



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0608873-2 A2**



(22) Data de Depósito: 17/02/2006
(43) Data da Publicação: 02/02/2010
(RPI 2039)

(51) *Int.Cl.:*
A61B 5/0476 (2010.01)
A61N 1/36 (2010.01)

(54) Título: **SISTEMA E MÉTODO DE PREDIÇÃO DE RESPOSTA A UM TRATAMENTO NEUROLÓGICO USANDO O ELETROENCEFALOGRAMA**

(30) Prioridade Unionista: 18/02/2005 US 11/061,103

(73) Titular(es): Aspect Medical Systems, INC.

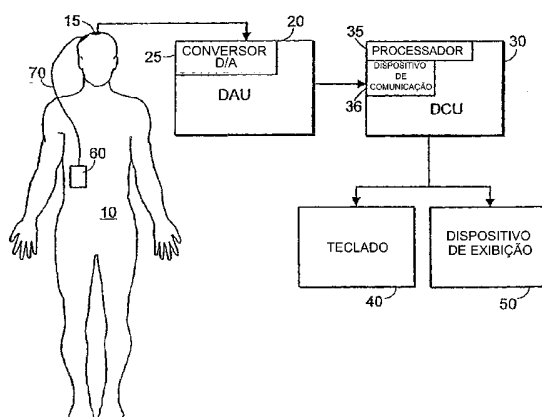
(72) Inventor(es): PHILIP R.DEVLIN, SCOTT D. GREENWALD

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006005767 de 17/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/089181 de 24/08/2006

(57) Resumo: SISTEMA E MÉTODO DE PREDIÇÃO DE RESPOSTA A UM TRATAMENTO NEUROLÓGICO USANDO O ELETROENCEFALOGRAMA. A presente invenção refere-se a um sistema e um método de avaliação da eficácia de e de predição da resposta a um tratamento de distúrbios neurológicos ou psicológicos. A modalidade preferida usa pelo menos dois eletrodos de superfície para a aquisição de sinais de EEG a partir da superfície do corpo de um paciente, um processador para computação a partir dos sinais de EEG de várias características e índices que sejam representativos do estado neurológico ou psicológico do paciente. Os índices de pré-tratamento representam o estado neurológico ou psicológico de um paciente e, portanto, podem ser usados para a predição da resposta ao tratamento. As mudanças nestes parâmetros podem ser usadas para a avaliação da eficácia do tratamento e para modificação do tratamento, para a otimização do estado resultante do paciente.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SISTEMA E MÉTODO DE PREDIÇÃO DE RESPOSTA A UM TRATAMENTO NEUROLÓGICO USANDO O ELETROENCEFALOGRAMA**".

Referência Cruzada a Pedidos de Patentes Relacionados

- 5 Este pedido de patente é uma continuação em parte do Pedido de Patente U.S. Nº de Série 10/840.343, cujo pedido de patente reivindica prioridade para o Pedido de Patente Provisório U.S. Nº de Série 60/468.350, depositado em 6 de maio de 2003, e Pedido Provisório U.S. Nº de Série 60/534.247, depositado em 5 de janeiro de 2004.

10 Antecedentes da Invenção

- A presente invenção refere-se a uma ampla faixa de distúrbios neurológicos e psicológicos para os quais um tratamento pode ser provido por vários meios. Para muitos distúrbios, uma administração de agentes farmacêuticos é a modalidade de tratamento mais comum. Em casos nos
15 quais os sintomas do distúrbio são resistentes a um tratamento farmacológico ou para os quais não existe um tratamento farmacológico, outras modalidades podem ser usadas, incluindo neuroestimulação.

- A neuroestimulação é um método de tratamento de doença o qual usa um estimulador elétrico para a provisão de um sinal de corrente o qual é usado para estimulação do sistema nervoso central (CNS), em geral
20 diretamente ou por meio de um nervo do sistema nervoso periférico. Tais neuroestimuladores e seus eletrodos correspondentes geralmente são implantados no corpo de um paciente. Atualmente, há dois métodos primários de neuroestimulação para distúrbios de sistema nervoso central: estimulação de cérebro profundo (DBS) e estimulação de nervo vago (VNS). A DBS usa
25 um eletrodo implantado diretamente no cérebro de um paciente, enquanto a VNS estimula o nervo vago do paciente periféricamente.

- Um neuroestimulador de DBS comercialmente disponível é fabricado e vendido pela Medtronic Inc. de Minneapolis, MN, E.U.A., modelo
30 3386, que tem um fio de estimulação com quatro eletrodos de estimulação cilíndricos. O estimulador de cérebro profundo é um dispositivo médico implantado cirurgicamente, similar a um marca-passo cardíaco, o qual envia

uma estimulação elétrica pulsátil de alta frequência para áreas precisamente direcionadas no cérebro. O dispositivo consiste em um arranjo de eletrodo muito pequeno (eletrodos de 1,5 mm de comprimento com 3 mm de separação de centro a centro) posicionado em uma estrutura de cérebro profundo e conectado através de um fio de extensão a um gerador de pulso elétrico cirurgicamente implantado sob a pele próximo da clavícula. A DBS da Medtronic recebeu uma liberação para comercialização da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos com uma indicação para tratamento de Mal de Parkinson, Tremor Essencial e Distonia. Uma pesquisa atual está avaliando a DBS como um tratamento para epilepsia, distúrbios psiquiátricos e dor crônica.

O estimulador de DBS é cirurgicamente posicionado sob a pele do peito do paciente. O fio de eletrodo de estimulação é conectado aos fios de estimulador de DBS e é posicionado em uma localização intercraniana específica, a qual pode variar, dependendo da região do cérebro sendo tratada. O sistema de DBS é ajustado por vários parâmetros: 1. localização do diâmetro do eletrodo, 2. seleção de eletrodos de estimulação, 3. amplitude do sinal de estimulador, 4. frequência (taxa de repetição) do sinal de estimulador, 5. polaridade do sinal de estimulação, e 6. largura de pulso do sinal de estimulação. Na pós-implantação, todos estes parâmetros, exceto a localização de eletrodo podem ser variados de forma não invasiva por um clínico para melhoria da efetividade terapêutica e minimização de efeitos colaterais. A amplitude, medida em Volts, é a intensidade ou força da estimulação. A faixa típica é de 1,5 a 9 Volts. A frequência é a taxa de repetição na qual o pulso de estimulação é enviado e é medida em pulsos por segundo (Hz); tipicamente, varia de 100 a 185 Hz. A largura de pulso é a duração do pulso de estimulação, medida em microssegundos. A largura de pulso típica varia de 60 a 120 microssegundos.

Um outro neuroestimulador comercialmente disponível é projetado para uso no sistema nervoso periférico, especialmente no nervo vago. Um exemplo deste tipo de sistema é projetado e vendido pela Cyberonics Corporation de Houston, Texas, E.U.A.. O dispositivo de Terapia de Estimulação

lador de Nervo Vago (VNS) é implantado no peito de um paciente sob a pele imediatamente abaixo da clavícula ou próximo da axila. Dois fios finos a partir do dispositivo são envolvidos em torno do nervo vago no lado esquerdo do pescoço. Através de uma estimulação deste nervo periférico, a função do cérebro é afetada. À terapia de VNS foi concedida uma liberação para comercialização pela FDA com uma indicação para o tratamento de epilepsia e está sendo investigada para o tratamento de vários outros distúrbios e condições de sistema nervoso central, tais como depressão, obesidade, mal de Alzheimer, etc.

Um obstáculo para o uso mais amplo destes dispositivos é que, em muitas indicações, é a falta de uma medida de eficácia de tratamento e de um conhecimento de quais pacientes responderão ao tratamento. A eficácia de neuroestimulação é uma função das regulagens dos vários parâmetros de estimulador (isto é, seleção de eletrodo, amplitude de pulso de estímulo, frequência de pulso de estímulo, polaridade de estímulo e largura de pulso de estímulo, dentre outros). Contudo, com exceção do tratamento para tremores essenciais ou pacientes com ataques epiléticos muito frequentes, é difícil avaliar o efeito do estímulo provido e, assim, difícil ajustar estes parâmetros para a obtenção da máxima eficácia de tratamento possível. Além disso, alguns pacientes não responderão de forma alguma ao tratamento por neuroestimulação, ou o grau da resposta pode ser de uma magnitude menor do que o desejado. Uma vez que a implantação de um neuroestimulador é um procedimento cirúrgico invasivo e envolve um custo significativo, um conhecimento a priori (pré-implantação) do grau até o qual um paciente específico responderá a um tratamento será valioso para o paciente, seus médicos e terceiros pagantes.

Técnica Anterior

Várias abordagens diferentes usaram o EEG como um sinal de feedback para neuroestimulação.

Na Patente U.S. Nº 6.263.237 emitida para Rise, o uso de um sensor em combinação com um gerador de sinal (neuroestimulador) para o tratamento de um distúrbio de ansiedade é descrito. Nesta modalidade, o

sensor gera um sinal relacionado a uma condição resultante do distúrbio de ansiedade. Meios de controle que respondem ao sinal de sensor regulam o gerador de sinal, de modo que o distúrbio neurológico possa ser tratado. Um dos tipos de sinais e sensor é de potenciais corticais gravados acima dos neurônios controlando aspectos específicos de comportamento associados ao distúrbio neurológico; neste caso, o sensor assumiria a forma de um eletrodo de profundidade implantado. Neste sistema, o sensor é um componente integral do dispositivo de estimulação. Não há ensinamento ou sugestão na patente, contudo, do método de obtenção ou computação de um sinal de sensor relativo ao distúrbio de ansiedade ou à eficácia de tratamento ou à capacidade de resposta.

Na Patente U.S. Nº 6.066.163 emitida para John, um sistema de Estimulação de Cérebro Adaptativa (ABS), o qual ajuda na reabilitação de aplicativos de cliente de ferimentos traumáticos do cérebro, coma ou outra disfunção cerebral, é descrito. O sistema compreende um(ns) sensor(es), um meio de estimulação, um meio comparador para comparação estatística, e um meio para ajuste do estimulador de acordo com o resultado da comparação. O objetivo do sistema é melhorar o tratamento de uma patologia de sistema nervoso central, tal como coma, ao se basear em critérios significativos estatisticamente e significativos em termos médicos para a escolha de um programa especificado de estimulação. O sistema de John utiliza especificamente sinais a partir do cérebro (EP e EEG), bem como EKG e EMG. John descreve um grande número de parâmetros potenciais que podem ser computados a partir destes sinais. Os parâmetros são comparados usando-se métodos estatísticos para um conjunto de valores de referência a partir de um banco de dados, o qual pode incluir valores previamente obtidos a partir do paciente, valores que a equipe médica obteve, ou valores a partir de uma população normativa apropriada. A ABS então seleciona um conjunto de parâmetros de estimulação com base nesta comparação. Um resultado positivo é definido como o estado atual se adequar a um conjunto de critérios indicando um melhoramento na condição do paciente. John descreve o método apenas em um sentido geral; a patente não ensina qualquer método

específico ou o uso de quaisquer sinais específicos ou parâmetros para a quantificação daqueles sinais, nem ensina critérios os quais definem resultados positivos. Além disso, John não ensina a feitura de um índice de eficácia de tratamento ou capacidade de resposta.

