(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 951673 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 951673

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61B 5/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.11.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.04.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.04.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **04.11.1993 PCT/DE1993/001058**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

09.11.1992 DK 1363/92
20.04.1993 DK 0446/93
21.04.1993 DK 0457/93
05.05.1993 DE 4314835

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Roche Diagnostics GmbH,** Sandhofer Strasse 116, 68298 Mannheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Simonsen, Jan Henning,** Danmark, TANSKA, (DK)
2 • **Boekker, Dirk,** Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä ja laite glukoosianalyysiä varten biologisessa matriisissa

Förfarande och anordning för glukosanalys i en biologisk matris

Menetelmä ja laite glukoosianalyysiä varten biologisessa matriisissa - Förfarande och anordning för glukosanalys i en biologisk matris

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat menetelmä ja laite glukoosianalyysiä varten biologisessa matriisissa.

Käsite "biologinen matriisi" tarkoittaa elävän organismin nestemäistä tai kudosmaista rakennetta. Keksinnön kohteena olevat biologiset matriisit ovat optisesti heterogeenisiä, so. ne sisältävät useita hajotuskeskuksia, joissa niihin tuleva valonsäteily hajaantuu. Kysymyksen ollessa biologisesta kudoksesta, erityisesti ihokudoksesta, tällaiset hajotuskeskukset koostuvat solujen seinämistä ja muista kudoksen sisältämistä rakenneosista.

Keholliset nesteet, erityisesti veri, muodostavat myös optisesti heterogeeniset biologiset matriisit, koska ne sisältävät aineosahiukkasia, joiden kohdalla valo hajaantuu moninkertaisesti. Myös maito ja muut elintarvikekemian avulla tutkittavat nesteet sisältävät usein suuren määrän hajotuskeskuksia, esimerkiksi pienten emulgoituneiden rasvapisaroiden muodossa.

Tällaisten biologisten matriisien komponenttien kvalitatiivista ja kvantitatiivista analyyttistä määrittämistä varten käytetään yleensä reagensseja tai vastaavasti reagenssijärjestelmiä, joiden reaktio kuhunkin komponenttiin johtaa fysikaalisesti todettavaan muutokseen, esimerkiksi reaktioliuoksen värin muuttumiseen, joka voidaan määrittää mittaussuureena.

Vaikka nämä menetelmät mahdollistavat erittäin tarkat ja herkät analyysit, niiden yhteydessä on kuitenkin käytettävä nestemäistä näytettä, erityisesti verinäytettä kehollista analyysiä ("loukkaavaa analyysiä") varten. Tällainen näyt-

teenotto on epämiellyttävä ja kipua aiheuttava ja siihen liittyy määrätty tulehdusvaara.

Tämä pitää paikkansa erityisesti tapauksissa, jolloin sairaus tekee tarpeelliseksi sangen usein tapahtuvat analyysit. Tästä asiasta voidaan yleisimpänä esimerkkinä mainita sokeritauti, diabetes mellitus. Vaikeiden seurannaissairauksien ja potilaiden kriittisten tilojen välttämiseksi tämän sairauden yhteydessä vaaditaan veren glukoosipitoisuuden sangen usein tapahtuvaa tai jopa jatkuvaa määrittämistä.

Aikaisemmin on jo ehdotetty useita menetelmiä ja laitteita veressä, kudoksessa tai muissa biologisissa matriiseissa olevan glukoosin määrittämiseksi elävässä organismissa ei-loukkaavalla tavalla.

Yleiskatsaus fysikaalis-kemikaalisia (reagenssittomia) glukoosimäärityksien suhteen elävässä organismissa on annettu julkaisussa J.D. Kruse-Jarres "Physicochemical Determinations of Glucose in vivo", J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 26 (1988), 201-208. Ei-loukkaavina menetelminä on lisäksi mainittu mm. magneettinen ydinresonanssi (NMR, nuclear magnetic resonance), elektroni-spinresonanssi (ESR, electron spin resonance) sekä infrapunaspektroskopia. Millään näistä menetelmistä ei ole tähän asti ollut käytännön merkitystä. Toisaalta tällöin vaaditaan erittäin suurten ja kalliiden laitteiden käyttöä, jotka ovat täysin sopimattomia rutiinianalyyseihin tai potilaiden itsevalvontaa (home monitoring) varten.

Esillä olevan keksinnön kohteena on ei-loukkaavien analyysimenetelmien eräs osaryhmä, jonka yhteydessä valo säteilee primäärivalona biologisen matriisin rajoittavasta rajapinnasta tähän biologiseen matriisiin ja siitä biologisen matriisin kanssa tapahtuvan vuorovaikutuksen jälkeen sekundäärisenä valona lähtevän valon voimakkuus mitataan. Tällaista mittausta kutsutaan tässä yhteydessä "ilmaisumittauksena". Glukoosipitoisuuden määrittämiseksi suoritetaan tunnettujen

menetelmien yhteydessä useita ilmaisumittauksia erilaisilla aallonpituuksilla. Näiden ilmaisumittauksen perusteella saadun sekundäärivalon voimakkuuden spektraalisen riippuvuuden mukaisesti saadaan mittaustulos, joka edustaa (ilman reagenssien käyttöä) biologisessa matriisissa olevan analysoitavan aineen pitoisuutta. Tällaisen menetelmän yhteydessä käytetyn valon aallonpituudet ovat yleensä noin 300 nm:n ja useiden tuhansien nm:ien välillä eli siis spektrialueella vierekkäisen UV- ja infrapunavalon välissä. Käsitteen "valo" ei saa ymmärtää rajoittuvan valon näkyvälle spektrialueelle.

Lähes kaikki tällaiset tunnetut menetelmät perustuvat spektroskopian periaatteille. Perustana on tällöin määrätyille spektrialueille säteilleen primäärisen valon vuorovaikutus anlysoitavien molekyylien värähtely- ja kierto-olosuhteiden kanssa. Glukoosin perustavanlaatuiset värähtely- ja kierto-olosuhteet löytyvät infrapuna-alueelta yli 2500 nm:n aallonpituuksilta. Tällaisia aallonpituuksia ei voida käyttää biologisissa matriiseissa aina suurena pitoisuutena esiintyvän veden voimakkaan imeytymisen johdosta glukoosin ei-loukkaavaa analyysiä varten. Lähellä infrapunaa olevalla alueella (NIR) veden imeytyminen on vähäisempää (jolloin muodostuu ns. "vedensiirtoikkuna"). Glukoosin spektraalianalyysi tällä alueella perustuu yliäänien (overtones) absorptioon ja glukoosimolekyylin perustavanlaatuisiin värähtely- ja kierto-olosuhteisiin (vertaa edellä mainittu Kruse-Jarresin artikkeli ja julkaisu EP-A-0 426 358).

Näihin periaatteisiin perustuvan ei-loukkaavan glukoosidetektorin toteuttaminen käytännössä aiheuttaa erittäin suuria vaikeuksia, jotka johtuvat ennen kaikkea siitä, että hyötysignaali (absorptiospektrin muutos glukoosipitoisuuden muutoksesta riippuen) on sangen vähäinen ja että tätä pientä hyötysignaalia vastustaa häiriösignaalien muodostama suurempi tausta, joka on tuloksena erityisesti veden ja muiden voimakkaasti imeytyvien komponenttien (muun muassa veren punaisen väriaineen, hemoglobiinin) spektraalisesta imeytymisestä.

Tämän ongelman ratkaisemiseksi on tehty useita erilaisia yrityksiä:

- Tehdään eromittauksia erilaisilla aallonpituuksilla, jolloin ensimmäinen aallonpituus on valittu siten, että glukoosi tulee mahdollisimman voimakkaasti imetyksi, toisen aallonpituuden ollessa taas valittuna vertailuaallonpituutena siten, että imeytyminen erilaisten glukoosipitoisuuksien yhteydessä on mahdollisimman tasaista (EP-A-0 160 768).

- US-patenttijulkaisussa 5 028 787 aallonpituusparit valitaan tietokonetutkimusten avulla siten, että ne sopivat erityisen hyvin glukoosin imeytymismittauksia varten. Erikoisen sopivaksi on havaittu aallonpituuspari 845 nm ja 1015 nm.

- Julkaisussa WP 93/00856 valitaan käyttöön kaksi aallonpituutta siten, että ekstinktiokerroin on mahdollisimman samanlainen. Näillä molemmilla aallonpituuksilla esiintyvän kahden säteen voimakkuudet tasoitetaan siten, että havaitut signaalit ovat yhtä suuria. Glukoosipitoisuuden muutokset ilmaistaan tällöin näiden molempien aallonpituuksien välisen erotussignaalin muutoksina.

Muita menetelmiä ja laitteita glukoosin ei-loukkaavaa analyysiä varten on selostettu US-patenttijulkaisuissa 5 086 229, 5 178 142, 5 179 951, 4 883 953, 4 882 492 ja PCT-hakemuksissa WO 92/17765 ja WO 90/07905.

Näistä pyrkimyksistä huolimatta ei tähän asti ole onnistuttu saamaan käytännössä käyttökelpoista ei-loukkaavaa glukoosianturia. Realistisempana mahdollisuutena on määrittää elävän organismin yhteydessä toimivan spektraalianalyysin periaatteisiin perustuvan anturin avulla sellaisten aineiden pitoisuus, joiden absorptio on useita suuruusluokkia voimakkaampi kuin glukoosilla. Tärkeinä esimerkkeinä voidaan mainita voimakkaasti absorboiva hemoglobiini (Hb) tai vastaavasti sen hapettunut muoto HbO_2. Koska nämä parametrit antavat tietoja

veren hapettumistilasta, kutsutaan tällaisia antureita myös oksimetreiksi. Alan kirjallisuudessa tunnetaan useita erilaisia rakenteita ja menetelmiä ei-loukkaavia oksimetrejä varten. Tässä yhteydessä voidaan viitata esimerkiksi julkaisuihin WO 89/01758, US 4 867 557 (vastaa julkaisua EP-A-0 286 142), EP-A-0 353 619, EP-A-0 104 772, WO 91/17697, WO 93/11701 (julkaistu 24.6.1993) ja US-patenttijulkaisuihin 5 057 695, 4 223 680, 4 295 470, 4 824 242.

Eurooppalaisessa patenttijulkaisussa 0 074 428 selostetaan menetelmä ja laite glukoosin kvantitatiivista määrittämistä varten laservalohajotuksen avulla. Tällöin lähdetään siitä, että glukoosimolekyylit hajottavat liuoksen kautta kulkevan valonsäteen ja että glukoosipitoisuus voidaan määrittää tämän prosessin perusteella. Tämän teorian mukaisesti mittaus suoritetaan siten, että tieto glukoosipitoisuudesta saadaan koekyvetistä tai tutkitusta kehon osasta lähtevän valon avaruuskulmajakautuman avulla. Siirtyneen valon voimakkuus mitataan erityisesti kulma-alueella, jossa glukoosipitoisuudesta riippuva muutos on mahdollisimman suuri, ja tämä mitattu voimakkuus suhteutetaan suoraan näytteen läpi kulkevan keskisäteen mitattuun voimakkuuteen. Elävässä organismissa tapahtuvaa analyysiä varten suositellaan käytettäväksi vain korvanlehdessä laservalon avulla tapahtuvaa siirtomittausta.

Samanlaisia tieteellisiä tarkasteluja sisältää myös I.S. Chita et al'in julkaisu "Light Scattering by Blood Components after Supplying Clucose", Biomed. Technik 35 (1990), 102-106. Tässä yhteydessä etsitään kokeellisesti mahdollisuutta glukoosipitoisuuden määrittämiseksi nesteissä valon hajaantumisen avulla. Tekijät tulevat siihen tulokseen, että tämä ei ole mahdollista staattisia valohajontakokeita tai fotonikorrelaatiospektroskopiaa (PCS) käyttämällä.

Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on tarjota käyttöön menetelmä glukoosin analyyttiseksi määrittämiseksi biologisessa matriisissa, tämän menetelmän ollessa toteutettavissa

yksinkertaisten välineiden avulla ja sen toimiessa ilman reagensseja ja ei-loukkaavalla tavalla ja sen mahdollistaessa hyvän analyysitarkkuuden esimerkiksi analysoitavan aineen pitoisuuden tarkkailun (kulkuvalvonnan) yhteydessä riittävällä aikavälillä.

Tämä tarkoitus saavutetaan menetelmän avulla, joka on tarkoitettu glukoosipitoisuuden määrittämistä varten biologisessa matriisissa ja joka käsittää vähintään kaksi ilmaisumittausta, joiden yhteydessä valo säteilee primäärisenä valona biologisen matriisin rajoittavan rajapinnan kautta, valon edetessä biologisessa matriisissa tiettyä väylää pitkin ja tullessa mitatuksi tämän rajoittavan rajapinnan kautta kulkevan sekundäärisen valon voimakkuutena, ja arviointivaiheen, jonka yhteydessä ilmaisumittausten mukaisesti mitattujen voimakkuusarvojen perusteella glukoosipitoisuus saadaan selville arviointialgoritmin ja kalibroinnin avulla, jolloin ainakin yksi ilmaisumittaus käsittää useaan kertaan hajotetun valon paikallisen mittausprosessin, jonka yhteydessä primäärinen valo säteilee määrätylle säteilyalueelle biologisessa matriisissa, määrätyllä ilmaisualueella biologisesta matriisista lähtevä sekundäärinen valo mitataan, tämän ilmaisualueen ollessa asetettuna säteilyalueen suhteen siten, että biologisen matriisin hajotuskeskuksissa havaitaan useaan kertaan hajotettu valo, jonka voimakkuus ilmaisee glukoosipitoisuuden luonteenomaisella tavalla.

Keksinnön kohteena on edelleen laite glukoosipitoisuuden määrittämiseksi biologisessa matriisissa erityisesti keksinnön mukaisen menetelmän toteuttamisen yhteydessä, jolloin käytetään valonsiirtoaluetta biologisen matriisin rajapinnassa, säteilyvälineitä valon säteilyttämiseksi biologiseen matriisiin sitä rajoittavan rajapinnan välityksellä, ilmaisuvälineitä biologisesta matriisista sitä rajoittavan rajapinnan kautta tulevan valon voimakkuuden mittaamiseksi ja arviointivälineitä tämän mitatun voimakkuuden muuttamiseksi glukoosipitoisuutta vastaavaksi signaaliksi, jonka yhteydessä

säteilyvälineet on muodostettu määrätyn säteilyalueen tarkoituksenmukaista valaistusta varten ja ilmaisuvälineet määrätyltä ilmaisualueelta tulevan sekundäärisen valon mittaamista varten, ilmaisualueen ollessa asetettuna säteilyalueen suhteen siten, että biologisen matriisin hajotuskeskuksissa havaitaan useaan kertaan hajotettu valo, jonka voimakkuus ilmaisee luonteenomaisella tavalla glukoosipitoisuuden.

Keksintö on tunnettu siitä, että glukoosipitoisuuden luonteenomaisella tavalla ilmaiseva mittaussuure voidaan määrittää ilman useiden aallonpituuksien mittaamista, että suoritetaan kaksi ilmaisumittausta (esimerkiksi samalla aallonpituudella, mutta erilaisten valoväylien yhteydessä), jolloin ainakin yksi ilmaisumittaus käsittää useaan kertaan hajotetun valon paikallisen mittauksen. Toisin kuin aikaisemmin tunnettujen spektroskooppisten menetelmien (erityisesti NIR-spektroskopian) yhteydessä, ei tällöin ole kysymys optisen absorption määrityksestä glukoosipitoisuuden mittana. Aallonpituus valitaan jopa spektrialueella, jossa glukoosin imeytyminen on suhteellisen vähäistä.

