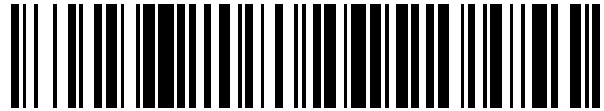


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 130**

51 Int. Cl.:

A61B 5/11 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2009 E 13184435 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2674104**

54 Título: **Detección de estados hipocinéticos y/o hipercinéticos**

30 Prioridad:

12.06.2008 AU 2008902982
09.06.2009 AU 2009902616

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.06.2015

73 Titular/es:

AMYGDALA PTY LTD (50.0%)
13 Epping Street
Malvern East VIC 3145, AU y
GOLGI PTY LTD (50.0%)

72 Inventor/es:

GRIFFITHS, ROBERT IRWIN y
HORNE, MALCOLM KENNETH

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 538 130 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Detección de estados hipocinéticos y/o hiperkinéticos

Campo técnico

5 Esta invención se refiere al análisis del estado cinético de una persona mediante el seguimiento de los síntomas de movimiento para detectar discinesia o hiperkinesia.

Antecedentes de la invención

Una variedad de enfermedades, medicaciones, traumatismos y otros factores pueden hacer que una persona tenga síntomas de movimiento tales como discinesia, en la cual la persona se encuentra en un estado hiperkinético, o bradicinesia, en la cual la persona se encuentra en un estado hipocinético.

10 Por ejemplo, la bradicinesia es una manifestación clave de la enfermedad de Parkinson. A menudo se administra L-Dopa, o Levodopa, a pacientes que tienen la enfermedad de Parkinson, lo cual puede tener el efecto de hacer que el paciente se vuelva discinético durante un período de tiempo después de la administración. Según avanza la enfermedad de Parkinson, la vida media de la L-Dopa se reduce y el intervalo de dosis eficaz decrece, haciendo que la regulación de la dosificación sea extremadamente difícil y compleja. Esto se resuelve normalmente mediante el
15 incremento de la frecuencia de las dosis, a veces hasta diez dosis al día en un intento de controlar los síntomas y hacer posible que el paciente tenga una calidad de vida razonable. Por tanto, los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden pasar por períodos de bradicinesia, discinesia y función motora normal varias veces al día y durante el transcurso de una sola dosis de L-Dopa.

20 Incluso aunque se alcance un régimen de dosificación satisfactorio en un momento determinado, la naturaleza progresiva de la enfermedad de Parkinson hace que los neurólogos deban revisar con regularidad los síntomas de un paciente al objeto de regular de forma eficaz la dosificación del tratamiento en curso del paciente. Sin un seguimiento objetivo y regular es muy difícil que los médicos eviten prescribir o una dosis excesiva que incrementa excesivamente los episodios de discinesia, o una dosis inadecuada que no evita los episodios de bradicinesia. Además, no hay ninguna medida objetiva para decir si un cambio en la dosis fue eficaz para mejorar los síntomas.

25 A partir de la observación clínica, los neurólogos expertos pueden detectar normalmente la existencia de bradicinesia o discinesia. En una aproximación, el médico que observa asigna una puntuación en el intervalo de 0 a 20 para indicar la severidad del episodio observado. La figura 1 muestra las puntuaciones dadas por tres neurólogos, en la que cada punto marcado representa las puntuaciones dadas por dos neurólogos al observar un único episodio discinético. Las puntuaciones del neurólogo 1 (triángulos) y del neurólogo 3 (círculos) están
30 representadas frente a las puntuaciones del neurólogo 2. Como es evidente, la naturaleza subjetiva de esta aproximación por puntuación conduce a una variación considerable. En un ejemplo extremo, el neurólogo 2 puntuó un episodio discinético como de severidad 10 (bastante severo al observar que la puntuación más alta dada por el neurólogo 2 fue un 13), mientras que el neurólogo 3 puntuó el mismo episodio como de severidad 0 (discinesia no observada). Por tanto, a pesar de que los médicos pueden normalmente detectar discinesia y otros estados cinéticos
35 durante la observación, estos estados no se cuantifican de forma fácil, haciendo que la regulación de la dosificación sea muy subjetiva.

40 Además, la observación clínica ocurre normalmente sólo durante un pequeño período de asistencia del paciente, normalmente del orden de decenas de minutos, una vez cada 6 u 8 semanas. Las fluctuaciones del estado cinético a lo largo del día y de un día al siguiente complican de forma significativa los intentos de evaluar el estado cinético del paciente. Los médicos clínicos a menudo se basan en los recuerdos del paciente y/o en diarios escritos para obtener un conocimiento del estado cinético en curso del paciente entre las citas clínicas. Sin embargo, los pacientes rara vez pueden dar puntuaciones objetivas, y el efecto de un episodio cinético puede en sí mismo hacer difícil a menudo que un paciente haga anotación alguna de la naturaleza y del momento exacto de las fluctuaciones motoras.

45 Otro síntoma común, de la enfermedad de Parkinson por ejemplo, es el temblor. El temblor parkinsoniano es más lento que la mayoría de las formas de temblor, con una frecuencia de 4 - 6 ciclos por segundo. Comparado con otros elementos del movimiento, el temblor consiste en oscilaciones de relativamente pocos componentes de frecuencia. En el análisis espectral, aparece como un pico discreto en un reducido intervalo de frecuencias (4 - 6 Hz), normalmente de forma clara por encima del intervalo de frecuencias del movimiento normal (inferior a 4 Hz). El temblor ha sido objeto de numerosos estudios y es especialmente apto para ser estudiado con análisis espectral. El
50 temblor es relativamente fácil de detectar porque es un movimiento continuo repetitivo, que da una firma sinusoidal, el cual es fácil de distinguir de los movimientos humanos normales que rara vez son tan continuos. El temblor es un problema mucho menor que la discinesia y la bradicinesia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Se han llevado a cabo intentos para inferir un estado bradicinético de una persona a partir de medidas del temblor, en un intento de regular la medicación. Sin embargo, para muchos pacientes no hay una correlación estrecha entre el
55 temblor y la bradicinesia, lo que hace probable que la medicación sea administrada de forma errónea utilizando esta técnica.

Los documentos de la técnica anterior XP002717747, XP002681088, XP11098595 y la solicitud de patente de EE.UU. nº 2005/0234309 A1 describen, todos ellos, métodos para la determinación de un estado discinético de una persona.

5 Todo análisis de documentos, acciones, materiales, dispositivos, artículos o similares que se ha incluido en la presente especificación es únicamente con el propósito de proporcionar un contexto para la presente invención. No se debe admitir que alguno o todos estos contenidos formen parte de la técnica anterior o que fueran conocimiento común general en el campo relacionado con la presente invención porque existieran antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de esta solicitud.

10 A lo largo de esta especificación la palabra “comprender”, o variaciones tales como “comprende” o “comprendiendo”, se debe entender que significa la inclusión de un elemento, número entero o etapa expresado, o de un grupo de elementos, números enteros o etapas, pero no la exclusión de ningún otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas.

Compendio de la invención

15 La presente invención se define en las reivindicaciones independientes 1, 10 y 11 y en las reivindicaciones dependientes 2 – 9.

Las realizaciones de la invención pueden ser así especialmente adecuadas para personas débiles, mayores o discapacitadas, para quienes ajustarse más de un sensor resulta poco práctico. En algunos ejemplos el acelerómetro se lleva por debajo del codo, por ejemplo en la muñeca. En otros ejemplos el sensor se puede llevar por debajo de la rodilla, por ejemplo en el tobillo.

20 Además, la presente descripción proporciona una determinación automatizada de un estado cinético que es, al menos, uno de entre bradicinesia y discinesia, proporcionando así una técnica que no depende de una inferencia potencialmente imprecisa de bradicinesia a partir de una medida del temblor.

En algunos ejemplos, los datos del acelerómetro se procesan con objeto de determinar tanto una medida de la bradicinesia como una medida de la discinesia.

25 Bradicinesia

En algunos ejemplos en los que se determina una medida de bradicinesia, los datos digitales del acelerómetro se filtran pasa-banda para extraer los datos de una banda de interés. La banda de interés puede tener una frecuencia de corte inferior que se elige para eliminar la componente continua. La frecuencia de corte inferior puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,05 Hz a 1 Hz, siendo preferiblemente 0,2 Hz. La banda de interés puede tener una frecuencia de corte superior que es elegida para eliminar las componentes de frecuencia superiores, las cuales, en general, no resultan de movimientos humanos normales. La frecuencia de corte superior puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 3 Hz a 15 Hz, siendo preferiblemente 4 Hz. Una frecuencia de corte superior alrededor de 4 Hz puede ser beneficiosa para evitar o minimizar la influencia del temblor, el cual se encuentra normalmente por encima de 4 Hz.

35 Además, o alternativamente, en algunos ejemplos en los que se determina una medida de bradicinesia, un bloque temporal o “conjunto” de datos digitales de aceleración se extrae de la serie temporal de datos y se considera aisladamente, siendo cada conjunto de una duración temporal que se elige lo suficientemente pequeña como para que se determinen medidas relativamente regulares de bradicinesia, siendo a la vez lo suficientemente largo como para proporcionar una probabilidad razonable de que ocurra un movimiento significativo de la persona durante ese conjunto. Por ejemplo, la duración del conjunto puede estar en el intervalo de 2 segundos a 60 minutos, estando más preferiblemente en el intervalo de 15 segundos a 4 minutos, y estando de la forma más preferida en el intervalo de 30 segundos a 2 minutos.

45 Además, o alternativamente, en algunos ejemplos en los que se determina una medida de bradicinesia, se buscan unos máximos en los datos digitales, mediante la utilización preferiblemente de una media móvil que tiene una longitud de ventana que es una fracción de la duración de un movimiento humano normal, por ejemplo la longitud de ventana de la media móvil puede estar en el intervalo de 0,02 – 30 segundos, y puede ser sustancialmente 0,2 segundos. La ventana en la cual se encuentre que los datos tienen la media más alta se considera para representar el movimiento de aceleración máxima de la persona. Tales ejemplos reconocen que una persona en un estado cinético normal tiene, en general, movimientos de aceleración máxima mayor que una persona bradicinética, y que por tanto la aceleración máxima es un indicador por medio del cual se puede detectar y cuantificar un estado bradicinético. En ejemplos que evalúan los conjuntos de datos, se hace referencia a la media más alta del conjunto i como PK_i , que es la ventana de aceleración máxima. Se puede considerar un umbral por medio del cual se excluyen los valores de PK_i por debajo del umbral para permitir la posibilidad de que una persona bradicinética y una persona normalmente cinética puedan simplemente permanecer quietas durante algunos conjuntos.

55 Además, o alternativamente, en algunos ejemplos en los que se determina una medida de bradicinesia, se obtiene un subconjunto que comprende una pluralidad de puntos de datos de tanto antes como después de la aceleración

máxima. El subconjunto comprende preferiblemente un número de puntos de datos que es una potencia de dos, y el subconjunto está situado preferiblemente de forma simétrica alrededor de la aceleración máxima. El subconjunto comprende preferiblemente puntos de datos obtenidos durante un período de tiempo que es sustancialmente el mismo que la duración de un único movimiento humano normal, por ejemplo la duración del subconjunto puede estar en el intervalo de 0,5 segundos a 30 segundos, más preferiblemente en el intervalo de 1 segundo a 3 segundos, y por ejemplo puede ser sustancialmente 2,56 segundos. El subconjunto es preferiblemente además una pequeña fracción de la longitud de un conjunto asociado, si hay alguno. Se lleva a cabo preferiblemente un análisis espectral del subconjunto, por ejemplo mediante la aplicación de una transformada rápida de Fourier sobre los datos del subconjunto para obtener medidas espectrales de sub-banda. Las sub-bandas pueden ser de una anchura que sea alrededor de un cuarto de una banda de interés. Las sub-bandas pueden ser de una anchura que esté en el intervalo de 0,1 Hz a 2 Hz, más preferiblemente en el intervalo de 0,6 Hz a 1 Hz, y puede ser sustancialmente 0,8 Hz. Las sub-bandas pueden estar superpuestas en el dominio de la frecuencia, por ejemplo se pueden considerar ocho sub-bandas parcialmente superpuestas.

Tales ejemplos permiten así que se obtengan las componentes espectrales del único movimiento de aceleración máxima, reconociendo que si el movimiento máximo de la persona tiene fuertes componentes de frecuencia baja, esto es indicativo de bradicinesia. Algunos ejemplos pueden identificar así qué única sub-banda tiene la mayor potencia y proporcionar una indicación más fuerte de la presencia de bradicinesia cuando una sub-banda de baja frecuencia tenga la potencia mayor. Además, o alternativamente, se puede aplicar una ponderación a algunas o a todas las medidas espectrales de sub-banda para generar una potencia espectral media ponderada (MSP_i) de manera que se proporciona una indicación mayor de bradicinesia cuando el máximo (MSP_i) es pequeño y existe en las sub-bandas de frecuencias inferiores, y se proporciona una indicación menor de bradicinesia cuando el máximo (MSP_i) es alto y existe en las sub-bandas de frecuencias superiores.

Además, o alternativamente, en algunos ejemplos en los que se determina una medida de bradicinesia, se puede considerar una pluralidad n de conjuntos consecutivos, determinar una PK_i y una MSP_i para cada conjunto, y de entre los n conjuntos seleccionar el mayor valor de PK_i ($PK_{i,max}$) y seleccionar el mayor valor de MSP_i ($MSP_{i,max}$). Se puede entonces calcular una puntuación de bradicinesia BK como:

$$BK = PK_{i,max} \times MSP_{i,max}$$

Alternativamente, se puede calcular una puntuación de bradicinesia como:

$$BK = A \times \log_c (PK_{i,max} \times MSP_{i,max}) - B$$

en donde A , c y B son constantes de ajuste que se pueden elegir. En un ejemplo no limitativo $A = 16,667$, $c = 10$ y $B = 116,667$. Tales ejemplos reconocen que, si una persona permanece quieta, los conjuntos individuales llevan consigo poca información que haga posible la distinción entre una persona normalmente cinética y una persona bradicinética. La consideración de una secuencia de conjuntos aumenta la probabilidad de que se estén considerando movimientos reales.

Ejemplos adicionales o alternativos pueden hacer posible que la puntuación BK sea influenciada por el hecho de que la persona permanezca sin movimiento durante largos períodos de tiempo. Tales ejemplos reconocen un factor diferenciador clave entre las personas normalmente cinéticas y las personas bradicinéticas, que es que las personas normalmente cinéticas rara vez, si es que ocurre alguna vez, permanecen completamente sin movimiento durante un período de tiempo significativo, mientras que las personas bradicinéticas pueden permanecer sin movimiento durante períodos de tiempo significativos. Tales ejemplos pueden considerar, por ejemplo, un valor de aceleración umbral para los PK_i de múltiples conjuntos, tal como la moda de los valores PK_i , que tomará un valor pequeño. En caso de que el PK_i de la persona permaneciera durante un largo período de tiempo largo (al que se hace referencia como tiempo de parada o QT (quite time, por sus siglas en inglés)) sin exceder el umbral, esto en tales realizaciones se podría considerar para indicar un estado bradicinético. Por ejemplo, la puntuación de bradicinesia se podría calcular como:

$$BK = A \times \log_c (PK_{i,max} \times MSP_{i,max}) / QT^m - B$$

de manera que un QT grande hace más pequeña la puntuación BK , indicando más intensamente de esta forma bradicinesia. El valor de m es preferiblemente mayor o igual que 1, de modo que períodos largos de QT influyen más intensamente en la puntuación BK .

Se debe observar que tales ejemplos generan una puntuación BK que tiene un valor mayor para las personas normalmente cinéticas y un valor más pequeño, más próximo a cero, para las personas bradicinéticas, lo cual es congruente con las medidas clínicas subjetivas comunes.

En otro ejemplo, se puede utilizar QT por sí mismo como un indicador adicional de BK . Un QT grande indicaría mucha BK .

Se puede calcular una media móvil de múltiples puntuaciones BK consecutivas para aplanar los resultados. En algunos ejemplos la medida de bradicinesia se puede determinar de forma repetida a lo largo del tiempo, por

ejemplo la medida se puede determinar cada pocos minutos. En tales ejemplos, se puede determinar una puntuación acumulada de bradicinesia que comprende una suma de las medidas individuales, con objeto de proporcionar una indicación acumulada del estado cinético. Por ejemplo, se puede determinar la puntuación acumulada durante el transcurso de una sola dosis de L-dopa o durante el transcurso de un día.

- 5 Algunos ejemplos reconocen por tanto que los movimientos bradicinéticos tienen menor aceleración y velocidad, y que la baja frecuencia, amplitud, velocidad y aceleración de los movimientos bradicinéticos se manifiesta en un análisis espectral por una relativa preponderancia de las frecuencias menores y de una potencia reducida en todas las frecuencias.

Discinesia

- 10 En algunas realizaciones en las que se determina una medida de discinesia, los datos digitales del acelerómetro se filtran pasa-banda para extraer los datos de una banda de interés. La banda de interés puede tener una frecuencia de corte inferior, que se elige para eliminar las componentes continuas, que está, por ejemplo, en el intervalo de 0,05 Hz a 2 Hz, siendo preferiblemente 1 Hz. La banda de interés puede tener una frecuencia de corte superior que es elegida para eliminar las componentes de frecuencia superiores, las cuales, en general, no resultan de movimientos humanos normales, que está, por ejemplo, en el intervalo de 3 Hz a 15 Hz, siendo preferiblemente 4 Hz. Una frecuencia de corte superior alrededor de 4 Hz puede ser beneficiosa para evitar o minimizar la influencia del temblor, el cual se encuentra normalmente por encima de 4 Hz.