- 5 A Patente U.S. Nº 6.539.263 emitida para Schiff et al. descreve um sistema para o tratamento de um paciente consciente para melhoria da função cognitiva ou coordenação de função através de regiões corticais de um paciente. Uma estimulação elétrica é aplicada a pelo menos uma porção das estruturas subcorticais envolvidas na geração e no controle de sinais de
- 10 cópia de eferência generalizados sob condições eficazes para melhoria da função cognitiva do paciente. Um movimento gerado internamente do paciente então é detectado e, em resposta a esse movimento gerado internamente, uma aplicação de estimulação elétrica é controlada. Schiff et al. também declaram que seu método pode ser otimizado pela monitoração de mu-
- 15 danças regionais e intra-hemisféricas nas ondas cerebrais, conforme medido por técnicas convencionais (EEG ou magnetoencefalograma (MEG)) ou pela monitoração de mudanças regionais e intra-hemisféricas na atividade metabólica. Schiff et al., contudo, não ensinam métodos específicos para o processamento do sinal de EEG ou de MEG para a produção de um parâmetro
- 20 refletivo de função cognitiva.

- O Pedido de Patente Publicado U.S. 2002/0013612A, depositado por Whitehurst, descreve um sistema para aplicação de fármacos e/ou aplicação de estimulação elétrica ao cérebro para o tratamento de distúrbios de humor e/ou ansiedade. O sistema é plenamente implantado no crânio. De
- 25 modo a ajudar a determinar a intensidade e/ou a duração de uma estimulação elétrica e/ou a quantidade e/ou o tipo de fármaco(s) de estimulação requeridos para a produção do efeito desejado, em uma modalidade preferida, uma resposta de paciente a e/ou a necessidade de um tratamento são detectadas. Whitehurst estabelece que os métodos de determinação da esti-
- 30 mulação elétrica e/ou por fármaco requerida incluem a medição da atividade elétrica de uma população neural (por exemplo, EEG), a medição de níveis de neurotransmissor e/ou os níveis de produto de decomposição associa-

dos, a medição de níveis de medição e/ou outros fármacos, níveis de hormônio, e/ou níveis de quaisquer outras substâncias presentes no sangue. Ele ainda declara que a informação detectada preferencialmente é usada para controle dos parâmetros de estimulação da(s) Unidade(s) de Sistema de Controle de uma maneira em laço fechado. Whitehurst não ensina qualquer método de processamento do sinal de EEG para a produção de um parâmetro que possa ser usado como uma variável de controle, nem ensina a gravar um EEG a partir da superfície da cabeça.

- A Patente U.S. Nº 6.622.036 emitida para Suffin descreve a seleção de um tratamento farmacológico baseado em dados neurofisiológicos. A invenção de Suffin é pretendida para se dirigir a uma dificuldade básica de tratamento de condições neuropsiquiátricas: que os sintomas comportamentais da doença não necessariamente se correlacionam a uma informação neurofisiológica derivada de EEG / QEEG, MRI, FMRI, PET, SPECT, etc.
- Pacientes exibindo sintomas comportamentais às vezes não exibem mudanças características nas medições neurofisiológicas. Para contornar esta dificuldade, a invenção de Suffin descarta sintomas comportamentais. Sua invenção é baseada em um banco de dados de comparação de medições neurofisiológicas a partir de indivíduos sintomáticos e/ou assintomáticos.
- Suffin define uma anormalidade não pelo método clínico usual de se terem certas características comportamentais, mas como possuindo medições neurofisiológicas cujo valor se desvia estatisticamente daquele de um grupo de controle assintomático. Um paciente exibindo tal anormalidade é combinado com um de um conjunto de indivíduos no banco de dados que exibiram anormalidades neurofisiológicas similares. O banco de dados de comparação também contém uma informação sobre o tipo de tratamentos os quais provaram ser bem-sucedidos no retorno dos membros do subgrupo de banco de dados de comparação a um estado neurofisiológico característico dos membros de banco de dados assintomáticos; o tratamento histórico mais bem-sucedido então é recomendado para o paciente atual. Nesse sentido, a invenção de Suffin trata a medição neurofisiológica, ao invés dos sintomas comportamentais, e define um tratamento bem-sucedido como o retorno de

pacientes a um estado neurofisiológico característico dos pacientes assintomáticos, independentemente de seus sintomas comportamentais.

Outros examinaram assimetrias de EEG (isto é, diferenças de métricas de EEG entre hemisférios cerebrais): "A observação comum em estudos eletroencefalográficos (EEG) de um padrão alterado de atividade assimétrica em regiões de escalpo anterior na ativação reduzida de esquerda em relação à direita em indivíduos depressivos ou disfóricos...".

Um objetivo principal da presente invenção é derivar uma informação clinicamente significativa a partir do sinal de eletroencefalograma para ajudar na otimização de uma terapia de neuroestimulação.

Sumário da Invenção

A presente invenção descreve um sistema e um método para a predição e/ou a avaliação da eficácia de tratamento para condições neurológicas ou psicológicas. A eficácia de tratamento é avaliada pela interpretação de mudanças no sinal de EEG. A predição da resposta a um tratamento (eficácia de tratamento) pode ser avaliada pela análise de índices e/ou mudanças em índices derivadas do EEG de pré-tratamento do paciente. É bem conhecido que uma neuroestimulação do tálamo pode influenciar o EEG. Esta invenção é baseada no conceito de que uma excitação ou inibição de circuitos do cérebro é manifestada em mudanças de EEG específicas que podem ser caracterizadas por e associadas à eficácia de um tratamento de Estimulação de Cérebro Profundo ou uma Estimulação de Nervo Vago.

A invenção descrita neste pedido de patente permite a quantificação e a monitoração da eficácia de vários métodos de tratamento de distúrbios neurológicos e psicológicos. Na modalidade preferida, a eficácia predita e real de neuroestimulação do sistema nervoso periférico e/ou central é quantificada. Os exemplos de distúrbios e condições aos quais a invenção pode ser aplicada incluem depressão, distúrbio obsessivo compulsivo, epilepsia, mal de Parkinson, distúrbios de movimento e derrame. De modo similar, embora a modalidade preferida descreva a quantificação da predição e da eficácia de neuroestimulação, esta invenção pode ser usada para a predição e a monitoração da eficácia de outros tipos de tratamento também,

incluindo, mas não restringindo um tratamento farmacológico, terapia eletroconvulsiva (ECT) e estimulação magnética transcraniana (TMS).

No caso de inibição da função cerebral através de estimulação de cérebro profundo ou de nervo vago, uma perturbação de um percurso de sinal de neurotransmissão de córtex para cérebro profundo pode ocorrer. Isto resultaria em uma diminuição da potência de sinal de EEG. Inversamente, se a neuroestimulação ativar ou melhorar um percurso de neurotransmissão, um aumento na potência de sinal de EEG poderá ocorrer. As observações de pacientes de DBS indicam que uma neuroestimulação usada atualmente para o tratamento de pacientes sofrendo de distúrbio obsessivo compulsivo e depressão por uma estimulação bilateral do limbo anterior da cápsula interna (uma região anatômica do cérebro próximo do tálamo) causa uma redução na potência de EEG frontal referenciada para o lóbulo da orelha esquerda e o lóbulo da orelha direita, especificamente nas bandas de frequência alfa (de 8 a 12 Hz) e/ou teta (de 4 a 8 Hz). Esta diminuição na potência é consistente com a hipótese de que uma potência alfa frontal é gerada pelo neuropercorso de córtex para tálamo e que a DBS interfere com aquele percurso.

A invenção descrita aqui processa os sinais de EEG que são direta ou indiretamente afetados pela área do cérebro que está sendo estimulada. Um índice de eficácia de tratamento de neuroestimulação é gerado a partir do sinal de EEG usando-se recursos de domínio espectral e/ou de tempo. Um clínico versado então ajusta as regulagens de neuroestimulador ou a localização com base nas mudanças de EEG. A modalidade preferida usa o EEG medido a partir de dois canais de EEG, o lóbulo da orelha esquerda (A_1) referenciado à linha média da fronte (Fp_z) e o lóbulo da orelha direita (A_2) referenciado como Fp_z em combinação. Os dois sinais de EEG então são usados para o cálculo de um índice numérico o qual é refletivo da eficácia de tratamento de neuroestimulador. O índice numérico calculado antes do início do tratamento pode ser usado para a predição da resposta ao tratamento. Esta metodologia pode ser estendida para aplicação a outros parâmetros de EEG (incluindo aqueles que são baseados no tempo, bem

como baseados em frequência) obtidos a partir de outras localizações de eletrodo e outros modos de tratamento do cérebro, incluindo o dispositivo e tratamentos farmacológicos.

Na presente invenção, um tratamento bem-sucedido é definido na forma clínica aceita como um o qual resulta uma remissão dos sintomas comportamentais ou uma redução significativa das medidas comportamentais. A presente invenção prediz e avalia uma resposta a um tratamento terapêutico por meio de um índice, o valor de cujos aspectos caracterizando o grau de melhoramento em avaliações clínicas comportamentais. O índice resultante é uma medida refletiva de sucesso comportamental esperado e obtido de um tratamento terapêutico específico.

Estes e outros recursos e objetivos da presente invenção serão mais plenamente compreendidos a partir da descrição detalhada a seguir a qual deve ser lida à luz dos desenhos associados, nos quais números de referência correspondentes se referem a partes correspondentes por todas as várias vistas.

Breve Descrição dos Desenhos

A figura 1 é um diagrama de blocos do sistema da presente invenção.

A figura 2 é um fluxograma de um método de computação de arranjos espectrais de potência e/ou biespectrais cruzados da presente invenção.

A figura 3 é um fluxograma de um método alternativo de computação dos arranjos espectrais de potência e/ou biespectrais cruzados da presente invenção.

Descrição Detalhada da Modalidade Preferida

A invenção descrita aqui é um método de predição e avaliação da eficácia de tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos pela avaliação de mudanças na atividade neuronal, conforme manifestado no EEG. Uma modalidade em particular da invenção envolve um sistema para predição e avaliação do efeito da estimulação elétrica provida por um neuroestimulador 60 conectado a um paciente 10 através de um fio de eletrodo de

estimulação 70 (figura) 1). O sistema incorpora uma Unidade de Aquisição de Dados (DAU) 20 usada para a aquisição de um sinal de EEG de um indivíduo para processamento subsequente. A DAU 20 tipicamente consiste em um sistema de computador com um conversor de analógico para digital (A-D) integral 25 e um conjunto de eletrodos 15 que são posicionados sobre o escalpo de um indivíduo 10. O conversor A-D é usado para a transformação de sinais de EEG analógicos obtidos a partir de um conjunto de eletrodos de superfície em um conjunto amostrado de valores de sinal que então podem ser analisados pelo computador da Unidade de Computação de Dados (DCU) 30. A DCU 30 incorpora um processador 35 e um dispositivo de comunicações 36 que recebe os valores amostrados a partir da DAU 20. Nesta modalidade, os processadores da DAU 20 e da DCU 30 são um e o mesmo. Em modalidades alternativas, contudo, a DAU 20 pode adquirir sinais de EEG e transmitir os sinais de EEG amostrados por um enlace de comunicações para uma DCU remota 30. Um enlace de comunicações como esse pode ser uma linha de dados serial ou paralela, uma rede de área local ou ampla, uma linha telefônica, a Internet ou uma conexão sem fio. O clínico conduzindo a avaliação pode se comunicar com a DCU 30 usando um teclado 40 e um dispositivo de exibição 50.

