

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES (19) (21) (22)

NUMERO	405470
FECHA DE PRESENTACION	27 OCT. 1979

AI (10)

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
12907/78	19 diciembre 1978	Suiza

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	G01N 15/02; G01N 33/16	---

(54) TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para establecer un umbral de separación para separar por lo menos dos clases de señales para analizar por tículas y usos similares"

(71) SOLICITANTE (S)

CONTRAVES AG

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Schaffhauserstrasse 580, 8052 Zürich, Suiza

(72) INVENTOR (ES)

Raymond Frey y Rudolf Voeliny

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

M. Curell Sufel

EDP/FK/nno P-433 ES
EX-OH

BAD ORIGINAL

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de CONTRAVES AG, de nacionalidad suiza, domiciliada en Schaffhauserstrasse 580, 8052 Zürich, Suiza, por "Procedimiento para establecer un umbral de separación para separar por lo menos dos clases de señales para analizar partículas y usos similares", con prioridad de la solicitud suiza 12907/78 de fecha 19 diciembre 1978. - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se halla situada en el campo del análisis de partículas con medios electrónicos, ópticos o mecánicos y se refiere particularmente al sector del análisis de los glóbulos sanguíneos. - - - - -

5.

El análisis de una mezcla de partículas de diferente tamaño es muy problemático según la distribución de las clases existentes. Bajo distribución se entiende en lo que sigue una distribución discreta de la característica "volumen del glóbulo" y en un sentido más estrecho un histograma de la frecuencia de volúmenes de glóbulos. En sentido estadístico, el histograma o la distribución es la densidad de la probabilidad de que una característica se encuentre en cuanto a su valor dentro de un intervalo determinado. Las características pueden ser de diferentes clases, por ejemplo físicas, químicas, morfológicas y otras. Si solamente se está interesad

10.

15.

do en el número de partículas de una clase determinada, la cual se encuentra aislada en el caso ideal de la distribución de otras clases, el análisis es inequívoco, los errores que se presentan suelen tener generalmente un carácter correspondiente a los aparatos, y la precisión solamente está limitada por la relación señal/ruido inherente al sistema. Sin embargo, tan pronto como se hallan presentes distribuciones mixtas, perteneciendo por ejemplo partículas de tamaño igual a diferentes especies o clases de partículas a densidades propias de distribución, se hacen necesarios criterios para separar las distribuciones que se solapan. - - - - -

Si se sabe de una distribución mixta de este tipo que todas las clases están distribuidas de manera normal, pueden determinarse entonces por ejemplo las muchas clases finitas según un método indicado por G. Doetsch. Sin embargo, su ejecución es muy laboriosa y presupone que la distribución mixta ya sea conocida mediante la indicación del valor medio y de la variación. Sin embargo, en las aplicaciones que aquí interesan generalmente sólo estará conocida una distribución empírica. Aquí, por ejemplo, el papel de la probabilidad proporciona un procedimiento aproximado para encontrar, haciendo las pruebas correspondientes, la distribución normal en la que se basa una distribución mixta de exactamente dos clases. - -

En los aparatos de análisis de partículas conocidos hasta ahora, el hombre interviene directamente para separar determinadas zonas de una distribución mixta de volúmenes de cuerpos. Dictamina sobre el espectro de distribución que se ha hecho visible de un modo que no se describe aquí en detalle, o sobre las funciones derivadas del mismo, y establece en

- virtud de criterios elegidos por él un "umbral de separación" por debajo del cual, por ejemplo, las partículas se asignan en consonancia con su tamaño a una clase, y por encima del mismo las partículas se asignan a la otra clase. El umbral que se ha elegido una vez se graba en el sistema, y el analizador de partículas reconoce por ejemplo solamente las señales correspondientes a las partículas por debajo o por encima de este umbral. Si suponemos que las señales por debajo del umbral proceden de partículas perturbadoras, y las señales por encima del umbral de partículas que deben analizarse, se dispone mediante el umbral ajustado de un discriminador para señales perturbadoras y señales útiles. Si se miden distribuciones de una pluralidad de clases de tamaños, hay que elegir un número mayor correspondiente de umbrales de separación y grabarse en el sistema de medición, con la condición de que las clases individuales estén suficientemente separadas entre sí, para estar en condiciones de poder reconocer todavía una distribución mixta. Este rige naturalmente también para una distribución bimodal mixta. - - - - -
5. Cuando un analizador de partículas se utiliza entonces para un fin especial, es decir, para una aplicación limitada, digamos para el análisis de glóbulos sanguíneos, los umbrales se ajustan en muchos aparatos de manera fija, con el fin de separar las partículas que tienen que contarse o medirse de las partículas que no deben entrar en la medición.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