- Además, o alternativamente, en algunas realizaciones en las que se determina una medida de discinesia, un bloque temporal o "conjunto" de datos digitales de aceleración se extrae de la serie temporal de datos y se considera aisladamente, siendo cada conjunto de una duración temporal que se elige lo suficientemente pequeña como para que se determinen medidas relativamente regulares de discinesia, siendo a la vez lo suficientemente largo como para proporcionar una probabilidad razonable de que una persona normalmente cinética tenga períodos de tiempo de poco o ningún movimiento durante ese conjunto. Por ejemplo, la duración del conjunto puede estar en el intervalo de diez segundos a 10 minutos, estando más preferiblemente en el intervalo de 30 segundos a cuatro minutos, y siendo de la forma más preferida sustancialmente dos minutos. Tales realizaciones reconocen que un factor diferenciador entre una persona normalmente cinética y una persona discinética es que una persona normalmente cinética tendrá períodos de tiempo de poco o ningún movimiento, mientras que una persona discinética, en general, no puede permanecer quieta y por tanto tiene escasos períodos de tiempo de poco o ningún movimiento.

- Además, o alternativamente, en algunas realizaciones en las que se determina una medida de discinesia, los datos se pueden comparar con un valor umbral y se puede determinar un período o proporción de tiempo durante el cual los datos permanecen por debajo del umbral. Tal medida está relacionada con el período o proporción de tiempo durante el cual la persona ha reducido su movimiento, y se hace referencia a él en la presente memoria como el tiempo de movimiento reducido (T_{RM} , time of reduced movement, por sus siglas en inglés). El valor umbral puede ser el valor medio de los datos. Una media móvil de los datos puede ser lo que se compare con el umbral para reducir los efectos del ruido. Por ejemplo, una longitud de ventana de la media móvil puede estar en el intervalo de 0,5 segundos a 4 segundos, preferible y sustancialmente un segundo. Una medida de T_{RM} generada en tales realizaciones será pequeña para las personas discinéticas ya que ellas tienen pocos períodos de tiempo de ningún movimiento, pero será mayor para las personas normalmente cinéticas, haciendo posible de esta manera que se detecte y cuantifique la discinesia.

- Además, o alternativamente, en algunas realizaciones en las que se determina una medida de discinesia, los datos se pueden comparar con un valor umbral y se puede determinar una medida de la potencia de los datos que están por debajo del umbral. Tales realizaciones reconocen que para una persona discinética los datos por debajo del umbral tendrán una potencia mayor que para una persona normalmente cinética, ya que una persona discinética rara vez estará realmente sin movimiento. El umbral puede ser el valor medio de los datos, el cual tomará un valor mayor para las personas discinéticas y dará lugar a una potencia mayor de los datos que están por debajo del umbral, mejorando de esta forma la capacidad para detectar y cuantificar la discinesia. La medida de la potencia de los datos que están por debajo del umbral puede comprender la potencia espectral media (SP_{RM}) obtenida mediante la aplicación de una transformada rápida de Fourier a los datos por debajo del umbral. Se puede calcular el valor cuadrático medio (RMS, root mean square, por sus siglas en inglés) de la SP_{RM} para obtener la $SP_{RM,RMS}$.

- Además, o alternativamente, en algunas realizaciones en las que se determina una medida de discinesia, se puede obtener una varianza (VAR) de las componentes de frecuencia de los datos. Tales realizaciones reconocen que la discinesia a menudo da lugar a movimientos de un amplio rango de frecuencias que tienen como resultado una VAR grande, mientras que una persona normalmente cinética tiende a moverse con una velocidad similar en la mayoría de sus movimientos, dando lugar a una VAR pequeña. La VAR proporciona por tanto una medida adicional mediante la cual se puede detectar y cuantificar la discinesia.

En algunas realizaciones en las que se determina una medida de discinesia, se podría calcular una puntuación de discinesia como:

$$DK = A \times \log_c (SP_{RM}/T_{RM})$$

Además, o alternativamente, en algunas realizaciones en las que se determina una medida de discinesia, se podría calcular una puntuación de discinesia como:

$$DK = A \times \log_c (\text{Acc} \times \text{SP}_{\text{RM}} / T_{\text{RM}})$$

5 Además, o alternativamente, en algunas realizaciones en las que se determina una medida de discinesia, se podría calcular una puntuación de discinesia como:

$$DK = A \times \log_c (\text{RMS}_{\text{RM}} / T_{\text{RM}})$$

en donde A y c son constantes de ajuste que se pueden elegir, T_{RM} es el tiempo de movimiento reducido y RMS_{RM} es el valor cuadrático medio de los datos del acelerómetro que están por debajo del valor umbral.

10 Además, o alternativamente, en algunas realizaciones en las que se determina una medida de discinesia, se podría calcular una puntuación de discinesia como:

$$DK = A \times \log_c (\text{VAR} / T_{\text{RM}})$$

Además, o alternativamente, en algunas realizaciones en las que se determina una medida de discinesia, se podría calcular una puntuación de discinesia como:

$$DK = A \times \log_c (\text{VAR} \times \text{SP}_{\text{RM}} / T_{\text{RM}})$$

15 Puesto que SP_{RM} , $\text{SP}_{\text{RM.RMS}}$, VAR y Acc toman valores grandes para las personas discinéticas, y T_{RM} es pequeño para las personas discinéticas, las puntuaciones anteriores indican discinesia mediante un número alto, lo cual es congruente con las medidas clínicas subjetivas comunes.

20 Se puede calcular una media móvil de múltiples puntuaciones DK consecutivas para aplanar los resultados. En algunas realizaciones la medida de discinesia se puede determinar de forma repetida a lo largo del tiempo, por ejemplo la medida se puede determinar cada pocos minutos. En tales realizaciones, se puede determinar una puntuación acumulada de discinesia que comprende una suma de las medidas individuales, con objeto de proporcionar una indicación acumulada del estado cinético. Por ejemplo, se puede determinar la puntuación acumulada durante el transcurso de una sola dosis de L-dopa o durante el transcurso de un día.

25 Algunas realizaciones de la invención reconocen por tanto que los movimientos discinéticos tienen mayor potencia, una amplitud aumentada y que son de una naturaleza constante continua.

En algunos ejemplos, los datos se procesan para generar tanto una medida de bradicinesia como una medida de discinesia. Tales ejemplos reconocen que una persona puede sufrir simultáneamente tanto bradicinesia como discinesia, o una tras otra, y que cada estado se puede cuantificar de forma independiente a partir de los datos que devuelve el acelerómetro.

30 Por tanto, algunos ejemplos de la presente invención hacen posible la detección y cuantificación de estados bradicinéticos y/o discinéticos de forma objetiva, lo cual es de importancia en la evaluación del efecto de los agentes terapéuticos, tanto en ensayos clínicos como en el entorno clínico normal, especialmente para orientar sobre el uso de intervenciones que modifican la enfermedad. Estos ejemplos consiguen esto, incluso cuando los síntomas cinéticos fluctúan, mediante la toma de mediciones sustancialmente de forma continua o frecuente a lo largo del día.
35 Además, en vez de depender de medidas subjetivas del paciente o del neurólogo, los ejemplos hacen posible una medida objetiva de manera que se puede llevar a cabo un análisis comparativo automatizado durante un período de tiempo más largo, por ejemplo a lo largo de un período de 24 horas. Tales ejemplos reconocen que un período de análisis más largo es beneficioso con objeto de evaluar mejor el efecto de agentes terapéuticos tales como la L-Dopa.

40 En algunos ejemplos el acelerómetro es un acelerómetro según 3 ejes que proporciona, para cada eje de sensibilidad, una salida proporcional a la aceleración a lo largo de ese eje. Cada salida se muestrea preferiblemente para obtener datos que representen la aceleración a lo largo del tiempo. Por ejemplo, se puede utilizar un muestreo a 100 Hz.

45 En algunos ejemplos, el dispositivo puede ser un dispositivo informático central situado remotamente con respecto a la persona y configurado para recibir los datos del acelerómetro a través de una red de comunicaciones. En tales ejemplos, el dispositivo informático central se puede configurar además para comunicar la medida determinada del estado cinético a un médico o médico clínico o similar que esté relacionado con la persona.

50 En otros ejemplos, el dispositivo puede ser un dispositivo que se lleve en el cuerpo que comprenda un acelerómetro a partir del cual se obtienen los datos. Tales ejemplos pueden comprender además unos medios de salida, tales como una pantalla de visualización, para indicar a la persona la medida determinada del estado cinético. En tales ejemplos el procesador del dispositivo puede estar configurado además para utilizar la medida del estado cinético y así actualizar un régimen de medicación de la persona y para indicar a la persona el régimen actualizado. El régimen

de medicación se puede actualizar mediante la modificación de una dosis de la medicación y/o la actualización de la hora fijada de una dosis de la medicación.

Breve descripción de los dibujos

- 5 A continuación se describirá un ejemplo de la invención haciendo referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:
- La figura 1 es una representación gráfica de las puntuaciones de discinesia dadas por tres neurólogos, en la que cada punto marcado representa las puntuaciones dadas por dos neurólogos al observar un único episodio discinético.
- 10 La figura 2 es una vista esquemática de unos medios para la detección de diferentes estados clínicos parkinsonianos de acuerdo a un ejemplo.
- La figura 3 ilustra el seguimiento y la comunicación del estado cinético de acuerdo a un ejemplo.
- La figura 4 una representación gráfica de las puntuaciones de discinesia, en la que cada punto muestra una puntuación generada por una realización de la invención para un único episodio discinético, las cuales se representan con respecto a las puntuaciones medias dadas por tres neurólogos que observan el mismo episodio.
- 15 La figura 5 ilustra la aceleración máxima promediada (APA) obtenida durante la tarea 2 (puntuación de bradicinesia) representada gráficamente para cada grupo de sujetos (C = testigos, B = sujetos bradicinéticos y D = sujetos discinéticos).
- La figura 6a ilustra el espectro de potencia obtenido de un sujeto normal cuando está sentado quieto (línea de puntos, tarea 3) y cuando lleva a cabo movimientos voluntarios (tarea 1, línea continua).
- 20 La figura 6b ilustra la salida espectral cuando se pidió al sujeto que utilizara su dedo índice para hacer un seguimiento de unas oscilaciones de 2 Hz y 4 Hz que se movían a lo ancho de la pantalla de un osciloscopio.
- La figura 7 ilustra el espectro de potencia obtenido de un sujeto normal cuando escribe la palabra "minimum".
- La figura 8 es una representación gráfica de la MSP de sujetos normales (C), bradicinéticos (B) y discinéticos (D) para cada banda espectral cuando llevan a cabo la tarea 1 o la tarea 3.
- 25 La figura 9a es una representación gráfica de la APA con respecto a la ABS (puntuación de bradicinesia automatizada).
- La figura 9b ilustra los cambios en la bradicinesia de un único paciente representados gráficamente con respecto al tiempo posterior a una dosis de L-dopa, siendo la línea gruesa la bradicinesia determinada por la APA y siendo la línea de puntos la bradicinesia determinada por la ABS.
- 30 La figura 10a ilustra la IMS (puntuación de movimiento involuntario modificada) representada gráficamente con respecto a la ADS (puntuación de discinesia automatizada).
- La figura 10b ilustra los cambios en la discinesia de un único paciente representados gráficamente con respecto al tiempo posterior a una dosis de L-dopa, siendo la línea gruesa la discinesia determinada por la puntuación clínica de discinesia y siendo la línea de puntos la discinesia determinada por la ADS.
- 35 La figura 11 ilustra un escáner resultante del paciente y la determinación resultante utilizando el aparato y sistema de la invención.
- La figura 12 ilustra un dispositivo informático de propósito general que se puede utilizar en un sistema a modo de ejemplo para la implementación de la invención.
- 40 La figura 13 muestra las puntuaciones IMS de una muñeca comparadas con las puntuaciones IMS de todo el cuerpo.
- La figura 14 es un gráfico que ilustra unas puntuaciones de DK y BK para un individuo sustancialmente continuas a lo largo del transcurso de un día.
- La figura 15 es un gráfico que ilustra una forma alternativa según la cual se pueden presentar los resultados de la invención, mediante la representación gráfica de una suma acumulada de puntuaciones DK para el período que sigue a cada dosis junto con el valor de las puntuaciones BK a lo largo del día; y
- 45 La figura 16 es un gráfico que representa gráficamente la puntuaciones DK y BK para un paciente que es discinético.

Descripción

La figura 2 es una vista esquemática de un dispositivo 15 para la detección de diferentes estados parkinsonianos o cinéticos de acuerdo a un ejemplo. El dispositivo 15 se coloca en la muñeca, de la cual los presentes inventores han admitido que proporciona una representación suficientemente precisa del estado cinético de todo el cuerpo. Por ejemplo, en la figura 13 se muestran las puntuaciones IMS (puntuación de movimiento involuntario modificada, IMS, involuntary movement score, por sus siglas en inglés) de una muñeca comparadas con las puntuaciones IMS de todo el cuerpo, ilustrándose que la muñeca da una información adecuada del estado cinético. El dispositivo 15 comprende tres elementos para la obtención de datos de movimiento de una extremidad de una persona. El dispositivo 15 comprende un dispositivo de detección 21 de movimiento consistente en un acelerómetro, un evaluador 22 para el registro y análisis de los datos recibidos de una forma tal que proporcione una determinación objetiva de bradicinesia y discinesia, y unos medios de salida 23 para dar salida a la determinación objetiva de bradicinesia o discinesia durante períodos de tiempo con objeto de permitir que un médico clínico prescriba medicaciones o para permitir que las personas comprendan mejor su propio estado cinético.

El dispositivo 15 es un dispositivo de peso reducido que está destinado a que se lleve en la muñeca más afectada de la persona. El dispositivo se monta sobre una banda elástica de muñeca con objeto de que se fije firmemente de manera que no se mueva oscilantemente en el brazo y, por tanto, no exagere las aceleraciones. El dispositivo está configurado para situarse por encima de la muñeca de la persona a una mínima distancia de manera que se minimice la exageración de los movimientos. El dispositivo se puede fijar sobre una banda de muñeca mediante una hebilla, por medio de la cual el acto de desabrochar y retirar el dispositivo rompe un circuito e informa al registrador de datos de que el dispositivo no está siendo llevado. El paciente lleva el dispositivo preferiblemente durante al menos 30 minutos antes de tomar su primera medicación del día, hasta la hora de acostarse. Esto permite que el dispositivo registre la bradicinesia de las primeras horas del día, la cual suele estar en su punto de mayor intensidad en esos momentos del día. El dispositivo sigue registrando a continuación las respuestas cinéticas a todas las medicaciones del día.

El acelerómetro 21 registra la aceleración según tres ejes X, Y, Z en el ancho de banda de 0 – 10 Hz, y almacena los tres flujos de datos en la memoria del dispositivo. Este dispositivo tiene 250 MB de almacenamiento con objeto de permitir que los datos se almacenen en el dispositivo durante 3 días, después de los cuales se puede facilitar el dispositivo a un administrador para que los datos sean descargados y analizados. Además, en este ejemplo, cuando cada noche se retira el dispositivo durante el tiempo que duerme el paciente, el dispositivo está configurado para ser colocado y conectarse con una estación base de manera que se hace que el dispositivo transfiera los datos a la estación base, la cual a continuación transmite los datos a través de una conexión inalámbrica de banda ancha a unos servidores de análisis situados en la empresa principal (véase 114 en la figura 3). La conexión con la estación base hace posible además que las baterías del dispositivo se recarguen.

Puesto que el dispositivo de muñeca está destinado a personas potencialmente débiles, el dispositivo es de tamaño y peso mínimos. Además, por esta razón la interfaz de la estación base está diseñada de manera que el dispositivo simplemente ha de ser situado en posición para efectuar conexión con la interfaz, y proporciona una señal muy clara de que se ha establecido la conexión. En una alternativa, la información del registrador de datos se puede transmitir de forma inalámbrica a través de Bluetooth o de forma similar a una PDA (Personal Digital Assistant, por sus siglas en inglés) del paciente para evitar la necesidad de acoplamiento en la estación base para efectuar la transferencia de datos.

La figura 3 ilustra el seguimiento y comunicación del estado cinético de acuerdo con un ejemplo de la invención. Un paciente 112 lleva el dispositivo de la figura 2. El dispositivo 15 registra los datos del acelerómetro y los comunica a una instalación informática central 114. La instalación informática 114 analiza los datos utilizando un algoritmo (tratado más en detalle posteriormente) para obtener una serie temporal de puntuaciones del estado bradicinético de la persona 112 y una serie temporal de puntuaciones del estado discinético de la persona. Estas puntuaciones se comunican a un neurólogo 116 en un formato que se pueda interpretar de forma rápida por el neurólogo para garantizar un uso eficiente del tiempo del neurólogo. El informe comunicado muestra las principales categorías de movimientos y se envía por email al médico clínico directamente o se hace disponible en un sitio web. A partir de este informe se puede optimizar el protocolo de medicación del paciente. El neurólogo 116 interpreta a continuación el informe sobre el estado cinético y actualiza en consecuencia la prescripción de medicación del paciente.

El acelerómetro mide la aceleración utilizando un acelerómetro uniaxial con un intervalo de medida de +/- 4g en un intervalo de frecuencias de 0 a 10 Hz. De forma alternativa se puede utilizar un acelerómetro triaxial para proporcionar una mayor sensibilidad.