Os dados de EEG são adquiridos a partir da superfície do corpo de um paciente usando-se os eletrodos de superfície 15. Os dados de EEG a serem usados para a predição da resposta ao tratamento são coletados antes da iniciação daquele tratamento. Em contraste, os dados de EEG a serem usados para avaliação da eficácia de tratamento são coletados após a iniciação do tratamento, ou são combinados com os dados de pré-tratamento para a computação de um parâmetro diferencial, o qual quantifica a mudança do estado de pré-tratamento. Quando os eletrodos são todos para serem posicionados abaixo da linha capilar, os eletrodos preferencialmente são do tipo Zipprep® fabricado pela Aspect Medical Systems Inc. (Newton, MA). Quando os eletrodos são posicionados dentro do cabelo, elementos do tipo de copo de ouro podem ser usados, mantidos no lugar por colódio ou por uma restrição física. Uma variedade de posicionamentos diferentes de ele-

trodo ou montagens pode ser usada. A modalidade preferida usa um arranjo de eletrodo (montagem) do lóbulo da orelha esquerda (A_1) referenciado para o centro da fronte (Fp_z) e o lóbulo da orelha direita (A_2) referenciado para Fp_z em combinação, no qual um primeiro canal de sinal de EEG é a voltagem observada entre as localizações de eletrodo A_1 e Fp_z ($A_1 - Fp_z$) e um segundo canal de EEG é a voltagem observada entre as localizações de eletrodo A_2 e Fp_z ($A_2 - Fp_z$). Uma modalidade alternativa usa uma montagem de eletrodo na qual o primeiro canal é a voltagem entre as localizações de eletrodo F_7-Fp_z e um segundo canal de EEG é a voltagem observada entre as localizações de eletrodo F_8-Fp_z . Uma outra modalidade alternativa usa o Sensor BIS (Aspect Medical Systems Inc.), o qual usa a montagem unilateral Fp_z-At_1 , Fp_z-SM94_1 , onde At_1 está na têmpora esquerda, lateral ao olho 19,1 mm (0,75") anterior ao osso malar e $SM94_1$ está a 63,5 mm (2,5") lateral a Fp_z . Esta montagem é descrita como estando no lado esquerdo da cabeça, mas pode estar de forma equivalente no lado direito, em cujo caso é denotada como Fp_z-At_2 , Fp_z-SM94_2 . Alternativamente, qualquer configuração de localizações de eletrodo pode ser usada, tais como aquelas descritas pelo Sistema de Montagem de Eletrodo 10/20 Internacional, descrito por HH Jasper em "The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation in Electroencephalography and Clinical Neurology", The EEG Journal, 1958; 10 (Apêndice), pp. 371-5., usando configurações referenciais e unipolares.

Os sinais de EEG adquiridos pelos eletrodos 15 são amostrados pelo conversor A/D 25 da DAU 20 para a criação de um conjunto de dados amostrados, preferencialmente a uma taxa de amostragem de 128 amostras por segundo. O conjunto de dados amostrados é dividido para fins de análise na modalidade preferida em registros (épocas) de 2 segundos (256 amostras). Após a DCU 30 receber os valores amostrados a partir da DAU 20, a DCU 30 primeiramente examina os sinais de EEG amostrados quanto a artefatos surgindo a partir de um movimento de paciente, piscadas de olho, ruído elétrico, etc. Um artefato detectado é removido do sinal ou a porção do sinal com um artefato é excluída do processamento adicional. Uma filtração de

passa alta também é empregada, para redução da tendência de potência em frequências acima da banda de sinal de interesse de aparecerem em frequências mais baixas, devido a uma frequência de amostragem inadequada (serrilhas).

5 A DCU 30 em seguida computa um conjunto de parâmetros a partir dos dados de EEG sem artefatos. Tais parâmetros podem incluir arranjos espectrais de potência, arranjos biespectrais, arranjos espectrais de ordem mais alta (espectro triplo), cordance (tal como descrito na Patente U.S. Nº 5.269.315 e na Patente U.S. Nº 5.309.923), variáveis de transformação z,
10 parâmetros de entropia e parâmetros de domínio de tempo, incluindo, mas não limitando, combinação de gabarito, detecção de pico, passagem por limite, passagens pelo zero e descritores de Hjorth. Tais parâmetros, espectrais ou de outra forma, os quais quantificam algum aspecto dos dados, são referidos como recursos. A DCU 30 calcula a partir dos parâmetros uma série de recursos e índices que são indicativos da severidade do indivíduo de
15 disfunção neurológica ou nível de condição neurológica. Pela observação de como estes recursos e índices mudam em resposta à neuroestimulação provida pelo neuroestimulador 60, os parâmetros de estimulação podem ser variados para modulação do efeito de neuroestimulação. Estes recursos e
20 índices podem ser exibidos para o usuário no dispositivo de exibição 50. Na modalidade na qual a DCU 30 é remota da DAU 20, o resultado pode ser transmitido de volta para um dispositivo de exibição na DAU 20, ou transmitidos para o médico do paciente por e-mail ou tornados disponíveis através de uma página da web segura.

25 Cálculo de Arranjos Espectrais

 Na presente modalidade, os recursos do índice são calculados a partir de arranjos espectrais, definidos como qualquer um dos arranjos espectrais de potência, arranjos biespectrais ou arranjos espectrais de ordem mais alta (triespectro, etc.). Os arranjos de dados espectrais e biespectrais
30 de potência podem ser calculados usando-se métodos de domínio de frequência (transformada de Fourier), bem como métodos de domínio de tempo (auto-regressivo). O termo arranjos espectrais de potência ou espectro de

potência inclui todos e quaisquer dentre arranjos espectrais de potência, espectrais cruzados ou de coerência. O termo arranjos biespectrais ou biespectro inclui todos e quaisquer dos arranjos a seguir, para autoformulações e formulações cruzadas: produto triplo complexo, produto triplo real, densidade biespectral, arranjos de bifase e bicoerência. Os arranjos espectrais de potência são calculados como uma etapa intermediária da computação de arranjo biespectral e, assim, estão disponíveis para a derivação de parâmetros a serem usados como recursos em um índice. No caso em que apenas arranjos espectrais de potência são usados para o cálculo de um índice, a computação pode ser terminada após os arranjos necessários serem computados. Ambos os métodos de domínio de frequência e de tempo serão ilustrados aqui, e aqueles versados na técnica reconhecerão que outros métodos podem ser potencialmente derivados também. Pretende-se que a invenção incorpore todos os métodos computacionais de obtenção dos arranjos espectrais e biespectrais de potência.

Com referência, agora, à figura 2, os procedimentos baseados em domínio de frequência para a produção dos arranjos espectrais de potência, espectrais cruzados, de coerência, autobiespectrais ou biespectrais cruzados serão discutidos, agora. Na etapa 802, o sistema checa se a computação a ser realizada é uma computação auto-espectral ou espectral cruzada. Uma análise autobiespectral é um caso especial de análise biespectral cruzada e, portanto, regras diferentes se aplicam.

Na etapa 804, o sistema regula as simetrias a seguir, de modo a prosseguir com a computação autobiespectral:

$$f_1 + f_2 \leq f_s/2$$

$$0 \leq f_2 \leq f_1$$

onde f_s é a taxa de amostragem (128 amostras / segundo na modalidade preferida, a qual usa 128 registros de 2 segundos, resultando em uma resolução de frequência de 0,5 Hz), e f_1 e f_2 (também referidas como a Frequência 1 e a Frequência 2) denotam os pares de frequência pelos quais uma computação espectral cruzada ou biespectral será realizada. Além disso, para a computação de potência espectral e autobiespectral,

$$X_i(t) = Y_i(t) \rightarrow X_i(f) = Y_i(f)$$

- 5 $X_i(t)$ e $Y_i(t)$ denotam os registros de série no tempo usados para computação de potência e biespectral. Na modalidade preferida, $X_i(t)$ e $Y_i(t)$ são registros de EEG amostrados obtidos simultaneamente a partir de canais diferentes. Eles também podem usar registros sucessivos a partir do mesmo canal. $X_i(f)$ e $Y_i(f)$ denotam as transformadas de Fourier dos registros de série no tempo $X_i(t)$ e $Y_i(t)$, respectivamente, e i denota o número de registro.

- 10 Na etapa 806, adere-se às simetrias a seguir para uma análise biespectral cruzada:

$$f_1 + f_2 \leq f_s/2$$

$$0 \leq f_1 \leq f_s/2$$

$$0 \leq f_2 \leq f_s/2$$

$$X_i(t) \neq Y_i(t) \rightarrow X_i(f) \neq Y_i(f)$$

- 15 onde todas as variáveis representam os mesmos valores como o fazem para uma análise autobiespectral, exceto pelo fato de que $X_i(t)$ e $Y_i(t)$ de análise espectral cruzada representam registros de série no tempo individualmente derivados.

$X_i(f)$ e $Y_i(f)$ de transformada rápida de Fourier (FFT) dos registros selecionados são computados usando-se uma rotina de biblioteca do IEEE padrão ou qualquer outra rotina publicamente disponível na etapa 808.

- 20 Na etapa 810, os espectros de potência $P_{X_i}(f)$ e $P_{Y_i}(f)$ de cada um dos registros selecionados são computados pela elevação ao quadrado das magnitudes de cada elemento das transformadas de Fourier $X_i(f)$ e $Y_i(f)$, respectivamente.

$$P_{X_i}(f) = |X_i(f)|^2$$

$$P_{Y_i}(f) = |Y_i(f)|^2$$

- 25 O arranjo espectral cruzado $P_{XY}(f)$ e o arranjo de coerência $\gamma_{XY}^2(f)$ podem ser calculados como:

$$P_{X_i}(f) = X_i^*(f) Y_i(f)$$

$$P_{XY}(f) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M P_{X_i}(f)$$

$$P_X(f) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M P_{X_i}(f)$$

$$P_Y(f) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M P_{Y_i}(f)$$

$$\gamma_{XY}^2(f) = \frac{|P_{XY}(f)|^2}{P_X(f) P_Y(f)}$$

onde $X_i^*(f)$ é o conjugado complexo de $X_i(f)$ e M é o número de registros (128 na modalidade preferida).

- 5 O sistema computa o produto triplo complexo médio na etapa 812 pela utilização das equações a seguir, onde $bc_i(f_1, f_2)$ é o produto triplo complexo individual a partir de um registro e $BC(f_1, f_2)$ é o produto triplo complexo médio:

$$bc_i(f_1, f_2) = X_i(f_1) Y_i(f_2) Y_i^*(f_1 + f_2)$$

onde $Y_i^*(f_1 + f_2)$ é o conjugado complexo de $Y_i(f_1 + f_2)$, e

$$BC(f_1, f_2) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M bc_i(f_1, f_2)$$

10

O produto triplo real médio é computado na etapa 814 pelo uso das equações a seguir, onde $P_{X_i}(f)$ e $P_{Y_i}(f)$ são os espectros de potência a partir de um registro, $br_i(f_1, f_2)$ é o produto triplo real individual a partir de um registro e $BR(f_1, f_2)$ é o produto triplo real médio:

$$br_i(f_1, f_2) = P_{X_i}(f_1) P_{Y_i}(f_2) P_{Y_i}(f_1 + f_2)$$

$$BR(f_1, f_2) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M br_i(f_1, f_2)$$

15

Note que P_{Y_i} é um valor real e, portanto, $P_{Y_i} = P_{Y_i}^*$.

