

[0013] 图 6 是图 1 的系统的刺激模块的示意性方框图;

[0014] 图 7 是图 6 的刺激模块的脑部刺激器的示意性方框图;

[0015] 图 8 是图 6 的刺激模块的脑部刺激器的另一个示意图;

[0016] 图 9 示出了实施方式 A 的系统;

[0017] 图 10 示出了实施方式 B 的系统;

- [0018] 图 11 示出了实施方式 C 的系统；
- [0019] 图 12 是计算机应用方框图；
- [0020] 图 13 是结束方框图；
- [0021] 图 14 是随时间变化的受治疗者之间 (ISAT) 方框图；
- [0022] 图 15 是标准化数据分析 (NDA) 方框图；
- [0023] 图 16 是专家决策交互系统 (EDMIS) 方框图；
- [0024] 图 17 是阿尔茨海默氏症诊断模块 (ADM) 方框图；
- [0025] 图 18 是脑病变定位模块 (DBLM) 方框图；
- [0026] 图 19 示出了实施方式 C 的刺激器的增强形式；和
- [0027] 图 20 示出了本发明的综合神经认知系统的回转稳定和反馈系统的示意图。

具体实施方式

[0028] 下面提供的实施例详细说明了本发明的各种实施方式。在阅读了本文提供的详细说明后,除详细说明中讨论的之外的本发明的其它特征、实施方式和优点对本领域相关技术人员将变得更明显。本领域相关技术人员将了解到,在不偏离本发明的范围或精神的情况下可对本发明进行很多改变。

[0029] 本发明提供了被配置为识别和治疗各种与中枢神经系统相关联的医学疾病的方法和系统。本发明还提供了用于提高个体认知功能的方法和系统。

[0030] 本发明提供了这样的系统和装置,其被配置为识别和治疗各种与脑部有关的疾病和 / 或评估和调节 (例如 :提高) 个体的认知、动作或情感功能或技能中的至少一个。该系统可包括至少一个刺激器。合适的刺激器包括但不限于第一刺激器和第二刺激器,第一刺激器可包含侵袭性和非侵袭性脑部刺激设备中的至少一个,第二刺激器可操作地连接于第一刺激器。第一刺激器被配置为通过利用电刺激、磁刺激、电磁刺激和光电刺激中的至少一个来刺激与脑部疾病相关联的至少一个脑部区域。第二刺激器被配置为调节与所识别的脑部区域相关联的至少一个认知功能。第一刺激器和第二刺激器可形成单个集成设备,或者可选择地,第一刺激器和第二刺激器可形成该设备的独立部件。第一刺激器和第二刺激器被配置为同时操作或顺序地操作。

[0031] 本发明也提供了用于诊断和治疗各种脑部疾病和 / 或调节个体中的至少一种认知、行为或情感功能或技能的方法。诊断和治疗与脑部有关的疾病或提高认知功能的方法可包括如下步骤:(i) 至少识别与脑部有关的疾病或认知功能相关联的脑部区域;(ii) 通过使用如电刺激、磁刺激、电磁刺激和光电刺激等刺激对脑部区域进行刺激;(iii) 可选择地,刺激与至少步骤 (i) 的脑部区域相关联的至少一个认知特征;和 (iv) 可选择地,使至少步骤 (i) 的脑部区域接受治疗,该治疗包括细胞替代疗法、细胞再生疗法和细胞生长中的至少一种;和 (v) 可选择地,使至少步骤 (i) 的脑部区域接受药物治疗。

[0032] 本发明提供了综合神经认知系统,该系统用于诊断和治疗各种与脑部有关的疾病,和 / 或用于 (根据结构或功能或认知功能与相应的统计健康或脑部疾病标准的个体比较或与用于认知提高功能的统计标准的个体比较) 评估和提高常人的与脑部有关的认知功能中的特定认知、行为或情感功能 (或技能)。本发明的综合神经认知系统也提供了随后的神经电刺激或电磁刺激,以及对个体的识别脑病变区域或脑部区域的辅助提高认知功能

的融合认知刺激。

[0033] 本发明也提供了用于区别性地对具有特定的与脑部有关的疾病的个体进行诊断的神经诊断计算系统和方法,以及个体的特定功能、结构或认知异常的规范说明。可选择地,本发明提供了用于识别那些特定认知功能的神经诊断计算系统和方法,所述特定认知功能相对于脑部功能的认知提高标准在个体中可被进一步提高。此外,本发明还提供了用于计算精确的基于个体的脑部刺激和相应的认知刺激参数的装置和方法,其被需要以刺激所识别的脑病变位点或者提高所识别的认知技能或功能。

[0034] 本发明进一步提供了这样的装置和方法,其根据相关脑部功能、结构和相应的认知功能的刺激前神经诊断测量和刺激后神经诊断测量的比较,刺激相关脑部区域和相应的认知功能,并且同时不断地监控和调节指定个体或疾病或特定认知提高功能的脑部和认知刺激参数。

[0035] 本发明提供了用于精确地定位和电刺激或电磁刺激相关脑病变区域的方法和系统,这些区域的刺激可改善常人在特定技能方面的认知功能。电刺激或电磁刺激可与相同脑部区域的融合认知刺激结合,和/或与神经可塑性方法的体内再生的或神经植入结合,其引起了由电、电磁或认知所刺激的相同脑部区域的再生、替换或生长,从而最大化潜在的治疗或神经可塑性效果,或者电刺激或电磁刺激可与药物介质或材料结合,其可促进与正被电磁或认知等所刺激的相同脑部区域相关联的神经可塑性或者认知功能的再生或提高。

[0036] 本发明还描述了用于区分具有提高的认知功能的个体与常人的电脑统计评估方法和系统。

[0037] 现在参照附图,其中相似的组件是由相似的参考数字指代的,图1至图8示出了本发明的系统200的各种结构组件,其被配置为诊断和治疗与中枢神经系统相关联的医学疾病和/或提高哺乳动物的认知功能。

[0038] 参照图1,其示出了个体脑部区域100,它们是个体的病理功能或结构脑部特征或者认知功能特征,其是与由神经诊断模块101(图1)识别的具体与脑部有关的疾病相关联的。神经诊断模块101测量功能活动或结构图,或者个体在特定任务(多个任务)中或在休息期间相应的认知性能。神经诊断模块101将该信息传输至感兴趣区计算模块102,其识别个体中结构、功能或认知功能与它们的相应的统计建立健康标准或者与特定任务中的认知提高性能的相应统计标准出现偏差的那些特定脑部区域。

[0039] 感兴趣区计算模块102输出指定个体的这些识别的统计偏差或认知提高的脑部区域以用于在脑部特征计算模块103中的分析。脑部特征计算模块103判断这些识别脑部区域中的任意一个在统计上是否符合特定的与脑部有关的疾病的已知结构、功能或认知的病理生理学。可选择地,脑部特征计算模块103判断这些识别脑部区域中的任意一个在统计上是否符合提高的或极好的认知或行为性能(在特定任务或者技能时)的建立标准。因此,例如,在自闭症障碍(ASD)的情况下,统计建立标准指示了自闭症儿童或个体表现出在左半球(LH)的典型布洛卡和韦尼克的语言区域中的异常缺乏活动(以及结构上减小的尺寸),同时对侧(RH)的布洛卡和韦尼克区域异常过度活动(或结构上扩大)。因此,在感兴趣区计算模块102识别这种LH的布洛卡和韦尼克的语言区域的异常活动减退(存在或不存在伴随的对侧RH的布洛卡和韦尼克区域的过度活跃)的情况下,感兴趣区计算模块102然后将这些区域输出至脑部特征计算模块103,以判断这些识别的脑部区域中的任意一个

是否在统计上符合自闭症障碍 (ASD) 的已知结构、功能或认知病理生理学。

[0040] 可选择地,在阿尔茨海默氏症(或由于年龄、痴呆或轻度认知障碍(MCI)导致的任何其它记忆力丧失)的情况下,统计建立的标准指示了这种记忆障碍是与海马和其它内侧颞结构的减少结构和功能、以及前额和后脑区域与面部识别区域之间减少的连通性或小脑的结构、功能或认知障碍(与动作协调障碍和语义记忆或语言能力丧失相关联)相关联的,或者与情绪和执行功能区域障碍(例如:左侧前额区和扣带回和额叶)相关联的。因此,在感兴趣区计算模块 102 识别这些大脑结构的这种异常减少结构或功能值的情况下,这些脑部区域被输出至脑部特征计算模块 103,以判断这些识别的脑部区域中的任意一个在统计上是否符合阿尔茨海默氏症、MCI、痴呆或与年龄有关的记忆力丧失或者其它老化疾病的已知结构、功能或认知病理生理学。在识别的兴趣区域或认知性能水平符合脑部疾病或者符合在特定任务中的辅助认知提高性能的中枢神经功能、结构或认知水平的情况下,治疗模块 104 计算刺激所识别的个体脑部区域 100 的所需要的精确的基于个体的脑部和认知刺激参数,这些参数对于改善功能、结构或认知疾病指标或者提高特定任务中的性能是必需的。

[0041] 感兴趣区计算模块 102 还输出指定个体的识别认知提高脑部区域,以用于在脑部特征计算模块 103 中的分析,从而判断这些识别的脑部区域中的任意一个是否在统计上与提高的或极好的认知或行为性能(在特定任务或者技能中)的建立标准存在偏差。因此,例如,在正常个体的结构、功能或认知模式在统计上不同于由超常或优秀认知语言能力指示的提高语言能力标准的情况下,那么这些识别的辅助提高脑部区域的认知刺激或电磁刺激或者电刺激或者相应的认知功能将被执行,超常或优秀认知语言能力包括但不限于:命名、发音清晰度、短期口头记忆、语言智力度量、词语联想、词汇、语法、实际语言、语义等,并且这些能力也与提高功能活动或连通性或有效的脑部活动模式或者任何其它对功能或结构提高认知语言功能能力的度量相关联。在识别的兴趣区域或认知性能水平被计算为与特定任务中的辅助提高神经中枢功能或结构或认知相关物匹配的情况下,治疗模块 104 将计算所需的精确的基于个体的脑部和认知刺激参数,以便改善特定任务中的功能、结构或认知的针对提高性能。

[0042] 刺激模块 105 接收来自于治疗模块 104 的关于包含它们的综合神经认知刺激参数的基于个体的脑部和认知刺激的输入。此外和/或可选择地,体内刺激器 109 可与刺激模块 105 结合。在示例性的实施方式中,体内刺激器 109 可包含面向相同个体脑部区域 100 的神经细胞或组织或者支持细胞的体内移植或再生或干细胞插入。

[0043] 反馈也可与刺激模块 105 相结合,并且它紧接着刺激模块 105。反馈可包括由神经诊断模块 101 执行的刺激后测量,然后神经诊断模块 101 进行所有的顺序计算步骤,其包括:感兴趣区计算模块 102、脑部特征计算模块 103、治疗模块 104 和刺激模块 105。所有的反馈计算步骤的目的是在管理脑部刺激和相应的认知刺激之后,根据个体的功能、结构或相应认知刺激的可能的改善,不断地监控和调节基于个体的脑部和相应的认知刺激参数(例如:直到确定的病理生理疾病的阈值已经被超出,其指示个体的临床改善,或者可选择地,直到确定的认知提高阈值已经被超出,其指示个体的特定认知功能的提高)。

[0044] 图 1 的组件(即:神经诊断模块 101、感兴趣区计算模块 102、脑部特征计算模块 103、治疗模块 104 和刺激模块 105)中的每一个可单独地或独立地工作,或者以任何可能的彼此组合工作。

[0045] 根据本发明的一个实施方式,神经诊断模块 101 被配置为将功能或结构神经影像学数据转换为统计有效的个体功能活动模式和统计有效的个体结构图。神经诊断模块 101 还可被配置为将个体认知性能数据与统计建立的健康标准进行比较。

[0046] 现在参照图 2,其示出了图 1 的系统 200 的神经诊断模块 101 的简化方框图。神经诊断模块 101 被配置为获得功能神经影像学数据 110、结构神经影像学数据 111 和认知数据 112,然后这些数据被馈送至统计计算模块 114 中。如图 2 所示,统计计算模块 114 被配置为计算个体功能活动数据 116、个体结构图 118 和个体认知特征 120。

[0047] 功能神经影像学数据 110 包含当具体个体执行特定认知或行为任务期间的不同脑部区域的活动的各种神经影像学测量。功能神经影像学数据 110 的另一个可能的测量包括当具体个体休息时的神经影像学测量。该数据可通过使用各种技术获得,这些技术尤其包括磁共振成像 (MRI)、功能性磁共振成像 ((fMRI)、正电子发射断层扫描 (PET),单光子发射计算机断层显像 (SPECT)、脑电图 (EEG) 和事件相关电位 (ERP)。

[0048] 结构神经影像学数据 110 包括个体脑部结构的各种神经影像学测量。结构图的非限制实施例是 MRJ(尽管,如前所述,如 PET 和 SPECT 等其它设备也能够生成结构图像)。

[0049] 认知数据 112 包括在可能认知或行为测试的宽泛范围内对个体的认知性能进行的测量,除其它之外,可包括但不限于:响应时间、精度、注意力、记忆、学习、执行功能、语言、智力、个性度量、情绪和自尊的测量。认知数据可通过电脑、纸和铅笔、面试、操作测试或实施认知或行为测试的其它形式获得。认知数据可经由以各种方式被输入计算机的口头、书面、视觉或触觉的反应被获得。

[0050] 如图 2 所示,功能神经影像学数据 110、结构神经影像学数据 111 和认知数据 112 被输入统计计算模块 114,统计计算模块 112 将这些类型的数据中的每一个与统计建立的标准进行比较,从而确定个体功能活动数据 116、个体结构图 118 和个体认知特征 120。用于执行那些计算和分析的各种计算软件是可获得的,例如,除其它以外,ICA、SPM 和 AutoROI。

[0051] 根据统计计算模块 114 对个体功能模式相对于统计建立标准的分析,个体功能活动数据 116 提供了个体在执行具体认知或行为任务时或者在休息时相对于统计建立的标准的大脑活动模式。

[0052] 同样地,根据统计计算模块 114 对个体结构脑部图像相对于统计建立标准的分析,个体结构图 118 提供了个体的唯一脑部结构。

[0053] 根据统计计算模块 114 对个体认知性能相对于统计确定标准的分析,个体认知特征 120 包含个体的唯一认知能力、技能或功能。

[0054] 神经诊断模块 101 可由功能神经影像学数据 110、结构神经影像学数据 111 和认知数据 112 一起构成或独立构成或以任意组合构成。然而,统计计算模块 114 是以任意组合构成的神经诊断模块 101 的一部分。

[0055] 施加于这些组件的可能组合的限制是:如果功能神经影像学数据 110 本质上存在于个体中,那么个体功能活动数据 116 必须存在;如果结构神经影像学数据 111 本质上存在于个体中,那么个体结构图 118 必须存在;并且如果感知数据 112 本质上存在于个体中,那么个体认知特征 120 必须存在。

[0056] 现在参照图 3,它是图 1 的系统 200 的感兴趣区计算模块 102 的简化图。感兴趣区计算模块 102 被配置为识别具体疾病和具体个体病理生理的脑部区域。可选择地,感兴趣

区计算模块 102 被配置为识别特定功能或结构脑部位点或者相应的认知特征,它们与指定常人在与特定脑部区域相关联的特定认知技能或功能中极好或提高功能的统计标准的相应属性不同。

[0057] 来自于图 2 的个体功能活动数据 116、个体结构图 118 和个体认知特征 120 的输入以及功能、结构、认知标准数据 121 是由标准脑部区域偏离分析 122 接收的,其确定哪些脑部区域与关于功能活动模式、结构或相应的认知功能水平的统计建立的健康标准出现偏离,并且作为感兴趣区数据 124 被输出。可选择地,标准脑部区域偏离分析 122 被配置为确定哪些脑部区域表现出与关于功能活动模式、脑部结构和特定极好或提高认知或行为性能的认知特征统计建立的标准出现偏离,其作为感兴趣区数据 124 被输出。

[0058] 三个个体功能活动数据 116、个体结构图 118 和个体认知特征 120 中的每一个可单独地或独立地工作,或者以与其它两个模块任意可能的组合工作。然而,这三个模块中的至少一个必须伴随功能的、结构的、认知标准数据 121 和标准脑部区域偏离分析 122,以计算和输出感兴趣区数据 124(其为特定功能的、结构的或相应认知脑部区域,这些区域相对于正常人群的分布在统计上存在偏离值,或者,可选地,这些区域相对于功能的、结构的或认知功能水平的提高认知功能的分布在统计上存在偏离值)。

[0059] 根据本发明的一个实施方式,标准脑部区域偏离分析 122 取决于统计计算,该统计计算将个体功能活动模式与统计建立的健康标准(其在执行特定认知或行为任务或者休息时,可取决于正常脑部活动的已知标准,或者它可取决于个体与执行特定认知行为任务的一组正常匹配对照中足够的大样本的功能活动模式的统计比较)进行比较。个体功能活动模式、脑部结构或认知性能与统计建立的健康标准的比较取决于个体认知性能值(逐个像素,或者逐个区域,功能的和结构的或特定脑部区域)与正常分布的健康对照组或人群的相应值之间的统计对照。

[0060] 在本领域众所周知地,各种统计过程中的任意一个的目的是确定个体功能、结构或认知值(由细胞、区域、脑部结构、叶或半球水平解析的)属于正常对照中的相应功能、结构或认知值的正常分布的可能性。不同的置信区间、临床意义的阈值和减少错误率的手段等可被用来确定个体中不同于对照组的那些感兴趣区。

[0061] 根据本发明的另一个实施方式,标准脑部区域偏离分析 122 可取决于统计计算,统计计算将个体功能活动模式与超平均个体中的极好或提高的特定认知或行为功能统计建立的标准进行比较,或者用于如下的提高对应于特定认知功能的区域的脑部刺激或提高对相同特定认知功能或技能的认知训练。个体功能活动模式、脑部结构或认知性能与展示出在特定任务或技能中极好认知性能的个体的功能、结构或认知性能的统计建立标准的比较,取决于个体的逐个像素、或逐个区域、功能和结构或认知性能值与正常分布健康对照组或人群的相应值的统计对照。在本领域众所周知地,各种统计过程中的任意一个的目的是确定个体功能、结构或认知值(由细胞、区域、脑部结构、叶或半球水平解析的)属于个体正常对照在特定任务或技能中极好或提高认知功能的相应功能、结构或认知值的(正态)分布的可能性,或者如下所述对特定功能的认知培训,或者通过刺激相应的脑部区域提高认知功能。

[0062] 标准脑部区域偏离分析 122 输出感兴趣区数据 124,即:偏离统计建立的功能或结构脑部标准的特定结构脑部位点、功能脑部区域和认知特征。可选择地,标准脑部区域偏离

分析 122 输出感兴趣区数据 124, 其可包括与对于特定极好或提高认知性能的标准而统计建立的功能或结构脑部标准不同的特定结构脑部位点、功能脑部区域和认知特征。

[0063] 在个体存在发展(或已经具有)与阿尔茨海默氏症相关联的异常功能、结构或相应认知性能异常性的风险的情况下, 可能的感兴趣区数据 124 的几个实例如下: 左额、左前额、布洛卡的、韦尼克、海马和相关地区、前扣带回以及运动、内侧颞回、脑回 (antheonal gyrus)、小脑的异常缺乏活化, 以及一些或所有这些区域之间的功能连接措施的减弱。结构异常性也可包含这些中枢神经区域之间的这些结构体积或光纤连接的减少。在自闭症谱系障碍 (ASD) 的情况下, 结构异常性是由逆转功能活动证明的, 即, ASD 儿童(和成人)相对于正常匹配对照由右半球 RH 替代左半球 LH 语言区域活动模式, 例如 LH 的布洛卡区域、韦尼克区域的过度活跃, 但非 ASD 相对于匹配对照在 RH 的这些对侧区域中的过度活跃。对于“心理理论”社会认知 ASD 缺欠, 扁桃体、梭状回的功能活动减退以及大脑半球之间连接测量的功能障碍可发生。此外, 在休息时或语言范式的情况下, ASD 个体相对于可表示为心理理论中的普通 RH 过度活跃的对照的普通 RH 功能障碍可发生。