El establecimiento de umbrales de separación en una curva de distribución multimodal conduce como primera consecuencia a distribuciones recortadas; el grado del recorte ejerce una influencia directa sobre el integral de la densidad

- de distribución, por ejemplo sobre el resultado de un recuento y determina generalmente de manera dominante la exactitud del mismo. Esto solamente rige si se mantiene la distribución recortada sin corregirla de manera adecuada. Si la curva de
5. distribución varía cerca de un umbral fijo, entonces varía también a causa del recorte creciente o decreciente de la distribución a analizar el resultado del análisis. Si el umbral de separación se ha ubicado previamente de manera errónea, el resultado puede volverse más exacto, pero normalmente sucede lo contrario; debido a que el umbral se había ajustado previamente por lo general de manera óptima, el resultado empeora. Si por ejemplo se ha dispuesto un analizador de partículas para el análisis de distribución del volumen y el recuento de eritrocitos en la sangre humana, es decir, todas las señales exploradas de partículas de un determinado
10. intervalo de tamaños de partículas deben contribuir a la medición y el umbral de separación debe excluir de la medición las señales procedentes de corpúsculos, es decir, de partículas que no son eritrocitos, dicho analizador, salvo excepciones,
- 15.+ no podrá utilizarse sin previa corrección del umbral para contar eritrocitos de la sangre animal. Si la separación señal/ruido del analizador de partículas es insuficiente, el margen de variación fisiológicamente posible del tamaño de las células en la sangre humana exige ya una adaptación individual del umbral a cada muestra individual de sangre. Un
20. analizador de este tipo no puede utilizarse en absoluto para analizar cualquier partícula. - - - - -
- 25.

De ello se desprende claramente el muy estrecho campo de aplicación en relación con una función de distribución y

además al comportamiento crítico de un analizador de partículas con umbrales de separación ajustados de manera fija cuando la distancia señal/ruido es insuficiente. - - - - -

5. Se ha pasado a equipar los analizadores de partículas de tal manera que el umbral o los umbrales de separación pueden ajustarse con ayuda de un dispositivo dispuesto en la parte exterior del aparato por el usuario del mismo según las necesidades que se presentan. Lo que antes era el cometido de un especialista instruido para ello, tiene que exigirse ahora con una calidad sin duda igualmente buena del usuario en cuestión del aparato. Las llamadas instrucciones de ajuste deben permitir al usuario "establecer" un umbral de manera segura de separación deseado, sin que su intervención falsifique los resultados del análisis. Estas instrucciones de ajuste son en parte de una naturaleza muy sencilla, pero su ejecución, en cambio, es difícil e insegura. - - - - -
- 10.
- 15.

20. Así, el posicionado del umbral con ayuda de un osciloscopio, sobre el que se hacen visibles las señales de las partículas y se separan variando un discriminador o umbral, proporciona valores difícilmente reproducibles. Otro procedimiento recomendado exige la determinación de una curva de distribución de sumas. Esta curva se obtiene registrando resultados de recuento en función de la posición del umbral, originándose en el caso ideal un segmento horizontal; la meseta, con ayuda de la cual puede ajustarse el umbral. Cuanto menor es la desviación del segmento o de la meseta respecto a la línea horizontal y cuanto mayor es su zona, tanto mayor es la separación señal/ruido del analizador. Sin embargo, en la práctica del análisis de los glóbulos sanguíneos, la
- 25.

meseta no presenta ninguna parte horizontal y también está estrechamente limitada en cuanto a su zona. - - - - -

- El posicionado del umbral a través de la curva obtenida es inseguro. A ello hay que añadir el considerable tiempo necesario para la determinación de la curva de distribución de sumas, debido a que tiene que registrarse de manera periódica y separada para eritrocitos y leucocitos. Además, las suspensiones de células a analizar son frecuentemente inestables, lo cual desconocen muchos usuarios; debido a ello se falsifica la curva de distribución de sumas y el posicionado del umbral basado en la misma es cuestionable. Una posible salida de este círculo de problemas estriba en mejorar la distancia señal/ruido del sistema de análisis; un mayor gasto por el lado sensor y electrónico puede posibilitar un posicionado del umbral a un nivel inferior al crítico. Otra salida es un ajuste del umbral mediante adaptación. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

- Una adaptación del umbral de este tipo es conocida a través de la patente FR-A-2097763. En el mismo se describe el hallazgo de una transición entre dos distribuciones de señales que se solapan. Se describen medios mediante los cuales puede constatarse si en un canal de un histograma y en cual de ellos la frecuencia de almacenada es más pequeña que la frecuencia almacenada en los dos canales directamente contiguos. Este sistema conocido sirve para determinar un extremo local de luminosidad en un campo luminoso al explorar y reconocer un objeto característico en un campo visual, mencionándose que el objeto puede ser un glóbulo sanguíneo. Se procede de tal manera que después del almacenamiento de
- 20.
- 25.

