

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 437**

51 Int. Cl.:

<b>A61B 5/046</b>	(2006.01)
<b>G06F 17/00</b>	(2006.01)
<b>G06K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61B 5/024</b>	(2006.01)
<b>A61B 5/0464</b>	(2006.01)
<b>A61N 1/365</b>	(2006.01)
<b>A61N 1/39</b>	(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2005 PCT/US2005/001849**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2005 WO05072237**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2005 E 05711728 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 1706031**

54 Título: **Monitorización cardiaca**

30 Prioridad:

**21.01.2004 US 762887**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.10.2017**

73 Titular/es:

**CARDIONET, INC. (100.0%)  
1000 Cedar Hollow Road, Suite 102  
Malvern, PA 19355, US**

72 Inventor/es:

**KORZINOV, LEV**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 638 437 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

Monitorización cardiaca

## 5 Antecedentes

La siguiente descripción se refiere a monitorización cardiaca, por ejemplo, monitorizando la actividad eléctrica cardiaca.

- 10 La actividad eléctrica del corazón puede monitorizarse para rastrear diversos aspectos del funcionamiento del corazón. Dada la conductividad volumétrica del cuerpo, electrodos sobre la superficie del cuerpo o bajo la piel a menudo presentan diferencias de potencial relacionadas con esta actividad. Una actividad eléctrica anómala puede ser indicativa de enfermedades u otras afecciones fisiológicas que pueden variar entre benignas y mortales.
- 15 Un ejemplo de dicha afección fisiológica es fibrilación auricular. La fibrilación auricular implica la pérdida de sincronía entre las aurículas y los ventrículos. En fibrilación auricular compleja, ondulaciones de despolarización de vida larga se desplazan a lo largo de trayectorias circulares en las aurículas. Esto puede causar latidos ventriculares irregulares así como estancamiento y coagulación sanguínea en las aurículas.
- 20 La fibrilación auricular está entre las formas más comunes de arritmia cardiaca y puede afectar a más de dos millones de personas anualmente. La fibrilación auricular ha sido asociada con accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca congestiva y cardiomiopatía.

Otro ejemplo de dicha afección fisiológica es el aleteo auricular. El aleteo auricular también implica la pérdida de sincronía entre las aurículas y los ventrículos. En el aleteo auricular, múltiples formas de onda auriculares alcanzan el nodo auriculoventricular (AV) durante cada latido ventricular debido a, por ejemplo, cicatrices auriculares, un infarto auricular o un circuito re-entrante que circunda una parte de la aurícula derecha.

El aleteo auricular es menos común que la fibrilación auricular pero está asociado con accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca congestiva y cardiomiopatía.

El documento US 2004/0010201 A1 describe un procedimiento y un aparato portátil que funciona con batería para detectar una fibrilación auricular a través de monitorización de los intervalos R-a-R de los complejos QRS de un paciente. Se dice que ritmos cardiacos irregulares diferentes de AF, por ejemplo, contracción ventricular prematura (PVC), y arritmia regular tal como bigeminismo o trigeminismo, son ignorados.

El documento US 2002/193838 A1 se refiere a un sistema de gestión del ritmo cardiaco para discriminar AF de AFL. Se computa una variación promedio de longitud del ciclo respecto a longitud del ciclo (variabilidad de alta frecuencia de longitud del ciclo) basándose en relaciones de intervalos en serie de señales cardiacas detectadas. El promedio computado se compara con uno o más valores umbral predeterminados.

El documento WO 03/077755 A1 se refiere a un procedimiento para detectar arritmias cardiacas, por ejemplo fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia auricular multifocal, taquicardia ventricular, PVC etc., a partir de diferencias entre intervalos R-a-R sucesivos. Se calculan histogramas de densidad de probabilidad  $\Delta RR$  a partir de una diferencia entre dos intervalos R-a-R sucesivos ( $\Delta RR$ ) y se ajustan mediante una distribución matemática tal como una distribución Lorentziana y/o Gaussiana. Las similitudes entre un histograma de ensayo para un paciente dado y un histograma estándar se evalúan en un comparador mediante un ensayo de Kolmogorov-Smirnov.

El documento US 2003/0144597 A1 se refiere a un procedimiento y aparato para detectar actividad cardiaca irregular y estimar la frecuencia cardiaca del corazón de un animal. El aparato incluye un grupo de seis estructuras de almacenamiento R-a-R que reciben una entrada de seis valores de intervalos R-a-R sucesivos. Un motor de probabilidad está acoplado a las estructuras de almacenamiento y emite un valor medio de los seis valores de intervalo R-a-R y un valor mediano de ese valor medio.

El documento US 2002/065473 A1 se refiera a un dispositivo implantable que comunica con un "programador" externo. De este modo, AF debe discriminarse de AF1, taquicardia ventricular (VT), fibrilación ventricular (VF) y aleteo ventricular (VF1) usando detección de la frecuencia ventricular preferentemente sin cables. La AF se detecta basándose en una variación de un latido a otro.

Cerutti et al. "Analysis of the dynamics of RR interval series for the detection of atrial fibrillation episodes", Computers

in Cardiology 1997, 7 de septiembre de 1997, páginas 77-80, describe una manera de discriminar un ritmo sinusal de latidos normales de episodios de AF usando una variación del espectro de frecuencia, módulo máximo, y una entropía condicional corregida de una serie R-a-R con el fin de valorar la regularidad de la serie mediante su espectro y las distribuciones polares correspondientes.

5

El documento US 6.308.094 B1 describe un dispositivo médico y un procedimiento para predecir arritmias cardiacas y diferenciarlas en potencialmente letales y no potencialmente letales recopilando una señal de serie R-a-R, descomponiendo o comprimiendo matemáticamente la señal en varios elementos o componentes que contienen la información más significativa y rastreando los cambios en los varios elementos. La señal puede dividirse en

10 ventanas temporales, y descomponerse en una pluralidad de coeficientes o componentes tales como coeficientes de transformación de Karhunen Loeve (KLT) que son predictivos de la aparición de una arritmia cardiaca.

### Resumen

15 La presente invención proporciona un sistema de acuerdo con la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas están definidas en las reivindicaciones dependientes. Aspectos, ejemplos, implementaciones o realizaciones que no están dentro de la definición de las reivindicaciones adjuntas no son parte de la presente invención.

Se recopila información que describe una variabilidad en intervalos R a R en una serie de latidos y la información

20 recopilada está en función de una relación de un primer intervalo R a R y un intervalo R a R inmediatamente precedente, en relación con el factor DRR(n) tal como viene dado por

$$DRR(n) = ABS \left( \frac{RR(n, n-1)}{RR(n, n-1) + RR(n-1, n-2)} - 1/2 \right).$$

25 La variabilidad en el primer intervalo de valores puede designarse como siendo en gran medida irrelevante, designando información relacionada con factores DRR(n) menores de 0,02 como siendo en gran medida irrelevante. La variabilidad en el segundo intervalo de valores puede designarse como siendo indicativa de fibrilación auricular, designando información relacionada con factores DRR(n) mayor de aproximadamente 0,02 y menor de aproximadamente 0,15 como siendo indicativa de fibrilación auricular. La variabilidad en el tercer intervalo de valores

30 puede estar designada como siendo indicativa negativamente de fibrilación auricular designando información relacionada con factores DRR(n) mayores de aproximadamente 0,157 como siendo indicativa negativamente de fibrilación auricular.

La información que describe la variabilidad puede recopilarse recopilando la variabilidad en frecuencia cardiaca en

35 una serie de entre 20 y 200 de los intervalos R a R recientes. La relevancia determinada de la variabilidad puede ser la relevancia de la variabilidad respecto a fibrilación auricular sostenida. La serie de intervalos R a R puede ser una serie continua de intervalos R a R.

El sistema puede estar configurado para recopilar la información comparando intervalos R a R recientes con

40 intervalos R a R precedentes para dar comparaciones de intervalos R a R, y determinar la relevancia promedio de la colección ponderada de comparaciones de intervalos R a R respecto a fibrilación auricular. La ponderación puede incluir identificar un primero de los recientes latidos como un latido ventricular y asignar un valor preestablecido para ponderar el primer latido. El valor preestablecido puede ser indicativo negativamente de fibrilación auricular.

45 Un acontecimiento de taquicardia ventricular puede identificarse basándose al menos en parte en la identificación del latido ventricular. Pueden compararse intervalos R a R recientes con intervalos R a R inmediatamente precedentes para dar las comparaciones.

Los sistemas y técnicas de monitorización cardiaca pueden proporcionar una o más de las siguientes ventajas. La

50 fibrilación auricular ("AFib") y/o el aleteo auricular ("AFlut," con "AF" refiriéndose a ambos) pueden distinguirse de otros tipos de arritmia cardiaca, tal como la irregularidad del ritmo sinusal normal, irregularidad procedente de diversos tipos de bloqueos cardiacos y la irregularidad asociada con contracciones ventriculares prematuras. Los sistemas y técnicas descritos son un enfoque práctico para calcular la irregularidad latido a latido mientras se proporciona predictibilidad positiva mejorada de AF. Además, los sistemas y técnicas descritos son capaces de

55 identificar episodios de AF sostenida, donde la AF continúa durante más de aproximadamente 20 latidos y tiene una importancia clínica aumentada.