[0064] 现在参照图 4, 其描绘了图 1 的系统 200 的脑部特征计算模块 103。脑部特征计算模块 103 被配置为判断所识别的感兴趣区数据 124 是否表示个体一直受与具体脑部疾病相关的具体功能、结构或相应认知损伤折磨的可能性。可选择地, 图 1 的脑部特征计算模块 103 被配置为判断所识别的感兴趣区数据 124 是否表示个体一直低于提高的或极好的功能、结构或相应的认知任务性能标准(例如, 根据相对于具有极好功能的个体的实例中的相应值的功能、结构或认知值)的可能性。

[0065] 感兴趣区数据 124(其为功能活动、结构或相应认知性能已经被确定为在统计上在个体中不同于对照组的那些脑部区域, 或者可选择地, 相对于认知提高性能的实例)被输入脑部特征阈值计算 126。脑部特征阈值计算 126 确定具有不同于具体疾病统计阈值的功能活动或结构特性或相应感知性能值的那些感兴趣区数据 124, 由于在测试时或者预期地在不同的时间点时个体具有具体疾病, 因此这些具体疾病统计阈值具有高预测值。可选择地, 感兴趣区数据 124 被输出至脑部特征阈值计算 126, 其判断这些感兴趣区数据 124 是否具有这样的功能活动或结构值, 即, 其与特定提高认知功能的统计确定的功能或结构阈值相同或不同。

[0066] 在脑部特征阈值计算 126 确定感兴趣区 (ROI) 数据 124 等于或超出已经被确定为描述特定疾病的特定区域的功能或结构阈值的情况下, 它将输出 ROI 阈值数据 128 和脑部疾病数据 129。对于那些特征是低于正常对照人群的统计计算值的特定的与脑部有关的疾病的功能、结构或相应认知性能阈值, 如果个体的感兴趣区数据 124 低于上述具体疾病阈值, 那么脑部特征阈值计算 126 将输出 ROI 阈值数据 128, 其由所有由脑部疾病数据 129 指定的特定的与脑部有关的疾病的低阈值区的感兴趣区数据 124 构成。在脑部特征阈值计算 126 检测出统计的重要的个体功能、结构或相应认知性能值的那些情况下, 即其超出具体疾病阈值, 或者可选择地, 在功能、结构或相应的认知功能值已经被确定为在统计上低于正常对照的那些情况下其低于具体疾病阈值, 脑部特征阈值计算 126 还将输出脑部疾病数据 129, 说明了什么样的特定的与脑部有关的疾病与特定个体的这些超阈值(或上述低阈值)、功能、结构或相应认知性能值在统计上可靠地关联。

[0067] 在个体的功能、结构或相应认知性能值还未超出具体疾病阈值的情况下(或者在

具体疾病阈值低于正常人群的统计值并且个体的 ROI 阈值数据 128 高于这些具体疾病阈值的情况下), 脑部特征阈值计算 126 将输出无差数据 130 (例如: 其指示个体中不存在与常人的统计分布不同的功能、结构或认知模式)。在该情况下, 无差数据 130 发起终止治疗和报告正常结果 131, 其通过告知个体或者治疗医师该个体将不可能遭受任何与脑部有关的疾病并且因此无需治疗的方式来终止本发明的诊断阶段。

[0068] 在脑部治疗阈值计算 126 确定感兴趣区数据 124 等于或超出已经被确定为在特定认知任务或技能中表现出提高性能或功能的特定区域的功能或结构值的阈值的情况下, 它将输出 ROI 阈值数据 128 和脑部疾病数据 129。对于与表现为一直低于正常对照人群的统计计算值的特定提高认知技能或功能相关联的那些功能或结构值, 如果个体的感兴趣区数据 124 低于上述认知提超阈值, 那么脑部特征阈值计算 126 将输出 ROI 阈值数据 128, 其由低阈值区域的所有感兴趣区数据 124 构成。在脑部特征阈值计算 126 检测出这样的统计重要的个体功能或结构值的情况下, 即其超出认知提超阈值, 或者可选择地, 在功能或结构值已经被确定为在统计上低于正常对照的那些时, 其低于认知提超阈值, 脑部特征阈值计算 126 还将输出脑部疾病数据 129, 其说明了什么样的特定认知提高技能或功能与指定个体的超阈值 (如上所述低阈值)、功能、结构或相应认知性能值在统计上可靠地关联。

[0069] 在脑部特征阈值计算 126 输出 ROI 阈值数据 128 和脑部疾病数据 129 的情况下, ROI 阈值数据 128 包含对所有这样的像素或细胞或区域或半球脑部区域的识别, 即, 它们在个体中的功能、结构或相应认知性能水平被计算为超出个体的具体疾病阈值或者低于具体疾病阈值 (如上所示), 并且 ROI 阈值数据 128 还包含对这些像素或细胞或区域或半球位点中的每一个的精确功能或结构或认知值相对于它们相应的具体疾病阈值的指示。在脑部特征阈值计算 126 输出 ROI 阈值数据 128 和脑部疾病数据 129 的那些情况下, 并且其中 ROI 阈值数据 128 包含对个体功能、结构或相应认知性能水平已经被计算出低于特定认知任务或功能 (或者低于上述特定提高认知阈值) 的提高认知功能水平的所有像素或细胞或区域或半球脑部区域的识别, ROI 阈值数据 128 还指出所识别的像素、细胞或者区域或半球位点中每一个处的精确功能、结构或认知值以及它们相应的统计计算阈值。

[0070] 在个体的功能、结构或相应认知性能值还未超出具体的疾病阈值的情况下 (或者在具体疾病阈值低于正常人群的统计值并且个体的 ROI 阈值数据 128 高于那些具体疾病阈值的情况下), 脑部特征阈值计算 126 输出无差数据 130 (例如: 其指示个体中不存在与常人的统计分布不同的功能、结构或认知模式)。在该情况下, 无差数据 130 发起终止治疗和报告正常结果 131, 其通过告知个体或者治疗医师该个体将不可能遭受任何与脑部有关的疾病并且因此无需治疗的方式来终止本发明的诊断阶段。

[0071] 在个体的功能或结构值还未超出认知提高的阈值的情况下 (或者在认知提高阈值低于正常人群的统计值并且个体的 ROI 阈值数据 128 高于这些特定认知提高阈值的情况下), 脑部特征阈值计算 126 输出无差数据 130 (例如, 指示个体中不存在与认知提高功能或结构特征的统计分布不同的功能、结构或认知模式)。在该情况下, 无差数据 130 发起终止治疗和报告正常结果 131, 其通过告知个体或者治疗医师该个体将不可能受益于任何认知提高治疗的方式来终止本发明的诊断阶段。

[0072] 由脑部治疗阈值计算 126 执行的计算是基于个体功能活动、脑部结构或认知性能与特定的与脑部有关的疾病中相应的功能、结构或认知性能的统计分布的统计比较。可选

择地,由脑部特征阈值计算 126 执行的计算可基于个体功能活动、脑部结构或认知性能与特定提高认知技能或功能的相应功能、结构或认知性能的统计分布的统计比较。这些统计比较是由个体的感兴趣区数据 124 与具体疾病的,或者可选择地,特定提高认知功能的其相应统计标准的逐个像素、细胞、区域或半球比较构成的。正常功能、结构或相应认知性能的这些统计标准可通过综合分析(或其它统计过程)获得,该分析用于按科学的方法对公布的数据进行平均,从而对不同像素、细胞、区域或半球水平处以及贯穿具体疾病和该具体疾病的特定辅助显型或阶段的不同影像学范式的功能、结构或相应认知性能水平进行定量。

[0073] 可选择地,正常脑部功能、结构和相应认知性能的这些统计计算标准可通过常人与患有具体疾病的患者的比较的足够多的样本来获得,接下来的统计方法被用于使正常对照分布与患者的比较规范化,这将导致对每个像素、细胞、区域或半球的具体统计阈值的计算——在个体中高于或低于该值可能表示具体疾病、特定疾病的辅助显型或阶段。可选择地,正常脑部功能、结构和相应认知性能的这些统计计算标准可通过足够多的常人与针对具体技能的提高认知技能功能的个体比较来获得,接下来的统计方法被用于使正常对照与提高认知性能的个体的分布规范化,这将导致对每个像素、细胞、区域或半球的具体统计阈值的计算——在个体中高于或低于该值可能表示具体提高认知性能或者技能。此外,对重要水平、置信区间、测试能力、作用范围或其它统计测量的改变可允许人们获得用于区分与脑部有关的疾病与正常对照值之间的不同统计(预测)阈值,所述统计测量用于根据对特定患病人群与正常对照人群进行采样以对它们之间的差别进行定量。

[0074] 脑部特征阈值计算 126 对这样的统计阈值进行确定取决于对正常与疾病样本分布的分析,其中功能、结构或相应认知性能水平高于或低于该统计阈值可能表示特定脑部疾病、辅助显型或疾病阶段(即,在统计分析已经表明对于特定像素、细胞、区域或半球,正常样本产生了比疾病样本统计可靠性更高的功能或结构值的情况下,脑部特征阈值计算 126 将确定个体中低于正常人群的计算阈值的该特定像素、细胞、区域半球等的值将被标注上具有特定疾病的疾病区域)。因此,例如,统计分析已经表明正常样本在 LH 的布洛卡和韦尼克区产生了比孤独症样本在统计上可靠性更高的功能或结构值。因此,脑部特征阈值计算 126 将确定展示出低于相应正常人群的计算阈值的那些特定脑部区域的功能活动、结构体积或认知值的个体将被标注为在该特定个体中的孤独症的疾病区域。类似地,统计分析已经表明对于海马、颞结构、前额和后额之间的连接或面部识别或小脑或扣带值,正常样本产生了比阿尔茨海默氏症或 MCI 或神经错乱的或老化样本在统计上可靠性更高的功能活动、结构体积或认知值。因此,脑部特征阈值计算 126 将确定在特定脑部区域展示出低于相应正常人群值的计算阈值的功能、结构或认知值的个体将被标注为阿尔茨海默氏症或 MCI 或老化疾病的疾病区域。

[0075] 相反地,在那些统计分析已经表明对于特定像素、细胞、区域或半球正常样本产生了比疾病样本统计可靠性更低的功能或结构值的情况下,脑部特征阈值计算 126 将确定对于该特定像素、细胞、区域半球等个体中高于正常人群值的计算阈值的值将被标注上具有特定疾病的疾病区域。因此,例如,统计分析已经表明正常样本在 RH 的对侧布洛卡或韦尼克区产生了比孤独症儿童在统计上可靠性更低的功能或结构值。因此,脑部特征阈值计算 126 将确定个体中高于正常人群的相应计算阈值的 RH 的对侧布洛卡或韦尼克区的值将被

标注上自闭症谱系障碍的疾病区域。

[0076] 类似地,为了使脑部特征阈值计算 126 计算指示个体在特定任务时提高认知性能的功能、结构或相应值的阈值,正常样本或人群与提高样本或人群的统计比较将针对逐个像素、细胞、区域或半球功能、结构或相应认知测量而被执行。在那些统计分析已经表明对于特定像素、细胞、区域或半球,提高样本产生了比正常样本或人群统计可靠性更高的功能或结构值的情况下,脑部特征阈值计算 126 将确定对于个体中特定像素、细胞、区域或半球等低于提高人群或样本的计算阈值的这些值将被确定为指示这些细胞、区域或半球区域表示该特定个体的辅助提高功能、结构或相应认知性能水平。因此,对个体中这些识别的辅助提高脑部区域的兴奋刺激可提高它们相应的认知性能。

[0077] 相反地,在那些统计分析已经表明对于特定像素、细胞、区域或半球,提高样本比正常样本或人群产生了统计可靠性更低的功能或结构值的情况下,脑部特征阈值计算 126 将确定个体中高于提高样本或人群阈值的可指示对于特定认知特征、性能或技能的个体的辅助提高功能、结构或相应认知水平。因此,对个体中这些识别的辅助提高脑部区域的抑制刺激可提高它们相应的认知性能。

[0078] 脑部特征阈值计算 126 判断指定个体的个体功能、结构或相应认知性能水平相对于正常人群的相应值统计上是“相同的”或“不同的”。一旦脑部特征阈值计算 126 已经确定特定感兴趣区数据 124 确实超出具体疾病统计阈值,或者可选择地,低于特定提高功能阈值,那么它输出脑部特征数据 127,该数据指示哪些脑部区域功能、结构异常,或者根据与特定削弱的认知性能的关联,或者可选择地,该数据指示哪些脑部区域可被神经刺激或认知刺激从而提高特定认知功能或技能。

[0079] 脑部特征阈值计算 126 还输出脑部阈值数据 128,其包括逐个像素、细胞、脑部区域或半球值以及认知性能阈值,该认知性能阈值为正常脑部功能的认知性能阈值,或者可选择地,该认知性能阈值为提高与如重要水平、置信区间等那些计算阈值相关联的脑部功能以及各种统计指标的认知性能阈值,或者该认知性能阈值为提高对感兴趣区数据 124 功能、结构或认知值与正常脑部功能的统计建立阈值之间的统计差别进行评估的任何其它统计测量的认知性能阈值。另一方面,如果脑部特征阈值计算确定所有感兴趣区数据 124 未超出具体疾病统计阈值,或者,可选择地,未低于特定提高认知性能阈值,那么脑部特征阈值计算 126 输出无差数据 129,然后其进入终止治疗和报告正常结果 130(其终止医学设备的操作并且告知患者或医生个体是正常的并且未患明显的与脑部有关的疾病,或者可选择地,极好地执行特定认知任务,并且因此不能受益于用于提高特定认知技能的脑部和认知刺激)。

[0080] 现在参照图 5,其示出了图 1 的系统 200 的治疗模块 104。治疗模块 104 被配置为确定具有具体与脑部有关的疾病的个体的精确脑部刺激、认知刺激和神经认知刺激参数。可选择地,治疗模块 104 能够确定正常个体的精确脑部刺激、认知刺激和神经认知刺激参数,以提高特定认知功能。

[0081] 治疗模块 104 包括图 4 的 ROI 阈值数据 128 和脑部疾病数据 129,它们被输入特征阈值逆刺激计算 132,其包括脑部刺激分析仪 133、认知刺激分析仪 134 和神经认知刺激分析仪 136,它们依次产生相应的脑部刺激数据 138、认知刺激数据 140 和神经认知刺激数据 140。

[0082] 特征阈值逆刺激计算 132 被配置为将高于或低于具体疾病阈值或者高于或低于个体中提高认知功能水平以及它们相应的功能、结构或相应认知性能阈值的 ROI 阈值数据 128 的功能、结构或认知性能水平与脑部疾病数据 129 进行比较,以确定最佳脑部、认知或神经认知刺激参数。

[0083] 指导特征阈值逆刺激计算 132 的功能的关键计算原则是,为了改善遭受特定的与脑部有关的疾病的个体的功能、结构或相应认知性能水平,或者可选择地,为了提高正常个体的功能、结构或相应认知性能水平,必须按照相对于指定个体的超阈值或低阈值阈值的逆兴奋或抑制刺激方向,对特定识别的 ROI 阈值数据 128 区域进行刺激。通过这种方式,在个体功能、结构或相应的认知性能水平低于相应正常功能、结构或认知性能的阈值的那些情况下,特征阈值逆刺激计算 132 将计算普通兴奋的脑部或认知刺激。例如,在那些个体功能、结构或相应的认知性能水平已经表现为属于低于相应正常功能、结构或认知性能的阈值的 LH 的布洛卡和韦尼克语言区域或者扁桃体或梭状回的自闭症谱系障碍的活动减退(或异常小的结构体积)的情况下,特征阈值逆刺激计算 132 将计算普通兴奋脑部或这些脑部区域的认知刺激。同样地,在那些个体功能、结构或相应认知性能水平已经表现为属于阿尔茨海默氏症、老化、痴呆或 MCI 的情况下,这些疾病是通过海马的活动减退(或者异常小的结构体积)、内侧颞结构、前额和后额之间连接的损害或面部识别区或者小脑或扣带功能或结构被检测的,特征阈值逆刺激计算 132 将计算普通兴奋脑部或这些脑部区域的认知刺激。

[0084] 相反地,在个体功能、结构或相应认知性能水平高于相应的正常功能、结构或相应认知性能水平的情况下,特征阈值逆刺激计算 132 将计算普通抑制脑部或认知刺激。例如,在个体功能、结构或相应认知性能水平已经表现为属于特征为 RH 的对侧布洛卡和韦尼克区域的活动减退(或异常小的结构体积)的自闭症谱系障碍的情况下,特征阈值逆刺激计算 132 将计算普通兴奋脑部或这些脑部区域的认知刺激。

[0085] 相同的特征阈值逆刺激原则也被应用于特征阈值逆刺激计算 132 以用于认知提高。具体地,在那些个体功能、结构或相应认知性能水平低于提高的认知性能阈值的情况下,特征阈值逆刺激计算 132 将计算普通刺激脑部或认知刺激。相反地,在个体功能、结构或相应认知性能水平高于认知提高阈值的情况下,特征阈值逆刺激计算 132 将计算普通抑制脑部或认知刺激。

[0086] 在那些个体功能、结构或相应认知性能水平高于相应提高的功能、结构或认知性能(即,例如与在特定技能或者功能方面具有提高认知性能的个体的特定脑部区域的减少活动相反,与正常认知性能相关联的某个脑部区域的过度活跃)的阈值的情况下,特征阈值逆刺激计算 132 将计算普通抑制脑部或认知刺激。因此,特征阈值逆刺激原则也被应用于特征阈值逆刺激计算 132,以用于认知提高,也就是说:在个体功能、结构或相应认知性能水平低于提高的认知性能阈值的情况下,特征阈值逆刺激计算 132 将计算普通兴奋脑部或认知刺激。相反地,在个体功能、结构或相应认知性能水平高于认知提高阈值的情况下,特征阈值逆刺激计算 132 将计算普通抑制脑部或认知刺激。

[0087] 具体地,脑部刺激分析仪 133 将指定个体中高于或低于具体疾病阈值或者高于或低于特定认知提高阈值的 ROI 阈值数据 128 功能水平与它们相应的功能阈值进行比较,并且同时考虑脑部疾病数据 129 的特定的与脑部有关的疾病或者特定认知提高目的,以确定

指定个体的最佳脑部刺激参数。例如,在个体功能或结构活动参数在某些 ROI 阈值数据 128 区域中低于正常阈值的情况下,脑部刺激分析仪 133 将输出兴奋脑部刺激参数。相反地,在个体功能或结构活动参数在某些 ROI 阈值数据 128 区域中高于正常阈值的情况下,脑部刺激分析仪 133 将输出抑制脑部刺激数据 138 参数。

[0088] 同样地,认知刺激分析仪 134 将指定个体中高于或低于具体疾病阈值或者高于或低于特定认知提高阈值的 ROI 阈值数据 128 水平与它们相应的认知阈值进行比较,并且同时考虑脑部疾病数据 129 的特定的与脑部有关的疾病或者特定认知提高目的,以确定指定个体的最佳认知刺激参数。例如,在特定任务或功能中个体认知性能水平低于正常阈值的情况下,脑部刺激分析仪 133 将输出兴奋认知刺激参数。相反地,在特定认知功能中的个体认知性能水平高于正常阈值的情况下,脑部刺激分析仪 133 将输出抑制认知刺激数据 142 参数(即:试图直接地或通过训练或刺激其相反的或者表达或其它认知功能的方式来抑制异常(或辅助提高)认知功能的认知刺激范式或训练方法,其有效地抑制或削弱特定异常或辅助提高认知功能)。

[0089] 同样地,神经认知刺激分析仪 136 将指定个体中高于或低于具体疾病阈值或者高于或低于特定认知提高阈值的 ROI 阈值数据 128 功能、结构或相应认知性能水平与它们相应的功能阈值进行比较,同时考虑特定的与脑部有关的疾病的脑部疾病数据 129 或者特定认知提高目的,以确定指定个体的最佳脑部刺激参数。然而,在神经认知刺激分析仪 136 的情况下,计算是用于识别最佳神经认知刺激参数(例如,根据以兴奋的或抑制的方式刺激具体脑部区域(或多个区域)以及以兴奋的或抑制的方式对相同脑部区域(或多个区域)的相应认知刺激之间的一致性,相同或不同脑部区域之间的神经脑部刺激与认知刺激之间的临时交叠或分离,等)。因此,根据 ROI 阈值数据 128 对高于或低于具体疾病或认知提高阈值的特定脑部区域(或多个区域)的指示以及对那些超阈值或低阈值个体水平所属的脑部疾病数据 129 疾病的指示,神经认知刺激分析仪 136 计算上述最佳神经认知刺激参数。