El dispositivo almacena datos durante 16 horas al día, durante 7 días. Los datos almacenados se transfieren a continuación a la instalación informática central 114 manualmente o a través de una conexión inalámbrica de banda ancha, o a través de radio Bluetooth a una PDA, o de forma similar. Por tanto, el sistema de registro es completamente móvil y el paciente lo puede llevar en casa.

En este ejemplo, una instalación informática central 114 aplica unos algoritmos a los datos obtenidos con objeto de generar una puntuación de discinesia y una puntuación de bradicinesia.

Algoritmo de puntuación de bradicinesia

- El algoritmo para generar una puntuación automatizada de bradicinesia (BK) tiene su origen en el reconocimiento de que los sujetos bradicinéticos tienen paradas más largas entre movimientos y cuando se mueven, lo hacen con una aceleración menor. Por tanto, los pacientes bradicinéticos tienen un bajo porcentaje de tiempo con movimiento. Las personas normalmente cinéticas tienen un porcentaje de tiempo mayor en el cual se están moviendo y una mayor aceleración máxima de movimientos. Para seguir con las medidas subjetivas basadas en la observación clínica que se utilizan actualmente, en este algoritmo una puntuación BK baja indica una bradicinesia más severa, mientras que una puntuación BK alta indica una leve, o ninguna, bradicinesia. El algoritmo de puntuación de bradicinesia opera sobre los datos registrados según las etapas siguientes.
- 5 BK1: Los datos son filtrados con un filtro pasa-banda para extraer las componentes en el intervalo 0,2 a 4 Hz, con objeto de eliminar la componente continua, el giro de la muñeca, el temblor por encima de 4 Hz y golpes accidentales del registrador y similares.
- BK2: Recuperar un pequeño conjunto de datos en un instante, que es de 30 segundos o de 3.000 puntos de datos por conjunto en esta realización. La longitud del conjunto es suficiente como para proporcionar una buena oportunidad para que la persona emprenda un movimiento significativo dentro del período de ese conjunto de forma que sea probable que los parámetros PK_i y SP_{maxi} (descritos en detalle posteriormente) se obtengan de tal movimiento.
- 15 Las etapas BK3 a BK9 se diseñan para encontrar una aceleración máxima en el conjunto y la frecuencia a la cual ocurrió esta aceleración. Esto admite que los movimientos normales tienen aceleraciones mayores que ocurren a frecuencias más altas, mientras que la bradicinesia se caracteriza por menores aceleraciones máximas que ocurren a frecuencias más bajas.
- 20 BK3: Se busca un valor de aceleración máxima en el conjunto i -ésimo mediante la utilización de una media móvil de 0,2 segundos (20 puntos de datos) para así eliminar el ruido. El período de 0,2 segundos que presente la media más alta se estima que es el de aceleración máxima, PK_i . En otras realizaciones el ruido se puede eliminar tomando una mediana, o mediante la selección de valores altos, o mediante un filtrado paso bajo.
- 25 BK4: Se cogen X puntos a ambos lados de PK_i , para crear un subconjunto de 2X puntos de datos que se utilizará en una FFT (transformada rápida de Fourier, FFT, fast Fourier transform, por sus siglas en inglés). En esta realización se toman 128 puntos a ambos lados para generar un subconjunto de 256 puntos (2,56 s).
- BK5: Se aplica una FFT en el subconjunto de aceleración máxima, sobre la señal original del acelerómetro, para encontrar los componentes de frecuencia presentes alrededor de PK_i .
- 30 BK6: Se consideran bandas superpuestas de 0,8 Hz, en concreto:
- | | | |
|----|---|--------------|
| | A | 0,2 – 1,0 Hz |
| | B | 0,6 – 1,4 Hz |
| | C | 1,0 – 1,8 Hz |
| 35 | D | 1,4 – 2,2 Hz |
| | E | 1,8 – 2,6 Hz |
| | F | 2,2 – 3,0 Hz |
| | G | 2,6 – 3,4 Hz |
| | H | 3,0 – 3,8 Hz |
- 40 Se identifica la banda que contiene la potencia espectral media máxima, SP_{maxi} .
- BK7: El valor de cada uno de los ocho conjuntos de frecuencia se pondera como sigue:
- | | |
|----|---------|
| | A x 0,8 |
| | B x 0,9 |
| | C x 1,0 |
| 45 | D x 1,1 |
| | E x 1,2 |
| | F x 1,3 |
| | G x 1,4 |
| | H x 1,5 |
- 50 Se identifica una potencia espectral media ponderada máxima (MSP_{MAX}) a partir de los valores de banda ponderados, utilizando una función de búsqueda lineal.

BK8: Se considera que es más probable que un MSP_{max} alto con altas frecuencias y altas amplitudes indique un estado no bradicinético, mientras que es más probable que un MSP_{max} bajo indique bradicinesia.

BK9: Se repiten las etapas BK3 a BK8 para cada conjunto de 30 segundos para obtener una serie de valores $MSP_{max.i}$.

- 5 BK10: Se identifican y registran los mayores movimientos de un grupo de conjuntos de análisis. El grupo de conjuntos de análisis puede incluir cuatro conjuntos para dar lugar a una puntuación BK cada 2 minutos, o puede incluir seis conjuntos para dar lugar a una puntuación BK cada 3 minutos, por ejemplo. Se seleccionan el máximo PK_i del grupo de conjuntos y el mayor $MSP_{max.i}$ ponderado del grupo de conjuntos, y se debe observar que estos dos valores puede que no se obtengan del mismo conjunto. Una puntuación de bradicinesia se genera mediante el cálculo:

$$BK = A \times \log_{10}(MSP_{max} \times PK_i) - B$$

Esta etapa opera, por tanto, sobre los movimientos “mejores” o más fuertes de cada ventana de 2 – 3 minutos. La puntuación BK se representa entonces con respecto al tiempo.

- 15 BK11: Se toma una media móvil de los valores BK sobre una ventana de 2 a 10 minutos (siendo la longitud de la ventana una variable) y se representa con respecto al tiempo, con objeto de filtrar el resultado para lograr una presentación intuitiva para un neurólogo.

20 La puntuación BK generada por este algoritmo hace posible así un cambio en la BK conforme pasa el tiempo desde cada medicación que se deba evaluar, y el cambio relativo en la BK desde el momento de la medicación que se deba graduar. Esto permite además estimar el porcentaje de tiempo durante el cual el paciente está en cada puntuación BK cada día o cada período de medicación. Observando que la gente cinéticamente normal puede comportarse de una forma bradicinética durante cortos períodos de tiempo, es importante evaluar tanto la persistencia como la intensidad de la bradicinesia de la persona, lo cual se hace posible por medio de esta realización.

Algoritmo de puntuación de discinesia

- 25 El algoritmo para generar una puntuación automatizada de discinesia tiene su origen en el reconocimiento de que los sujetos discinéticos tienen pocas paradas o pausas entre movimientos, mientras que la gente no discinética tendrá períodos de tiempo más largos de ningún movimiento. Las personas discinéticas se moverán además con una mayor potencia espectral. Por tanto, este algoritmo trata de distinguir entre personas cinéticamente normales que experimentan períodos de movimiento voluntario excesivo y personas discinéticas que experimentan un movimiento involuntario excesivo. El algoritmo de puntuación de discinesia opera sobre los datos registrados según las etapas siguientes.

30 DK1: Filtrar con un filtro pasa-banda los datos originales para extraer las componentes en el intervalo 1 - 4 Hz, con objeto de eliminar la componente continua, el giro de la muñeca, el temblor y los golpes del sensor.

DK2: Nulo.

- 35 Las etapas DK3 a DK7 tienen por objeto eliminar conjuntos de datos que están por encima de la aceleración media, en un intento de eliminar del conjunto de datos los movimientos normales voluntarios.

40 DK3: Se descomponen los datos en 120 conjuntos que son considerados por separado. La anchura del conjunto es una variable, en esta realización que comprende 12.000 puntos de datos. Períodos de conjunto más largos tienen más probabilidad de excluir movimientos de alta aceleración puesto que la mayor parte de la señal tendrá una amplitud menor.

DK4: Se mide la amplitud de la aceleración media (Acc_i) de cada uno, i , de los 120 conjuntos, utilizando la amplitud absoluta de los datos. Se utiliza Acc_i como un umbral por debajo del cual se considera que los datos representan “movimiento reducido”.

DK5: Se calcula una media móvil de un segundo (100 puntos de datos) sobre los puntos a lo largo del conjunto.

- 45 DK6: Todos los datos que se incluyan en una duración de un segundo, para los cuales la aceleración media sea mayor que Acc_i , se eliminan con respecto a un posterior análisis, en un intento de excluir los movimientos normales voluntarios.

50 DK7: Se supone que los datos restantes del conjunto están relacionados con períodos de movimiento reducido y, por tanto, se hace referencia a ellos como el conjunto de datos de movimiento reducido (RM). El período de tiempo de movimiento reducido dentro del conjunto es T_{RM} . Los datos RM restantes del conjunto son simplemente concatenados.

Las etapas DK8 – DK12 tienen por objeto medir las propiedades del conjunto de movimiento “no voluntario” que queda en los datos, evaluando diferentes formas de medir la potencia de los movimientos no voluntarios de los datos RM. Se debe observar que los pacientes discinéticos tienen alta potencia en sus movimientos no voluntarios.

5 DK8A: Se aplica una FFT sobre el conjunto de datos RM en cada uno de los 120 conjuntos. La potencia espectral media de los datos RM en cada uno de los 120 conjuntos es la SP_{RM} . Esto es para el intervalo 1 – 4 Hz debido al filtrado de DK1. En la discinesia esta potencia será más alta que para las personas normalmente cinéticas.

DK8B: Se calcula el valor RMS de los valores absolutos del conjunto de datos de movimiento reducido, para dar la potencia del movimiento reducido.

10 DK8C: Se obtiene la varianza (VAR) o la desviación estándar de las frecuencias en cada conjunto completo de los 120 o en el conjunto de datos RM.

DK9: Una puntuación DK se calcula como:

$$DK_{sp} = A SP_{RM}/T_{RM}$$

y se representa DKsp.

DK10: Una puntuación DK se calcula como:

15
$$DK_{acc} = \log_c (Acc_i \times SP_{RM})/T_{RM}$$

y se representa DKacc.

DK11: Una puntuación DK se calcula como:

$$DK_{rms} = A \log_c RMS_{RM}/T_{RM}$$

y se representa DKrms.

20 DK12: Una puntuación DK se calcula como:

$$DK_{var} = A \log_c VAR/T_{RM}$$

y se representa DKvar.

25 Se toma una media móvil de los valores DK sobre una ventana de 2 a 10 minutos (siendo la longitud de la ventana una variable) y se representa con respeto al tiempo, con objeto de filtrar el resultado para lograr una presentación intuitiva para un neurólogo. Además, se estima un porcentaje de tiempo durante el cual un paciente está en diferentes valores absolutos DK cada día o cada período de medicación. Esto admite que una persona normalmente cinética puede experimentar movimientos parecidos a los discinéticos durante cortos períodos de tiempo, pero que sólo los pacientes discinéticos tienen una naturaleza continua en sus movimientos, que es lo que se mide en este enfoque.

30 Esta realización prevé además que las puntuaciones DK de un período de medicación diaria, por ejemplo un período de 9:00 AM a 12:00 PM, sean promediadas a lo largo de múltiples días para obtener una medida más sólida.

35 La figura 4 es una gráfica de las puntuaciones de discinesia, en la que cada punto muestra una puntuación DK generada mediante una realización de la invención para un único episodio de discinesia, las cuales se representan con respecto a las puntuaciones medias de discinesia dadas por tres neurólogos que observan el mismo suceso. Como se puede ver, la presente invención es superior a la puntuación media de los tres neurólogos (a la que se hace referencia como el “modelo de referencia”), (especificidad 93,6 %; sensibilidad 84,6 %), demostrando que esta realización es un sustituto aceptable del seguimiento clínico diario.

40 La figura 11 ilustra los resultados obtenidos utilizando el sistema de la figura 2 y los algoritmos anteriores, para una paciente. La paciente se despertó a las 6:15 am y se puso el dispositivo de registro de muñeca. Sus movimientos hicieron que el dispositivo y el algoritmo dieran una puntuación BK muy baja de valor BK4 en ese momento, lo cual muestra que es muy bradicinética, que es la característica principal de la enfermedad de Parkinson. A continuación se tomó dos pastillas de L-Dopa a las 7:00 am, pero continuó en ese estado bradicinético hasta que se absorbieron las pastillas y hubo una concentración suficiente en el cerebro como para empezar a reducir su bradicinesia. Desde aproximadamente las 8:00 am hasta las 9:30 am su bradicinesia continuó mejorando desde BK4 hasta BK1, perteneciendo BK1 al movimiento de referencia normal. Sin embargo, la concentración de L-Dopa en este período empezó también a introducir una cantidad máxima de discinesia alrededor de las 9:00 am. Volvió a caer en estado BK cerca de las 10:00 am. Se tomó su segunda medicación a las 10:45 am, que pronto la devolvió a su puntuación BK normal de BK1. La discinesia se manifestó de nuevo alrededor de las 12:30 pm.

50 Como se apreciará, tal medición simultánea, continua y objetiva tanto de la bradicinesia como de la discinesia proporciona a un neurólogo una información detallada que ayuda a formular un régimen adecuado de medicación.

Por ejemplo, como respuesta a este registro, un neurólogo puede optar por trasladar la primera dosis de L-Dopa a un momento anterior de la mañana para así reducir su período de bradicinesia, a continuación hacer algo más corto el intervalo temporal hasta la segunda dosis y a la vez mantener el intervalo hasta la tercera dosis. El objetivo para esta paciente sería mantener la BK en el estado BK1 durante un porcentaje de tiempo mayor, a la vez de tener por objetivo además la reducción de la puntuación DK de manera que se pase menos tiempo en los estados DK2 y DK3. Por supuesto, se pueden tomar mediciones adicionales de acuerdo a la presente invención para hacer el seguimiento del efecto de tal cambio.

Este ejemplo permite así que los estados bradikinéticos y discinéticos de la persona sean reconocidos y cuantificados con alta selectividad y sensibilidad, incluso cuando la persona está llevando a cabo las actividades diarias normales a lo largo de un amplio rango de movimientos de apariencia natural, y no en movimientos controlados en un entorno clínico.

La figura 14 ilustra unas puntuaciones de DK y BK para un individuo sustancialmente continuas a lo largo del transcurso de un día. Se tomaron los tratamientos con L-Dopa en los instantes indicados por las líneas verticales. Esta figura, generada por el presente ejemplo, indica claramente que el paciente tiene una discinesia muy baja y una bradicinesia muy significativa, haciendo posible que un neurólogo deduzca rápidamente que el paciente parece estar deficientemente tratado.

La figura 15 ilustra una forma alternativa según la cual se pueden presentar los resultados de la presente técnica, mediante la representación de una suma acumulada de puntuaciones DK para el período que sigue a cada dosis. Las puntuaciones DK reales se muestran en líneas tenues mientras que la puntuación DK acumulada (CUSUM DK) se indica mediante la línea gruesa. De nuevo, el momento de cada medicación se indica por una línea vertical. Una CUSUM plana indica un estado cinético normal, y de esta forma la figura 15 ilustra que este paciente experimenta una discinesia significativa, especialmente durante la tarde. En este caso, la presente invención proporciona así al neurólogo una información valiosa con respecto a la discinesia inducida por cada dosis particular a lo largo del transcurso del día. La figura 15 representa además el valor de las puntuaciones BK a lo largo del día.

La figura 16 representa las puntuaciones DK y BK de otro paciente, el cual se puede considerar, a partir de estos resultados, como muy discinético. Las puntuaciones BK de este paciente son normales en su mayor parte, proporcionando así a un neurólogo una valiosa percepción de que la medicación puede que deba ser reducida ya que la bradicinesia se ha tratado completamente, aunque se sigue produciendo una alta discinesia. Las puntuaciones BK anormales alrededor de las 8:15 am puede que hayan sido causadas por el paciente al quitarse el registrador, por ejemplo, al ducharse.

Al probar una forma del dispositivo y del sistema con sujetos de prueba se dieron los siguientes resultados: se estudiaron (tabla 1) doce sujetos, pacientes con la enfermedad de Parkinson, y ocho sujetos sanos (testigos). Se clasificó a los sujetos como bradikinéticos (B), discinéticos (D) y normales (C). Los pacientes con enfermedad de Parkinson se eligieron de una clínica y estaban recibiendo medicación para la enfermedad de Parkinson. Los testigos no tenían ningún trastorno neurológico conocido. Todos los procedimientos cumplieron la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y se aprobaron y supervisaron por un Comité de Ética en Investigación Humana. Todos los sujetos dieron su consentimiento después de una explicación en detalle del procedimiento experimental.

Tabla 1. Sujetos

Sujetos Normales (C)	8 (4 M) Edad media, 48 ± 13
Sujetos con Parkinson	11 (7 M) Edad media, 67 ± 8,6
Bradikinéticos (sin temblor, B)	6
Discinéticos (D)	5
Duración de la enfermedad	9 ± 4
Edad al comienzo de la enfermedad	58 ± 10

Tratamiento de L-dopa

Para asegurar que los pacientes eran bradikinéticos en el instante cero, se les pidió que dejaran de tomar su terapia regular 10 horas antes del comienzo del estudio. No se restringió la ingesta de comida y fluidos. Al comienzo del estudio (0 minutos) se les dio a los pacientes una única pastilla de 250 mg de L-dopa y 25 mg de carbidopa. A continuación se les pidió a los pacientes que completaran un conjunto de tareas sencillas propuestas 0, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 y 180 minutos después de la administración del medicamento.