Na etapa 816, o arranjo de densidade biespectral $BD(f_1, f_2)$ é computado usando-se a equação a seguir:

$$BD(f_1, f_2) = |BC(f_1, f_2)|$$

Na etapa 818, o sistema computa o arranjo de bifase $\phi(f_1, f_2)$ usando a equação a seguir:

$$\phi(f_1, f_2) = \tan^{-1} \left(\frac{\text{Im}(BC(f_1, f_2))}{\text{Re}(BC(f_1, f_2))} \right)$$

5 $0 \leq \phi \leq 2\pi$ (radianos)

Na etapa 820, o sistema computa o arranjo de bicoerência $R(f_1, f_2)$ usando a equação a seguir:

$$R(f_1, f_2) = \frac{BD(f_1, f_2)}{\sqrt{BR(f_1, f_2)}}$$

$$0 \leq R \leq 1$$

Na etapa 822, o sistema retorna os arranjos autobiespectral /
10 biespectrais cruzados para a Unidade de Computação de Dados 30.

Agora, voltando para a figura 3, um método baseado em paramétrico para o cálculo dos arranjos autobiespectral / biespectrais cruzados será descrito, agora. Nas etapas 902, 904 e 906, o sistema regula as simetrias e os registros de série no tempo da mesma maneira conforme descrito
15 acima nas etapas 802, 804 e 806, respectivamente. Os espectros de potência de $X_i(t)$ e $Y_i(t)$ são estimados nas etapas 908, 910 e 912. Além disso, os arranjos espectrais cruzados e de coerência são computados. Este método de estimativa inclui dois estágios principais, a seleção de ordem de modelo auto-regressivo (AR) e a computação de espectro de potência para $X_i(t)$ e
20 $Y_i(t)$. Na etapa 908, o sistema computa duas seqüências de autocorrelações, $\{R_{2X}(m)\}$ e $\{R_{2Y}(m)\}$, usando a equação a seguir:

$$R_{2z}(m) = \frac{1}{M \cdot N} \sum_{i=1}^M \sum_{t=0}^{N-|m|} z_i(t) z_i(t+m)$$

$$z = X, Y, \text{ e } m = 0, 1, \dots, L$$

onde M é o número de registros e N é o número de amostras por registro (128 e 256, respectivamente, na modalidade preferida), e L é muito maior do
25 que a ordem de filtro de AR possível ($L = 50$ na modalidade preferida). Os Erros de Predição Finais $FPE_X(m)$ e $FPE_Y(m)$ são calculados para todas as

ordens, $m = 0, 1, 2, \dots, L$ pela realização de uma função de recursão de Levinson em cada seqüência de autocorrelação na etapa 910, de modo a se encontrar a ordem do filtro de AR. As localizações dos mínimos de $FPE_X(m)$ e $FPE_Y(m)$, Q_X e Q_Y , respectivamente, são escolhidos para serem as ordens dos filtros de AR de espectros de potência de $X_i(t)$ e $Y_i(t)$, respectivamente, isto é:

$$FPE_X(Q_X) = \min\{FPE_X(m)\}$$

$$FPE_Y(Q_Y) = \min\{FPE_Y(m)\}$$

Uma vez que as ordens dos filtros de AR para espectros de potência sejam escolhidas, as seqüências de autocorrelação $\{R_{2X}(m)\}$ e $\{R_{2Y}(m)\}$ são introduzidas na recursão de Levinson com ordens Q_X e Q_Y , respectivamente, ao invés de L . Os coeficientes $\{c_{iX}, i = 0, 1, \dots, Q_X\}$ e $\{c_{iY}, i = 0, 1, \dots, Q_Y\}$ obtidos a partir da recursão são os coeficientes dos filtros de AR para os espectros de potência de $X_i(t)$ e $Y_i(t)$, respectivamente. Então, na etapa 912, os espectros de potência $P_X(f)$ e $P_Y(f)$ são computados como o erro de predição (σ_z^2) dividido pelo quadrado da magnitude da transformada de Fourier dos coeficientes, isto é,

$$P_z(f) = \frac{\sigma_z^2}{\left| 1 + \sum_{i=1}^{Q_z} c_{iz} e^{-j2\pi fi} \right|^2}$$

$$z = X, Y$$

De modo similar, os espectros cruzados $P_{XY}(f)$ podem ser calculados como:

$$P_{XY}(f) = \frac{\sigma_X \sigma_Y}{\left| 1 + \sum_{i=1}^{Q_X} c_{iX} e^{-j2\pi fi} \right| \left| 1 + \sum_{i=1}^{Q_Y} c_{iY} e^{-j2\pi fi} \right|}$$

20

e o arranjo de coerência é calculado a partir de $P_X(f)$, $P_Y(f)$ e $P_{XY}(f)$, como acima.

O sistema estima os produtos triplos reais e complexos auto/cruzados nas etapas 914, 916 e 918. O processo de estimativa inclui dois estágios principais: a seleção de ordem e a computação de produto triplo

25

real e complexo. Na etapa 914, duas seqüências de momentos de terceira ordem, $\{R_{3X}(\tau)\}$ e $\{R_{3Y}(\tau)\}$ são computados usando-se a equação a seguir.

$$R_{3z}(\tau) = \frac{1}{M \cdot N} \sum_{i=1}^M \sum_{t=s_1}^{s_2} z_i(t) z_i^2(t + \tau)$$

$$z = X, Y, \text{ e } \tau = -L, \dots, L$$

onde $s_1 = \max(1, 1-\tau)$, $s_2 = \min(N, N-\tau)$, e L é muito maior do que as ordens de filtro de AR possíveis (por exemplo, 50).

Na etapa 916, duas supermatrizes T_X e T_Y são formadas conforme se segue.

$$T_z = \begin{pmatrix} R_{3z}(-L) & R_{3z}(-L+1) & \dots & R_{3z}(0) \\ R_{3z}(-L-1) & R_{3z}(-L) & \dots & R_{3z}(-1) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ R_{3z}(-2L) & R_{3z}(-2L+1) & \dots & R_{3z}(-L) \end{pmatrix}$$

$$z = X, Y$$

A partir da hipótese que fiz-se sobre o filtro de AR dos arranjos biespectrais, as ordens O_X e O_Y dos filtros de AR dos arranjos biespectrais de $X_i(t)$ e $Y_i(t)$ são as classificações das supermatrizes T_X e T_Y . Portanto, O_X e O_Y são escolhidos pelo uso de decomposição de valor singular. Tendo encontrado as ordens, obteve-se os coeficientes dos filtros de AR dos arranjos biespectrais pela resolução do sistema linear de equações a seguir:

$$\begin{pmatrix} R_{3z}(0) & R_{3z}(1) & \dots & R_{3z}(O_z) \\ R_{3z}(-1) & R_{3z}(0) & \dots & R_{3z}(O_z-1) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ R_{3z}(-O_z) & R_{3z}(-O_z+1) & \dots & R_{3z}(0) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ b_{1z} \\ \vdots \\ b_{O_z, z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta_z \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$z = X, Y$$

onde a obliquidade (β_z) e os coeficientes ($b_{1z}, \dots, b_{O_z, z}$), $z = X, Y$ podem ser obtidos pela resolução do sistema linear de equações.

O produto triplo complexo auto/cruzado médio de $X_i(t)$ e $Y_i(t)$ é computado na etapa 918 como a raiz cúbica do produto triplo da obliquidade $(\beta_X \beta_Y \beta_Y)^{1/3}$, dividido pelo produto triplo das transformadas de Fourier dos coeficientes de filtro de AR ($H_z(f)$), isto é,

$$BC(f_1, f_2) = (\beta_X \beta_Y \beta_Z)^{1/3} / (H_X(f_1) H_Y(f_2) H_Z^*(f_1 + f_2))$$

$$H_z(f) = 1 + \sum_{i=1}^{Q_z} b_{iz} e^{-j2\pi f i}$$

$$z = X, Y$$

e $BR(f_1, f_2)$ é o produto triplo real auto/cruzado médio:

$$BR(f_1, f_2) = P_X(f_1) P_Y(f_2) P_Z(f_1 + f_2)$$

- Após a obtenção dos produtos triplos complexos e reais auto/cruzados médios, o sistema computa a densidade biespectral, bifase e arranjos de bicoerência na etapa 920, da mesma forma que nas etapas 816, 818, 820. Na etapa 922, o sistema retorna os arranjos biespectrais requisitados para a Unidade de Computação de Dados 30.

Cálculo de um Índice de Eficácia de Neuroestimulação

- Um índice pode ser construído usando-se recursos calculados a partir dos arranjos espectrais, bem como por meio de outros métodos de domínio de frequência e de tempo. Na modalidade preferida, um índice como esse é projetado para quantificar mudanças de EEG relacionadas a uma resposta de tratamento com neuroestimulador. O desenvolvimento de um índice como esse requer um conjunto de dados de dados de EEG de pré-tratamento a partir de indivíduos com a condição patológica especificada que se pretende que o neuroestimulador trate, juntamente com o status do neuroestimulador, antes e durante o registro e uma medida independente de status de tratamento e eficácia.
- No desenvolvimento da presente modalidade, os dados de EEG foram gravados a partir de uma série de pacientes com grande distúrbio depressivo (MDD) ou distúrbio obsessivo compulsivo (OCD) com estimuladores de DBS implantados. Os dados de EEG foram gravados a partir de pares de eletrodo A_1 - Fp_Z (hemisfério esquerdo) e A_2 - Fp_Z (hemisfério direito), antes da estimulação de DBS (a gravação de linha de base) e, subseqüentemente, durante múltiplos ciclos ligados e desligados de estimulador. No momento de cada gravação, os indivíduos auto-reportaram seu humor em uma escala de 1 a 10 (isto é, 1 e 10 sendo os pior e melhor humores imagináveis), bem

como seu nível de ansiedade (1 sendo não ansioso de forma alguma, 10 sendo o mais ansioso imaginável). Os escores de humor e ansiedade são medidas de status de paciente que são independentes do EEG, e a mudança no humor com um tratamento (aqui, neuroestimulação) é uma medida independente de eficácia de tratamento. Para aumento da faixa dinâmica de avaliação de humor, os EEGs foram gravados com o estimulador desligado (tipicamente resultando em um humor pior) e ligado (tipicamente resultando em um humor melhorado). Para cada um dos canais $A_1 - Fp_z$ e $A_2 - Fp_z$, os vários arranjos espectrais foram calculados, conforme descrito acima, um arranjo em separado sendo calculado para o período de tempo imediatamente precedente a cada uma das avaliações do paciente de humor e ansiedade. Os arranjos espectrais de EEG médios foram calculados para todas as frequências a uma resolução de 0,5 Hz usando-se registros de 2 s dos 30 primeiros segundos de EEG sem artefato.

Na modalidade preferida, um recurso foi construído como a potência absoluta na faixa de frequência alfa (8 a 12 Hz) com a média calculada por 2 canais de EEG ($A_1 - Fp_z$ e $A_2 - Fp_z$). Este recurso, a Potência Alfa Absoluta, é calculado como:

$$\frac{\left(\sum_{f=8}^{12} P(f)_{A1_Fpz} + \sum_{f=8}^{12} P(f)_{A2_Fpz} \right)}{2}$$

A potência absoluta é somada na região de frequência alfa separadamente para cada canal de EEG, e a potência alfa média é calculada pelos 2 canais. A correlação de Potência Alfa Absoluta com escore de humor é sistematicamente negativa, de modo que a potência alfa diminua conforme os escores de humor do indivíduo aumentarem. Uma correlação linear de Pearson entre potência alfa absoluta e escore de humor é estatisticamente significativa ($R = 0,821$, $p = 0,012$).

