



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103547240 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 29

(21) 申请号 201180070951. 0

(22) 申请日 2011. 06. 29

(30) 优先权数据

13/162, 446 2011. 06. 16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 11. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/042360 2011. 06. 29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/173634 EN 2012. 12. 20

(71) 申请人 索雷斯生命科学公司

地址 美国德克萨斯州

(72) 发明人 格瑞特·布莱克·霍洛韦

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 夏东栋 陆锦华

(51) Int. Cl.

A61F 9/00 (2006. 01)

A61F 11/00 (2006. 01)

A61N 1/18 (2006. 01)

A61K 31/185 (2006. 01)

A61K 31/13 (2006. 01)

A61P 27/02 (2006. 01)

A61P 27/16 (2006. 01)

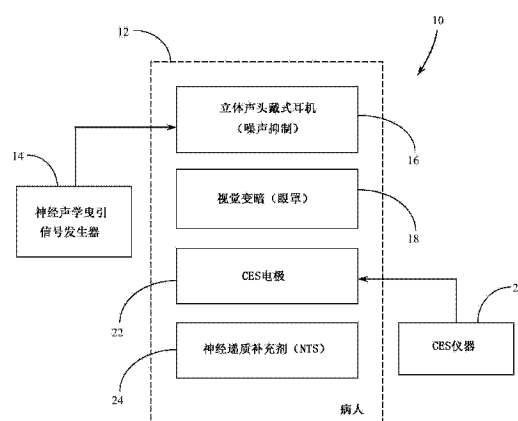
权利要求书1页 说明书11页 附图16页

(54) 发明名称

用于人类自主神经系统的平衡和维持健康的系统和方法

(57) 摘要

提供了降低在人体中交感神经系统的觉醒以便对于那个人准备医疗或牙科手术的治疗方案或过程。首先,给病人服用治疗剂量的诸如 γ -氨基丁酸制剂、色氨酸衍生的神经递质前体和脱氢表雄酮的一种或多种神经递质补充剂。随之,凝胶化电极被放置在乳突邻近或之下。凝胶状的电极连接到颅电治疗刺激装置,颅电治疗刺激装置给病人施加感觉下水平的电流。另外,将噪声抑制头戴式耳机放在病人上并播放曳引的神经声学录音或程序。接下来,使用墨镜遮挡光线。然后,执行医疗或牙科手术。



1. 一种治疗系统,用于快速促进自主神经系统(ANS)的平衡和健康的维持,所述治疗系统用于与病人协同使用,所述治疗系统包括:

- (a) 用于给病人服用的治疗剂量的神经递质补充剂;
- (b) 用于减少或消除入射在病人的眼睛上的环境光的强度的部件;
- (c) 用于在允许病人的支撑和移动肌肉放松的位置支撑病人的部件;
- (d) 用于对于病人施加频电治疗刺激(CES)的仪器;以及

(e) 用于对于病人施加神经声学曳引程序的仪器,所述神经声学曳引程序为病人的各个耳朵生成分别并且同时地呈现的两个不同频率的信号音。

2. 根据权利要求1所述的治疗系统,其中,所述神经递质补充剂包括神经递质类似物补充剂。

3. 根据权利要求2所述的治疗系统,其中,所述神经递质类似物补充剂包括 γ -氨基丁酸(GABA)制剂。

4. 根据权利要求2所述的治疗系统,其中,所述神经递质类似物补充剂包括L-茶氨酸制剂。

5. 根据权利要求2所述的治疗系统,其中,所述神经递质类似物补充剂包括CTH制剂。

6. 根据权利要求2所述的治疗系统,其中,所述神经递质类似物补充剂包括苯基- γ -氨基丁酸制剂。

7. 根据权利要求1所述的治疗系统,其中,所述神经递质补充剂包括神经递质前体补充剂。

8. 根据权利要求7所述的治疗系统,其中,所述神经递质前体补充剂包括5-羟基色氨酸。

9. 根据权利要求7所述的治疗系统,其中,所述神经递质前体补充剂包括脱氢表雄酮(DHEA)制剂。

10. 根据权利要求1所述的治疗系统,其中,所述神经递质补充剂具有适合于口服的形式。

11. 根据权利要求1所述的治疗系统,其中,所述神经递质补充剂具有适合于舌下含服给药的形式。

12. 根据权利要求1所述的治疗系统,其中,所述神经递质补充剂具有适合于透皮给药的形式。

13. 根据权利要求1所述的治疗系统,其中,所述神经递质补充剂包括选自包括如下成分的组的至少一种化合物的制剂: γ -氨基丁酸(GABA)、5-羟基色氨酸和脱氢表雄酮(DHEA)。

用于人类自主神经系统的平衡和维持健康的系统和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医疗和牙科护理,更具体地说,涉及被设计来减少在人体中的交感神经系统觉醒的焦虑降低治疗方案。

背景技术

[0002] 具有不必要的和不恰当的关于医疗和牙科治疗的恐惧和焦虑的个人往往拒绝所需要的医疗和牙科护理。即使当这种个人同意接受医疗或牙科手术时,他们的恐惧和焦虑会使得体验不必要地不愉快,导致次优的医疗结果。因此,需要一种用于在为医疗或牙科手术的准备中向个人提供从焦虑和恐惧缓解和矫正的方法。

发明内容

[0003] 提供了快速降低在人体中交感神经系统的觉醒以便使得该人体准备好接受医疗或牙科手术的治疗方案或过程,并且该治疗方案或过程允许迅速恢复到先期诱导(pre induction)状态。首先,给病人口服或舌下含服治疗剂量的、诸如 γ -氨基丁酸类似物、4-氨基-3-苯基丁酸(Phenibut)类似物、色氨酸衍生的神经递质前体、酪蛋白胰蛋白酶的水解物神经递质前体和脱氢表雄酮(DHEA)的一种或多种神经递质前体和类似物补充剂。随之而来,将凝胶化电极放置在乳突邻近或之下。凝胶化电极连接到频电治疗刺激装置,该频电治疗刺激装置给病人施加感觉下水平(sub-sensation level)的电流。另外,将噪声抑制头戴式耳机放在病人上并播放神经声学曳引软件录音或程序。接下来,使用墨镜遮挡光线。然后,执行医疗或牙科手术。

附图说明

[0004] 图 1 是示出在用于实现本发明的治疗方案的系统中基本构件的示意性框图。

[0005] 图 2 是一个流程图,用于示出与执行本发明的治疗方案的过程相关联的方法步骤。

[0006] 图 3 是一个图表,用于示出证实本发明的治疗方案的疗效的生理标记和在交感神经和副交感神经刺激下的标记特征。

[0007] 图 4 是条形图,用于示出在应用本发明的治疗方案的情况下的生理标记的统计上的显著趋势。

[0008] 图 5 是条形图,用于示出完整治疗方案和部分治疗方案的 GSR 响应。

[0009] 图 6 是条形图,用于图示完整治疗方案和部分治疗方案的 BVP 幅度响应。

[0010] 图 7A 和 7B 是示出完整治疗方案对基线的温度变化的图。

[0011] 图 8 是条形图,用于示出完整治疗方案和部分治疗方案的 HRV 幅度响应。

[0012] 图 9 是条形图,用于示出完整治疗方案和部分治疗方案的 %HF 响应。

[0013] 图 10 是条形图,用于示出完整治疗方案和部分治疗方案的 % LF 响应。

[0014] 图 11 是条形图,用于示出完整治疗方案和部分治疗方案的 SDNN 响应。

- [0015] 图 12 是条形图,用于示出完整治疗方案和部分治疗方案的 RMSSD 响应。
- [0016] 图 13 是条形图,用于示出完整治疗方案和部分治疗方案的 SCP 响应。
- [0017] 图 14 是条形图,用于示出完整治疗方案和部分治疗方案的 β 幅度响应。
- [0018] 图 15 是条形图,用于示出完整治疗方案和部分治疗方案的 δ 幅度响应。
- [0019] 图 16 是条形图,用于示出完整治疗方案和部分治疗方案的 α 超出 θ 的 % 响应。

具体实施方式

[0020] 虽然以下的具体细节描述了本发明的各种实施例中的各个方面,但是本领域的合理技术人员将认识到,在不偏离在所附的权利要求书中所定义的本发明的精神和范围的情况下可以在本发明的细节上作出各种改变。因此,应该理解,除非另有规定,本发明并不限于这里示出和描述的具体细节。

[0021] 图 1 是示出本发明的治疗方案 10 的构件的图。在图 1 中,病人 12 接收噪声抑制立体声耳机 16、视觉变暗眼罩 18、颅电刺激器电极 22 和神经递质补充剂 24。神经声学曳引信号发生器 14 通过耳机 16 连接到病人 12。颅电治疗刺激仪器 20 通过 CES 电极 22 连接到病人 12。

[0022] 图 2 是用于让病人准备好接受医疗或牙科手术的本发明的治疗方案的步骤的一个实施例的流程图。这种方法迅速降低在人体中交感神经系统觉醒,以便让那个人准备好接受医疗或牙科手术。病人应当根据计划的手术提前至多四十分钟到达诊所。当准备好开始治疗方案 30 时,病人坐在舒适的躺椅 32 内。给病人 34 服用治疗剂量的一种或多种神经递质类似物 / 前体补充剂。例如,给病人舌下含服 γ -氨基丁酸类似物制剂 (GABAa 和 GABAb 激动剂) 36、色氨酸衍生的神经递质 38 和脱氢表雄酮 40。在一个替代实施例中,可以以霜的形式服用神经递质类似物 / 前体补充剂,该霜被透皮施加,优选地被施加到在颈动脉上的颈部区域,并且被施加到在迷走神经的 Arnold 分支 (耳分支) 上的各个耳中的区域。随之,在步骤 42 中,将凝胶化电极 22 放置得邻近或低于乳突。凝胶化电极 22 连接到向病人施加感觉下水平的电流的颅电治疗刺激 (CES) 装置 20,可选的定时器使得 CES 装置 20 在连续或间歇性的基础上向病人施加电流。在病人上放置噪声抑制耳机 16,并且播放神经声学曳引录音或程序 44。在步骤 46 中,执行医疗或牙科手术。

[0023] 在一个实施例中,仅牙科或医疗手术之前而不在期间施行颅电治疗刺激、神经声学曳引程序和神经递质类似物 / 前体补充方案。在另一个实施例中,在牙科或医疗手术期间,特别是如果手术冗长,继续施加颅电治疗刺激、神经声学曳引软件程序和神经递质类似物 / 前体补充方案中的一种或多种。如图 2 中所示,如果需要的话,可给予 52 病人额外的神经递质类似物 / 前体补充剂。当该手术终止 54 时,终止 56 颅电治疗刺激和神经声学曳引程序,并且结束 58 治疗方案。

[0024] 本发明公开了神经递质类似物 / 前体补充剂、颅电治疗刺激和神经声学曳引软件的伴随施予对于与放松和安宁感觉相关联的神经递质 (即,跨突触传递神经冲动的化学物质) 的刺激具有协同互补效应。下面的段落描述了对于即将接受医疗或牙科手术的病人施行这些互补方案的重要性、目的和益处。