Por ejemplo, cuando los sistemas y técnicas descritas en este contexto se usaron para analizar la base de datos de

arritmia MIT-BIH, disponible de MIT-BIH Database Distribution, MIT Room E25-505A, Cambridge, Mass. 02139, EE. UU., se obtuvieron una sensibilidad a AF superior al 90% y una predictividad positiva superior al 96%.

- Los sistemas y técnicas descritos están bien adaptados para monitorizar señales cardiacas de pacientes ambulatorios que están lejos de entornos controlados tales como camas de hospital o instalaciones de tratamiento. Las señales cardiacas obtenidas de pacientes ambulatorios pueden ser más ruidosas y afectadas fuertemente de otro modo por los niveles de actividad incrementados del paciente. Por lo tanto, se requieren sistemas y técnicas de monitorización mejorados, tales como los descritos en el presente documento, para pacientes ambulatorios.
- 10 Los sistemas y técnicas descritos están también bien adaptados a monitorización en tiempo real de pacientes con arritmia, donde retardos mínimos en la distinción entre diferentes tipos de arritmia cardiaca pueden acelerar la administración de cualquier atención médica urgente. Los sistemas y técnicas descritos también requieren recursos de computación mínimos. Además, los sistemas y técnicas descritos no requieren formación antes de que puedan distinguirse diferentes tipos de arritmia cardiaca.
- 15 Los detalles de una o más implementaciones de la invención se muestran en los dibujos adjuntos y la descripción a continuación. Otras características, objetos y ventajas serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y a partir de las reivindicaciones.

## 20 Descripción de los dibujos

- La FIG. 1 muestra un sistema en el que una señal cardiaca es monitorizada para fines médicos.  
 La FIG. 2 muestra un ejemplo de una señal cardiaca.  
 La FIG. 3 muestra un ejemplo de instrumentación para monitorización cardiaca usando una señal cardiaca.
- 25 La FIG. 4 muestra un diagrama de estado ejemplar de un sistema de monitorización cardiaca durante monitorización cardiaca.  
 La FIG. 5 muestra un proceso para monitorización cardiaca para la detección de un acontecimiento de AF.  
 La FIG. 6A muestra un proceso para determinar la variabilidad en los intervalos R a R recientes e identificar si la variabilidad es relevante para el inicio o la finalización de AF.
- 30 La FIG. 6B muestra un gráfico del factor DRR(n) como una función de  $RR(n-1, n-2)/RR(n, n-1)$ .  
 La FIG. 7 muestra una función de transformación para ponderar la variabilidad en la temporización de latidos recientes.  
 La FIG. 8 muestra un ejemplo de instrumentación para monitorización cardiaca usando una pista de electrocardiograma.
- 35 La FIG. 9 muestra un diagrama de estado ejemplar de un sistema de monitorización cardiaca que se adapta a la variabilidad causada por latidos ventriculares.  
 La FIG. 10 muestra un proceso para determinar la variabilidad de intervalos R a R recientes e identificar si la variabilidad es relevante para el inicio de AF mientras se adapta a variabilidad causada por latidos ventriculares.  
 La FIG. 11 muestra un proceso para determinar la variabilidad de intervalos R a R recientes e identificar si la variabilidad es relevante para la finalización de AF mientras se adapta a variabilidad causada por latidos ventriculares.
- 40 Símbolos de referencia similares en los diversos dibujos indican elementos similares.

## Descripción detallada

- 45 La FIG. 1 muestra un sistema (100) en el que una señal cardiaca es monitorizada para fines médicos. El sistema (100) incluye un individuo (105), instrumentación (110), una trayectoria de señal (115) y un receptor (120). El individuo (105) puede ser un paciente o un individuo sano para el cual se considera que la monitorización de una o más señales biológicas es apropiada. La instrumentación (110) puede incluir un o más elementos de detección, calibración, procesamiento de señales, control, almacenamiento de datos y transmisión adecuados para generar y procesar la señal cardiaca, así como transmitir toda o una parte de la señal cardiaca por la trayectoria (115). La trayectoria (115) puede ser cualquier medio adecuado para transmisión de datos, incluyendo medios por cable e inalámbricos adecuados para transportar señales ópticas y/o eléctricas. El receptor (120) puede incluir un elemento receptor para recibir la señal transmitida, así como diversos elementos de procesamiento y almacenamiento de datos para extraer y almacenar la información transportada por la transmisión respecto al estado del individuo (105).
- 50 El receptor (120) puede ser un sistema médico ya que el receptor (120) presenta información al personal médico o a un sistema experto médico para análisis. El receptor (120) puede estar situado a distancia de la instrumentación (110) ya que el receptor (120) no está ubicado en el mismo sitio que la instrumentación (110) (por ejemplo, en el mismo hospital, residencia geriátrica u otra instalación de atención médica) o el receptor (120) puede estar dentro de la misma área general o en las inmediaciones de la instrumentación (110) (por ejemplo, dentro de la misma sala,
- 60

edificio o instalación de atención sanitaria).

La FIG. 2 muestra un ejemplo de una señal cardiaca, concretamente la pista de un electrocardiograma escalar (200).

La pista de electrocardiograma (200) sigue una diferencia de potencial (205) medida entre dos puntos en la superficie del cuerpo de un individuo. La diferencia de potencial (205) cambia con el tiempo (210) de una manera característica de la fisiología y función del corazón de un individuo.

La pista de electrocardiograma (200) generalmente incluye elementos característicos con aspectos particulares de actividad cardiaca. Por ejemplo, la pista (200) incluye una serie de complejos QRS (215, 220, 225) asociados con la activación de los ventrículos. El complejo QRS (225) incluye una onda R  $R_n$ , el complejo QRS (220) incluye una onda R  $R_{n-1}$  y el complejo QRS (215) incluye una onda R  $R_{n-2}$ . El tiempo entre ondas R sucesivas puede denominarse como el intervalo R a R. En particular, el intervalo R a R entre la onda R  $R_n$  y la onda R  $R_{n-1}$  es  $RR(n,n-1)$  y el intervalo R a R entre la onda R  $R_{n-1}$  y la onda R  $R_{n-2}$  es  $RR(n-1,n-2)$ .

La FIG. 3 muestra un ejemplo de instrumentación (110) para monitorización cardiaca usando una señal cardiaca tal como la pista de electrocardiograma (200). La instrumentación (110) incluye un sensor (305), un amplificador/procesador de señales (310), un detector de latidos (315), un detector de fibrilación auricular/aleteo auricular (AF) (320), una lógica de decisión (325) y un generador de acontecimientos (330). El sensor (305) puede incluir dos o más electrodos sometidos a una o más diferencias de potencial que dan una señal de voltaje tal como la pista de electrocardiograma (200). Los electrodos pueden ser electrodos de la superficie corporal tales como electrodos de plata/cloruro de plata y pueden posicionarse en ubicaciones definidas para ayudar a monitorizar la actividad eléctrica del corazón. El sensor (305) también puede incluir cables u otros conductores que formen una trayectoria de señal hasta el amplificador/procesador de señales (310). El amplificador/procesador de señales (310) puede recibir, amplificar y/o procesar las señales de voltaje. El procesamiento puede incluir filtración y digitalización. La amplificación y el resto del procesamiento puede producirse antes o después de la digitalización. El amplificador/procesador de señales (310) puede proporcionar la señal amplificada a/o procesada al detector de latidos (315).

El detector de latidos (315) es un dispositivo tal como un circuito u otra disposición que identifica el periodo de tiempo entre contracciones ventriculares. Por ejemplo, el detector de latidos (315) puede ser un detector de QRS ya que identifica complejos QRS sucesivos (o un indicador equivalente de actividad ventricular) y determina la temporización latido a latido a partir del tiempo entre complejos. La temporización latido a latido puede determinarse midiendo los tiempos entre ondas R sucesivas, tales como  $RR(n,n-1)$  y  $RR(n-1,n-2)$  en la pista de electrocardiograma (200) (FIG. 2). El detector de latidos (315) puede proporcionar información respecto al periodo de tiempo entre contracciones ventriculares al detector de AF (320).

El detector de AF (320) es un dispositivo de procesamiento de datos que analiza información respecto al periodo de tiempo entre contracciones ventriculares para detectar AF. La detección de AF puede incluir distinguir AF de otras fuentes de irregularidad ventricular, tales como contracción ventricular prematura, bloqueos cardiacos e irregularidad del ritmo sinusal normal. La detección de AF también puede incluir distinguir entre episodios de AF cortos y episodios de AF sostenidos. Los episodios de AF cortos generalmente incluyen entre dos y 20 latidos y pueden tener o no importancia clínica, mientras que los episodios de AF sostenidos generalmente incluyen más de 20 latidos y pueden tener una importancia clínica relativamente mayor. La detección de AF también puede incluir la detección de otros tipos de irregularidad causada por periodos refractarios aleatorios de los ventrículos.