[0090] 由脑部刺激分析仪 133 计算的脑部刺激的具体强度、持续时间、位点、间隔和其它参数是基于来自于脑部疾病数据 129 的输入以及上述特征阈值逆刺激原则被确定的(即:在个体 ROI 阈值数据 128 功能或结构水平与脑部疾病数据 129 疾病阈值或认知提高阈值相差较大的情况下,抑制或兴奋刺激参数将具有更高强度、持续时间、多个脑部位点等,反之亦然)。

[0091] 为了提高各种认知功能或技能,相应的脑部区域应该被兴奋地刺激,即,用于记忆或学习提高的海马或颞叶或扣带回、用于执行功能、专注、学习和智能的额叶皮层或前额叶皮层、用于运动功能和协调的运动皮层或小脑、用于提高视觉功能的视觉皮层、在具有或不具有左额叶或左前额叶兴奋刺激的情况下减小恐惧和忧虑的抑制扁桃体、提高自尊心或心情或幸福 -- 对左前额叶或左额叶进行兴奋刺激或对右前额叶脑回进行抑制刺激。在所有这些实例中,相应的认知刺激可被应用,例如,其改善或提高了患病脑部或认知功能或者提高了期望的认知功能。

[0092] 本发明的示例性实施方式包括治疗模块 104 的特定的与脑部有关的疾病的实验性 ROI 阈值数据 128,例如阿尔茨海默氏症和 ASD 的脑部疾病数据 129 等。具体地,在阿尔茨海默氏症的情况下,ROI 阈值数据 128 被希望包含这些区域中的任意一个或它们的任意组合,其中:左额叶、左前额叶、布络卡、韦尼克、海马及相关区域、前扣带回以及运动、内

侧颞回、脑回、小脑等的异常缺乏活动,并且这些区域的部分或全部之间的功能连接测量下降。由于这些神经区域之间的这些结构体积或连接纤维的减小,结构异常也可存在。

[0093] 在自闭症谱系障碍 (ASD) 的情况下, ROI 阈值数据 128 被希望包含这些区域中的任意一个或它们的任意组合,其中:ASD 儿童(和成人)相对于正常匹配对照由右半球 RH 替代左半球 LH 语言区域活动模式的逆功能活动(例如:LH 的布洛卡区域、韦尼克区域的过度活跃,但非 ASD 相对于匹配对照在 RH 的这些对侧区域中的活动减退)。对于“心理理论”社会认知 ASD 缺欠,扁桃体、梭状回的功能过度活跃以及大脑半球之间连接测量的功能障碍可发生。此外,在休息时或语言范式的情况下,ASD 个体相对于可表示为心理理论中的普通 RH 过度活跃的对照的普通 RH 功能障碍可发生。

[0094] 因此,本发明的系统的示例性和仅说明性的实施方式包括脑部刺激数据 138 或认知刺激数据 142 或神经认知刺激数据 140,其为对左额叶或左前额叶或布洛卡或韦尼克或海马及相关区域、或前扣带回或运动或内侧颞回或脑回或小脑等的兴奋刺激,或者这些区域的部分或全部之间的功能连接或者这些区域中的任意组合的刺激——在阿尔茨海默氏症的情况下。同样地,轻度认知功能损害的较轻病例(或任意其它形式的与年龄有关的记忆力衰退或痴呆)可需要对这些脑部区域中的部分或所有进行相似的刺激。在 ASD 的情况下,本发明的系统的示例性实施方式可包括脑部刺激数据 138 或认知刺激数据 140 或神经认知刺激数据 140,其为对下述区域中的任意一个或它们的组合进行的兴奋刺激,即:布洛卡区或韦尼克区或者扁桃体或梭形回或跨半球连接。此外,ASD 可需要脑部刺激数据 138、或认知刺激数据 140、或神经认知刺激数据 140,其为对侧布洛卡或韦尼克的 RH 区域的抑制刺激或者对 RH 的普通抑制刺激。

[0095] 为了提高各种认知功能或技能,相应的脑部区域应该被兴奋地刺激,即,用于记忆或学习提高的海马或颞叶或扣带回、用于执行功能、专注、学习和智能的额叶皮层或前额叶皮层、用于运动功能和协调的运动皮层或小脑、用于提高视觉功能的视觉皮层、在具有或不具有左额叶或左前额叶兴奋刺激的情况下减小恐惧和忧虑的抑制扁桃体、提高自尊心或心情或幸福——对左前额叶或左额叶进行兴奋刺激或对右前额叶脑回进行抑制刺激。在所有这些情况下,相应的认知刺激可被应用(例如,改善或提高了患病脑部或认知功能或者提高了期望的认知功能的刺激。)

[0096] 特征阈值刺激计算 132 的重要方面是疾病特异性或认知提高特异性神经可塑性计算的原则,其为由神经认知刺激分析仪 136 执行的计算的基础。该原则基于对与这些特定脑部疾病以及认知提高协议相关联的具体神经可塑性特征的识别,体现了各种神经认知刺激参数与具体脑部疾病或特定认知提高协议的适应性。因此,神经认知刺激分析仪 136 考虑了具体脑部疾病数据 129 的特定个体的脑部疾病或认知提高目的,并且基于该信息与涉及 ROI 阈值数据 128 和脑部疾病数据 129 的已知神经可塑性信息的结合,ROI 阈值数据 128 确定最佳神经认知刺激数据 140。

[0097] 例如,除其它以外,神经可塑性刺激参数可包括如下以下项:脑部及相应认知刺激的强度、它们的持续时间、起始时间和终止时间、暂时交叠或分离、所有可能脑部刺激位点及其相应认知刺激的顺序和组合。这些参数都可基于刺激后神经诊断模块 100 和感兴趣区计算模块 102 和脑部特征计算模块 103 和治疗模块 105 被动态地改变或调节。

[0098] 这种神经认知刺激分析仪 136 的一个实例是用于治疗阿尔茨海默氏症的记忆丧

失或其它 MCI、痴呆、记忆力丧失疾病或记忆增强疾病的最佳神经可塑性刺激的计算,其可包括:以任意可能的组合对海马或其它额颞叶区域或额叶区域或前额叶区域或扣带回的兴奋的 10-20Hz TMS 刺激,其将与记忆提高或编码或恢复或回忆或认知或记忆或知觉或听觉或语义记忆提高认知训练或刺激方法同步,以获得与记忆力改善有关的最佳神经可塑性潜在改变(例如:基于对最佳神经可塑性参数的计算,其允许与这些特定 ROI 阈值数据 128 和脑部疾病数据 129 相关的大多数学习、编码记忆恢复或形成)。

[0099] 由神经认知刺激分析仪 136 对特定 ROI 阈值数据 128 和脑部疾病数据 129 做出的最佳神经可塑性参数的确定可根据现有技术发现得到,这些现有技术发现涉及 ROI 阈值数据 128 和脑部疾病数据 129 的任意特定组合。可选择地,它可根据本发明的刺激后动态反馈回路被计算,该刺激后动态反馈回路具有上面提到的神经诊断模块 100、感兴趣区计算模块 102、脑部特征计算模块 103、治疗模块 105 和刺激模块 105。后面的反馈回路计算可允许或者通过对指定个体的动态监控或调节,或者通过统计荟萃分析或其它统计分析,对最有效的学习曲线或特定 ROI 阈值数据 128 和脑部疾病数据 129 组合的神经认知刺激数据 140 的计算,其它统计分析为用于分析多个个体之间的特定 ROI 阈值数据 128 和脑部疾病数据 129 的各种神经认知刺激参数的有效性的统计分析,所述个体具有相同的 ROI 阈值数据 128 和脑部疾病数据 129 组合。通过该方式,神经认知刺激分析仪 136(当被嵌入和集成在上述刺激后反馈回路中时)提供了用于对任意特定 ROI 阈值数据 128 和脑部疾病数据 129 组合的神经认知刺激参数进行最优化的自动学习潜能。

[0100] 本发明的重要方面是脑部特征计算模块 103 提供鉴别诊断统计工具的能力,该鉴别诊断统计工具用于筛查、评估和诊断个体在测试时特定的与脑部有关的疾病的存在,或者本发明的重要方面是脑部特征计算模块 103 基于感兴趣区 124 与正常人群或样本的相应功能、结构或认知功能分布的统计的可靠偏差来提供可靠预测诊断工具的能力。通过该方式,脑部特征计算模块 103 可被认为是独立的鉴别诊断工具,其用于在测试时或者预期地评估个体一直受特定的与脑部有关的疾病折磨的可能性,该工具具有确定概率的预测能力(例如:与本发明的神经诊断模块 101、感兴趣区计算模块 102 相结合,或者组成完全独立的鉴别诊断神经行为工具)。

[0101] 更具体地说,因为感兴趣区计算模块 102 可包括以任意可能的组合或独立地三个个体功能活动数据 116、个体结构图 118 和个体认知特征中的任意一个、以及功能结构认知标准数据 121,因此标准脑部区域偏差分析 122 能够输出感兴趣区数据 124,其作为个体的功能、结构或认知统计重要偏差特征。因此,脑部特征阈值计算 126 能够基于功能、结构或认知偏差的感兴趣区数据 124(独立地或以任意可能的组合一起)鉴别地诊断个体一直受特定的与脑部有关疾病折磨的可能性。

[0102] 因此,脑部特征计算模块 103 还能够提供鉴别诊断工具,其用于基于独立的个体功能活动数据 116、个体结构图 118 或个体认知特征 120 或它们的任意组合,在测试时或者预期地在一段设定时间周期内,评估个体一直受特定的与脑部有关的疾病折磨的可能性。因此,脑部特征计算模块 103 还可用作独立的或非独立的神经行为鉴别诊断工具,其能够基于(从各种认知或行为测试中得到的)简单的认知数据 112 或者基于更广泛的功能神经影像 108 和结构神经影像数据 111,筛查具有任何存在的或预期的与脑部有关的疾病的广泛人群(或者可选择地该工具能够筛查具有提高认知功能能力的个体),简单的认知数据

112 是通过统计计算模块 114 分析的并且导致个体认知特征 120, 功能神经影像 108 和结构神经影像数据 111 也是通过统计计算模块 114 分析的并且导致个体功能活动数据 116 和个体结构图 118 以及上述认知数据 112(以任意可能的组合)。

[0103] 实际上, 考虑到仅获得了认知数据 112(然而, 其可通过统计计算模块 114 和标准脑部区域偏差分析 122 计算, 从而产生统计重要的鉴别诊断或预测诊断能力)的主筛查测试的低成本, 该认知或行为测试可被用作初始的广泛人群筛查工具, 其用于评估各种脑部疾病的发展的存在或可能性。在用于特定脑部疾病的普通人群的低成本普通筛查测试(其具有正常到良好的鉴别诊断或未来预测诊断能力)之后, 人们可利用第二级、更复杂的、费用昂贵的、完整的神经诊断模块 101, 其利用了个体功能活动数据 116、个体结构图 118 和个体认知特征 120(或者任意可能的组合), 以获得更精确(具有更低的假阳性率)的特定脑部疾病的鉴别诊断。

[0104] 本发明的另一个重要方面是脑部特征计算模块 103 的能力, 其提供了这样的预测统计工具, 即该工具用于筛查、评估和诊断个体具有特定技能的可能性, 或者可选择地, 该工具用于诊断或评估提高个体的特定认知功能的可能性, 它是基于感兴趣区 124 与正常人群或样本中的相应功能结构或认知性能分布的统计比较被计算的。脑部特征计算模块 103 可被认为是这样的独立鉴别诊断工具, 即, 其用于在测试时或者预期地评估个体一直受特定脑部疾病折磨的可能性, 该工具具有某一概率的预测能力, 即, 与本发明的神经诊断模块 101、感兴趣区计算模块 102 相结合, 或者组成完全独立的鉴别诊断神经行为工具。

[0105] 更具体地说, 考虑到感兴趣区计算模块 102 是以任意可能组合的或独立的三个个体功能活动数据 116、个体结构图 118 和个体认知特征中的任意一个、以及功能结构认知标准数据 121 的上述可能性, 标准脑部区域偏差分析 122 能够输出感兴趣区数据 124, 其为个体与认知提高统计标准之间的功能或结构或认知统计重要偏差特征。因此, 脑部特征阈值计算 126 能够基于功能、结构或认知偏差的感兴趣区数据 124(独立地或以任意可能的组合一起)鉴别地诊断个体具有提高认知功能或者可选择地在特定技能中具有辅助认知性能的可能性。因此, 脑部特征计算模块 103 还能够提供这样的鉴别诊断工具, 即, 其基于独立的或任意组合的个体功能活动数据 116、个体结构图 118 或个体认知特征 120 评估个体在特定技能中具有辅助(或提高)认知功能的可能性。因此, 脑部特征计算模块 103 还可用作单独的或独立的神经行为预测评估统计工具, 其能够基于(通过各种认知或行为测试得到的)简单的认知数据 112 或者基于更广泛的功能神经影像 108 和结构神经影像数据 110 来判断个体是否具有提高的认知性能能力, 简单的认知数据 112 是由统计计算模块 114 分析的并且导致个体认知特征 120, 而功能神经影像 108 和结构神经影像数据 110 也是由统计计算模块 114 分析的并且导致个体功能活动数据 116 和个体结构图 118 以及上述认知数据 112(以任意可能的组合)。

[0106] 实际上, 考虑到仅获得认知数据 112 的主要筛查测试的潜在低成本, 然而其可通过统计计算模块 114 和标准脑部区域偏差分析 122 计算, 从而产生统计重要的鉴别预测评估能力, 这种认知或行为测试可被用作初始的广泛人群筛查工具, 其用于评估任意特定技能中的提高或辅助提高认知功能。它可为这样的情况, 即, 在用于特定认知提高技能的普通人群的低成本普通筛查测试(其具有正常到良好的鉴别诊断或未来预测诊断能力)之后, 人们可利用第二级、更复杂的、费用昂贵的、完整的神经诊断模块 101, 其利用了个体功能活

动数据 116、个体结构图 118 和个体认知特征 120(或者任意可能的组合),以获得更精确且具有更低的假阳性率的特定的与脑部有关的认知提高特征的鉴别诊断。

[0107] 现在参照图 6,其详细地给出了图 1 的系统 200 的刺激模块 105。刺激模块 105 被配置为刺激特定个体的特定脑部区域或相应认知刺激。刺激模块 105 包括图 5 的脑部刺激数据 138、认知刺激数据 140 和神经认知刺激数据 140,它们被输入至神经认知刺激器 144。顺序地,神经认知刺激器 144 包含脑部刺激器 146 和认知刺激器 148。具体地,脑部刺激数据 138 和神经认知刺激数据 140 被输入脑部刺激器 146,而神经认知刺激数据 140 和认知刺激数据 142 被输入认知刺激器 148。基于脑部刺激数据 138、认知刺激数据 140 和神经认知刺激数据 140,脑部刺激器 146 和认知刺激器 148 确定个体脑部区域 100,其为所识别的脑部区域的实际刺激,并且其包含根据由特征阈值逆刺激计算 132 确定的特定刺激参数的抑制或兴奋脑部和认知刺激。

[0108] 神经认知刺激器 144 的示例性实施方式包括集成的脑部刺激器 146 和认知刺激器 148,其可以任意可能的顺序,同时地或按照脑部位点与这些脑部位点的相应认知刺激之间的时间间隔,刺激相同的个体脑部区域 100。因此,神经认知刺激器 144 根据兴奋或抑制脑部刺激参数来刺激单个或多个个体脑部区域 100,这些参数包括刺激脑部位点中的每一个的强度、持续时间或间隔独立地或一起变化,并且还独立地或一起改变这些脑部位点中的每一个的认知“兴奋”或“抑制”刺激(例如,给所刺激的脑部区域中的每一个提供认知刺激或训练,其对应于特定位点的脑部刺激的兴奋或抑制特征)。例如,旨在改善或提高个体的情绪或幸福感的左前额皮层的刺激 10-20Hz TMS 可与基于贝克的“正面思考”或者自我构建认知刺激或培训模式的改变的计算的、听觉的、或视觉的表达相耦合,它们可以任意可能的顺序并置在一起并且在它们的开始时间、终止时间以及刺激长度之间具有任意颖的分离。

[0109] 同样地,扣带回的兴奋的 10-20Hz 刺激可通过以兴奋的认知刺激或训练的任意颖的顺序和长度或强度并置耦合,该兴奋的认知刺激或训练可由短期记忆力认知锻炼或注意力分配锻炼组成,扣带回的兴奋的 10-20Hz 刺激用于改善注意力或集中度或者与颖的或海马的兴奋的 10-20Hz TMS 刺激的结合,以改善或提高缺乏的记忆力、执行功能或注意力或使之增强。可选择地,对患有精神分裂症的与“视觉”或“听觉”错觉相关联的右半球颖的或顶骨进行抑制 1Hz TMS 刺激可与认知刺激或训练以任意顺序和颖长度或强度被耦合,以逐渐减小发生幻觉的可能性(例如,通过提高的知觉训练,如提高知觉幻想模式或其它知觉模式中的知觉暗示,或者可选择地,通过提高精确的知觉训练或通过知觉刺激或训练以提高注意力或注意力分配能力或者增加心理判断能力)。

[0110] 可选择地,已经表现出具有孤独症的功能、结构或认知异常的个体可按照这种方式被刺激,即,通过神经认知刺激器 144 对 LH 的布洛卡和韦尼克区域进行兴奋的 10-20Hz TMS 刺激以及对异常过度活跃(或者结构放大的)的对侧 RH 的布洛卡和韦尼克语言区域进行抑制 1Hz TMS 刺激的结合,它们与认知或行为刺激耦合,以尤其提高语言发展、发音清晰度、命名、指示或共同注意力技能。

[0111] 在又一个示例性实施方式中,神经认知刺激器 144 还可促进神经可塑性改变,以改善与特定脑部疾病相关联的功能、结构或相应认知性能能力,或者可选择地,以通过对单个或多个个体脑部区域 100 脑部位点进行兴奋脑部刺激或抑制脑部刺激来提高特定认知

功能,所述刺激是与“相反方向”抑制或兴奋认知刺激相结合的。在又一个实施方式中,神经认知刺激器 144 可通过对单个或多个个体脑部区域 100 脑部位点进行兴奋脑部刺激或抑制脑部刺激来提高特定认知功能,所述刺激是与明显“相反方向”的抑制或兴奋认知刺激相结合的。

[0112] 这种“相反方向”的脑部刺激和认知刺激的实例可以是在休息时或在进行非社会性认知任务时对扁桃体或梭形回的抑制的 1Hz TMS 脑部刺激(其已经被示为在面部识别和社会认知任务时或在非社会通信模式或休息时 ASD 个体的过度活跃),所述刺激可与关注的社会认知刺激锻炼相结合(在休息状态或非社会通信任务期间的抑制 TMS 刺激之前或之后)。可选择地,神经认知刺激器 144 可在相同的或不同的时间点或时间间隔时,在相同的或不同的脑部位点处,分别地或者通过相对的兴奋与抑制刺激参数的对比,激活脑部刺激器 146 或认知刺激器 148。

[0113] 神经认知刺激器 144 还可动态地调节或改变单个或多个个体脑部区域 100 脑部位点的脑部或认知刺激的强度或间隔,或者根据特征阈值逆刺激计算 132 的可能改变而对单个或多个脑部刺激位点的颞并列及其相应的认知刺激进行调节或改变,所述特征阈值逆刺激计算 132 作为神经诊断模块 101 的刺激后反馈测量以及感兴趣区计算模块 102、脑部特征计算模块 103 和治疗模块 105 的接下来的计算的结果而产生。

[0114] 在又一个实施方式中,神经认知刺激器 144、脑部刺激器 146 和认知刺激器 148 形成了单个集成医疗设备,其能够使单个或多个个体脑部区域 100 脑部位点的脑部刺激以及相同脑部位点的认知刺激同步,这可通过特征阈值逆刺激计算 132 输出脑部刺激数据 138、认知刺激数据 140 和神经认知刺激数据 140 被控制的。可选择地,神经认知刺激器 144 可包括至少两个独立的医疗设备:脑部刺激器 146 和认知刺激器 148,它们是通过相同的特征阈值逆刺激计算 132 输出脑部刺激数据 138、认知刺激数据 140 和神经认知刺激数据 140 被控制的。

