

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
3 de Abril de 2008 (03.04.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/037820 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61B 5/0205 (2006.01)

MORILLO, Daniel [ES/ES]; Dpto Ingeniería de Sistemas y Automática, Escuela Superior de Ingeniería, C/Chile, 1, E-11002 Cádiz (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2007/000254

(74) **Mandatario: OTRI - Universidad de Cádiz**; Vicerrectorado de I+D+i, C/ Benito Pérez Galdós s/n, E-11002 Cádiz (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:
26 de Abril de 2007 (26.04.2007)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200602453
27 de Septiembre de 2006 (27.09.2006) ES

(81) **Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) **Solicitante** (*para todos los Estados designados salvo US*): **UNIVERSIDAD DE CÁDIZ** [ES/ES]; C/ Ancha, 16, E-11001, Cádiz (ES).

(72) **Inventores; e**

(75) **Inventores/Solicitantes** (*para US solamente*): **ROJAS OJEDA, Juan Luis** [ES/ES]; Dpto Ingeniería de Sistemas y Automática, Escuela Superior de Ingeniería, C/Chile, 1, E-11002 Cádiz (ES). **LEÓN JIMÉNEZ, Antonio** [ES/ES]; Dpto Medicina, Facultad de Medicina, Plaza del Falla 9, E-11003 Cádiz (ES). **CRESPO FOIX, Luis Felipe** [ES/ES]; Dpto Ingeniería de Sistemas y Automática, Escuela Superior de Ingeniería, C/Chile, 1, E-11002 Cádiz (ES). **GROSS, Nicole** [DE/ES]; Dpto Ingeniería de Sistemas y Automática, Escuela Superior de Ingeniería, C/Chile, 1, E-11002 Cádiz (ES). **SANCHEZ**

(84) **Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional
- con reivindicaciones modificadas

(54) **Title:** SYSTEM FOR MONITORING AND ANALYSING CARDIORESPIRATORY SIGNALS AND SNORING

(54) **Título:** SISTEMA PARA LA MONITORIZACIÓN Y ANÁLISIS DE SEÑALES CARDIORRESPIRATORIAS Y DEL RONQUIDO

(57) **Abstract:** System for monitoring and analysing cardiorespiratory signals and snoring. The system of this patent is based on extracting components of the signal captured by an accelerometer, thus obtaining physiological data such as cardiac activity, respiratory activity and snoring. This system: - provides information relating to the different cardiorespiratory variables which can be used to diagnose the different types of abnormal respiratory phenomena during sleep (apnoeas, hypopnoeas and respiratory efforts associated with micro-arousals), - assists with the diagnosis of respiratory disorders evaluated over long periods of time, - allows the verification and subsequent titration of the appropriate airway pressures of the continuous positive airway pressure (CPAP) equipment and bi-level positive airway pressure (BIPAP) equipment by detecting the abnormal respiratory phenomena during the application of these therapies.

(57) **Resumen:** Sistema para la monitorización y análisis de señales cardiorespiratorias y del ronquido. El sistema objeto de esta patente se basa en la extracción de componentes de la señal captada por un acelerómetro obteniendo información de datos fisiológicos como actividad cardíaca, respiratoria y del ronquido. Este sistema: - Proporciona información de las diferentes variables cardiorrespiratorias útiles para el diagnóstico de los diferentes tipos de fenómenos respiratorios anormales durante el sueño (apneas, hipoapneas y esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares) - Ayuda al diagnóstico de trastornos respiratorios evaluados en periodos largos de tiempo - Permite la verificación y posterior titulación de las presiones idóneas en vías aéreas de los equipos de presión positiva continua en vías aéreas y equipos binivel (CPAP y BIPAP), mediante la detección de los fenómenos respiratorios anormales durante la aplicación de estas terapias.



WO 2008/037820 A1

SISTEMA PARA LA MONITORIZACIÓN Y ANÁLISIS DE SEÑALES CARDIORRESPIRATORIAS Y DEL RONQUIDO

Campo técnico de la invención

- 5 El sistema objeto de esta patente se basa en la extracción de componentes de la señal captada por un acelerómetro, obteniendo y procesando información de datos fisiológicos. Se trata, por tanto, de una invención vinculada al campo de la Bioingeniería, con aplicaciones en el campo de la Medicina, permitiendo la monitorización de diversos parámetros biomédicos y la ayuda al diagnóstico del Síndrome de Apnea-Hipopnea del
- 10 sueño (SAHS) y de otros trastornos cardiorrespiratorios.

Estado de la técnica y antecedentes de la invención

- Dentro de los diversos grupos que establece la International Classification of Sleeping Disorders (ICSD), los diferentes desordenes del sueño, el síndrome de apnea hipopnea
- 15 del sueño (SAHS), se incluye en el primer grupo "Intrinsic Sleep Disorders". El SAHS se produce por la oclusión intermitente y repetitiva de la vía aérea superior durante el sueño, lo que origina una interrupción completa (apnea) o parcial (hipopnea) del flujo aéreo, manifestándose bajo un cuadro caracterizado por somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios secundarios, descensos de la SpO_2 y
- 20 despertares transitorios que dan lugar a un sueño no reparador[1],[2].

- Actualmente el diagnóstico de SAHS no es fácil. Por un lado interviene la sospecha clínica del médico de Atención Primaria, que en muchas ocasiones tiene problemas a la hora de remitir el paciente a un servicio de neumología para su estudio, diagnóstico y
- 25 tratamiento. Todo este proceso suele ser largo y requiere estudios diagnósticos complejos y de elevado coste.

- El estándar de facto para el diagnóstico de estas patologías es la Polisomnografía (PSG), que mediante el estudio nocturno del paciente, registra diversas funciones del cuerpo durante el sueño, como la actividad eléctrica del cerebro, el movimiento de los ojos, la actividad muscular, el pulso, el esfuerzo respiratorio, el flujo de aire y las
- 30 concentraciones de oxígeno en la sangre. Ello requiere la conexión de varios sensores al cuerpo del paciente: cabeza, cuello, brazos y piernas,... y el posterior análisis manual del registro obtenido por parte de especialistas con el fin de determinar la existencia o no del trastorno [3].

- La PSG demanda en la mayoría de las ocasiones una estancia en una Unidad de Sueño
- 35 (durante una noche en la que esta presente 1 técnico especialista) para la que existen importantes listas de espera. Ello hace que un importante número de casos con apnea moderada-severa permanezcan sin diagnosticar. Este problema conduce al creciente

interés por encontrar aproximaciones alternativas al diagnóstico, como los métodos portátiles.

El empleo de métodos alternativos a la PSG para evaluar a pacientes susceptibles de padecer apnea de sueño ha sido motivo de múltiples revisiones en la literatura. [4],[5],[6]

5 En todas las revisiones, los sistemas de monitorización portátil, clasificados por la American Sleep Disorders Association se basan en el empleo de múltiples sensores para la monitorización y registro de señales fisiológicas parámetros básicos como la saturación de oxígeno en sangre y/o el flujo oronasal, pero su empleo está poco extendido dados los múltiples obstáculos que presentan.

10 Yoshiro Nagai y Kitajima Kazumi [12] propone junto con las medias de pulsioximetría el empleo de un sensor de aceleración triaxial para la determinación de la posición del paciente en la cama a fin de correlacionarla con la medida de oximetría, supuestamente para poder determinar los índices (IAH) (índices de apnea e hipopneas). Este sistema y otros parecidos no proporcionan datos acerca de la actividad roncadora ni de la tasa
15 cardíaca.