- un histograma completo se incrementan sinórgicamente los contadores de los canales individuales hasta que están llenos, quedando entonces bloqueados en dicho estado, constatóndose cual es el contador que se llena en último lugar:
5. este es el contador del canal en donde se encuentra el extremo buscado. Según es de ver, el histograma se borra en esta operación, no siendo ya posible a continuación un análisis de la distribución de las señales. En realidad se procede en esta instrucción conocida en dos etapas: en una primera etapa se determina en el registro de un primer histograma el extremo y se establece un umbral, y a continuación se registra nuevamente el histograma en una segunda etapa y se evalúa con ayuda del umbral que acaba de establecerse.
10. Un modo de operar de este tipo, en el que se borra el primer histograma registrado, solamente es posible en aquellas mediciones en las que se explora una imagen substancialmente no modificada en el tiempo, ya sea la imagen de luminosidad de un buscador de objetivo para fines de navegación o la imagen de un glóbulo sanguíneo en el campo de un microscopio. El modo de operar descrito no puede aplicarse si no está disponible una imagen no modificada en el tiempo, por ejemplo cuando las señales no son señales luminosas sino que determinan el tamaño de una partícula en una suspensión de partículas. En un analizador de partículas que
15. deba ser utilizado en un laboratorio de medicina el histograma se forma de manera relativamente lenta: en los análisis en serie es importante que la duración de cada análisis individual sea lo más breve posible, y por lo tanto es indeseable realizar cada análisis dos veces (una vez para
- 20.
- 25.

establecer un umbral y otra vez para evaluar el histograma); además, en el caso de operar según la citada patente se necesitaría la doble cantidad de la suspensión de partículas a analizar que la necesaria en un análisis corriente de partículas, lo cual toparía con las críticas de los compradores potenciales del sistema de análisis. - - - - -

La invención se plantea el problema de crear un procedimiento que asegure en el análisis de partículas con una distribución bimodal mixta del tamaño de las partículas la búsqueda del valor de umbral para distinguir entre las distribuciones de tamaños que se solapan entre sí, sin exigir una duración mayor o una cantidad mayor de la suspensión de partículas en comparación con el análisis monomodal de partículas corriente hasta ahora. - - - - -

Este problema se resuelve mediante un procedimiento para establecer un umbral de separación para separar por lo menos dos clases de señales en una cantidad de señales que consiste de señales individuales, las cuales han sido transformadas por un elemento sensor en señales eléctricas y almacenadas en un medio de memoria, en donde - - - - -

a) la cantidad almacenada de señales disponible para el análisis se ordena en la memoria organizada en N canales para formar un histograma, - - - - -

b) dentro de un número conexo de N canales del histograma se establece mediante la comparación recíproca de los valores de señales almacenados en los N canales o de valores

derivados de los mismos uno de estos canales cuyo valor de señales es el más bajo, - - - - -

- 5. c) a continuación de lo cual el valor característico asignado al canal establecido de este modo se almacena como umbral de separación dentro del histograma, de manera que los valores de señales situados en lados diferentes de este umbral de separación puedan evaluarse de manera diferente, que se caracteriza porque - - - - -

- 10. d) el valor de señales del canal establecido se compara con cada uno de los valores de señales de una pluralidad de P_L canales que se encuentran directamente situados a continuación en un lado del canal establecido y se compara con cada uno de los valores de señales de una pluralidad de P_R canales situados directamente a continuación en el otro lado del canal establecido. - - - - -

- 15. e) y cuando en la etapa del procedimiento indicada en d) por lo menos un valor de señales en los canales P_L o P_R situados a continuación es menor que el valor de señales del canal establecido, se repite la etapa del procedimiento indicada en b) con otra selección de N canales hasta que el valor de señales del canal establecido es el más pequeño. - - - - -