El detector de AF (320) puede analizar información respecto al periodo de tiempo entre contracciones ventriculares para detectar AF usando enfoques estadísticos no lineales. La estadística no lineal trata la relación entre variables como algo diferente de una función lineal. Detalles respecto a un enfoque estadístico no lineal ejemplar para detectar AF se proporcionan a continuación. El detector de AF (320) puede proporcionar información respecto a la detección de AF a la lógica de decisión (325)

La lógica de decisión (325) es un conjunto de instrucciones para determinar cuándo la AF detectada por el detector de AF (320) ha comenzado y terminado. Por ejemplo, la lógica de decisión (325) puede materializarse en un circuito o la lógica de decisión (325) puede ser ejecutada por un dispositivo de procesamiento de datos tal como el detector de AF (320). La lógica de decisión (325) también puede desencadenar la generación de un acontecimiento de AF por el generador de acontecimientos (230).

El generador de acontecimientos (330) es un dispositivo tal como un dispositivo de procesamiento de datos que prepara un acontecimiento de AF para manipulación. Un acontecimiento de AF es un periodo en el tiempo cuando se considera que el contenido de información de la señal detectada por el sensor (305) es de relevancia incrementada para la monitorización de AF. No es necesario que los acontecimientos de AF sean de duración igual o

predeterminada. Por ejemplo, un acontecimiento asociado con un episodio de AF sostenido puede tener una duración más larga que un acontecimiento asociado con un corto episodio de AF.

El generador de acontecimientos (330) puede preparar un acontecimiento de AF para manipulación recopilando información que resuma la relevancia del acontecimiento para la detección y/o monitorización de AF. Por ejemplo, el generador de acontecimientos (330) puede eliminar datos asociados con el periodo identificados como AF a partir de la salida de señal amplificada y procesada procedente del amplificador/procesador de señales (310). El generador de acontecimientos (330) también puede redactar dichos datos (por ejemplo, seleccionando el valor de los primeros tres minutos cuando se genera el acontecimiento). La manipulación del acontecimiento de AF puede incluir transmitir el acontecimiento de AF sobre el enlace de datos (115) o almacenar el acontecimiento de AF en un dispositivo de almacenamiento de datos.

La FIG. 4 muestra un diagrama de estado ejemplar (400) de un sistema de monitorización cardiaca durante la monitorización cardiaca. Por ejemplo, el diagrama de estado (400) puede referirse al funcionamiento de un conjunto tal como el detector de AF (320) y la lógica de decisión (325) en la instrumentación (110) (FIG. 3). El diagrama de estado (400) incluye un estado inactivo (405) y un estado de acontecimiento de AF (410). El estado inactivo (405) origina una transición reflexiva (415) y una transición de estado (420). El estado de acontecimiento de AF (410) origina una transición reflexiva (425) y una transición de estado (430). La transición reflexiva (415) está asociada con una serie de mediciones de variabilidad. La transición de estado (420) es desencadenada por el inicio de variabilidad de tipo AF según lo detectado por dichas mediciones. La transición reflexiva (425) está asociada con otra serie de mediciones de variabilidad. La transición de estado (430) es desencadenada por el final de la variabilidad de tipo AF según lo detectado por dichas mediciones.

En funcionamiento, un sistema de monitorización cardiaca puede arrancar en estado inactivo (405) y medir la variabilidad de una señal cardiaca. Por ejemplo, el sistema puede medir la variabilidad en la temporización latido a latido de ondas R sucesivas, tales como la variabilidad entre  $RR(n,n-1)$  y  $RR(n-1,n-2)$  en la pista de electrocardiograma (200) (FIG. 2). Una vez que la variabilidad ha sido identificada como variabilidad de tipo AF, el sistema pasa a estado de acontecimiento de AF (410) donde el sistema continúa midiendo la variabilidad de la señal cardiaca. En el estado de acontecimiento de AF (410), una vez que la variabilidad de tipo AF ha terminado, el sistema vuelve al estado inactivo (405).

La FIG. 5 muestra un proceso (500) para monitorización cardiaca, por ejemplo, para la detección de un acontecimiento de AF. El proceso (500) puede ser realizado por uno o más dispositivos de procesamiento de datos que realizan actividades de procesamiento de datos. Las actividades del proceso (500) pueden realizarse de acuerdo con la lógica de un conjunto de instrucciones legibles por ordenador, un conjunto de hardware o una combinación de estas y/u otras instrucciones. Las actividades en el proceso (500) pueden realizarse en cualquiera de una serie de diferentes elementos en un sistema en el que una señal biológica es monitorizada. Por ejemplo, en la instrumentación (110) (FIG. 3), las actividades en el proceso (900) pueden realizarse en el detector de AF (320), la lógica de decisión (325) y el generador de acontecimientos (330).

El dispositivo que realiza el proceso (500) recibe información respecto a la temporización de latidos recientes en (505). La información de temporización puede ser recibida en cantidades discretas (por ejemplo, latido a latido) o en una colección que incluye dicha información. Usando la información de temporización recibida, el sistema determina la variabilidad en los intervalos R a R recientes en (510). La variabilidad en los intervalos R a R puede reflejar el cambio de latido a latido en la frecuencia cardiaca durante un periodo establecido o durante un número de latidos establecido.

El sistema también puede identificar la relevancia de dicha variabilidad respecto a AF en (515). La variabilidad es relevante respecto a AF cuando está asociada con una alta probabilidad de que un individuo experimente AF en o cerca del momento de los latidos recientes. La relevancia puede identificarse comparando la variabilidad con una cantidad predeterminada de variabilidad o con una cantidad identificada como típica para el paciente monitorizado.

El sistema también puede determinar si la relevancia identificada de la variabilidad es indicativa de que el individuo monitorizado experimenta AF en la decisión (520). En caso negativo, el sistema vuelve a (505). Este retorno puede corresponder a que el sistema permanece en estado inactivo (405) a lo largo de la transición reflexiva (415) en el diagrama de estado (400) (FIG. 4). Si el sistema determina que los resultados de la monitorización son indicativos de que el individuo experimenta AF, el sistema inicia un acontecimiento de AF en (525). Este inicio del acontecimiento de AF puede corresponder a que el sistema cambia a estado de acontecimiento de AF (410) en el diagrama de estado (400) (FIG. 4). El inicio de dicho acontecimiento puede incluir diversas actividades que causan la generación de un acontecimiento, tal como activar un generador de acontecimientos para añadir marcadores a un flujo de datos

tal como la pista de electrocardiograma (200) o eliminar una parte relevante del flujo de datos.

- El sistema puede continuar recibiendo información respecto a la temporización de latidos recientes en (530). Usando la información de temporización recibida, el sistema determina la variabilidad en los intervalos R a R recientes en (535). El sistema también puede identificar la relevancia de dicha variabilidad al final de AF en (540). La variabilidad es relevante respecto al final de AF cuando está asociada con una probabilidad aumentada de que AF se haya detenido. La relevancia puede identificarse comparando la variabilidad con una cantidad predeterminada de variabilidad o con una cantidad identificada como típica para el paciente monitorizado.
- 10 El sistema también puede determinar si la relevancia identificada de la variabilidad indica que la AF ha terminado en el individuo monitorizado en la decisión (545). En caso negativo, el sistema vuelve a (530). Este retorno puede corresponder a que el sistema permanece en estado de acontecimiento de AF (410) a lo largo de la transición reflexiva (425) en el diagrama de estado (400) (FIG. 4). Si el sistema determina que la AF ha terminado en el individuo monitorizado, el sistema vuelve a (555). Este retorno puede corresponder a que el sistema cambia a estado inactivo (405) en el diagrama de estado (400) (FIG. 4).

La FIG. 6A muestra un proceso (600) para determinar la variabilidad en los intervalos R a R recientes e identificar su la variabilidad es relevante respecto al inicio o la finalización de AF. El proceso (600) puede realizarse independientemente o el proceso (600) puede realizarse como parte de una colección de actividades mayor. Por ejemplo, el proceso (600) puede realizarse como parte del proceso (500), concretamente como las etapas (510, 515) o como las etapas (535, 540) (FIG. 5). Diversas actividades en el proceso (600) también pueden realizarse para desencadenar las transiciones de estado (420, 430) en el diagrama de estado (400) (FIG. 4).

El sistema que realiza el proceso (600) puede comparar el intervalo R a R más reciente (por ejemplo, RR(n,n-1) de la FIG. 2) con el intervalo R a R inmediatamente precedente (por ejemplo, RR(n-1,n-2) de la FIG. 2) en (605). Dicha comparación puede dar un factor que refleja la variabilidad latido a latido de la frecuencia cardiaca. Por ejemplo, un factor DRR(n), dado por la expresión

$$DRR(n) = ABS\left(\frac{RR(n,n-1)}{RR(n,n-1)+RR(n-1,n-2)} - 1/2\right) \quad \text{Equation 1}$$

30 puede reflejar la variabilidad latido a latido en el intervalo R a R y en la frecuencia cardiaca. Un gráfico del factor DRR(n) como una función de RR(n-1,n-2)/RR(n,n-1) se muestra en la FIG. 6B.