Se describen a continuación los métodos empleados comúnmente para el registro de la señal cardíaca, respiratoria y del ronquido, en las Poligrafías respiratorias.

El flujo oronasal se cuantifica de forma experimental de manera óptima mediante un neumotacógrafo pero este método no se emplea nunca en sistemas portátiles, ya que
20 precisa de una mascarilla fuertemente adherida a la cara del paciente, potencialmente capaz de interferir el sueño por sí sola.

Tradicionalmente se emplean termistores buconasales para la detección de eventos respiratorios (registrando cambios de temperatura como reflejo del flujo aéreo). Los resultados obtenidos con estos sistemas son buenos en el diagnóstico de apneas pero
25 evidencian limitaciones en la detección de hipopneas.

Actualmente está en práctica el empleo de una cánula nasal estándar alojada en las fosas nasales, conectada a un transductor que detecta cambios de presión condicionados por la inspiración y espiración. Es un sistema alternativo para el diagnóstico de eventos respiratorios más sutiles, que proporciona una señal de flujo
30 cuantitativa que no requiere de mascarilla nasal como en el caso de la neumotacografía [7],[8],[9] .

John G. Sotos et al [13] emplean la señal de un micrófono para evaluar aspectos relacionados con la respiración mientras el paciente permanece despierto o dormido, sin que esta información aporte datos relevantes respecto del padecimiento del síndrome de
35 apnea.

John G. Sotos et al [14], mediante dos sensores de aceleración de 2 ejes, captan las vibraciones traqueales relacionadas con la respiración y la posición del sujeto, factores

que pudiendo ser necesarios para la definición de algunas deficiencias respiratorias, no son fundamentales en el diagnóstico de los diferentes tipos de apnea.

5 Silva et al [15] proponen un sistema basado en un sistema microprocesador con un acelerómetro para el estudio de la respiración en animales y el síndrome de muerte súbita en infantes (SIDS).

David Francois [17] propone el empleo de un micrófono situado en el cuello del paciente para detectar los estados de hipoventilación, estableciendo una correlación no detallada de éstos con los índices de apnea e hipopnea. Rymut et al [18] utilizan un sensor piezoelectrico de diseño propio situado sobre el cuello para determinar algunas
10 condiciones respiratorias del paciente, basándose en el registro de las vibraciones acústicas en la garganta del mismo. Schechter et al [19] emplean un acelerómetro en el cuello del paciente para el registro de vibraciones acústicas, que son comparadas con patrones de respiración, para la identificación de algunos trastornos.

El parámetro no respiratorio estudiado por el sistema es el electrocardiograma. Para el
15 registro de la señal cardíaca se emplea como método estandarizado la electrocardiografía (ECG o EKG), que representa la actividad eléctrica de las células del corazón. Para su aplicación se fijan electrodos en tórax, para lo cual es a veces necesario limpiar el área, rasurar o recoger el cabello. En otras ocasiones la señal cardíaca se monitoriza mediante la onda de pulso del pulsioxímetro.

20 Sierra, Gilberto et all [10] describen un método y dispositivo para la monitorización no invasiva de la tasa respiratoria y cardíaca y la apnea, mediante un sensor que detecta los sonidos y vibraciones biológicas procedentes de la garganta, presentando en una pantalla los resultados de los algoritmos aplicados. Este método y todos aquellos basados exclusivamente en la técnica de registro de sonidos presentan el inconveniente
25 de su aplicación en pacientes no roncadores que pueden presentar apneas obstructivas y/o centrales. Por otra parte, la tasa cardíaca obtenida a través del registro de sonidos traqueales está sujeta a múltiples artefactos debido a los algoritmos de cálculo empleados en esta aplicación (derivados del empleo de señales en la banda de 20-200HZ).

30 Neil Townsend y Stephen Collins [11] describen un sistema para la presentación de la tasa cardíaca y respiratoria basado en el análisis espectral de la señal procedente de uno o varios acelerómetros. Este sistema proporciona únicamente estos dos parámetros empleando sensores monoaxiales y/o biaxiales, y mediante algoritmos del tipo FFT o autorregresivos (AR). Esta información es muy limitada sobre todo si se orienta al
35 diagnóstico de la apnea del sueño, dado que el análisis espectral sólo proporciona valores medios en un intervalo amplio de señal. Sin embargo, la monitorización continua de la señal respiratoria permite la detección de eventos como el cese o reanudación de movimientos torácicos, así como el cambio de su intensidad, típicos en los pacientes con apnea del sueño, y cuya monitorización continuase posibilita mediante el sistema
40 propuesto en la presente invención.

Por último, respecto al ronquido, en la práctica queda registrado por un pequeño micrófono, generalmente piezoeléctrico, situado en el área pretraqueal.

Campos et al [16] proponen un sistema incluyendo el hardware necesario para el análisis de los ronquidos traqueales mediante la colocación de un micrófono de alta sensibilidad para el registro de los sonidos. Esta información orientada a las patologías relacionadas con la apnea resulta insuficiente para un diagnóstico medianamente eficiente.

REFERENCIAS

- [1] H. Peter, T. Podszus, and P. von Wichert, Sleep Related Disorders and Internal Diseases. New York: Springer-Verlag, 1987, pp. 101–107.
- [2] American Sleep Disorders Association Task Force, "The Chicago criteria for measurements, definitions, and severity of sleep related breathing disorders in adults," in Assoc. Professional Sleep Soc. Conf., New Orleans, LA, 1998.
- [3] C. Guilleminault and M. Partinen, Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Clinical Diagnosis & Treatment. New York: Raven, 1990.
- [4] Ross SD, Allen IE, Harrison KJ, et al. Systematic review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea: evidence report/technology assessment No. 1. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research; February 1999; AHCPR Publication No. 99–002
- [5] Flemons W, Littner M, Rowley J, et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature; an evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. Chest 2003; 124:1543–1579.
- [6] Nancy A. Collop. Portable Monitoring for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea: Not Yet Ready for Primetime. Chest 2004;125:809-811
- [7] Norman R, Ahmed M, Walsleben J, et al. Detection of respiratory events during NPSG: nasal cannula/pressure sensor versus thermistor. Sleep 1997; 20: 1175-1184.
- [8] Montserrat J, Farre R, Ballester E, et al. Evaluation of nasal prongs for estimating nasal flow. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 211-215.
- [9] Hosselet J, Norman R, Ayappa I, et al. Detection of flow limitation with a nasal cannula/pressure transducer system. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1461-1467.
- [10] Gilberto S, Victor L, et al. Non invasive monitoring of respiratory rate, heart rate and apnea. International application published under the patent cooperation treaty (PCT). WO 2005/096931 A1, 2005.

[11] Neil T, Stephen C. Respiration and heart rate monitor. International application published under the patent cooperation treaty (PCT). WO 03/005893 A2, 2003.

[12] Yoshiro Nagai, Kitajima Kazumi . Sleep evaluation method, sleep evaluation system, operation program for sleep evaluation system, pulseoximeter, and sleep support system.

5 US Patent application publication 2006/0173257 A1, 2006.

[13] John G. Sotos et al. System and method for assesing breathing. US Patent application publication 2006/0155205 A1, 2006.

[14] John G. Sotos et al. Method and apparatus for evaluation of sleep disorders. US Patent application publication 2005/0113646 A1, 2006.

10 [15] Silva et al. Monitoring respiratory device. International application published under the patent cooperation treaty (PCT), WO 2004/043263 A2, 2004.

[16] Campos et al. Procedure for analysis of snoring and apnea and apparatus to carry out this analysis. European Patent Application, EP 1 410 759 A1, 2004.