Embora a modalidade preferida use dois canais de dados de EEG, as modalidades alternativas podem incluir dados de um ou de uma pluralidade de canais. Além disso, os sistemas biológicos variam até certo grau; então, faixas de frequência um pouco diferentes provavelmente prove-

rão um desempenho equivalente. De modo similar, outras faixas de frequência podem ser usadas.

Um outro recurso calculado a partir do arranjo espectral de potência na modalidade preferida é a diferença de potência absoluta na faixa de frequência alfa ($8 \text{ Hz} \leq f \leq 12 \text{ Hz}$) entre os hemisférios esquerdo e direito. Este recurso, Assimetria Alfa Absoluta, ou diferença inter-hemisférica, é calculado como:

$$\sum_{f=8}^{12} P(f)_{A1_FPz} - \sum_{f=8}^{12} P(f)_{A2_FPz}$$

Sob análise, foi determinado que a Assimetria Alfa Absoluta foi correlacionada ao escore de humor. Um outro meio de se calcular uma diferença bilateral é uma assimetria de potência relativa. Dividir as potências alfas absolutas dos canais esquerdo e direito por suas respectivas potências totais pela faixa de frequências de interesse (neste caso, de 0,5 a 20 Hz) normaliza os dados quanto a mudanças nos níveis de potência de EEG gerais e aumenta a correlação com o escore de humor. A potência alfa normalizada de cada canal é denominada a Potência Alfa Relativa e a diferença nas Potências Alfas Relativas esquerda e direita é a Assimetria Alfa Relativa. Este parâmetro é calculado como a potência alfa relativa do hemisfério esquerdo (isto é, calculada a partir de $A_1 - Fp_z$ de canal de EEG) menos a potência alfa relativa do hemisfério direito (isto é, calculada a partir de $A_2 - Fp_z$ de canal de EEG).

$$\left(\frac{\sum_{f=8}^{12} P(f)_{A1_FPz}}{\sum_{f=0.5}^{20} P(f)_{A1_FPz}} \right) - \left(\frac{\sum_{f=8}^{12} P(f)_{A2_FPz}}{\sum_{f=0.5}^{20} P(f)_{A2_FPz}} \right)$$

A correção da diferença inter-hemisférica em Potência Alfa Relativa com escore de humor é sistematicamente positiva, de modo que a Potência Alfa Relativa do lado esquerdo da cabeça aumenta em relação à Potência Alfa Relativa no lado direito da cabeça, conforme o indivíduo se sentir melhor. A correlação linear de Pearson (R) entre a Assimetria Alfa Relativa e o escore de humor correspondente em MDD é 0,838 ($p < 0,001$). Na popula-

ção combinada de pacientes de MDD e OCD, a correlação de mudança em Assimetria Alfa Relativa com escore de humor é $R = 0,766$ e é dependente da etiologia de doença. Uma descoberta adicional é que a mudança na Assimetria Alfa Relativa é inversamente correlacionada com a mudança no Escore de Ansiedade pelo mesmo período ($R = 0,605$, $p < 0,02$); esta relação também é consistente através de indivíduos e etiologias (MDD e OCD). Novamente, embora a modalidade preferida use dois canais de dados de EEG, modalidades alternativas podem incluir dados de um ou de uma pluralidade de canais. Além disso, os sistemas biológicos variaram até certo grau, de modo que faixas de frequência um pouco diferentes provavelmente proverão um desempenho equivalente. De modo similar, outras faixas de frequência podem ser usadas.

Um índice freqüentemente é especificado para ter a forma de uma equação linear. Aqueles versados na técnica prontamente reconhecerão que outras formas, tais como equações não lineares ou redes neurais, podem ser usadas também. Na modalidade preferida, o índice tem a forma geral

$$Index = c_0 + \sum_{i=1}^p c_i F_i$$

onde c_0 é uma constante, $\{F_i, i = 1, 2, \dots, p\}$ são um conjunto de recursos, $\{c_i, i = 1, 2, \dots, p\}$ são um conjunto de coeficientes correspondentes aos recursos e p é o número de recursos.

Um índice para acompanhamento da eficiência de neuroestimulação para efetuação de mudanças de humor pode ser calculado como:

$$Index_{Mood_1} = c_0 + c_1 F_1$$

$$c_0 = \frac{100 \max(F_1)}{(\max(F_1) - \min(F_1))} = \frac{100}{\left(1 - \frac{\min(F_1)}{\max(F_1)}\right)}$$

$$c_1 = \frac{100 - c_0}{\min(F_1)} = \frac{-100}{(\max(F_1) - \min(F_1))}$$

Aqui, c_0 e c_1 são definidos de modo que a faixa de $Index_{Mood_1}$ esteja entre 0 (estado menos eficaz) e 100 (estado mais eficaz) para um recurso F_1 (por exemplo, potência alfa absoluta) que diminui conforme a eficácia aumentar (correlação negativa). Com base no banco de dados usado para derivação deste exemplo, $\min(F_1) = 122,9$ e $\max(F_1) = 191,9$, resultan-

5 do em $c_0 = 278,12$ e $c_1 = -1,45$. A alta correlação da potência alfa com o escore de humor ($R = -0,821$, $p = 0,012$) indica que $Index_{Mood_1}$ é uma medida sensível de estado de humor.

Um outro índice, o qual quantifica a eficácia de neuroestimulação para efetuação de mudanças de humor pode ser calculado usando-se a Assimetria Alfa Relativa como:

10

$$Index_{Mood_2} = c_0 + c_1 F_1$$

$$c_0 = \frac{-100 \min(F_1)}{(\max(F_1) - \min(F_1))} = \frac{100}{\left(1 - \frac{\max(F_1)}{\min(F_1)}\right)}$$

$$c_1 = \frac{100 - c_0}{\max(F_1)} = \frac{100}{(\max(F_1) - \min(F_1))}$$

$$F_1 = \text{Assimetria_Alfa_Relativa}$$

Novamente, c_0 e c_1 são definidos de modo que a faixa de $Index_{Mood_2}$ esteja entre 0 (estado menos eficaz) e 100 (estado mais eficaz) para um recurso F_1 (por exemplo, Assimetria Alfa Relativa) que aumenta conforme a eficácia aumentar (correlação positiva). Nos dados usados para derivação destes resultados, $\min(F_1) = -0,048$ e $\max(F_1) = 0,068$, resultando em $c_0 = 41,379$ e $c_1 = 862,069$. A alta correlação de diferença inter-hemisférica em potência alfa relativa com escore de humor indica que $Index_{Mood_1}$ é uma medida sensível de estado de humor. Note que a forma diferente das constantes c_0 e c_1 nas duas modalidades é devido ao sinal da correlação (positiva versus negativa) entre F_1 e escore de humor. Deve ser notado que, no caso de um recurso único, os valores de c_0 e c_1 são simplesmente fatores de escalonamento; se $c_0 = 0$ $c_1 = 1$, o valor do índice consistindo em um recurso único é simplesmente o valor de recurso em si. Índices compreendendo uma pluralidade de recursos podem ser implementados também, usando-se a

15

20

25

mesma forma geral que nas equações acima. Embora a discussão precedente seja específica para índices derivados a partir de canais de EEG inter-hemisféricos, podem ser calculados recursos a partir de um ou de uma pluralidade de canais de EEG unilaterais, bem como outras montagens de canais de EEG bilaterais. Os índices também podem ser construídos de recursos unilaterais e bilaterais em combinação.

Os recursos computados a partir de bandas de frequência diferentes também podem ser usados. Por exemplo, em um esforço de desenvolvimento preliminar, foi determinado que a potência relativa na banda teta (de 4 a 8 Hz) calculada a partir de qualquer hemisfério foi negativamente correlacionada com escores de humor de paciente. Portanto, um índice alternativo de escore de humor pode ser computado usando-se F_1 = potência teta relativa, $\min(F_1) = 0,005$ e $\max(F_1) = 0,310$, levando a:

$$\begin{aligned} Index_{Mood_3} &= c_0 + c_1 F_1 \\ c_0 &= \frac{100}{\left(1 - \frac{\min(F_1)}{\max(F_1)}\right)} = 101.639 \\ c_1 &= \frac{100 - c_0}{\min(F_1)} = -327.800 \end{aligned}$$

$$\left(\frac{\sum_{f=4}^8 P(f)_{A1_FPz}}{\sum_{f=0.5}^{20} P(f)_{A1_FPz}} \right)$$

$F_1 = \text{Potência_Teta_Relativa} =$

Embora esta discussão seja específica para índices derivados do arranjo espectral de potência, ela não está limitada a este método. Podem ser calculados recursos a partir de várias regiões de frequência de arranjos biespectrais (isto é, biespectro, produto triplo complexo, produto triplo real, bifase e bicoerência, todos para autoformulações e formulações cruzadas), bem como arranjos espectrais cruzados e de coerência. Outros métodos podem ser usados para a derivação de recursos, tais como medianas, desvios padrão e variâncias, percentis, potência absoluta em uma região delimitada por frequências específicas, potência relativa (potência absoluta

como uma porcentagem de potência total em uma região delimitada por frequências específicas), redes neurais, análise espectral fractal, medidas derivadas de uma teoria de informação, tal como entropia e complexidade, e outras medidas estatísticas conhecidas por aqueles versados na técnica.

- 5 Também podem ser derivados recursos a partir de vários métodos de análise de domínio de tempo, tal como combinação de padrão ou gabarito. Os recursos também podem quantificar a presença ou a ausência de uma condição específica ao longo de um período de tempo, ou o grau até o qual uma condição específica é encontrada por um período de tempo específico (por exemplo, o percentual de tempo em um período recente em que a potência em uma banda de frequência específica de um arranjo de potência ou biespectral foi menor do que um valor de limite). Detectores de condições específicas ou tipos de sinal também podem ser usados como recursos ou como um índice tendo apenas dois ou mais estados discretos.

- 15 Os índices computados são refletivos de um estado neurológico ou psicológico de um paciente; portanto, estes índices podem ser usados para a predição de uma resposta de paciente a um tratamento. Nas modalidades descritas, o valor de linha de base de Relative_Alpha_Asymmetry (isto é, aquele calculado nos dados de pré-tratamento) é uma indicação de uma probabilidade de um paciente de responder a um tratamento. A magnitude de Relative_Alpha_Asymmetry é preditiva do grau de resposta a um tratamento.

- 25 Os índices ou recursos computados são refletivos de um estado neurológico ou psicológico de um paciente. Nas modalidades descritas, os vários $\text{Index}_{\text{Mood}_i}$ ($i = 1, 2, 3$) são medidas do humor do paciente, conforme quantificado pelo escore de humor. A invenção pode ser usada, portanto, para a otimização de uma modalidade de tratamento específica pela variação de parâmetros de tratamento, de modo que $\text{Index}_{\text{Mood}_i}$ seja aumentado para um valor máximo. No caso de neuroestimulação (DBS e VNS), os parâmetros de tratamento incluem a amplitude, a frequência, a polaridade e a largura de pulso do sinal de estimulação, bem como o subconjunto de eletrodos de estimulação selecionados. Para outras modalidades de tratamen-
- 30

to, os parâmetros de tratamento podem incluir dosagem (tratamento farmacológico), voltagem de estimulação (ECT) e intensidade de campo (TMS).