El sistema que realiza el proceso (600) también pondera la comparación del intervalo R a R más reciente con el intervalo R a R inmediatamente precedente de acuerdo con la probabilidad de que los resultados de la comparación sean indicativos de AF en (610). La ponderación puede determinar un papel que desempeñará la comparación en el posterior procesamiento de actividades de monitorización cardiaca. Por ejemplo, la ponderación puede incluir la exclusión completa o parcial de ciertas comparaciones de posteriores actividades de monitorización cardiaca.

40 Una técnica para ponderar la comparación es mediante el uso de una transformación, tal como la función de transformación (700) mostrada en la FIG. 7. La función de transformación (700) proporciona pesos que se multiplican por el valor de una comparación (por ejemplo, el factor DRR(n)) para reflejar la relevancia de la comparación respecto a AF. Los pesos proporcionados en la función de transformación (700) pueden multiplicarse por el valor de cada comparación o por un subconjunto seleccionado de las comparaciones. Una técnica para seleccionar dicho subconjunto se describe adicionalmente a continuación.

La función de transformación (700) está adaptada al factor DRR(n) dado en la ecuación 1. En particular, la función de transformación (700) está adaptada para sobreponderar el factor DRR(n) cuando el factor DRR(n) está en un rango medio valores fisiológicos potenciales (por ejemplo, cuando DRR(n) es mayor de aproximadamente 0,02 y menor de aproximadamente 0,15). La función de transformación (700) está adaptada para ponderar el factor DRR(n) como siendo indicativos negativamente de AF cuando el factor DRR(n) está en el rango superior de valores fisiológicos potenciales (por ejemplo, cuando DRR(n) es mayor de aproximadamente 0,157). La función de transformación (700) está adaptada para ponderar el factor DRR(n) como siendo en gran medida irrelevante respecto a AF cuando el factor DRR(n) está en el rango inferior de valores fisiológicos potenciales (por ejemplo, cuando DRR(n) es menor de aproximadamente 0,02). La función de transformación (700) incluye un peso escalar (705) que varía en función del factor de comparación DRR(n) (710). En particular, el peso (705) varía linealmente entre los puntos (715, 720, 725, 730, 735). Los valores de los puntos (715, 720, 725, 730, 735) se dan en la tabla 1.

Tabla 1

Punto	Comparación de DRR(n)	Peso
715	0	0
720	0,0206	0,0417
725	0,0642	0,9178
730	0,1427	0,1005
735	0,2	-0,3

En funcionamiento, el peso (705) para cualquier valor del factor DRR(n) puede determinarse mediante interpolación lineal entre los pesos de los puntos (715, 720, 725, 730, 735). La interpolación puede realizarse para cada valor del factor DRR(n) a medida que surge o los resultados de cierto número de dichas interpolaciones pueden almacenarse en una tabla de consulta. Para cualquier valor del factor DRR(n) anterior 0,2, se puede asignar un peso de -0,3.

Volviendo a la FIG. 6A, el sistema que realiza el proceso (600) también puede añadir una comparación ponderada a una colección de comparaciones ponderadas para latidos recientes en (615). Por ejemplo, el sistema puede formar una pila FIFO o una matriz de comparaciones ponderadas que tienen un elemento de datos independiente para cada una de entre 10 y 200 (por ejemplo, 100) de los latidos más recientes. El sistema también puede determinar la relevancia de la colección de comparaciones ponderadas para latidos recientes respecto a AF en (620). La colección de comparaciones ponderadas puede ser relevantes para el inicio o la finalización de AF.

Para determinar la relevancia, el sistema puede sumar las comparaciones ponderadas para llegar a un número que representa la relevancia promedio de las comparaciones ponderadas en la colección. El sistema puede calcular dichas sumas para varios latidos seguidos antes de determinar que la variabilidad latido a latido es indicativa del inicio o la terminación de AF. En una implementación, el sistema calcula el promedio de las comparaciones ponderadas de los latidos en la colección y compara este promedio con un primer umbral predeterminados para determinar si la variabilidad es indicativa del inicio de AF y con un segundo umbral predeterminado para determinar si la variabilidad es indicativa de la finalización de AF. En general, el primer umbral de inicio puede ser más alto que el segundo umbral de finalización. La diferencia entre los umbrales de inicio y de finalización puede introducir histéresis en las transiciones de estado para estabilizar cualquier sistema que realiza el proceso (600).

La FIG. 8 muestra un ejemplo de instrumentación para monitorización cardiaca usando una pista de electrocardiograma, concretamente la instrumentación (800). Además del sensor (305), el amplificador/procesador de señales (310), el detector de AF (AF) (320), la lógica de decisión (325) y el generador de acontecimientos (330), la instrumentación (800) también incluye un detector de QRS (805) y un detector de latidos ventriculares (810). El detector de QRS (805) y el detector de latidos ventriculares (810) pueden recibir, ambos, una señal amplificada y procesada procedente del amplificador/procesador de señales (310). El detector de QRS (805) es un dispositivo tal como un circuito u otra disposición que identifica el periodo de tiempo entre complejos QRS sucesivos. El detector de QRS (805) puede proporcionar información respecto al periodo de tiempo entre complejos de QRS sucesivos al detector de AF (320)

El detector de latidos ventriculares (810) es un dispositivo tal como un circuito u otra disposición que identifica latidos ventriculares. Los latidos ventriculares (es decir, latidos ventriculares prematuros) son latidos irregulares que interrumpen el ritmo cardiaco normal. Los latidos ventriculares generalmente surgen a partir de un foco ventricular con automaticidad potenciada. Los latidos ventriculares también pueden ser el resultado de la reentrada dentro del sistema de His-Purkinje. La aparición de latidos ventriculares generalmente no está relacionada con AF. Por ejemplo, la aparición de latidos ventriculares puede usarse para identificar taquicardia ventricular (por ejemplo, cuando hay tres o más latidos ventriculares consecutivos). Los latidos ventriculares pueden ser precipitados por factores tales como el alcohol, el tabaco, la cafeína y el estrés. El detector de latidos ventriculares (810) puede monitorizar una pista de electrocardiograma para identificar latidos ventriculares. Se pueden usar diversos sistemas y técnicas para identificar latidos ventriculares. Por ejemplo, puede usarse el algoritmo de análisis Mortara VERITAS Analysis Algorithm, disponible de Mortara Instrument, Inc. (Milwaukee, WI). El detector de latidos ventriculares (810) también puede proporcionar información respecto a la aparición de latidos ventriculares al detector de AF (320).

El detector de latidos ventriculares (810) también puede estar alojado junto con el detector de QRS (805). Un ejemplo de dicho dispositivo conjunto es el electrocardiógrafo ELI 250TM disponible de Mortara Instrument, Inc. (Milwaukee, WI).

Los enfoques para determinar la variabilidad en intervalos R a R recientes e identificar si la variabilidad es relevante para el inicio o la finalización de AF pueden adaptarse a la variabilidad causada por los latidos ventriculares. La FIG. 9 muestra un diagrama de estado ejemplar (900) de un sistema de monitorización cardiaca que se adapta a la variabilidad causada por los latidos ventriculares. Además del estado inactivo (405) y estado de acontecimiento de AF (410), el diagrama de estado (900) también incluye un estado de acontecimiento de taquicardia ventricular (V-TACH) (905). La taquicardia ventricular es una rápida sucesión de contracciones ventriculares (por ejemplo, entre (140) y (220) por minuto) generalmente causadas por un foco anormal de actividad eléctrica en un ventrículo. La taquicardia ventricular puede durar desde varios segundos a varios días y puede ser causada por afecciones cardiacas graves tales como un infarto de miocardio. El estado de acontecimiento de AF (410) origina una transición de estado (910) que es desencadenada por la aparición de tres latidos ventriculares consecutivos. El estado de acontecimiento de V-TACH (905) origina una transición de estado (910) que es desencadenada por el final de un acontecimiento de V-TACH. El final de un acontecimiento de V-TACH puede identificarse, por ejemplo, cuando la frecuencia de contracciones ventriculares cae por debajo de un valor predeterminado (por ejemplo, un valor entre 100 y 200 lpm).

La FIG. 10 muestra un proceso para determinar la variabilidad en intervalos R a R recientes e identificar si la variabilidad es relevante para el inicio de AF mientras se adapta a la variabilidad causada por los latidos ventriculares, concretamente un proceso (1000). El proceso (900) puede realizarse independientemente o el proceso (1000) puede realizarse como parte de una colección de actividades mayor. Por ejemplo, el proceso (1000) puede realizarse como parte del proceso (500), concretamente como las etapas (510, 515) (FIG. 5). También pueden realizarse diversas actividades en el proceso (1000) para desencadenar la transición de estado (420) en el diagrama de estado (900) (FIG. 9).

El sistema que realiza el proceso (1000) puede comparar los intervalos recientes R a R con los respectivos, intervalos R a R inmediatamente precedentes en (1005) usando, por ejemplo, la expresión en la ecuación 1 para reflejar la variabilidad latido a latido en la frecuencia cardiaca. El sistema que realiza también puede recibir un indicador de la aparición de un latido ventricular en (1010). Dicho indicador puede ser recibido, por ejemplo, a partir de un detector de latidos ventriculares.