15 [17] David Francois. Dispositif pour surveiller la respiration d'un patient. Institut national de la propriété industrielle - PARIS. Publication 2847796/ 02 14920, 2004.

[18] Rymut et al. Method and apparatus for monitoring respiration. US Patent application publication 2002/0072685 A1, 2002.

[19] Schechter et al. Graphical readout of laryngotracheal spectra and airway monitor. . US Patent. Patent number 5.058.600, 1991.

Descripción de la invención

El objeto de la invención consiste en un sistema monosensor de alta sensibilidad y suficiente ancho de banda, para permitir la captación de señales fisiológicas (señal cardíaca, respiratoria y ronquido) de las que se extraen parámetros fundamentales para monitorización y ayuda al diagnóstico del SAHS y otras patologías cardiorrespiratorias.

El sistema objeto de esta patente proporciona una alternativa simple y fiable a los métodos actuales de diagnóstico permitiendo su aplicación domiciliaria por personas no expertas.

Fundamentalmente el sistema expuesto proporciona información de las diferentes variables cardiorrespiratorias útiles para el diagnóstico de los diferentes tipos de fenómenos respiratorios anormales durante el sueño (apneas, hipopneas y esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares, trastornos de los ritmos cardíaco y respiratorios), registrando series temporales unidimensionales escalares de estas variables fisiológicas, y tratándolas mediante diversas técnicas de procesado digital de señales.

La invención permite:

- Integración de forma novedosa en un sistema monosensor del actual equipo de monitorización y registro de los datos cardíacos, movimientos respiratorios torácicos y el ronquido, empleando un único sensor de aceleración, en sustitución de los electrodos empleados para el registro cardíaco, el termistor o cánula usado para el registro del flujo respiratorio, bandas de detección de movimientos respiratorios de tórax y abdomen y el micrófono empleado para la grabación del ronquido.
- Procesado de los datos captados, mediante un sistema basado en microprocesador, para la extracción y monitorización continua en el tiempo de las variables fisiológicas citadas: Sonocardiograma (SCG), Respirograma Torácico (TRG) y Ronquidos y sonidos sibilares (RSS).
- Presentar parámetros resultantes del análisis de las variables anteriores: Ritmo cardíaco (HR), Variabilidad del Ritmo Cardíaco (HRV), Actividad Simpática - parasimpática (SPA), Bradi-Taquipnea (BTA), Actividad bagosensora, actividad roncadora: eventos/hora.
- La aplicación domiciliaria almacenando o transmitiendo los datos para su interpretación por un especialista.

Breve descripción de los dibujos.

A fin de hacer más inteligible el objeto de la invención, ha sido ilustrada con tres figuras esquemáticas, que asumen un carácter de ejemplo demostrativo:

5 La figura 1, es una vista orientativa de la ubicación del sensor en la práctica. El sensor acelerómetro triaxial debe ser fijado a la superficie de la piel, sobre la cavidad supraexternal (1) y su salida conectada al sistema microprocesador de adquisición y tratamiento de la señal.

10 La figura 2, representa de forma esquemática el sistema físico en el que se basa la invención y la figura 3 muestra las diferentes etapas de procesado de la información hasta la generación de la información útil para el diagnóstico.

Acompañando a estas 3 figuras, se anexan otras ocho que muestran de forma gráfica los resultados expresados en este documento, y que permiten contrastar de forma fehaciente las informaciones expresadas en la descripción de la invención que sigue.

15 La figura 4 muestra la forma de los datos captados por el acelerómetro y los correspondientes registros de las señales de flujo y ECG captadas por los sensores convencionales empleados en la polisomnografía nocturna.

Las figura 5 muestra la señal del acelerómetro y la componente de señal cardíaca extraída en el mismo intervalo de tiempo mediante filtrado.

20 En las figuras 6 y 7 se muestran los resultados proporcionados por los algoritmos aplicados a la de la señal cardíaca obtenida.

La figura 8 muestra la componente respiratoria extraída y la medida de flujo oronasal obtenida mediante termistores incluida en el PSG. En la parte inferior se superponen ambas señales, verificándose una correspondencia perfecta.

25 En la figuras 9 pueden observarse las señales de saturación de oxígeno(SpO2) y flujo respiratorio proporcionadas por el polisomnograma (PSG) y la correspondiente señal filtrada del acelerómetro, durante un episodio típico de apnea obstructiva.

En la figura 10 se muestran los resultados del proceso de extracción de las componentes de alta frecuencia de la señal del acelerómetro vinculadas a los sonidos emitidos, y especialmente al ronquido.

Descripción detallada de la invención.

El sistema comprende los siguientes componentes físicos y lógicos (hardware y software):

- 5 1. Un acelerómetro con una sensibilidad igual o superior a 100 mV/g y una respuesta en frecuencia de ± 3 dB entre 0.1 y 2000 Hz. Es importante destacar que un acelerómetro registra las componentes de la aceleración sobre sus ejes sensitivos. Es posible encontrar diversos sensores de biaxiales o triaxiales que cumplan las especificaciones citadas, y para la invención presentada pueden usarse cualquiera de ellos. La señal del acelerómetro se acondiciona, en una
10 unidad de preprocesado, mediante un preamplificador, amplificador y filtro antialiasing.
- 15 2. El sistema, basado en microprocesador, controla el muestreo a frecuencias no inferiores a 1024 muestras con una resolución de 12 a 16 bits. Este sistema microprocesador puede implementarse físicamente por uno o varios dispositivos, capaces de cumplir con las funciones descritas. Pueden ser sistemas de propósito general o específico, tales como microprocesadores, microcontroladores, procesadores digitales de señal, circuitos integrados de aplicación específica (ASIC), ordenadores personales, PDAs, smartphones, etc.
- 20 3. Los datos se almacenarán en cualquier sistema de almacenamiento o combinación de estos, como memorias volátiles (DRAM), no volátiles, discos duros, CD-RW, DVD, memorias extraíbles (tarjetas SD, MMC,...) de capacidad superior o igual a 500 Mbytes. (Ver figura 2).
- 25 4. Se aplica un filtrado previo del espacio de trabajo anterior, para la eliminación de artefactos en la medida, generando un nuevo registro de datos libre de fallas. Este preprocesado puede incluir el truncado o la interpolación sobre el registro original, y la normalización del conjunto de datos, contemplando la eliminación de datos superiores a cierto umbral (figuras 2 y 3).
- 30 5. De acuerdo al procedimiento indicado en la figura 3, extrae las componentes cardíaca, respiratoria y del ronquido. El triple procesado independiente de la señal, permite extraer las variables cardíacas (figuras 5,6 y 7), respiratorias (figuras 8 y 9) y del ronquido (figuras 10 y 11), contenidas en la señal captada. En el caso de la señal cardíaca, el análisis se centra en las frecuencias [0.5, 3HZ] y para la señal respiratoria, se estudian las frecuencias [0,0.5HZ]. El ronquido se estudia en el resto del espectro superior de la señal.
- 35 6. Para la extracción de la componente respiratoria se realiza un filtrado previo paso bajo con frecuencia de corte en torno a 0.7Hz, ya que las funciones respiratorias oscilan por debajo de este límite. La señal a la salida de esta etapa de filtrado tiene una elevada correlación con la señal correspondiente al flujo oronasal captado con un termistor, tal y como se aprecia en la figura 8. El calculo