Evaluación clínica

5 Se evaluó la bradicinesia midiendo la aceleración máxima al llevar a cabo un movimiento oscilatorio y repetitivo. Se pidió a los sujetos que deslizaran su dedo índice entre dos puntos grandes (diámetro 30 mm) separados 300 mm sobre un trozo de cartón. Esto se llevó a cabo durante 30 segundos al ritmo de cada uno, seguido de un descanso de 30 segundos y se repitió a continuación lo más rápidamente posible durante 30 segundos. Se situaron los puntos de manera que el movimiento de la extremidad fue a lo ancho del cuerpo en vez de hacia y desde el cuerpo. Esto fue una variación con respecto a las pruebas bien conocidas y validadas para la evaluación de bradicinesia de pulsación de teclas o del tablero de clavijas. La aceleración máxima promediada (APA, averaged peak acceleration, por sus siglas en inglés) fue la mediana de las 20 mayores aceleraciones y se utilizó como la puntuación clínica de bradicinesia.

15 Se obtuvo una puntuación de discinesia a partir de la media de las puntuaciones proporcionadas por neurólogos cualificados, familiarizados con la enfermedad de Parkinson y expertos en la utilización del método de la puntuación IMS modificada. Dos de los evaluadores no habían examinado anteriormente a ninguno de los pacientes empleados en este estudio, el tercer evaluador les había proporcionado sus cuidados neurológicos normales. Los evaluadores puntuaron de forma independiente con respecto a sus compañeros.

20 Los sujetos fueron grabados en video mientras realizaban 5 tareas especificadas (descritas más adelante). La grabación se dividió en períodos de 30 segundos y los evaluadores proporcionaron una puntuación para cada período. Se utilizó una puntuación de movimiento involuntario modificada (IMS), modificada con respecto a los métodos descritos previamente, para proporcionar una puntuación de 0 – 4 para cada una de las cinco regiones del cuerpo siguientes: extremidades superiores; brazos, muñecas, manos y dedos, extremidades inferiores; piernas, rodillas, tobillos y dedos de los pies, movimientos del tronco; espalda, hombros y caderas, movimientos de la cabeza; del cuello y de la cara, consideraciones a nivel global; severidad en conjunto de las discinesias. Las puntuaciones fueron las que se indican a continuación: 0 = ninguna discinesia presente; 1 = discinesias perceptibles para un médico cualificado, no para uno no experto; 2 = discinesias fácilmente detectables; 3 = discinesias que afectarían a las actividades cotidianas pero que no las limitarían; 4 = discinesias que limitarían las actividades cotidianas. Por tanto, la IMS máxima era 20.

Procedimientos de prueba

30 El acelerómetro se orientó de manera que fuera sensible al máximo con respecto a los movimientos de pronación/supinación y se colocó en la extremidad afectada más severamente de los sujetos parkinsonianos y en la extremidad dominante de los sujetos testigos. La correa del acelerómetro se fijó de forma separada por debajo del codo, de manera que se evitaran movimientos accidentales del acelerómetro. A continuación los sujetos llevaron a cabo las siguientes tareas.

35 Tarea 1. Movimiento voluntario sin restricciones: se involucró a los sujetos en una conversación acerca de un tema que requería descripciones de cómo fabricar, construir o hacer algo, tal como hacer el nudo de una corbata. Se registraron movimientos espontáneos para establecer si se podría detectar bradicinesia y discinesia mediante la utilización del espectrograma durante las actividades normales y no solamente durante tareas seleccionadas de forma especial.

Tarea 2. Movimientos alternos repetitivos voluntarios: se ha descrito previamente (evaluación clínica) y se utilizó para obtener una puntuación clínica de bradicinesia.

40 Tarea 3. Movimiento voluntario limitado: se pidió a los sujetos que se quedaran tan quietos como fuera posible en un intento de identificar movimiento involuntario, tal como la discinesia. Se enseñó a los sujetos a que se sentaran erguidos con las manos en las rodillas y se les pidió que se abstuvieran de realizar movimiento voluntario alguno durante 1 minuto. Durante esta tarea se puntuó la discinesia de los sujetos.

45 Tarea 4. Los pacientes sirvieron agua de una jarra de 1 L, llena con 600 ml, en tres vasos de plástico de 250 ml. Esta tarea llevó entre medio minuto y dos minutos para realizarla. Se pidió a los pacientes que sirvieran utilizando la muñeca que tenía fijado el acelerómetro.

Tarea 5. Los pacientes caminaron una distancia de 2,5 metros, giraron 180° y caminaron otros 2,5 metros. Esto se repitió durante al menos 30 segundos aunque algunos sujetos emplearon un minuto para llevar a cabo un ciclo. Un paciente estaba en silla de ruedas y fue incapaz de realizar esta tarea.

50 Cada tarea llevó aproximadamente dos minutos para realizarla. En la primera parte del estudio, los sujetos completaron una vez las primeras tres tareas. Después de la dosis de prueba de L-dopa, se pidió a los sujetos que realizaran las cinco tareas a intervalos de tiempo regulares después de la administración del medicamento. Se diseñó este ensayo para incluir los efectos de una sola dosis de L-dopa y las consiguientes fluctuaciones motoras a corto plazo.

55

Análisis estadístico

Se dividió la banda de frecuencias de 0,5 – 8,0 Hz en tres conjuntos o bandas de frecuencias: 0,5 – 2,0 Hz, 2,0 – 4,0 Hz y 4,0 – 8,0 Hz (figura 7). Se eligieron las bandas de frecuencias para representar las frecuencias que pueden ser relevantes para comportamientos de movimiento específicos. Debido a que la FFT es una línea trazada a través de una serie de puntos discretos, todos los puntos de una banda se podrían sumar y promediar para generar una media a la que se hará referencia en adelante como la MSP (potencia espectral media) de la banda de frecuencia. Por tanto, $MSP^{0,5-2,0\text{ Hz}}$ hará referencia a la potencia espectral media de la banda de frecuencia de 0,5 a 2,0 Hz.

En la primera etapa del estudio se hizo una comparación entre la MSP obtenida de los sujetos bradicinéticos y la de los discinéticos mediante la utilización del test de Mann – Whitney y un valor de P inferior a 0,01, y se consideró significativa. A pesar de que se llevaron a cabo tests de significación estadística, el único resultado útil funcionalmente fue conseguir poco o ningún solapamiento entre diferentes grupos clínicos para un test particular.

Resultados

Selección y caracterización de la bradicinesia y la discinesia en sujetos con la enfermedad de Parkinson

Los pacientes de este estudio se seleccionaron porque tenían o una bradicinesia obvia (llamados pacientes bradicinéticos) o una marcada discinesia después de una dosis de L-dopa (sujetos discinéticos). Los sujetos bradicinéticos fueron evaluados cuando estuvieron sin medicación pero la mayoría no desarrolló una marcada discinesia cuando estuvieron con L-dopa. Utilizamos la APA (descrita en los métodos) de la gráfica de puntos como el “estándar” de severidad de bradicinesia. Las puntuaciones de APA de los sujetos discinéticos fueron intermedias entre las de los normales y las de los bradicinéticos. Tres neurólogos proporcionaron una puntuación IMS total, los cuales dieron una puntuación de discinesia para cada segmento de dos minutos de movimiento grabado en video. La coincidencia entre los tres evaluadores se vio reflejada en las fuertes correlaciones entre sus puntuaciones.

Tabla 2. Correlaciones de orden por rangos de Spearman entre las puntuaciones de discinesia de los diferentes evaluadores. Todos los valores r fueron significativos ($p < 0,01$)

	Evaluador 2	Evaluador 3
Evaluador 1	$r = 0,796$	$r = 0,860$
Evaluador 2		$r = 0,915$

Es importante destacar que la puntuación IMS del brazo que se grabó tuvo una correlación alta ($r = 0,85$, véase también la figura 13) con la puntuación IMS total, lo que justifica la medida de la aceleración en un brazo solamente (figura 13).

El conjunto siguiente de estudios abordó la cuestión de si el espectro de potencia de los sujetos normales fue adecuado para la identificación de movimientos diferentes. Cuando un sujeto normal estaba sentado quieto (tarea 3, figura 6a), la potencia del amplio rango de frecuencias estudiadas fue menor que cuando se involucró al sujeto en movimiento voluntario (tarea 1, figura 6a). Entonces, para demostrar que se podían medir las oscilaciones de frecuencia 2 y 4 Hz de la extremidad, los sujetos normales usaron sus dedos índices para hacer un seguimiento de unas oscilaciones de 2 y 4 Hz sobre la pantalla de un osciloscopio. Aparecieron de forma patente unos picos claros a las frecuencias relevantes en el espectro de potencia (figura 6b). Cuando los sujetos escribieron la palabra “minimum”, apareció claramente un amplio pico aproximadamente a la frecuencia de 3 Hz (figura 7).

El espectro de potencia se dividió entonces en tres bandas (figura 7) y se estimó la MSP de cada banda (figura 8). Al mover la muñeca durante la conversación (tarea 1), el espectro de potencia en las tres bandas de frecuencia fue menor en los sujetos bradicinéticos que en los sujetos normales (figura 8). Sin que resultara sorprendente, esta diferencia fue menos evidente cuando se pidió a los sujetos que permanecieran quietos: los pacientes bradicinéticos se pudieron mantener tan quietos como los sujetos normales (por ejemplo, tarea 3, figura 8).

El intervalo de frecuencias de los movimientos discinéticos fue similar al de los movimientos normales, pero con un aumento sustancial de potencia. Como se podía esperar, los sujetos discinéticos tuvieron dificultad para permanecer completamente quietos (tarea 3, figura 8). Aunque la MSP de los sujetos normales y la de los discinéticos estaban completamente separadas en cada una de las tres bandas espectrales, la separación fue mayor en la $MSP^{2,0-4,0\text{ Hz}}$ (tarea 3, figura 8).

Bradicinesia

Se calculó la correlación de la $MSP^{2,0-4,0\text{ Hz}}$ de todos los pacientes en todos los puntos temporales, con la APA medida en el mismo punto temporal.

Tabla 3. Correlaciones de Pearson (n = 79 para todas las tareas) entre la MSP ^{2,0 - 4,0 Hz} y la APA. * = valores r significativos (p < 0,01)

Tarea 1	Tarea 3	Tarea 4	Tarea 5
Hablar sin limitación	Estar sentado quieto A	Servir agua	Caminar
r = 0,320 *	r = 0,146	r = 0,400 *	r = 0,264

5 Hubo una pobre correlación entre la MSP ^{2,0 - 4,0 Hz} y la bradicinesia (según se midió por la APA). Este hecho se reflejó en unas bajas especificidad (76 %) y sensibilidad (65,1 %) de la MSP ^{2,0 - 4,0 Hz} para predecir bradicinesia.

10 Es muy probable que las pobres correlaciones surgieran porque la bradicinesia medida por la MSP era dependiente de la tarea. Por ejemplo, cuando una persona normal “eligió” estar quieto sentado, la MSP sería indistinguible de la de una bradicinética, que no tiene capacidad para moverse más rápidamente. Por tanto, el requisito fue distinguir a los pacientes que estuvieron quietos durante mucho tiempo, pero que eran capaces de realizar movimientos rápidos, de los pacientes bradicinéticos que no eran capaces de realizar movimientos rápidos. Hay que tener en consideración que los sujetos bradicinéticos hacen menos movimientos que los sujetos normales y, por tanto, hay intervalos de tiempo más largos entre movimientos. Además, cuando tiene lugar el movimiento de los bradicinéticos, los movimientos son de menor potencia, lo que refleja una menor aceleración y amplitud.

15 Por tanto, se desarrolló un algoritmo según un ejemplo, el cual, en esencia, utilizaba la máxima aceleración ocurrida en cada intervalo y la MSP del período en el entorno de este máximo para generar una ABS (puntuación de bradicinesia automatizada, ABS, automated bradykinesia score, por sus siglas en inglés). El argumento fue que los sujetos normales pueden tener períodos de baja MSP, pero cualesquiera movimientos que ellos hicieran estarían hechos con una aceleración mucho más alta que la de los sujetos bradicinéticos. El algoritmo utilizado para obtener la ABS se modificó progresivamente y se optimizó con respecto a la APA. Cuando fue óptimo, se recogió y representó un nuevo conjunto de datos con respecto a la APA (figura 9a). Hubo una correlación fuerte entre la ABS y la bradicinesia “estándar” (r = 0,628, p < 0,001, n = 79), con una especificidad del 87,5 % y una sensibilidad del 94,5 %.

20 Se representaron la APA y la ABS con respecto al tiempo después de una dosis de L-Dopa, y en la figura 9b se muestra el ejemplo de un sujeto. En este caso la correlación entre APA y ABS fue r = 0,77.

Discinesia

25 También se desarrolló una puntuación de discinesia automatizada (ADS). Se encontró que la puntuación clínica de discinesia tenía una fuerte correlación tanto con la MSP ^{2,0 - 4,0 Hz} como con la APA.

Tabla 4. Correlaciones de Pearson entre la MSP ^{2,0 - 4,0 Hz}, la APA y la puntuación clínica de discinesia. Todos los valores r fueron significativos (p < 0,01)

	APA	Puntuación clínica de discinesia
MSP	r = 0,90	r = 0,89
APA		r = 0,85

30 A la vista de estas correlaciones, toda medida de acelerómetro proporcionaría una medida objetiva de discinesia que coincidiría con la valoración neurológica. Sin embargo, la sensibilidad (76,9 %) y la especificidad (63,6 %) de la MSP eran inaceptablemente bajas. La correlación dependía en gran medida de la tarea que estaba realizando el paciente. En particular, esta correlación no tenía en cuenta la discinesia cuando el sujeto estaba quieto sentado, y el nivel de discinesia era notablemente más alto cuando el sujeto caminaba, aunque esto ocurriera sólo 30 segundos más tarde.

35 Por tanto, los problemas de la potencia espectral como medida de discinesia eran similares a aquéllos que se encontraron con la bradicinesia: en concreto, el problema de distinguir entre períodos de aumento de movimiento voluntario y aumento de movimiento involuntario (discinesia). El examen de los sujetos discinéticos y el análisis con los neurólogos sugirió que los sujetos discinéticos tendrían períodos de tiempo más cortos sin movimiento.

40 Por tanto, según un ejemplo, se desarrolló un algoritmo DK para identificar períodos en los que hubiera ausencia de movimiento o movimiento de baja amplitud en los registros del acelerómetro. De forma resumida, se estimó la aceleración media de cada segmento de 2 minutos y los movimientos por encima de la aceleración media se consideraron como movimientos voluntarios o discinéticos. Se extrajeron los períodos en los que la aceleración era menor que la media y se dividió la MSP ^{1,0 - 4,0 Hz} por el número de períodos de aceleración baja para proporcionar una puntuación de discinesia automatizada (ADS). Los sujetos no discinéticos deberían tener períodos más largos por debajo de la aceleración media y una MSP ^{1,0 - 4,0 Hz} menor, por otro lado, los sujetos discinéticos deberían pasar menos tiempo por debajo de la ventana de aceleración media, y deberían tener una MSP ^{1,0 - 4,0 Hz} mayor. En esencia el enfoque consiste en cuantificar la duración del tiempo que el sujeto permanece quieto. El algoritmo de este ejemplo que se utilizó para obtener el ADS se modificó progresivamente y se optimizó con respecto a la IMS. Cuando fue óptimo, se recogió y representó un nuevo conjunto de datos con respecto a la IMS y se calculó un

coeficiente de correlación (de Spearman) ($r = 0,766$, $p < 0,0001$, $n = 85$, figura 10a). A pesar de que esta correlación fue menor que la que hubo entre MSP $1,0 - 4,0$ Hz y la IMS, la sensibilidad y especificidad fueron muchos mayores (sensibilidad = 84,6 %, especificidad = 93,6 %). El método era más apropiado para registros de pacientes de largo plazo, ya que estaba menos influenciado por el tipo de tarea llevada a cabo.

5 Una suposición que subyace a estos ejemplos y realizaciones de la invención era que los patrones de movimiento reconocidos por un observador cualificado se pueden cuantificar mediante el registro de una traza del movimiento y el modelado de las características que el observador utiliza para caracterizar el patrón. En este estudio mostramos en primer lugar que los análisis espectrales podían distinguir entre bradicinesia y discinesia. Sin embargo, la sensibilidad y la selectividad de este método se deterioraban cuando tenían lugar una diversidad de actividades.

10 En concreto, se requería un análisis más complejo para distinguir entre bradicinesia y un sujeto normal que esté sentado quieto, y entre la discinesia y algunas formas de actividad normal. Esto se consiguió mediante el modelado de lo que los observadores cualificados ven: los sujetos bradicinéticos tienen intervalos de tiempo más largos entre movimientos y cuando se mueven lo hacen con una aceleración menor. Los sujetos discinéticos tienen menos intervalos de tiempo entre movimientos y se mueven con una potencia espectral mayor. Mediante la utilización de este enfoque fue posible reconocer movimientos bradicinéticos y discinéticos dentro de una variedad de movimientos de apariencia natural con unas altas selectividad y sensibilidad.