El sistema puede crear una matriz u otra estructura de datos que incluye tanto los indicadores de latidos ventriculares como las comparaciones de intervalos R a R en (1015). La matriz puede incluir los indicadores de latidos ventriculares y las comparaciones de intervalos R a R para entre 10 y 200 (por ejemplo, 100) de los latidos más recientes. El sistema también puede ponderar las comparaciones de acuerdo con la probabilidad de que las comparaciones de intervalos R a R sean relevantes respecto a AF en (1020) usando, por ejemplo, la función de transformación (700) (FIG. 7).

El sistema también puede asignar un valor preestablecido a las comparaciones de intervalos R a R asociadas con latidos ventriculares en (1025). El valor preestablecido puede ser un valor de penalización ya que el valor preestablecido refleja una probabilidad disminuida de que la variabilidad sea indicativa de un acontecimiento de AF. El valor preestablecido puede seleccionarse a la luz de los enfoques usados para comparar los intervalos R a R y para ponderar dichas comparaciones. Por ejemplo, cuando los intervalos R a R se comparan usando la ecuación 1 y las comparaciones resultantes se ponderan usando la función de transformación (700) (FIG. 7), a las comparaciones de intervalos R a R asociadas con latidos ventriculares se les puede asignar un valor preestablecido de -0,06 y a las comparaciones de intervalos R a R asociadas con los intervalos R a R que suceden inmediatamente a los latidos ventriculares se les puede asignar un valor preestablecido de cero.

Usando las comparaciones tanto ponderadas como de temporización preestablecida, el sistema puede calcular el valor promedio de una entrada en la matriz de los latidos más recientes en (1030). Si el sistema determina que el promedio es mayor de 0,22 para los cinco últimos latidos en la decisión (1035), entonces el sistema desencadena el inicio de un acontecimiento de AF en los latidos recientes en (1040). Por el otro lado, si el sistema determina que el promedio es menor o igual que 0,22 para los cinco últimos latidos, entonces el sistema vuelve a comparar los intervalos R a R recientes con el intervalo R a R previo en (1005).

La FIG. 11 muestra un proceso para determinar la variabilidad en los intervalos R a R recientes e identificar si la variabilidad es relevante para la finalización de AF mientras se adapta a la variabilidad causada por los latidos ventriculares, concretamente un proceso (1100). El proceso (1100) puede realizarse independientemente o el proceso (1100) puede realizarse como parte de una colección de actividades mayor. Por ejemplo, el proceso (1100) puede realizarse como parte del proceso (500), concretamente como las etapas (535, 540) (FIG. 5). También pueden realizarse diversas actividades en el proceso (1100) para desencadenar transiciones de estado (430, 910,

915) en el diagrama de estado (900) (FIG. 9).

El sistema que realiza el proceso (1100) puede realizar las actividades en (1005, 1010, 1015, 1020, 1025, 1030) como en el proceso (1000). El sistema también puede determinar si los tres últimos latidos han sido latidos ventriculares en la decisión (1105). Por ejemplo, el sistema puede determinar si los tres últimos latidos están marcados con un indicador de aparición de latido ventricular tal como el recibido en (1010).

Si el sistema determina que los tres últimos latidos han sido latidos ventriculares, el sistema desencadena el final del acontecimiento de AF en (1110) y, cuando sea apropiado, finaliza un acontecimiento de taquicardia ventricular en (1115). El inicio y la finalización del acontecimiento de taquicardia ventricular puede cambiar el estado de un sistema dentro y fuera de un acontecimiento de V-TACH, en gran medida como las transiciones (910, 915) en el diagrama de estado (900) (FIG. 9).

Cuando se ha finalizado el acontecimiento V-TACH en (1115) o cuando el sistema determina que los cinco últimos latidos no han sido latidos ventriculares en (115), el sistema determina entonces si el promedio de las comparaciones tanto ponderada como preestablecida en la matriz de los latidos más recientes ha caído por debajo de 0,08 en la decisión (1120). Si el promedio no ha caído por debajo de 0,08, el sistema vuelve a comparar los intervalos R a R recientes con el intervalo R a R previo en (1005). Por otro lado, cuando el promedio ha caído por debajo de 0,08, el sistema desencadena el final del acontecimiento de AF en (1125). Este desencadenamiento puede cambiar el estado de un sistema fuera de un acontecimiento de AF, en gran medida como la transición (430) en el diagrama de estado (900) (FIG. 9).

Diversas implementaciones de los sistemas y técnicas descritos en este contexto se realizan en circuitos digitales electrónicos, circuitos integrados, ASIC (circuitos integrados de aplicación específica) especialmente diseñados, hardware, firmware, software y/o combinaciones de los mismos. Estas diversas implementaciones pueden incluir uno o más programas informáticos que son ejecutables y/o interpretables en un sistema programable que incluye al menos un procesador programable, que puede ser de propósito especial o general, acoplado para recibir datos e instrucciones desde, y para transmitir datos e instrucciones a, un sistema de almacenamiento, al menos un dispositivo de entrada y al menos un dispositivo de salida.

Estos programas informáticos (también conocidos como programas, software, aplicaciones de software o código) pueden incluir instrucciones de máquina para un procesador programable, y pueden implementarse en un lenguaje de alto nivel de programación de procedimiento y/o orientado a objetos, y/o en el lenguaje de conjunto/máquina. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "medio legible por una máquina" se refiere a cualquier producto, aparato y/o dispositivo de programa informático (por ejemplo, discos magnéticos, discos ópticos, memoria, dispositivos lógicos programables (PLD)) usados para proporcionar instrucciones de la máquina y/o datos a un procesador programable, incluyendo un medio legible por una máquina que recibe instrucciones de máquina como una señal legible por una máquina. La expresión "señal legible por una máquina" se refiere a cualquier señal usada para proporcionar instrucciones y/o datos de la máquina a un procesador programable.

Para proporcionar interacción con un usuario, los sistemas y las técnicas descritos en este contexto pueden implementarse en un ordenador que tiene un dispositivo de visualización (por ejemplo, un monitor CRT (tubo de rayos catódicos) o LCD (pantalla de cristal líquido)) para visualizar información al usuario y un teclado y un dispositivo indicador (por ejemplo, un ratón o una bola de seguimiento) mediante la cual el usuario puede proporcionar entrada al ordenador. Pueden usarse otros tipos de dispositivos para proporcionar interacción con un usuario también; por ejemplo, la retroalimentación proporcionada al usuario puede ser cualquier forma de retroalimentación sensorial (por ejemplo, retroalimentación visual, retroalimentación auditiva, o retroalimentación táctil); y la entrada del usuario puede ser recibida en cualquier forma, incluyendo acústica, hablada o entrada táctil.

Los sistemas y técnicas descritos en el presente documento pueden implementarse en un entorno informático que incluye un componente final (por ejemplo, como un servidor de datos), o que incluye un componente de middleware (por ejemplo, un servidor de aplicaciones), o que incluye un componente inicial (por ejemplo, un ordenador cliente que tiene una interfaz gráfica de usuario o un navegador web a través del cual un usuario puede interactuar con una implementación de los sistemas y técnicas descritos en este contexto), o cualquier combinación de dichos componentes iniciales, middleware o finales. Los componentes del entorno se pueden interconectar por cualquier forma o medio de comunicación de datos digital (por ejemplo, una red de comunicación). Los ejemplos de redes de comunicación incluyen una red de área local ("LAN"), una red de área extensa ("WAN") e Internet.

El entorno informático puede incluir clientes y servidores. Un cliente y el servidor están generalmente a distancia uno de otro y por lo general interactúan a través de una red de comunicación. La relación de cliente y servidor surge en

virtud de los programas informáticos que se ejecutan en los equipos respectivos y que tienen una relación cliente-servidor entre sí.