- de la tasa respiratoria, se ilustra en la figura 8. La señal resultante del filtrado paso bajo anterior se somete a una etapa de cálculo en el dominio temporal, basado en un algoritmo de estimación de cruces por cero. La tasa respiratoria instantánea se obtiene de forma directa a partir de este valor. De estos valores se derivan los diferentes tipos de ritmos de respiración (normapnea, taqiapnea y braquiapnea). La componente respiratoria y la tasa son almacenados por el sistema.
- 5
7. Mediante el procesamiento detallado en la figura 3, se extraen las crestas R, producidas por la concentración ventricular y que corresponden con el complejo QRS de la señal cardiaca y los intervalos entre ellos(intervalo RR), que permiten el estudio de la viabilidad del ritmo cardiaco (HRV). Este procesamiento está basados en los algoritmos más comunes para la detección de complejos QRS, aunque pueden emplearse otros que conduzcan a resultados eficaces en la detección de las crestas R (figuras 5, 6 y 7).
- 10
8. Finalmente, la componente correspondiente al ronquido puede extraerse de la señal eléctrica a la salida del sensor de aceleración, aplicando un filtro paso banda con frecuencias de corte en torno a las frecuencias vocales. Las figuras 10 y 11 muestran las señales procedentes del sensor de aceleración y de un micrófono captadas para un paciente. Los intervalos de ronquido se identifican a la salida de la etapa de filtrado. Estos intervalos pueden ayudar a identificar segmentos de interés para un análisis más específico de las otras componentes. La señal de ronquido a la salida del filtro y los correspondientes intervalos quedan almacenados para una posible evaluación posterior.
- 15
- 20

Ventajas que aporta

En relación a la invención presentada, se proporciona un método detallado para identificar posibles trastornos respiratorios, como el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), enfermedades respiratorias, cardíacas, cardiorrespiratorias, neumológicas o similares, o el síndrome de muerte súbita infantil.

La invención presentada y expuesta supone en consecuencia una simplificación de las pruebas para el diagnóstico de determinadas disfunciones asociadas con desordenes del sueño como el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), proporciona ayuda al diagnóstico de trastornos cardiorrespiratorios evaluados en periodos largos de tiempo y además tiene aplicaciones más allá de la fisiología respiratoria, (p.e. cardiología).

Entre las ventajas que aporta respecto al estado de la técnica actual, destacan las siguientes:

1. Sistema de sencilla aplicación y operación.
2. No requiere personal experto.
3. Uso domiciliario y uso hospitalario.
4. Empleo en situaciones de catástrofes y emergencias para la rápida discriminación de situación vital de los afectados.
5. Integración en un solo sensor de los 3 sistemas empleados actualmente.
6. Procesado novedoso de la información captada para la obtención y monitorización continua de tres señales biológicas útiles para el diagnóstico, así como las diferentes tasas e índices que de ellas se derivan.

Ejemplo de realización de la invención.

El método propuesto incluye las siguientes fases:

- 5 1. Test para la recogida de los datos del paciente, con la colocación del sensor
acelerómetro bi o triaxial fijado a la superficie de la piel, sobre la cavidad
supraexternal (Figura 1). El test se realiza durante un período prefijado por el
especialista y permite generar un primer espacio de trabajo. Está orientado a su
realización nocturna y permite registros de hasta 10 horas.
- 10 2. La adquisición de datos se hace por el sistema de adquisición que acondiciona la
señal mediante un preamplificador amplificador y filtro antialiasing. El muestreo
se hace con frecuencias no inferiores a 1024 muestras. Los datos obtenidos se
almacenan en registro para su procesamiento o transmisión.
- 15 3. Se aplica un filtrado previo de la señal, para la eliminación de artefactos en la
medida, generando un nuevo registro de datos libre de fallas. Este preprocesado
puede incluir el truncado o la interpolación sobre el registro original, y la
normalización del conjunto de datos, contemplando la eliminación de datos
superiores a cierto umbral (figuras 2 y 3).
- 20 4. Triple procesado independiente en el dominio temporal, para extraer las
componentes cardíacas (figuras 5, 6 y 7), respiratorias (figuras 8 y 9) y del
ronquido (figuras 10 y 11), contenidas en la señal captada.
- 25 5. Entrega del resultado del procesamiento a una etapa decisoria para la
generación de la información de salida, conteniendo directrices útiles al
especialista para facilitar el diagnóstico. Los resultados se determinan
inmediatamente y pueden ser presentados al paciente por su médico
especialista tan pronto como el test concluye (figura 2).

Reivindicaciones

1. Sistema para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, caracterizado por emplear un solo sensor de aceleración para la captación y monitorización continua de señales fisiológicas en el dominio temporal (señal cardíaca, respiratoria y ronquido), de las cuales se extraen otros parámetros fundamentales para ayuda al diagnóstico del síndrome de Apnea-Hipoapnea del sueño y de otros trastornos cardiorrespiratorios.
2. Sistema para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicación 1, que comprende:
 - a. Un acelerómetro para el registro de las componentes de aceleración sobre sus ejes sensitivos de las componentes cardíaca, respiratoria y del ronquido.
 - b. Un sistema de adquisición de datos para el acondicionamiento de la señal mediante un preamplificador, amplificador y filtro antialiasing, y un convertidor analógico-digital.
 - c. Un sistema, basado en microprocesador, mediante el cual se realizará el triple procesado de la señal, de la cual se extraerán, mediante filtrado y técnicas de tratamiento temporal las variables cardíacas, respiratorias y del ronquido, contenidas en la misma y serán mostradas para permitir el diagnóstico del especialista.
 - d. Sistema de almacenamiento y transmisión de los datos anteriores.
3. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, utilizando el sistema descrito en las reivindicaciones 1 y 2, que comprende:
 - a) Test de recogida de datos del paciente, realizado mediante la colocación del sensor acelerómetro, fijado a la superficie de la piel sobre la cavidad supraexternal.
 - b) Filtrado de los datos obtenidos, para la eliminación de artefactos en la medida, normalizando y generando un nuevo registro de datos libre de fallas.
 - c) Triple procesado de la señal, para extraer las variables cardíacas, respiratorias y del ronquido, contenidas en la señal captada.
 - d) Presentación de la información de salida útil al especialista para facilitar el diagnóstico.
 - e) Análisis de la información mostrada, que debe ser interpretada por el especialista médico.

4. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicación 3, caracterizado porque el análisis de la señal cardiaca se centra en las frecuencias [0.5, 3HZ], el análisis de la señal respiratoria se centra en frecuencias [0,0.5HZ] y el ronquido se estudia en el resto del espectro superior de la señal.
5. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque para la extracción de la componente respiratoria se realiza un filtrado paso bajo previo con frecuencia de corte en torno a 0.7Hz, que permite su monitorización continua.
6. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 3 a 5, caracterizado porque la señal resultante del filtrado paso bajo se somete a una etapa de cálculo en el dominio temporal, basada en la detección de cruces por cero, que permite obtener la tasa respiratoria de forma directa a partir de este valor.
7. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque la extracción de la componente cardiaca, mediante algoritmo en el dominio del tiempo, que se ejecuta en los siguientes pasos:
- a. Aplicación de un operador derivativo.
 - b. Obtención de valores absolutos mediante un operador cuadrático.
 - c. Integración de datos obtenidos en el paso anterior.
 - d. Filtrado paso bajo para la supresión de ruidos.
 - e. Cálculo y promediado de los intervalos entre latidos cardiacos.
8. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 3, 4 y 7, caracterizado porque mediante el procesamiento detallado en la reivindicación 7 se extraen las crestas R de la señal cardiaca y los correspondientes intervalos RR, el ritmo y la variabilidad cardiacas.
9. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 3, 4, 7 y 8, caracterizado porque partiendo de los datos obtenidos en la variabilidad cardiaca se obtienen otros datos que reflejan la actividad simpática, parasimpática y sensor baroreflex.