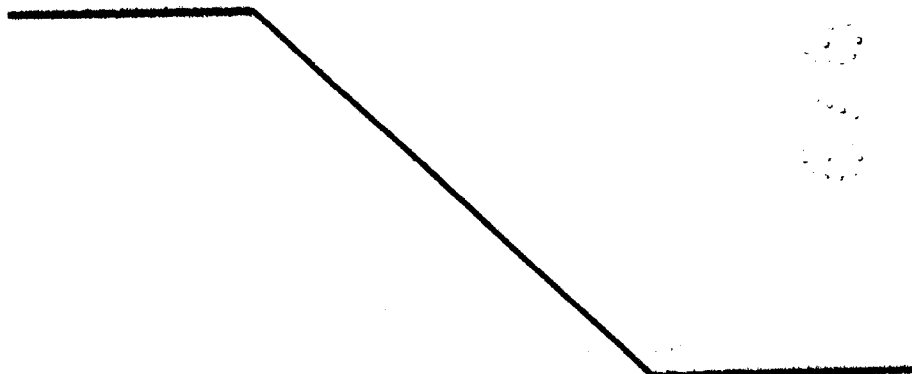
- 20.

- 25.

En el procedimiento según la invención es particularmente ventajoso que un aparato de análisis que funciona con el mismo puede aplicarse en una banda ancha respecto al espectro de distribución, debido a que se adapta automática-

mente a un amplio margen de variación de la distribución de las partículas. Además, la seguridad de la medición y con ella la precisión del análisis se mantienen también en los casos de manejo del aparato por personas que no tengan una formación tan buena, no siendo necesario pagar estas ventajas mediante operaciones de análisis más largas ni cantidades más grandes de las muestras. - - - - -

La descripción de la invención se lleva a cabo a continuación mediante un ejemplo del análisis de glóbulos sanguíneos. Debe determinarse la distribución del tamaño y el número de eritrocitos en la sangre humana o animal. Es sabido que los eritrocitos forman en la sangre humana una clase típica de tamaño de 40 - 130 fl (fl = femtolitros), encontrándose el máximo de la distribución en 80 fl aproximadamente. Los eritrocitos en la sangre del gato doméstico forman en cambio una clase típica de tamaño de 20 - 80 fl, encontrándose su máximo en 45 fl aproximadamente. La tabla que sigue a continuación muestra las distribuciones típicas de eritrocitos en la sangre de diversas especies. - - - - -



	Clase (F1) aprox. 95 % de todas las partículas	Límite inferior	Máx.
Ser humano	40 - 130	35	80
Gato	20 - 80	15	45
Perro (hembra)	30 - 120	25	60
Marsopla	40 - 130	30	70
Ratón	29 - 80	20	45
Caballo	25 - 80	20	40
Potro	15 - 70	10	35
Vaca	25 - 80	20	45
Ternero	15 - 70	10	35

5. Casi cada uno de estos análisis de eritrocitos exigirían en el cambio de la especie la engorrosa modificación de los umbrales de separación indicada más arriba. Dentro del campo humano no hay que contar generalmente con grandes desviaciones en la distribución de los eritrocitos, pero si se tienen en cuenta estos cometidos en el campo veterinario, se entiende que la búsqueda y el ajuste automáticos de los umbrales de separación no solamente facilita el trabajo, sino que mantiene también ampliamente constante la seguridad, particularmente en los análisis rutinarios en serie. -

10.

15. Para el análisis se hace pasar una muestra convenientemente preparada de un líquido que contiene eritrocitos de una zona de exploración, pudiendo estar configurados los medios de exploración de manera eléctrica u óptica. Las partículas que se encuentran en suspensión en el líquido son exploradas durante su paso a través de la zona de explo-

ración, produciéndose impulsos o señales de diferentes características correspondientes a las partículas exploradas, en función de las características físicas de los tipos de las partículas exploradas. - - - - -

5. En el análisis de leucocitos, la preparación conveniente estriba entre otras cosas en eliminar mediante hemólisis los eritrocitos que se hallan típicamente presentes en una concentración 1000 veces mayor. En este tratamiento se destruyen específicamente los eritrocitos y se tiene entonces una concentración muchas miles de veces mayor de fragmentos de células de los eritrocitos destruidos en comparación con los leucocitos, desde luego morfológicamente modificados pero intactos, en la solución que hay que analizar. Estos fragmentos forman o deberían formar, por lo menos, otra clase de tamaño que los leucocitos; se dispone por lo tanto, visto de manera aproximada, de una distribución bimodal mixta. En el caso ideal, la distribución de los corpúsculos, en el presente caso las partículas de los fragmentos, está bien separada de la distribución de los leucocitos, y una separación de las dos distribuciones por un umbral de separación lleva a una distribución recortada de los leucocitos con un grado de recorte muy pequeño; se pueda prescindir entonces de una corrección posterior. - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.