[0115] 认知刺激器 148 可具有如视觉、听觉和触觉等各种传感形态刺激的单个或多个显示,例如,以任意可能的组合被一直使用的各种响应形态,其包括但不限于按键响应、具有或不具有响应反馈元件(例如,其提供了关于在不同的时间点主体响应的精确度或性能的反馈,或者其提供了关于即将到来的任务的各个阶段的反馈)的发音、书面、触觉或视觉引导响应。

[0116] 脑部刺激器 146 可包括这样的医疗设备,其能够对单个或多个个体脑部区域 100 的脑部像素、区域、组织、功能神经单元或半球进行电磁刺激、电刺激、磁刺激和/或光电刺激以及抑制刺激或兴奋刺激,通过脑部特征阈值计算 126 并且基于脑部刺激分析仪 133 的控制和脑部刺激数据 138 的直接输入,所述单个或多个个体脑部区域 100 的脑部像素、区域、组织、功能神经单元或半球被认为在功能、结构或认知上是患病的。可选择地,脑部刺激器 146 可为这样的医疗设备,其能够对单个或多个个体脑部区域 100 的脑部像素、区域、组织、功能神经单元或半球进行电磁刺激、电刺激、磁刺激、或光电刺激,通过脑部特征阈值计算 126 并且基于脑部刺激分析仪 133 的控制和脑部刺激数据 138 的直接输入,所述单个或多个个体脑部区域 100 的脑部像素、区域、组织、功能神经单元或半球在功能上或结构上与特定辅助提高认知功能相关联。

[0117] 在又一个实施方式中,脑部刺激器 146 可包括这样的医疗设备,其能够通过以任

意可能组合的至少两个电的、磁的、电磁的或光电源或刺激的集合对单个或多个脑部像素、区域、组织、功能神经单元或半球进行电磁刺激、电刺激、磁刺激和 / 或光电刺激以及抑制刺激或兴奋刺激。这些单个或多个电源、磁源、电磁源或光电源可被放置在颅骨的顶部上、头皮表面、脸或颈部的任意点处,其是广泛地定义的或非入侵地位于头部的任意开口中,例如:耳朵、鼻子、鼻窦、口腔、喉部和眼睛。此外,这些刺激的或接收的电源、磁源、电磁源或光电源中的每一个是由神经认知刺激器 144 单独地或一起控制的,且更具体地说,通过来自于脑部刺激数据 138 的动态输入被控制的。

[0118] 在 ROI 神经认知刺激 150 之后,反馈测量是由图 1 描绘的神经诊断模块 101、感兴趣区计算模块 102、脑部特征计算模块 103、治疗模块 104 和刺激模块 105 执行的,如前详述。这种“反馈回路”(即:从刺激模块 105 至神经诊断模块 101) 的包含物允许在刺激后不断地监控和调节基于个体疾病的或认知提高刺激参数。它还允许发生在质量模块 104 处的动态自动学习,即,基于刺激前和刺激后 ROI 阈值 128 和脑部患病数据 129 的比较,根据特征阈值逆刺激计算 132 对特定疾病或个体的最优化(也即是说,统计荟萃分析或任何其它统计过程,这些统计过程能够对根据具体脑部疾病数据 129 的疾病或特定认知提高协议和特定 ROI 阈值 128 改变由脑部刺激分析仪 133、认知刺激分析仪 134 或神经认知刺激分析仪 136 输出的刺激前参数与刺激后测量的 ROI 阈值 128 和脑部疾病数据 129 之间的关系进行累计评估,以确定最有效的脑部刺激、认知刺激和相应的神经认知刺激参数)。

[0119] 现在参照图 7,其详细描述了图 6 的脑部刺激器 146。脑部刺激器 146 被配置为根据来自于脑部刺激数据 138 和神经认知刺激数据 140 的输入对特定的单个或多个脑部位点进行刺激,其将与电极刺激器 108 的定位、位点、刺激轴和方向有关的信息输出至电极活化模块 107,用于刺激单个或多个脑部位点。反过来,电极活化模块 107 接收对当前的定位、轴、刺激方向和脑部区域的监控,其被输出至电极刺激器 108。电极定位模块 106 不断地辅助电极活化模块 107,以使电极(或任意其它电刺激设备或电磁刺激设备)位于对所确定的单个或多个脑部区域个体脑部区域 100 进行刺激的位置和轴处或者位于刺激的精确位置处。一旦电极刺激器 108 被定位在这种单个或多个脑部位置处,电极刺激器 108 将刺激期望的个体脑部区域 100,所述位置允许对期望的单个或多个个体脑部区域 100 进行刺激,如通过电极活化模块 107 与电极定位模块 106 之间的连续相互作用所确定的。

[0120] 电极刺激器 108 的物理操作或结构可以使得它几乎不需要或不需电极活化模块 107 的物理活化,相反地,其是基于脑部刺激数据 138 被激活的。这种实施方式的例子包括电极刺激器 108,其包括放置在头皮顶部的多个位置处或被放置在口、鼻、眼、耳洞内的数量众多的大量电磁、磁、电和 / 或光电刺激器,且每一个由计算机信号控制,所述计算机信号允许将它们的电磁方向或电方向或刺激轴或者由它们中的每一个刺激的区域的旋转。此外,电极刺激器 108 可被构造为以使它在电极之间发送或接收电信号、电磁信号、磁信号和 / 或光电信号(或它们的任意组合)。电极刺激器 108 还可包括放置在上述位置中的任意一个处的磁、电、电磁和 / 或光电刺激器,并且所述刺激器是由交互式计算机控制的,因此其允许对脑部的任意单个或多个点、位点以及区域进行汇聚刺激、发射刺激或接收刺激。

[0121] 根据脑部刺激器 146 对期望的个体脑部区域 100 正在进行的连续刺激,脑部刺激器 146 的功能可被不断地调节,以根据图 1 中所描绘的以及上述发明对相同的或不同的个体脑部区域 100 进行刺激。因此,脑部刺激器 146 可用作这样的装置,其用于治疗诸如阿尔

茨海默氏症、抑郁症、自闭症或上面提到的其它疾病等的各种与脑部有关的疾病,或者脑部刺激器 146 可用作用于提高常人的特定认知功能或技能的装置。

[0122] 现在参照图 8,其详细地描述了图 6 的脑部刺激器 146 的另一个示意图。脑部刺激器 146 的形式是头盔或相似设备 300(如图 8 示意性所示,其覆盖了个体头部 301 的至少一部分),其包括单个或多个电极刺激器 108,它们是能够刺激单个或多个脑部区域、点、细胞、叶或半球的电刺激介质或电磁刺激介质。电极刺激器 108 是图 7 的由脑部刺激数据 138 和神经认知刺激数据 142 共同控制的。单个或多个电极刺激器 108 中的每一个还可通过相邻或相关联的电极定位模块 106 评估,电极定位模块 106 可确定这些电极刺激器 108 中的每一个相对于人的个体脑部结构的位置以及它们相应区域,其可由电极刺激器 108 在该位置或刺激轴处刺激。然后,每个电极刺激器 108 的个体脑部具体位置与来自于脑部刺激数据 138 的刺激剂具体输入一起被利用,并且神经认知刺激数据 142 被输出至电极定位模块 106,以通过电极活化模块 107 调节定位、刺激轴、方向要求、或区域、细胞、叶、半球或单个或多个脑部点或位置的任何要求。反过来,电极活化模块 107 将反馈发送至电极定位模块 106,从而允许对电极刺激器 108 中的每一个的精确定位的不断调节和优化,以使它能够刺激所有确定的单个或多个个体脑部区域 100。一旦这些电极刺激器 108 中的每一个已经通过其伴随的电极定位模块 106 被确定,那么单个或多个电极刺激器 108 将与图 6 的认知刺激器 148 一起开始刺激所确定的个体脑部区域 100,所述电极定位模块 106 将被定位在合适的位置处以基于相应的脑部刺激数据 138 并且基于来自于神经认知刺激数据 142 的输入对相应的单个或多个个体脑部区域 100 进行刺激。

[0123] 如图 8 所示,设备 300 的电极刺激器 108 可被放置在头皮、头部、面部或颈部上或者可被放置在眼睛、耳朵、口或鼻洞或孔 / 间隙中,并且它们可被旋转或移动,或者以其它方式对不同的单个或多个脑部位置、区域或点的刺激方向进行改变。不同的这样的电极刺激器 108 的汇聚、发射和接收允许对个体脑部内的任意三维点、细胞、组织、区域、叶或半球进行刺激,并且这些电极刺激器 108 中的每一个可基于来自于脑部刺激数据 138 的输入并结合神经认知刺激数据 142 被独立控制,从而治疗任何与脑部有关的疾病或者提高个体的任意认知功能。

[0124] 脑部刺激器 146 的示例性实施方式包括多个电极刺激器 108,它们以这样的方式被独立地放置在人的牙齿上,或放置在口腔、咽喉、耳朵、鼻子和眼睛内以及头皮、面部、和颈部的表面上的任何地方,即,该方式允许电极活化模块 107 转变、改变或控制这些具体电极刺激器 108 中的每一个的电刺激、电磁刺激或这两种类型的刺激的任意组合的方向,该方式允许每个电极刺激器 108 通过任意单个或多个脑部点或区域来发送、传送或接收这种刺激,并且其中,由于来自于多个电极刺激器 108 的刺激的汇聚或者通过单个或多个这种电极刺激器 108 的电或电磁刺激的发射和接收,可使刺激的任意线、段、方向或区域的精度更加精准或精确。因此,通过单个或多个这种电极刺激器 108 的发射或接收或通过汇聚,整个脑部变成了潜在的刺激的数量众多的大量点、线、球、区域、器官、叶、细胞或半球的场所,它们是由来自于脑部刺激数据 138 的输入并且基于上述发明被控制的。

[0125] 现在,将参照图 9 至图 20、实施方式 A-C 及其变体和增强形式对本发明进行描述。

[0126] 实施方式 A

[0127] 实施方式 A 的系统包括下面参照图 9 至图 13 描述的元件。实施方式 A 可在由保

健医师识别的位置处或者由算法识别的阿尔茨海默病大脑区域给患者提供综合 TMS 磁刺激和认知训练刺激。该系统可包括：计算机、TMS 刺激器 (905、907)、适合于患者的具有 TMS 线圈的遮蔽单元 (904)。

[0128] 计算机可包括两个屏幕 (901、908) 和键盘 (902、908)，一个屏幕 (908) 允许与操作者 (909) 交互作用，另一个屏幕 (901) 提供了认知刺激并且受执行控制模块 (ECM) 支配。患者 (910) 可通过使用键盘 (902) 给计算机 (905) 提供反馈。此外，在应用 TMS 刺激后，计算机 (905) 通过使用两个单元 (911) 之间的连接在预定的时间周期内命令 TMS 单元 (907) 输出脉冲。

[0129] 患者 (910) 坐在舒适的椅子 (912) 上。椅子允许以直立的方式或斜倚的方式就座。患者的头部可通过使用限制器 (903) 被限制移动，并且遮蔽单元 (904) 可通过使用合适的紧固技术被固定于患者。

[0130] 通过使用遮蔽单元，TMS 磁刺激经由 TMS 线圈 (904) 被应用于患者 (910)，TMS 线圈是温度可控的。TMS 磁刺激单元将在下面被更详细的讨论。

[0131] 用于本发明的示例性实施方式 A 的系统的计算机应用 (906、1400) 可提供下面的功能，优选的组件模块的细节将在下文中被分别描述。执行控制模块负责管理疗程 (1408) 和刺激应用的先后顺序和状态。END (1404、1505) 的 ISAT (1505) 组件使用 MRI 图像序列，以随着时间的推移识别脑部质量或结构的改变。END (1404、1505) 的 ISAT (1505) 也可利用任意组合的其它 END 选择 (NDA 或 ADM) 中的任意一个。EDMIS 模块 (1405) 使用认知测试结果、来自于 END (1404) 的输出以及来自于照顾者或未在场工作人员的输入，以基于存储的脚本 (1413) 确定最佳刺激位置和训练制度。认知训练模块 CSM (1412) 基于动态可变的脚本 (1413) 将刺激应用于患者 (910)。脑病变定位模块 (DBLM) (1406) 获得由 EDMIS (1405) 识别的位置，以及将所识别的位置与具体患者的剖析相关联，并且基于脑部图 (1407) 定位正确的刺激位置。脑部配准组件 (907、1409) 确定患者的将被刺激的位置的精确坐标，以及指示并控制 TMS 线圈位置 (904)、应用的磁脉冲和患者期望的刺激位置之间的配准。

[0132] 根据本发明的另一个示例性的实施方式，实施方式 A 的选择可定制为针对提高常人的认知功能，例如，通过利用等效模块完全替代 EDMIS，该等效模块被称作提高认知功能决策系统 (ECFDM)。该模块可类似地识别应该被刺激的具体脑部区域，以便基于 END 和认知测试模块的输入提高特定认知功能或技能，并且该模块类似地被连接于执行控制模块，然后，执行控制模块在对 ECFDM 所识别的脑部区域或位点的电磁刺激与认知刺激的传输之间进行调整（并同步），所述脑部区域或位点需要被刺激以提高常人的特定认知功能。

[0133] 在使用来自于实施方式 A 的系统的刺激进行治疗期间或者在任意单个或多个疗程之后，EDMIS (1405) -- 基于患者的响应 (902) 或者基于由 END-ISAT (1505)、NDA (1507) 或 ADM (1506) 不断地或间歇地测量患者脑部结构、功能、神经可塑性或神经生理学等的改变 -- 基于该响应做出这样的决定，即：如所需要的改变操作者 (909) 或调节脚本 (1413)，以使认知训练最优化。

[0134] 在该实施方式中，在电磁刺激和 / 或认知刺激的单个或多个疗程之前并且在单个或多个疗程之后，反馈回路测量患者的功能、结构、神经可塑性或神经生理学状态（例如，根据退化或刺激后再生 / 神经可塑性随着时间的改变，ISAT；或相对于正常年龄、教育或其它参数匹配人群，NDA；或相对于阿尔茨海默氏症的患者或相对于任何其它脑部疾病的人

群)。该反馈回路利用 END (ISAT、NDA 或 ADM) 重复测量,并且因此 EDMIS 调节脑部刺激位点、强度、持续时间、频率等的参数,并且也可调节这些电磁刺激脑部区域的相应认知刺激。

[0135] 实施方式 B

[0136] 实施方式 B 的系统提高了实施方式 A 的系统的功能,其添加了下面的功能:END 模块的完整功能,其优选的实施方式将在下面进行详细描述。END 模块利用下面算法中的一个或多个对刺激位置进行确定:

[0137] 随时间变化的受治疗者之间 (ISAT) (END-ISAT) (1505、1600)。

[0138] 标准化数据分析 (END-NDA) (1507、1800)。

[0139] 阿尔茨海默氏症的诊断模块 (END-ADM) (1506、2000)。

[0140] 实施方式 B 的系统可进一步添加磁刺激 (1010) 的计算机控制。该特征可通过利用脑部配准的功能在闭合回路法中实现。

[0141] 实施方式 C

[0142] 实施方式 C 的系统提高了实施方式 B 的系统的功能,其添加了下面的组件和功能,包括图 19 所示的刺激器。图 19 的刺激器通过利用电刺激、电磁刺激和磁刺激、或这些中的任何或全部的组合提供了对脑部区域的提高刺激。该刺激可包括多个线圈、表面电极和植入的神经电极、或这些中的任何或全部的组合,它们被放置在患者的头部周围并且被植入性地或非植入性地放置在患者头部的空穴中 (2501),以使针对特定脑部区域 (2505) 的强度最优化。

[0143] 图 19 的刺激器包括头盔和/或框架 (2506),其具有利用定位反馈以及诸如回转位置传感器和回转稳定系统 (2501) 等速率反馈机制的线圈位置控制和稳定,以精确地且自动地控制刺激并使其最优。回转组件可不断地传感、调节、移动和控制头盔或框架 (2506) 的磁体或电极中的每一个的位置和向量。

[0144] 通过给刺激控制器 (2503) 提供反馈,图 19 的刺激器提供了应用的磁场相对于患者头部或脑部区域的向量幅度和方向控制,并且其可包括冷却管理和热管理 (1105)。此外,图 19 的刺激器包括根据反馈的标准或其它指示对刺激位置和强度进行的调节。

[0145] 图 19 的刺激器能够对刺激线圈和电极 (2502、1104)、定位致动器和传感器进行手动控制或计算机控制。在计算机控制 (1106) 下,系统提供了对刺激位置和强度的实时反馈,并且按需要提供校正。

[0146] 实施方式 C 的系统的计算机应用提高了如下特征:

[0147] a. 磁场控制模块,其用于通过使用图 19 的刺激器控制所应用的磁场向量。

[0148] b. 电刺激脉冲模块,其用于植入性地和非植入性地控制和应用电刺激。

[0149] c. 回转控制模块,其监控惯性传感器的反馈并控制图 19 的刺激器的回转稳定性。

[0150] d. 疗程期间的认知进展监控,其在疗程期间通过实施方式 C 的计算机应用跟踪认知测试结果,允许在疗程期间通过使用 EDMIS 模块的反馈对认知功能进行实时评估。

[0151] e. 会议期间收集的数据的数据库存储和取回,其包括患者刺激位置精度、患者刺激水平和认知训练结果。

[0152] 根据本发明的示例性实施方式,上述实施方式 C 的系统包括下面实施方式中描述的所有子系统。

[0153] 系统的子组件

[0154] 执行控制模块 (ECM) :

[0155] ECM(1408) 可为计算机应用组件,其控制兴奋刺激 (1411) 和认知刺激 (1410) 的应用。ECM 可以:(1) 对来自于 DBLM(1406) 的聚集刺激位置输入数据进行管理;(2) 在由 DBLM(1406) 指定的位置处对应用于患者的 TMS 应用刺激和认知刺激按顺序排列;和/或(3) 对 EDMIS(1405) 和 DBLM(1406) 的输出进行监控,以提供对由 EDMIS 和 DBLM 确定的治疗剖面图的修改。

[0156] ECM(1408) 可以:(4) 在兴奋刺激 (1411) 后将认知刺激 (1410) 定时约 50 至 500 毫秒;(5) 给 TMS 单元提供触发输出以命令对所应用的 TMS 脉冲 (1410) 的应用;和(6) 利用脑部配准 (1409) 模块以识别线圈 (904、1004 和 1104) 的理想位置并且控制和定位 TMS 刺激 (1410)。

[0157] 此外,ECM(1408) 可指示线圈的错误位置,或者使用计算机控制定位 (1010) 以校正刺激位置并与 CSM(1412) 进行通信以调整和控制对患者的认知刺激。

[0158] END 模块 (1500) :

[0159] END 模块 (1500) 包括一组用于确定阿尔茨海默氏症 (AD) 存在的算法。这些算法可为更大的应用的一部分,或者可为与 EDMIS(1405) 结合以用于早期或晚期的疾病诊断的独立诊断应用。END 模块接收 MRI (1503)、fMRI (1502) 数据、专家诊断 (1501) 或认知测试结果 (1504) 形式的输入,并且输出 AD 鉴别诊断 (1511、1607、1807 和 2008) 的诊断输出。END 模块使用一个或多个下面的算法,用于确定刺激位置:

[0160] 随时间变化的受治疗者之间 (END-ISAT) (1505、1600) :

[0161] ISAT 可被实现为应用 (1400) 中的计算机算法,并且使用时间周期内所需的多个 MRI 图像 (1601),其在时间间隔内被获取以用于确定指示阿尔茨海默氏症的脑部组织质量或结构改变。ISAT 模块 (1505、1600) 获取 MRI 并且执行旋转和缩放,以实现图像之间的最佳相关性。ISAT 模块 (1505、1600) 也鉴别这些图像,并且鉴别高通滤波后的图像以及边缘提高的图像,以查找脑部中的结构改变和质量改变。ISAT 模块 (1505、1600) 给用户指示可疑的变化区域的位置,允许用户输入、复查以及输入或调节治疗位置。ISAT 模块读取来自于业界标准 MRI 装备 (1503) 的 MRI 数据。

[0162] ISAT 输出 (1606) 指示将被刺激的具体脑部区域并且 ISAT 输出 (1606) 包含每个区域的瞄准光点,允许快速确定退化或改善。

[0163] 标准化数据分析 (END-NDA) (1800) :