- 5 10. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque la componente correspondiente al ronquido se extrae de la señal eléctrica a la salida del sensor de aceleración, aplicando un filtro paso banda con frecuencias de corte en torno a las frecuencias vocales.
- 10 11. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 3, 4 y 10, caracterizado porque a la salida de la etapa de filtrado se identifican los intervalos de ronquido, los cuales ayudan a identificar segmentos de interés para un análisis más específico de las otras componentes.
12. Uso doméstico del sistema y procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 1 a 11, para la detección de eventos cardiorrespiratorios.
- 15 13. Uso doméstico del sistema y procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 1 a 11, para la vigilancia y monitorización domiciliaria.
14. Uso del sistema y procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 1 a 11, para su utilización hospitalaria en unidades de cuidados intensivos y cirugía.
- 20 15. Uso del sistema y procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 1 a 11, en situaciones de catástrofes y emergencias para la rápida discriminación de situación vital de los afectados, en base al estudio de sus variables fisiológicas cardiorrespiratorias.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

[Recibidas por la Oficina Internacional el 26 de noviembre de 2007 (26.11.2007)]

Reivindicaciones

2. Sistema para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido que comprende:
 - a. Un acelerómetro para el registro de las componentes de aceleración sobre sus ejes sensitivos de las componentes cardíaca, respiratoria y del ronquido.
 - b. Un sistema de adquisición de datos para el acondicionamiento de la señal mediante un preamplificador, amplificador y filtro antialiasing, y un convertidor analógico-digital.
 - c. Un sistema, basado en microprocesador, mediante el cual se realizará el triple procesado de la señal, de la cual se extraerán, mediante filtrado y técnicas de tratamiento temporal las variables cardíacas, respiratorias y del ronquido, contenidas en la misma y serán mostradas para permitir el diagnóstico del especialista.
 - d. Sistema de almacenamiento y transmisión de los datos anteriores.
3. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, utilizando el sistema descrito en la reivindicación 1, que comprende:
 - a) Test de recogida de datos del paciente, realizado mediante la colocación del sensor acelerómetro, fijado a la superficie de la piel sobre la cavidad supraexternal.
 - b) Filtrado de los datos obtenidos, para la eliminación de artefactos en la medida, normalizando y generando un nuevo registro de datos libre de fallas.
 - c) Triple procesado de la señal, para extraer las variables cardíacas, respiratorias y del ronquido, contenidas en la señal captada.
 - d) Presentación de la información de salida útil al especialista para facilitar el diagnóstico.
 - e) Análisis de la información mostrada, que debe ser interpretada por el especialista médico.

4. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicación 2, caracterizado porque el análisis de la señal cardiaca se centra en las frecuencias [0.5, 3HZ], el análisis de la señal respiratoria se centra en frecuencias [0,0.5HZ] y el ronquido se estudia en el resto del espectro superior de la señal.
5. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque para la extracción de la componente respiratoria se realiza un filtrado paso bajo previo con frecuencia de corte en torno a 0.7Hz, que permite su monitorización continua.
6. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque la señal resultante del filtrado paso bajo se somete a una etapa de cálculo en el dominio temporal, basada en la detección de cruces por cero, que permite obtener la tasa respiratoria de forma directa a partir de este valor.
7. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque la extracción de la componente cardiaca, mediante algoritmo en el dominio del tiempo, que se ejecuta en los siguientes pasos:
 - a. Aplicación de un operador derivativo.
 - b. Obtención de valores absolutos mediante un operador cuadrático.
 - c. Integración de datos obtenidos en el paso anterior.
 - d. Filtrado paso bajo para la supresión de ruidos.
 - e. Cálculo y promediado de los intervalos entre latidos cardíacos.
8. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 2, 3 y 6, caracterizado porque mediante el procesamiento detallado en la reivindicación 7 se extraen las crestas R de la señal cardiaca y los correspondientes intervalos RR, el ritmo y la variabilidad cardíacas.

9. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 2, 3, 6 y 7, caracterizado porque partiendo de los datos obtenidos en la variabilidad cardíaca se obtienen otros datos que reflejan la actividad simpática, parasimpática y sensor baroreflex.
10. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque la componente correspondiente al ronquido se extrae de la señal eléctrica a la salida del sensor de aceleración, aplicando un filtro paso banda con frecuencias de corte en torno a las frecuencias vocales.
11. Procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 2, 3 y 9, caracterizado porque a la salida de la etapa de filtrado se identifican los intervalos de ronquido, los cuales ayudan a identificar segmentos de interés para un análisis más específico de las otras componentes.
12. Uso doméstico del sistema y procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 1 a 10, para la detección de eventos cardiorrespiratorios.
13. Uso doméstico del sistema y procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 1 a 10, para la vigilancia y monitorización domiciliaria.
14. Uso del sistema y procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 1 a 10, para su utilización hospitalaria en unidades de cuidados intensivos y cirugía.
15. Uso del sistema y procedimiento para la monitorización y análisis de señales cardiorrespiratorias y del ronquido, según reivindicaciones 1 a 10, en situaciones de catástrofes y emergencias para la rápida discriminación de situación vital de los afectados, en base al estudio de sus variables fisiológicas cardiorrespiratorias.