25. La práctica muestra que los resultados de una distribución no corregida y recortada también son utilizables en los casos de distribuciones mixtas con un solapamiento más fuerte, pero convendría indicar por lo menos el grado de

- recorte o un valor derivado del mismo como "criterio de calidad" para el resultado del análisis. Precisamente en el análisis de los eritrocitos, la desviación respecto a una distribución normal aproximada señala determinadas modificaciones patológicas y puede utilizarse en representación gráfica como ulterior resultado del análisis. La consecuencia de ello es la siguiente: las clases con una fuerte desviación respecto a la distribución normal no se pueden corregir con seguridad, ni siquiera con procedimientos de cálculo, generalmente costosos, intercalados en el análisis. El resultado de una distribución recortada conjuntamente con un criterio de calidad es más fácil de enjuiciar que un resultado corregido de manera inadecuada. Por ello se renuncia corrientemente en la práctica a una corrección de la distribución recortada. -
- 5.
- 10.

15. La predeterminación de un umbral de separación con desconocimiento de la distribución de las señales que se originan contiene naturalmente una arbitrariedad. Debido a que la distribución a analizar todavía no puede "verse" en el futuro, se está obligado a establecer el umbral de separación a priori según suposiciones, fundamentadas dentro de lo posible, relativas a la distribución, y crear de esta manera un discriminador que solamente admite valores de señales por encima o por debajo del umbral de separación para el ulterior proceso de los mismos. Si se conociesen más datos acerca de las señales que se originan en el siguiente período de tiempo, se obtendrían antes unas informaciones más precisas. Así resulta más ventajoso tomar una decisión a posteriori en lugar de una decisión de priori, para lo cual se deposita en
- 20.
- 25.

una memoria la cantidad de señales necesaria para el análisis, así como todas las señales adicionales que se presentan, efectuándose después de la clasificación - en una distribución - la separación de las clases de señales involucradas. De este modo puede establecerse un umbral de separación con mayor seguridad, debido a que se ha eliminado mientras tanto la perturbadora incertidumbre. - - - - -

10. Como primera etapa se lleva a cabo el registro de datos. Las señales eléctricas o impulsos emitidos por un elemento sensor se llevan en el caso de un registro análogo por ejemplo a una cadena de discriminadores de amplitud; la señal es aceptada según su magnitud por uno de los discriminadores y se almacena en la memoria de un integrador conectado a continuación. La totalidad de los integradores postconectados a los discriminadores contiene la distribución en la forma de un histograma. En el caso de un registro digital, las señales eléctricas emitidas por el elemento sensor se digitalizan y se almacenan como cantidad de valores en una memoria. Esta memoria contiene después de una redistribución correspondiente de la distribución la representación de esta última en forma de histograma. Los valores de señales depositados en la memoria en la forma de señales individuales o señales de sumas se hallan de manera discreta en los canales; estos canales son integradores individuales o vectores situados en una memoria digital. También un análisis de partículas mediante cribado mecánico en pilas de tamices produce un histograma de tal manera que la malla de tamiz actúa como discriminador y el tamiz representa de por sí un canal; la dis-

15.

20.

25.

tribución por toda la pila de tamices equivale a un histograma en el que se encuentran los valores como peso de las sumas de las partículas contenidas en los tamices individuales. - - - - -

5. En una segunda etapa se selecciona dentro del histograma producido una zona a analizar, por ejemplo un número N funcionalmente coherente de integradores, vectores o tamices. Los valores almacenados de este número de canales seleccionados se comparan individualmente entre sí con el fin de encontrar un canal cuyo valor almacenado en la memoria sea más pequeño que cada uno de los valores en los demás canales comparados con el mismo. Con ello se encuentra en una primera aproximación un mínimo en esta zona seleccionada. Según la elección de los medios, por ejemplo en la evaluación digital de la cantidad de señales y adicionalmente con una elevada resolución del espectro de distribución, es decir, cuando se trata de canales muy estrechos o de muchísimos canales, es conveniente un aplanamiento del histograma, lo cual puede efectuarse fácilmente por el ordenador que interviene de todos modos en este caso. - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.