[0164] NDA(1805) 被实现为计算机算法,并利用 MRI(1802) 和 fMRI(1803) 数据或认知测试结果 (1801)。NDA(1805) 将下面的疾病指示与标准化值 (1804) 进行比较,该标准化值 (1804) 是根据行业公认的准则或由申请人提出的标准的分析得到的。NDA 标准化数据 (1804) 是与患者的年龄匹配的。NDA(1805) 对数据进行缩放、旋转和标准化,以与相同年龄的正常主体结构和质量的内部分类表示 (1806) 进行比较。

[0165] NDA(1804) 使用这样的算法,其包含应用的缩放、旋转和强度标准化图像与参考图像之间的数据差别,将差分数据与预定阈值进行比较,该阈值是通过标准化的标准患者数据与来自于脑病变组织的患者数据的比较而被确定的。

[0166] NDA 疾病确定阈值是 3 度空间中的空间阈值,其包含 4 维值。基于疾病的类型或将被确定的疾病进程的水平,NDA 包含多个阈值。这些 NDA 利用多个阈值计算疾病进程梯度、

输出上的标记、疾病进程的数量和方向,其给 EDMIS 算法 (1808) 指示了所计算的指标和所识别的脑部区域。NDA 输出数据可单独使用,以识别和跟踪用于诊断目的的疾病进程。NDA 模块可选择地接收输入形式的认知性能测量。

[0167] 阿尔茨海默氏症的诊断模块 (END-APM) (2000) :

[0168] ADM(2005) 可被实现为计算机算法。ADM(2005) 指示非常早期的疾病的存在,理想地,发作前约 4 至 10 年。ADM 的输出是将被刺激的脑病变区域 (2006)。ADM 利用 MRI (2003)、FMRI (2004) 和在 FMRI (2004) 成像期间所聚集的认知测试结果数据 (2002)。通过对与阿尔茨海默氏症或 MCI 患者 (2001) 相关联的特征进行的分析,ADM(2005) 确定脑病变的区域。ADM(2005) 对数据进行缩放旋转和标准化,以与患病的主体的结构和质量的内部分类表示 (2008) 进行比较。

[0169] ADM(2005) 使用这样的算法,其包含应用的缩放、旋转和强度标准化图像与参考图像之间的数据差别,从而将差分数据与预定阈值进行比较,该阈值是由与标准化的患者数据的比较而被确定的。

[0170] ADM 疾病确定阈值是 3 度空间中的空间阈值,其包含 4 维值。基于疾病的类型或将被确定的疾病进程的水平,ADM(2005) 包含多个阈值。这些 ADM(2005) 利用多个阈值计算疾病进程梯度、输出上的标记、疾病进程的数量和方向,其给 EDMIS 算法 (2007) 指示了所计算的指标和所识别的脑部区域。ADM(2005) 输出数据可单独使用,以识别和跟踪用于诊断目的的疾病进程 (2008)。ADM 标准阈值是根据 ADNI 数据库、外部数据库或其它 AD 指示数据 (2001) 计算的。

[0171] ADM(2005) 的输出是脑病变区域 (2006),其可用于诊断临床症状前约 4 至约 10 年的疾病,或者用于在治疗上刺激这些脑病变区域。

[0172] 脑病变定位模块 (DBLM) (2100) :

[0173] DBLM(2100) 可被实现为软件模块或计算机应用。DBLM(2100) 基于脑部图 (2102) 和患者的 MRI (2106) 识别患病的脑部位置。通过允许用户在表示大脑的图像或患者的重构 MRI 图像上点击计算机“鼠标”,DBLM(2100) 允许用户指示将被刺激的脑部的的位置 (2104)。DBLM(2100) 接收来自于 EDMIS(2105) 的输入,以建立具体患者的治疗位置。DBLM(2100) 连接 TMS 刺激器,将刺激脉冲置于在合适的位置。

[0174] DBLM 使用定位算法 (2103) 通过利用 MRI 数据 (2106) 将脑部图 (2101) 的输出与患者的精确位置进行最佳拟合。DBLM 定位算法 (2103) 对图像进行缩放旋转和标准化,以将该图像与脑部图内部图像 (2102) 进行比较。DBLM(2100) 执行表示之间的相关,把将被使用的偏差指标定位为存储的脑部图图像与患者图像之间的相关偏差。偏差、缩放和旋转值将被用于定位患者数据 (2104) 中的刺激点。

[0175] DBLM(2100) 确定刺激点的 3 度空间坐标位置,并将那些位置输出至用于刺激的 ECM(1408)。DBLM(2100) 与 ECM 连接,以允许通过一组期望刺激应用位置进行排序。

[0176] 脑部图 (1407) :

[0177] 优选地,脑部图 (1407) 是 DBLM 应用 (1406、2100) 的组件。脑部图 (1407) 包含已知结构脑部区域的数据库。脑部图 (1407) 包含脑部的多个表示,其是由取决于输入患者数据、年龄和大小等的值索引的。脑部图 (1407) 是由 DBLM(1406、2100) 参考的,以通过 EDMIS(1405) 给一组特定结果建立理想的刺激位置。

[0178] 专家决策交互系统 (EDMIS) (1900) :

[0179] EDMIS(1900) 是这样的过程,其包括软件模块或计算机应用和与内部数据库、未在场人员和 / 或异地数据库的接口。EDMIS(1900) 利用 END(1902) 的输出、认知测试结果 (1903) 和用户的输入 (1901),以确定最佳刺激位置。EDMIS(1900) 输出用于诊断目的的信息 (1912)。通过利用 END(1902) 的输入和 / 或认知测试结果 (1903) 以及培训人员 (1901), EDMIS 系统 (1900) 基于治疗医师 (1909) 的专家诊断和 / 或专家决策系统 (1906) 确定将被刺激的区域以及治疗特点。

[0180] EDMIS(1900) 在疗程期间或之后,利用来自于 CSM(1412) 的患者反馈 (1908),对刺激特征进行再评估并对 CSM 进行指示以通过对数据进行再分析在疗程期间调节其操作。EDMIS(1900) 允许在治疗 (1901) 期间、治疗后以及来自于系统的早期输出的结果 (1909) 的输入,以对患者进行再评估,基于 END 的再分析或对认知性能 (1905) 的再检查,对治疗剖面图进行合适的改变。EDMIS 计算机应用或模块包括用户界面 (1904)。EDMIS(1900) 确定将对患者执行的刺激的类型和特征 (1905、1907)。EDMIS(1900) 确定在治疗期间将被使用的认知刺激的类型 (1907)。EDMIS(1900) 与 DMLB(1911) 连接,以对具体患者 (1906) 的精确刺激位置进行定位,如 MRI 图像 (2106) 确定的。

[0181] 脑部配准 (1409) :

[0182] 脑部配准 (1409) 可被实现为软件模块或计算机应用。该系统可利用现成的脑部配准组件,其执行一个或多个下述功能。脑部配准 (1409) 确定将被刺激的或在线圈对准或刺激过程中一直由 TMS 线圈 (1411) 刺激的脑部区域。脑部配准 (1409) 可实时地评估应用磁场与刺激位置和 / 或强度之间的配准。脑部配准 (1409) 允许手动地或机械地使刺激位置相对于预先识别目标区域最优化。脑部配准 (1409) 通过使用脑部的 3-D 图像告知用户一直被刺激的脑部位置。脑部配准 (1409) 通过使用颜色编码告知刺激的相对长度。

[0183] 认知刺激模块 (CSM) (1412) :

[0184] CSM(1412) 是实施方式 A 至 C 的组件,并且可包括计算机应用或另一个应用的组件,并且可由被 ECM(1408) 控制的脚本 (1413) 操作。CSM 脚本 (1413) 可指示将被应用的认知刺激 (1410)、所应用的磁刺激或电刺激与所应用的认知刺激 (1410) 之间的时间延迟。脚本 (1413) 可包括对患者反馈的评分响应,其允许确定患者进程,响应被标记上分数,用于由患者进程的 CSM 的确定。在 ECM(1408) 和 TMS(1411) 已经应用刺激脉冲之后,CSM(1412) 可在合适的间隔内将脚本刺激应用于患者监控器。CSM(1412) 可接收对认知刺激的回答或响应形式的患者反馈,实时地决定治疗路径。

[0185] 磁刺激实施方式 A 和 B

[0186] 优选地,适合于在实施方式 A 和 B 中使用的示例性的 TMS(经颅磁刺激器) (907) 为认可的 FDA 510K,并且可被用于临床试验以及对治疗诊所的调度。TMS 刺激器 (907) 可提供对所选择的脑部区域的刺激,并且允许手动放置在一直被治疗的患者的头部 (904) 上。用于固定于患者头部的合适的紧固套被提供。

[0187] 在治疗间隔期间 TMC 刺激器的位置应该保持一致,并且被连接于 ECM(905) 以允许应用的磁脉冲的定时达到 ± 5 毫秒的精度。在约 1 至 5 秒时段内适合的刺激频率可为约 1 至 20Hz,对于每个一直被刺激的皮层区域,脉冲包络持续 20 分钟。TMS 刺激器 (907) 的线圈不应该使患者在任意应用点处受到高于 40°C 的温度。

[0188] 实施方式 C 的磁刺激

[0189] 也可由实施方式 A 和 B 使用的实施方式 C 的示例性的磁刺激器 (2503) 是围绕患者头部 (2501) 的位置可调的多个磁刺激线圈 (例如:12 个线圈)。集成的系统结合多个磁发射器和 / 或电发射器、和 / 或电子芯片和 / 或相关联的回转,所述回转能够检测每个电磁 / 电刺激器的电磁刺激的精确位置和向量。此外,每个电磁 / 电刺激器具有相关联的传感器,其能够检测每个电磁 / 电刺激器的强度和向量以及其它电磁 / 电刺激器的电磁刺激,以使集成回转传感器系统能够实时地识别或三角测量精确的三维、单个或多个皮层或分皮层点。

[0190] 额外的传感器可被放置在头皮上或颅骨孔内的其它位置处。此外,皮层或分皮层脑部定位系统允许当电磁向量被应用于特定皮层或分皮层区域时对一直被刺激的皮层或分皮层区域的推断 / 计算。并且,基于集成回转 - 传感器 - 皮层 - 分皮层定位系统,对一直被刺激的皮层或分皮层区域以及刺激强度的实时识别可被提供。这些特征允许对电磁 / 电刺激器中的每一个的刺激参数进行实时连续地调节和监控,直到已经得到目标 (单个或多个) 皮层或分皮层区域的刺激的最优化。

[0191] 与磁刺激器相关联的回转组合和传感器的系统可不断地感知、调节、发动和控制磁体或电极中的每一个的位置和向量。此外,通过使用回转 - 传感器交互作用矢量三角测量可提供磁刺激器的精确位置,并且特定脑部区域内的能量汇聚位置可被识别。相应磁刺激器的每个线圈的强度可由计算机 (1107) 控制。磁刺激器 (2503) 可包括可插入鼻子中的线圈、可插入耳朵中的线圈和用于口腔和眼睛的合适线圈 (2501)。如上所述,或者在商业上可获得的脑部配准或相似设备的指导下,磁刺激器 (2503) 调节线圈 (2501) 中的电流,以便按照上述方式控制所应用的磁场的精确位置和强度。大的刺激器线圈 (2501) 能够在线圈中产生约 2 至 3 特斯拉,并且在头皮中的约 5cm 深处产生约 0.5 至 0.75 特斯拉。小的磁线圈能够在线圈中产生约 1.5 至 2 特斯拉,并且在头皮中的约 3 至 4cm 深处产生约 0.1 至 0.5 特斯拉。

[0192] 实施方式 C 的磁刺激器控制系统 (2503) 控制磁场的所应用的回转率,并且产生约 50 至 2000 微秒的磁场上升时间。在计算机 (2501) 的指导下,鼻子和口腔线圈能够引导和优化磁场梯度 (强度) 至深处的脑部区域,如海马。刺激器线圈 (2501) 可被安装在头盔或置于患者头部 (2502) 上的相似结构或框架中。

[0193] 实施方式 C 的刺激器 (2501) 允许通过控制应用的磁场向量以对单个或多个皮层或分皮层的脑部区域进行刺激。通过计算机对磁场梯度的控制和对头盔或框架中的线圈进行机械移动或惯性移动,磁刺激位置可被控制。实施方式 C 的磁刺激器 (2503) 通过位于头部 (2504、2501) 的孔中的辅助线圈提供磁场优化,允许场达到更深且更精确的位置。在合适的情况下,线圈可为温度可控的。

[0194] 正如实施方式 A 和 B 的刺激器,实施方式 C 的磁刺激器 (2503) 可具有与 ECM(1408) 的接口,以允许将所应用的磁脉冲定时至 ± 5 毫秒的精度,并且允许在约 1 至 5 秒时段内刺激频率可为约 1 至 20Hz,并且对于每个一直被刺激的皮层区域脉冲包络持续 30 分钟。

[0195] 实施方式 C 的电刺激

[0196] 通过使用合适的定位表面、植入电极 (2501)、电线圈、电磁线圈、导体应用电刺激,实施方式 C 的电刺激器 (2503) 提供了脑部刺激。通过根据针对患者的 MRI (1403) 得到的

脑部图,电刺激器(2503)提供了精确的电极植入位置细节。电刺激器(2503)可提供与ECM的接口,以允许与所应用的TMS脉冲结合或单独地将脉冲触发应用至患者的脑部。电刺激器可允许使用表面电极或皮下电极、或内部地或神经地置于或位于在患者脑部的电极。

[0197] 电刺激器(2503)可使用多个电极(例如:约20个电极),由ECM(1408)控制,提供10至100微安刺激脉冲。脉冲可具有约1至20Hz的频率,脉冲宽度约为0.5毫秒至约10毫秒,包络持续时间在10至200毫秒之间。电刺激器(2503)应该控制应用于刺激电极的电流,以使电流梯度最大值位于期望的刺激位置处。

[0198] 图20示意性地示出了本发明的集成神经认知系统的回转稳定和反馈系统(2700)的示例性实施方式。系统(2700)包括回转稳定器(2701)、电机(2702)、回转传感器和反馈控制器(2703)。系统(2700)还包括至少一个磁刺激线圈(2704)和安装架(2705)。

[0199] 尽管本发明已经结合优选的实施方式被描述,但是很多修改和变体对于本领域相关人员将是明显的。虽然本发明的优选实施方式已经在上面被描述和示出,但是应该了解到,它们是本发明的示例并且不被认为以任何方式限制。因此,不意味着将本发明限制为所示的实施方式,而其仅仅是由所附权利要求限制。