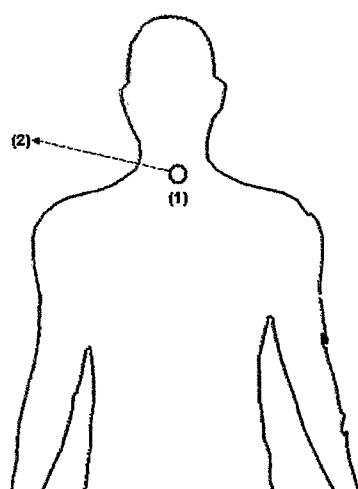


FIGURA 1

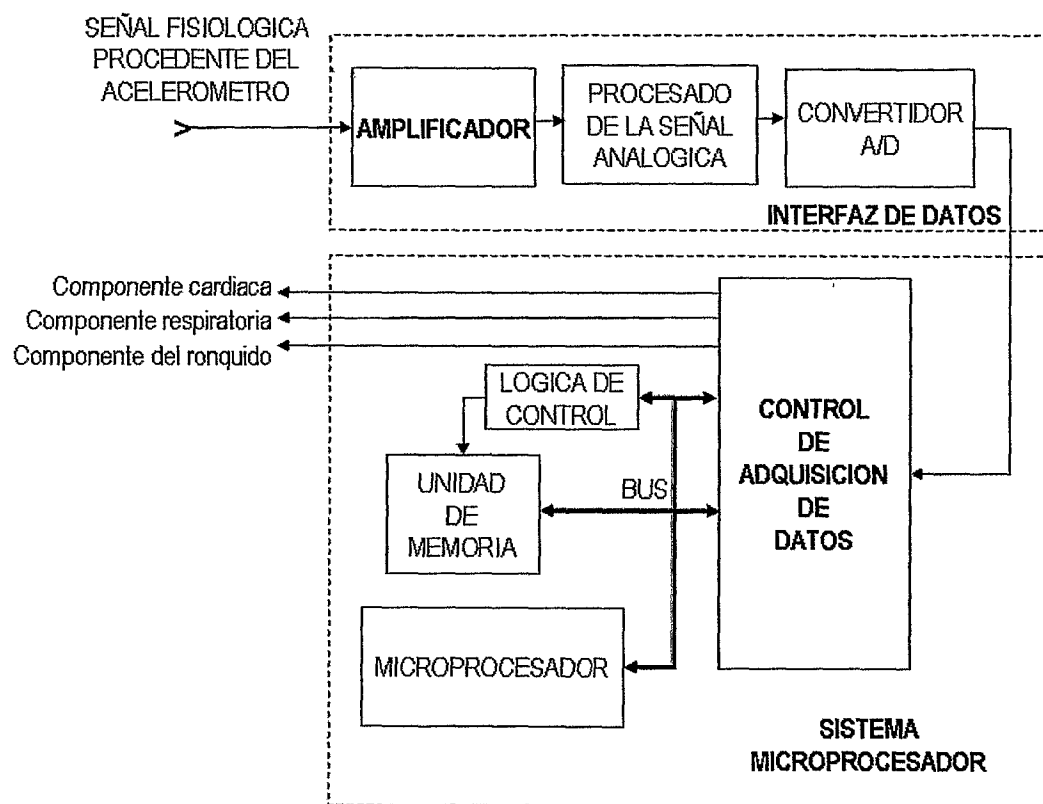


FIGURA 2

3/11

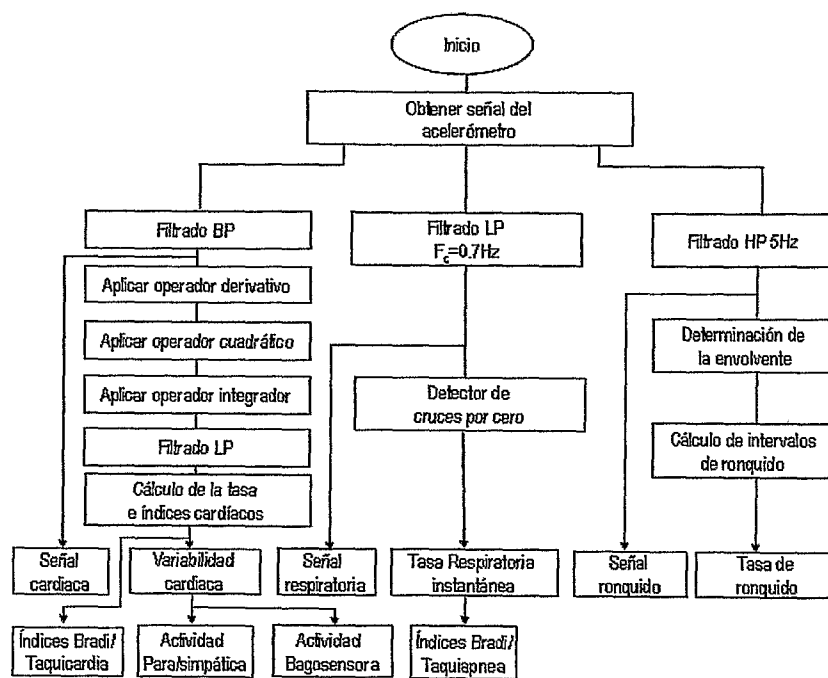
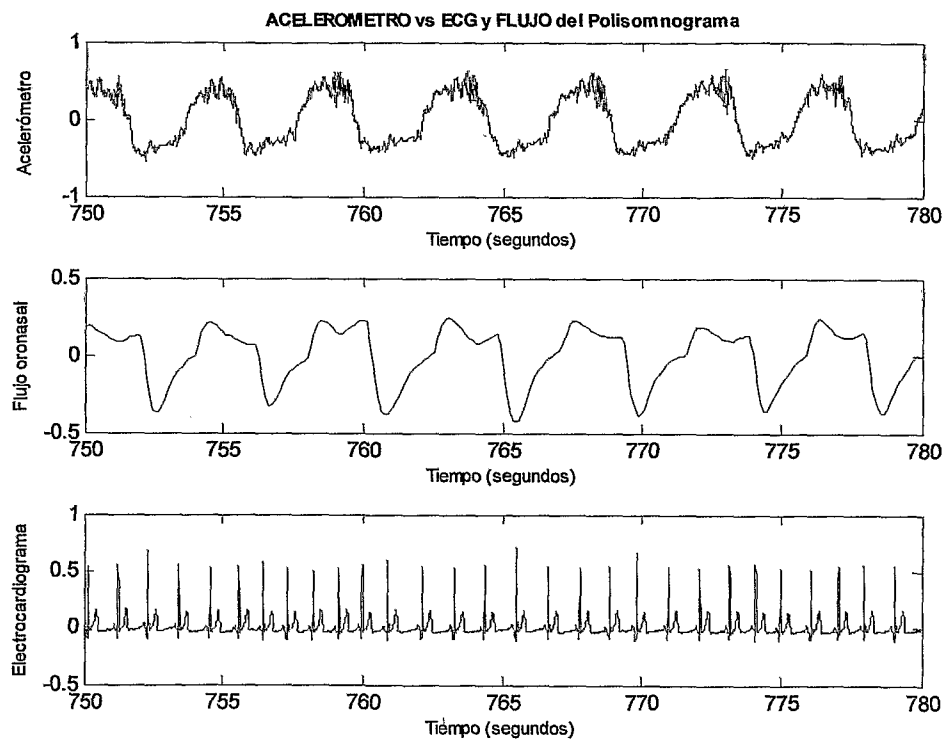
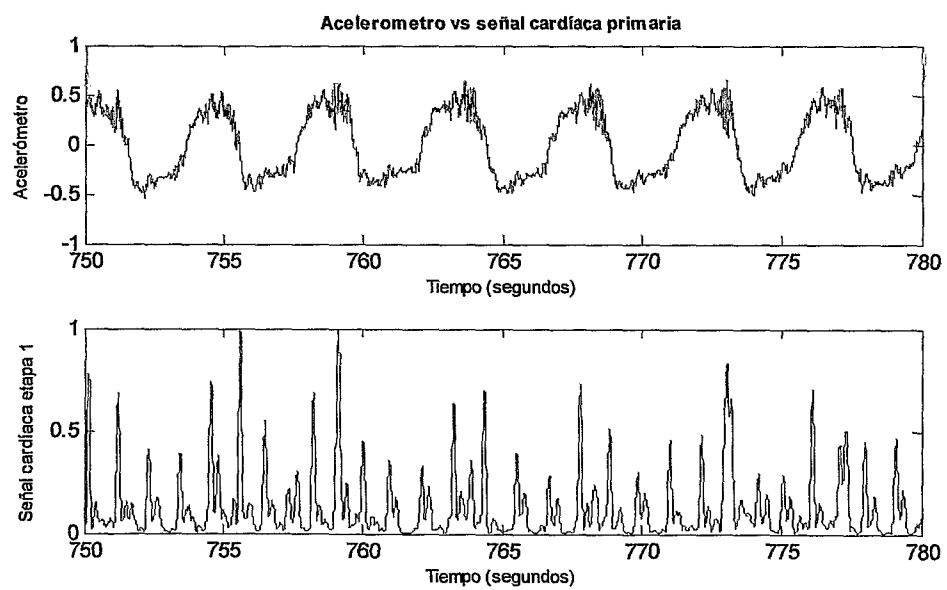
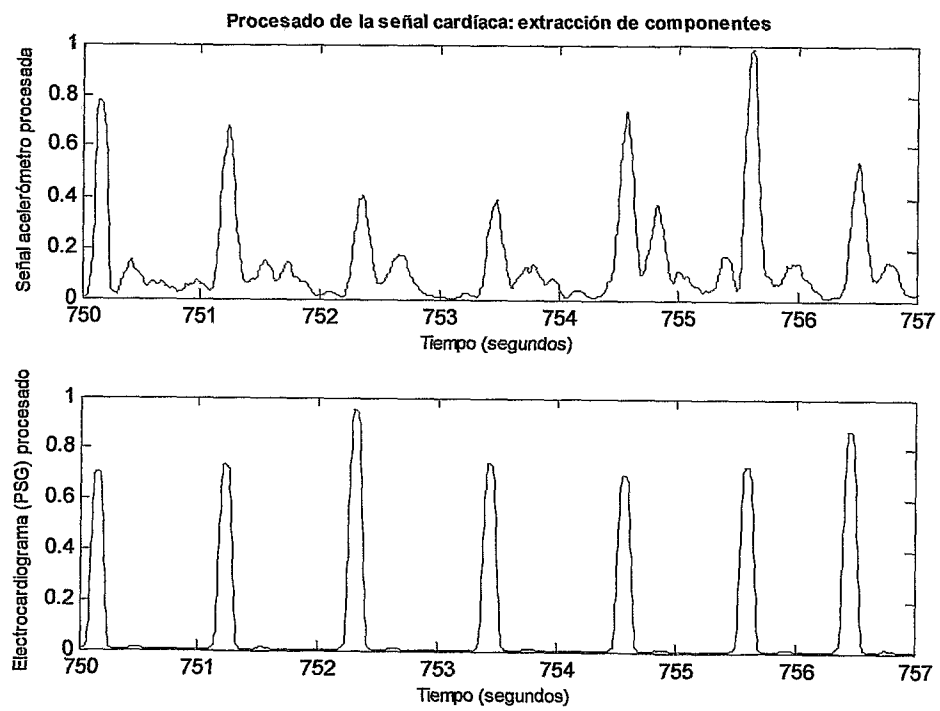