25. La tercera etapa del proceso consiste en el análisis del mínimo encontrado, así como en una decisión subsiguiente. Existe, por ejemplo, la posibilidad de que la zona seleccionada incluya un flanco del espectro de distribución, o sea que el mínimo buscado de la distribución se encuentre fuera de dicha zona. En este caso, el mínimo constatado solamente indica el valor más bajo de este sector en el flanco. El

- mínimo que se busca se encuentra entre canales cuyos valores almacenados en la memoria aumentan substancialmente de un canal a otro o permanezcan por lo menos iguales. Se tienen en cuenta las dispersiones estadísticas en la cercanía del canal buscado aumentando la cercanía con más canales. Cuando un número de canales conexos que siguen directamente en uno de los lados del canal establecido presenta valores que disminuyen y un número de canales conexos en el otro lado presenta valores que aumentan, hay que repetir la segunda etapa del procedimiento con N canales seleccionados de nuevo. Sin embargo, esto no significa nada más que un desplazamiento de la zona a analizar dentro del histograma. En el desplazamiento sistemático, el mínimo que indica las dos clases de distribución se encuentra en la zona en la cual los valores de los canales se comparan individualmente entre sí. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

En otra etapa, el canal finalmente establecido, cuyo valor de señal almacenado en la memoria señala el mínimo "correcto" puede fijarse o almacenarse mediante un valor característico asignado al mismo. Entonces es posible evaluar las dos clases de esta distribución bimodal analizada. - - -

20.

En el ejemplo de un análisis de partículas correspondiente a leucocitos, una clase contiene los fragmentos de eritrocitos como artefactos y la otra clase contiene los leucocitos. Los valores en los canales pertenecientes a la clase de los leucocitos pueden continuar evaluándose entonces, mientras que se desechan los valores correspondientes a los artefactos. - - - - -

25.

5. A continuación se indican dos ejemplos de ejecución del procedimiento; uno de ellos muestra una ejecución con medios auxiliares digitales, por ejemplo un microprocesador o un ordenador de uso múltiple, mientras que en otro muestra una ejecución con medios análogos o una acción conjunta de un mando digital en una red analógica. - - - - -

La Fig. 1 muestra como diagrama de flujo una ejecución conveniente cuando se utilizan medios digitales. - - - - -

10. La Fig. 2 muestra un ejemplo de una red analógica para la secuencia del procedimiento descrito, conjuntamente con una red de control de estructura digital discreta o semiintegrada con programas fijamente cableados o intercambiables. - - - - -

15. En la Fig. 1 se indica en representación resumida un ejemplo de etapas individuales del procedimiento que pueden ejecutarse con ayuda de circuitos digitales estructurados de manera discreta y/o redes programables. La descripción que sigue a continuación señala detalladamente las etapas individuales del procedimiento. En la figura 3 indica señales, N indica negativo y P positivo. - - - - -

20.

(1) Organización de la memoria: - - - - -

- Estimación de la zona de magnitud de la distribución esperada de las partículas - - - - -

- Definición de la magnitud discreta del paso - - -

- Definición del número K de canales a utilizar - -

$$K = \frac{\text{distribución de las partículas}}{\text{magnitud discreta del paso}}$$

- 5. - Asignación de una magnitud absoluta de partículas a cada canal de la memoria (discriminación según el volumen de las partículas; convenientemente en orden creciente) - - - - -
- Definición de los criterios de decisión (por ejemplo mínimos relativos, incrementación y otros más).
- (2) Almacenamiento de las señales: - - - - -
- Registro en tiempo real (real-time) - - - - -
- 10. - Digitalización de las señales emitidas por el elemento sensor - - - - -
- Asignación de los valores digitales de la memoria a los canales indexados de manera correspondiente (según a) de la reivindicación 1) - - - - -
- 15. - Es conveniente elegir la dirección de los canales de la memoria de tal manera que la señal digitalizada de la partícula representa la dirección del canal de la memoria. - - - - -
- (3) Edición de la cantidad de señales - - - - -

- Cada digitalización (en el presente caso bidimensional) adolece de errores de cuantificación - -
- Es conveniente aplicar un procedimiento (por ejemplo mediante la llamada de un subprograma) que reduzca estos errores de cuantificación (según la reivindicación 2) - - - - -
- 5. - Puede aplicarse una compensación de 1^{er} orden (aplazamiento) - - - - -
- Puede aplicarse en caso necesario una compensación de orden superior. - - - - -
- 10. (4) Selección de una zona en el histograma: - - - - -
- Para la búsqueda del mínimo se fijan límites mediante el número N de direcciones conexas de canales de la memoria - - - - -
- 15. - Análogamente para una eventual búsqueda del máximo.
- (5) Búsqueda de mínimos: - - - - -
- El mínimo se establece mediante un algoritmo adecuado mediante la comparación recíproca de los valores de las señales en los N canales, con inclusión de los criterios de (4) y (según b) de la reivindicación 1). - - - - -
- 20.