La verificación de este ejemplo implicó hacer referencia a un "modelo de referencia". Los médicos clínicos reconocen la discinesia y la bradicinesia cuando las ven, y se han desarrollado escalas clínicas en un intento de cuantificar la observación clínica. Sin embargo, estas escalas son subjetivas, requieren entrenamiento y experiencia y son precisas al máximo cuando se repiten por el mismo médico clínico. Necesariamente, estas escalas sólo se pueden utilizar cuando está presente un observador cualificado, pero la enfermedad de Parkinson varía enormemente a lo largo del día, de un día a otro, y una sola imagen no puede proporcionar una medida verdadera de la actividad o fluctuación de la enfermedad. Las escalas utilizadas de calificación de bradicinesia y discinesia son los métodos semi-objetivos más ampliamente aceptados disponibles para hacer una comparación con el resultado de los análisis espectrales. El test clínico más común que se puede realizar en cama para la detección de bradicinesia es solicitar que se hagan movimientos de dedos alternos rápidos. Los movimientos lentos de baja amplitud (baja aceleración) se consideran bradicinéticos y existen varias escalas cuantitativas que miden la aceleración máxima desarrollada durante el movimiento oscilatorio, tales como el tablero de clavijas, la pulsación de teclas y el deslizamiento entre puntos (tarea 2). Éstas varían de acuerdo al número de repeticiones o a la cadencia del movimiento o a la "cantidad" de movimiento obtenido. De forma similar, la escritura a mano lenta de baja amplitud y las pulsaciones de teclas por minuto son tests validados de bradicinesia. Cada una de estas escalas considera a la incapacidad para alcanzar una aceleración normal como una forma de medir la bradicinesia. La puntuación de discinesia fue una modificación de otras escalas de calificación de discinesia. El grado de correlación entre las escalas clínicas y las escalas automatizadas del presente ejemplo sugiere que las escalas automatizadas son de interés y que se podrían utilizar para puntuar de forma continua el estado clínico durante un período prolongado. Las puntuaciones DK y BK son capaces de reconocer los estados clínicos y pueden, por tanto, proporcionar una eficaz herramienta clínica.

Por tanto, el ejemplo descrito reconoce que un tratamiento mejorado de la PD (enfermedad de Parkinson) por medio de medicación requiere un seguimiento de tanto la bradicinesia como la discinesia, incluso cuando se esté en ausencia de observación clínica, a lo largo de todo el día. La presente realización proporciona así unos medios para capturar, interpretar y comunicar, de una forma remota y sustancialmente continua, el estado de movimiento de un paciente a lo largo de un período de tiempo definido. Debido a que este sistema informa automáticamente al neurólogo, no hay necesidad de que el paciente o su cuidador se preocupen de recordar, guardar o mantener los registros. Además, el simple dispositivo de muñeca de esta realización es fácil de utilizar y se puede utilizar en casa o en cualquier otro lugar y no interfiere con las actividades cotidianas, siendo un sistema simple que no requiere conocimientos de tecnología. Además, para la gente que vive en zonas rurales y remotas, que no tiene posibilidad de ir fácilmente a clínicas en los grandes centros, el neurólogo puede hacer los cambios en la dosificación de forma remota, en colaboración con el médico de cabecera local del paciente.

El ejemplo descrito ahora es además beneficioso para el neurólogo al proporcionar automáticamente al neurólogo una evaluación objetiva (en formato de informe digital) de los síntomas experimentados por los pacientes con enfermedad de Parkinson (PD). Esto provee a los neurólogos de información fiable sobre el estado cinético de un paciente a lo largo de un período significativo, sobre la base de la obtención de datos objetivos y continuos. Con esta información, los médicos pueden valorar la medicación de forma más eficaz para reducir la incidencia de la discinesia y la bradicinesia, síntomas clave para los afectados por la PD. Esto da lugar a un tratamiento mejorado del paciente y a una mejor calidad de vida para la gente que vive con la PD. Esto puede dar lugar además a menos visitas a los doctores/médicos clínicos, haciendo posible que un neurólogo proporcione un cuidado eficaz a un mayor número de pacientes.

Beneficios adicionales de este ejemplo pueden incluir una gestión mejorada del paciente que reduce la carga financiera de los sistemas sanitarios, menos visitas de pacientes al día, una incidencia menor de las complicaciones y caídas asociadas a los síntomas que requieren hospitalización y una reducción de la alta y especializada atención a las personas mayores.

Este ejemplo prevé además que el dispositivo de muñeca sea programable, por medio de lo cual el neurólogo puede fijar el momento y la frecuencia del registro teniendo en cuenta las necesidades del paciente, y puede además hacer que el dispositivo proporcione recordatorios al paciente de tomar su medicación.

5 Este ejemplo proporciona así una herramienta de información y comunicación objetiva que registra de forma remota y permanente los movimientos de un paciente con PD y proporciona una evaluación cada 2 – 3 minutos, durante el número de días requeridos por el neurólogo. Da solución al problema de una medición fiable de los síntomas de PD y proporciona automáticamente informes al neurólogo por email o por medio de un sitio web adecuado. A pesar de que es útil en todas las etapas de la PD, es especialmente valiosa durante las etapas medias de la enfermedad, cuando la discinesia comienza a emerger. Los médicos pueden diagnosticar la progresión de la enfermedad y
10 cambiar la dosificación de la medicación sobre la base de datos objetivos registrados durante 3 – 4 días antes de la visita de un paciente. Pueden determinar la eficacia de la dosificación o hacer cambios adicionales utilizando los datos registrados después de la modificación en la dosificación. Los datos registrados son fáciles de guardar junto con la historia del paciente.

15 El presente ejemplo proporciona así una evaluación objetiva continua de los síntomas que experimentan los pacientes con la enfermedad de Parkinson. Este ejemplo puede así ayudar a que los médicos determinen de forma más eficaz los casos de bradicinesia y discinesia y, por tanto, a que mejoren la gestión del paciente proporcionando una mejor medicación, ofreciendo una mejor calidad de vida a la gente con bradicinesia y/o discinesia, tales como las personas que tienen la enfermedad de Parkinson.

20 Algunas partes de esta descripción detallada se presentan en términos de algoritmos y representaciones simbólicas de operaciones sobre bits de datos en la memoria de un ordenador. Estas descripciones algorítmicas y representaciones son los medios utilizados por los expertos en las técnicas de procesamiento de datos para transmitir de la forma más eficaz posible la esencia de su trabajo a otros expertos en la técnica. Un algoritmo se concibe en la presente memoria, y en general, para ser una secuencia auto-consistente de etapas que conduce a un resultado deseado. Las etapas son las que requieren manipulaciones físicas o cantidades físicas. Normalmente,
25 aunque no necesariamente, estas cantidades toman la forma de señales eléctricas o magnéticas capaces de ser almacenadas, transferidas, combinadas, comparadas y manipuladas de otras formas. Se ha demostrado conveniente a veces, principalmente por razones de uso común, hacer referencia a estas señales como bits, valores, elementos, símbolos, caracteres, términos, números o de forma similar.

30 Por definición, se entenderá que tales acciones u operaciones, a las que a veces se hace referencia como ejecutadas por ordenador, incluyen la manipulación por medio de la unidad de procesamiento del ordenador de la señales eléctricas que representan los datos de una forma estructurada. Esta manipulación transforma los datos o los mantiene en sus posiciones en el sistema de memoria del ordenador, lo cual reconfigura o modifica de otra forma la operación del ordenador de una manera bien conocida por los expertos en la técnica. Las estructuras de datos en las que se mantienen los datos son localizaciones físicas de la memoria que tienen propiedades particulares
35 definidas por el formato de los datos. Sin embargo, a pesar de que la invención se describe en el contexto anterior, no se debe entender como limitativo, ya que los expertos en la técnica apreciarán que varias de las acciones y operaciones descritas se pueden implementar también en hardware.

40 Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que todos estos términos y otros similares se deben asociar con las cantidades físicas apropiadas y son meramente etiquetas prácticas que se aplican a estas cantidades. A menos que se especifique en particular otra cosa como obvia a partir de la descripción, se debe apreciar que a lo largo de la descripción, los análisis que utilicen términos tales como “procesar” o “computar” o “calcular” o “determinar” o “visualizar” o similares, se refieren a la acción y procesos de un sistema informático, o un dispositivo de cómputo electrónico similar, que manipula y transforma datos representados como cantidades físicas (electrónicas) dentro de los registros y memorias del sistema informático en otros datos representados de forma similar como cantidades
45 físicas dentro de las memorias o registros del sistema informático o dentro de otros dispositivos de almacenamiento, transmisión o visualización de información.

La presente invención se refiere además a un aparato para llevar a cabo las operaciones de la presente memoria. Este aparato se puede construir de forma especial para los propósitos requeridos, o puede comprender un ordenador de propósito general activado de forma selectiva o reconfigurado por medio de un programa de ordenador
50 almacenado en el ordenador. Tal programa de ordenador se puede almacenar en un soporte de almacenamiento de lectura de un ordenador, tal como, aunque sin limitarse a él, cualquier tipo de disco, lo que incluye discos flexibles, discos ópticos, CD-ROMs y discos ópticos magnéticos, memorias de sólo lectura (ROMs), memorias de acceso aleatorio (RAMs), EPROMs, EEPROMs, tarjetas magnéticas u ópticas, o cualquier otro tipo de soporte adecuado para el almacenamiento de instrucciones electrónicas, y estando cada uno conectado con un bus de sistema del
55 ordenador.

Los algoritmos y gráficos expuestos en la presente memoria no están relacionados de forma inherente a ningún ordenador en concreto ni a otros aparatos. Se pueden utilizar diferentes sistemas de propósito general con programas de acuerdo a las enseñanzas de la presente memoria, o pudiera resultar conveniente construir un sistema más especializado para llevar a cabo las etapas de procedimiento requeridas. La estructura requerida para
60 una diversidad de estos sistemas se verá a partir de la descripción. Además, la presente invención no está descrita

haciendo referencia a ningún lenguaje de programación en particular. Se entenderá que se puede utilizar una diversidad de lenguajes de programación para implementar las enseñanzas de la invención tal y como se describen en la presente memoria.

5 Un soporte de lectura en máquina incluye cualquier mecanismo para almacenar o transmitir información en una forma que se puede leer por una máquina (por ejemplo, un ordenador). Por ejemplo, un soporte de lectura en máquina incluye la memoria de sólo lectura ("ROM"); la memoria de acceso aleatorio ("RAM"); soportes de almacenamiento en disco magnético; soportes de almacenamiento óptico; dispositivos de memoria flash; señales eléctricas, ópticas, acústicas u otras formas de señales propagadas (por ejemplo, ondas portadoras, señales infrarrojas, señales digitales, etc.); etc.

10 Haciendo referencia a la figura 12, en ella se ilustra la invención implementada en un entorno informático adecuado. Aunque no se requiere, la invención se describirá en el contexto general de instrucciones ejecutables por ordenador, tales como módulos de programa, ejecutadas por un ordenador personal. En general, los módulos de programa incluyen rutinas, programas, objetos, componentes, estructuras de datos, etc. que realizan tareas particulares o que implementan tipos de datos abstractos particulares. Además, los expertos en la técnica entenderán que la invención se puede llevar a cabo con otras configuraciones de sistemas informáticos que incluyen dispositivos portátiles, sistemas multiprocesador, sistemas electrónicos basados en microprocesador o programables por el usuario, PCs en red, miniordenadores, ordenadores centrales y similares. La invención se puede llevar a cabo en entornos informáticos distribuidos en los que las tareas se realizan por medio de dispositivos de procesamiento remoto que están conectados a través de una red de comunicaciones. En un entorno informático distribuido, los módulos de programa pueden estar ubicados tanto en dispositivos de almacenamiento de memoria locales como remotos.

En la figura 12 se muestra un dispositivo informático de propósito general en la forma de un ordenador personal 20 convencional, que incluye una unidad de procesamiento 21, una memoria del sistema 22 y un bus de sistema 23 que conecta diferentes componentes del sistema, incluyendo la memoria del sistema con la unidad de procesamiento 21. El bus de sistema 23 puede ser de cualquiera de los diferentes tipos de estructuras de bus que incluyen un bus de memoria o unidad de control de memoria, un bus periférico y un bus local que utiliza alguna arquitectura de entre una variedad de arquitecturas de bus. La memoria del sistema incluye memoria de solo lectura (ROM) 24 y memoria de acceso aleatorio (RAM) 25. En la ROM 24 se almacena un sistema básico de entrada/salida (BIOS) 26, que contiene las rutinas básicas que permiten transferir información entre elementos dentro del ordenador personal 20, por ejemplo durante el arranque. El ordenador personal 20 incluye además una unidad de disco duro 27 para leer y escribir en un disco duro 60, una unidad de disco magnético 28 para leer y escribir en un disco magnético 29 extraíble, y una unidad de disco óptico 30 para leer y escribir en un disco óptico 31 extraíble, tales como un CD ROM u otros soportes ópticos.

La unidad de disco duro 27, la unidad de disco magnético 28 y la unidad de disco óptico 30 están conectadas al bus de sistema 23 a través de una interfaz 32 de unidad de disco duro, una interfaz 33 de unidad de disco magnético y una interfaz 34 de unidad de disco óptico, respectivamente. Las unidades y sus soportes de lectura por ordenador asociados proporcionan un almacenamiento no volátil de instrucciones de lectura por ordenador, estructuras de datos, módulos de programa y otros datos para el ordenador personal 20. Aunque el entorno mostrado a modo de ejemplo emplea un disco duro 60, un disco magnético 29 extraíble y un disco óptico 31 extraíble, los expertos en la técnica entenderán que se pueden utilizar también en el entorno de operación a modo de ejemplo otros tipos de soportes de lectura por ordenador que puedan almacenar datos que sean accesibles por un ordenador, tales como casetes magnéticos, tarjetas de memoria flash, discos video digitales, cartuchos de Bernoulli, memorias de acceso aleatorio, memorias de solo lectura, redes de zonas de almacenamiento y similares.

En el disco duro 60, disco magnético 29, disco óptico 31, ROM 24 o RAM 25 se puede almacenar un grupo de módulos de programa, incluyendo un sistema operativo 35, uno o más programas de aplicación 36, otros módulos de programa 37 y datos de programa 38. Un usuario puede introducir comandos e información en el ordenador personal 20 por medio de dispositivos de entrada tales como un teclado 40 y un dispositivo de puntero 42. Otros dispositivos de entrada (no mostrados) pueden incluir un micrófono, joystick, controlador de juego, antena parabólica, escáner o similares. Estos y otros dispositivos de entrada se conectan a menudo a la unidad de procesamiento 21 por medio de una interfaz de puerto serie 46 que está conectada al bus de sistema, pero se pueden conectar por medio de otras interfaces, tales como un puerto paralelo, un puerto juego o un bus serie universal (USB) o una tarjeta de interfaz de red. Un monitor 47 u otro tipo de dispositivo de visualización está conectado también al bus de sistema 23 por medio de una interfaz, tal como un adaptador de video 48. Además del monitor, los ordenadores personales incluyen normalmente otros dispositivos periféricos de salida, no mostrados, tales como altavoces e impresoras.

El ordenador personal 20 puede funcionar en un entorno de red utilizando conexiones lógicas con uno o más ordenadores remotos, tal como un ordenador remoto 49. El ordenador remoto 49 puede ser otro ordenador personal, un servidor, un enrutador, un PC de red, un dispositivo igual u otro nodo de red común, e incluye normalmente todos o muchos de los elementos descritos anteriormente con respecto al ordenador personal 20, aunque sólo se ha ilustrado un dispositivo de almacenamiento de memoria 50. Las conexiones lógicas representadas incluyen una red de área local (LAN) 51 y una red de área amplia (WAN) 52. Tales entornos de red son comunes en oficinas, redes de ordenadores de empresa, intranets y, entre otros, en internet.

5 Cuando se utiliza en un entorno de red LAN, el ordenador personal 20 se conecta a una red local 51 por medio de una interfaz o adaptador 53. Cuando se utiliza en un entorno de red WAN, el ordenador personal 20 incluye normalmente un modem 54 u otros medios para el establecimiento de comunicaciones sobre una WAN 52. El modem 54, que puede ser interno o externo, está conectado al bus de sistema 23 por medio de una interfaz de puerto serie 46. En un entorno de red, los módulos de programa representados con respecto al ordenador personal 20, o partes de los mismos, se pueden almacenar en el dispositivo de almacenamiento de memoria remoto. Se entenderá que las conexiones de red mostradas son a modo de ejemplo y que se pueden utilizar otros medios para el establecimiento de un enlace de comunicaciones entre los ordenadores.

10 Las personas expertas en la técnica apreciarán que se pueden hacer numerosas variaciones y/o modificaciones en la invención mostrada en las realizaciones específicas sin salirse del alcance de la invención, la cual está descrita en líneas generales. Por ejemplo, a pesar de que los ejemplos y realizaciones descritos se refieren a la obtención de una puntuación de discinesia y una puntuación de bradicinesia para un paciente con la enfermedad idiopática de Parkinson tratado con L-Dopa, se debe entender que se puede obtener cualquier puntuación de forma aislada, y que cualquiera de las puntuaciones, o ambas puntuaciones, se pueden obtener para una persona que experimente unos síntomas cinéticos que tengan otras causas.

15 Con respecto al algoritmo de puntuación de bradicinesia, en BK7 se ponderó el valor de cada una de las sub-bandas A a H identificadas en BK6 y se identificó un MSP_{MAX} a partir de los valores de banda ponderados. La puntuación de bradicinesia se calculó a continuación según la ecuación $BK = 10 \log_{10}(MSP_{max} \times PK_i)$ definida en BK10. En un ejemplo opcional, se puede identificar y reemplazar MSP_{max} por una única sub-banda de 0,8 Hz que contenga la potencia espectral media máxima SP_{maxi} .