Kuvio 1 esittää glukoosin imeytymisspektriä vedessä. Tässä kuviossa esitetään mitatun valonvoimakkuuden ja säteilleen valonvoimakkuuden välisen suhteen dekadinen logaritmi ($\lg I/I_o$) valonsiirron yhteydessä 1 cm kyvettipaksuutta ja neljää glukoosipitoisuutta, nimittäin 0, 1, 5 ja 10%, varten. Voidaan havaita, että näihin neljään pitoisuuteen liittyvät spektrit eroavat vain hieman toisistaan suuruudeltaan noin 980 nm olevalla pienellä aallonpituusalueella. Maksimaalinen signaaliero puhtaan veden yhteydessä saadun mittausarvon ja 10-prosenttisen glukoosiliuoksen välillä tällä aallonpituudella on pienempi kuin 2%. Muiden aallonpituuksien yhteydessä tämä ero on vielä olennaisesti pienempi. Lisäksi koestuksessa esiintyvä glukoosipitoisuuden muunnos on sangen paljon suurempi kuin todellinen fysiologinen glukoosipitoisuus. Todellisen glukoosimuutoksen perusteella, jonka suuruus on 100 mg/dl fysiologisilla alueella, voidaan arvioida, että muutos

980 nm:n suuruisen aallonpituuden yhteydessä on alle 0,2%. Mittaussignaalin I muutosta dI/dC glukoosipitoisuudesta C riippuen kutsutaan seuraavassa "suhteelliseksi signaalimuutokseksi (relative signal change)" ja se ilmaistaan kvantitatiivisesti prosentteina glukoosipitoisuuden jokaista 100 mg/dl suuruista muutosta vastaavalla tavalla.

Kuvio 2 esittää samanlaista spektriä tähän alueeseen liittyvällä aallonpituusalueella, jonka suuruus on 1100 - 2500 nm. Kysymys on tällöin erotusspektristä suuruudeltaan 0 - 600 mg/dl olevia glukoosipitoisuuksia varten puhtaaseen veteen verrattuna. Negatiiviset arvot merkitsevät tällöin vähentynyttä absorptiota puhtaaseen veteen verrattuna. Lisäksi signaalivoimakkuuden maksimaalinen käyttökelpoinen muutos on yhteensä alle 0,3%, siis keskimäärin alle 0,05% glukoosipitoisuuden 100 mg/dl muutosta kohti.

Kuvioiden 1 ja 2 mukaisesti suurilla spektrialueilla absorption riippuvuus glukoosipitoisuudesta on niin vähäinen, että sitä ei käytännöllisesti katsoen voida käyttää mittausta varten biologisessa matriisissa. "Vähäisellä" absorptioriippuvuudella glukoosipitoisuudesta varustettujen spektrialueiden katsotaan käsittävän aallonpituusalueet, joiden signaalimuutos dI/dC siirtomittauksen yhteydessä kirkkaassa glukoosiliuoksessa on alle 0,01% glukoosipitoisuuden suuruudeltaan 100 mg/dl olevaa muutosta kohti.

Kuvioissa 1 ja 2 esitettyjen mittaustulosten perusteella voisivat lähinnä suuruudeltaan noin 980, 1410, 1890 ja 2150 nm olevat aallonpituudet olla sopivia glukoosin spektroskooppista analyysiä varten.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti voidaan toisaalta käyttää spektrialueita, joissa esiintyy vesipitoisen glukoosiliuoksen vähäisempi absorptioriippuvuus glukoosipitoisuudesta. Käytännössä sopivia spektrialueita ovat 400 - 840, 1020 - 1390, 1430 - 1880, 1900 - 2040 sekä 2250 - 2500 nm:n alueet. Eri-

tyisen suositeltavia ovat kuvioissa 1 ja 2 roomalaisilla kirjaimilla merkityt aallonpituusalueet, nimittäin:
I. 400 - 600 nm.
II. 750 - 840 nm, esimerkiksi 780 - 920 nm, erityisen edullisesti 780 - 825 nm tai 850 - 900 nm.
III. 1050 - 1350 nm, sopivimmin 1200 - 1300 nm, ja
IV. 1600 - 1800, sopivimmin 1630 - 1770 nm, erityisen edullisesti 1630 - 1670 nm tai 1730 - 1770 nm.

Mittaus olisi tehtävä sopivimmin likimääräisesti monokromaattisella tavalla. "Monokromaattisella" tarkoitetaan tällöin käytännössä sitä, että suurin osa valonvoimakkuudesta lähetetään ja/tai havaitaan sangen kapealla aallonpituusalueella. Toisin kuin ei-loukkaavaan glukoosianalyysiin tarkoitettujen spektroskooppisten menetelmien yhteydessä voidaan tällöin käyttää suhteellisen leveäkaistaisia valonlähteitä (joiden puolileveys on yli 20 nm), kuten esimerkiksi valodiodeja tai muita puolijohdevalonlähteitä ilman niihin liittyvää spektraalista valintaa. Tällä tavoin laitekustannukset vähentyvät huomattavasti. Tässä yhteydessä valonlähteen tai vastaavasti primäärivalon "aallonpituus" tarkoittaa voimakkuudeltaan maksimaalista aallonpituutta.

Toisin kuin tunnettujen spektroskooppisten menetelmien ollessa kysymyksessä on riittävää suorittaa vähintään kaksi ilmaisumittausta aina yhden aallonpituuden yhteydessä. Se tosiasia, että mittaussignaali on suunnilleen riippumaton aallonpituudesta, mahdollistaa sellaisten aallonpituusalueiden valinnan mittausta varten, että erittäin imukykyisten aineiden aiheuttamat häiriöt jäävät mahdollisimman vähäisiksi. Aallonpituusalueella 802 nm mitattu voimakkuus on likipitäen riippumaton Hb:n ja HbO_2:n välisestä pitoisuussuhteesta, näiden aineiden ollessa varustettuina tällöin isosbeettisellä pisteellä. Tämä pitää paikkansa myös välillä 1200 - 1300 nm olevalla leveällä isosbeettisellä alueella. Lisäksi hemoglobiinin ja veden imeytyminen on tällä alueella suunnilleen

yhtä suuri. Tällöin saavutetaan mitatun voimakkuuden erityisen hyvä riippumattomuus Hb:n, HbO_2:n ja H_2O:n suhteesta.

Keksinnön kokeellisen koestuksen yhteydessä on osoittautunut, että sangen lyhyet, erityisesti suuruudeltaan 400 - 600 nm olevat aallonpituudet voivat olla erityisen edullisia niihin liittyvien suhteellisten vähäisten biologiseen kudokseen kohdistuvien tunkeutumissyvyyksien ansiosta. Kokeellisten havaintojen perusteella on havaittu, että tämä on edullista erityisesti veren tasaisen jakautumisen johdosta ylimmissä ihokerroksissa ja mahdollisesti myös glukoosipitoisuuden ja veren sisältämän glukoosimäärän paremman vastaavuussuhteen ansiosta.

Hämmästyttävää kyllä esillä olevan keksinnön perusteella on aallonpituusalueilla, joilla absorptio on vain hieman riippuvainen glukoosipitoisuudesta, todettu suhteellinen signaalimuutos dI/dC, joka on sangen paljon suurempi kuin mitä voidaan odottaa itse absorption perusteella kapeilla aallonpituusalueilla, joilla puhtaan glukoosiliuoksen absorptio on sangen voimakkaasti riippuvainen glukoosipitoisuudesta. Suhteellisen signaalimuutoksen arvo riippuu kustakin mittausjärjestelystä, sen ollessa kuitenkin ihmisiholla suoritettujen mittausten yhteydessä yleensä suurempi kuin 0,5% kutakin 100 milligrammaa/dl kohti ja siten kymmenkertainen suhteelliseen signaalimuutokseen verrattuna, joka olisi odotettavissa absorptiomuutoksen perusteella.

Keksinnön tekijä nykyisen tietämyksen mukaisesti tämä ilmiö voidaan selittää seuraavasti.

Glukoosipitoisuuden muutos johtaa biologisen matriisin sisältämän nesteen, johon glukoosi on liuennut, taitekertoimen muutokseen. Taitekertoimen muutos johtaa valohajotuksen muutokseen matriisin sisältämissä hajotuskeskuksissa. Tämä muutos on kylläkin jokaisen yksittäisen hajotusprosessin yhteydessä äärimmäisen pieni. Taitekertoimen muutos mmoolia kohden

on vain noin 0,002%. Keksinnön puitteissa on todettu, että tätä erittäin vähäistä vaikutusta voidaan käytännössä käyttää glukoosianalyysiin, kun lukuisten hajotuskeskusten yhteydessä havaitaan useita fotoneita, jotka ovat kulkeneet alekkain olevien samanlaisten valoväylien kautta biologisen matriisin läpi.

Keksinnön yhteydessä mittaustoimenpide toteutetaan siis siten, että ihanteellisessa tapauksessa biologisen matriisin sisällä olevan hajotuskeskuksia ympäröivän tilan taitekertoimesta riippuva hajotussuhde tulee määritetyksi ja että tämä mekanismi on sangen herkkä, so. mitattu signaali muuttuu voimakkaasti glukoosipitoisuuden sangen vähäisten muutosten yhteydessä. Lisääntynyt herkkyys johtaa tunnettuihin elävässä organismissa käytettyihin glukoosianalyysimenetelmiin verrattuna myös parantuneeseen selektiivisyyteen, keksinnön mukaisen useaan kertaan tapahtuvan hajotuksen muutoksen tärkeimpien matriisien veri- ja ihokudoksessa ollessa olennaisesti riippuvainen vain glukoosipitoisuudesta.

Tämä hämmästyttävä vaikutus voidaan selittää useaan kertaan tapahtuvan hajottamisen avulla, jota voidaan käyttää esillä olevan keksinnön mukaisesti glukoosianalyyysiä varten. Keksinnön mukaista mittaustekniikkaa voidaan siten kutsua myös "Moninkertaisen hajonnan avulla vahvistetuksi glukoosimääritykseksi" (MSAGD; Multiple Scattering Amplified Glucose Detection).

Esillä olevan keksinnön mukaisesti lähdetään siitä, että MSADG:n perustana oleva ilmiö aiheuttaa huomattavan häiriön optisesti heterogeenisen biologisen matriisin muiden aineosien spektrianalyyttisten analyysien yhteydessä. Voi siten olla edullista myös tällaisten spektrianalyyttisten menetelmien yhteydessä suorittaa ainakin yksi moneen kertaan hajotetun valon paikallinen mittaus glukoosipitoisuuden muutosten aiheuttamien optisten väyläpituuksien muutosten korjaamiseksi. Tällainen menetelmä on myös esillä olevan keksinnön kohteena.

Moninkertaiseen hajotukseen liittyvän vaatimuksen perusteella MSDAG eroaa perustavanlaatuisesti tähän asti käytetyistä eiloukkaavien analyysien tekemiseen liittyvistä yrityksistä. Infrapunaspektroskopian yhteydessä, joka perustuu aallonpituuksien riippuvuuden mittaukseen absorptiosta, optinen hajonta havaitaan häiritsevänä tekijänä. Siten valitaan mahdollisuuksien mukaan käyttöön kehon osia, jotka aiheuttavat mahdollisimman vähäisen valohajonnan. On esimerkiksi ehdotettu NIR-spektroskooppisten määritysten käyttöä silmäeteisessä, joka sisältää suhteellisen kirkasta ja siten valoa hajottamatonta nestettä (US-patenttijulkaisu 4 014 321).

Havainnollisuuden vuoksi on kuviossa 3 esitetty erään laboratoriokokeen tulokset. Tässä tapauksessa oli muutoin samojen mittausolosuhteiden alaisina glukoosiliuokseen, jonka spektri on esitetty kuviossa 1, lisätty rasvapitoisuudeltaan 3,5 % olevaa maitoa 0,1 tilavuusprosentin pitoisuudessa. Kokonaisuudessaan esitetyllä spektrialueella näkyy suhteellisen signaalimuutoksen dI/dC voimakas lisäys, joka on erityisen suuri pienten aallonpituuksien ollessa kysymyksessä, kuitenkin vain pienen ja jatkuvan riippuvuuden aallonpituudesta ollessa voimassa. Maidon lisäämisen johdosta kirkkaasta glukoosiliuoksesta tulee optisesti heterogeeninen matriisi, johon dispergoituneet pienet maitopisarat saavat aikaan MSAGD-vaikutuksen.

Kuten kuvioiden 1 ja 2 vertailu osoittaa, MSAGD-signaali eroaa absorptiomittauksista myös siinä suhteessa, että pitoisuudesta dI/dC riippuva voimakkuusmuutos on suunnilleen riippumaton aallonpituudesta. Glukoosipitoisuuden määrätty muutos johtaa siten sekundäärisen valon voimakkuuden yhtä suureen muutokseen myös silloin, kun säteillyn valon aallonpituudet eroavat toisistaan esimerkiksi 100 nm verran. Toisaalta glukoosin absorptioon perustuvan ilmaisumittauksen yhteydessä muutos dI/dC on voimakkaasti absorboivalla aallonpituusalueella (absorptiokaistalla) olennaisesti suurempi kuin heikosti absorboivalla aallonpituuskaistalla. Tätä ilmiötä käyte-

tään hyväksi spektroskooppisissa mittauksissa voimakkaasti absorboivan aallonpituuden käyttämiseksi mittausaallonpituutena ja heikosti absorboivan aallonpituuden käyttämiseksi vertailuaallonpituutena. Tällöin tarvitaan kapeakaistaista ("erittäin dispergoivaa") mittausta (jonka puolileveys on alle 10 nm, usein pienempi kuin 1 nm) leveällä spektrialueella.

Keksinnön yhteydessä ei vaadita mitään kapeakaistaista mittausta vähäisen mittausaallonpituusriippuvuuden ansiosta. Siten voidaan käyttää kustannuksiltaan edullisia puolijohdevalolähettimiä (erityisesti valodiodeita) tarvitsematta lisätoimenpiteitä aallonpituuden valitsemiseksi primääri- tai sekundääripuolella. Useita aallonpituudeltaan samoja valolähettimiä käytettäessä saavutetaan keksinnön mukaisesti riittävä yhtäläisyys jo nimelliseltä aallonpituudeltaan samoja kaupallisesti saatavissa olevia puolijohdevalolähettimiä käytettäessä. Tällöin keksinnön mukainen laite voidaan tehdä erityisen pieneksi, kevyeksi ja kustannuksiltaan edulliseksi. Se sopii tällöin erityisen hyvin sokeritautipotilaan glukoosipitoisuuden jatkuvaan tarkkailuun.

Olennaista MSAGD-vaikutuksen mittaustekniselle toteutukselle on se, että moninkertaisesti hajotetun valon paikallisen mittauksen ehdot (spatially resolved measurement of multiply scattered light: "SRMMSL"; lyhennetty seuraavassa muotoon "paikallinen hajavalomittaus") tulevat täytetyiksi, so. on täytettävä "paikasta riippuva ehto" ja "moninkertainen hajotusehto".

Paikasta riippuva ehto on käsitettävä siten, että sekundäärisen valon mittaus (toisin kuin julkaisussa EP-A-0 074 428) ei tapahdu mittauskohteesta hajotetun tai siitä heijastuneen valon yhdessä säteilysuunnassa tai yhdellä kulma-alueella, vaan biologista matriisia rajoittavan rajapinnan määrätyllä osa-alueella (pinta-alalla, piirissä), jota kutsutaan il-

maisualueeksi. Tällaista mittausta kutsutaan "paikasta riippuvaksi ilmaisumittaukseksi".

Käsitteet "säteilykohta" ja "ilmaisukohta" (englantilaisen sanan "site" tapaan) on siis ymmärrettävä geometrisesti, nimittäin biologisen matriisin rajapinnan osa-alueena, jonka kautta valonsäteet, joiden voimakkuusmittausarvo määritetään kulloisenkin ilmaisumittauksen yhteydessä, kulkevat. Tulokohdan ja ilmaisukohdan yhteiskäsitteenä käytetään seuraavassa lisäksi myös ilmaisua "läpimenokohta". Seuraavassa annetut ilmoitukset läpimenokohtien välisistä etäisyyksistä lasketaan säteilykohdan tai vastaavasti ilmaisukohdan keskikohdalta. Tällaisen keskikohdan muodostaa ympyrän muotoisen alueen yhteydessä pitkittäisellä keskilinjalla sijaitseva keskipiste.