(6) Verificación y decisión: - - - - -

- Verificación del mínimo establecido si es relativo o absoluto (según d) de la reivindicación 1) - - -
- 5. - Aplicación de los criterios de decisión al presentarse mínimos relativos según (1) y según e) en la reivindicación 1 - - - - -
- Análogamente para una eventual búsqueda del máximo -
- Si no se encuentran mínimos (por ejemplo medición en blanco, ninguna separación evaluable de las clases), el histograma se verifica en cuanto a su pertinencia analítica, por ejemplo en cuanto al valor del enunciado hematológico o en cuanto a defectos de los aparatos. - - - - -
- 10.

(7) Utilización del mínimo establecido: - - - - -

- 15. - Formación de los integrales (recuento) en los dos lados del mínimo (umbral de separación) - - - - -
- Salida del resultado - - - - -
- Inicio de una nueva medición mediante señales de mando que se forman con ayuda del valor característico del canal establecido - - - - -
- 20. - Emisión de señales de mando a aparatos adicionales conectados en el proceso automático de muestras, por

ejemplo para variar la dilución - - - - -

- Indicaciones al usuario - - - - -

- En la Fig. 2 se observa un sistema de K discriminadores, los cuales, después de haberse cumplido las condiciones de discriminación, conducen las señales desde el elemento sensor a los integradores; estos K integradores forman la memoria con K canales. Dos multiplexores MUX 1 y MUX 2, así como un comparador analógico comandado por ellos, efectúan la comparación de los valores eléctricos en los canales de un número conexo N seleccionado. La selección de los canales se efectúa por un mando que no se describe en detalle, el cual es corrientemente una red lógica adaptada al uso deseado. En el caso de que para dicho mando se haya previsto un microprocesador, hay que ponderar si no sería más ventajosa una ejecución completamente digital del procedimiento. Una señal de la memoria analógica posibilita en la memoria de canales el almacenamiento de un valor característico de canal o de una pluralidad de los mismos, de los cuales se borra por lo menos uno tan pronto como resulta un valor de señal todavía más pequeño de la comparación. Se ha previsto una memoria analógica para almacenar valores eléctricos, como señales individuales o señales de sumas de un solo canal, o señales sumadas de una pluralidad de contenidos de canales (por ejemplo el integral de todas las señales o señales de sumas de canales en un lado del umbral de separación). Esta memoria forma parte de la red de evaluación y se ha dibujado por este motivo de manera destacada respecto al circuito que ejecuta el
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

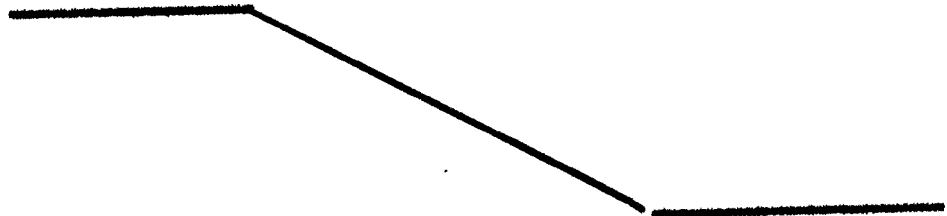
procedimiento. - - - - -

Explicación de los signos de la Fig. 21 - - - - -

	10	Elemento sensor	- - - - -
	11	Amplificador	- - - - -
5.	D _{sub}	Discriminadores	- - - - -
	I _{sub}	Integradores	- - - - -
	20	Comparador analógico	- - - - -
	21	Memoria de valores característicos de canales	- - -
	30	Red de mando	- - - - -
10.	31	Alimentación de señales para la selección de canales a través de MUX 1	- - - - -
	32	Alimentación de señales para la selección de canales a través de MUX 2	- - - - -
	33	Alimentación de señales para instrucción de memoria en 41	- - - - -
15.	40	Interface hacia la red de evaluación	- - - - -
	41	Memoria analógica	- - - - -

A los efectos consiguientes se declaren de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía las reivindicaciones que siguen - - - - -

20.



REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento para establecer un umbral de separación para separar por lo menos dos clases de señales para analizar partículas y usos similares, en una cantidad de señales que consiste en señales individuales, las cuales han sido transformadas por un elemento sensor en señales eléctricas y almacenadas en un medio de memoria, en donde
5. a) la cantidad almacenada de señales disponible para el análisis se ordena en la memoria organizada en K canales para formar un histograma,
10. b) dentro de un número conexo de N canales del histograma se establece mediante la comparación recíproca de los valores de señales almacenadas en los N canales o de valores derivados de los mismos uno de estos canales cuyo valor de señales es el más bajo,
15. c) a continuación de lo cual el valor característico asignado al canal establecido de este modo se almacena como umbral de separación dentro del histograma, de manera que los valores de señales situados en lados diferentes de este umbral de separación puedan evaluarse de manera diferente, caracterizado porque
20. d) el valor de señales del canal establecido se compara con cada uno de los valores de señales de una pluralidad de P_L canales que se encuentran directamente situados a continuación en un lado del canal establecido y se compara
- 25.

con cada uno de los valores de señales de una pluralidad de P_R canales situados directamente a continuación en el otro lado del canal establecido. - - - - -

5. e) y cuando en la etapa del procedimiento indicada en d) por lo menos un valor de señales en los canales P_L o P_R situados a continuación es menor que el valor de señales del canal establecido, se repite la etapa del procedimiento indicada en b) con otra selección de N canales hasta que el valor de señales del canal establecido es el más pequeño.
10. No. - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque entre las etapas a) y b) del procedimiento se aplana el histograma. - - - - -

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la aplicación hematológica se ha asignado la zona de los valores característicos de los K canales a una zona de volumen de partículas de 0-300 femtolitros. - - - - -

20. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque los valores característicos de los canales corresponden al volumen de las partículas en femtolitros. - - - - -

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque N adopta valores de números enteros entre $K/20$ y $K5$. - - - - -

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque P_T es igual a P_R . - - - - -

5. 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 5 y 6, caracterizado porque P_T es un número entero y menor que $N/2$ o igual a $N/2$. - - - - -

8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el valor de señales del canal correspondiente al umbral de separación se utiliza como criterio de calidad.

10. 9.- "PROCEDIMIENTO PARA ESTABLECER UN UMBRAL DE SEPARACION PARA SEPARAR POR LO MENOS DOS CLASES DE SEÑALES PARA ANALIZAR PARTICULAS Y USOS SIMILARES". - - - - -

15. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veinticinco hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras y de dos láminas de dibujos que la ilustran.

MADRID 27 OCT. 1979
P.A. M. CURELL SUÑER



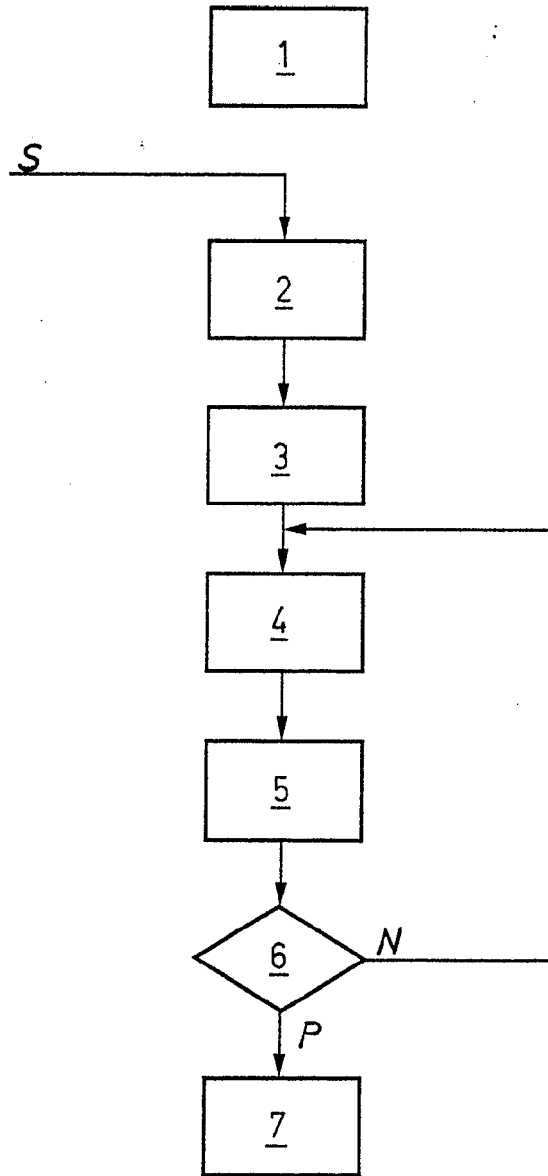


FIG. 1

MADRID 27 OCT. 1979

P. A. M. CURELL S.A.