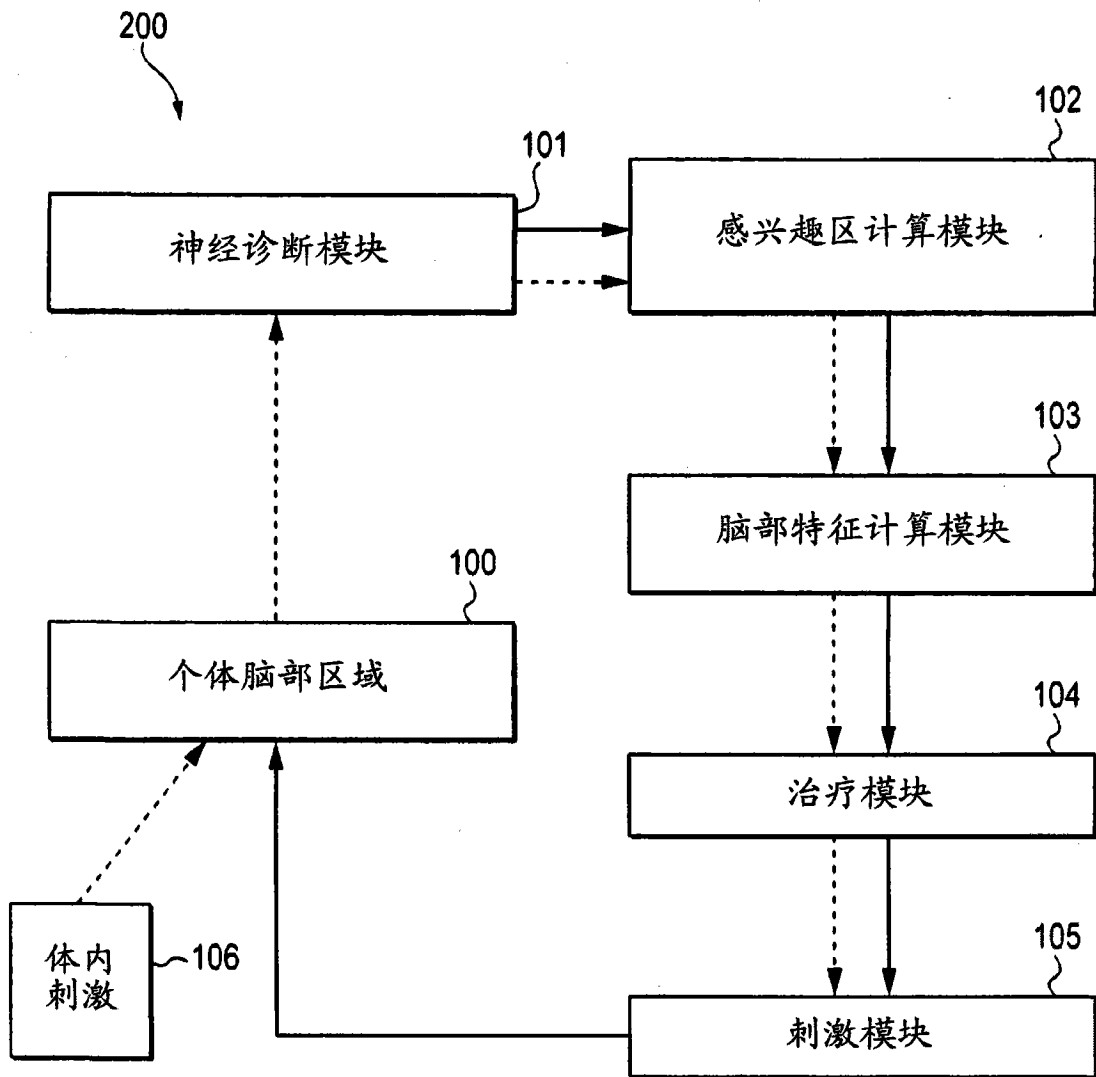


图 1

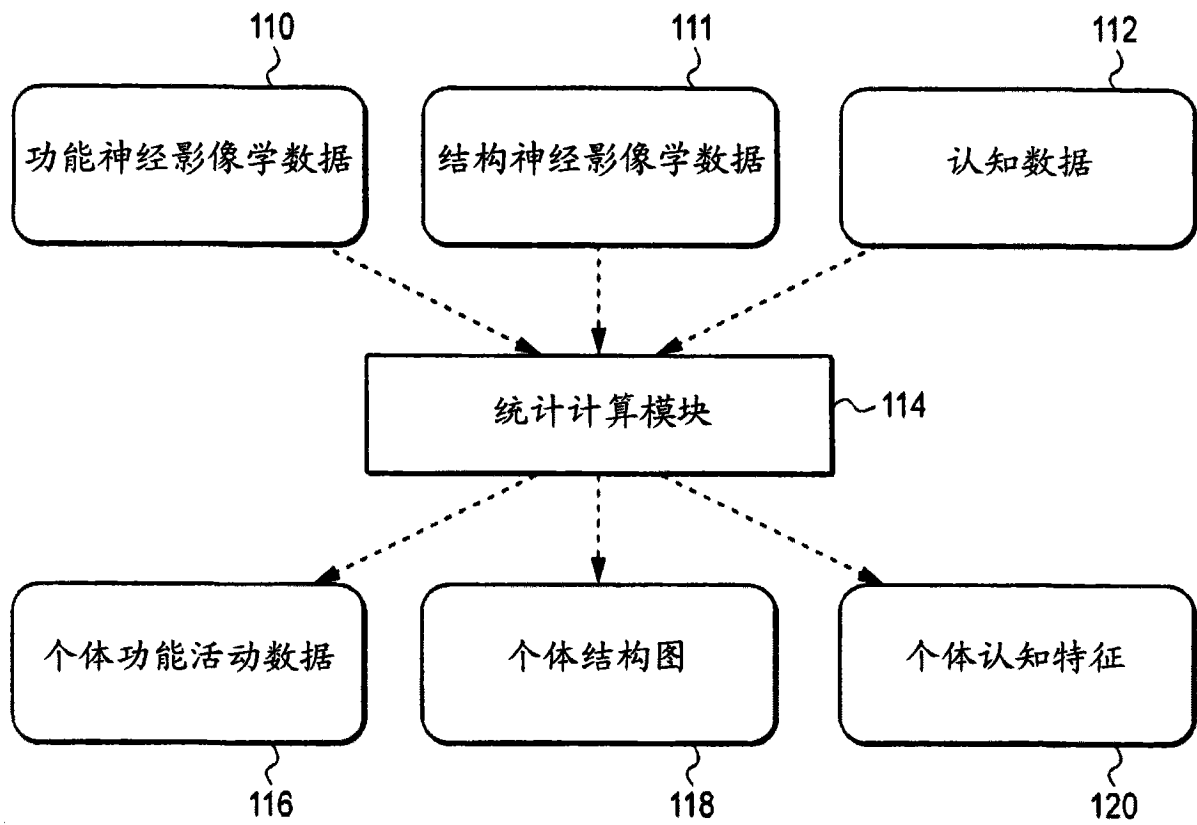


图 2

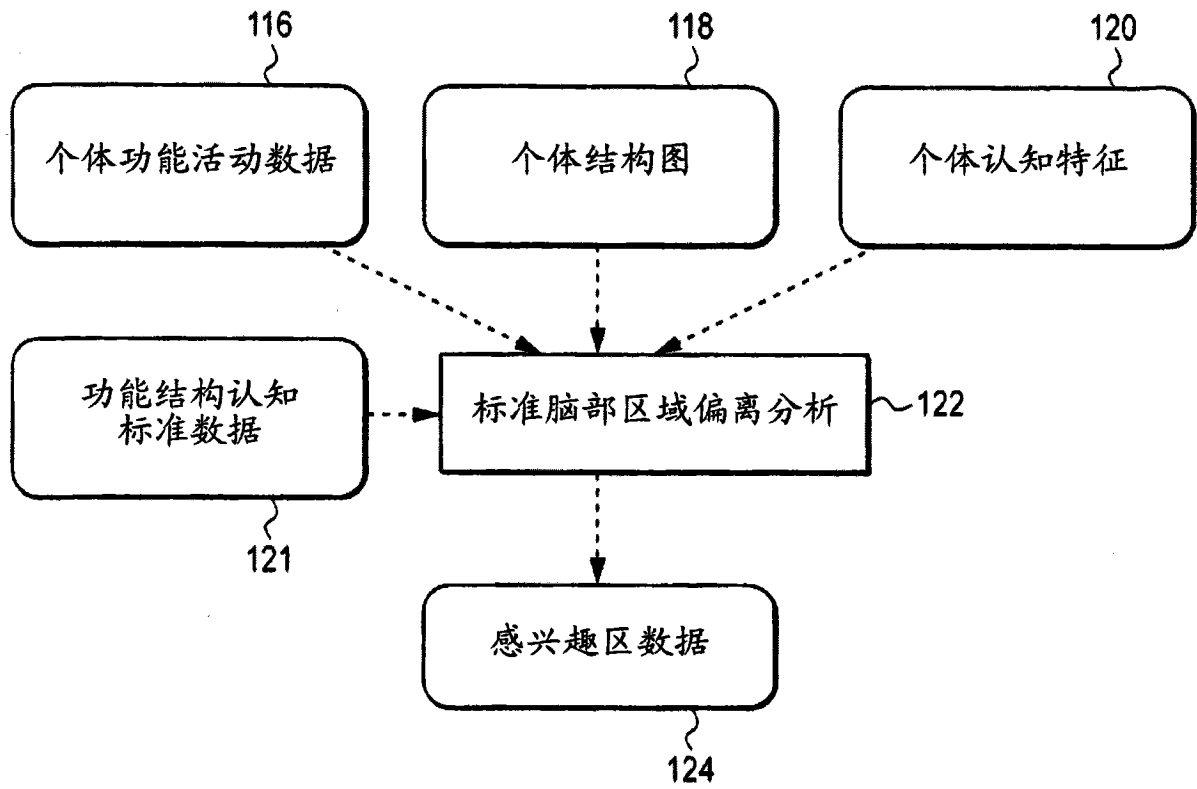


图 3

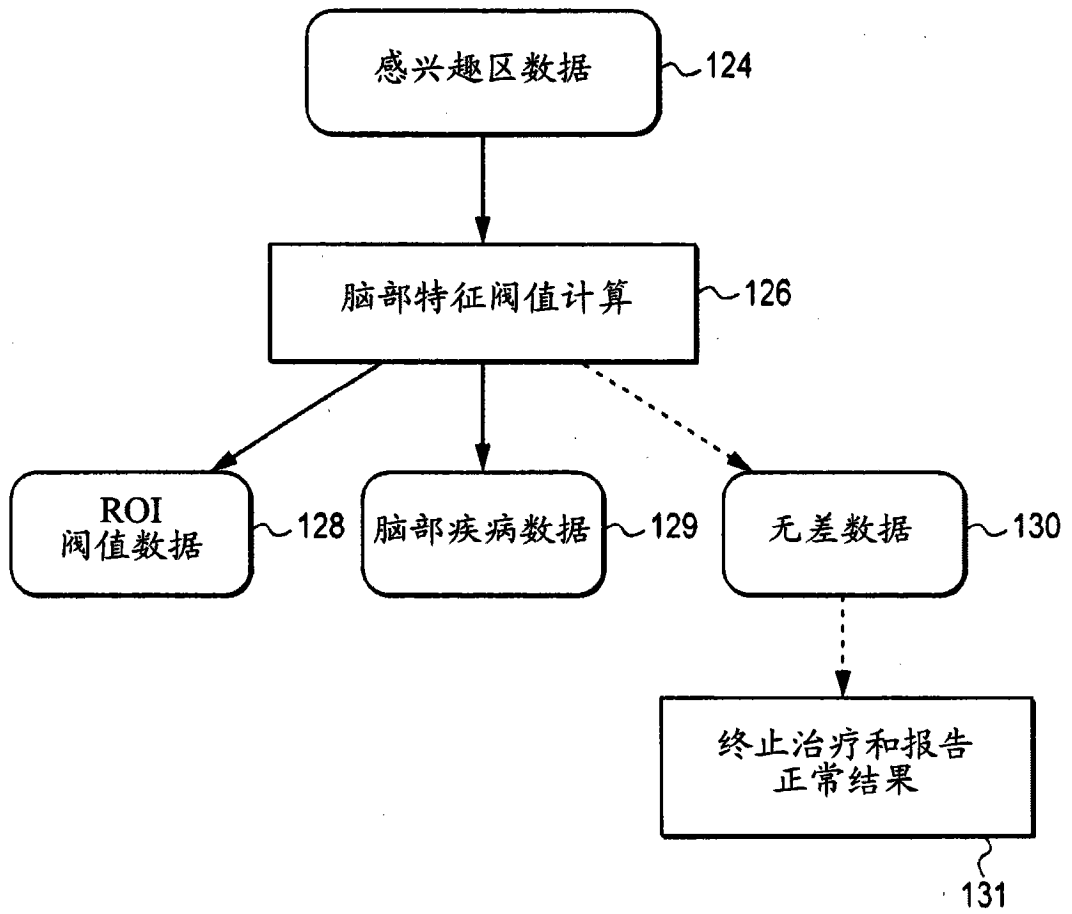


图 4

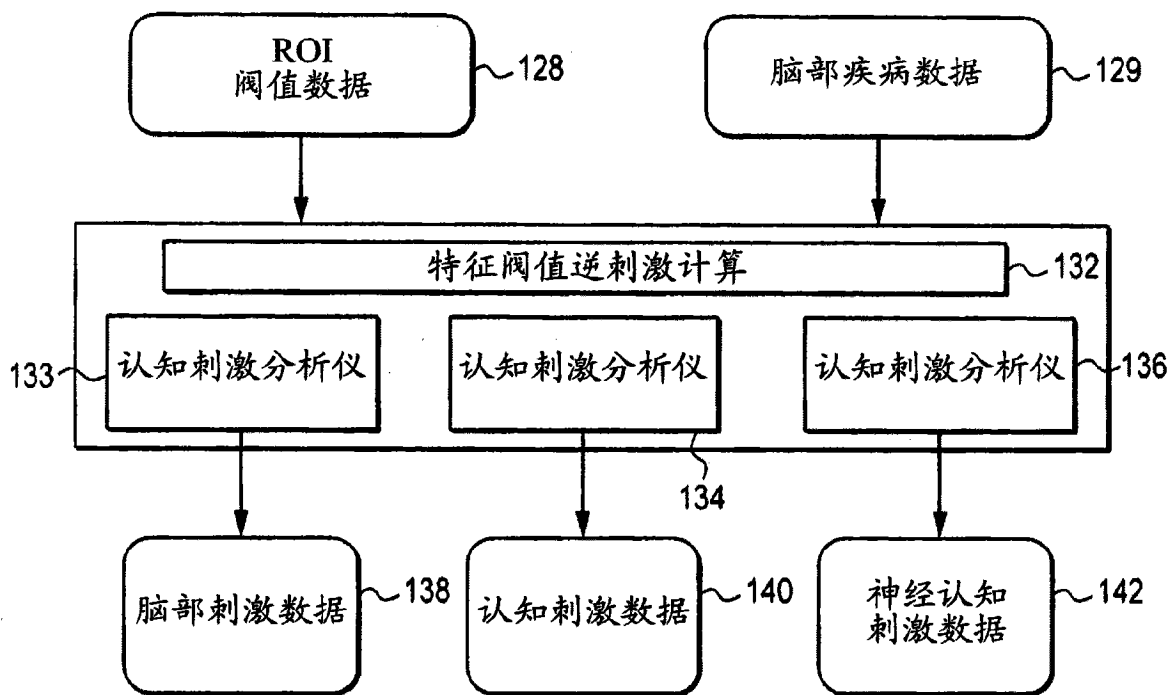


图 5

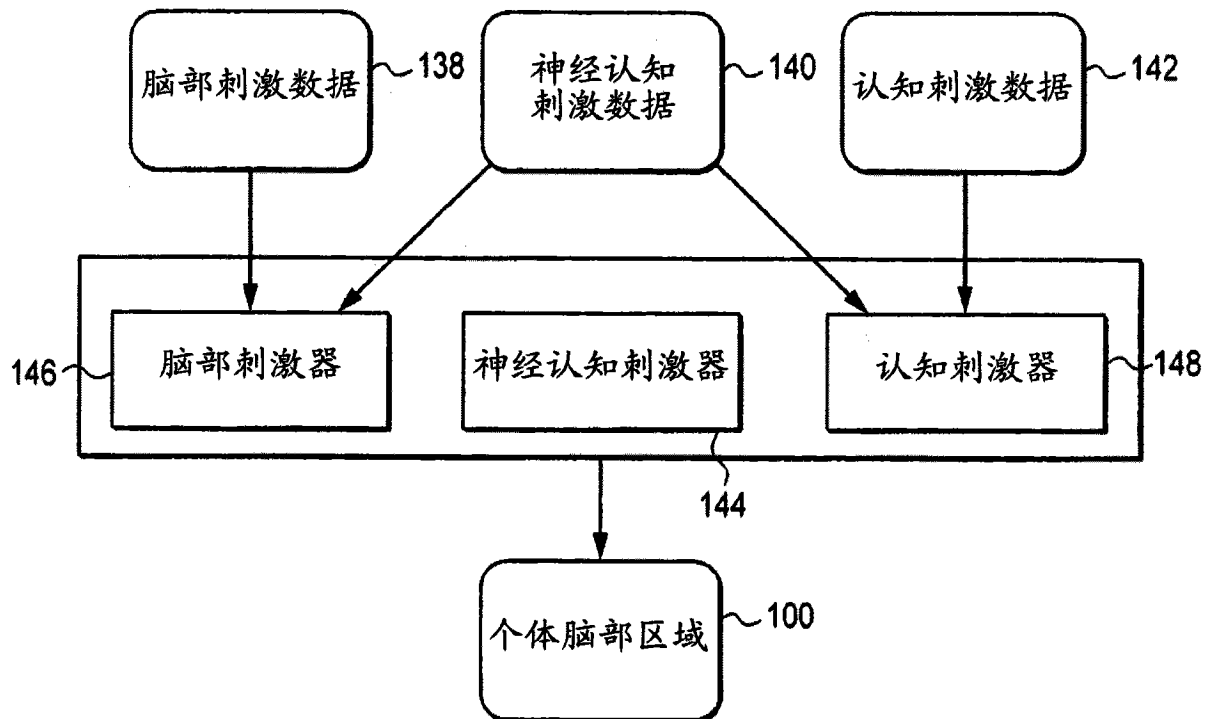


图 6

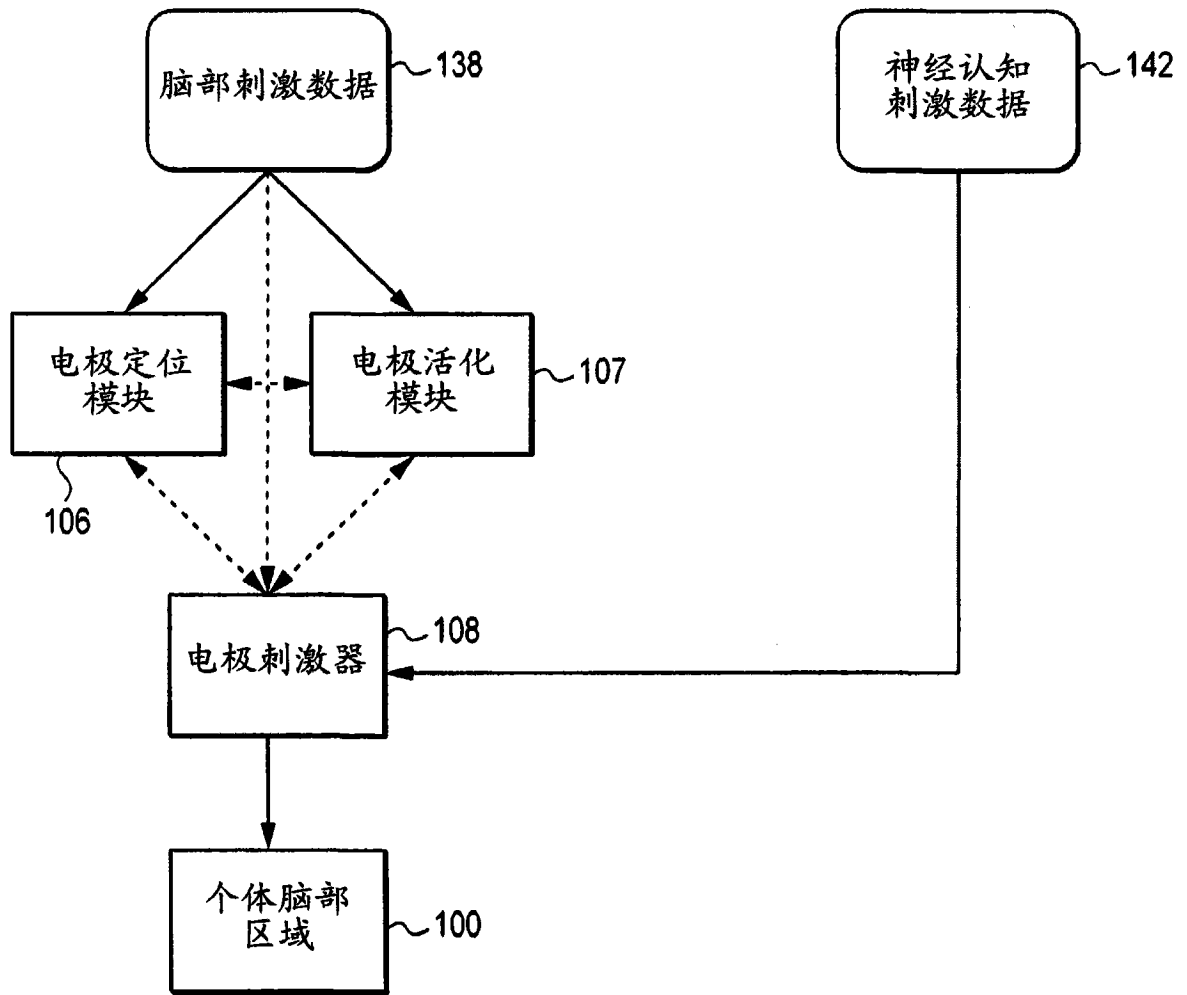