O sistema e o método da presente invenção monitoram a eficácia de tratamento de neuroestimulação. Devido ao fato de a invenção monitorar a mudança na atividade neural resultante de um tratamento, ela não é dependente de uma modalidade de tratamento específica. Portanto, a invenção pode ser usada para a monitoração da eficácia de outros tipos de tratamento também, incluindo, mas não limitando, um tratamento farmacológico, uma terapia eletroconvulsiva e uma estimulação magnética transcraniana.

10 Metodologias de Teste para Melhoria da Sensibilidade e da Especificidade

A sensibilidade e a especificidade da invenção podem ser aumentadas através do uso de metodologias de teste diferenciais. As metodologias de teste diferenciais usam 2 ou mais avaliações consecutivas e analisam a mudança no valor da métrica de teste entre as avaliações, bem como os valores reais em cada uma das avaliações. As avaliações geralmente são conduzidas sob condições diferentes, tal como dormindo ou sob a influência de um estressante, tal como uma tarefa mental; estas são comparadas com uma avaliação de linha de base. Pacientes com demência, depressão, OCD e outros distúrbios neurológicos exibem respostas de EEG diferentes daqueles de indivíduos normais em uma metodologia de teste diferencial. Esta descrição descreverá várias metodologias de teste diferenciais as quais podem ser usadas para aumento do desempenho dos índices derivados. Preferencialmente, a métrica de teste é um índice derivado a partir de arranjos espectrais de EEG, bem como outros parâmetros, e será denotada aqui como INDEX.

Uma metodologia de teste diferencial tira vantagem da resposta variável do paciente, quando o estimulador está ligado e quando ele está desligado. Os eletrodos são primeiramente aplicados ao indivíduo, que é instruído para se sentar calmamente com os olhos abertos ou fechados. Uma avaliação de linha de base é realizada com o neuroestimulador 60 desligado, na qual a DAU 20 adquire um segmento de EEG e o transmite para a DCU 30 para análise. Geralmente, segmentos de vários minutos são usados

para o cálculo dos valores de INDEX. Um primeiro valor de INDEX (denotado como $INDEX_{stim_off}$) é calculado pela DCU 30 a partir do segmento de EEG. O neuroestimulador 60 então é ligado e um segundo segmento de EEG é adquirido pela DAU 20 e transmitido para a DCU 30 para análise. Um

5 segundo valor de INDEX (denotado como $INDEX_{stim_on}$) é calculado pela DCU 30 a partir do EEG adquirido durante o segundo período de avaliação. Este último período de avaliação pode ser quando o neuroestimulador 60 estiver ligado, ou quando ele estiver desligado após ter estado ligado por um período de tempo. O exame dos dados adquiridos quanto a um artefato e a

10 remoção do artefato ou a exclusão da porção com artefato dos dados adquiridos a partir de uma análise é uma parte integral de cálculo de um valor de INDEX. A diferença entre os valores de INDEX obtidos nestes dois tempos de avaliação, $INDEX_{stim_on} - INDEX_{stim_off}$, constitui um Índice o qual pode ser usado para a quantificação da eficácia de tratamento. Por exemplo, a corre-

15 lação entre Assimetria Alfa Relativa e escore de humor pode ser melhorada pela comparação da mudança em Assimetria Alfa Relativa a partir da linha de base (estimulador desligado) para períodos subseqüentes, quando o estimulador está ligado ou estava desligado após ter estado ligado. A mudança em Assimetria Alfa Relativa em MDD é fortemente correlacionada com a

20 mudança no escore de humor pelo mesmo período ($R = 0,872$, $p < 0,001$). Esta relação é independente de modo de estimulação (estimulação bipolar, estimulação monopolar, e estimulador desligado). Esta metodologia diferencial poderia ser expandida pela comparação de valores de INDEX com o neuroestimulador em regulagens de controle diferentes, por exemplo, dife-

25 rentes frequências de sinal de estimulação (taxas de repetição), lenços de papel, amplitudes de pulso e ciclos de carga, seleções de fio e polaridades de sinal de estimulador.

Uma outra metodologia de teste calcula a diferença entre um primeiro valor de INDEX calculado a partir de um EEG adquirido com os o-

30 lhos do indivíduo abertos e um segundo valor de INDEX calculado a partir de um EEG adquirido com os olhos do indivíduo fechados. O neuroestimulador 60 pode estar ligado ou desligado durante qualquer avaliação. Os eletrodos

15 são primeiramente aplicados ao indivíduo, que é instruído para se sentar calmamente com os olhos abertos. Um segmento de EEG é adquirido pela DAU 20 e transmitido para a DCU 30 para análise. Geralmente, os segmentos de vários minutos são usados para o cálculo dos valores de INDEX. O

5 indivíduo em seguida é dirigido para se sentar calmamente com os olhos fechados, e um segundo segmento de EEG é adquirido pela DAU 20 e transmitido para a DCU 30 para análise. A DCU 30 calcula os valores de INDEX para ambos o primeiro e o segundo períodos de dados adquiridos, referidos como $INDEX_{eyes_open}$ e $INDEX_{eyes_closed}$. O exame dos dados adquiridos

10 quanto a artefatos e a remoção do artefato detectado ou a exclusão da porção com artefato dos dados adquiridos a partir de análise é uma parte integral do cálculo de um valor de INDEX. A diferença numérica entre $INDEX_{eyes_open}$ e $INDEX_{eyes_closed}$ constitui um Índice o qual pode ser usado para quantificação da eficácia de tratamento. No caso de segmentos de EEG de

15 pré-tratamento adquiridos com o neuroestimulador desligado, a diferença numérica entre $INDEX_{eyes_open}$ e $INDEX_{eyes_closed}$ constitui um Índice o qual pode ser usado para predição da resposta a um tratamento.

Uma terceira metodologia de teste diferencial calcula a diferença entre um primeiro valor de INDEX calculado a partir de um EEG adquirido

20 com o indivíduo em um estado relaxado e um segundo valor de INDEX calculado a partir de um EEG adquirido enquanto o indivíduo está realizando uma tarefa de cálculo mental. O neuroestimulador 60 pode estar ligado ou desligado durante qualquer uma das avaliações. O indivíduo pode ser dirigido para manter seus olhos abertos durante ambos os períodos de gravação.

25 Alternativamente, o indivíduo pode ser dirigido para fechar seus olhos durante ambos os períodos de gravação, embora isto possa restringir as tarefas de cálculo mental que podem ser escolhidas. A tarefa de cálculo mental pode ser uma tarefa simples ou um conjunto de tarefas escolhidas para a provisão de uma dificuldade adequada, embora universal o bastante para não

30 requerer um treinamento especial ou um nível de educação não universal na população a ser testada. Duas tarefas de exemplo são adição e subtração mentais de números, conforme seria requerido no cálculo do saldo de um

canhoto de cheque ou na contagem regressiva a partir de cem de três em três, e o cálculo do número de dias entre duas datas. Os eletrodos 15 são primeiramente aplicados ao indivíduo, que é instruído para se sentar calmamente. Um segmento de EEG é adquirido pela DAU 20 e transmitido pela DCU 30 para análise. A DCU 30 calcula os valores de INDEX para ambos os primeiro e segundo períodos de dados adquiridos, referidos como $INDEX_{baseline}$ e $INDEX_{task}$. A diferença numérica entre $INDEX_{task}$ e $INDEX_{baseline}$ constitui um Índice o qual pode ser usado para a quantificação da eficácia de tratamento. No caso de segmentos de EEG de pré-tratamento adquiridos com o neuroestimulador desligado, a diferença numérica entre $INDEX_{task}$ e $INDEX_{baseline}$ constitui um Índice o qual pode ser usado para a predição de uma resposta a um tratamento.

Ajuste Automatizado de Parâmetros de Neuroestimulador para a Obtenção de uma Eficácia de Tratamento Máxima

Uma medida de estado de EEG pode ser avaliada pelo cálculo de um Índice de eficácia de tratamento, quando o neuroestimulador for desabilitado. Este valor pode ser comparado com o Índice calculado em vários parâmetros de neuroestimulador (regulagens). A maior eficácia de tratamento e, portanto, os parâmetros de neuroestimulador ótimos corresponderiam àqueles os quais maximizaram a diferença entre os valores de INDEX correspondentes e o valor de Índice de linha de base. Como o valor de Índice é uma medida invariável de eficácia de neuroestimulador, um sinal de controle pode ser suprido a partir da DCU 30 para o neuroestimulador 60. Este sinal de controle poderia ser usado para o controle dos vários parâmetros de neuroestimulador. Várias combinações de regulagens de neuroestimulador poderiam ser automaticamente selecionadas pela DCU 30 e um valor de Índice calculado para cada regulagem. Os parâmetros de neuroestimulador ótimos seriam determinados como sendo aqueles nos quais o Índice tem a maior diferença a partir de um valor de linha de base (neuroestimulador desligado). A DCU 30 então comandaria o neuroestimulador para configurar a si mesmo usando os parâmetros determinados como sendo ótimos.

Em geral, os neuroestimuladores têm 4 ou mais parâmetros que

podem ser ajustados, freqüentemente de uma forma contínua. Portanto, o número de combinações de parâmetro é muito grande. Diferentes estratégias podem ser empregadas para redução do número de combinações de parâmetro examinadas enquanto ainda se encontra um valor máximo local do índice (assumindo que a eficácia de tratamento máxima seja obtida com um valor de INDEX de eficácia máximo). Por exemplo, todos os parâmetros podem ser inicialmente regulados em um valor nominal, então, um parâmetro é ajustado por sua faixa. A DCU 30 registrará o valor de parâmetro que gera a máxima diferença de INDEX a partir da linha de base. Este processo será repetido para todos os parâmetros. Ao final do processo, o neuroestimulador 60 será configurado pela DCU 30 regulando cada parâmetro para a regulação ótima. Em uma modalidade alternativa do índice, as regulações que produzem um valor mínimo local do índice podem ser desejadas. A invenção descrita aqui usa neuroestimulação como um tratamento. Contudo, a mesma invenção pode ser aplicada a outros tratamentos, tal como a administração de agentes farmacológicos, terapia eletroconvulsiva e estimulação magnética transcraniana. No caso dos primeiros, o agente, a dose ou o regime de dosagem podem ser variados; nos dois últimos, os parâmetros do choque podem ser variados.

Embora a invenção precedente tenha sido descrita com referência a suas modalidades preferidas, várias alterações e modificações ocorrerão àqueles versados na técnica. Pretende-se que todas essas alterações e modificações caiam no escopo das reivindicações em apenso.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, que compreende:

5 pelo menos dois eletrodos para a aquisição de sinais eletrofisiológicos a partir do corpo;

um processador para o cálculo a partir dos referidos sinais eletrofisiológicos de pelo menos uma característica relativa à resposta ao referido tratamento, os referidos sinais eletrofisiológicos sendo adquiridos antes do início do referido tratamento.

10 2. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 1, em que o referido tratamento é uma neuroestimulação.

3. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 2, em que a referida
15 neuroestimulação é uma estimulação de cérebro profundo.

4. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 2, em que a referida neuroestimulação é uma estimulação de nervo vago.

5. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 1, em que o referido
20 tratamento é a administração de um agente farmacológico.

6. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 1, em que o referido tratamento é terapia eletroconvulsiva.

25 7. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 1, em que o referido tratamento é uma estimulação magnética transcraniana.

8. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 1, em que o referido
30 processador calcula pelo menos duas características e combina pelo menos duas referidas características em um índice.

9. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de

um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 1, em que o referido processador calcula pelo menos uma característica a partir de um arranjo espectral.