Se han descrito una serie de implementaciones. No obstante, se entenderá que pueden realizarse diversas modificaciones. Pueden monitorizarse señales cardíacas diferentes de electrocardiogramas escalares, tales como sonidos cardíacos. Pueden usarse otros enfoques de ponderación y funciones de transformación, dependiendo de la manera en el que se compara la temporización de latidos. El peso 705 se puede interpolar en cualquiera de una serie de diferentes maneras, como un ajustador cúbico entre los puntos 715, 720, 725, 730, 735. La monitorización cardíaca puede realizarse en tiempo real o en diferido. Los valores de los diferentes parámetros se pueden cambiar y todavía obtenerse resultados útiles. Por ejemplo, en la FIG 7, el unto 735 puede reposicionarse a un valor de factor de comparación DRR(n) por encima de 0,2.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema (110) que comprende:  
 un medio (305, 310, 315, 320) configurado para recopilar información que describe la variabilidad en intervalos R a R en una serie de latidos calculada de acuerdo con una función de una relación basada en un primer intervalo R a R y un intervalo R a R inmediatamente precedente; y  
 un medio (320) para designar variabilidad configurado para:  
 designar variabilidad en un primer intervalo de valores como siendo en gran medida irrelevante respecto a fibrilación auricular;  
 10 designar variabilidad en un segundo intervalo de valores como siendo indicativa de fibrilación auricular, siendo los valores en el segundo intervalo mayores que los valores en el primer intervalo; y  
 designar variabilidad en un tercer intervalo de valores como siendo indicativa negativamente de fibrilación auricular, siendo los valores en el tercer intervalo mayores que los valores en el segundo intervalo; y  
 un medio (320) configurado para determinar una relevancia de la variabilidad descrita en la colección respecto a  
 15 fibrilación auricular;  
 donde dicha función de la relación es igual o proporcional a:

$$DRR(n) = ABS \left( \frac{RR(n, n - 1)}{RR(n, n - 1) + RR(n - 1, n - 2)} - 1/2 \right).$$

- 20 2. El sistema (110) de la reivindicación 1, donde el medio (320) para designar la variabilidad está configurado para multiplicar la información que describe la variabilidad por un factor de ponderación.  
 3. El sistema (110) de la reivindicación 1, donde el primer intervalo corresponde a factores DRR(n) menores de aproximadamente 0,02.  
 25 4. El sistema (110) de la reivindicación 1, donde el segundo intervalo corresponde a factores DRR(n) mayores de aproximadamente 0,02 y menores de aproximadamente 0,15.  
 5. El sistema (110) de la reivindicación 1, donde el tercer intervalo corresponde a factores DRR(n) mayores de aproximadamente 0,157.  
 6. El sistema (110) de la reivindicación 1, donde el medio (305, 310, 315, 320) para recopilar la información que describe la variabilidad está configurado para recopilar la variabilidad en frecuencia cardiaca en una serie de entre 20 y 200 de los recientes intervalos R a R.  
 7. El sistema (110) de la reivindicación 1, donde el medio (320) para determinar la relevancia de la variabilidad está configurado para determinar la relevancia de la variabilidad respecto a fibrilación auricular sostenida.  
 35 8. El sistema (110) de la reivindicación 1, donde los intervalos R a R forman una serie continua de intervalos R a R.  
 9. El sistema (110) de la reivindicación 1, donde:  
 el medio (305, 310, 315, 320) para recopilar la información que describe la variabilidad está configurado para  
 40 comparar intervalos R a R recientes con intervalos R a R anteriores para dar una colección de comparaciones de intervalos R a R; y  
 el medio (320) para designar la variabilidad está configurado para identificar un primero de los latidos recientes como un latido ventricular y asignar un valor preestablecido para ponderar el primer latido en la colección, siendo el valor preestablecido indicativo negativamente de fibrilación auricular; y  
 45 el medio (320) para determinar la relevancia de la variabilidad está configurado para determinar la relevancia promedio de la colección de comparaciones de intervalos R a R respecto a fibrilación auricular.  
 10. El sistema (110) de la reivindicación 9, que comprende además un medio (320) para identificar un acontecimiento de taquicardia ventricular basándose al menos en parte en la identificación del latido ventricular.  
 50 11. El sistema (110) de la reivindicación 10, donde el medio (305, 310, 315, 320) para comparación está configurado para comparar intervalos R a R recientes con intervalos R a R inmediatamente precedentes para dar una colección de comparaciones de intervalos R a R.