"Moninkertainen hajotusehto" on ymmärrettävä siten, että läpimenokohdat (siis säteilykohta ja ilmaisukohta) on asetettu toistensa suhteen siten, että biologisen matriisin hajotuskeskuksissa havaitaan moninkertaisesti hajotettu valo, jonka voimakkuus ilmoittaa luonteenomaisella tavalla glukoosipitoisuuden. Tämän seikan varmistamiseksi on otettava huomioon seuraavat asiat.

Fotonien vapaa väyläkeskipituus kudoksessa tai edellä mainituissa kehollisissa nesteissä riippuu aallonpituudesta ja hajotuskeskusten kulloisestakin paksuudesta ja koosta. Se on yleensä noin 0,01 - 0,1 mm. Säteilykohdasta ilmaisukohteeseen kulkevan valoväylän varrella on tapahduttava ainakin noin 10, sopivimmin vähintään noin 100 hajotusprosessia. Biologisen matriisin sisällä oleva valoväylä on aina pitempi (usein jopa huomattavasti pitempi) kuin suora liitäntä säteilykohdan ja ilmaisukohdan välillä. Käytännön sääntönä voidaan kuitenkin sanoa, että säteilykohdan ja ilmaisukohdan välisen etäisyyden on oltava vähintään kymmenkertainen, sopivimmin kaksikymmentäkertainen fotonien vapaaseen väyläkeskipituuteen verrattuna kussakin biologisessa matriisissa primäärisen valon kulloisenkin aallonpituuden yhteydessä.

Maksimietäisyys säteilykohdan ja ilmaisukohdan välillä riippuu myös fotonien väyläkeskipituudesta. Yksittäisissä tapauksissa kokeellisesti määritettävän rajan yläpuolella signaalin voimakkuus vähentyy siten, että signaalikohinasuhde tulee huonoksi. Säteilykohdan ja ilmaisukohdan välisen etäisyyden olisi sopivimmin oltava pienempi kuin 30 mm, erityisesti alle 15 mm. Useaan kertaan hajotetun valon mittaamiseksi pelkästään biologisen matriisin hajotuskeskuksissa on lisäksi primäärinen valo suojattava huolellisesti detektorin suhteen, jonka avulla sekundäärinen valo mitataan.

Moninkertainen hajotus johtaa siihen, että ilmaisukohdasta tulevalla valolla on suunnilleen hajanainen luonne, so. sen voimakkuus on suurin piirtein riippumaton ulostulokulmasta, jonka alaisena se havaitaan. Kun primäärivalo on koossapysyvä ja/tai polarisoitunut, nämä ominaisuudet osapuilleen menetetään moninkertaisen hajotuksen johdosta. Tästä syystä ei keksinnön yhteydessä saa yleensä (toisin kuin julkaisussa EP-A-0 074 428) käyttää laseria primäärisenä valonlähteenä. Myöskin sekundäärisen valon yhä sisältämän polarisaatioasteen johdosta voidaan testata, onko keksintöä varten vaadittu "moninkertainen hajotusehto" täytetty. Sekundäärisen valon polarisaatioasteen olisi esimerkiksi oltava alle 10% säteilleestä polarisoituneesta primäärisestä valosta.

Säteilykohta ja ilmaisukohta voivat sisältää paikallisen hajavalomittauksen yhteydessä sangen erilaiset mitat ja geometriset muodot. Olennaista on vain se, että paikallisen hajavalomittauksen avulla saadaan tieto sekundäärisen valon voimakkuudesta säteilykohdan ja ilmaisukohdan suhteellisesta asennosta (ei kuitenkaan juuri ilmaisukulmasta) riippuen. Useat tällaiset moninkertaisesti hajotetun valon paikalliset mittaukset, joiden yhteydessä kulloisellakin ilmaisukohdalla on erilainen etäisyys vastaavasta säteilykohdasta, antavat siten tiedon I(D) voimakkuuden I toiminnallisesta riippuvuudesta etäisyyden r suhteen.

Yleisimmässä tapauksessa voi säteilykohdalla ja ennen kaikkea ilmaisukohdalla olla sangen suuret mitat paikallisen hajavalomittauksen yhteydessä. Sellaiset sovellutusmuodot ovat kuitenkin suotavia, joiden yhteydessä läpimenokohdilla on kyseisen säteilykohdan ja ilmaisukohdan yhteenliittävien suorien suunnassa (lyhyin etäisyys) suhteellisen pieni mitta, joka on sopivimmin alle 2 mm, erityisen edullisesti alle 1 mm.

Paikallisen hajavalomittauksen yhteydessä ilmaisukohta sijaitsee sopivimmin samalla rajapinnalla kuin säteilykohta, so. tapahtuu "heijastusmittaus". Jos biologisessa matriisissa on käytettävissä kaksi vastakkaista rajapintaa, voidaan kuitenkin suorittaa myös "siirtomittaus", jolloin säteilykohta ja ilmaisukohta sijaitsevat biologisen matriisin vastakkaisilla rajapinnoilla. Tällöin ei käsitteitä "siirto" ja "heijastus" ottaen huomioon ilmaisukohdasta tulevan valon hajanainen luonne saa tietenkään ymmärtää siten, että sekundäärinen valo tulee ulos matriisista voimakkaasti hallitsevassa etuoikeutetussa suunnassa.

Keksinnön yhteydessä käytetään vähintään kahden ilmaisumittauksen avulla saatuja voimakkuusarvoja glukoosipitoisuuden saamiseksi ("johtamiseksi") tämän menetelmän arviointivaiheessa arviointialgoritmin ja kalibroinnin avulla. Ainakin ennen tätä ilmaisumittausta on suoritettava paikallinen hajavalomittaus. Toisen ilmaisumittauksen yhteydessä voidaan periaatteessa käyttää myös toista menetelmää.

Olennaisen suositeltava on kuitenkin sovellutusmuoto, jonka yhteydessä suoritetaan vähintään kaksi paikallista hajavalomittausta, joiden voimakkuusarvoista voidaan johtaa glukoosipitoisuus. On havaittu, että voimakkuuden I ja mittausetäisyyden D välisen riippuvuuden avulla, joka voidaan määrittää vähintään kahden paikallisen hajavalomittauksen välityksellä, saadaan erityisen häiriötön ja siten myös tarkka tieto glukoosipitoisuudesta. Tällöin suoritetaan kaksi tai useampia

paikallisia hajavalomittauksia samalla aallonpituudella. Jos tässä yhteydessä käytetään useampia valolähettimiä, niin on riittävää määrittää niiden aallonpituudet valodiodien yleisten sarjavaihtelujen puitteissa samalla nimellisaallonpituudella.

Tietenkin voidaan suorittaa myös suurempi määrä paikallisia hajavalomittauksia ja käyttää niitä yhdessä glukoosipitoisuuden saamista varten. Vähintään kahdessa tällaisessa mittauksessa on valoväylien selvästi erotuttava toisistaan. Paikallisen hajavalomittauksen yhteydessä ei käsitettä "valoväylä" ole tietenkään biologisessa matriisissa tapahtuvan moninkertaisen hajotuksen johdosta ole ymmärrettävä biologisen matriisin geometrisessä mielessä ahtaasti rajoitettuna osatilavuutena (kuten kyvetissä olevan hajottamattoman nesteen klassisen siirtospektroskopian yhteydessä).

On kuitenkin tarkoituksenmukaista käyttää käsitettä "valoväylä", jolloin sen voidaan katsoa tarkoittavan esimerkiksi biologisen matriisin kulloistakin osittaistilavuutta, jonka yhteydessä siirretään tietty prosenttimäärä (esimerkiksi 70%) määrätystä säteilykohdasta lähtevästä ja määrättyyn ilmaisukohtaan tulevasta, matriisissa moninkertaisesti hajotetusta valosta.

Käytännössä käytetään erilaista valoväylää kahden paikallisen hajavalomittauksen yhteydessä siten, että mittausetäisyydet säteilykohdan ja ilmaisukohdan välillä eroavat riittävästi toisistaan. Sekundäärisen valon erilaisten valoväylien johdosta aiheutuneen voimakkuuseron (ilmaisukohdan saman pintavenymän ja säteillyn primäärisen valon saman voimakkuuden yhteydessä) olisi oltava vähintään tekijän 2, sopivimmin vähintään tekijän 5, ja erityisen edullisesti vähintään tekijän 10 mukainen.

Se tosiasia, että useita ilmaisumittauksia suoritetaan samojen mittauspituuksien mutta säteilykohdan ja ilmaisukohdan

erilaisen mittausetäisyyden yhteydessä, muodostaa periaatteellisen eron tavanomaisiin spektroskooppisiin menetelmiin verrattuna. Spektroskooppisten menetelmien yhteydessä suoritetaan etsityn analyyttipitoisuuden arvon selvillesaamiseksi ilmaisumittauksia useilla aallonpituuksilla, mutta kuitenkin täysin identtisellä mittausetäisyydellä. Jokainen mittausetäisyyden muutos väärentäisi tällöin mittaustulosta.

Erityisen edullinen on sovellutusmuoto, jossa pääasiassa kahta erilaista mittausetäisyyttä varten suoritetaan vähintään kaksi paikallista hajavalomittausta, joiden yhteydessä esiintyy sama mittausetäisyys säteilykohdan ja ilmaisukohdan välillä, jolloin ainakin joko säteilykohdat tai ilmaisukohdat, sopivimmin sekä säteily- että ilmaisukohdat, eroavat toisistaan.

Tällainen sovellutusmuoto on lähinnä silloin tarkoituksenmukainen, kun on tehtävä kaksi mittausta samassa biologisessa matriisissa yhtä pitkän valoväylän avulla saman tuloksen saavuttamiseksi, so. lisämittauksen avulla ei saada mitään lisätietoja. Tietotekniikan kannalta tarkasteltuna lisämittaus samalla mittausetäisyydellä on tarpeeton. Keksinnön yhteydessä on kuitenkin todettu, että tällaiset ylimääräiset mittaukset ovat edullisia, koska niiden avulla voidaan havaita biologisen matriisin epähomogeenisuuskohtien aiheuttamat mahdolliset mittausvirheet (erityisesti ihokudoksessa) ja eliminoida ne.

On suotavaa suorittaa vähintään kaksi ilmaisumittausta samanaikaisesti tai riittävän lyhyellä aikavälillä. Riittävän lyhyellä aikavälillä tarkoitetaan tässä yhteydessä glukoosin pitoisuusarvon saamista varten tehtyjen mittausten välistä ajanjaksoa, jonka aikana biologisessa matriisissa ei tapahdu mitään mittaustarkkuutta heikentävää muutosta. Nämä mittaukset toteutetaan laitteiston suhteen siten, että käytössä ovat vaihtokytkettävät säteily- ja/tai ilmaisuvälineet, jotka

mahdollistavat ilman liikkuvia osia läpimenokohtien erilaisten parien asetuksen.

Vaikka mittausten suorittaminen vain yhdellä aallonpituudella on riittävää, voi tietenkin olla tarkoituksenmukaista tehdä mittauksia muillakin aallonpituuksilla, erityisesti häiriösuureiden paremmaksi eliminoimiseksi. Näihin häiriösuureisiin kuuluvat muun muassa hajotuskeskusten mahdolliset muutokset sekä vesi- ja hemoglobiiniabsorptio, jotka ovat taas välittömästi riippuvaisia veritilavuudesta tutkitussa biologisessa matriisissa. Tähän liittyy myös se tosiasia, että sekundäärisen valon voimakkuuteen vaikuttavat veripulssi ja kehon lämpötila. Nämä vaikutukset voidaan kuitenkin hallita. Veripulssi voidaan saada selville joko riittävän pulssijaksomäärän avulla tai mittaamalla pulssitahdistus. Keholämpötilan muutos voidaan merkitä muistiin ja sitä voidaan käyttää kompensaatiota varten. Vaihtoehtoisesti se ilmaisualue, jossa läpimenokentät sijaitsevat, varustetaan aktiivisesti toimivilla termstaateilla. Koska tällaiseen lämpötilasäätelyyn liittyy sangen suuri energiakulutus, lämpöeristetään huolellisesti keksinnön mukainen mittausalueella tehtäviä eläviin organismeihin liittyviä analyysejä varten tarkoitettu suositeltava laite.

Glukoosipitoisuuden saamiseksi mitatuista voimakkuusarvoista arviointivaiheessa tarvitaan arviointialgoritmia ja kalibrointia. Tässä suhteessa keksintö ei olennaisesti eroa tunnetuista analyysimenetelmistä, joiden yhteydessä tarvitaan myös (kuten edellä on selostettu) kalibrointia mitattujen suureiden (esimerkiksi värimuutoksen kolorimetristen kokeiden yhteydessä) vertaamiseksi kulloiseenkin pitoisuusarvoon.

Yksinkertaisimmassa tapauksessa esillä olevan keksinnön mukaisesti käytetty algoritmi sisältää yksinkertaisen ennalta määrätyn matemaattisen funktion välisuureen saamiseksi ilmaisumittausten mukaisista voimakkuusarvoista I, jolloin tätä välisuuretta voidaan kutsua mittaustulokseksi R. Erityisen

luotettavaksi on osoittautunut yksinkertainen osamäärän muodostus ensimmäisen ja toisen ilmaisumittauksen yhteydessä mitattujen voimakkuusarvojen välillä. Kalibroinnin avulla käyttäen kahta, mutta sopivimmin kuitenkin useampaa tunnetun glukoosipitoisuuden sisältävää normaalinäytettä voidaan mittaustulos R liittää tunnetulla tavalla glukoosipitoisuuteen C.

Viime aikoina on analyysitekniikassa käytetty yhä enemmän matemaattisesti vaativampia menetelmiä mitattujen arvojen ja etsityn pitoisuuden välisen vastaavuussuhteen (ja siten myös analyysitarkkuuden) parantamiseksi. Näihin menetelmiin kuuluvat eksponentiaaliset tai logaritmiset laskelmat sekä iteratiiviset menetelmät kohdentamisen optimaaliseksi selostamiseksi. Analyysitarkkuuden parantamiseksi voi lisäksi olla edullista kompensoida vaikutussuureet, jotka vaikuttavat glukoosipitoisuuden ohella myös mitattuun voimakkuuteen (kuten esimerkiksi mittauskohdassa oleva lämpötila ja pulssi) korrelaatiomenetelmän avulla. Useiden vaikutussuureiden määrittämiseksi voidaan käyttää monilineaarisia ja ei-lineaarisia matemaattisia algoritmeja analyysimittausten arvioinnin yhteydessä. Tämä on mahdollista ja se voi olla edullista myös esillä olevan keksinnön yhteydessä erityisesti silloin, kun suoritetaan useita ilmaisumittauksia läpimenokohtien erilaisilla pariyhdistelmillä analyysin perustana. Tässä tapauksessa voi myös oppimisjärjestelmien (neuroniverkkojen) käyttö olla edullista.

Laajoja yksityiskohtaisia tietoja arviointialgoritmeista, jotka sopivat käytettäviksi ilmaisumittausten tulosten yhteydessä, on saatavana edellä mainituista julkaisuista.