5 10. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 8, em que o referido processador calcula pelo menos uma característica a partir de um arranjo espectral de potência.

10 11. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 8, em que o referido processador calcula pelo menos uma característica a partir de um arranjo biespectral.

12. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 1, em que pelo menos uma referida característica é uma característica de domínio de tempo.

15 13. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 1, em que pelo menos dois referidos eletrodos são posicionados em uma montagem bilateral.

20 14. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 1, em que pelo menos dois referidos eletrodos são posicionados em uma montagem unilateral.

25 15. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 1, em que a referida característica é a diferença inter-hemisférica em uma métrica calculada a partir de cada sinal eletrofisiológico.

16. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 15, em que a referida métrica é uma característica espectral.

30 17. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 15, em que a referida métrica é uma característica de domínio de tempo.

18. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento

de um distúrbio neurológico, que compreende:

pelo menos dois eletrodos para a aquisição de sinais eletrofisiológicos a partir de um corpo;

um circuito de aquisição de dados para a aquisição a partir dos referidos eletrodos de um primeiro sinal eletrofisiológico que representa uma condição de linha de base e um segundo sinal eletrofisiológico que representa uma condição subsequente, os referidos primeiro e segundo sinais eletrofisiológicos sendo adquiridos antes da iniciação do referido tratamento;

um processador para o cálculo a partir dos referidos sinais eletrofisiológicos recebidos a partir do circuito de aquisição de dados:

(a) de pelo menos uma característica relativa ao estado do paciente durante a condição de linha de base;

(b) de pelo menos uma característica relativa ao estado do paciente durante a condição subsequente; e

(c) da diferença entre as referidas características relativas às condições de linha de base e subsequente, de modo que a referida diferença se refira à resposta ao referido tratamento.

19. Método de predição de resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, que compreende as etapas de:

aquisição de sinais eletrofisiológicos a partir de um corpo através de eletrodos posicionados no corpo;

cálculo a partir dos referidos sinais eletrofisiológicos de pelo menos uma característica relativa à resposta ao referido tratamento, os referidos sinais eletrofisiológicos sendo adquiridos antes do início do referido tratamento.

20. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 19, em que o referido tratamento é uma neuroestimulação.

21. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 20, em que a referida neuroestimulação é uma estimulação de cérebro profundo.

22. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um

distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 20, em que a referida neuroestimulação é uma estimulação de nervo vago.

23. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 19, em que o referido
5 tratamento é a administração de um agente farmacológico.

24. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 19, em que o referido tratamento é terapia eletroconvulsiva.

25. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um
10 distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 19, em que o referido tratamento é uma estimulação magnética transcraniana.

26. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 19, que ainda compreende a etapa de combinação das referidas características em um índice.

15 27. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 19, em que pelo menos uma característica é calculada a partir de um arranjo espectral.

28. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 26, em que pelo menos
20 uma característica é calculada a partir de um arranjo espectral de potência.

29. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 26, em que pelo menos uma característica é calculada a partir de um arranjo biespectral.

30. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um
25 distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 19, em que pelo menos uma referida característica é uma característica de domínio de tempo.

31. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 19, em que pelo menos dois referidos eletrodos são posicionados em uma montagem bilateral.

30 32. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 19, em que pelo menos dois referidos eletrodos são posicionados em uma montagem unilateral.

33. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 19, em que a referida característica é a diferença inter-hemisférica em uma métrica calculada a partir de cada sinal eletrofisiológico.

5 34. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 33, em que a referida métrica é uma característica espectral.

 35. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 33, em que a referida
10 métrica é uma característica de domínio de tempo.

 36. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, que compreende:

 o posicionamento de pelo menos dois eletrodos em um corpo sendo tratado;

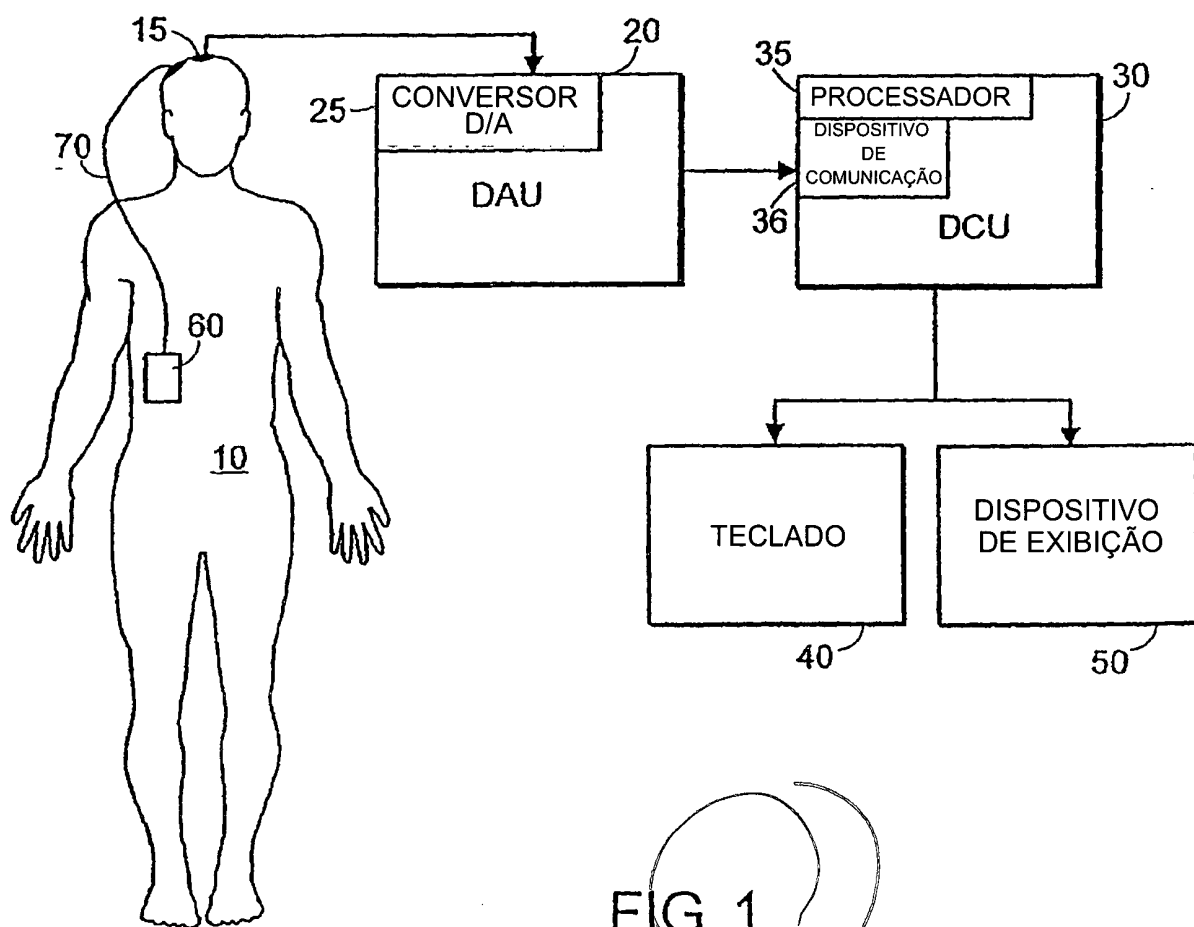
15 a aquisição de um primeiro sinal eletrofisiológico a partir do corpo em uma condição de linha de base;

 a aquisição de um segundo sinal eletrofisiológico a partir do corpo durante uma condição subsequente, os referidos primeiro e segundo sinais eletrofisiológicos sendo adquiridos antes da iniciação do referido trata-
20 mento;

 o cálculo de pelo menos uma característica relativa ao estado do paciente durante a condição de linha de base;

 o cálculo de pelo menos uma característica relativa ao estado do paciente durante a condição subsequente;

25 o cálculo da diferença entre as características calculadas durante as condições de linha de base e subsequente, de modo que a diferença se refira à resposta ao referido tratamento.