20 En la etapa DK4 del algoritmo de puntuación de discinesia se utiliza Acc_i como un umbral por debajo del cual se considera que los datos representan "movimiento reducido". En éste, o en un ejemplo opcional, se podría establecer un umbral mínimo para Acc_i , fijado en, por ejemplo, un nivel arbitrariamente bajo o generado como respuesta a una puntuación BK muy baja.

25 Se debe entender que la presente invención se podría aplicar, por ejemplo, a la evaluación individual de movimientos hipercinéticos tales como distonía, corea y/o mioclonía. La discinesia evaluada por medio de realizaciones alternativas de la presente invención podría surgir, por ejemplo, a partir de la enfermedad de Huntington, distonía cervical, síndrome de piernas inquietas, discinesia paroxística cinesigénica, trastornos del sueño de movimiento, tics (movimientos estereotipados que son normales pero que están fuera de contexto), síndrome de Tourette, discinesia tardía, síndrome de Tourette tardío, enfermedad de Harald (Halaroidan), acantocitosis, síndrome de Hallervorden-Spatz o deficiencia asociada a pantotenato quinasa, o el síndrome de Sagawa.

30 La bradicinesia o el movimiento hipocinético evaluados por medio de realizaciones alternativas de la presente invención podrían surgir a partir de la atrofia multisistémica, degeneración estriatonigral, parálisis supranuclear progresiva, degeneración olivopontocerebelosa, degeneración ganglionar corticobasal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson inducida por medicamentos, enfermedad de Parkinson inducida por traumatismo, degeneración pálido-luisiana o enfermedad de Parkinson vascular.

35 Otro ejemplo comprende un acelerómetro (ADXL330) que es muestreado por un microcontrolador Philips ARM-Based Microcontroller LPC2138 y en la que los datos se almacenan en el dispositivo en una tarjeta de memoria flash SD para su posterior descarga manual a un PC y su análisis. El dispositivo se programa para grabar al paciente durante 16 horas al día durante 4 días sin recarga, ya que los pacientes tienen dificultad con el proceso de carga convencional. Los datos son sellados con la fecha y la hora e incluyen un encabezado con los detalles del paciente. El proveedor de servicios es capaz de programar los detalles del paciente, hora de comienzo y finalización para cada día y el número de días a grabar; todo ello debe ser guardado en el encabezado del archivo de datos.

40 El dispositivo registra la aceleración según tres ejes; X, Y, Z, utilizando un ancho de banda de CC – 10 Hz (muestreado a 100 Hz por canal). La señal se gradúa en "gravedad – g" y se miden aceleraciones entre +4g y –4g. Un reloj de tiempo real se puede programar por el neurólogo o proveedor de servicios para empezar a grabar en una fecha y hora futuras establecidas. Muy probablemente al día siguiente y desde el primer momento de la mañana. El dispositivo graba durante un período de tiempo por defecto que va desde las 6:00 am hasta las 10:00 pm de cada día, pero este período de tiempo se puede programar por el neurólogo o el proveedor de servicios. El número de días de grabación por defecto es de 3 días completos, pero se puede programar en el rango de 1 a 7 días o más. Este dispositivo permite además que se guarde una entrada del día y hora en que se tomó la medicación. Esto podría lograrse haciendo que el paciente se ponga en comunicación con el dispositivo de muñeca para indicar que se ha tomado la medicación.

45 Por la noche, cuando el paciente está en la cama y se ha quitado de la muñeca el registrador de datos, el registrador de datos se colocará en un soporte para la recarga de la batería y para la descarga de los datos hasta un servidor central o hasta el propio servidor del doctor.

Las presentes realizaciones se han de considerar, por tanto, en todos los sentidos, como ilustrativas y no limitativas.

REIVINDICACIONES

1. Un método automatizado para la determinación de un estado discinético de una persona, comprendiendo el método:
- 5 obtener una serie temporal de datos de un acelerómetro que se lleva en una extremidad de la persona, a lo largo de un período de tiempo prolongado durante las actividades diarias de la persona;
- hacer un filtrado pasa-banda de los datos del acelerómetro para extraer los datos filtrados de una banda de interés, en el que la banda de interés tiene una frecuencia de corte inferior elegida para eliminar la componente continua y una frecuencia de corte superior que es elegida para eliminar las componentes de frecuencia superiores, las cuales, en general, no resultan de movimientos humanos normales;
- 10 extraer uno o más conjuntos de datos de aceleración de la serie temporal de los datos de aceleración; siendo cada conjunto de una duración temporal que se elige lo suficientemente pequeña como para que se determinen medidas relativamente regulares de discinesia, siendo a la vez lo suficientemente largo como para proporcionar una probabilidad razonable de que ocurra un movimiento significativo de la persona durante ese conjunto;
- 15 comparar los datos del acelerómetro con un valor umbral;
- determinar una proporción de tiempo durante el cual los datos del acelerómetro permanecen por debajo del valor umbral, en el que la proporción de tiempo determinada es representativa de un tiempo de movimiento reducido (T_{RM}); y
- 20 procesar los datos filtrados y dicha proporción de tiempo (T_{RM}) determinada, para así determinar una medida del estado discinético.
2. El método según la reivindicación 1, en el que la etapa de comparar los datos del acelerómetro con un valor umbral comprende comparar una media móvil de una ventana de los datos del acelerómetro con el valor umbral con objeto de reducir los efectos del ruido, y en el que la etapa de determinar la proporción de tiempo durante el cual los datos del acelerómetro permanecen por debajo del valor umbral comprende excluir todos los datos de cada ventana en la que la media móvil exceda el valor umbral.
- 25 3. El método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el método comprende además:
- comparar los datos del acelerómetro con un valor umbral; y
- determinar una medida de la potencia de los datos del acelerómetro que están por debajo del valor umbral.
4. El método según la reivindicación 3, en el que la medida de la potencia de los datos que están por debajo del valor umbral comprende la potencia espectral media (SP_{RM}) obtenida mediante la aplicación de una transformada rápida de Fourier a los datos del acelerómetro por debajo del umbral; y en el que el método comprende además calcular una varianza (VAR) de las componentes de frecuencia de los datos del acelerómetro, y calcular una puntuación DK de discinesia para la determinación de una medida de discinesia, en el que DK se calcula según una de las fórmulas: $DK = A \times \log_c (VAR \times SP_{RM} / T_{RM})$; $DK = A \times \log_c (VAR / T_{RM})$; $DK = A \times \log_c (SP_{RM} / T_{RM})$; $DK = A \times \log_c (Acc \times SP_{RM} / T_{RM})$ y $DK = A \times \log_c (SP_{RM,RMS} / T_{RM})$;
- 35 en donde A, c y Acc son constantes de ajuste que se pueden elegir, T_{RM} es el tiempo de movimiento reducido y $SP_{RM,RMS}$ se puede obtener a partir del valor cuadrático medio de la SP_{RM} .
5. El método según la reivindicación 4, en el que se calcula una media móvil de múltiples puntuaciones de discinesia consecutivas.
- 40 6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además calcular una puntuación acumulada de discinesia que comprende una suma de las medidas individuales determinadas, con objeto de proporcionar una indicación acumulada de discinesia.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la frecuencia de corte superior está en el intervalo 3 – 15 Hz.
- 45 8. El método de la reivindicación 7, en el que la frecuencia de corte superior es 4 Hz.
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el conjunto es de una duración temporal que está en el intervalo de 30 segundos a 4 minutos.
10. Un dispositivo (114) para la determinación de un estado discinético de una persona, comprendiendo el dispositivo:

- 5 un filtro pasa-banda para hacer un filtrado pasa-banda de una serie temporal de datos de un acelerómetro obtenidos a partir de un acelerómetro (21) que se lleva en una extremidad de la persona a lo largo de un período de tiempo prolongado durante las actividades diarias de la persona, para extraer los datos filtrados de una banda de interés, en el que la banda de interés tiene una frecuencia de corte inferior elegida para eliminar la componente continua y una frecuencia de corte superior que es elegida para eliminar las componentes de frecuencia superiores, las cuales, en general, no resultan de movimientos humanos normales; y
- un procesador configurado para:
- 10 extraer uno o más conjuntos de datos de aceleración de la serie temporal de los datos de aceleración; siendo cada conjunto de una duración temporal que se elige lo suficientemente pequeña como para que se determinen medidas relativamente regulares de discinesia, siendo a la vez lo suficientemente largo como para proporcionar una probabilidad razonable de que ocurra un movimiento significativo de la persona durante ese conjunto;
- comparar los datos del acelerómetro con un valor umbral;
- 15 determinar una proporción de tiempo durante el cual los datos del acelerómetro permanecen por debajo del valor umbral, en el que la proporción de tiempo determinada es representativa de un tiempo de movimiento reducido (T_{RM}); y
- procesar los datos filtrados y dicha proporción de tiempo (T_{RM}) determinada, para así determinar una medida del estado discinético.
- 20 11. Un producto de programa de ordenador que comprende unos medios de programa de ordenador para hacer que un ordenador ejecute un procedimiento para la determinación de un estado discinético de una persona, comprendiendo el producto de programa de ordenador:
- unos medios de código de programa de ordenador para obtener una serie temporal de datos de un acelerómetro que se lleva en una extremidad de la persona, a lo largo de un período de tiempo prolongado durante las actividades diarias de la persona;
- 25 unos medios de código de programa de ordenador para hacer un filtrado pasa-banda de los datos del acelerómetro para extraer los datos filtrados de una banda de interés, en el que la banda de interés tiene una frecuencia de corte inferior elegida para eliminar la componente continua y una frecuencia de corte superior que es elegida para eliminar las componentes de frecuencia superiores, las cuales, en general, no resultan de movimientos humanos normales;
- 30 unos medios de código de programa de ordenador para extraer uno o más conjuntos de datos de aceleración de la serie temporal de los datos de aceleración; siendo cada conjunto de una duración temporal que se elige lo suficientemente pequeña como para que se determinen medidas relativamente regulares de discinesia, siendo a la vez lo suficientemente largo como para proporcionar una probabilidad razonable de que ocurra un movimiento significativo de la persona durante ese conjunto;
- 35 unos medios de código de programa de ordenador para comparar los datos del acelerómetro con un valor umbral;
- unos medios de código de programa de ordenador para determinar una proporción de tiempo durante el cual los datos del acelerómetro permanecen por debajo del valor umbral, en el que la proporción de tiempo determinada es representativa de un tiempo de movimiento reducido (T_{RM}); y
- 40 unos medios de código de programa de ordenador para procesar los datos filtrados y dicha proporción de tiempo (T_{RM}) determinada, para así determinar una medida del estado discinético.