FIGURA 3

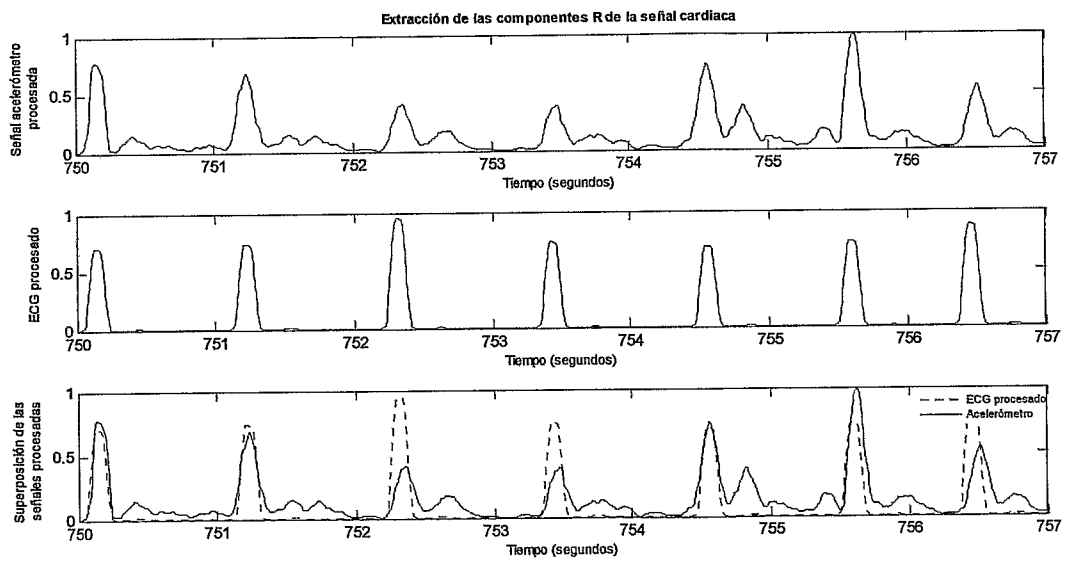
4/11

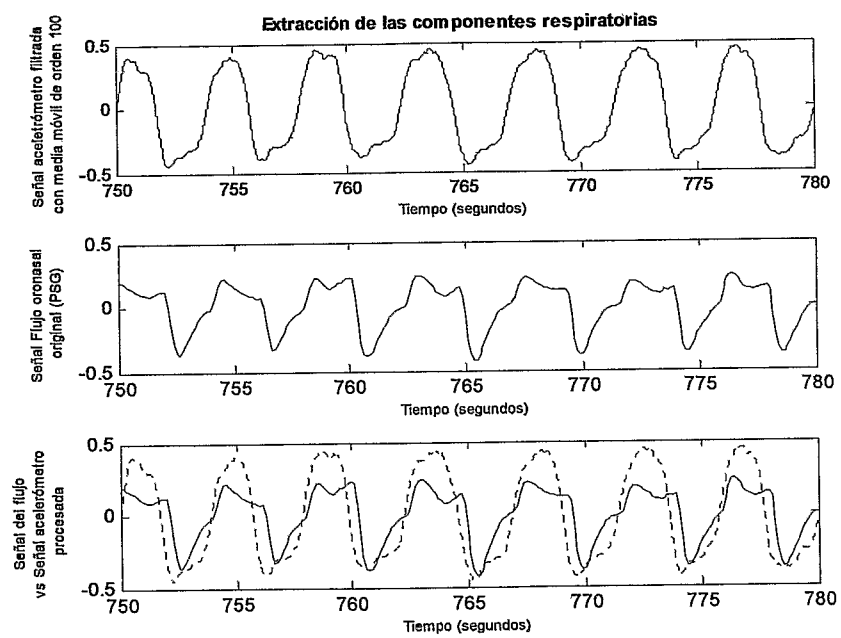
**FIGURA 4**

**FIGURA 5**

**FIGURA 6**

7/11

**FIGURA 7**

**FIGURA 8**

9/11

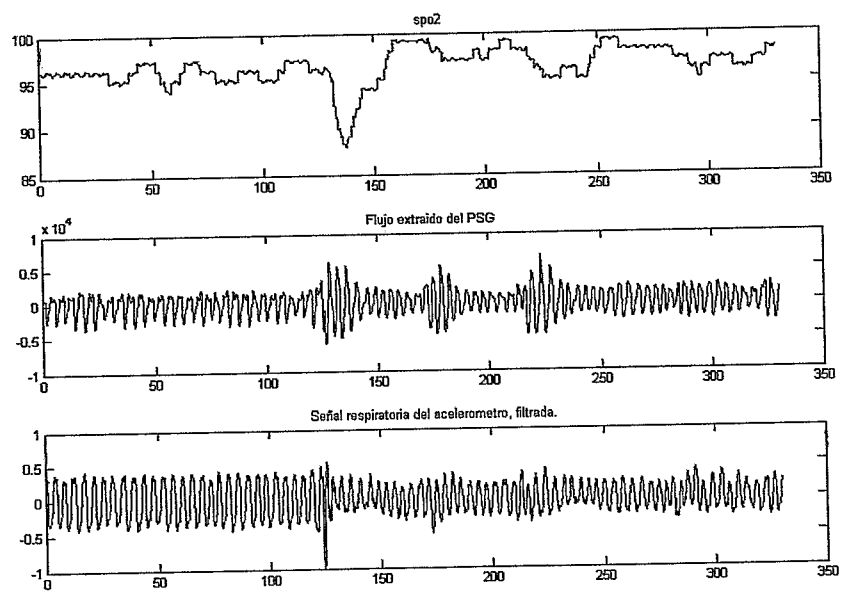
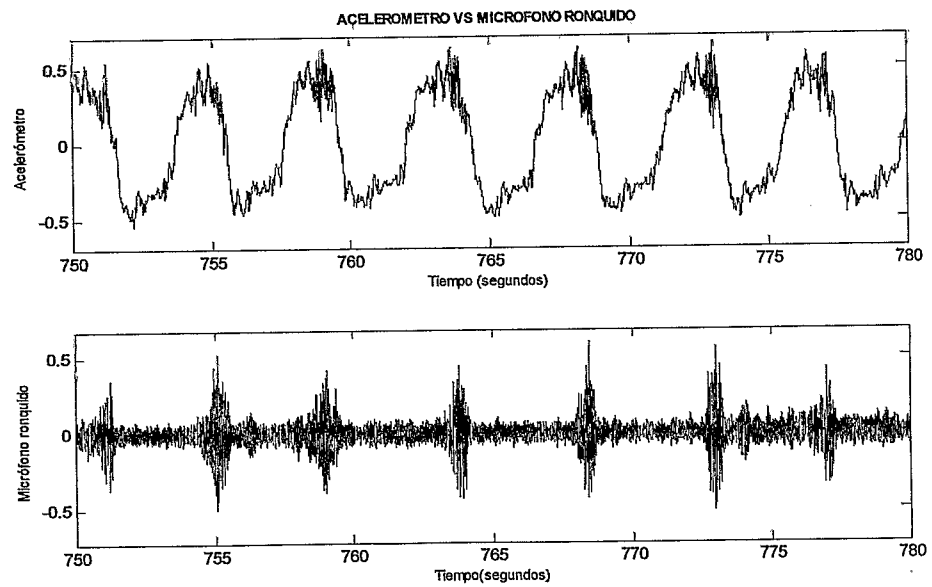
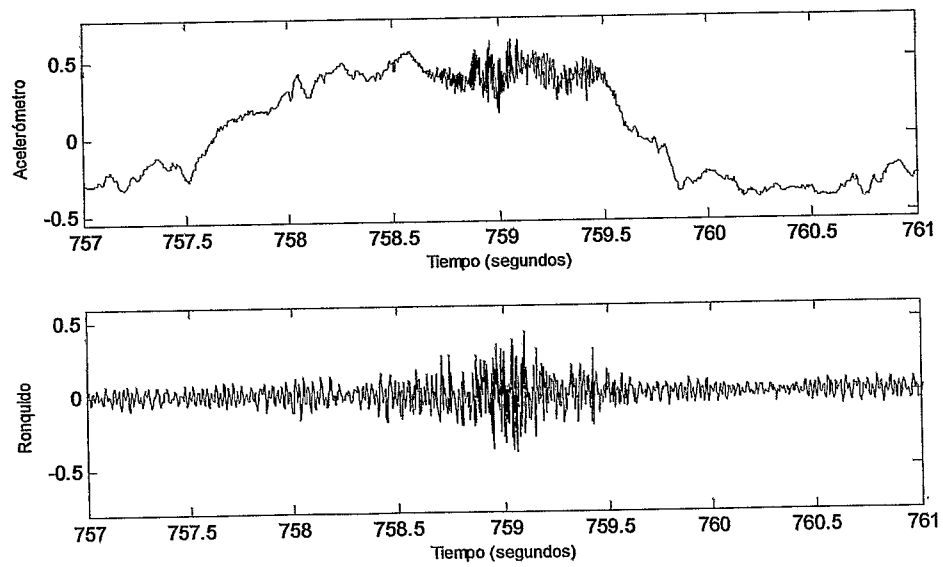


Figura 9

10/11

**FIGURA 10**

11/11

**FIGURA 11**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2007/000254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B 5/0205 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B5/00, A61B5/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT,EPODOC,WPI,LATIPAT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2004105600 A1 (MOTOROLA) 09.12.2004, abstract; page 3, lines 20-24;	1 2-15
X A	WO 2006077291 A1 (BEAR MEDICAL SAS) 27.07.2006, page 3, lines 17-25; page 4, lines 3-10; page 5, lines 12-19;	1 2-15
X A	WO 2006038074 A1 (MELEXIS NV) 13.04.2006, claims	1 2-15
X A	WO 03005893 A1 (ISIS INNOVATION LIMITED) 23.01.2003, claims	1 2-15
X A	WO 2004043263 A1 (BLOCK) 27.05.2004, claims	1 2-15
A	WO 9636279 A1 (SOMED PTY. LIMITED) 22.11.1996, the whole document.	1-3,12-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
	"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2007 (19.09.2007)

Date of mailing of the international search report

(25/09/2007)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

A. Cardenas Villar

Telephone No. +34 91 349 53 93

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2007/000254

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004105600 A	09.12.2004	US 2004243005 A CA 2491827 A	02.12.2004 09.12.2004
WO 2006077291 A	27.07.2006	FR 2880810 A	21.07.2006
WO 2006038074 A	13.04.2006	NONE	-----
WO 03005893 A	23.01.2003	NONE	-----
WO 2004043263 A	27.05.2004	CA 2505008 A AU 2003287549 A BR 0315460 A US 2005277842 A	27.05.2004 03.06.2004 23.08.2005 15.12.2005
WO 9636279 A	21.11.1996	AU 5640596 A EP 0833586 AB EP 19960913389 AU 698120 B JP 11505146 T JP 3677294 B US 5989193 A AT 253866 T DE 69630687 D DE 69630687 T	29.11.1996 08.04.1998 20.05.1996 22.10.1998 18.05.1999 27.07.2005 23.11.1999 15.11.2003 18.12.2003 23.09.2004