[0025] 压力和觉醒的神经生物学

[0026] 人体几个系统参与对压力的反应,包括感觉丘脑、感觉皮层、海马体、杏仁核、下丘

脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)和自主神经系统(ANS 是由交感神经系统(SNS)和副交感神经系统(PNS)构成的)。响应于可以表明危险的感觉刺激,感觉丘脑通过两个途径与杏仁核交流。丘脑通过皮层下通路直接并立即向杏仁核交流,而没有任何干预的认知。丘脑还通过皮层和海马体与杏仁核间接和更慢地交流。存储有意识的记忆并提供环境信息的海马体以及与认知相关的皮层告诉杏仁核感知的威胁是否是真实的。

[0027] 杏仁核存储隐性记忆,诸如对于厌恶刺激和与恐惧有关的情感的记忆的有条件的响应。它包括几个在物理上接近但在功能上不同的核。杏仁核的基底外侧复合体处理来自感觉系统的输入,并且感知和评估由该感觉系统输入施加的威胁的显著性。它的主要输出是参与情绪觉醒的杏仁核的中央核。该中央核继而向下丘脑发送恐惧信令突发。

[0028] 响应于恐惧信令突发,下丘脑释放被称为促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)的一种压力激素,它继而又刺激脑垂体释放压力激素的肾上腺皮质激素(ACTH),它继而又刺激肾上腺皮层向血液流释放皮质类固醇激素。诸如皮质醇的皮质类固醇激素对于发展身体对于危险的的战斗或逃跑反应是重要的。

[0029] 响应于恐惧信令突发,下丘脑也激活交感神经系统(SNS)。高 SNS 觉醒负责不舒服的焦虑症状。SNS 通过下述方式将身体准备立即和精力充沛的防守行为:收紧肌肉;收缩血管;增加心率、代谢和血压和血糖水平;扩张眼睛的瞳孔与肺部的气管和支气管;分流血液到骨骼肌、肝、脑和心;刺激肾上腺;并刺激肝脏将糖原转换为葡萄糖。副交感神经系统(PNS)相反地,减慢心跳,收缩支气管,并且一般地将身体恢复到正常状态。

[0030] SNS 和 PNS 通过沿着 SNS 和 PNS 的神经通路沟通的神经递质来作用。SNS 和 PNS 的每一个都包括(1)节前神经元,其将中枢神经系统(CNS)连接到身体的神经节;以及,(2)从神经节走向效应器官的节后神经元。

[0031] 神经节前的交感神经元释放兴奋性的神经递质乙酰胆碱,并且神经节后的交感神经元释放去甲肾上腺素(也被称为去甲肾上腺素)。因为每个神经节前交感神经元通常与许多神经节后神经元形成突触,而且因为一些神经元直接向血液内释放去甲肾上腺素和肾上腺素(也称为肾上腺素),所以 SNS 的激活通常同时影响几个身体功能。

[0032] 如上所述,参与压力和焦虑的生理的人体的神经系统使用神经递质来交流。两个最突出的抑制性神经递质是 γ -氨基丁酸(GABA)和 5-羟色胺。GABA 是中枢神经系统主要的抑制性神经递质。GABA 受体在大脑突触的 25-40%上找到。当 GABA 结合到 GABA 受体时,它打开氯离子通道,其允许带负电荷的氯离子进入神经细胞的内部。这继而使得神经元极化,以禁止进一步的神经递质的突触前释放。通过抑制神经放电,GABA 抑制焦虑相关的消息到达皮质。

[0033] 当受到长期压力或焦虑时,大脑耗尽其可用的 GABA 和其他抑制性神经递质的存储。这可以最终导致充分发展的焦虑或惊恐发作,伴有出汗过多、颤抖、肌肉紧张、乏力、神志不清、呼吸困难、恐惧、和其他症状。

[0034] 5-羟色胺是由位于大脑的蓝斑核和中缝核中的神经元产生的一种神经递质。蓝斑核和中缝核支配丘脑、大脑皮层和海马体。低水平的 5-羟色胺与抑郁、焦虑、失眠、冲动行为、侵略和暴力行为相关联。

[0035] 神经递质补充

[0036] 在本发明的优选实施例的治疗剂量的神经递质前体补充剂的使用,通过缓解焦虑

和减少病人的紧张而具有对大脑的抗焦虑作用。

[0037] 在一个实施例中,给病人服用治疗剂量的氨基酸制剂,其包括:1-6 毫克的镁(以牛磺酸镁的形式);50-200 毫克的 GABA 和苯基- γ -氨基丁酸;10~80 毫克的甘氨酸;10~40 毫克的 N-乙酰-L-酪氨酸;以及,5-20 毫克牛磺酸(也以牛磺酸镁的形式)。此制剂中含有三个主要的抑制性神经递质外加 N-乙酰基 L-酪氨酸, N-乙酰基 L-酪氨酸是另一种神经递质去甲肾上腺素的前体。该制剂一起对于大脑的神经元具有抑制作用,并因此降低了交感神经系统的觉醒。优选地以一个或多个可咀嚼或舌下药片或舌下含服抗脂肪肝喷雾剂的形式服用该制剂。通过舌下含服该制剂,该制剂通过舌头下和两颊中的血管被直接吸收入血液,允许该制剂快速输入到系统中并通过血脑屏障。

[0038] 在第二实施例中,给病人服用一种神经递质补充制剂,其含有下述成分的组合:维生素 B6、维生素 C、生物类黄酮和色氨酸或 L-5-羟基色氨酸(L-5-HTP)和酪蛋白胰蛋白酶水解物(CTH)。一个这样的组合的治疗剂量含有 25-400 毫克的 L-茶氨酸、10~150 毫克的 L-5-羟基色氨酸、20-100 毫克的吡哆醛-5'-磷酸酯(即,维生素 B6)和 100-800 毫克抗坏血酸(即维生素 C)和 5-500 毫克的 CTH。病人对于治疗方案的自身的响应可能决定实际的剂量率。如上所述的氨基酸制剂那样,5-羟色胺提升制剂优选地通过一个或多个药片或抗脂肪肝的喷雾剂舌下服用。或者,以意供吞服的肠溶性包衣胶囊的形式服用它。肠溶性包衣使得胶囊绕过在胃中的酶,该酶将 L-5-HTP 在到达中枢神经系统前过早转换成 5-羟色胺。

[0039] 色氨酸衍生的神经递质前体作为用于 5-羟色胺(即,5-羟基色氨酸或 5-HTP)和褪黑激素(N-乙酰-5-甲氧基色胺)的合成前体。维生素 B6 是用于将 5-羟基色氨酸酶转换为 5-羟色胺的辅助因子,并且维生素 C 催化色氨酸向 5-羟色胺的羟基化。

[0040] 在第三实施例中,给病人服用脱氢表雄酮(DHEA)。自然由肾上腺分泌的激素脱氢表雄酮是一个信号器,其减少在体内的压力激素皮质醇的水平。向制剂的该增加提供个体在慢性压力和/或焦虑的一些全身释放。

[0041] 优选实施例施予上述补充剂的部分或全部的组合。

[0042] 神经声学曳引

[0043] 向本发明的优选实施例中结合神经声学曳引软件意欲唤起与产生松弛,解离和睡眠的第一阶段相关的某些脑波频率。

[0044] 大脑的电化学活动产生可测量的电磁波的形式。大脑的脑电图(EEG)可以在幅度和频率方面量化这一活动。研究已经将不同的脑波的频率与不同的心理状态相关联。在 13 和 40 赫兹之间的频率(即, β 脑波)处,头脑活跃、警觉并能够专注于细节。 β 脑波状态与对话和竞争性的体力活动相关联。在 8 和 13 赫兹之间(即, α 脑波状态),头脑更加放松和反应快。 α 脑波状态与创造力、沉思和可视化相关联。在 4 至 8 赫兹的范围内运行的 θ 脑波状态与做梦、强大的创造力、视觉能力、冥想和出体经验相关联。脑细胞在 θ 状态中重置它们的钠和钾的比例,这有助于解释为什么睡眠对于健康的心理功能是很重要的。在 0.5 至 4 赫兹的范围内运行的 δ 脑波状态与无意识的、非常深和无梦的睡眠与长期记忆相关联。一些非常有经验和纪律的冥想个人都能够训练他们的头脑在有意识的同时在 δ 状态中运行。

[0045] 一个正常的健康人的大脑在整个白天和晚上循环通过这些脑波状态的每一个。并

且,因为不是大脑所有的部位在任何时候都同样活跃,所以大脑通常同时几个脑波状态中运行。一个人的思想状态或意识水平通常与占主导地位的脑波状态相关联。

[0046] 也相信,一些脑波的频率比其他脑波的频率更多地促进某些神经递质的生产和传输。将 10Hz 的脑波模式与 5-羟色胺的加强的产生和周转相关联。出于这个原因,可以相信,通过将大脑曳引到一个给定的频率,能够增强一些神经递质的产生。

[0047] 存在曳引脑波状态的各种方法,包括纪律打坐、诵经和催眠。大多数方法通过下述方式来唤起大脑对于在一个给定的脑波状态运行的响应:使得大脑经受重复刺激,如声音的脉冲、音量调制、单耳节拍、双耳节拍或光脉冲。向大脑施加的恒定的重复的 10 赫兹刺激可以刺激 10 赫兹的脑波状态。这种现象被称为“频率跟随响应”。

[0048] 在本发明的该优选实施例中,噪声抑制耳机被放置在病人的耳朵上,并连接到神经声学曳引录音(在优选的实施例中为数字软件文件)。在一个实施例中,录音优选地包括声音或音乐,其在被设计来唤起更高水平的 α 或 θ 脑波和降低 β 脑波的频率处进行音量调制。

[0049] 在另一个实施例中,录音被设计来使大脑感知一个或多个双耳节拍。当分别呈现两种不同的频率的信号并且每一个耳朵一个时,双耳节拍发生。每个耳朵硬连线到在相应的大脑半球中的硬橄榄核(大脑的声音处理中心)。大脑在试图调和它从各个耳朵听到的不同的噪声中感知“双耳节拍”。如果向一个耳朵呈现频率 100Hz,并且向另一个呈现频率 105 赫兹,则大脑将感知 5Hz 的双耳节拍,并且最终可能会被曳引在该双耳节拍频率处谐振。

[0050] 在本发明的优选实施例中,神经声学曳引软件使用引入多个双耳频率的录音,该录音优选地具有谐波分层和图案化的双耳频率的形式。以这种方式,同时在大脑中触发多个频率跟随响应。此外,优选的是,神经声学曳引软件的双耳频率与器乐、雨的使人宽心之音或自然的声音混合在一起。

[0051] 颅电治疗刺激

[0052] 向本发明的优选实施例内结合颅电治疗刺激(CES)意欲刺激在神经系统的兴奋性和抑制性类神经递质的释放和传输上的平衡。也被称为微电流电刺激或经颅微电流刺激的 CES 是向头部施加低水平的脉冲式电流。优选的是,经由在乳突上或下的导电胶电极向病人传递电流。

[0053] 优选地以正弦、矩形或修改的矩形波脉冲的形式提供电流。频率被设置在 0.1 和 1,000 赫兹之间,选用地叠加在高达 150 千赫的载波上。波形优选地是双相和双极性的,并具有 20%至 50%的占空比。电流强度被设定在感觉阈值下方的稳定水平(例如,在 0.01mA 和 7mA 之间,更优选地为约 0.1mA)。CES 装置 240 应该能够调整用于变动水平的电阻的电压,以便提供稳定水平的电流。CES 优选地被施加至少 30 分钟,并且长达 6 个小时。可以不时地调整频率模式和电流水平以防止生理调节。