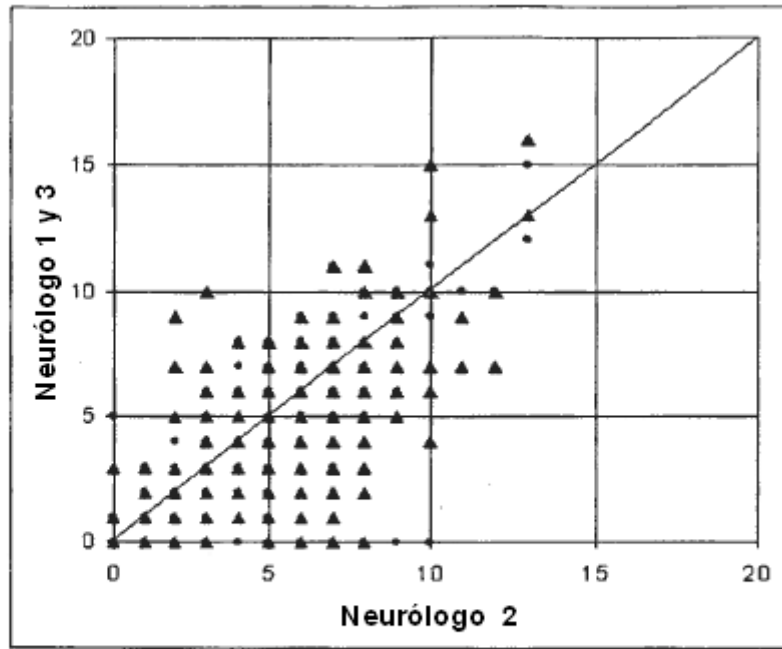


Figura 1

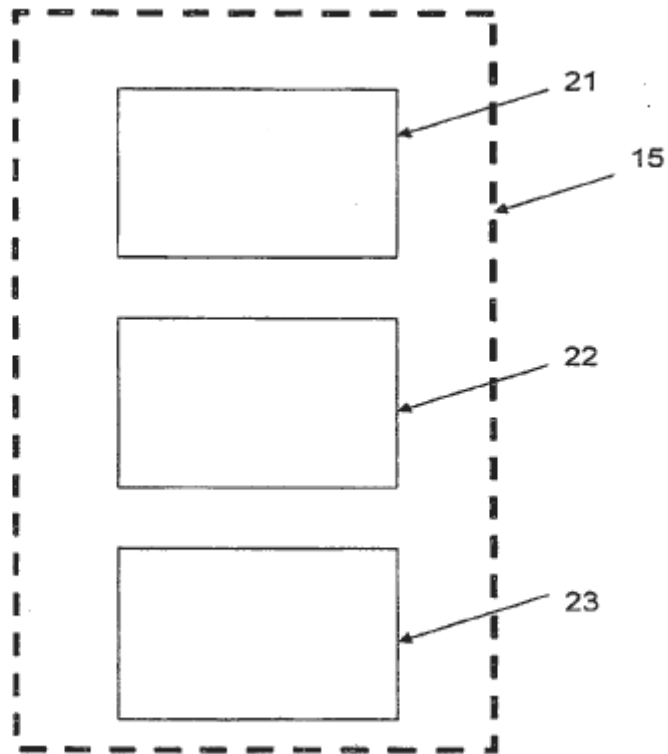


Figura 2

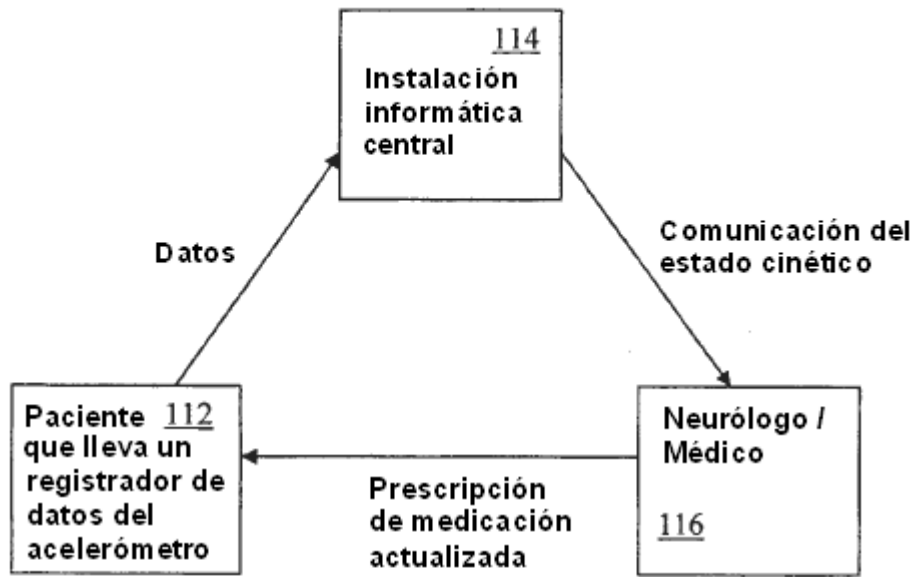


Figura 3

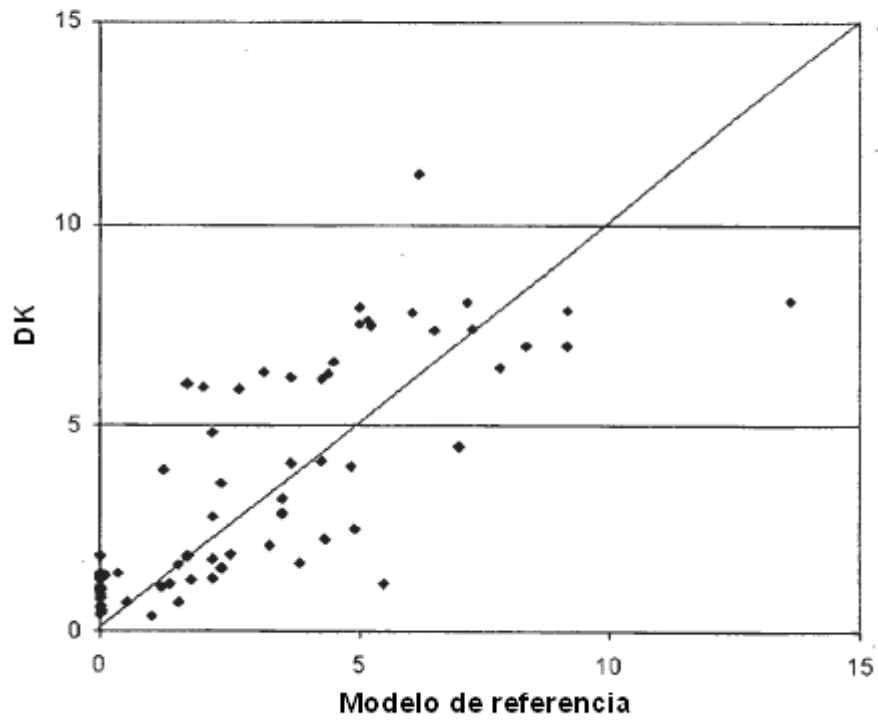


Figura 4

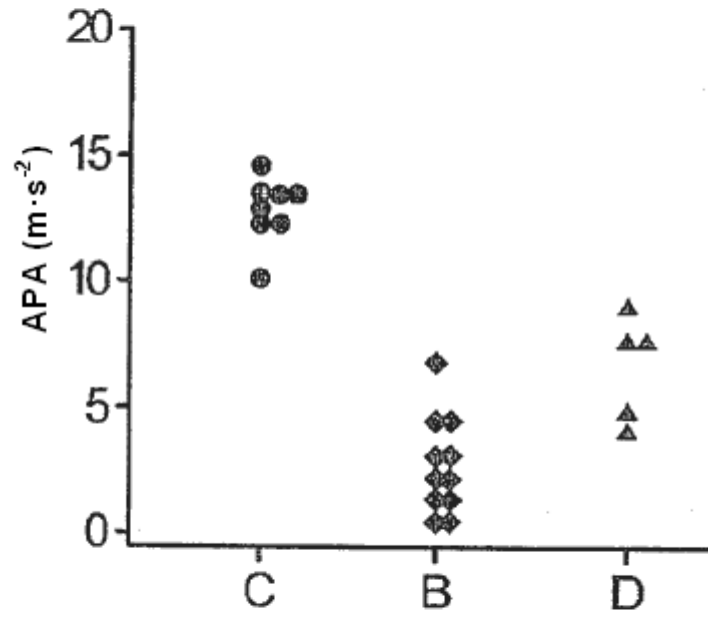


Figura 5

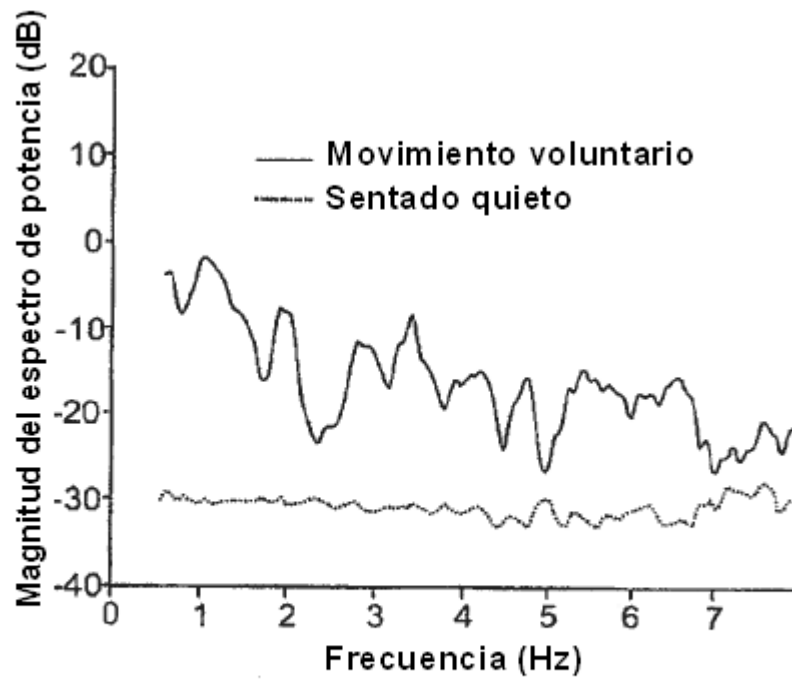


Figura 6a

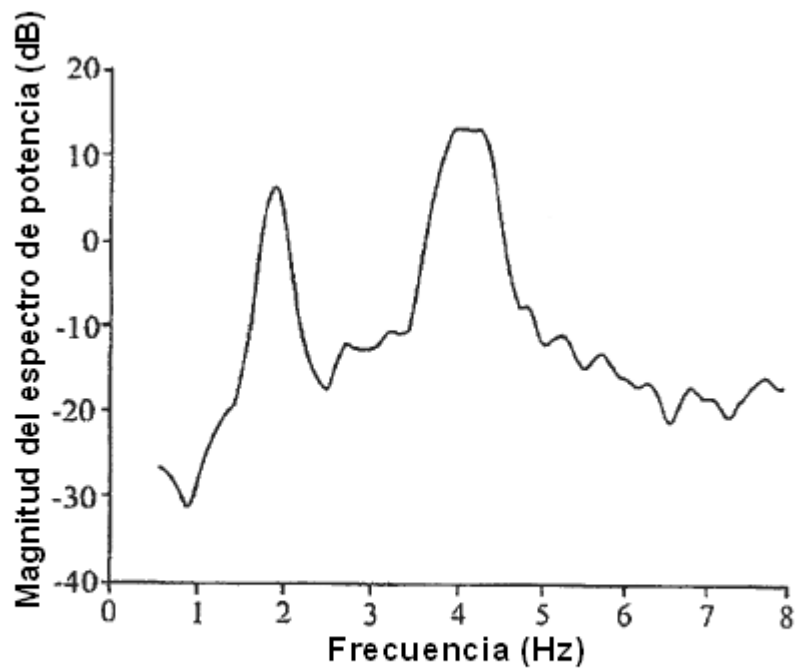


Figura 6b

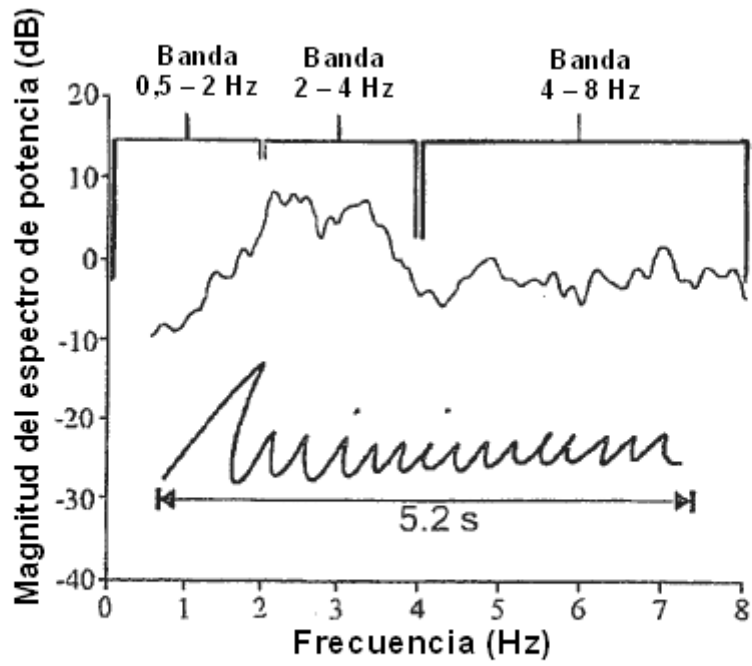


Figura 7

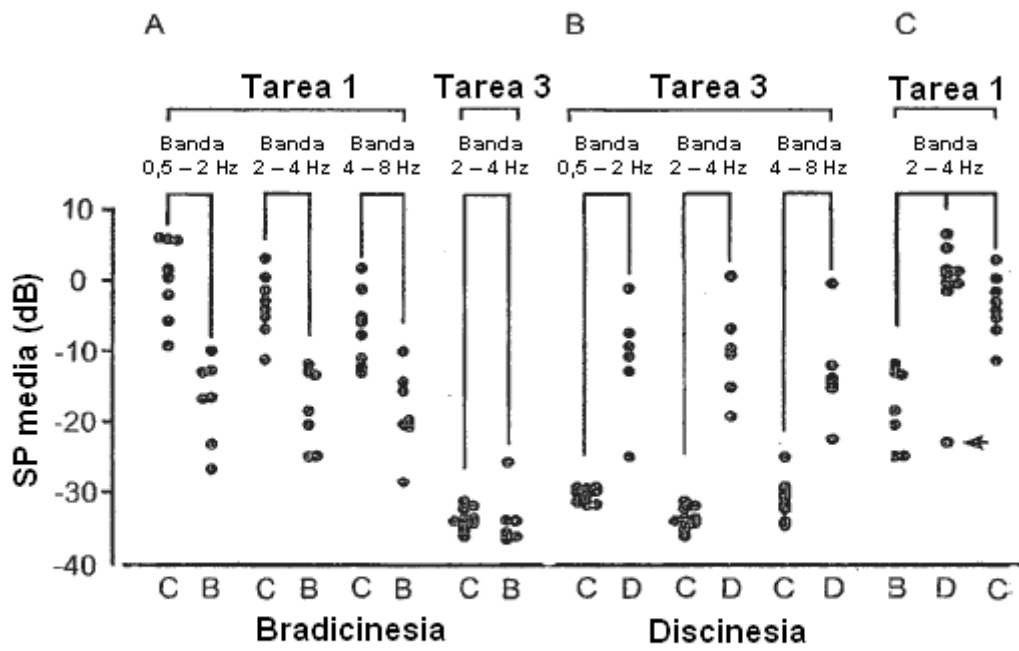


Figura 8

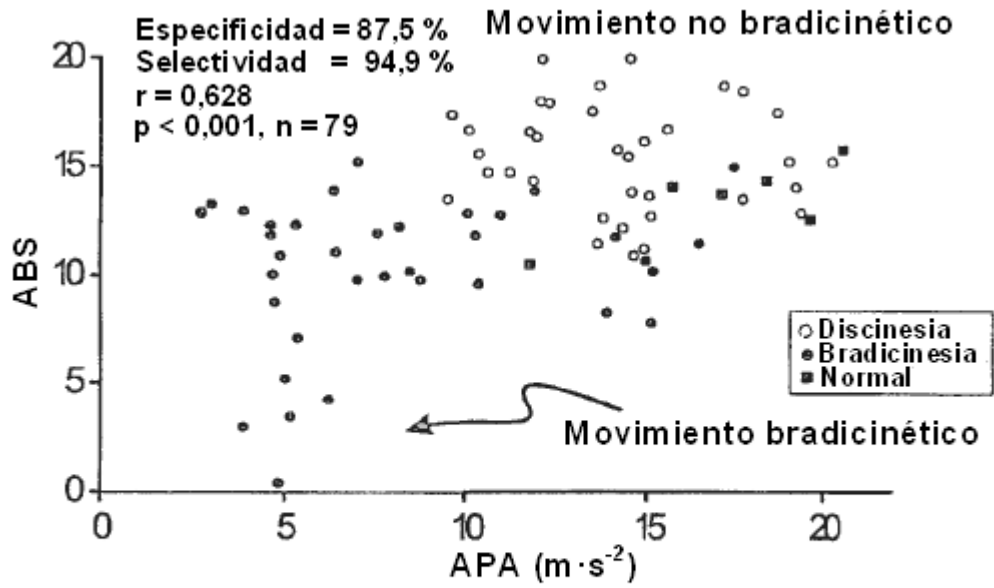


Figura 9a