Keksintöä selostetaan seuraavassa yksityiskohtaisemmin kuvioissa kaavamaisesti esitettyjen sovellutusesimerkkien avulla, jolloin:

Kuvio 1 esittää vedessä olevan glukoosin absorptiospektriä ensimmäisellä aallonpituusalueella erilaisia glukoosipitoisuuksia varten;

Kuvio 2 esittää vedessä olevan glukoosin erotusabsorptiospektriä puhtaaseen veteen verrattuna toisella aallonpituusalueella erilaisia glukoosipitoisuuksia varten;

Kuvio 3 esittää kuviota 1 vastaavaa spektriä, kun glukoosiliuokseen on lisätty maitoa;

Kuvio 4 esittää periaatteellista perspektiivikuvantoa keksinnön ensimmäisestä sovellutusmuodosta;

Kuvio 5 esittää periaatteellista perspektiivikuvantoa keksinnön toisesta sovellutusmuodosta;

Kuvio 6 esittää periaatteellista perspektiivikuvantoa keksinnön kolmannesta sovellutusmuodosta;

Kuvio 7 esittää periaatteellista perspektiivikuvantoa keksinnön neljännestä sovellutusmuodosta;

Kuvio 8 esittää periaatekuvantoa säteilykentästä ja ilmaisukentästä keksinnön viidennen sovellutusmuodon yhteydessä;

Kuviot 9-12 esittävät periaatekuvantoja säteilykohtien ja ilmaisukohtien erilaisista järjestelyistä biologisen matriisin rajapinnassa;

Kuvio 13 esittää leikkauskuvantoa keksinnön yhteyteen sopivan mittauspään eräästä sovellutusmuodosta;

Kuvio 14 esittää alapuolelta katsottua kuvantoa kuvion 13 mukaisesta mittauspäästä, joka asetetaan kosketukseen biologisen matriisin kanssa;

Kuvio 15 esittää suurennettua yksityiskohtaa kuviosta 14;

Kuvio 16 esittää graafista vertailua keksinnön ja vertailumenetelmän avulla saatujen analyysitulosten välillä;

Kuvio 17 sivuttaista leikkauskuvantoa sormianalyysiä varten tarkoitetusta mittauslaitteesta;

Kuvio 18 esittää sivuttaista leikkauskuvantoa kuvion 17 mukaisesta sovellutusmuodosta;

Kuvio 19 esittää kuvantoa kuvioiden 17 ja 18 mukaisen sovellutusmuodon yhteydessä käytetystä mittauslaitteesta;

Kuvio 20 esittää lohkokaaviota keksinnön yhteydessä käytettäväksi sopivasta elektronisesta kytkennästä;

Kuvio 21 esittää kuviota 14 vastaavaa kuvantoa mittauspään eräästä vaihtoehtoisesta sovellutusmuodosta;
Kuvio 22 esittää leikkausta kuvion 21 mukaisen mittauspään valonsiirtoalueesta leikkauslinjaa S pitkin otettuna.

Kuviot 1-3 on jo selostettu edellä.

Kuvioissa 4-7 on esitetty optisesti heterogeeninen biologinen matriisi symbolisesti suuntaissärmiön muodossa. Tätä matriisia rajoittavat ylempi rajapinta 11a ja alempi rajapinta 11b. Biologinen matriisi voi käytännössä käsittää esimerkiksi veren, jolloin tässä tapauksessa rajapinnat kulkevat optisessi läpinäkyvän astian (kyvetin) sisäseiniä pitkin, johon veri on asetettu analyyttistä elävään organismiin liittyvää tutkimusta varten. Kun biologinen matriisi käsittää kudoksen, astian pinta muodostaa rajapinnan.

Kuviot 4-8 esittävät havainnollisesti yhden tai usean säteilyalueen 12 tai vastaavasti ilmaisualueen 14 erilaisia järjestelymahdollisuuksia biologisessa matriisissa keksinnön mukaisen paikallisen hajavalomittauksen yhteydessä. Tällöin säteilykohdat 12 on muodostettu kapeina pitkittäisinä säteilykenttinä 12a-12f ja ilmaisukohdat pitkittäisinä kapeina ilmaisukenttinä 14a-14i. Tällainen läpimenokohtien 12, 14 pitkänomainen muoto muodostaa käytännössä sangen käyttökelpoisen kompromissin hyvään avaruudelliseen ratkaisuun ja säteilleen tai vastaavasti mitatun valon riittävään voimakkuuteen liittyvien vaatimusten välillä kohtuullisten valmistuskustannusten yhteydessä. Läpimenokentän pituuden olisi oltava vähintään kolminkertainen, edullisesti ainakin kymmenkertainen sen leveyteen verrattuna. Läpimenokenttien keskimääräinen leveys on sopivimmin enintään 2 mm, erityisen edullisesti enintään 1 mm. Erikoisen pitkittäisen muodon ohella ovat vastaavat arvot voimassa myös pisteen tai ympyrän muotoisia läpimenokohtia varten.

Kuviossa 4 esitetyssä sovellutusmuodossa primäärinen valo 15 säteilee matriisissa 10 olevan säteilykentän 12a läpi ja havaitaan sekundäärinen valo 17, joka tulee ulos kahdesta erilaisten mittaetäisyyksien D1 ja D2 päässä säteilykentästä 12a olevasta ilmaisukentästä 14b.

Myös kuvion 5 esittämässä sovellutusmuodossa primäärinen valo 15 kulkee biologisessa matriisissa 10 olevan säteilykentän 12b läpi, sekundäärisen valon 17 tullessa ulos kahdesta ilmaisukentästä 14c ja 14d, jotka on asetettu erilaisten sivuttaisten mittausetäisyyksien D1 ja D2 päähän säteilykentästä 12b. Ilmaisukentät 14c ja 14d sijaitsevat tässä sovellutusmuodossa kuitenkin rajapinnassa 11b, joka on vastakkainen rajapintaan 11a nähden, jonka kautta primäärinen valo 15 säteilee. Tässä sovellutusmuodossa tulokenttä ja lähtökenttä on asetettu sopivimmin siten, että vähintään kahden läpimenokenttäparin yhteydessä lähtökentän pinta ei kulje ristiin minkään säteilykentän pinnan suhteen kohtisuorasti kulkevan suoran kanssa. Ilmaisukenttä ei toisin sanoen saisi olla asetettuna tarkasti säteilykenttää vastapäätä, vaan sen olisi oltava aina sivusuunnassa siirrettynä tämän kentän suhteen.

Kuvion 4 mukaisen järjestelyn yhteydessä voidaan puhua "heijastusmittauksesta" ja kuvion 5 mukaisen järjestelyn yhteydessä "siirtomittauksesta", jolloin nämä käsitteet olisi ymmärrettävä edellä selostetulla tavalla.

Kun biologinen matriisi käsittää kudoksen, erityisesti ihokudoksen, voidaan elävään organismiin liittyvän analyysin yhteydessä käyttää yleensä vain yhtää matriisia rajoittavaa rajapintaa (nimittäin ihon pintaa). Tämä pitää erityisesti paikkansa keksinnön yhteydessä suotavina pidettyjen kehon osien, nimittäin ihmisen sormien, vartalon, kynnenalustan, silmän kovakalvojen tai olkavarren sisäosan suhteen. Näissä tapauksissa voidaan mittaus suorittaa - keksinnön puitteissa lisäksi suositeltavalla tavalla - heijastusmenetelmää käyttäen, jonka yhteydessä primäärisen valon säteily ja sekundää-

risen valon havainnointi tapahtuu matriisin samalla rajapinnalla. Poikkeustapauksissa, esimerkiksi korvalehden, huulen, kielen tai (esimerkiksi peukalon ja etusormen välisen) ihopoimun ollessa kysymyksessä on kuitenkin käytettävänä kaksi vastakkaista rajapintaa 11a, 11b myös elävään organismiin liittyvän analyysin yhteydessä ihokudoksessa.

Kuvion 6 esittämässä sovellutusmuodossa primäärinen valo säteilee kahden säteilykentän 12c, 12d kautta biologisessa matriisissa 10, jolloin ilmaisukentästä 14e ulostuleva sekundäärinen valo 17 tulee havainnoiduksi. Säteilykentät 12d ja 12c on asetettu erilaisten mittausetäisyyksien D1 ja D2 päähän ilmaisukentästä 14e, jolloin myös tämän sovellutusmuodon yhteydessä on mahdollista mitata ilmaisukentästä 14e ulos tuleva sekundäärinen valo kyseisestä säteilykentästä 12c tai vastaavasti 12d mitatusta etäisyydestä riippuen mittaussuureen saamiseksi näistä molemmista mittausarvoista, tämän suureen edustaessa biologisessa matriisissa olevan analysoidun aineen pitoisuutta.

Tässä sovellutusmuodossa on tietenkin sekundääriset valo-osat, jotka ovat tuloksena molemmista säteilykentistä tulevasta primäärisestä valosta, erotettava toisistaan. Tämä voi tarkoituksenmukaisesti tapahtua ajallisesti erillisen säteilyn avulla, jolloin säteilyn on kuitenkin tapahduttava riittävän pienellä ajallisella välillä edellä esitetyn määritelmän mukaisesti. Vaihtoehtoisesti on myös mahdollista käyttää molemmissa säteilykentissä 12c ja 12d tapahtuvaa säteilyä varten erilaista (esimerkiksi kahdella erilaisella taajuudella varustettua) moduloitua valoa ja mitata tulokseksi saadut sekundääriset valo-osat vastaavan modulaatiosta (taajuudesta) riippuvan ilmaisun avulla käyttämällä esimerkiksi lukitusvahvistinta.

Kuvioiden 4-6 esittämissä sovellutusmuodoissa maksimaalinen mittausetäisyys säteilykohdan ja ilmaisukohdan välissä paikallisen hajavalomittauksen yhteydessä on 30 mm. Lyhyemmän

etäisyyden D1 olisi oltava vähintään 0,5 mm, sopivimmin ainakin 1 mm. Toisin sanoen kuvion 1 mukaisessa sovellutusmuodossa, joka sisältää kiinteän säteilykohdan 12 ja erilaiset ilmaisukohdat 14, näiden ilmaisukohtien olisi sijaittava (kuviossa katkoviivoilla esitetyllä) ilmaisualueella 16, joka ympäröi rajapinnan 11a osaa, joka on vähintään 0,5 mm, sopivimmin vähintään 1 mm ja enintään 30 mm päässä säteilykohdan 12 keskipisteestä. Kuvion 6 mukaisessa sovellutusmuodossa, joka sisältää kiinteän ilmaisualueen 14 ja erilaiset säteilyalueet 12, ovat voimassa vastaavat arvot katkoviivoilla esitettyä säteilyaluetta 18 varten.

Kuvio 7 esittää sovellutusmuotoa, jonka yhteydessä ilmaisualueen 22 sisällä olevalle rajapinnalle 11a voidaan asettaa useita erilaisia ilmaisukenttiä 14f, jotka ovat erilaisten etäisyyksien päässä säteilykentästä 12e. Esitetyssä tapauksessa tämä on toteutettu siten, että ilmaisualue 22 on muodostettu linssin 23 symboloimana optisena kuvausjärjestelmänä kuvatasolle 24, jossa sijaitsee valoherkkien elementtien muodostama kaksiulotteinen järjestely 26, joka on toteutettu esimerkiksi CCD'n 25 (charge coupled device, varaussiirtorekisterin) muodossa.

Optisen järjestelmän ansiosta määrätty ilmaisukenttä vastaa CCD-matriisin 25 määrättyä ilmaisualuetta. Kenttä 14f on muodostettu esimerkiksi CCD-matriisin 25 riville 25f ja kenttä 14g riville 25g. Määrätty ilmaisukenttä voidaan siis asettaa yksinkertaisella tavalla siten, että kustakin valoherkästä elementistä tulevat voimakkuusmittaussignaalit käsitellään edelleen pitoisuuden määrittämiseksi, halutun ilmaisukentän ollessa muodostettuna näiden signaalien perusteella.

Tämän sovellutusmuodon perusteella on ilmeistä, että käsitteet "säteilykenttä" ja "ilmaisukenttä" tai vastaavasti "säteilykohta" ja "ilmaisukohta" on ymmärrettävä geometrisessä mielessä. Ei ole ehdottoman välttämätöntä, että analyysilaitteen mikään rakenneosa koskettaa biologisen matriisin raja-

sin rajapintaa, siis esimerkiksi ihon pintaa, ja on kosketuksessa säteilykohdan tai vastaavasti ilmaisukohdan kanssa. Vaaditaan vain, että säteilykohta ja ilmaisukohta on määritetty jokaista mittausetäisyyttä varten, so. että primäärinen valo säteilee määrättyyn ja rajoitettuun säteilykohtaan ja että sekundäärinen valo havaitaan sillä tavoin paikallisesti määritettynä, että tunnetaan se rajapinnan määrätty rajallinen osa-alue (ilmaisukohta), josta voimakkuudeltaan kulloinkin mitattu sekundäärinen valo tulee ulos. Tällainen mittaustoimenpide on suoritettava vähintään kahden erilaisen valoväylän yhteydessä säteilykohdan ja ilmaisukohdan välissä analyysille luonteenomaisten mittaussuureiden saamiseksi tällä tavoin mitattujen voimakkuusarvojen perusteella.

Kuviosta 8 käy havainnollisesti ilmi, että kenttien kapean ja pitkänomaisen muodon ei välttämättä tarvitse olla suora (kuvioiden 4-7 esittämään tapaan). Tämä kuvio esittää kuvantoa rajapinnalla olevasta säteilykentästä 12f, joka on ympyränrenkaan osan muotoinen. Kaksi ilmaisukenttää 14h ja 14i ovat myös ympyränrenkaan osien muotoisia ja sijaitsevat erilaisten etäisyyksien päässä säteilykentästä 12f. Ympyränrenkaat ovat tällöin samankeskisiä, jolloin ilmaisukentät 14h ja 14i sijaitsevat säännöllisen etäisyyden päässä säteilykentästä 12f.

Hyvä paikkaratkaisu saavutetaan silloin, kun valo säteilee mahdollisimman kapeaksi rajoitettuun (pistemäiseen) säteilykohtaan ja ilmaisukohta muodostaa ympyrän tai ympyrän osan tämän säteilykohdan ympärille. Periaatteessa voidaan myös päinvastoin käyttää ympyrän muotoista säteilyaluetta ja sen keskellä olevaa pistemäistä ilmaisukohtaa, jolloin signaalivoimakkuus on vähäisempi.

Kun - kuten kuvioista 4-7 näkyy - säteilykentät ja ilmaisukentät ovat suoria ja rinnakkaisia, on paikkatarve pienempi ja pitkittäisen ilmaisukohdan jokaisessa pisteessä mitataan tietenkin valo-osat, jotka tulevat säteilykentän välittömästi vastakkaisen osan lisäksi myös säteilykentän pituussuunnassa

siirretyistä osista. Keksinnön käytännön testauksen yhteydessä on kuitenkin todettu, että tällaisen laitteen avulla saavutetaan hyviä tuloksia. Kuvion 8 mukainen sovellutusmuoto esittää siten keskimääräistä ratkaisua, koska tällöin paikkaratkaisu kaarevan samankeskisen muodon johdosta on parempi kuin kuvioiden 4-7 mukaisia muodoltaan suoria kenttiä käytettäessä.

Myös muut kaarevat muodot ovat mahdollisia, jolloin kuitenkin yleensä olisi täytettävä ehto sen suhteen, että läpimenokentät (keskeltä keskelle mitattuina) ovat säännöllisen etäisyyden D1, D2 päässä toisistaan. Jos säteilykohta ja ilmaisukohta ovat biologisen matriisin samalla rajapinnalla, olisi säteilykohdan ja ilmaisukohdan oltava aina erotettuina toisistaan leveydeltään pääasiassa vakiosuuruisen kaistaleen 47 (kuvio 8) välityksellä. Ilmaisukentän mitan säteilykenttään kulkevan lyhimmän liitäntäetäisyyden (siis etäisyysnuolien D1, D2) suunnassa olisi keskimäärin oltava alle 2 mm, sopivimmin alle 1 mm.