[0054] CES 被认为刺激迷走神经,并且从而促进 PNS 主导性。CES 也将电流聚焦在大脑的下丘脑区域,其中,它影响神经递质的突触前释放和突触后接收两者。电流通过低水平的电泳增加脑细胞的细胞膜透性,该低水平的电泳改善神经递质的吸收。电流增加在大脑中的 5-羟色胺和内啡肽水平,并且降低在大脑中的压力激素皮质醇的水平。它还促进 α 脑波状态。相信它通过刺激大脑的神经元来以相同的速率加速它们的抑制和兴奋性神经递质的制造和接收来运行,从而使它们相互抑制对方的进一步产生,将神经递质恢复到压力前的体

内平衡。例如,向焦虑病人施加的 CES 会减慢病人的去甲肾上腺素神经元和加快病人的内啡肽的神经元,使它们达成体内平衡。出于这个原因,CES 被认为对于失去了平衡的焦虑病人比已经在体内平衡中的放松的病人具有更戏剧性的效果。

[0055] 增效益处

[0056] 协同使用神经声学曳引软件、神经递质前体 / 类似物补充剂、电刺激和遮光眼镜有很多的增效益处。CES 和神经声学曳引都迅速促进交感神经和副交感神经系统之间的体内平衡,从而降低交感系统觉醒。CES 与神经声学曳引一起的利用比单独使用神经声学曳引可能获得更多地促进放松的 α 脑波状态。神经递质补充剂的使用有助于防止突触前囊泡枯竭,突触前囊泡枯竭否则如果不可获得足够的前体氨基酸则可能会与 CES 一起出现。此外,所有三种治疗增加抑制性神经递质的释放。神经化学体内平衡的恢复矫正了形成严重焦虑的基础的兴奋性神经事件。在终止治疗方案后,有一个向初始状态的快速恢复,而无副作用。

[0057] 进行构象的单盲研究以收集数据来支持已经使用所研究的治疗方案来帮助他们进行手术的焦虑病人的体验,该手术在过去引起他们的需要镇静的严重的焦虑。具有诱发的焦虑的受试者的一个小样本在完整的治疗方案中被暴露到频电治疗刺激、神经声学软件和服用的氨基酸补充剂,该服用的氨基酸补充剂由 GABA、5HTP、具有辅助因子的茶氨酸构成。在这项研究中,受试者在第二日接受上述所有部分,除了用非神经声学软件(舒缓的音乐)替换神经声学软件,这被称为假治疗。

[0058] 研究分为两个阶段。阶段 I 包括 GS R 的测量。在第二阶段从受试者收集的数据包括在“CZ”处获得的 GSR 读数和脑电图。使用 ThoughtTechnologies BioGraph ProComp: 版本 2.0 来记录所有数据。通道 α 、 θ 、 β 和 GSR 被选择来用于分析。焦虑调查是修改后的焦虑检查清单,给定诱发后焦虑,并且然后在两个治疗日均被再一次后治疗。

[0059] 当将数据进行比较时,受试者暴露到完整治疗,该完整治疗平均而言显示比假治疗产生的、在焦虑水平上的 30 点的降低和在 GSR 记录上的 4.47 微伏的减少。相比假治疗,来自神经声学软件治疗的脑电数据显示, -0.30 的在 β 脑波功率上的平均降幅,表示在警惕性上的降低和在放松上的增加。此外, θ 和 α 脑波显示在功率上的增加, θ 为 $+0.7$ 并且 α 为 $+1.8$ 。这些增加两者表示受试者变得更加轻松和宁静。这与假治疗形成对比,该假治疗显示在 β 上的增大(更警觉)、在 θ 上的 -0.05 微伏的降低(更不宁静)和在 α 上的 1.34 微伏的区别(较少放松)。当 θ 和 α 功率增加时。受试者变得更轻松,并且因此更可能在医疗或牙科手术期间不容易狂躁。

[0060] 连同脑波和 GSR 数据,必不可少的是观看受试者在感知的焦虑上的降低,这由在他们的焦虑分数和他们在每日研究后的反映来指示。受试者反映,利用两个治疗方案,他们感到更放松,但是在他们接收了完整的治疗方案的那一天,他们的思想能够放飞他们的思路,并且他们变得比他们接收虚假神经声学软件的那天轻松和平静得多。他们报告说,他们觉得在完整治疗后比部分治疗能够更好地管理他们的压力和焦虑引起情况。神经声学软件当与 CES 和补充剂一起使用时,比当单独使用 CES 和补充剂时更迅速地降低焦虑和增加放松。

[0061] 人体生理体内平衡

[0062] 自主神经系统的交感神经和副交感神经分支之间的平衡对于人体生理体内平衡

至关重要。自主神经系统从中枢神经系统的部分接收输入,中枢神经系统处理和整合来自身体和外部环境的刺激。副交感神经系统的行动可以概括为休息和恢复。迷走神经包含所有副交感神经纤维中的约 75%。占主导地位的交感神经系统响应是许多负面生理和心理状态的驱动器。这些代谢的后果在现有技术中有据可查。镇静功能水平要求身体在处于副交感神经主导的状态中。

[0063] 生理标记

[0064] 可获得许多的生理标记,其提供数据来分析本发明的临床系统在降低交感神经系统的响应和焦虑中的功效。这些标记包括:皮肤流电响应、温度、血容量脉搏、心率、心率变异性(包括 HRV 幅度、SDNN、RMSSD、% LF、% HF 和 LF/HF)和脑波(包括 α 、 θ 、 β 和 δ 幅度, α θ 交叉和缓慢皮层电位)。如图 3 中所示,这些生理标记中的每一个演示了在交感神经和副交感神经刺激下特定的响应(增加或减少)。

[0065] 皮肤流电响应(GSR)是一种测量随着其潮湿水平改变的皮肤的导电率的方法。这是显著的,因为交感神经系统控制外分泌腺体,所以皮肤电导被用作心理或生理觉醒的指示。在交感神经活动和诸如恐惧和愤怒的情绪觉醒之间存在关系。GSR 对于在一些人中的情绪高度敏感。人类外分泌腺体从被神经递质乙酰胆碱控制的交感胆碱功能纤维接收主信号。在测量 GSR 中,很轻微的电通过皮肤,并且测量在汗腺导管中的盐和水的变化。受试体越被唤醒情绪,则汗腺活性越高,并且皮肤的导电率越大。GSR 随着交感神经刺激出现增大,并且随着副交感神经刺激减少。

[0066] 皮肤温度是交感神经觉醒的又一量度。皮肤温度随着交感神经刺激降低,并且随着副交感神经刺激增加。

[0067] 血容量脉冲(BVP)利用光电容积描记器测量,光电容积描记器是一种非侵入性的传感器,用于测量在受试者的手指或太阳穴中的血容量的相对改变。红外光源透过组织或从组织反射,这由光电晶体管检测,并以任意单位被量化。当血流量越大时,越少的光被吸收,到达传感器的光的强度增加。从这样的传感器得到的波形表示受试者的 BVP, BVP 是随每次心跳在血液量上的相位变化。心率仅是每一个时间间隔的心跳数量。心率随着交感神经刺激增大,并且随着副交感神经刺激降低。BVP 同样随着交感神经刺激增大,并且随着副交感神经刺激降低。

[0068] 心率变异性(HRV)由在连续心跳之间的时间间隔上的心跳到心跳的差异构成。通常,情绪压力会导致看起来不规则和不稳定的心脏节律模式。在压力下心率变异性(HRV)波形看起来为一系列的参差不齐的锯齿状的峰,即,不相干的心脏节律模式。从生理学的角度看,这种模式表示由自主神经系统的两个分支产生的信号彼此不同步。与紧张情绪有关的生理行为的这种不相干的模式可使得身体效率低下地运行,消耗能量,而且在身体上产生额外的磨损。如果情绪压力是长期的或频繁的,则这尤其如此。在积极的情绪期间,心脏节律模式变为高度有序的,看起来像一个平滑的谐调的波。这被称为相干心脏节律模式。对于相干的心脏节律,同步在自主神经系统的两个分支中的行为,并且身体的系统以提高的效率与和谐度来运行。

[0069] HRV 数据可以识别焦虑和压力对心血管系统的影响。心跳之间的间隔是通过其可观察到副交感神经和交感神经的影响的着眼点。HRV 是心跳到心跳间隔的变化的量度。增加的 HRV 已被示出具有积极的临床意义,而降低的 HRV 则与负面的临床结果和条件相关联。

在心跳到心跳间隔中的变化是由向窦房结的几个不同输入导致的生理现象,窦房结是位于心脏右心房中的产生突发的起搏组织,并且因此是正常窦性心律的发生器。主要输入是交感神经和副交感神经系统。两个主要的波动是呼吸性心律不齐,并且低频振荡与血压的迈耶波(由压力感受器和化学感受器反射控制系统带来的动脉血压上的波形)相关联。

[0070] 用于测量心率变异性的最广泛使用的方法是时域方法和频域方法。时域方法基于以各种方式进行了分析的心跳到心跳或 NN 的间隔。在这些中包括 SDNN (NN 间隔的标准偏差)和 RMSSD (连续 NN 的均方差的平方根)。这些是表示交感神经或副交感神经的影响的度量。这些测量的增加的分数的代表更大的副交感神经的影响。这些度量的规范是: RMSSD 27.2 ± 12.3 和 SDNN 136.5 ± 33.4 。

[0071] 以频域方法评估的测量包括 LF、归一化的 LF、HF、归一化的 HF 和 LF/HF 比值。在低频(LF)范围(0.04 至 0.15 赫兹之间)中的 HRV 的节律反映混合的交感神经和副交感神经的活动。精神压力增加 LF 活动,并且通常被认为是交感神经调制的标记。高频(HF)范围(在 0.15 至 0.4Hz 之间)包含利用副交感神经活动调节的节律,且对应于由呼吸导致的 N-N 变化。深的均匀的呼吸活动激活副交感神经系统,并且增大 HF 的幅度。精神压力减少 HF 活动。迷走神经活动是对于高频分量的主要贡献者。

[0072] 使用 LF/HF 比率,高的数字意味着交感神经活动的主导地位,而低的数字意味着副交感神经活动的主导地位。在深的和均匀的呼吸后,增大反映在副交感神经调节上的改变。HRV 随着交感神经刺激降低,并且随着副交感神经刺激增加。与这一结果相一致,HRV LF% 及 LF/HF 比值随着交感神经刺激增加,并且随着副交感神经刺激减少。

[0073] 各种脑波与清醒和睡眠状态、与认知相关的心理活动、感觉和运动的活动以及诸如恐惧和焦虑的情绪相关联。 β 脑波是最迅速的脑波,并且反映了正常的清醒意识。 β 幅度随着交感神经刺激增加。有一系列的 β 波:低 β ,轻松但警觉(13-15 赫兹);中等 β (大约 15-19 赫兹);以及高 β ,焦虑大脑(与恐惧和焦虑相关联),表现出在 23-38 赫兹之间的脑波频率。 α 波表示一个舒适的放松的状态,8-13 赫兹,并且与放松、冥想和悠闲相关联。 θ 波反映了深深放松的状态,4-8 赫兹。 δ 波指示睡眠状态,其中,信号很慢地移动通过神经元集群,4 赫兹左右。 δ 幅度在睡眠期间逐步减少。 δ 波与在睡眠期间出现的 V 波和与缓慢的皮层电位(下面描述)相关。