图 7

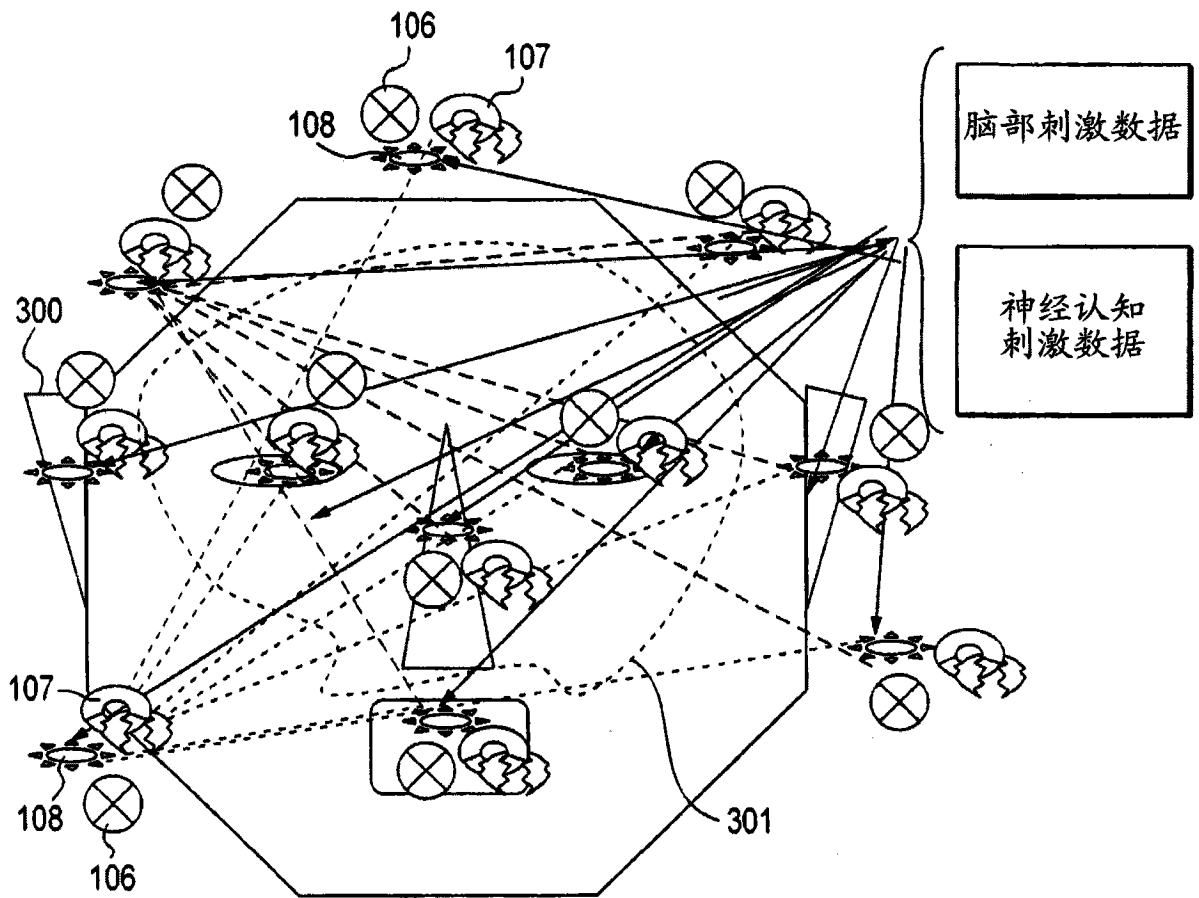


图 8

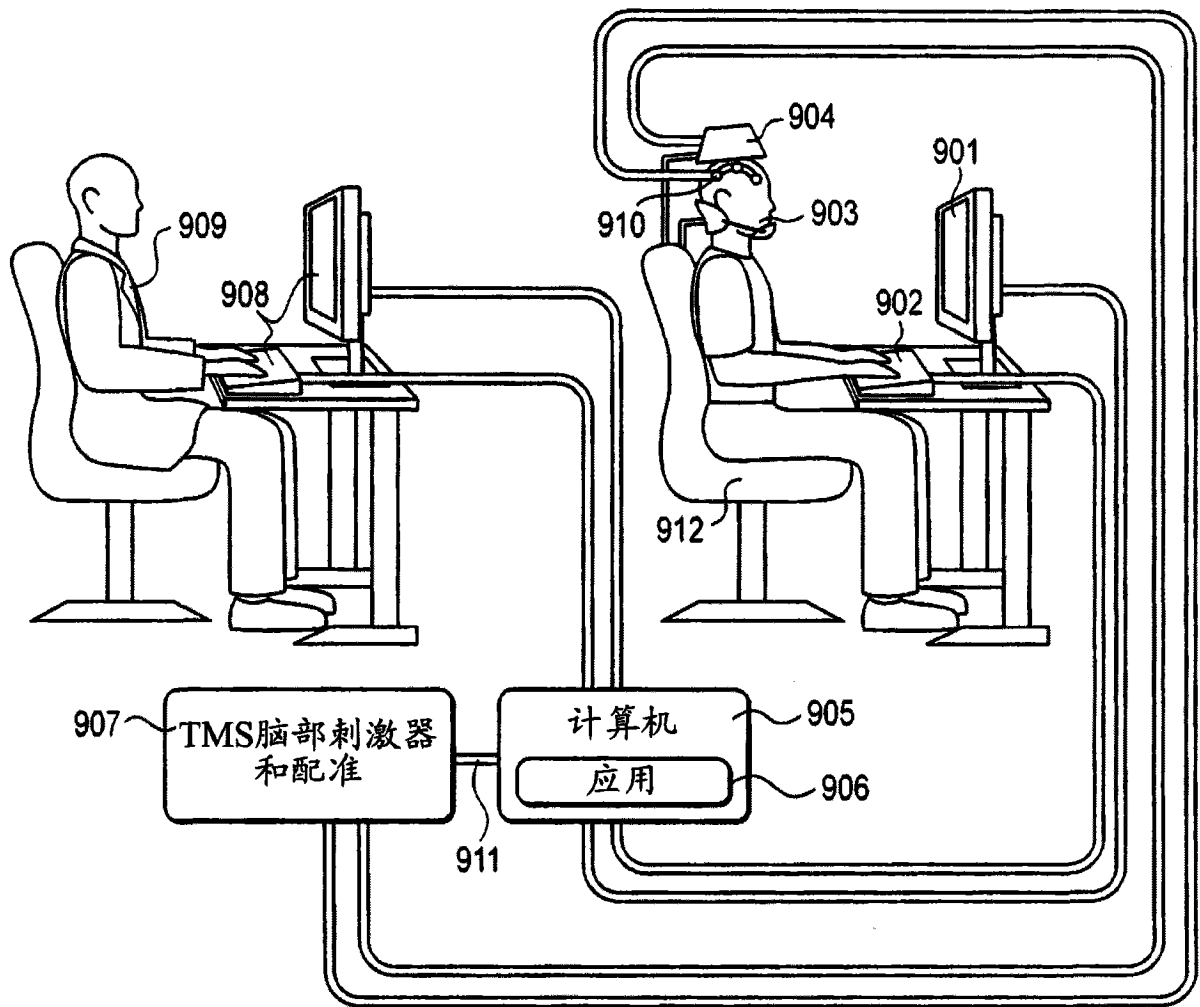


图 9

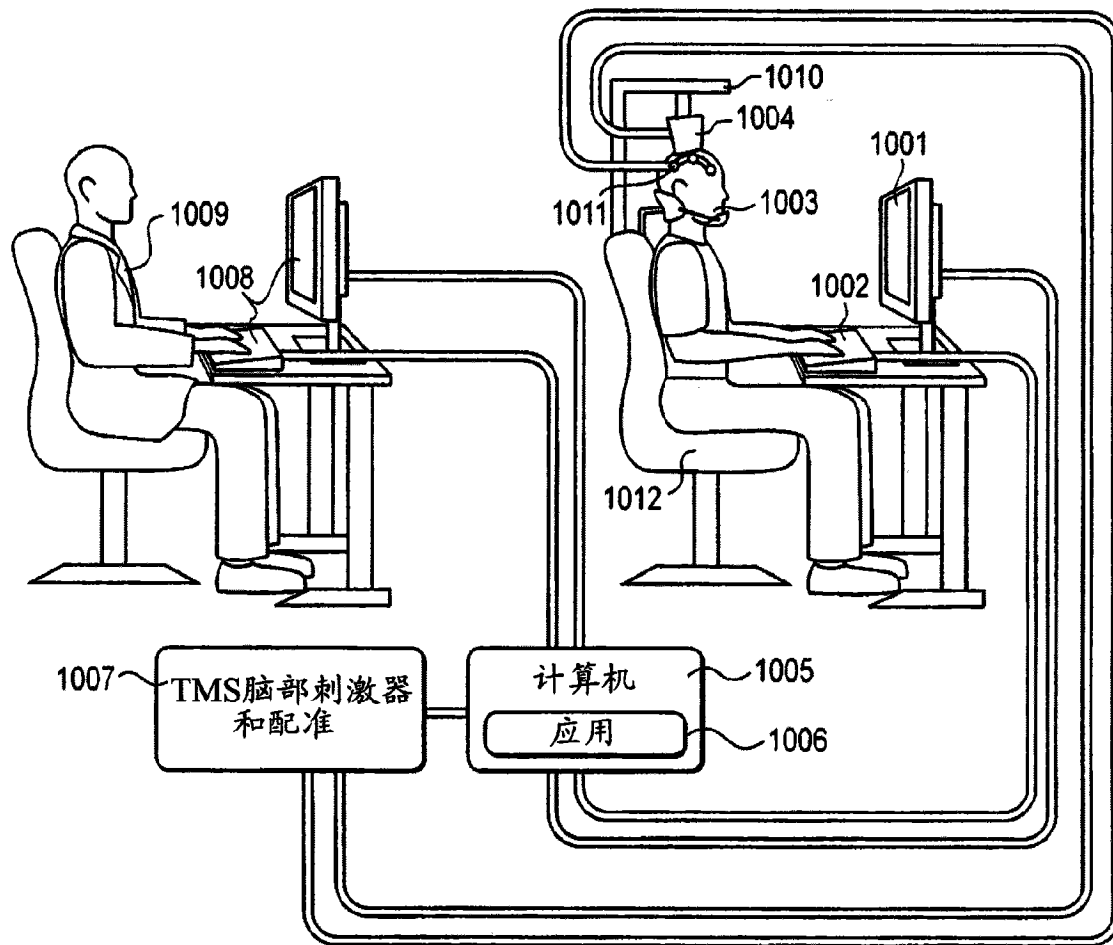


图 10

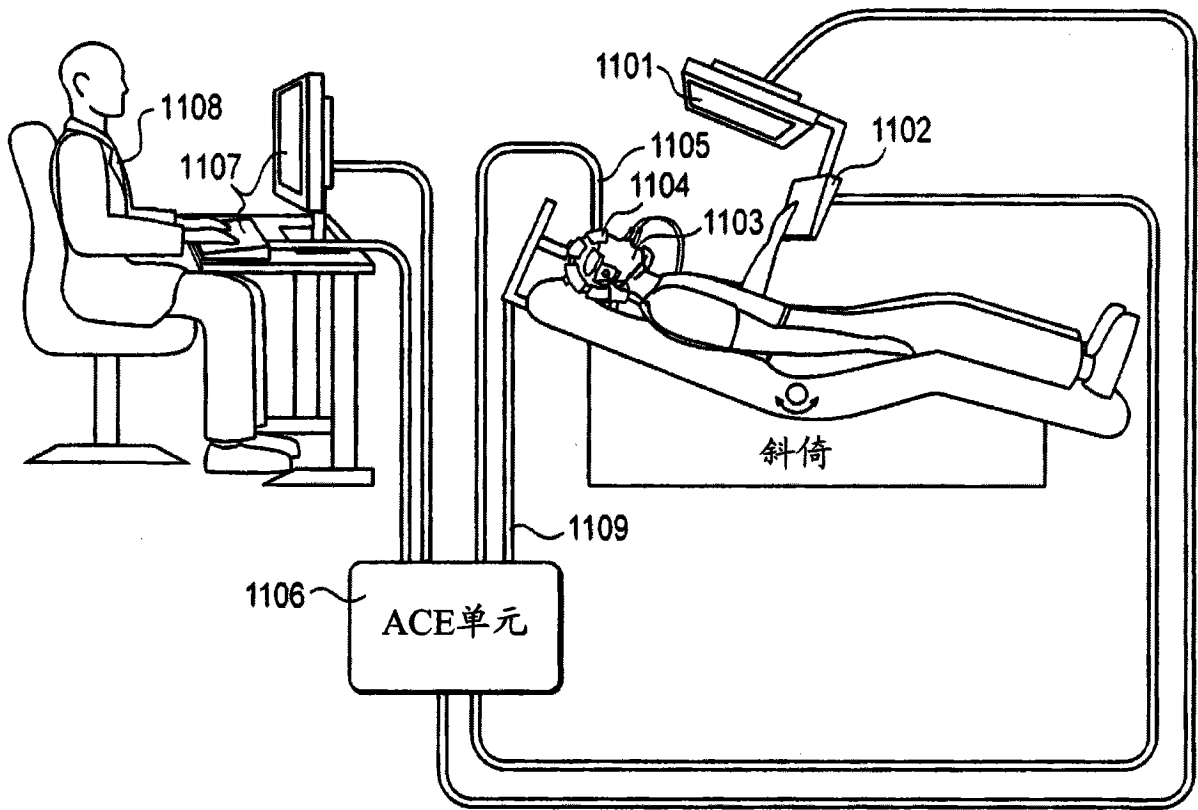


图 11

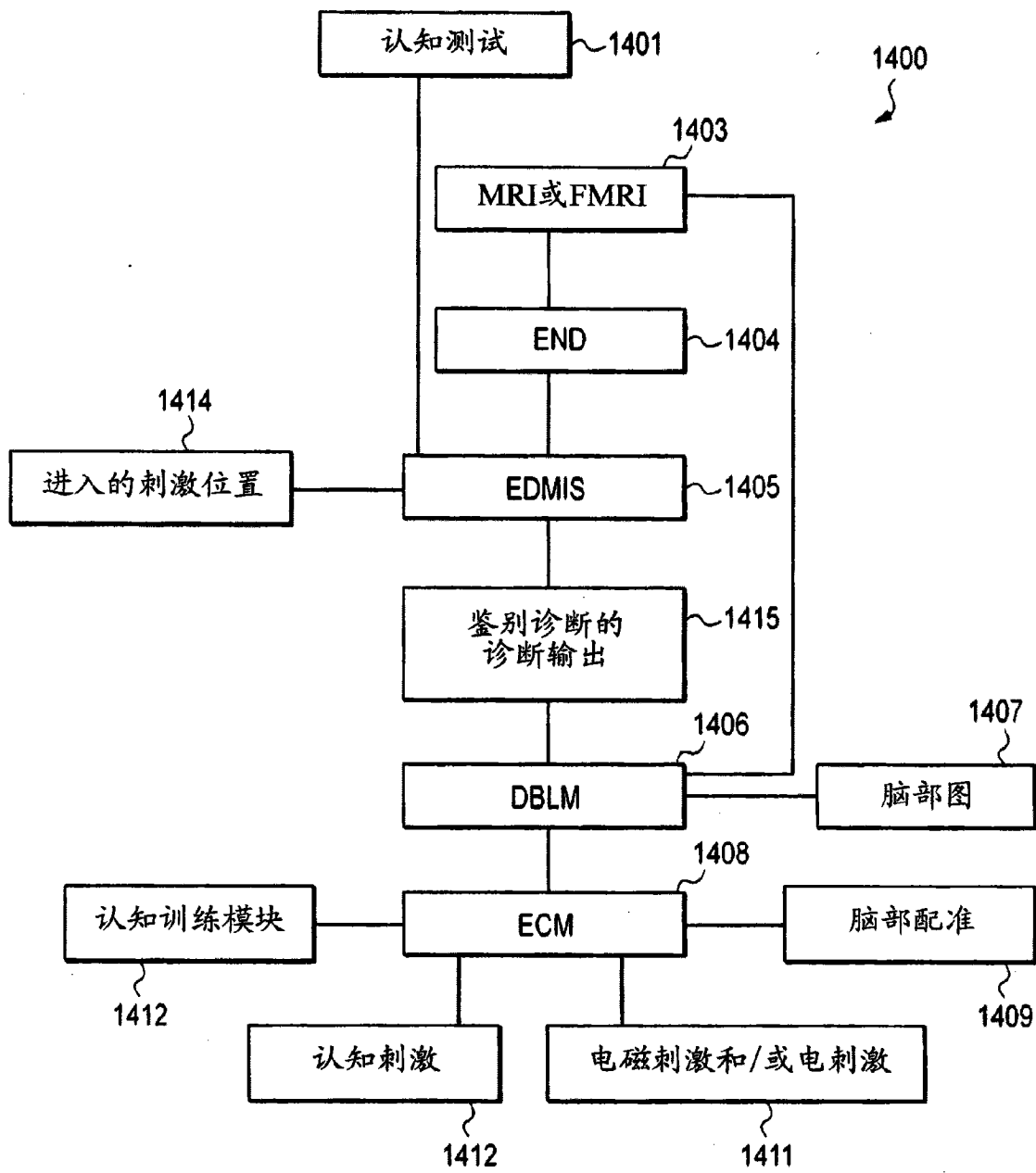


图 12

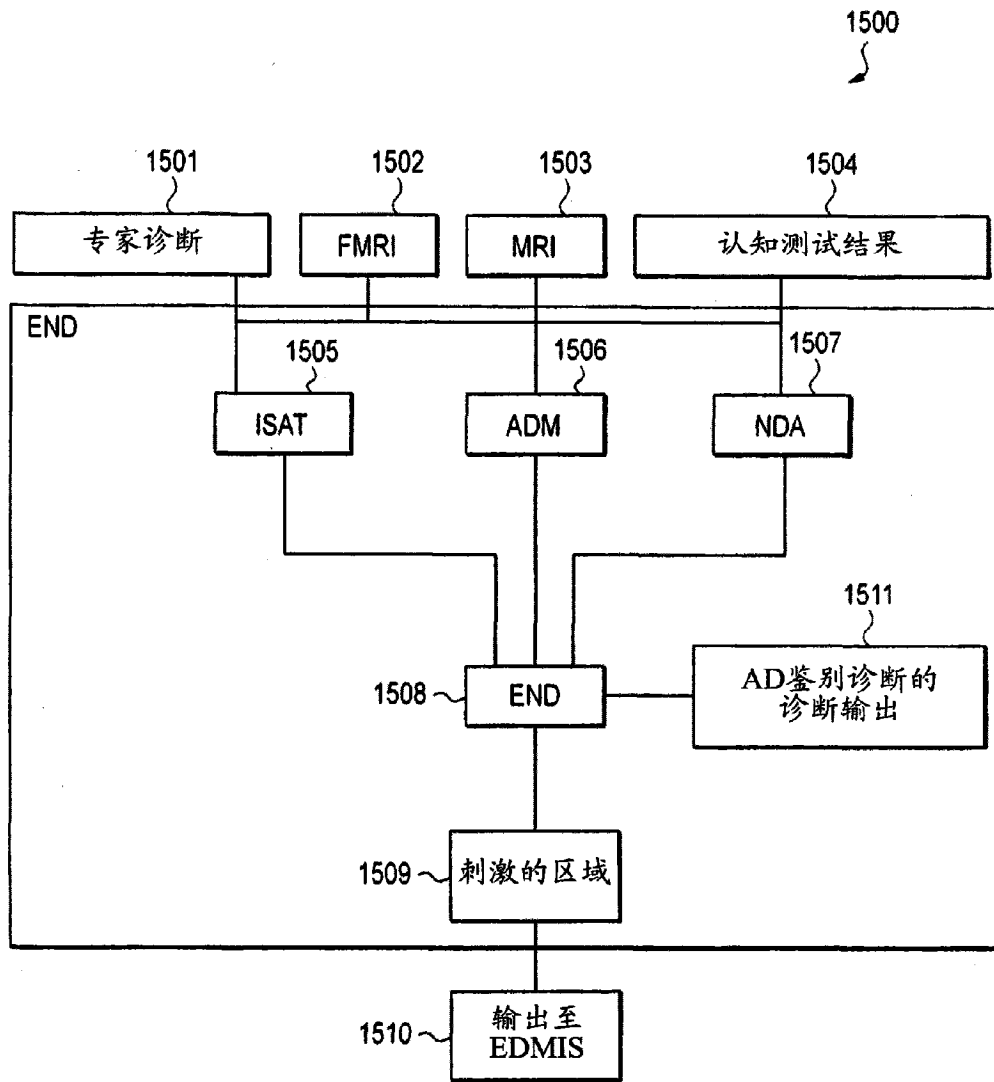


图 13