Kuviot 9-12 esittävät kaavamaisesti (rajapintakuvantona) erilaisia järjestelyjä, joiden avulla voidaan suorittaa ylimääräisiä mittauksia, so. useita paikaillisia hajavalomittauksia samoilla mittausetäisyyksillä ja mittausaallonpituuksilla, mutta kuitenkin erilaisia säteily- ja/tai ilmaisukohtia käyttämällä.

Kuvion 9 mukaisessa sovellutusmuodossa kaksi pitkittäistä suorakulmaista ilmaisukenttää 14k, 14l on asetettu samoin etäisyyksin kahden samalla tavoin suorakulmaisen säteilykentän 12g, 12h väliin. Kaikki läpimenokentät ovat toistensa suuntaisia. On selvää, että ensimmäinen mittausetäisyys D1 voidaan säätää sekä säteilykentän 12g ja ilmaisukentän 14k muodostaman yhdistelmän sekä myös säteilykentän 12b että ilmaisukentän 14l mukaisen yhdistelmän avulla. Toinen suurempi mittausetäisyys D2 saadaan läpimenokenttien 12 g ja 14l tai 12h ja 14k muodostamia yhdistelmiä käyttäen.

Kuvio 10 esittää vastaavaa lineaarista järjestelyä yhdessä kahden ulkoisen säteilykohdan 12 kanssa. Säteilykohtien 12 väliselle liitoslinjalle on asetettu säännöllisin etäisyyksin viisi ilmaisukohtaa 14. Kaikilla läpimenokohdilla on tässä tapauksessa pistemäinen, sopivimmin pyöreä poikkileikkaus. Neliöiden ja ympyröiden muodossa oleva symbolinen esitystapa on tarkoitettu vain havainnollistamaan säteilykohtien 12 ja ilmaisukohtien 14 välistä eroa. Tämän sovellutusmuodon yhteydessä voidaan käyttää viittä erilaista mittausetäisyyttä D1-D5 kahtalaisella tavalla yhdessä erilaisten säteily- ja ilmaisukohtien kanssa, kuten tästä kuviosta käy ilmi.

Kuvion 11 esittämässä sovellutusmuodossa kolme säteilykohtaa 12 on liitetty yhteen kuuden ilmaisukohdan kanssa. Säteilykohdat 12 on asetettu samalle suoralle linjalle yhtäläisin etäisyyksin. Ilmaisukohdat sijaitsevat tässä tapauksessa keskeisen säteilykohdan ympärillä olevan ympyrän kehällä. Niiden olisi yleensä oltava jaettuina peilisymmetrisesti sen suoran ympärille, jolle säteilykohdat on asetettu. Tämän järjestelyn yhteydessä saavutetaan keskeisen säteilykohdan 12 suhteen kuusinkertainen redundanssi, jokaisen ilmaisukohdan 14 ollessa asetettuna saman etäisyyden D1 päähän keskellä olevasta säteilykohdasta 12. Ylemmän ja alemman säteilykohdan 12 suhteen saavutetaan yhteensä nelinkertainen redundanssi kolmea erilaista mittausetäisyyttä D2, D3 ja D4 varten (kuviossa on havainnollisuuden vuoksi esitetty vain mittausetäisyydet ylempään säteilykohtaan), kun taas jokainen tällainen säteilykohta voidaan yhdistää kahteen ilmaisukohtaan, jotka ovat vastaavilla etäisyyksillä D2-D4. Tällainen järjestely mahdollistaa sangen vähäisiä rakenneosia käyttämällä suuren redundanssin, kun taas jokainen mittausetäisyys voidaan varustaa useammalla kuin kahdella säteilykohdan 12 ja ilmaisukohdan 14 muodostamalla yhdistelmällä.

Yleensä järjestelyt, jotka sisältävät vähintään kolme erilaista säteilykohtaa ja vähintään kolme erilaista ilmaisukohtaa, ovat erityisen suositeltavia, niiden mahdollistaessa

useiden erilaisten mittausetäisyyksien käytön vähintään kolmella erilaisella säteily- ja ilmaisukohdan pariliitännällä. Vähintään kolminkertainen redundanssi tarjoaa sen edun, että kaikissa tapauksissa voidaan havaita, milloin jokin hajavalomittaus poikkeaa molemmista muista hajavalomittauksista. Periaatteessa säteilykohdat ja ilmaisukohdat voidaan yleensä vaihtaa keskenään. Kustannussyistä johtuen on kuitenkin edullista käyttää useampia ilmaisukohtia säteilykohtina.

Kuvion 12 mukaisessa sovellutusmuodossa on useita säteilykohtia 12 ja ilmaisukohtia 14 asetettu shakkilaudan tavoin vuorottaisesti siten, että jokaista säteilykohtaa ympäröi neljä ilmaisukohtaa ja jokaista ilmaisukohtaa neljä säteilykohtaa. Tällainen järjestely mahdollistaa useiden erilaisten mittausetäisyyksien käytön yhdessä useiden säteily- ja ilmaisukohtayhdistelmien kanssa.

Korvautuvat mittausjärjestelyt, kuten kuvioissa 9-12 on esitetty, mahdollistavat biologisen matriisin epähomogeenisuuksien aiheuttamien mahdollisten mittausvirheiden tunnistamisen ja eliminoimisen. Tätä tarkoitusta varten suoritetaan muutamia mittauksia samoilla mittausetäisyyksillä, mutta kuitenkin erilaisilla säteily- ja/tai ilmaisukohdilla varustettuina ja niitä verrataan keskenään. Tutkitun biologisen matriisin homogeenisen rakenteen yhteydessä olisi siten (säteilleen primäärisen valon samalla voimakkuudella) mitattava havaitun sekundäärisen valon yhtä suuri voimakkuus. Poikkeamien voidaan katsoa johtuvan siitä, että ihopinnan tutkitulla osa-alueella sijaitsee häiritseviä rakenneosia (esimerkiksi arpia, karvoja tai sidekudoskasvaimia), jotka vääristävät mittaustulosta. Tämän asiantila voidaan eri tavoin korjata. Iholle asetettu mittauspää voidaan esimerkiksi siirtää toiseen asentoon ihopinnan tutkitun osa-alueen ("mittauspolttopisteen") muuttamiseksi siten, että epähomogeenisuudet sijaitsevat tämän mittauspolttopisteen ulkopuolella. Riittävän (joka tapauksessa yli kaksinkertaisen) redundanssin yhteydessä on myös mahdollista tunnistaa yksittäiset mittaustulokset

haja-arvoina ja eliminoida ne mittauspolttopistettä muuttamatta. Lopuksi tulee keskiarvonmuodostus kysymykseen sangen suuren mittausmäärän yhteydessä. Näitä toimenpiteitä voidaan tietenkin käyttää myös yhdessä.

Kun - kuten kuvioiden 7 ja 10 mukaisen sovellutusmuodon yhteydessä - voidaan käyttää useita etäisyyksiä säteily- ja ilmaisukohdan välissä, havaitaan mitattu voimakkuus I kunkin ilmaisu- ja säteilykohdan välisestä mittauspituudesta D riippuen. Kun ilmaisukohdat lisäksi ovat tiiviisti lähekkäin, saadaan tulokseksi käytännöllisesti katsoen jatkuva käyräkulku I(D), joka edustaa ilmaistun sekundäärisen valon profiilia kunkin säteily- ja ilmaisukohdan välisestä etäisyydestä riippuen. Tässä tapauksessa voidaan analyysille luonteenomaisen mittaussuureen saamiseksi käyttää sopivaa, tällaisia tarkoitusperiä varten tunnettua regressioalgoritmia (esimerkiksi PLS:ää).

Sovellutusmuoto varustettuna ilmaisualueella, johon voidaan asettaa useita ilmaisukohtina toimivia erilaisia osapintoja, voidaan tietenkin toteuttaa myös ilman kuviossa 7 esitettyä otpista kuvausjärjestelmää 23. On erityisesti mahdollista käyttää kaksiulotteista järjestelyä, joka sisältää välittömästi rajapinnan 11a päälle asetetut valoherkät elementit ja/tai valonlähettimet, jolloin sopivien välineiden, kuten esimerkiksi himmentimien, valojohtimien tai vastaavien avulla huolehditaan siitä, että jokainen valoherkkä elementti havaitsee rajapinnan 11a määrätyltä rajoitetulta osa-alueelta tulevan sekundäärisen valon. Tällainen toteutus on erityisen sopiva kuvioiden 10-12 mukaisia sovellutusmuotoja varten ja se voidaan sisällyttää yhteen ainoaan rakenneyksikköön.

Keksinnön yhteydessä on edullista, kun sekundäärisen valon I voimakkuuden riippuvuus säteilykohdan ja ilmaisukohdan välisestä etäisyydestä D havaitaan hyvän paikkaratkaisun yhteydessä. Tällöin olisi sekä säteilykohdan 12 että myös ilmaisukohdan 14 pienen mitan molemmat kentät yhteenliittävien etäi-

syyssuorien suunnassa oltava enintään 2 mm, sopivimmin enintään 1 mm. Erilaiset ilmaisu- ja/tai säteilykohdat, joiden avulla erilaiset mittausetäisyydet toteutetaan, erotetaan sopivimmin kolmiulotteisesti toisistaan (ilman päällekkäistä limitystä).

Sovellutusmuoto, jonka yhteydessä useita erilaisia ilmaisukohtia voidaan havaita valoherkkien elementtien kaksiulotteisen järjestelyn välityksellä (kuten kuvioissa 7 ja 12), tarjoaa käyttöön lisämahdollisuuksia, joita selostetaan seuraavassa. Tällöin olisi ilmaisukohtien oltava asetettuina tiiviisti toistensa suhteen. On suotavinta käyttää ainakin yhdessä ulottuvuudessa, erityisesti kahdessa ulottuvuudessa vähintään kahta, sopivimmin vähintään neljää, ja erityisen edullisesti vähintään kahdeksaa ilmaisukohtaa/cm.

Yhtäältä on mahdollista saada takaisin määrätty mittausasento ihon pinnalla ("mittauspolttopiste"). Esimerkiksi kuviotunnistusmenetelmän avulla voidaan tunnistaa luonteenomaiset pintarakenteet. Vaihtoehtoisesti tai lisäksi voidaan iho varustaa merkinnällä (esimerkiksi käyttämällä normaalissa valossa näkymätöntä, mutta NIR-valossa kuitenkin kontrasteja muodostavaa tatuointia), jonka valoherkkien elementtien kaksiulotteinen järjestely havaitsee ja paikantaa.

Toisaalta voidaan erilaisia voimakkuusprofiileja, jotka kulkevat radiaalisesti keskellä olevasta säteilykohdasta ulospäin, verrata keskenään ihossa olevien heterogeenisten kohtien aiheuttamien negatiivisten vaikutusten havaitsemiseksi ja mahdolliseksi eliminoimiseksi. Useiden radiaalisten voimakkuusjakautumien joukosta, jotka havaitaan valoherkkien elementtien kaksiulotteisen järjestelyn avulla, käytetään pääasiassa vain tasaisella voimakkuuskululla varustettuja jakautumia.

Lisäksi voidaan suuren tietomäärän ansiosta, jotka saadaan tällaisesta valoherkkien elementtien järjestelystä, nykyai-

kaisia matemaattisia arviointimenetelmiä, jotka mahdollistavat erilaisten vaikutustekijöiden differentioimisen voimakkuusjakautuman perusteella. Tähän liittyy myös erotusmahdollisuus erotuksen tekemistä varten kudosrakenteen ja glukoosipitoisuuden aiheuttamien vaikutusten välillä.

Eräänä toisena tärkeänä mahdollisuutena on erotuksen tekeminen yhtäältä absorption ja toisaalta hajotuksen aiheuttaman voimakkuusmuutoksen yhteydessä. Tätä tarkoitusta varten on voimakkuusprofiili mitattava valoherkkien elementtien kaksiulotteisen järjestelyn avulla erilaisilla aallonpituuksilla. Lisäksi voidaan käyttää edullisesti useiden matriisin tavoin tiiviisti vierekkäin järjestettyjen säteily- ja ilmaisukohtien muodostamaa järjestelyä, jolloin matriisissa vaihteleva valo säteilee tai ilmaistaan vähintään kahdella erilaisella aallonpituudella. Tämä järjestely vastaa - useampien aallonpituuksien käyttö poissulkien - olennaisesti kuvion 12 mukaista järjestelyä, jolloin kuitenkaan ehdottomasti ei saa käyttää säännöllisesti shakkilautakuviota säteily- ja ilmaisukohtien säännöllisesti vaihtelevalla järjestelyllä varustettuna.

Erilaisten aallonpituuksien lukumäärä vastaa sopivimmin olennaisten häiriökomponenttien lukumäärää yhdellä aallonpituudella lisättynä. Suositeltavaa tällaisen sovellutusmuodon yhteydessä on käyttää vähintään neljää erilaista aallonpituutta ottaen huomioon kolme tärkeintä häiriökomponenttia Hb, HbO_2 ja H_2O. Näiden mittaustulosten perusteella voidaan tunnettujen menettelytapojen avulla hajotus- ja absorptiokertointen vaikutukset erottaa toisistaan. Ottaen huomioon esillä olevan keksinnön sisältämät tiedot MSAGD-vaikutuksesta on tällaisen kaksiulotteiden moniaallonpituusmittauksen avulla mahdollista glukoosipitoisuuden määrityksen yhteydessä suunnilleen eliminoida esillä olevan keksinnön välityksellä voimakkaasti absorboivien aineiden aiheuttamat häiriövaikutukset tai vastaavasti toisaalta esimerkiksi osapuilleen poistaa spektrianalyysiin perustuvan Hb ja HbO_2-pitoisuusmäärityksen

yhteydessä häiriöt, jotka liittyvät erilaisiin glukoosipitoisuuksiin.

Kuviot 13-15 esittävät keksinnön yhteydessä käytettävän mittauspään 30 eräästä sovellutusmuodosta, joka sopii erityisesti glukoosin määrittämiseen elävässä organismissa eli ihmisen kudoksessa.

Mittauspää 30 on varustettu suunnilleen pyörölevyn muotoisella ihokosketusosalla 31, joka on kiinnitetty mittauspääkoteloon 32. Ihokosketusosa 31 asetetaan käytön yhteydessä ihon 33 pintaan ja painetaan siihen kevyesti. Sen keskiosassa on neliömäinen valonsiirtoalue 34, joka on esitetty suurennettuna kuviossa 15. Se sisältää viisi riviä 35-39 valojohdinkuituja 29, jotka kukin tämän esimerkin yhteydessä käsittävät 32 läpimitaltaan 0,25 mm olevaa kuitua. Nämä valojohdinkuidut 29 on asetettu valonsiirtoalueelle 34 siten, että niiden etupinnat ovat kiinteästi yhteisellä tasaisella kosketuspinnalla 42 ja ihokosketusosan 31 asetuksen yhteydessä iholle 33 tulevat välittömään kosketukseen ihon kanssa.

Valojohdinkuitujen rivi 35 rajoittaa säteilykohdan. Tämän rivin valojohdinkuidut 29 on tätä tarkoitusta varten johdettu kulkemaan kaapelin 40 kautta, joka sisältää kuviossa näkymättömän keskusyksikön, jossa on pääasiassa monokromaattinen valonlähde, esimerkiksi valo- tai laserdiodi, jonka valo kytketään valojohdinkuituihin 29. Valojohdinkuidut 29 muodostavat yhdessä kuviossa näkymättömän valonlähteen kanssa valonsäteilyvälineen 27 ihon pinnalla olevan määrätyn säteilykohdan tarkoituksenmukaista valaisemista varten.

Rivin 35 sisältämien valojohdinkuitujen yhtä osaa käytetään pääasiassa valonlähdevakion valvontaan. Käytännössä tehdyn kokeen yhteydessä käytettiin kuuttatoista kolmestakymmenestäkahdesta kuidusta valon säteilyä varten ja muita kuuttatoista kuitua valvonvoimakkuuden valvomiseksi, jälkimmäisten kuitu-

jen tullessa liitetyiksi yhteen sekä valoherkkään elementtiin ensinmainituista kuiduista erotettuina.