[0074] 在大脑中的 α 和 θ 模式的产生与放松响应相关。放松响应减少心率和血压,松弛肌肉,并且增加对大脑的供氧。战斗或逃跑响应伴随着 β 脑波的频率(低振幅,高频率)。放松响应降低心率和血压,松弛肌肉,并且增加向脑部的氧气流。放松响应极为有利于学习和解决问题,并且伴随着 α (更高的振幅,低频率的脑波)和 θ 节律(更大的振幅,低频率的脑波)。脑波频率随着交感神经刺激增加,并且随着副交感神经刺激减少。

[0075] α 至 θ 交叉正好发生在睡眠前,提供深刻的放松的分离的催眠的体验。 α 至 θ 交叉在恢复睡眠的心脏和时间地点的感觉的丢失。这被称为愈合区或心理分离状态。意识状态类似于冥想或催眠放松的状态。 α 至 θ 交叉状态在就在睡眠的边缘上的 α (8-12 赫兹)和 θ (4-8 赫兹)范围中的深度放松的状态。这个名字来源于脑波的行为。 α 波通常比 θ 在幅度上高,或者更强大。当 α 波的幅度下降并且 θ 的幅度上升到它与 α 波交叉的点,这意味着它已经变得更加强大,被称 α 至 θ 交叉。 α 至 θ 交叉随着交感神经刺激减少,并且随着副交感神经刺激增加。

[0076] 慢皮层电位 (SCP) 是持续从 300 毫秒到几秒的、在低于 1-2Hz 的频率范围中皮质树突的膜电位上的逐渐变化。负电位移位表明移动或较高的可激励性, 正的 SCP 移位表示神经元的活动的降低的可激励性或抑制。在电负方向上的慢皮层电位移位反映大的皮层细胞集的去极化, 减少他们的兴奋阈值。SCP 随着交感神经刺激增大, 并且随着副交感神经刺激减小。

[0077] 可以在图 3 中看出, 这些生物物理标记的每一个对于交感与副交感神经刺激具有相反的反应。例如, 皮肤流电响应随着交感神经刺激而增加, 并随副交感神经刺激而减少。同样, 脑电图 β 幅度、心率变异性指标 LF/HF 和 HRV LF% 随着交感神经刺激增大, 并且随着副交感神经刺激减小。反之, 皮肤温度和心率变异性幅度随着交感神经刺激减少, 并且随着副交感神经刺激增加。

[0078] 在被进行来评估本发明的治疗方案的影响的研究中, 在曝光到完整的治疗方案和部分治疗方案之前、其间和之后收集用于这些关键生物生理标记的每一个的数据集。与部分治疗方案作比较, 本发明组合各种方式的影响以在使用本发明的完整治疗方案治疗的个体中产生在副交感神经张力(松弛)、催眠和睡眠状态与脑激活中的在统计上的显著增大 (SCP 减少)。如图 3 中所示, 生物生理数据证实, 本发明的完整治疗方案在生物生理标记上产生与以副交感神经主导的镇静作用催眠效果一致的变化。相反, 被暴露到部分治疗方案的那些受试者没有表现出在生理标记上的显著的变化。这些结果证实了本发明的完整治疗方案的新颖的增强效应和它由交感神经系统的觉醒的减少所证明的、在迅速减少焦虑上的功效。

[0079] 在目前的研究中, 通过下述方式来测试 30 个随机的不同健康状态的非焦虑志愿者: 首先暴露到本发明的完整治疗方案, 然后暴露到部分治疗方案(在至少 48 小时后), 以识别本发明的治疗组合的增效益处。在研究中, 接受部分治疗方案的受试者服用神经递质前体 / 类似物补充剂, 并且接受在 100Hz 设置的频电治疗刺激。接受本发明的完整治疗方案的那些受试者接受神经递质前体 / 类似物补充剂、被设置在 0.5 赫兹的频电治疗刺激、墨镜和具有音乐的神经声学曳引软件。

[0080] 在那些受试者在两种治疗方案中的暴露之前、期间和之后收集关键生物生理信号。从完整和部分治疗方案收集数据, 并且将数据与因为完整治疗方案的残余作用导致的各个基线作比较。对于来自完整治疗方案治疗的残余作用比较基线数据。目的是要评估来自完整治疗方案处理的内部变化和区别性的残余作用。使用可用的统计分析软件进行了努力以显示表示增加的副交感神经张力的数据的可靠性。

[0081] 如所附图数字表明, 通过下述方式来执行对于各个生理标记的数据分析: 在完整和部分治疗方案的应用期间通过多个时间微分段表征标记值从基线的变化。在完整和部分治疗方案数据集之间的这些变化和比较的分析显示, 是特定时间段内和在测试的持续时间上两者的数据上的在统计学上相关的(非随机的)趋势。

[0082] 接受本发明的完整治疗方案的受试者处于在副交感神经更占主导的状态中, 如在图 4 中所示的生物生理标记中的改变所证明的。图 4 示出了完整治疗方案在何种程度上对于指示副交感神经响应的标记具有在统计学上显著的效果。图 5 显示了完整治疗方案 102 和部分治疗方案 104 的 GSR 响应。完整治疗方案 102 的 GSR 响应呈现向下趋势, 具有快速诱导、持续效果和向正常的迅速恢复。图 6 显示了完整治疗方案 106 和部分治疗方案 108 的

BVP 幅度响应。完整治疗方案 106 的 BVP 振幅响应增加,具有快速诱导和持续效果。图 7A 和 7B 显示基线 146 对完整治疗方案 148 的温度变化。完整治疗方案的皮肤温度响应急剧上涨,稳定并维持在与基线温度相比升高的温度处。

[0083] 图 8 显示了完整治疗方案 110 和部分治疗方案 112 的 HRV 幅度响应。完整治疗方案的 HRV 幅度响应增加,显示具有相对于持续超过 48 小时的在曝光后的基线的显著改善的累积效应。图 9 显示了完整治疗方案 118 和部分治疗方案 120 的 % HF 响应。完整治疗方案的 % HF 响应显示随着返回到正常而增加副交感神经的主导性。图 10 显示了完整治疗方案 122 和部分治疗方案 124 的 % LF 响应。完整治疗方案的 % LF 响应表明迅速减少、持续的效果和向正常的迅速恢复。

[0084] 图 11 显示了完整治疗方案 130 和部分治疗方案 132 的 SDNN 响应。完整治疗方案的 SDNN 响应表明 HRV 在治疗方案期间的逐渐增加、在曝光后超过 48 小时后持续和增加。一些受试者在四个星期时间段内显示增加 30-70%。图 12 显示了完整治疗方案 134 和部分治疗方案 136 的 RMSSD 响应。完整治疗方案的 RMSSD 响应表明 HRV 在治疗方案期间的逐渐增加、在曝光后超过 48 小时持续和增加。一些受试者在四个星期时间段内显示增加 30-70%。完整治疗方案的心率响应下降,并且完整治疗方案的 LF/HF 比率降低。总体而言,在本发明的完整治疗方案下的 HRV 分析表明心血管状态的增加的相干性。

[0085] 图 13 显示了完整治疗方案 138 和部分治疗方案 140 的 SCP 响应。完整治疗方案的 SCP 响应表现出快速诱导(向额叶皮质的更大的血流量)、持续的效果和向正常的迅速恢复。图 14 显示了完整治疗方案 142 和部分治疗方案 144 的 β 幅度响应。完整治疗方案的 β 振幅响应显示觉醒的快速减少和增加的副交感神经张力、持续的效果和维持。利用本发明的完整治疗方案,脑波的中频从 17.3Hz 降低至 11.5 赫兹。

[0086] 利用本发明的完整治疗方案, α θ 交叉事件在同一时间段期间从一个事件增加为九个事件。结果表明,与部分治疗方案作比较,完整治疗方案的治疗,在生物生理标记上有统计学上的显著变化,表明向更副交感神经(较少觉醒,催眠)的状态的移动,具有更大的 α 脑波主导性。该分离的镇静催眠曳引在本发明的完整治疗方案的应用过程中保持,并且在所收集的所有类别的生物生理数据上得到证实。图 15 显示了完整治疗方案 126 和部分治疗方案 128 的 δ 幅度响应。完整治疗方案的 δ 幅度响应显示快速催眠感应、持续的效果和迅速恢复正常。图 16 显示完整治疗方案 114 和部分治疗方案 116 的 α 超过 θ 的 % 响应。完整治疗方案的 α 超过 θ 的 % 响应显示出快速催眠感应、具有持续的效果以及快速恢复到正常状态。

[0087] 结论

[0088] 从以上可以理解,本发明的治疗方式对于具有对牙科和其它医疗手术以严重焦虑来反应的个体具有治疗应用。本发明的其他益处和应用对于本技术领域的普通技术人员将是显而易见的。

[0089] 在所附的权利要求中所用的术语“神经递质前体 / 类似物补充剂”不仅指天然神经递质补充剂,也指身体用来合成神经递质、禁止神经递质的再摄取或具有类似于天然神经递质的效果的化学补充剂。

[0090] 虽然前述的具体细节描述了本发明的各种实施例,但是本领域合理技术人员将认识到,在不偏离在所附的权利要求中限定的本发明的精神和范围的情况下,可以对本发明