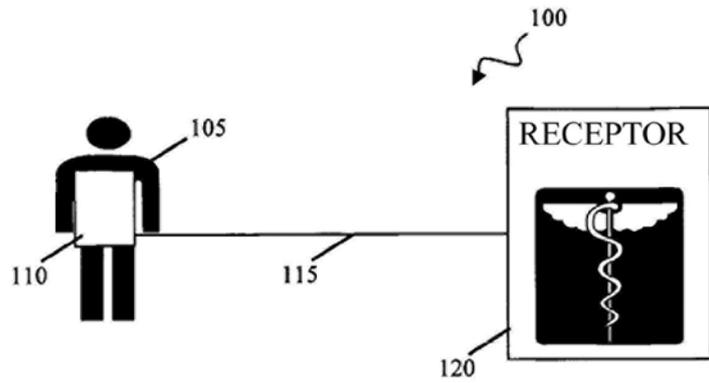


FIG. 1

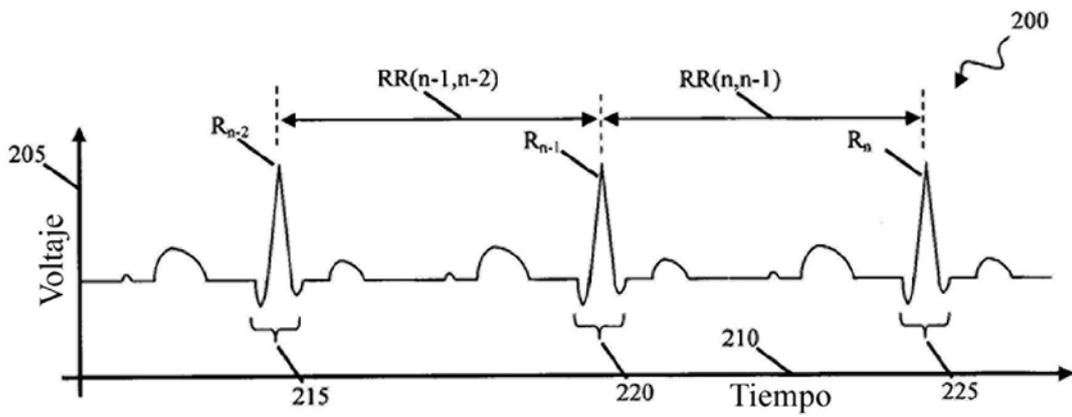


FIG. 2

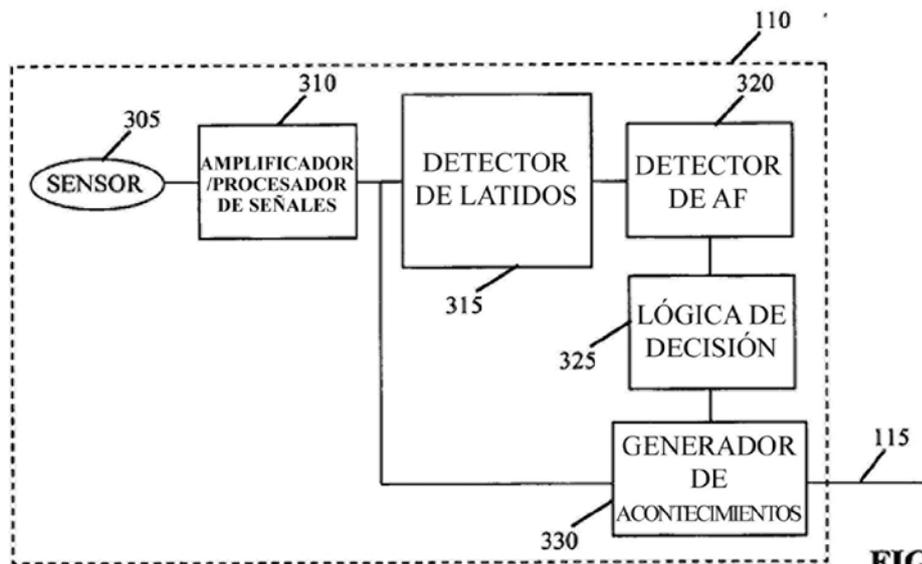


FIG. 3

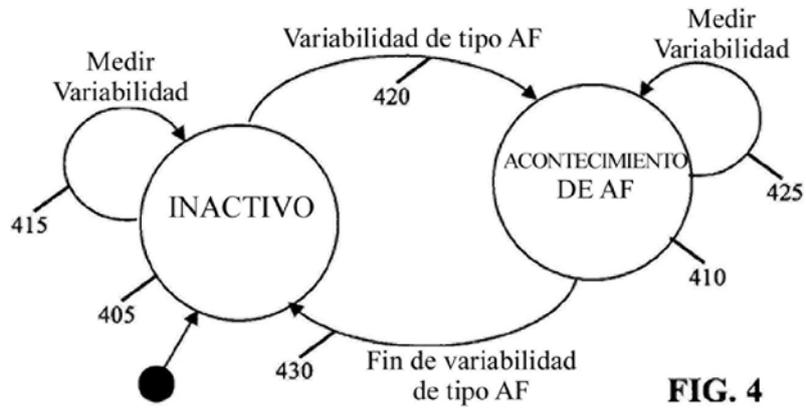


FIG. 4

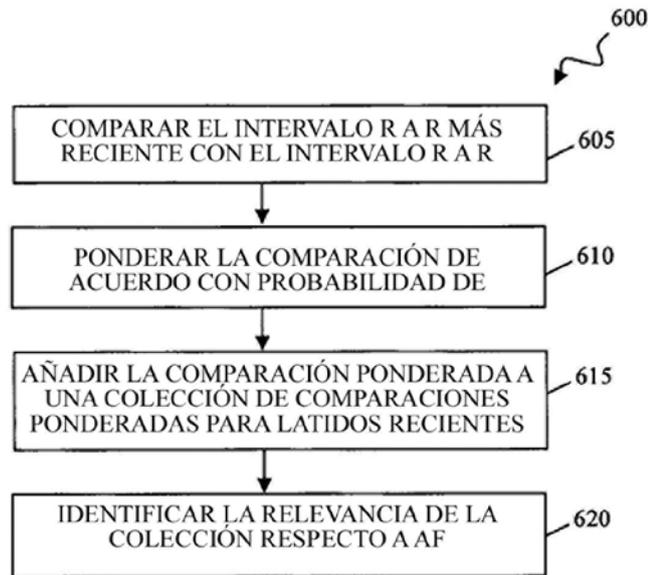


FIG. 6A

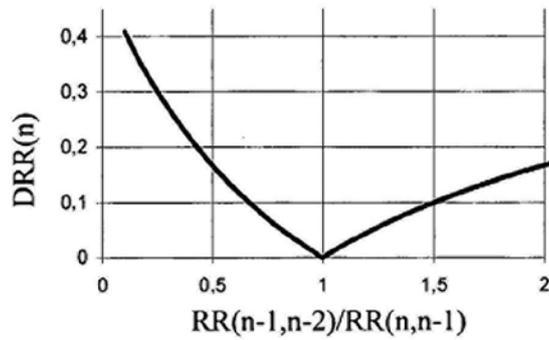


FIG. 6B

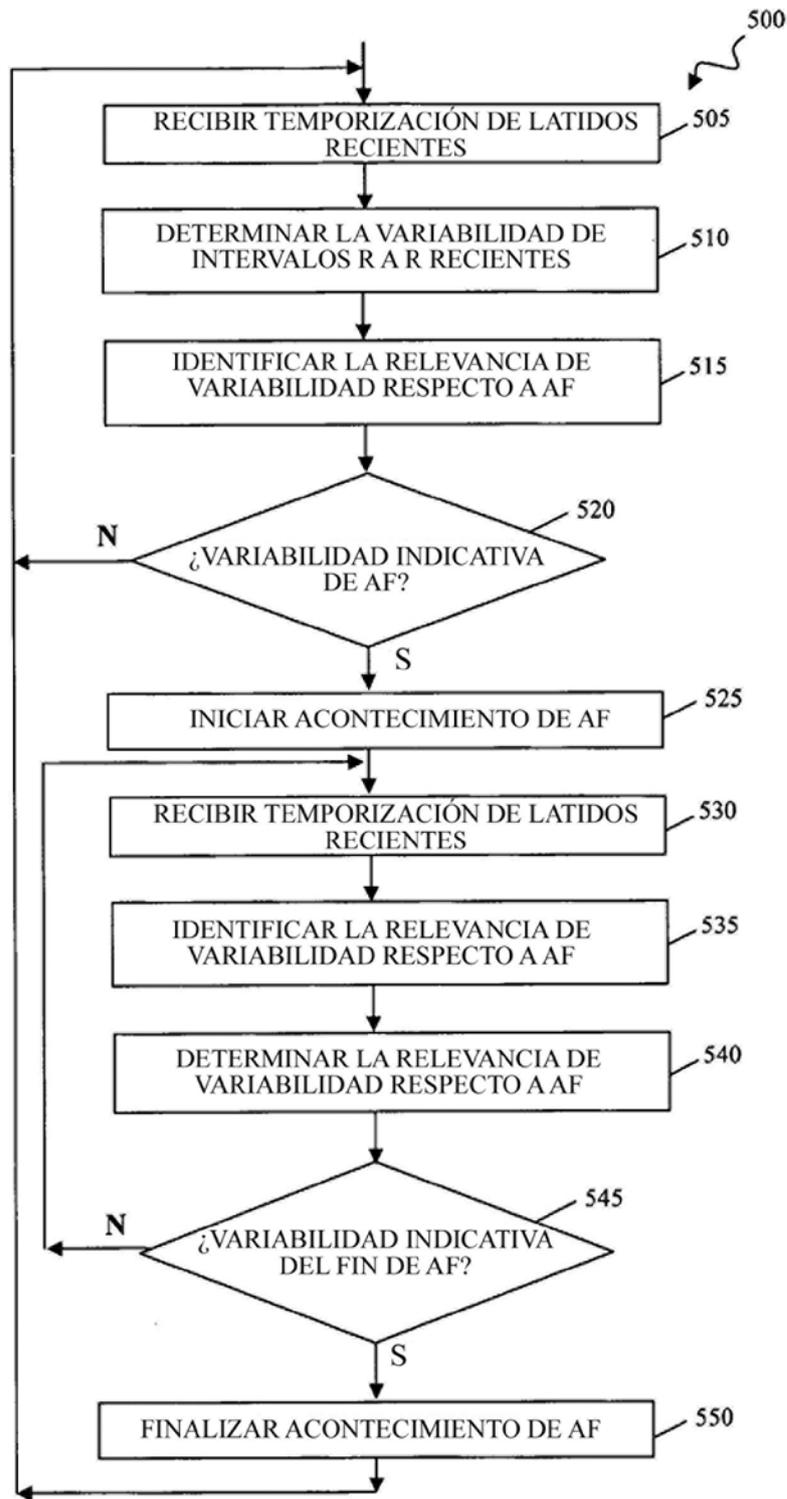


FIG. 5

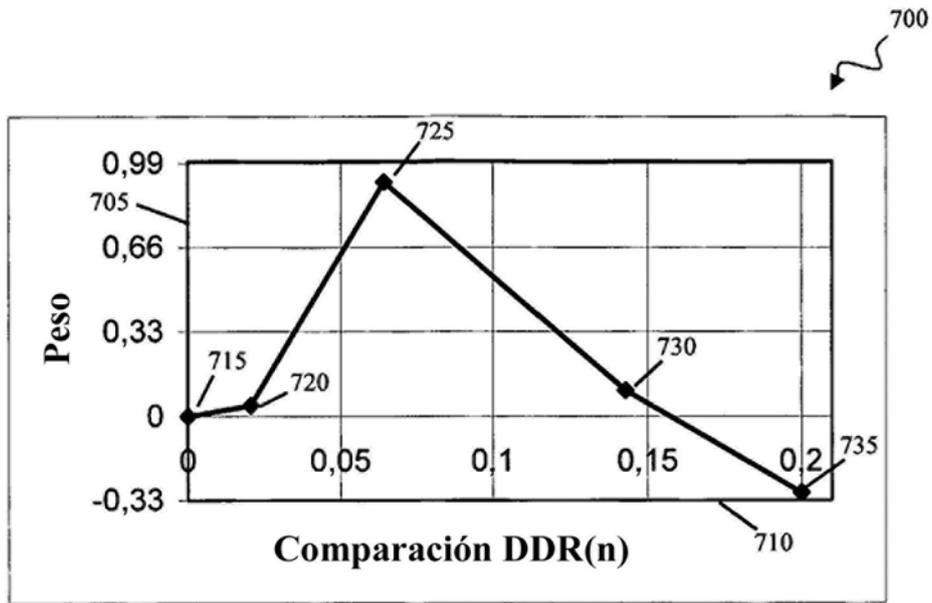


FIG. 7

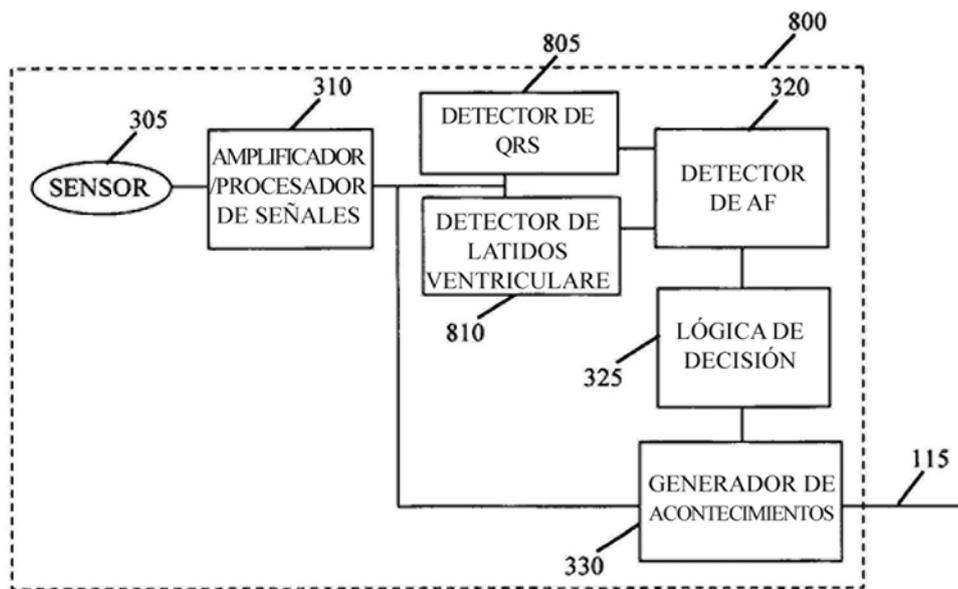
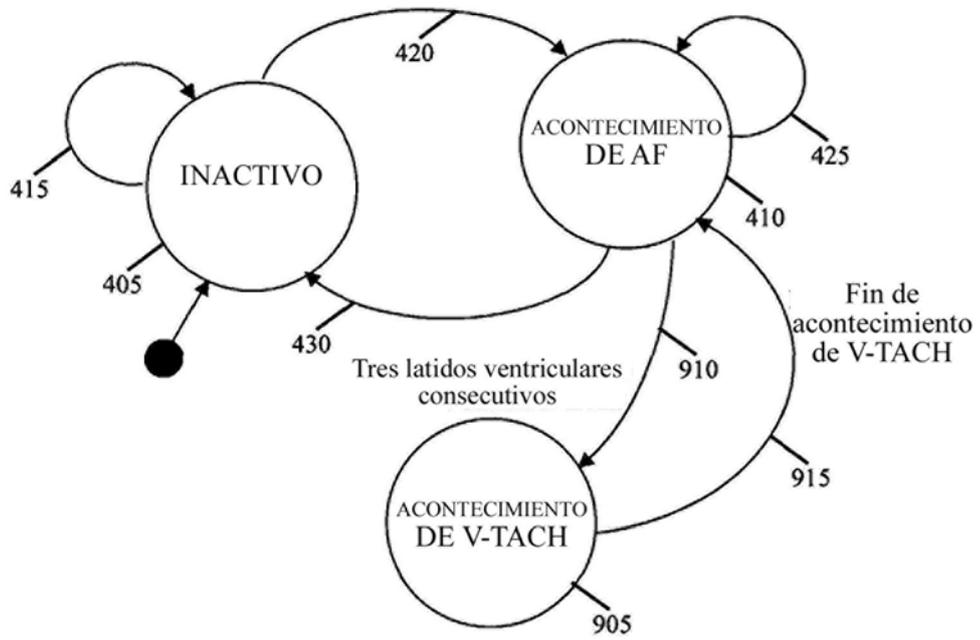