Mittausvastaanottimena voidaan käyttää esimerkiksi valodiodeita, jotka on asetettu mittauspäähän 30. Lisäksi on tarkoituksenmukaista varustaa jokainen valojohdinkuitujen 29 muodostama rivi 36-39, joka rajoittaa mahdollisesti ilmaisukohdan, yhteisellä mittausvastaanottimella. Näiden rivien sisältämät valojohdinkuidut johdetaan siis yhteen koottuina mittausvastaanottimeen, jossa näistä valojohdinkuiduista ulostuleva valo ilmaistaan. Valojohdinkuitujen 29 rivit 36-39 muodostavat yhdessä kuviossa näkymättömän mittausvastaanottimen kanssa ilmaisuvälineen 28 määrättyyn ilmaisukohtaan tulevan sekundäärisen valon tarkoituksenmukaista mittausta varten.

Rivien 35-39 valojohdinkuitujen etupinnat päättyvät kiinteästi valosäteilyaluetta 34 alhaalta päin rajoittavaan ihokosketuspintaan 42 tai ulottuvat hieman siitä eteenpäin. Tällä tavoin estetään valon pääsy ihon pintaa pitkin välittömästi rivin 35 määrittämän säteilykohdan kautta yhteen ilmaisukohtaan. Myös mittauspään 30 sisäpuolella eri rivien sisältämät lasikuidut on tietenkin erotettu huolellisesti optisesti toisistaan, jolloin primääristä valoa ei voi pääse siirtymään ilmaisuvälineisiin.

Mittauspää 30 on tarkoitettu erityisesti sokeritautisten henkilöiden veren glukoosin jatkuvaa valvontaa varten. Se kiinnitetään tätä tarkoitusta varten sopivaan kohtaan, esimerkiksi vatsapeitteessä olevaan ihoon. Tämä voidaan toteuttaa esimerkiksi liimanauhan avulla. Tällöin olisi kosketuspintaa 42 painettava riittävän lujalla ja tasaisella puristuspaineella.

Vieraan valon poissulkemiseksi ihokosketusosa 31 on varustettu renkaalla 31a, jonka läpimitta on olennaisesti valonsiirtoalueen 34 läpimittaa suurempi. Tämä rengas on tehty läpäisemättömästä materiaalista ja sen reuna 31b nojaa ihoa vas-

ten. Vaihtoehtoisesti tai lisäksi voidaan primäärinen valo moduloida määrätyllä taajuudella ja ilmaista taajuudesta riippuvalla selektiivisellä tavalla (esimerkiksi lukitusvahvistinta käyttäen) pienkaistaisesti häiriövalovaikutusten vähentämiseksi.

Valonsiirtoaluetta 34 ympäröi rengasmainen kuumennuspinta 41, johon on asetettu pintavastuskuumennusväline, jonka lämpötilaa voidaan säätää NTC-vastuksen ja PD-säätimen avulla ennalta määrättyyn arvoon, esimerkiksi 37°.

Kuvio 16 esittää analyysituloksia, jotka on saatu yhtäältä vertailumenetelmän ja toisaalta keksinnön mukaisen laitteen avulla (käyttäen kuvioiden 13-15 mukaista sovellutusmuotoa). Tässä kuviossa esitetään pitoisuus yksikköinä mmoolia/l minuuteissa ilmaistun ajan t suhteen. Sileä viiva 45 merkitsee vertailumenetelmänä käytetyn entsymaattisen veriglukoosianalyysin yhteydessä koenauhaa käyttäen saatuja tuloksia, suorakulmaisilla merkinnöillä varustetun viivan 46 tarkoittaessa taas keksinnön mukaisen laitteen avulla saatuja mittauspisteitä.

Keksinnön mukaiseen esimerkkiin sisältyvät lisäksi seuraavat mittausehdot.

Käytössä on kuvioiden 13-15 mukainen mittauspää, jonka yhteydessä valo säteilee teholtaan 1 mW ja aallonpituudeltaan 805 nm olevasta valodiodista valojohdinrivin 35 kautta ihoon ja ilmaistaan rivien 38 ja 39 välityksellä. Rivien 38 ja 39 etäisyys rivistä 35 (ja siten myös ilmaisukenttien etäisyys säteilykentästä) oli 3 mm tai vastaavasti 5 mm.

Pitoisuuden luonteenomaisella tavalla ilmaisevan mittaussuureen R saamiseksi muodostettiin osamäärä rivissä 39 mitatun valon voimakkuuden I1 ja rivissä 38 mitatun valon voimakkuuden I2 välillä. Tämä mittaussuure R = I1/I2 kalibroitiin lineaarisesti kaavan:

$$C = a*R + b$$

mukaisesti. Kuviossa 16 esitetty tulos osoittaa erinomaisen yhteneväisyyden elävässä veriorganismissa ja keksinnön mukaisesti elävässä ihokudoksessa tavanomaisella tavalla mitattujen arvojen välillä 5 1/2 tunnin pituisen ajanjakson aikana.

Kuviot 17 ja 18 esittävät mittauspidätintä 50 glukoosipitoisuuden määrittämiseksi sormessa 51. Sormi 51 asetetaan tällöin mittatarkkaan kanavaan 52, joka on muodostettu pidätinkappaleeseen 53. Pidätinkappale 53 on tehty alumiinista tai jostain muusta lämpöä johtavasta materiaalista, joka on kuviossa näkymättömän kuumennus- ja termostaattilaitteen avulla asetettu määrättyyn lämpötilaan, joka sopivimmin ylittää hieman kehon normaalilämpötilan (yli 37°C).

Kanavaa 52 sivuttaisessa suunnassa rajoittavia seinäelementtejä 54 voidaan siirtää siten, että kanavan 52 leveys voidaan sovittaa kunkin potilaan sormen 51 mukaiseksi. Sormen 51 kiinnittämistä varten ylhäältä päin käytetään kiinnityselementtejä 55, jotka ohjataan kulkemaan liukuvasti sormen 51 suunnassa ja jotka puristetaan kuviossa näkymättömän jousen avulla sormea 51 vasten.

Pidätinkappale 53, seinäelementit 54 ja kiinnityselementit 55 muodostavat yhdessä kanavaa 52 sisäänpistosuunnassa rajoittavan vasteosan 56 kanssa kiinnitysvälineen, jonka avulla sormi 51 voidaan asettaa mahdollisimman tarkasti toistettavissa olevaan asentoon kokonaisuudessaan numerolla 58 merkityn mittauslaitteen suhteen.

Mittauslaitteen 58 yhteydessä valonsäteilyvälineen 27 muodostavat kuviossa näkymätön valodiodi ja valojohdinkanava 59, jonka kautta primäärinen valo johdetaan kulkemaan läpimitaltaan noin 1 mm olevaan ympyrän muotoiseen säteilykohtaan sormen 51 kuperan taiteosan alapuolella. Ilmaisualue 16 sisältää kolme ilmaisukohtaa 14, jotka ympäröivät puoliympyrän muotoisina ilmaisukenttinä 14k - 14m samankeskisesti säteily-

kohtaa 12. Ilmaisuvälineet 28 käsittävät tällöin, kuten kuviosta 19 selvemmin näkyy, taaskin rivin tiiviisti vierekkäin asetettuja valojohdinkuituja 29, joiden etupinnat ympäröivät valojohdinkanavaa 59 ihokosketuspinnalla 42 puoliympyrän muotoisesti ja muodostavat valovastaanottimet kustakin ilmaisukohdasta 14k, 14l, 14m tulevaa valoa varten. Valosäteilyvälineet 27 on eristetty huolellisesti ilmaisuvälineistä 28 väliseinän 62 avulla.

Infrapunalämpötila-anturi 60 on suunnattu kohti lämpötilan mittauskohtaa 61, jonka olisi oltava mahdollisimman lähellä ilmaisualuetta 16.

Keksinnön testausta varten käytännössä on osoittautunut tärkeäksi, että puristuspaine kunkin kehonosan ja mittauslaitteen ihokosketuspinnan välillä on riittävän suuri ja toistettavissa. Kuvioissa 17 ja 18 esitetyssä sovellutusmuodossa tämä tulos saavutetaan puristuselimen 63 avulla, joka kohdistaa puristuspaineen ylhäältäpäin sormen etuniveleen. Suuruudeltaan noin 300 pondia oleva puristusvoima on osoittautunut sopivaksi.

Kuvio 20 esittää esimerkin tavoin lohkokaaviota sähkökytkennästä 65, jota voidaan käyttää arviointivälineenä keksinnön mukaista mittauslaitetta varten. Jännite-virtamuutinta 67 ohjataan oskillaattorin 66 välityksellä valonlähteenä toimivan valodiodin 68 syöttämiseksi. Vaihtoehtoisesti voidaan tällöin valvoa valodiodin 68 lämpötilaa NTC-vastuksen 69 avulla säteilleen valon voimakkuusvakion parantamiseksi.

Mittausvastaanottimien (valodiodien) 70a-70c lähtösignaalit suunnataan esivahvistuskytkennän 71a-71c välityksellä lukitusvahvistimeen 72a-72c, joihin johdetaan myös vertailun vuoksi oskillaattorista 66 tuleva signaali. Lukitusvahvistimien 72a-72c lähtösignaalit digitalisoidaan A/D-muutinyksikössä ja johdetaan mikrotietokonekeskusyksikköön 74. Tähän mikrotietokonekeskusyksikköön tulevat lisäksi signaalit NTC-

vastuksesta 69 (esivahvistimen 69a vahvistamina) ja lämpötila-anturista 75 (esivahvistimen 75a vahvistamina) lämpötilan mittaamiseksi ilmaisualueella, tämän anturin toimiessa sopivimmin ilman kosketusta (infrapuna-anturin 60 tavoin kuvion 17 mukaisessa sovellutusmuodossa).

Kuvioiden 21 ja 22 esittämässä vaihtoehtoisessa sovellutusmuodossa on puolijohdevalovastaanottimet 80 (esimerkiksi fotodiodit) asetettu toimimaan ilmaisuvälineinä 28 ja puolijohdevalolähettimet 81 (esimerkiksi valodiodit) valosäteilyvälineinä 27 vuoroittaisesti matriisin kaltaisena kuviona välittömästi ihokosketuspinnalle 42 mittauspään ihokosketusosan 31 valonsiirtoalueella 34. Kuten kuviosta 22 voidaan selvästi havaita, puolijohdevalolähettimet 80 ja puolijohdevalovastaanottimet 81 on muodostetttu yhtenä ja samana rakenneosana 83, tämän järjestelyn ollessa esitettynä pelkästään kaavamaisesti ilman mitään rakenteellisia yksityiskohtia. Käytännön toteutusta varten voidaan käyttää elektroniikka-alalla tavallista integrointitekniikkaa, esimerkiksi monoliittista lastuintegraatiota tai hybriditekniikkaa. Olennaisen tärkeää on tällöin, että sekä valolähettimet 81 että myös valovastaanottimet 80 ovat välittömässä optisessa kosketuksessa ihon pinnan kanssa ja suojattuja vieressä olevien elementtien suhteen, niin että valo säteilee määrättyyn säteilykohtaan tai että se vastaavasti ilmaistaan määrätyssä ilmaisukohdassa.

Esillä oleva sovellutusmuoto mahdollistaa mittauksen kahdella erilaisella aallonpituudella, esimerkiksi - kuten edellä on selostettu - erittäin imukykyisten aineiden aiheuttamien häiriöiden paremmaksi eliminoimiseksi. Kuvioissa on ensimmäistä aallonpituutta varten tarkoitetut puolijohdevalolähettimet 81a ja -vastaanottimet 80a esitetty valkoisina, toista aallonpituutta varten tarkoitettujen puolijohdevalolähettimien 81b ja -vastaanottimien 80b ollessa taas esitettyinä varjostettuina.

Kaikissa näissä kuvioissa esitetyissä sovellutusmuodoissa erilaiset mittausetäisyydet D sekä myös erilaiset aallonpituudet asetetaan (mikäli tällaista asetusta ylipäätänsä tarvitaan) ilman liikkuvia osia. Tämä on yleensä edullista ottaen huomioon kustannukset ja käyttövarmuus. Luonnollisestikin myös liikkuvat osat käsittävät vaihtoehdot ovat keksinnön rajoissa mahdollisia. Niinpä voidaan erilaiset mittausetäisyydet D asettaa siten, että joko valosäteilyvälineet 27 tai ilmaisuvälineet 28 tehdään liikkuviksi esimerkiksi karalaitteen avulla, jolloin voimakkuuden I suuruus I(D) mittausetäisyydestä D riippuen määritetään tämän laitteen porrasmaisen säädön välityksellä.

Erikoistapauksissa voi myös olla tarkoituksenmukaista esimerkiksi häiriösuureiden määrittämiseksi käyttää välineitä pienkaistaisella aallonpituusalueella tapahtuvaa säteilyä ja/tai ilmaisua varten. Tätä tarkoitusta varten voidaan primääri- tai sekundääripuoli varustaa hilamonokromaattorilla.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä glukoosipitoisuuden määrittämiseksi biologisessa matriisissa (10), käsittäen ilmaisumittaukset, joiden yhteydessä valo säteilee biologista matriisia (10) rajoittavan rajapinnan (11a) kautta primäärisenä valona (15) biologiseen matriisiin (10), etenee biologisessa matriisissa (10) valoväylää pitkin ja mitataan biologisesta matriisista (10) rajoittavan rajapinnan (11a, 11b) kautta tulevan sekundäärisen valon (17) voimakkuutena, ja arviointivaiheen, jonka yhteydessä glukoosipitoisuus saadaan selville ilmaisumittausten voimakkuusarvojen perusteella käyttäen apuna arviointialgoritmia ja kalibrointia, t u n n e t t u siitä, että vähintään kaksi ilmaisumittausta suoritetaan moninkertaisesti hajotetun valon paikallisina mittauksina, joiden yhteydessä primäärinen valo (15) säteilee määrättyyn säteilykohtaan (12) biologisessa matriisissa, määrättyyn ilmaisukohtaan (14) biologisesta matriisista ulostulevan sekundäärisen valon (17) voimakkuus mitataan, ilmaisukohdan (14) ollessa asetettuna säteilykohdan (12) suhteen siten, että biologisen matriisin (10) hajotuskeskuksissa (19) ilmaistaan moninkertaisesti hajotettu valo, säteilykohdan (12) ja ilmaisukohdan (14) sisältäessä moninkertaisesti hajotetun valon vähintään kahden paikallisen mittauksen yhteydessä erilaiset keskinäiset mittausetäisyydet (D1, D2), ja että arviointivaiheessa glukoosipitoisuus saadaan sekundäärisen valon voimakkuuden riippuvuuden perusteella säteilykohdan (12) ja ilmaisukohdan (14) suhteellisesta asennosta.