的设备的细节作出各种改变。因此,应该理解的是,除非另有规定,本发明并不限于这里示出和描述的具体细节。

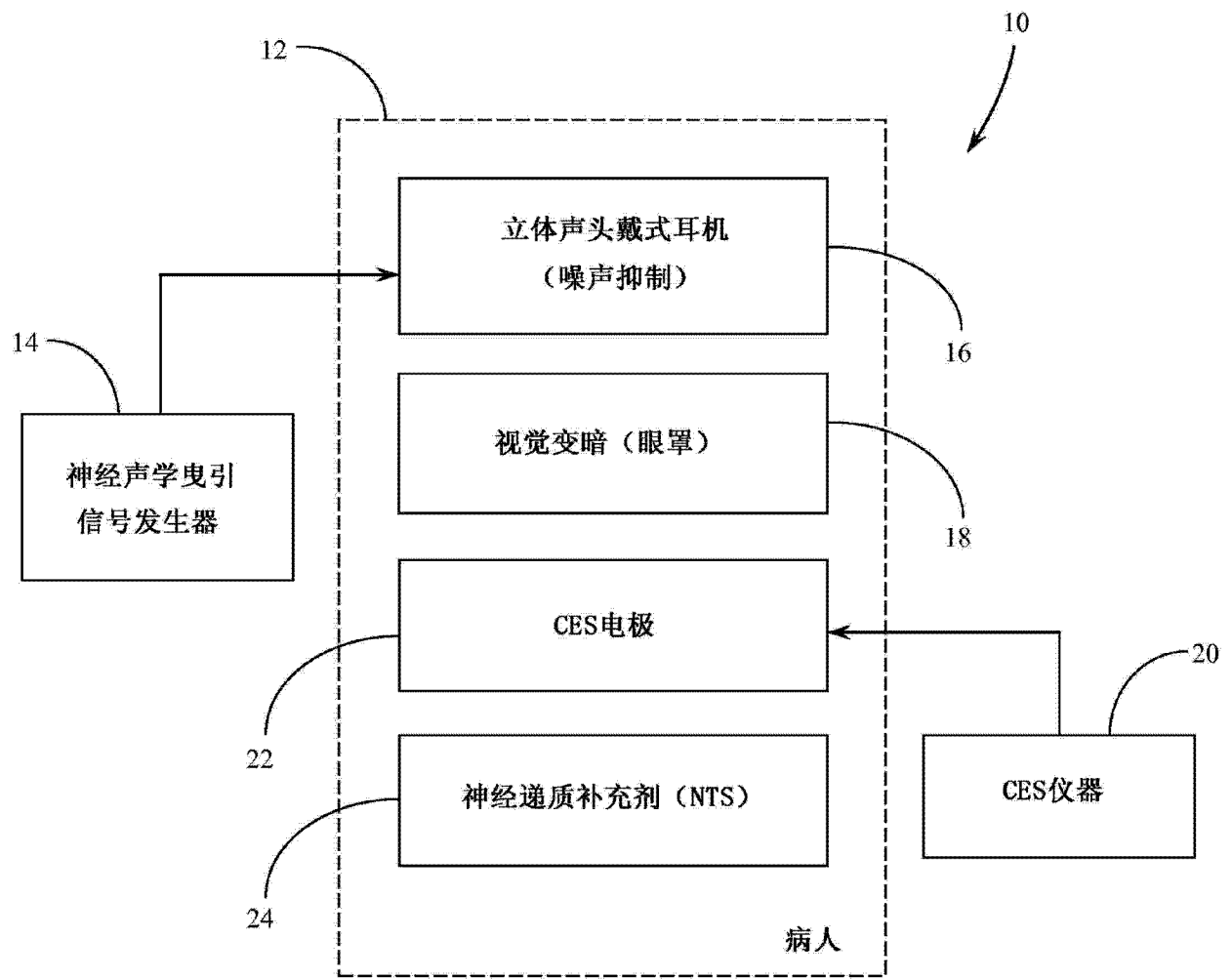


图 1

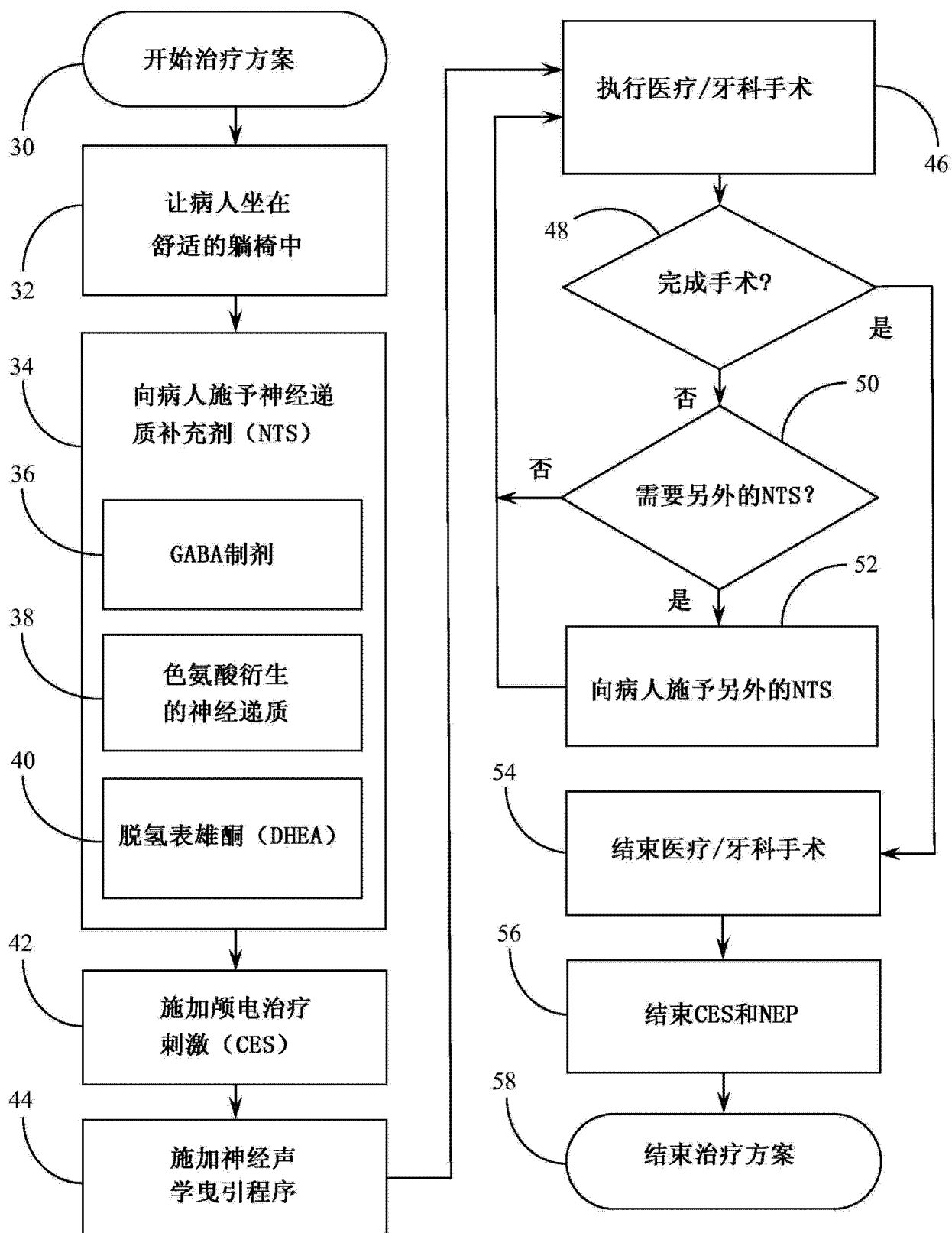
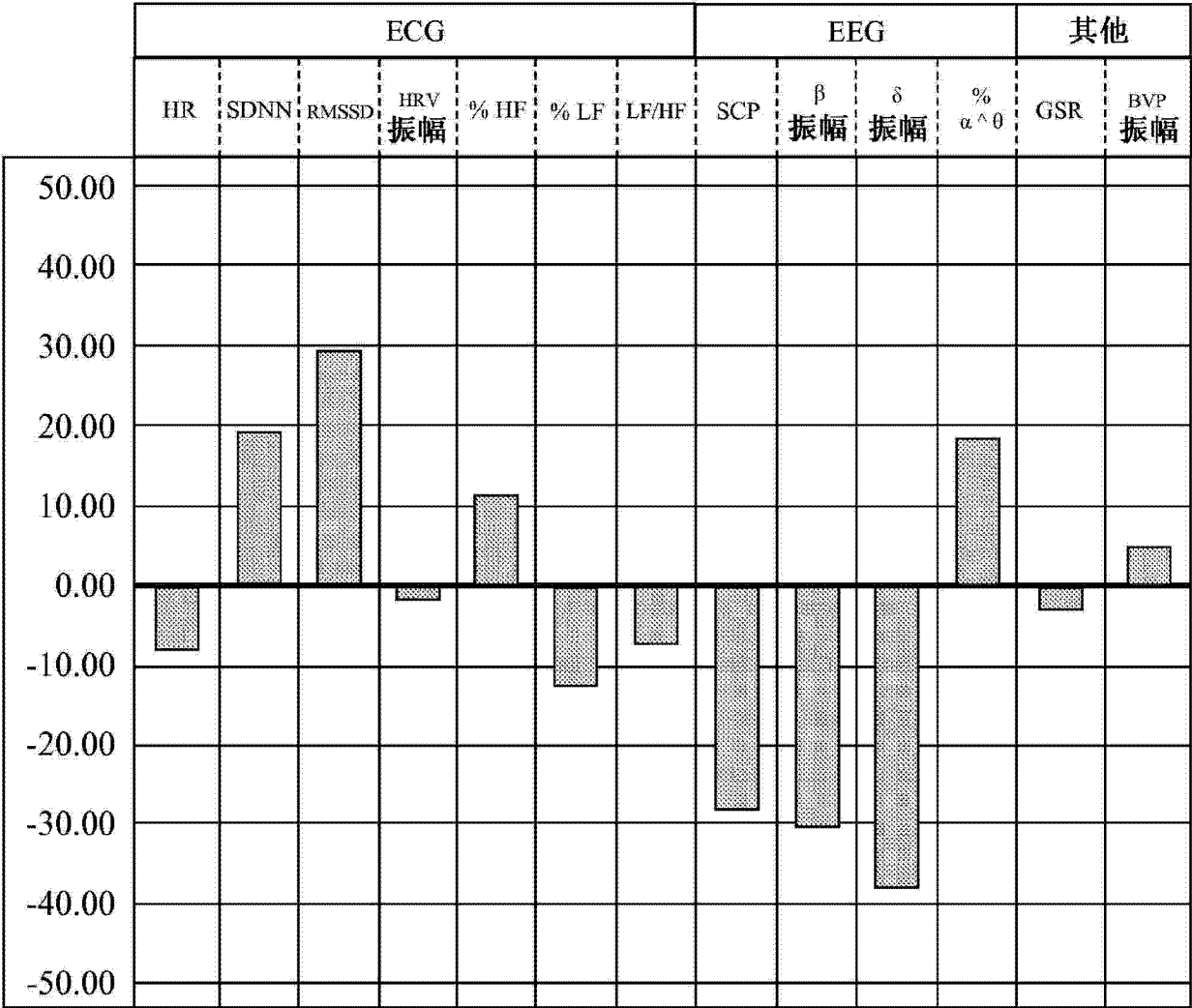


图 2

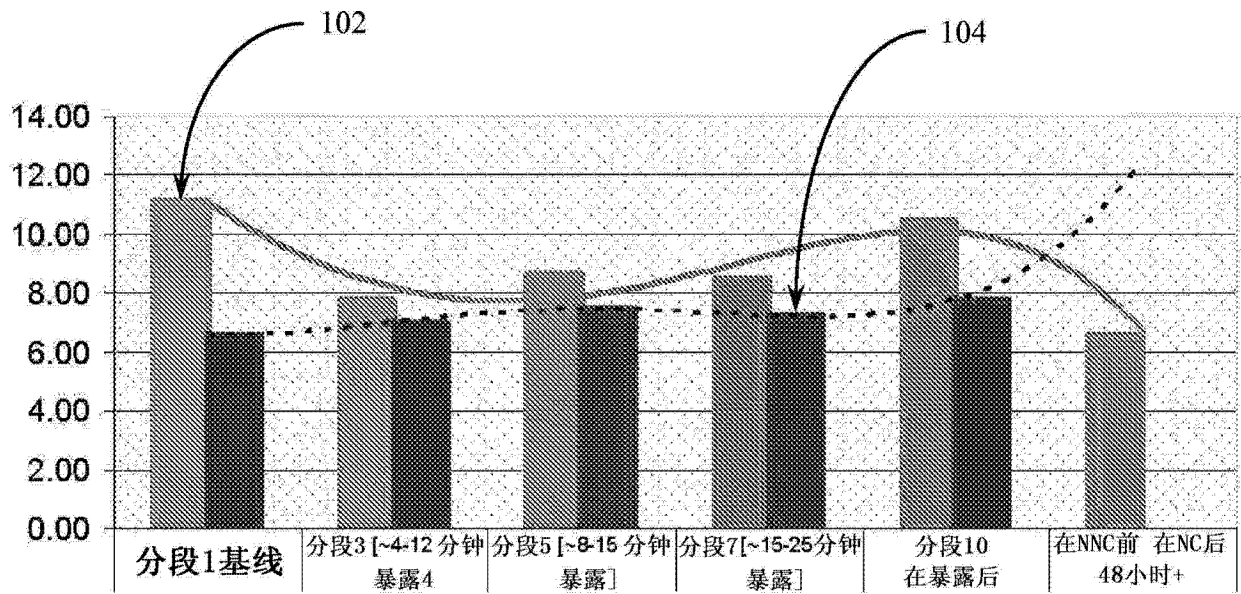
生理标记	交感神经 刺激响应	副交感神经 刺激响应	完整治疗 方案结果
HR	↑	↓	
SDNN			↑
RMSSD			↑
HRV 振幅	↓	↑	↑
%HF	↓	↑	↑
%LF	↑	↓	↑
LF/HF	↑	↓	↓
SCP			↓
β 振幅	↑	↓	↓
δ 振幅			↓
α 超过 θ 的%	↓	↑	↑
GSR	↑	↓	↓
BVP 振幅			
温度	↓	↑	↑