FIG. 8



**FIG. 9**

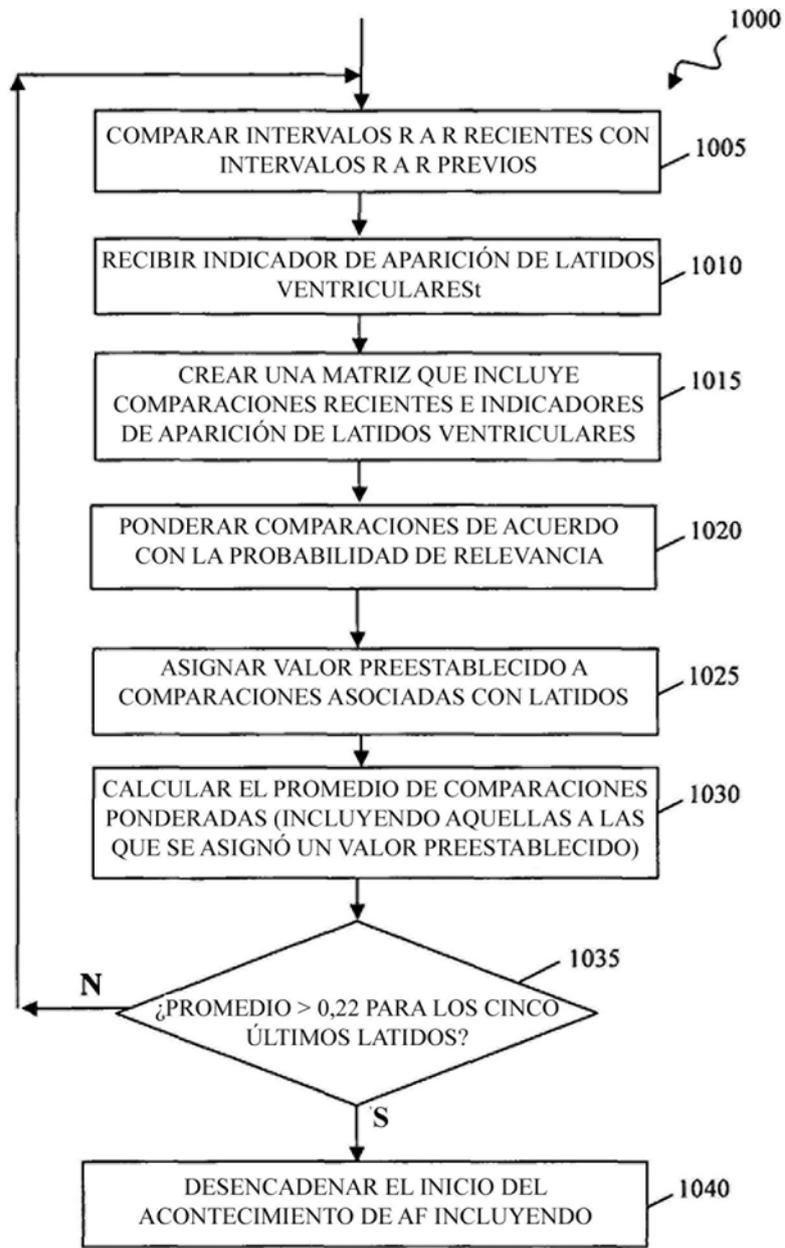


FIG. 10

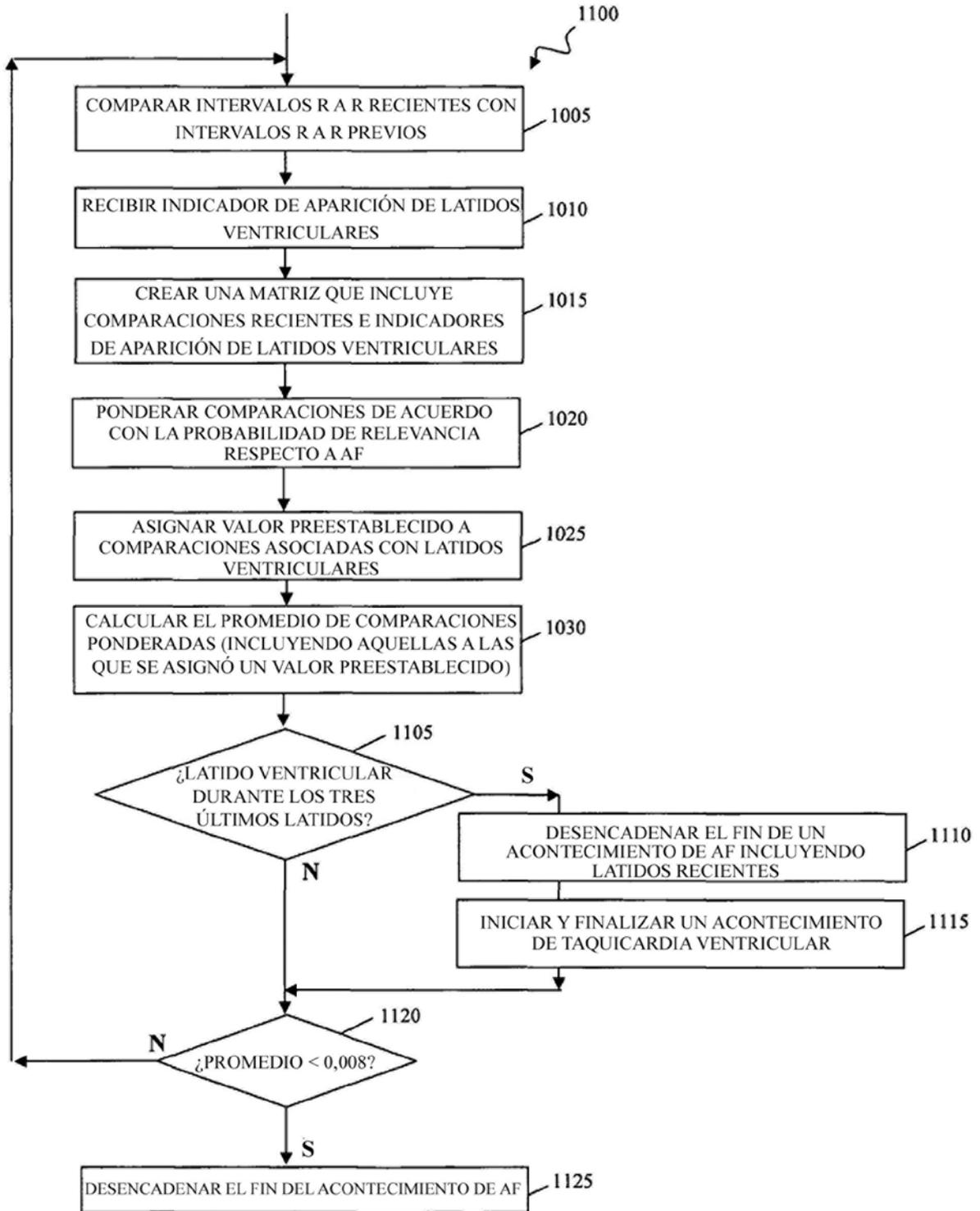


FIG. 11