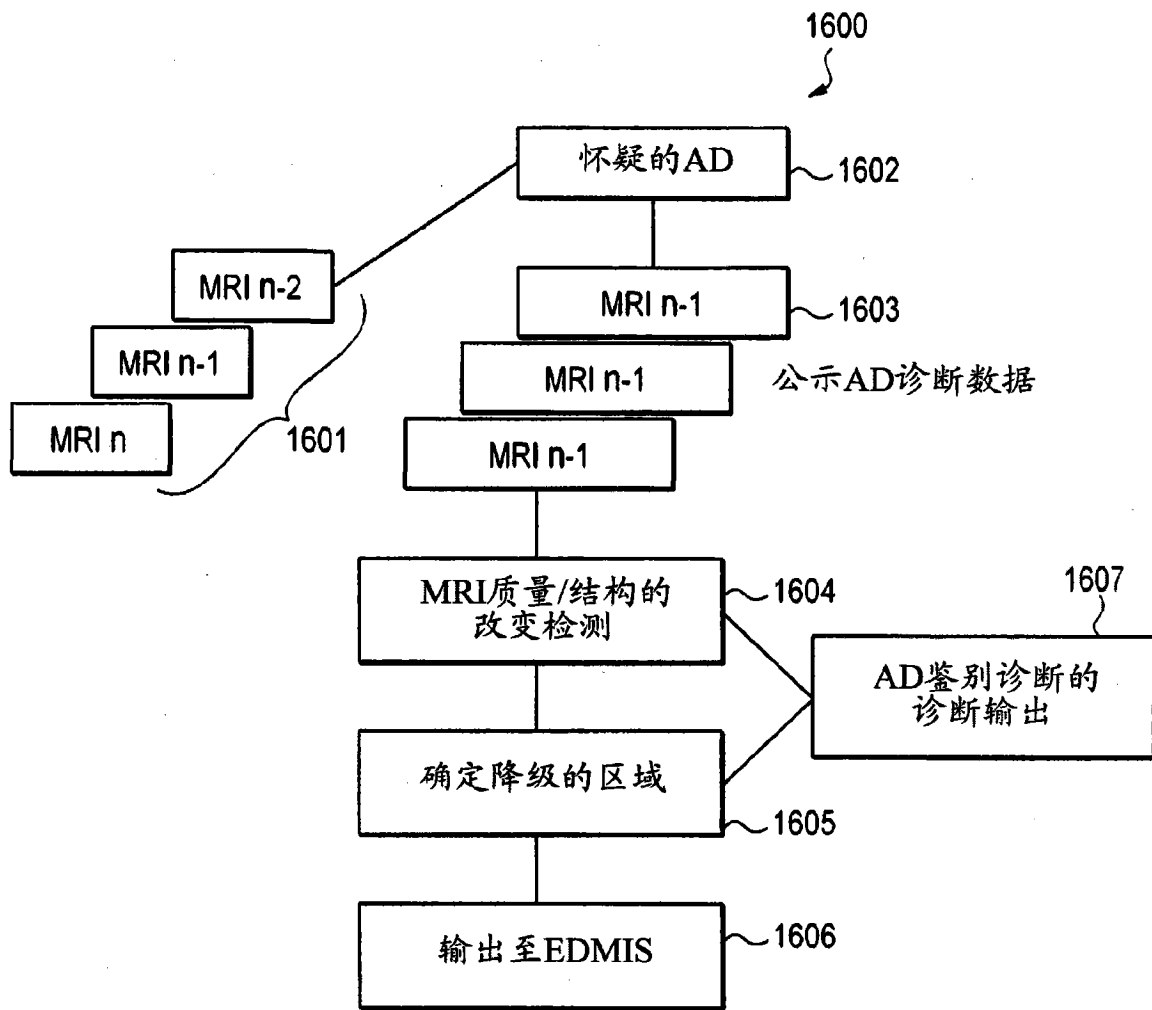


图 14

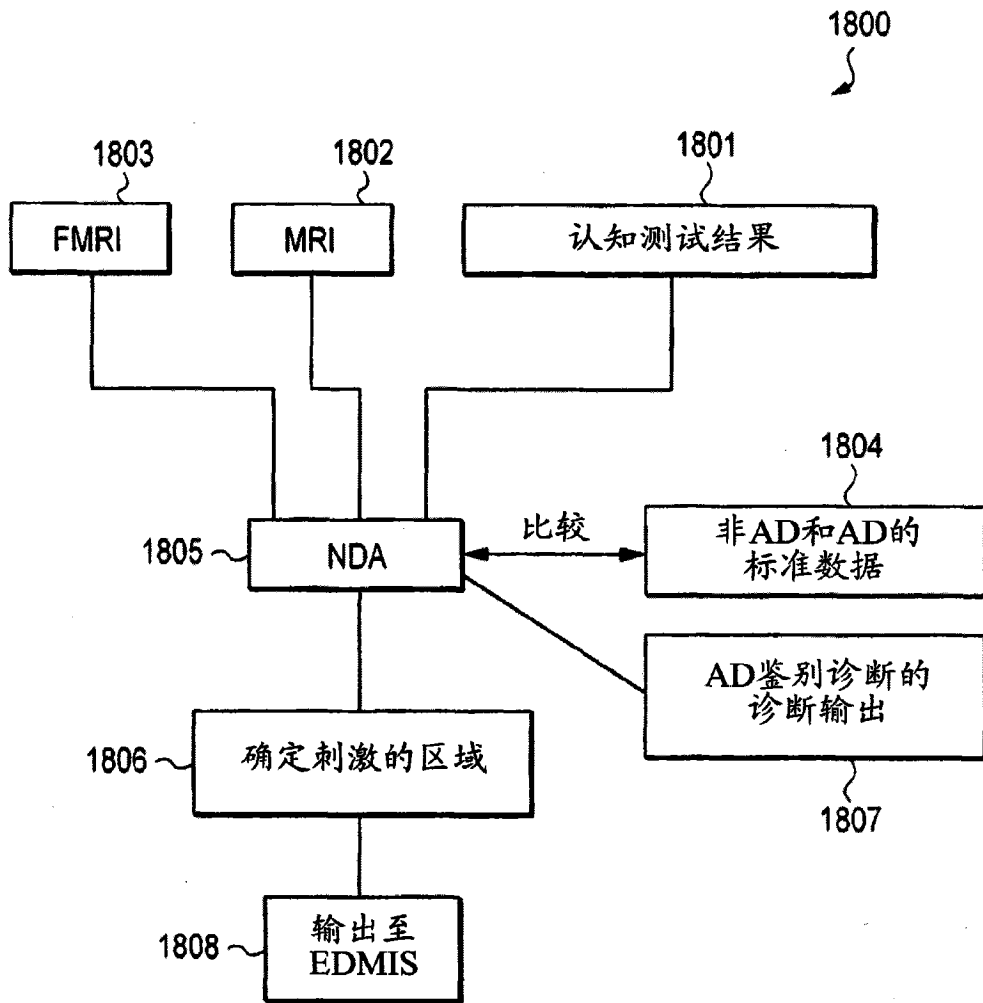


图 15

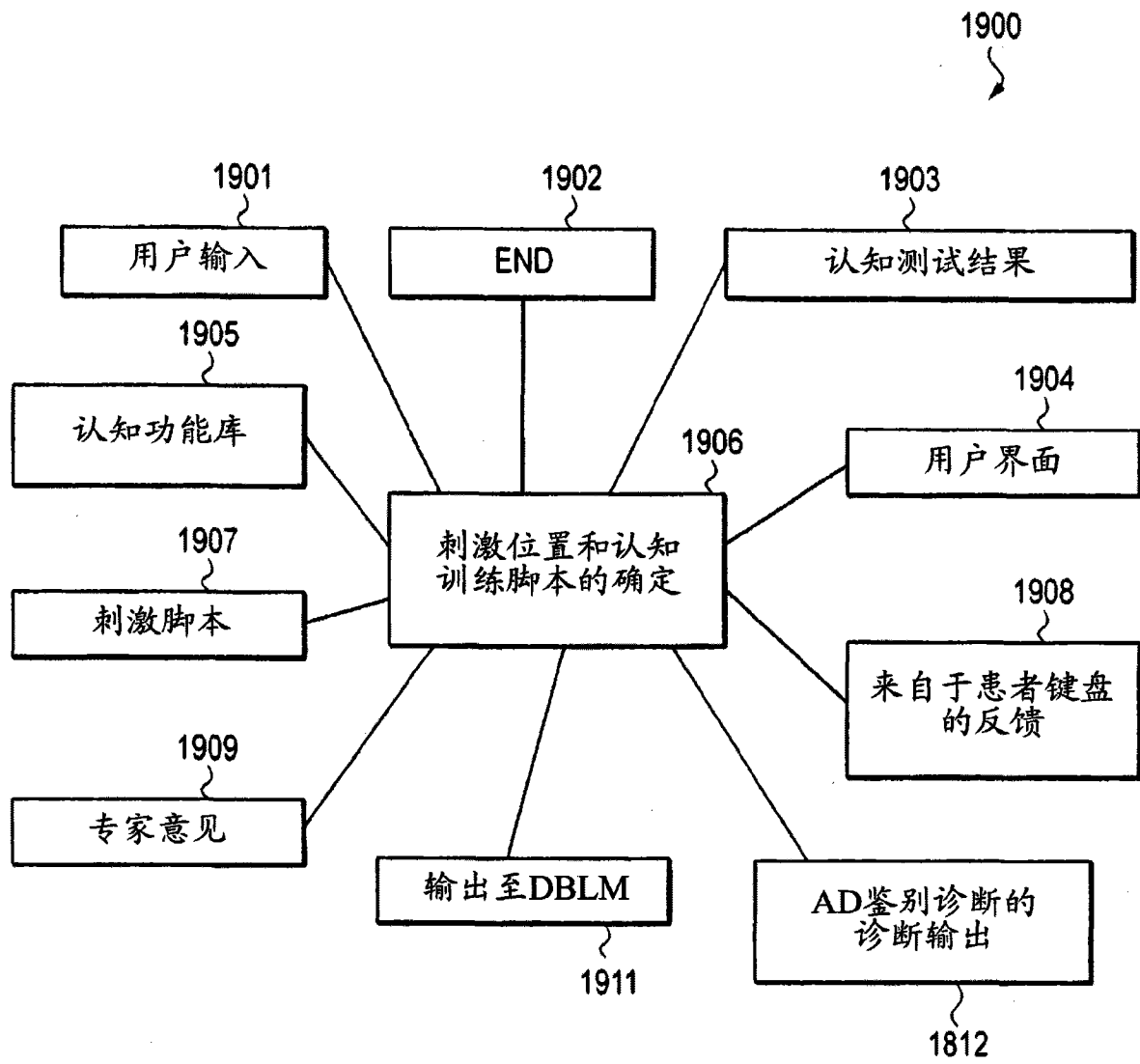


图 16

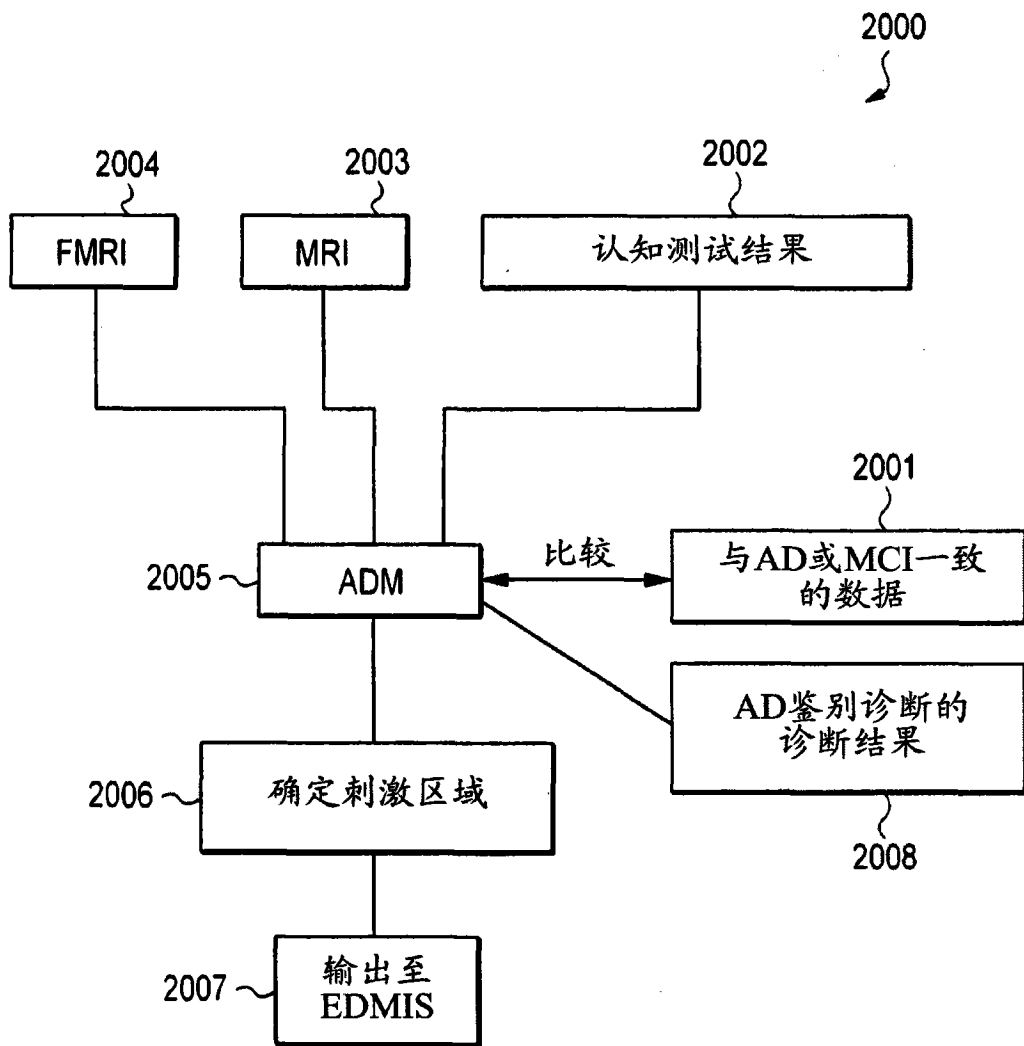


图 17

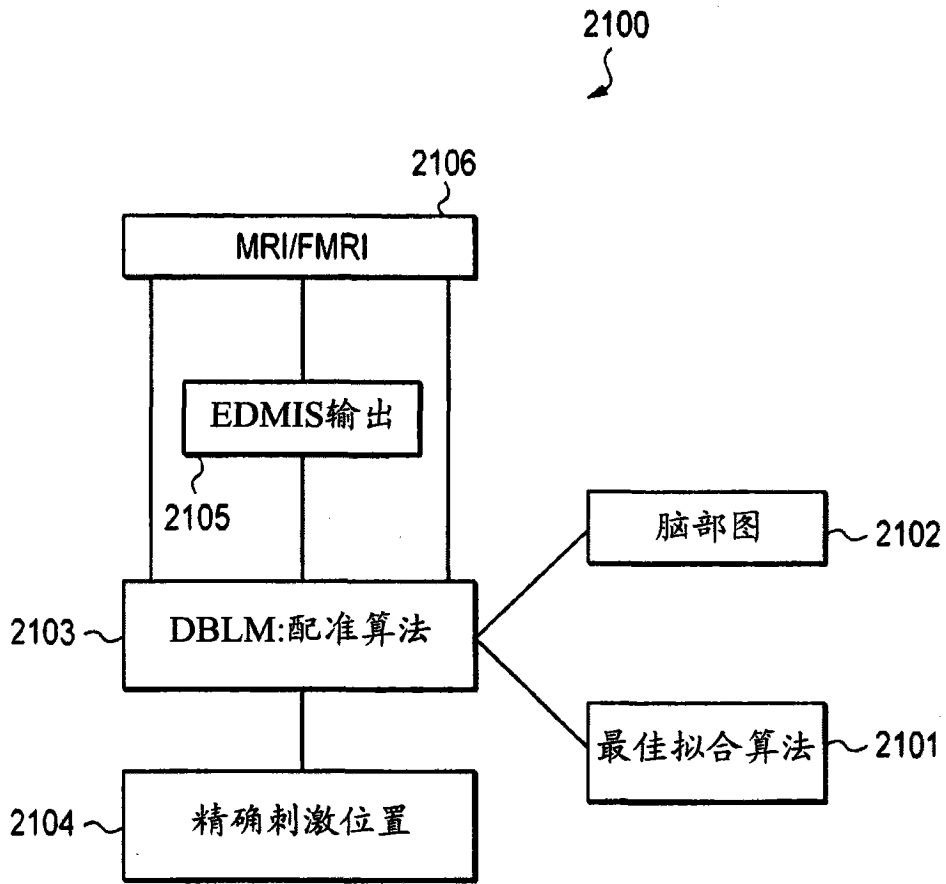


图 18

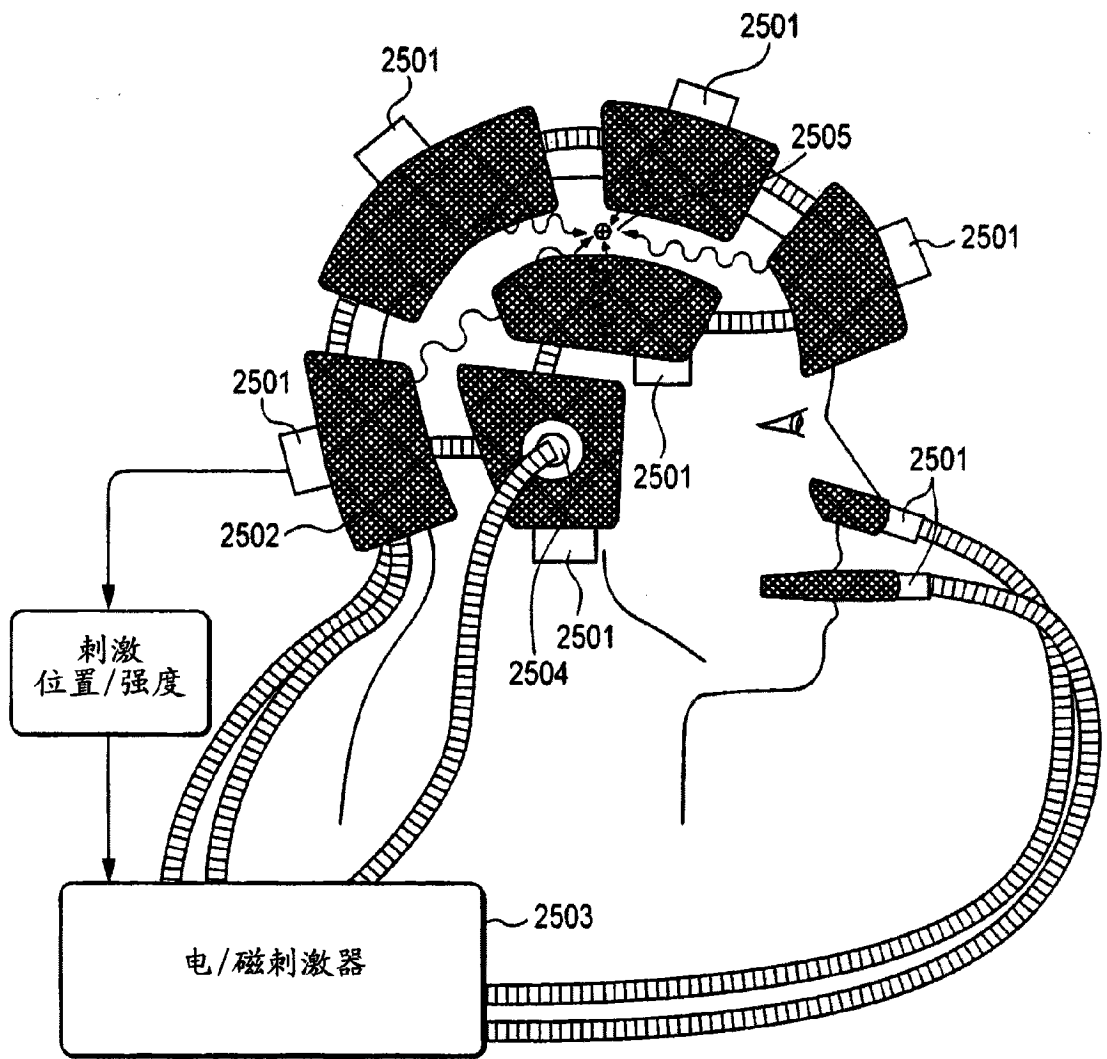


图 19

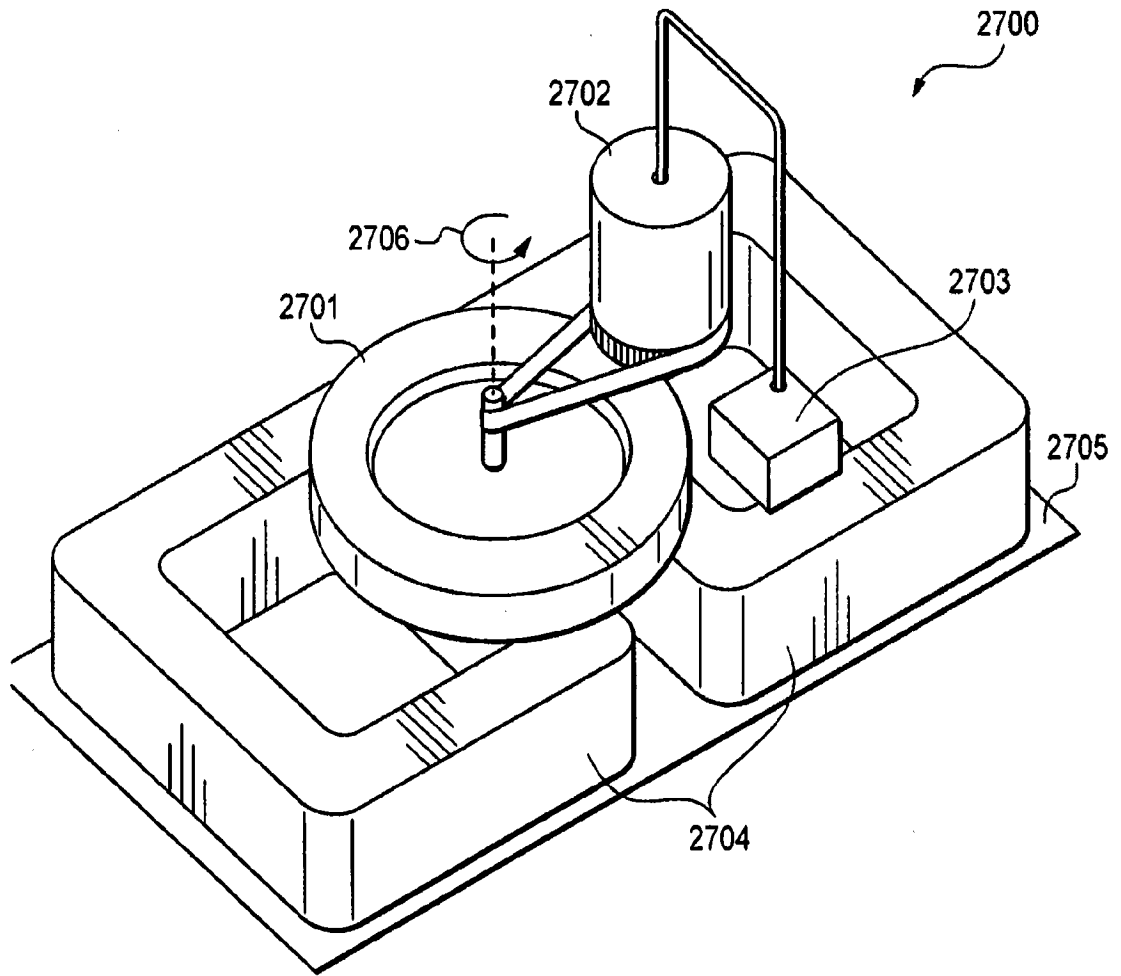


图 20