图 3



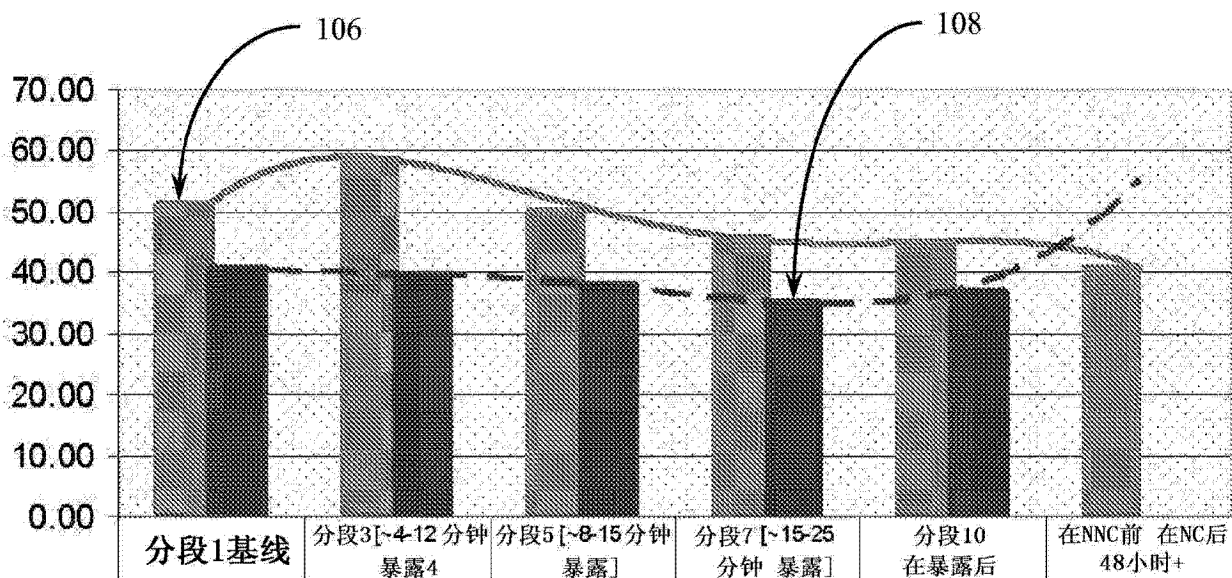
(结果)

图 4



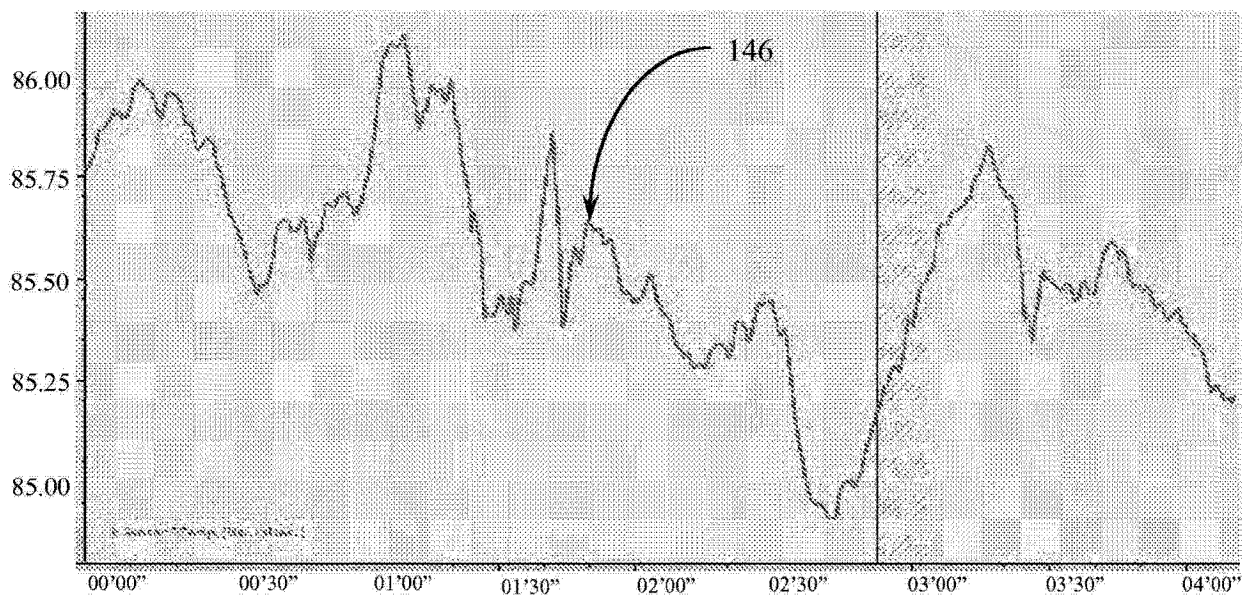
(GSR)

图 5



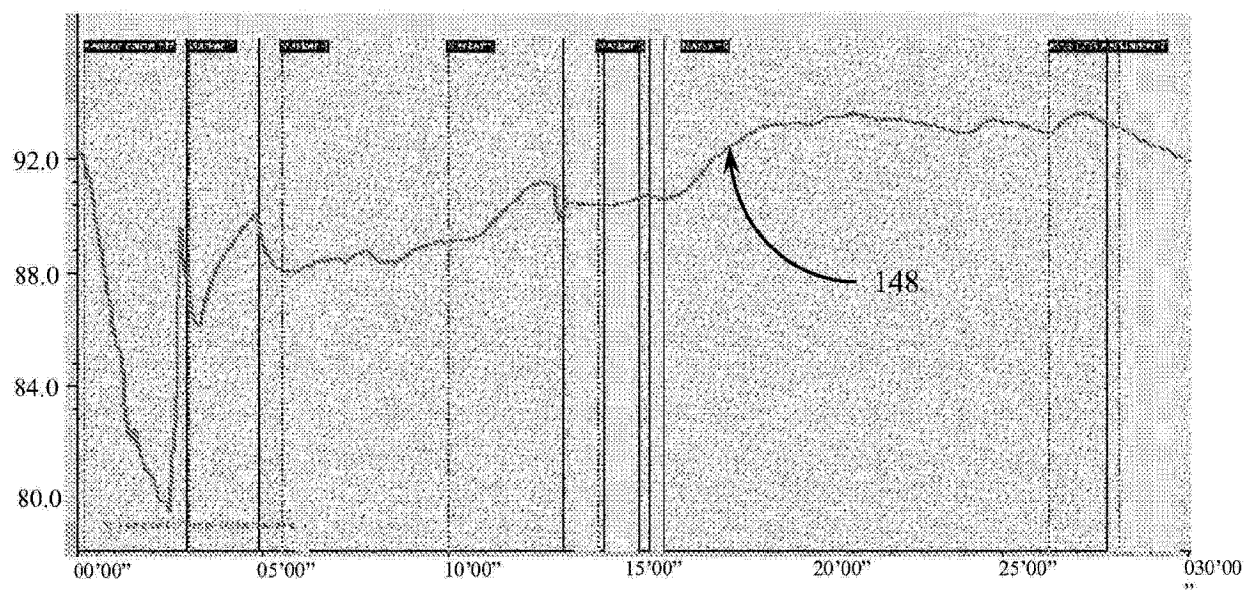
(BVP 振幅)

图 6



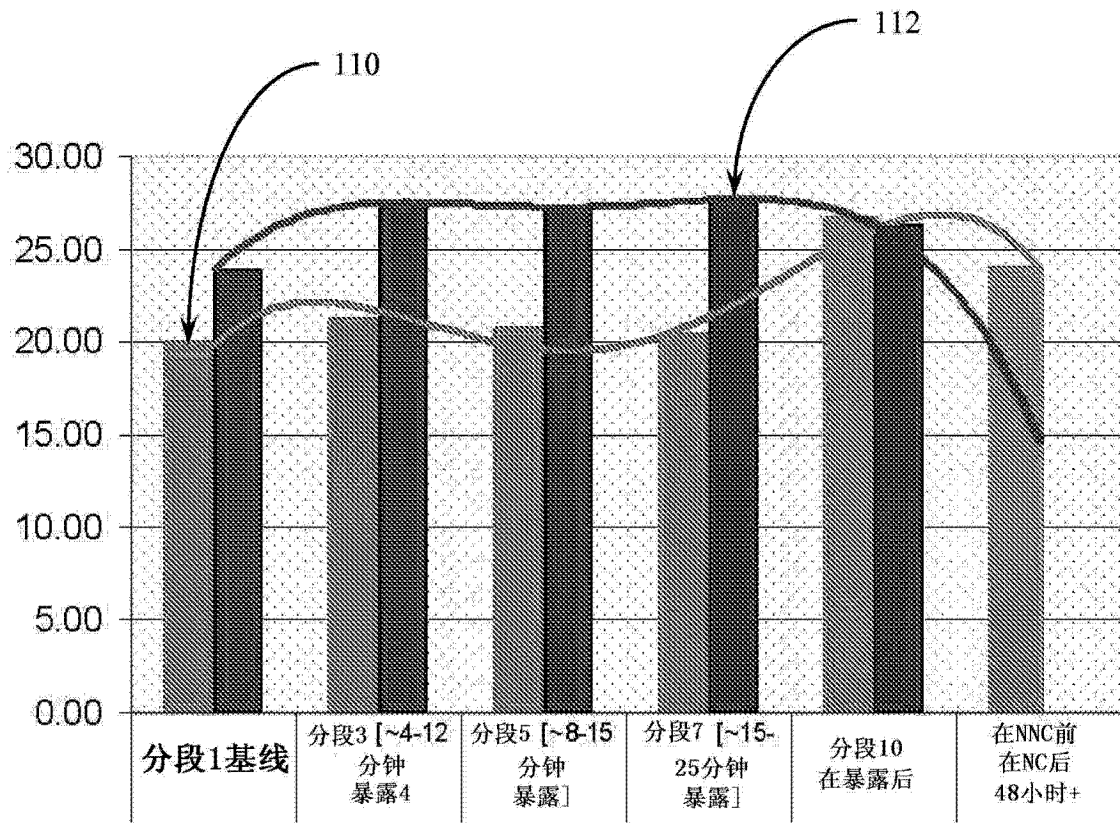
(温度)