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 2007/000254

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61B 5/0205 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61B5/00, A61B5/02

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, LATIPAT

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X A	WO 2004105600 A1 (MOTOROLA) 09.12.2004, resumen; página 3, líneas 20-24;	1 2-15
X A	WO 2006077291 A1 (BEAR MEDICAL SAS) 27.07.2006, página 3, líneas 17-25; página 4, líneas 3-10; página 5, líneas 12-19;	1 2-15
X A	WO 2006038074 A1 (MELEXIS NV) 13.04.2006, reivindicaciones	1 2-15
X A	WO 03005893 A1 (ISIS INNOVATION LIMITED) 23.01.2003, reivindicaciones	1 2-15
X A	WO 2004043263 A1 (BLOCK) 27.05.2004, reivindicaciones	1 2-15
A	WO 9636279 A1 (SOMED PTY. LIMITED) 22.11.1996, todo el documento.	1-3,12-15

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

19 Septiembre 2007 (19.09.2007)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

25 de septiembre de 2007 (25/09/2007)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

Nº de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

A. Cardenas Villar

Nº de teléfono +34 91 349 53 93

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 2007/000254

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO 2004105600 A	09.12.2004	US 2004243005 A CA 2491827 A	02.12.2004 09.12.2004
WO 2006077291 A	27.07.2006	FR 2880810 A	21.07.2006
WO 2006038074 A	13.04.2006	NINGUNO	-----
WO 03005893 A	23.01.2003	NINGUNO	-----
WO 2004043263 A	27.05.2004	CA 2505008 A AU 2003287549 A BR 0315460 A US 2005277842 A	27.05.2004 03.06.2004 23.08.2005 15.12.2005
WO 9636279 A	21.11.1996	AU 5640596 A EP 0833586 AB EP 19960913389 AU 698120 B JP 11505146 T JP 3677294 B US 5989193 A AT 253866 T DE 69630687 D DE 69630687 T	29.11.1996 08.04.1998 20.05.1996 22.10.1998 18.05.1999 27.07.2005 23.11.1999 15.11.2003 18.12.2003 23.09.2004