2. Menetelmä analysoitavan aineen spektrianalyyttistä analyysiä varten biologisessa matriisissa, käsittäen vähintään kaksi ilmaisumittausta analysoitavan aineen absorption spektraalisen riippuvuuden mittaamiseksi vähintään kahdella erilaisella aallonpituudella, jolloin valo säteilee primäärisenä valona (15) biologista matriisia (10) rajoittavan rajapinnan (11a) kautta biologiseen matriisiin (10), etenee biologisessa matriisissa (10) valoväylää pitkin ja mitataan biologisesta matriisista (10) rajoittavan rajapinnan (11a, 11b) kautta

tulevan sekundäärisen valon (17) voimakkuutena, ja arviointivaiheen, jonka yhteydessä analysoitavan aineen pitoisuus saadaan selville ilmaisumittausten voimakkuusarvojen perusteella käyttäen apuna arviointialgoritmia ja kalibrointia, t u n n e t t u siitä, että glukoosipitoisuuden muutoksen aiheuttaman muutoksen korjaamiseksi optisessa väyläpituudessa suoritetaan vähintään kaksi moninkertaisesti hajotetun valon paikallista mittausta, joiden yhteydessä primäärinen valo (15) säteilee määrättyyn säteilykohtaan (12) biologisessa matriisissa, määrättyyn ilmaisukohtaan (14) biologisesta matriisista ulostulevan sekundäärisen valon (17) voimakkuus mitataan, ilmaisukohdan (14) ollessa asetettuna säteilykohdan (12) suhteen siten, että biologisen matriisin (10) hajotuskeskuksissa (19) ilmaistaan moninkertaisesti hajotettu valo, säteilykohdan (12) ja ilmaisukohdan (14) sisältäessä moninkertaisesti hajotetun valon vähintään kahden paikallisen mittauksen yhteydessä erilaiset keskinäiset mittausetäisyydet (D1, D2).

3. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ainakin yhden moninkertaisesti hajotetun valon paikallisen mittauksen yhteydessä sekudäärisen valon voimakkuusmuutos on suurempi kuin 0,5 % glukoosipitoisuuden kutakin 100 mg/dl olevaa muutosta kohti.

4. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että moninkertaisesti hajotetun valon vähintään yhden paikallisen mittauksen yhteydessä säteilykohdan (12) keskipisteen ja ilmaisukohdan (14) keskipisteen välinen mittausetäisyys (D) on ainakin 10-kertainen fotonien vapaaseen väyläpituuteen verrattuna biologisessa matriisissa (10).

5. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että moninkertaisesti hajotetun valon vähintään yhden paikallisen mittauksen yhteydessä säteilykohdan keskipisteen ja ilmaisukohdan keski-

pisteen välinen mittausetäisyys on enintään 30 mm, sopivimmin enintään 15 mm ja erityisen edullisesti enintään 10 mm.

6. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että primäärisen valon aallonpituus on 400 - 2500 nm.

7. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että primäärisen valon aallonpituus valitaan alueella, jossa vedessä olevan glukoosiliuoksen optinen absorptio on vähemmän riippuvainen glukoosipitoisuudesta.

8. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että moninkertaisesti hajotetun valon vähintään yhden paikallisen mittauksen yhteydessä ilmaisukohdan (14) mitta lyhimmän etäisyyden säteilykohtaan (12) rajoittavassa tilavuussuunnassa on enintään 2 mm, sopivimmin enintään 1 mm.

9. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että moninkertaisesti hajotetun valon vähintään yhden paikallisen mittauksen yhteydessä säteilykohdan (12) mitta lyhimmän etäisyyden ilmaisukohtaan (14) rajoittavassa tilavuussuunnassa on keskimäärin enintään 2 mm, sopivimmin enintään 1 mm.

10. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että moninkertaisesti hajotetun valon vähintään yhden paikallisen mittauksen yhteydessä säteilykohta (12) ja ilmaisukohta (14) on asetettu biologisen matriisin (10) vastakkaisille rajapinnoille (11a, 11b).

11. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että moninkertaisesti hajotetun valon vähintään yhden paikallisen mittauksen yh-

teydessä säteilykohta (12) ja ilmaisukohta (14) on asetettu biologisen matriisin samalle rajapinnalle (11a) biologisesta matriisista (10) hajaantuneena heijastuvan valonsäteilyn mittaamiseksi.

12. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että moninkertaisesti hajotetun valon vähintään yhden paikallisen mittauksen yhteydessä ilmaisukohta (14) on muodostettu kapeana pitkänomaisena suorana tai käyränä ilmaisukenttänä (14a-14m).

13. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sen yhteydessä suoritetaan useampia moninkertaisesti hajotetun valon paikallisia mittauksia primäärisen valon samalla aallonpituudella.

14. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että näiden mittausetäisyyksien ero on niin suuri, että sekundäärisen valon voimakkuuksien suhde moninkertaisesti hajotetun valon ensimmäisen ja toisen paikallisen mittauksen yhteydessä on vähintään 3:1, sopivimmin vähintään 5:1, ja erityisen edullisesti ainakin 10:1.

15. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ilmaisualueelle on asetettu useita erilaisia osapintoja ilmaisukohtina (14) useiden ilmaisukohtien (14) kautta ulos tulevan sekundäärisen valon (17) voimakkuuden mittaamiseksi säteilykohtaan (12) olevasta etäisyydestä riippuvalla tavalla ja moninkertaisesti hajotetun valon useiden paikallisten mittausten suorittamiseksi.

16. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että arviointivaiheessa biologisessa matriisissa tapahtuvan absorption ja hajotusten vaikutukset erotetaan toisistaan arvioimalla sekundäärisen

valon (17) voimakkuusjakautuma ilmaisukohdan (14) ja säteilykohdan (12) välisen etäisyyden funktiona.

17. Patenttivaatimuksen 15 tai 16 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ilmaisualueelle asetettujen erilaisten ilmaisukohtien asetustiheys on suuruudeltaan vähintään kaksi, sopivimmin ainakin neljä ilmaisukohtaa/cm.

18. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 15-17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valoherkkien elementtien (25) kaksiulotteisen järjestelyn (26) avulla ilmaisualueella (22) biologisesta matriisista (10) ulostulevan valon voimakkuus havaitaan paikallisesti.

19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ilmaisualue on varustettu merkinnällä määrätyn mittausasennon tunnistamiseksi ja että tämä merkintä tunnistetaan valoherkkien elementtien (25, 80) kaksiulotteisen järjestelyn (16) välityksellä saman mittausasennon löytämiseksi uudelleen toistuvien mittausten yhteydessä.

20. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sen yhteydessä suoritetaan moninkertaisesti hajotetun valon vähintään kaksi paikallista mittausta samalla säteilykohdan (12) ja ilmaisukohdan (14) välisellä mittausetäisyydellä (D), jolloin ainakin joko säteilykohdat (12) tai ilmaisukohdat (14) ovat erilaisia.

21. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lämpötila ilmaisukohdassa (14) mitataan ja otetaan huomioon arviointialgoritmissa.

22. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lämpötila ilmaisukohdassa (14) pidetään vakiona.

23. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tämä biologinen kudos käsittää ihokudoksen, joka on erityisesti otettu ihmisen sormenpäästä, vartalosta, kynnenalustasta, huulesta, kielestä tai olkavarresta, tai että se käsittää kovakalvokudoksen.

24. Laite glukoosipitoisuuden määrittämiseksi biologisessa materiisissa minkä tahansa edelläolevan patenttivaatimuksen mukaisen menetelmän toteuttamiseksi, tämän laitteen käsittäessä asetusta varten biologisen matriisin rajapinnalle tarkoitetun valonsiirtoalueen (34), säteilyvälineet (27) valon säteilemiseksi biologiseen matriisiin (10) yhden sitä rajoittavan rajapinnan (11a, 11b) kautta, ilmaisuvälineet biologisesta matriisista yhden sitä rajoittavan rajapinnan (11a, 11b) kautta ulostulevan valon voimakkuuden mittaamiseksi, ja arviointivälineet mitatun valonvoimakkuuden muuttamiseksi glukoosipitoisuutta vastaavaksi signaaliksi, t u n n e t t u siitä, että sätelyvälineet (27) muodostetaan määrätyn säteilykohdan (12) tarkoituksenmukaiseksi valaisemiseksi sekä ilmaisuvälineet (28) määrättyyn ilmaisukohtaan (14) ulostulevan sekundäärisen valon tarkoituksenmukaiseksi mittaamiseksi, ilmaisukohdan (14) ollessa asetettuna säteilykohdan (12) suhteen siten, että biologisen matriisin (10) hajotuskeskuksissa (19) ilmaistaan moninkertaisesti hajotettu valo, jonka voimakkuus ilmaisee luonteenomaisella tavalla glukoosipitoisuuden.

25. Patenttivaatimuksen 24 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että käytössä on vähintään kaksi olennaisesti samalla aallonpituudella varustettua valosäteilyvälinettä (27), jotka on tarkoitettu erilaisten, ei-limittäisten säteilykohtien tarkoituksenmukaista valaistusta varten ja/tai varustettu vähintään kahdella ilmaisuvälineellä (28), jotka on tarkoitettu kahteen erilaiseen, ei-limittäiseen ilmaisukohtaan biologisesta matriisista ulostulevan sekundäärisen valon tarkoituksenmukaista mittausta varten.

26. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 24 tai 25 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että ilmaisuvälineet ympäröivät valoherkkien elementtien (25, 80) kaksiulotteista järjestelyä (26) ja/tai säteilyvälineet ympäröivät valolähettimien (81) kaksiulotteista järjestelyä.

27. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 24-26 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että käytössä ovat valosuojausvälineet (62), jotka estävät primäärisen valon siirtymisen valosäteilyvälineistä ilmaisuvälineisiin muun väylän kuin biologisen matriisin kautta.

28. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 24-27 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että ilmaisuvälineet (28) ympäröivät välittömästi valonsiirtoalueella (34) kuhunkin ilmaisukohtaan (14) asetettua puolijohdevalovastaanotinta (80) ja/tai että säteilyvälineet (27) ympäröivät välittömästi valonsiirtoalueella (34) kuhunkin säteilykohtaan (12) asetettua puolijohdevalolähetintä (81).

29. Patenttivaatimuksen 28 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että useat valonsiirtoalueella (34) olevat valovastaanottimet (80) on yhdistetty yhdeksi rakenneosaksi (83).

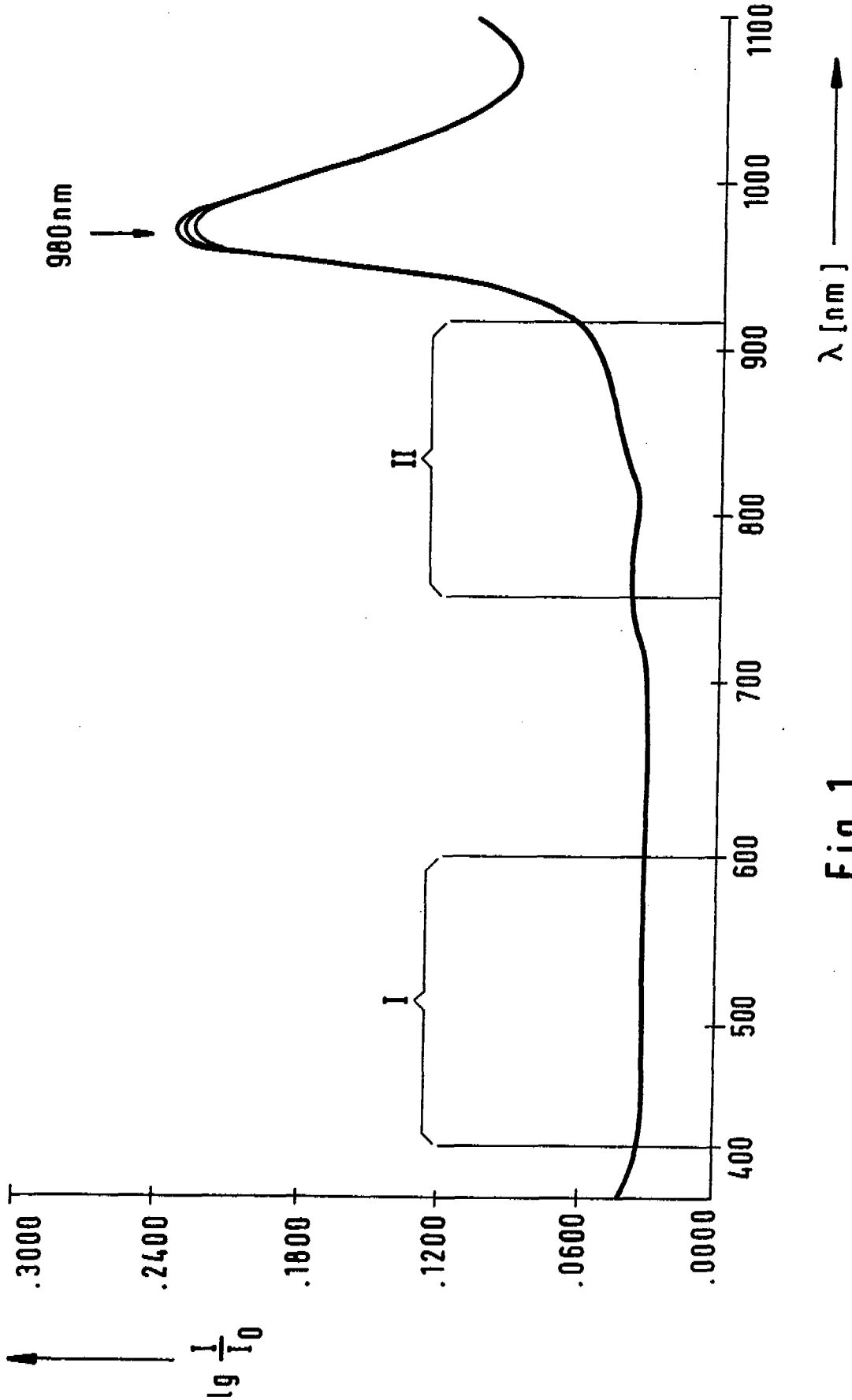

980nm
I
II
.3000
.2400
.1800
.1200
.0600
.0000
400
500
600
700
800
900
1000
1100
λ [nm]
lg I/I0

Fig. 1

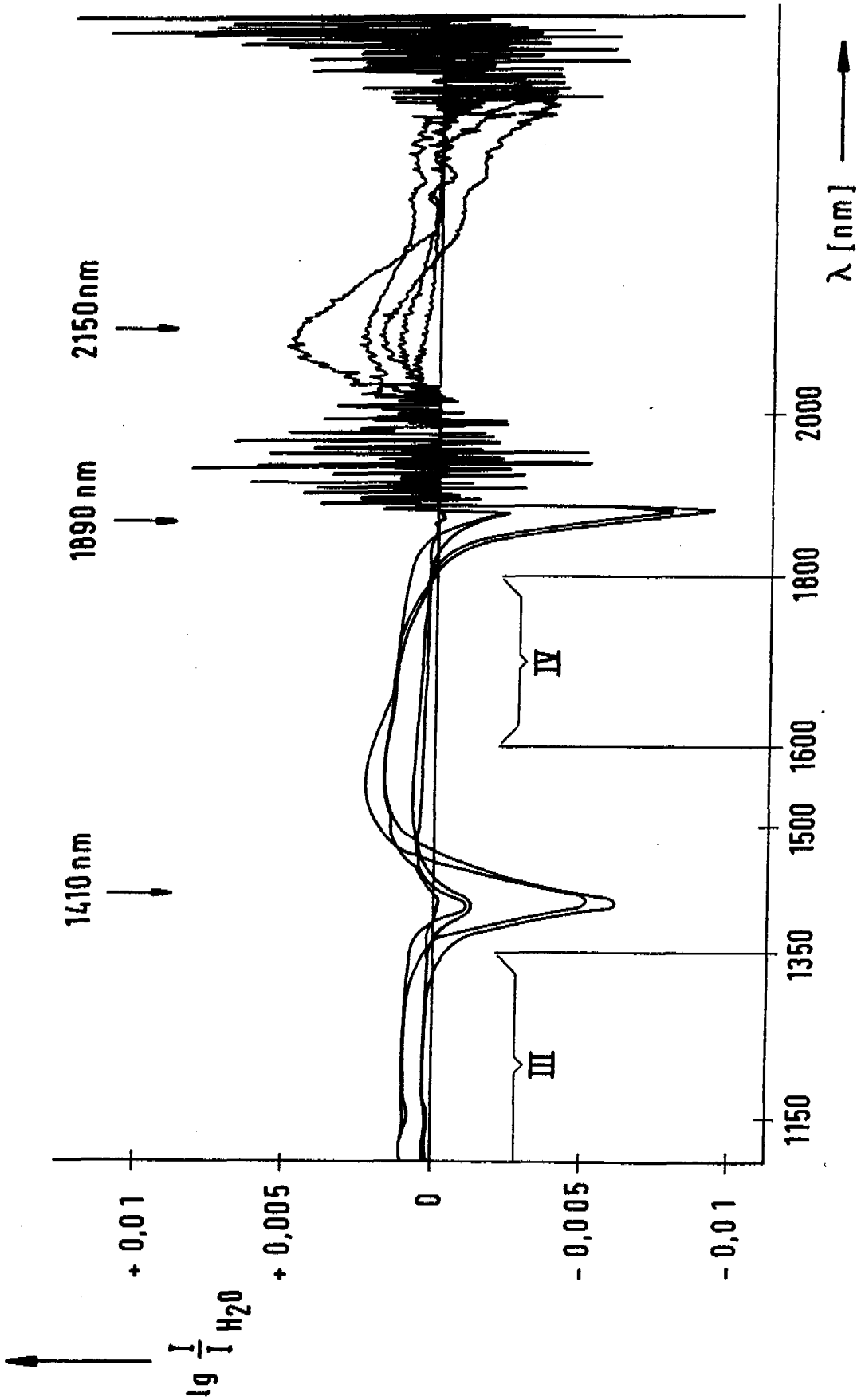

2150 nm
1890 nm
1410 nm
III
IV
1150
1350
1500
1600
1800
2000
λ [nm]
+ 0,01
+ 0,005
0
- 0,005
- 0,01
lg I/I H2O