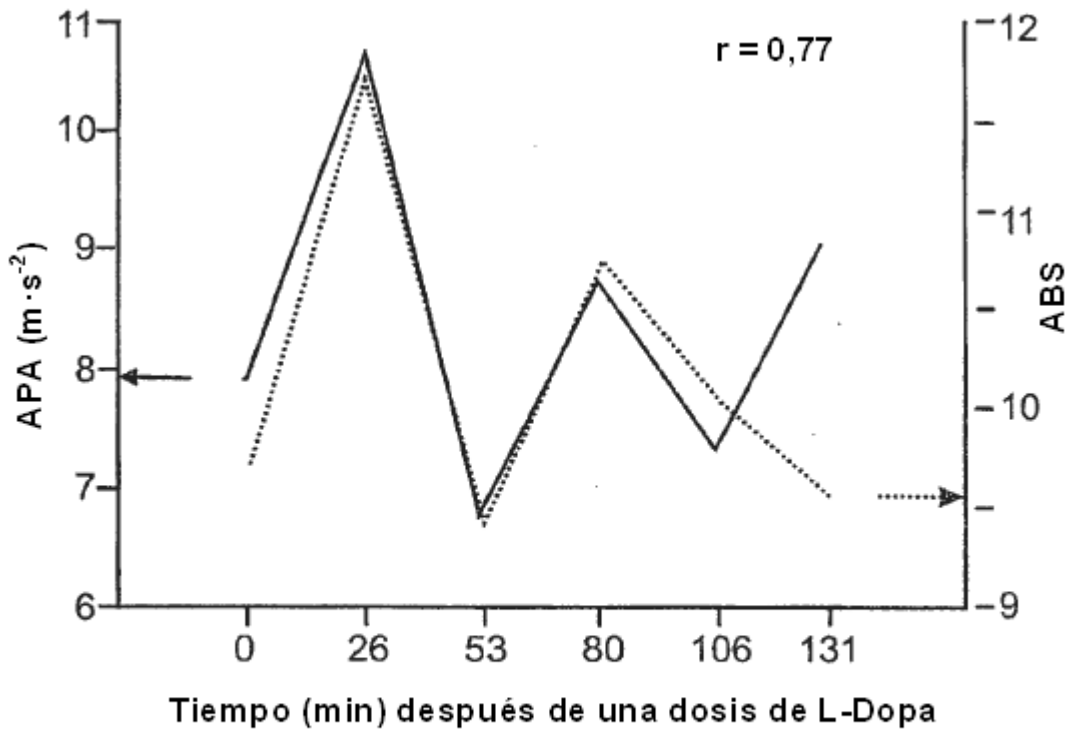


Figura 9b

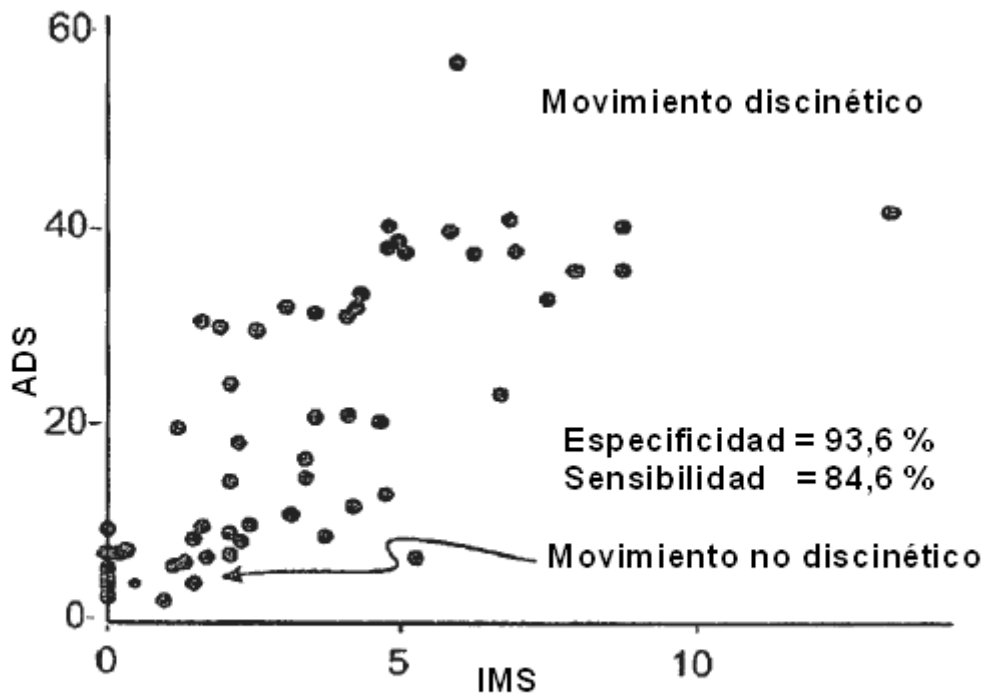


Figura 10a

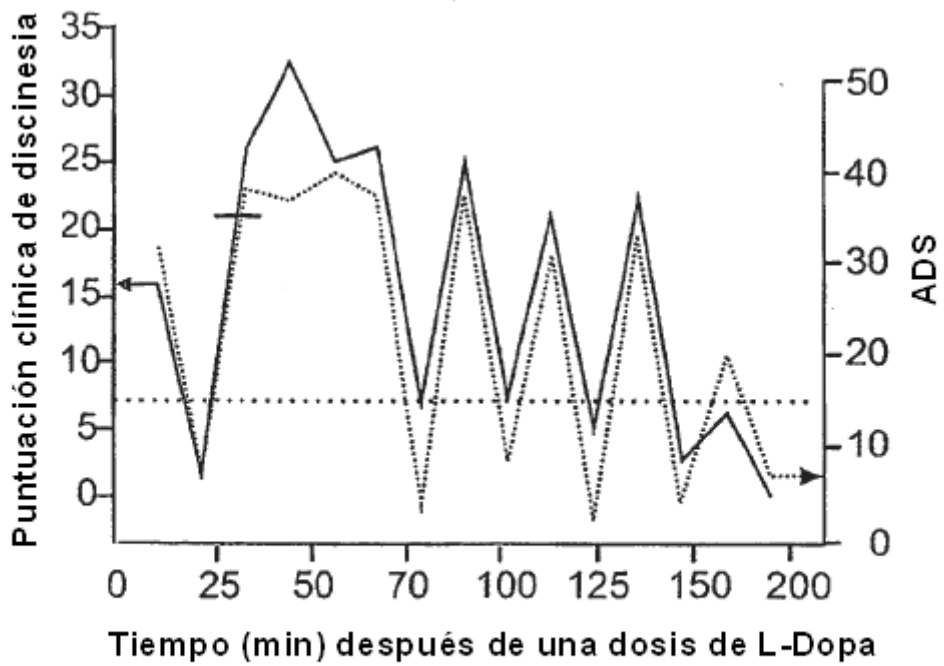


Figura 10b

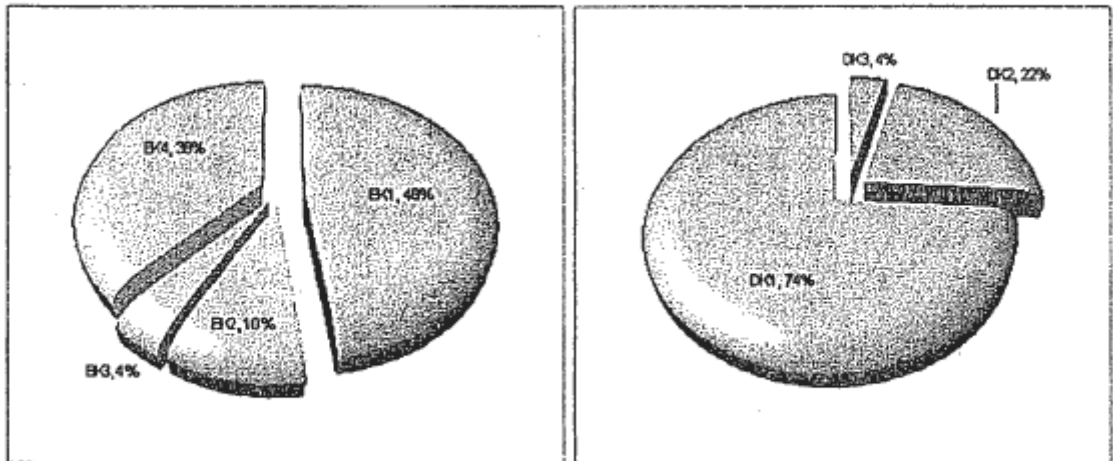
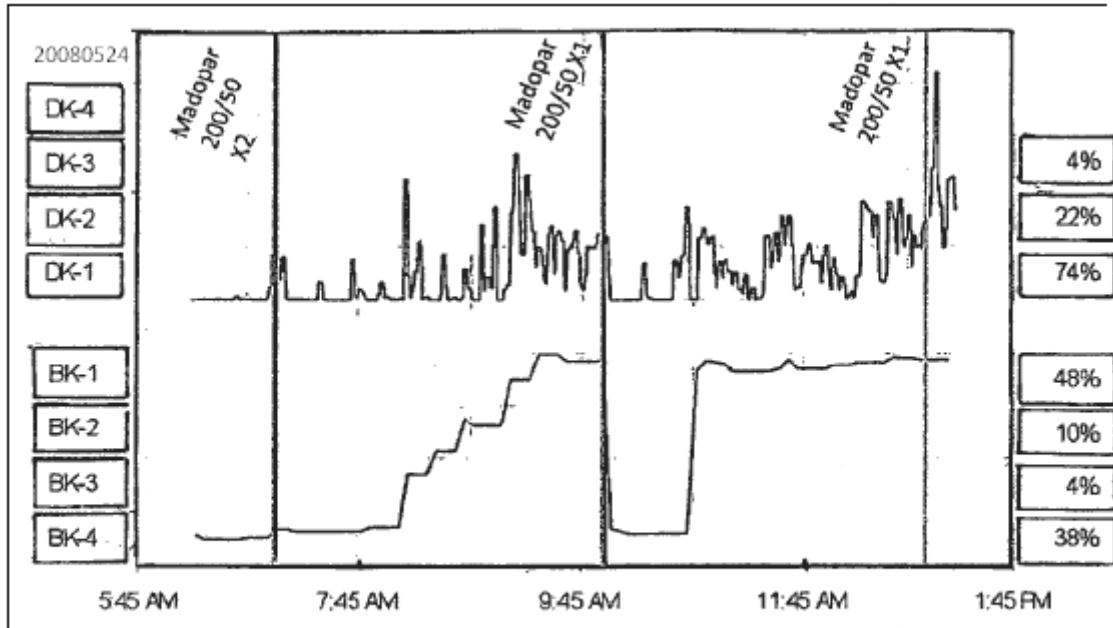


Figura 11

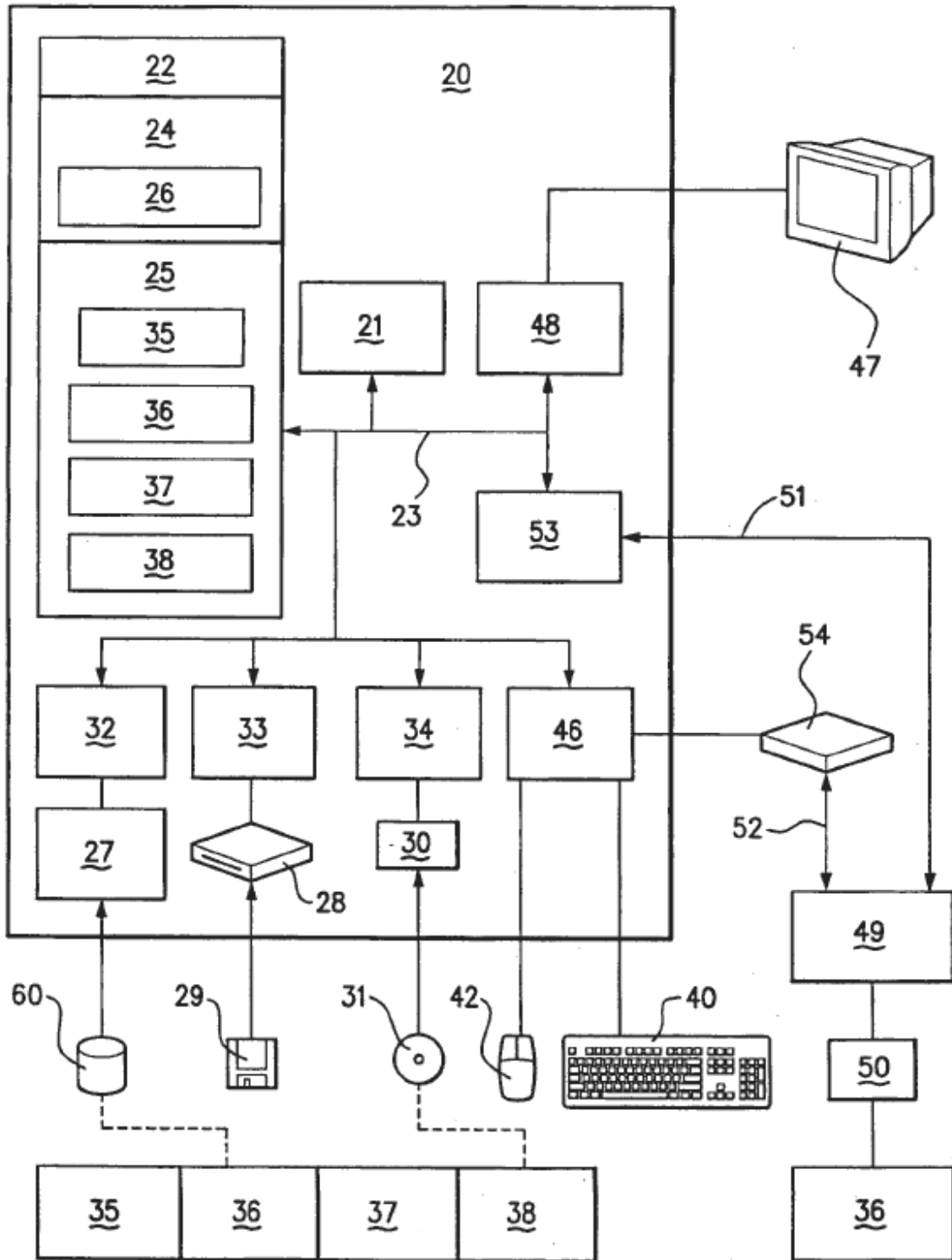


Figura 12

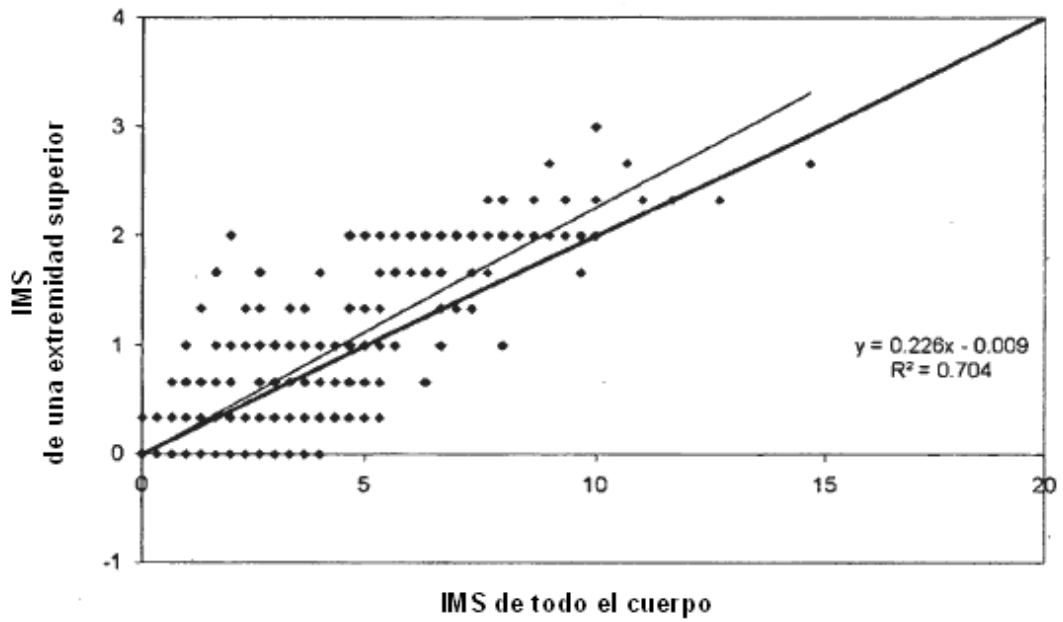


Figura 13

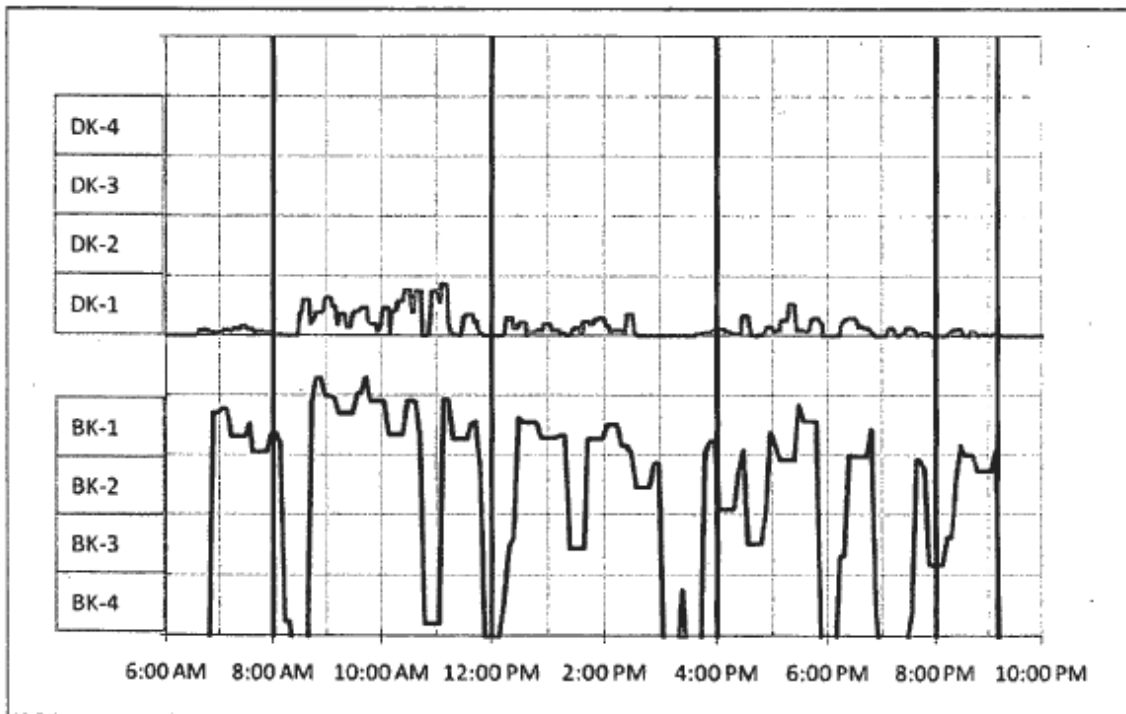


Figura 14

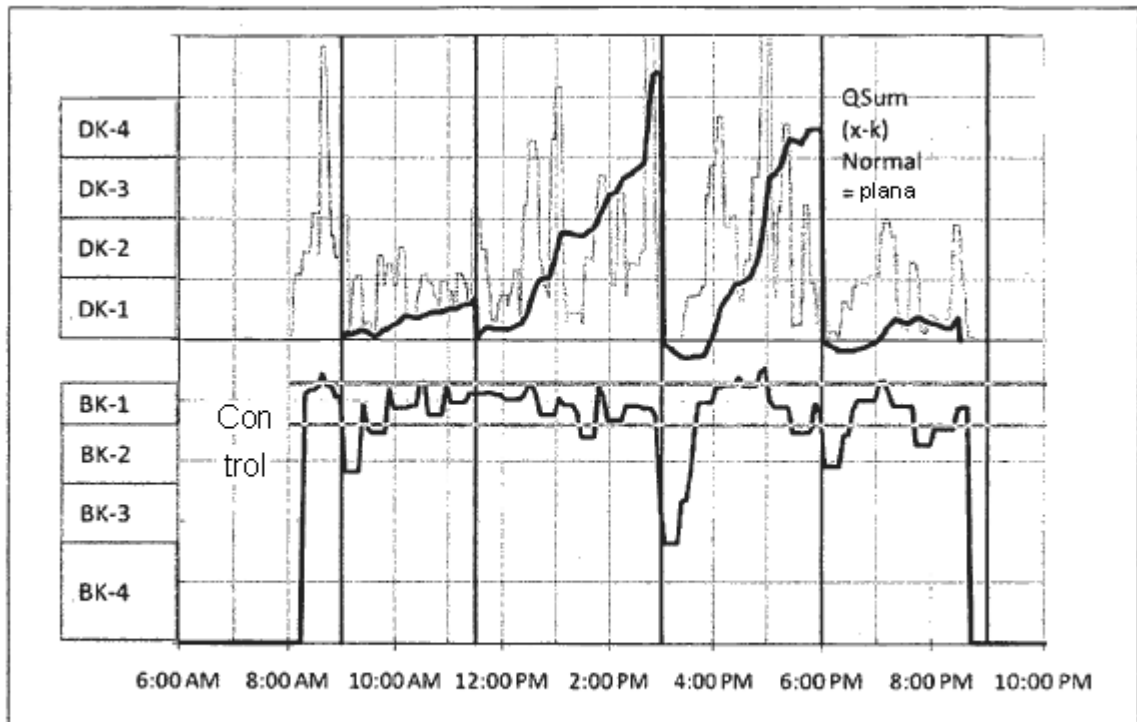


Figura 15

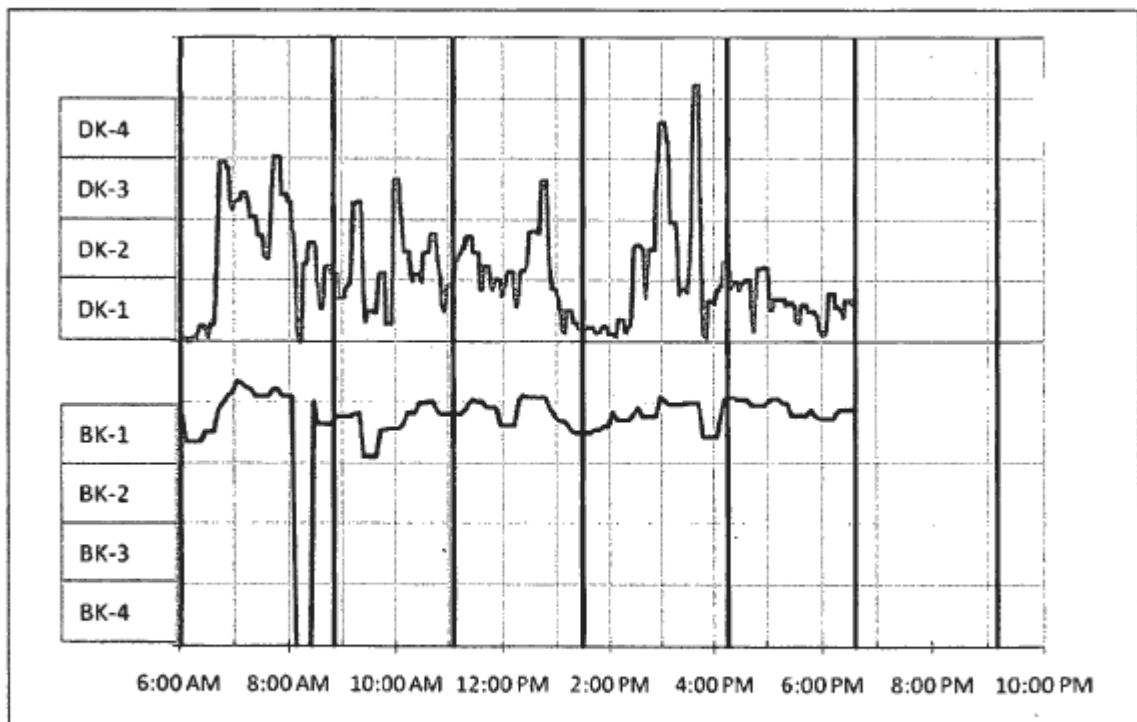


Figura 16