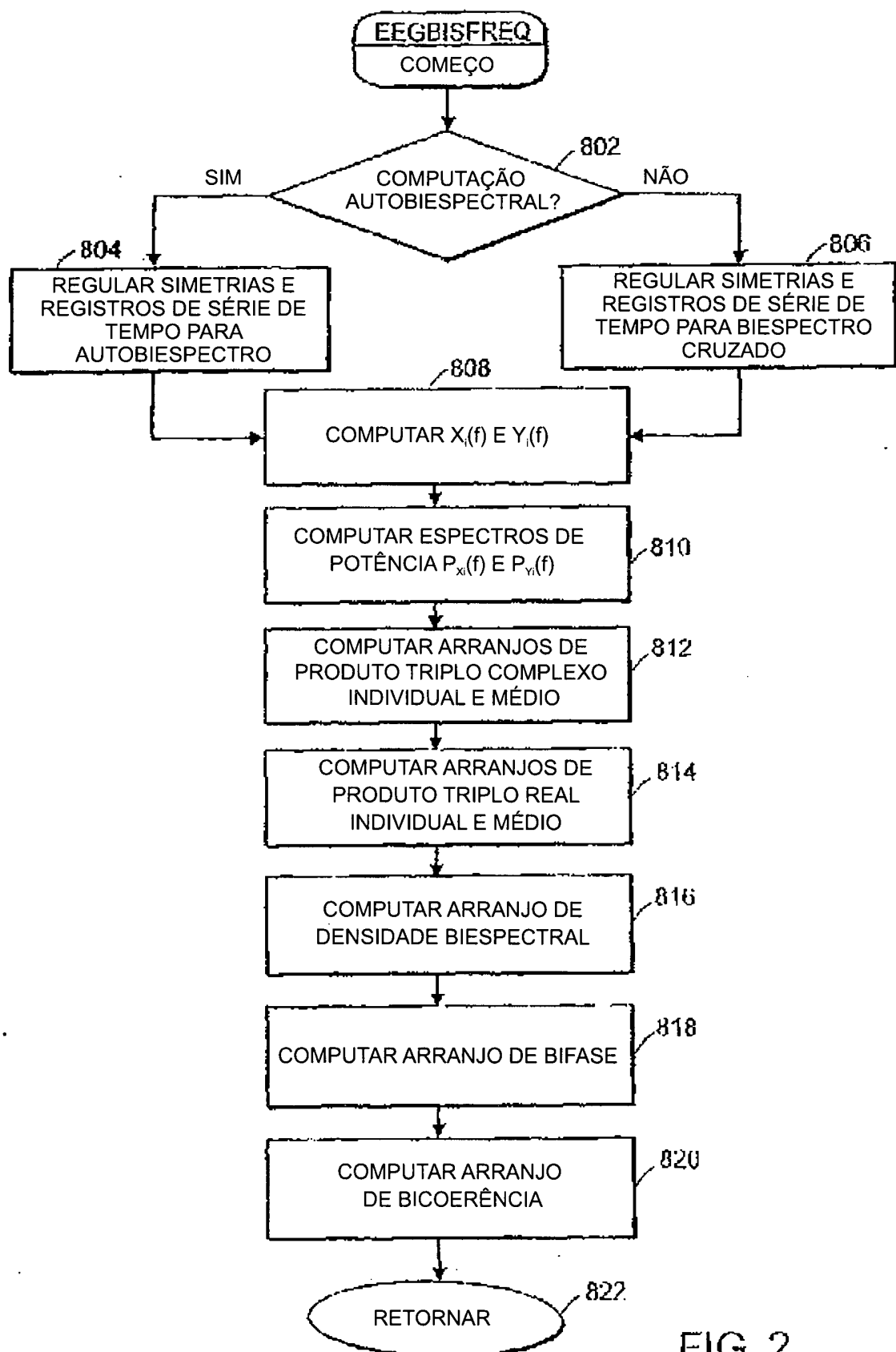


FIG. 2

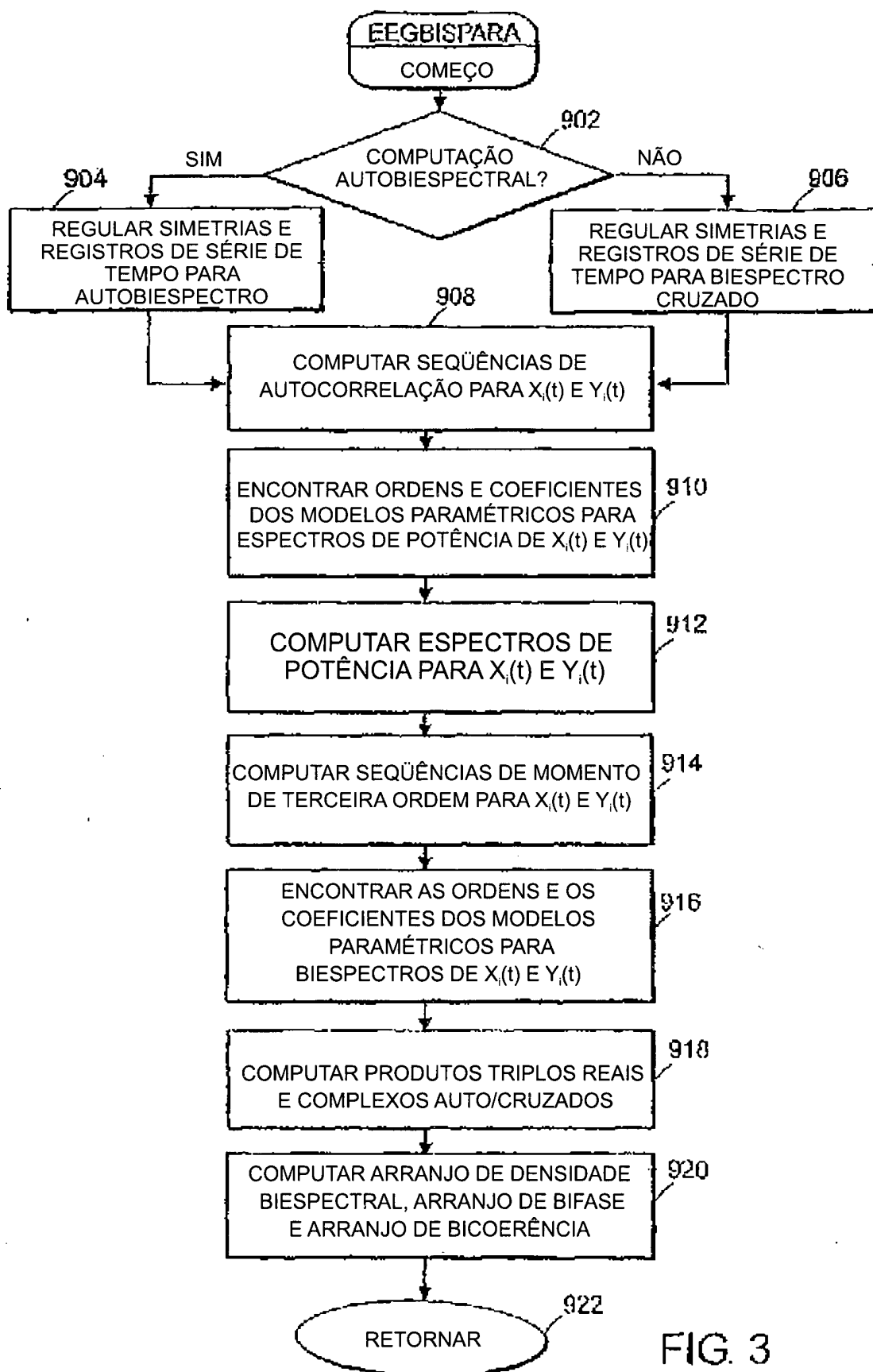


FIG. 3

RESUMO

Patente de Invenção: **"SISTEMA E MÉTODO DE PREDIÇÃO DE RESPOSTA A UM TRATAMENTO NEUROLÓGICO USANDO O ELETROENCEFALOGRAMA"**.

- 5 A presente invenção refere-se a um sistema e um método de avaliação da eficácia de e de predição da resposta a um tratamento de distúrbios neurológicos ou psicológicos. A modalidade preferida usa pelo menos dois eletrodos de superfície para a aquisição de sinais de EEG a partir da superfície do corpo de um paciente, um processador para computação a
- 10 partir dos sinais de EEG de várias características e índices que sejam representativos do estado neurológico ou psicológico do paciente. Os índices de pré-tratamento representam o estado neurológico ou psicológico de um paciente e, portanto, podem ser usados para a predição da resposta ao tratamento. As mudanças nestes parâmetros podem ser usadas para a avaliação
- 15 da eficácia do tratamento e para modificação do tratamento, para a otimização do estado resultante do paciente.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, caracterizado pelo fato de que compreende:

5 pelo menos dois eletrodos para a aquisição de pelo menos um sinal eletrofisiológico a partir do corpo;

um processador para o cálculo a partir do referido pelo menos um sinal eletrofisiológico de pelo menos uma característica relativa à resposta ao referido tratamento, sem a comparação da referida pelo menos uma característica com uma coleção de dados de referência, pelo menos um do
10 pelo menos um sinal eletrofisiológico sendo adquirido antes do início do referido tratamento e uma da referida pelo menos uma característica sendo uma predição da eficácia de um tratamento para se alcançar uma mudança do escore de ansiedade ou humor auto-reportado, ou uma predição da resposta a um tratamento para se alcançar uma mudança do escore de ansiedade ou
15 humor auto-reportado.

2. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido tratamento é uma neuroestimulação.

3. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de
20 um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a referida neuroestimulação é uma estimulação de cérebro profundo.

4. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo
25 fato de que a referida neuroestimulação é uma estimulação de nervo vago.

5. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido tratamento é a administração de um agente farmacológico.
30

6. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pe-

lo fato de que o referido tratamento é terapia eletroconvulsiva.

5 7. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido tratamento é uma estimulação magnética transcraniana.

8. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido processador calcula pelo menos duas características e combina pelo menos duas referidas características em um índice.

10 9. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido processador calcula pelo menos uma característica a partir de um arranjo espectral.

15 10. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o referido processador calcula pelo menos uma característica a partir de um arranjo espectral de potência.

20 11. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o referido processador calcula pelo menos uma característica a partir de um arranjo biespectral.

25 12. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma referida característica é uma característica de domínio de tempo.

13. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos dois referidos eletrodos são posicionados em uma montagem bilateral.

30 14. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos dois referidos eletrodos são posicionados em

uma montagem unilateral.

15. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a referida característica é a diferença inter-hemisférica em
5 uma métrica calculada a partir de cada sinal eletrofisiológico.

16. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a referida métrica é uma característica espectral.

17. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento
10 de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a referida métrica é uma característica de domínio de tempo.

18. Sistema para a predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, caracterizado pelo fato de que compreende:
15 pelo menos dois eletrodos para a aquisição de sinais eletrofisiológicos a partir de um corpo;

um circuito de aquisição de dados para a aquisição a partir dos referidos eletrodos de um primeiro sinal eletrofisiológico que representa uma condição de linha de base e um segundo sinal eletrofisiológico que representa uma condição subsequente, o referido primeiro sinal eletrofisiológico sendo adquirido antes da iniciação do referido tratamento;
20

um processador para o cálculo a partir dos referidos sinais eletrofisiológicos recebidos a partir do circuito de aquisição de dados:

(a) de pelo menos uma característica relativa ao estado do paciente durante a condição de linha de base, sem a comparação da referida pelo menos uma característica relativa ao estado do paciente durante a condição de linha de base com uma coleção de dados de referência;
25

(b) de pelo menos uma característica relativa ao estado do paciente durante a condição subsequente, sem a comparação da referida pelo menos uma característica relativa ao estado do paciente durante a condição subsequente com uma coleção de dados de referência; e
30

(c) da diferença entre as referidas características relativas às

condições de linha de base e subsequente, de modo que a referida diferença se refira à predição de uma mudança no escore de ansiedade ou humor auto-reportado.

5 19. Método de predição de resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de: aquisição de sinais eletrofisiológicos a partir de um corpo através de eletrodos posicionados no corpo;

10 cálculo a partir dos referidos sinais eletrofisiológicos de pelo menos uma característica relativa à resposta ao referido tratamento, sem a comparação da referida pelo menos uma característica com uma coleção de dados de referência, os referidos sinais eletrofisiológicos sendo adquiridos antes do início do referido tratamento e uma da referida pelo menos uma característica sendo uma predição da eficácia de um tratamento para se alcançar uma mudança do escore de ansiedade ou humor auto-reportado.

15 20. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o referido tratamento é uma neuroestimulação.

20 21. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a referida neuroestimulação é uma estimulação de cérebro profundo.

22. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a referida neuroestimulação é uma estimulação de nervo vago.

25 23. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o referido tratamento é a administração de um agente farmacológico.

30 24. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o referido tratamento é terapia eletroconvulsiva.

25. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um

distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o referido tratamento é uma estimulação magnética transcraniana.

5 26. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que compreende ainda a etapa de combinação das referidas características em um índice.

10 27. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma característica é calculada a partir de um arranjo espectral.

15 28. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma característica é calculada a partir de um arranjo espectral de potência.

29. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma característica é calculada a partir de um arranjo biespectral.

20 30. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma referida característica é uma característica de domínio de tempo.

25 31. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que pelo menos dois referidos eletrodos são posicionados em uma montagem bilateral.

30 32. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que pelo menos dois referidos eletrodos são posicionados em uma montagem unilateral.

33. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um

distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a referida característica é a diferença inter-hemisférica em uma métrica calculada a partir de cada sinal eletrofisiológico.

5 34. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a referida métrica é uma característica espectral.

35. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a referida métrica é uma característica de domínio de tempo.

10 36. Método de predição de uma resposta a um tratamento de um distúrbio neurológico, que compreende:

o posicionamento de pelo menos dois eletrodos em um corpo sendo tratado;

15 a aquisição de um primeiro sinal eletrofisiológico a partir do corpo em uma condição de linha de base;

a aquisição de um segundo sinal eletrofisiológico a partir do corpo durante uma condição subsequente, o referido primeiro sinal eletrofisiológico sendo adquirido antes da iniciação do referido tratamento;

20 o cálculo de pelo menos uma característica relativa ao estado do paciente durante a condição de linha de base, sem a comparação da referida pelo menos uma característica relativa ao estado do paciente durante a condição de linha de base com uma coleção de dados de referência;

25 o cálculo de pelo menos uma característica relativa ao estado do paciente durante a condição subsequente, sem a comparação da referida pelo menos uma característica relativa ao estado do paciente durante a condição subsequente com uma coleção de dados de referência;

o cálculo da diferença entre as características calculadas durante as condições de linha de base e subsequente, de modo que a diferença se refira à mudança no escore de ansiedade ou humor auto-reportado.