图 7A



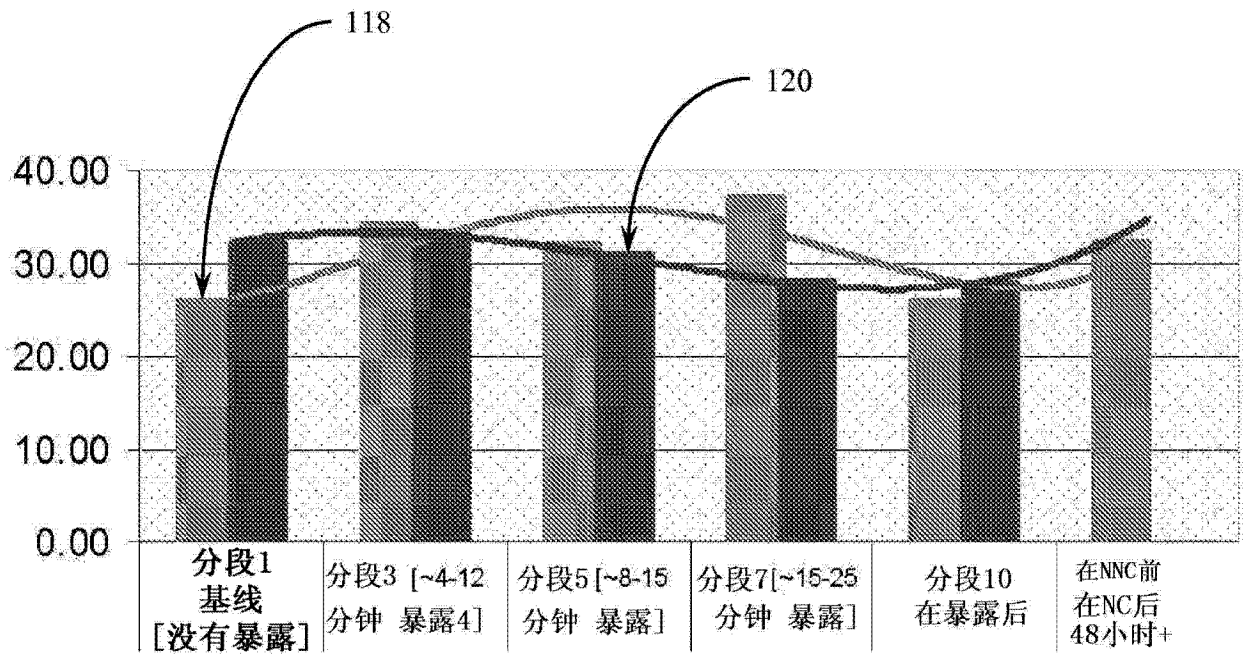
(温度)

图 7B



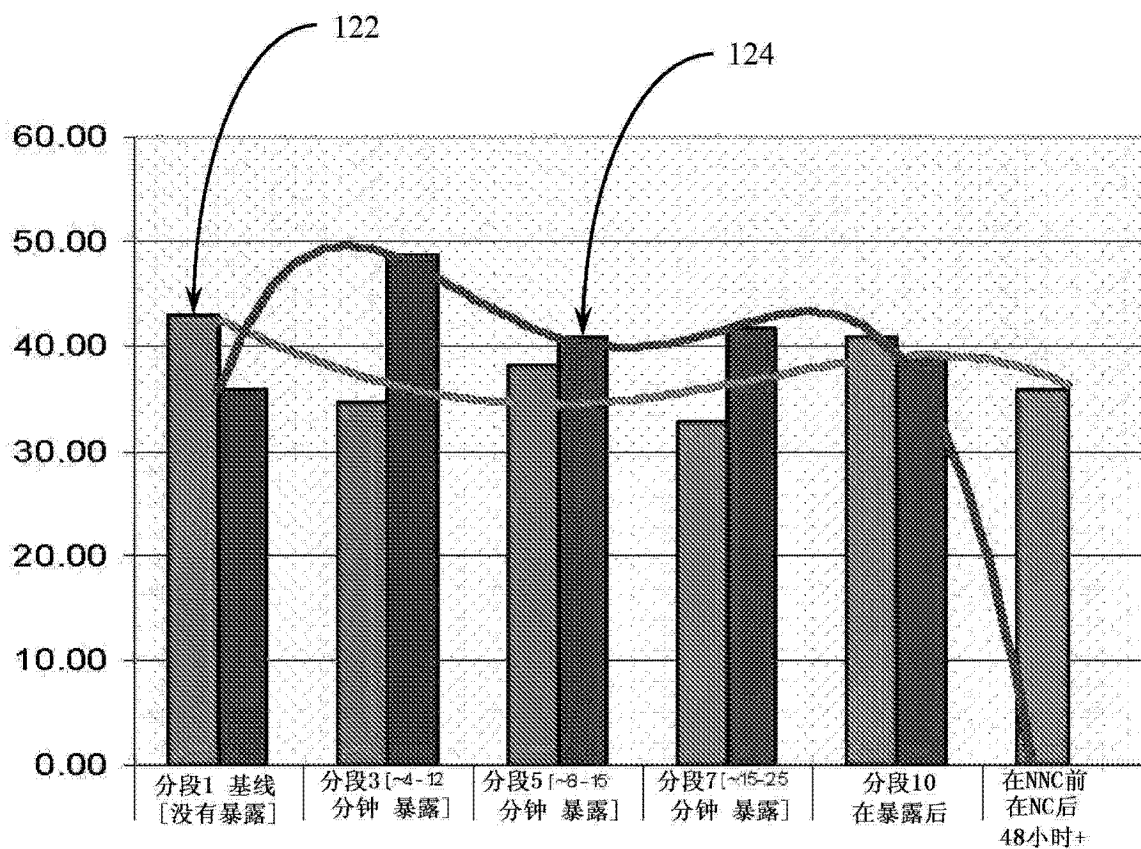
(HRV 振幅)

图 8



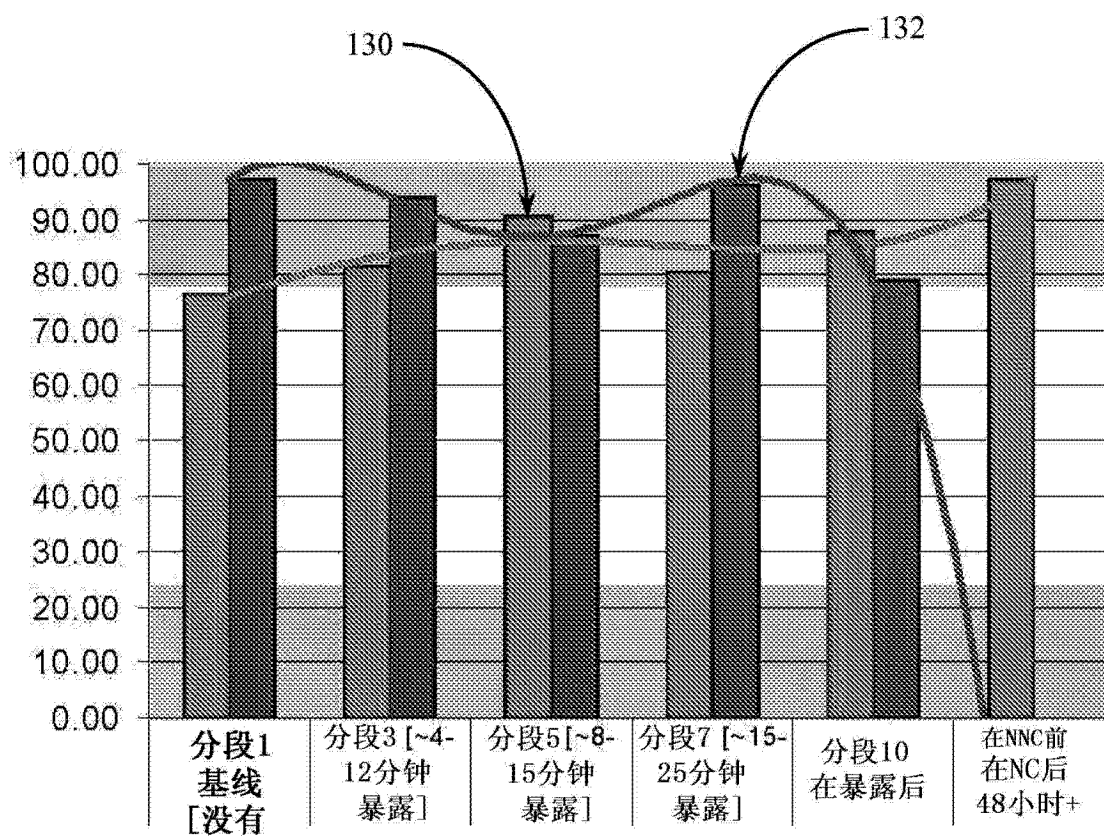
(%HF)

图 9



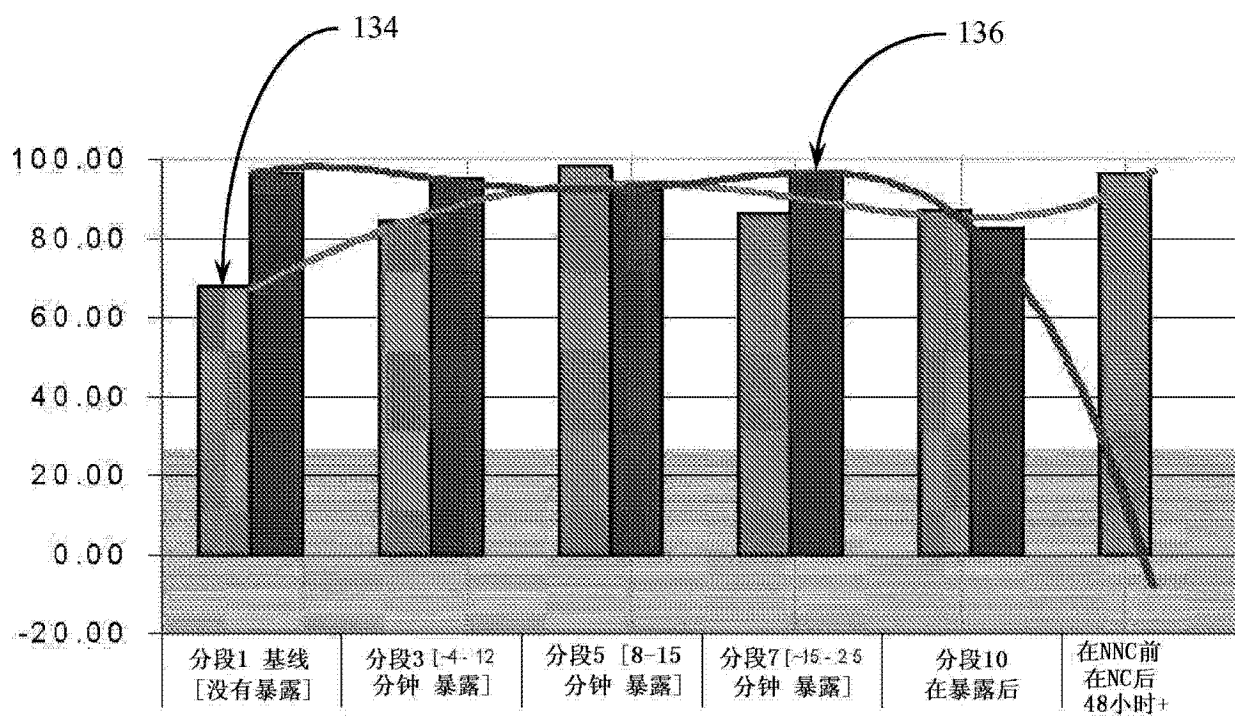
(%LF)

图 10



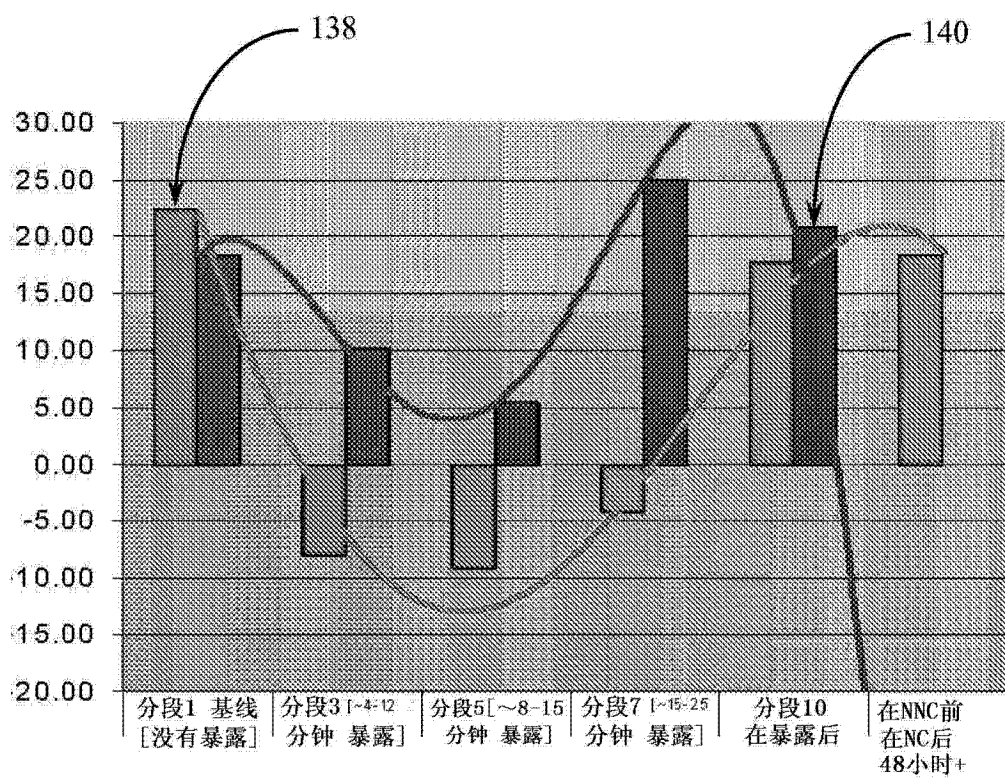
(SDNN)

图 11



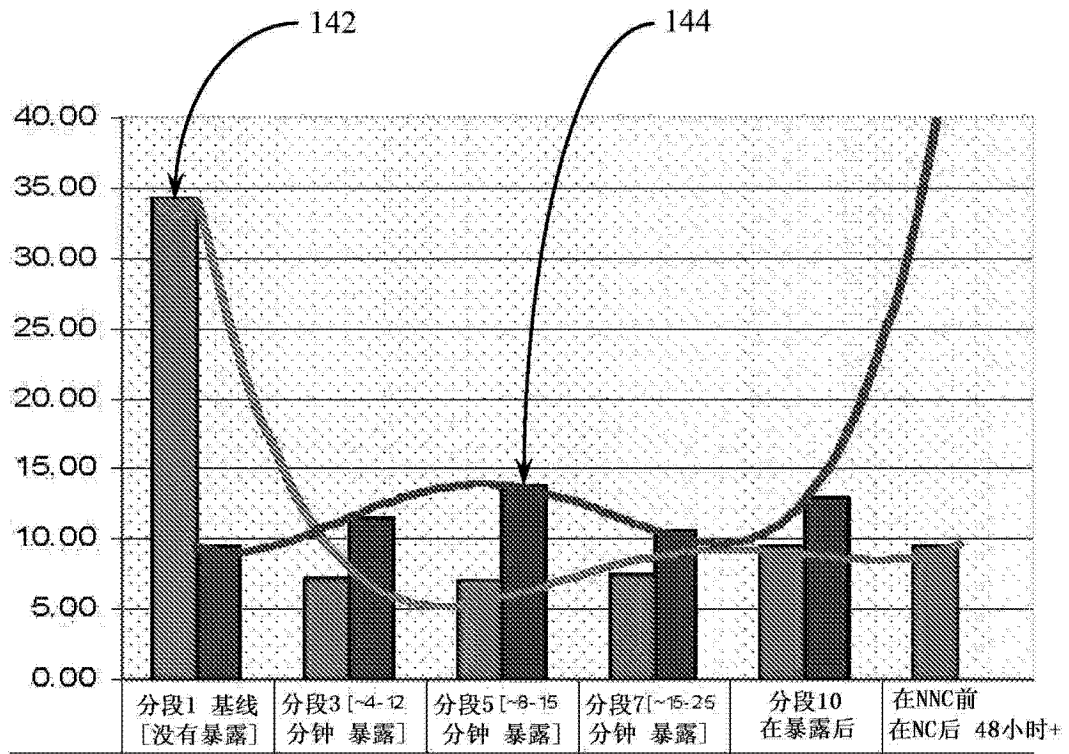
(RMSSD)

图 12



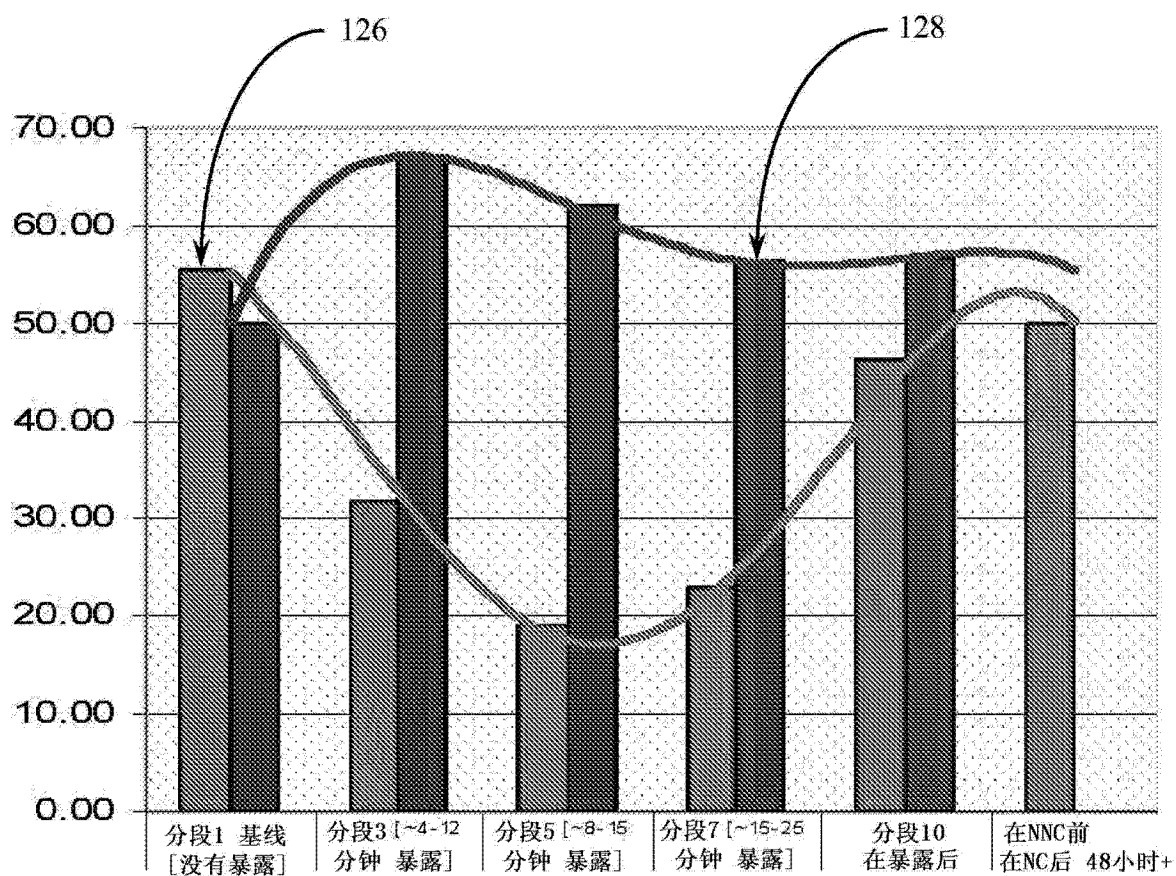
(SCP)

图 13



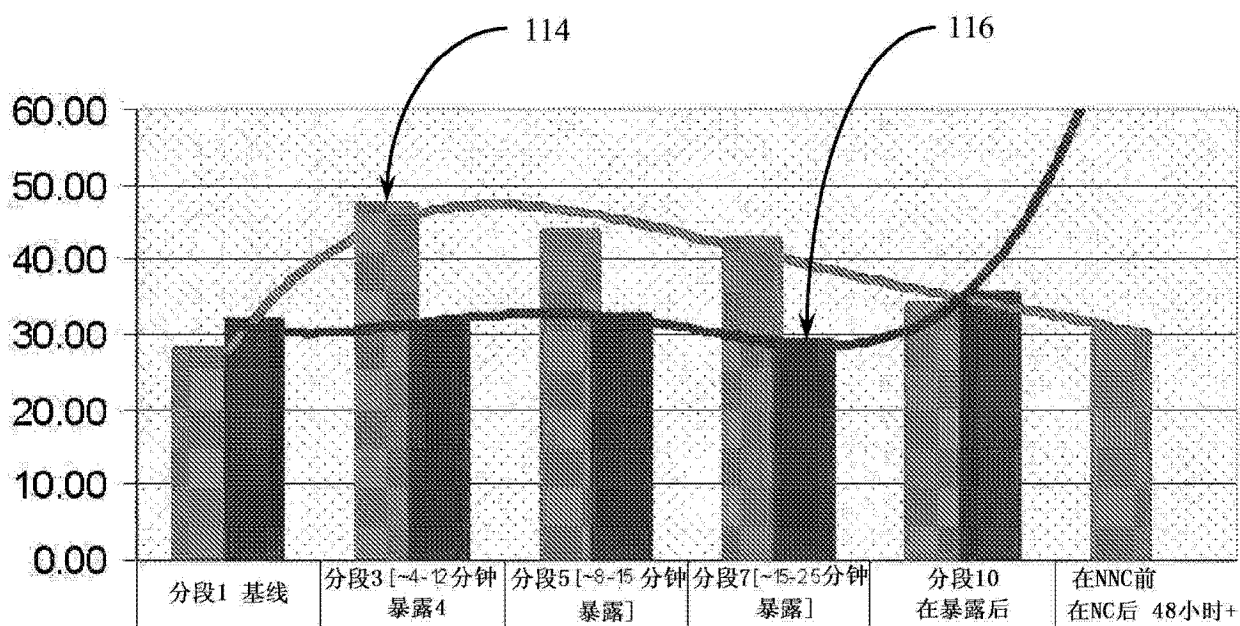
(β 振幅)

图 14



(δ 振幅)

图 15



(% α^{θ})

图 16