Fig. 2

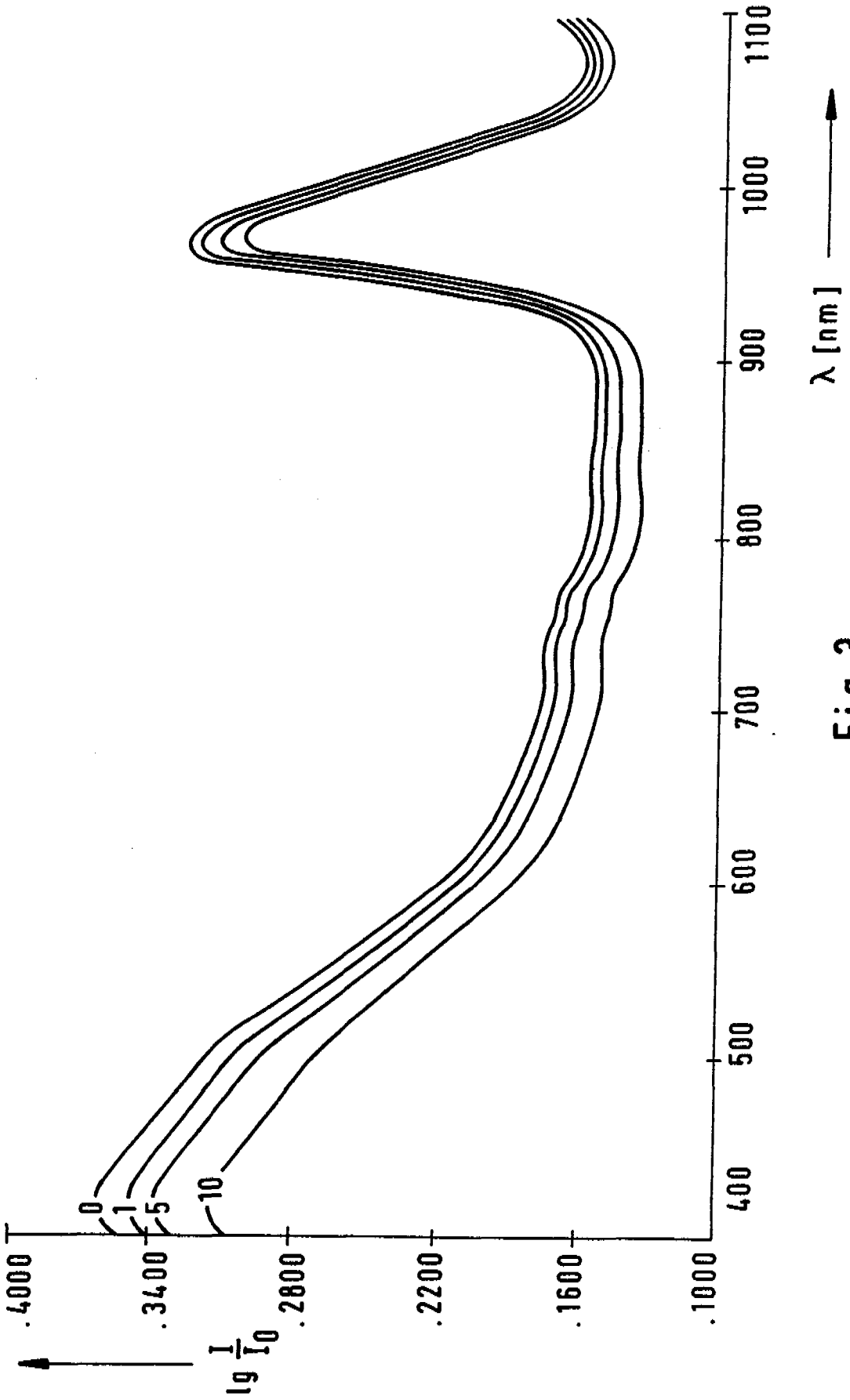

.4000
.3400
.2800
.2200
.1600
.1000
lg I/I0
0
1
5
10
400
500
600
700
800
900
1000
1100
λ [nm]

Fig.3

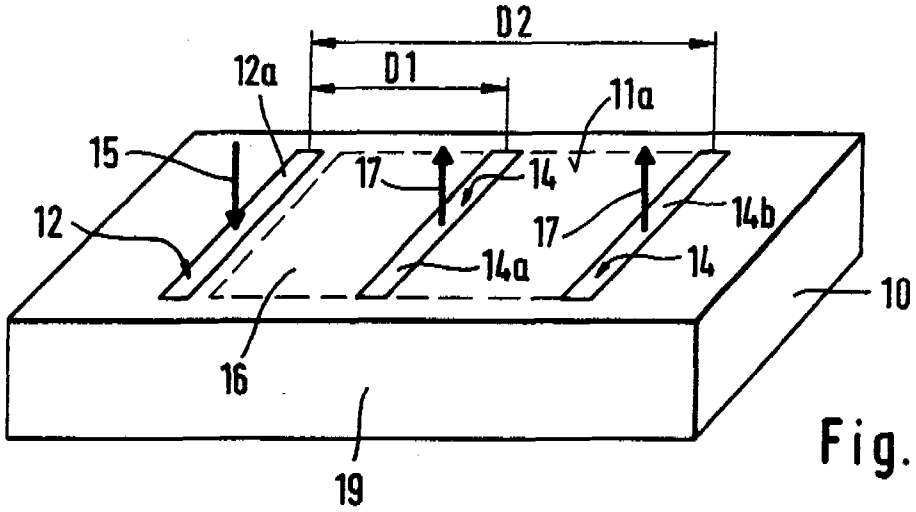


Fig. 4

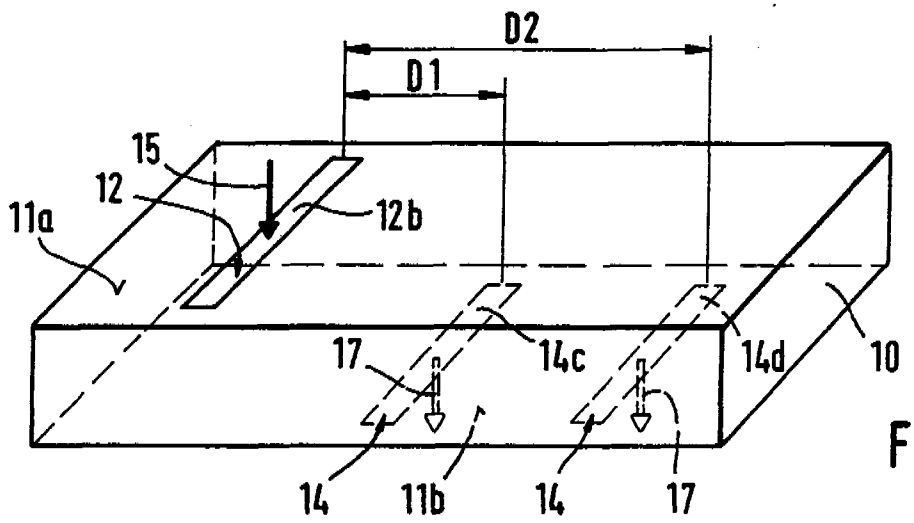


Fig. 5

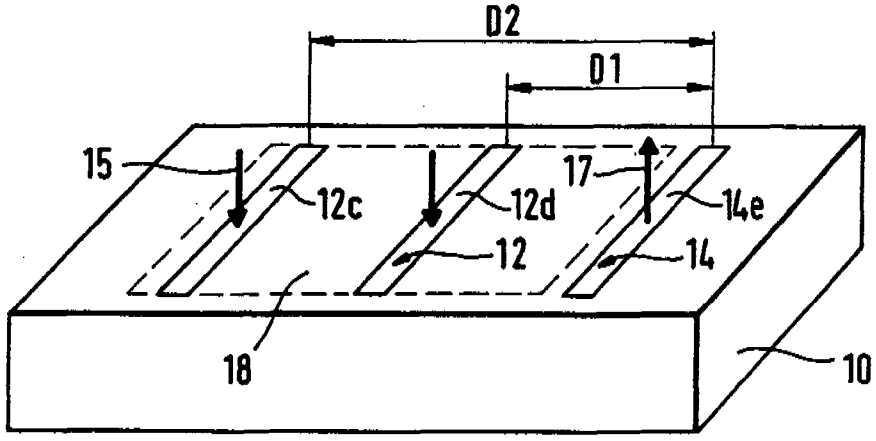


Fig. 6

Fig. 7

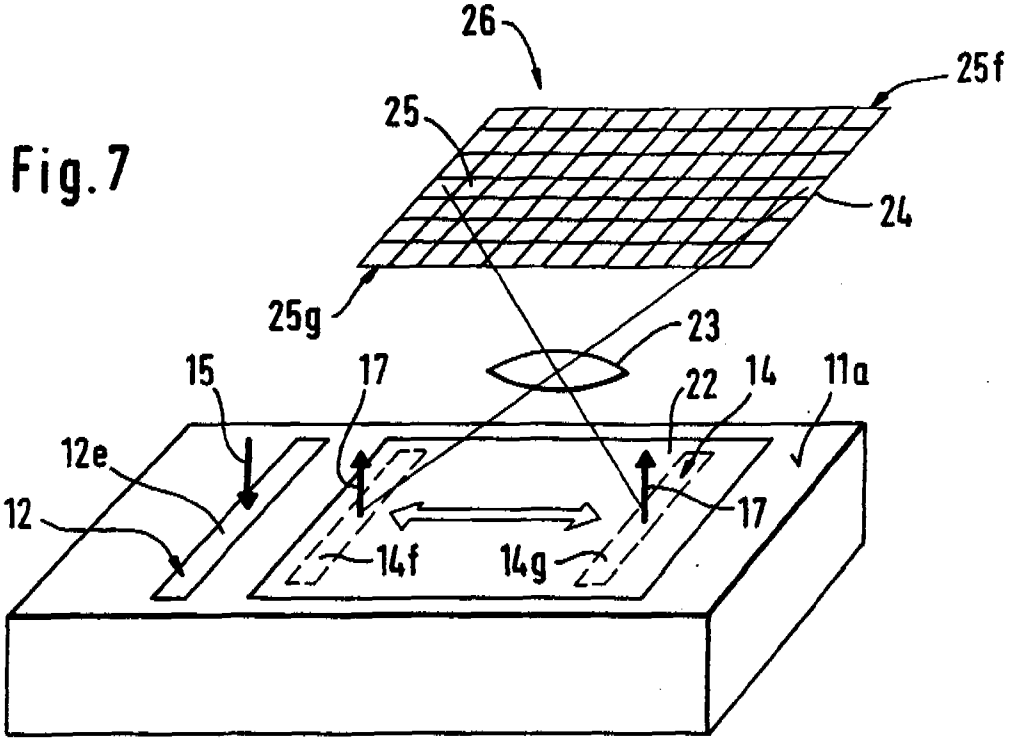

26
25f
25
24
25g
23
15
17
22
14
11a
12e
12
17
14f
14g

Fig. 8

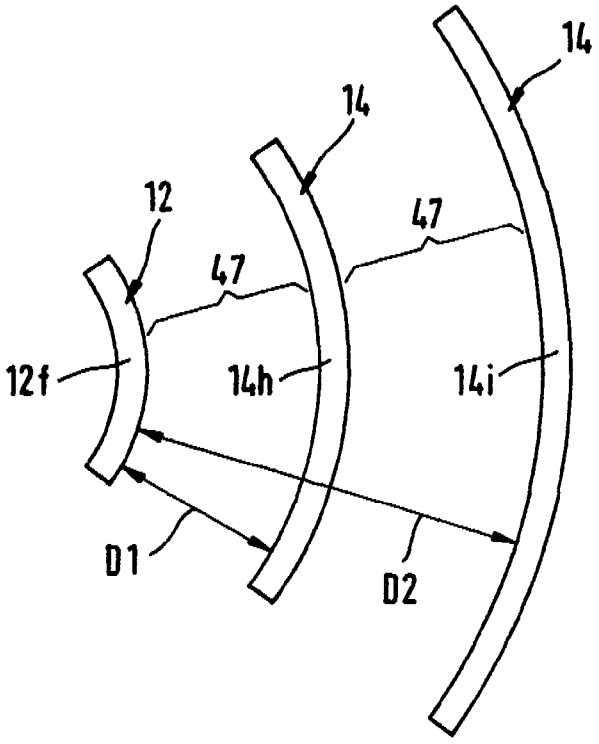

14
14
12
47
47
12f
14h
14i
D1
D2

Fig.9

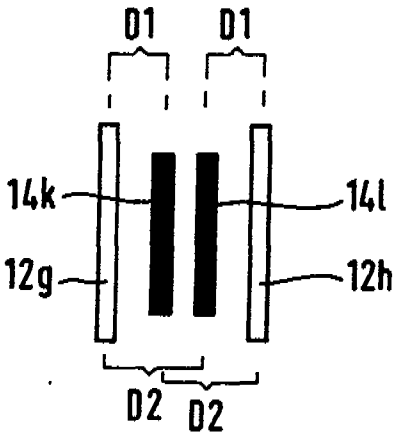
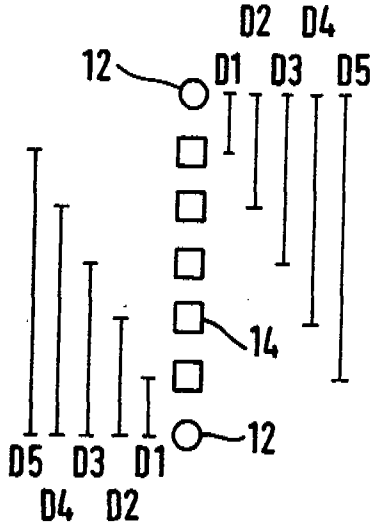


Fig.10



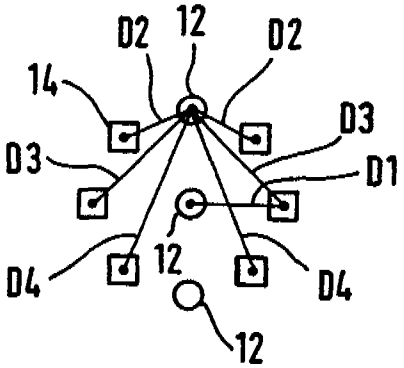


Fig.11

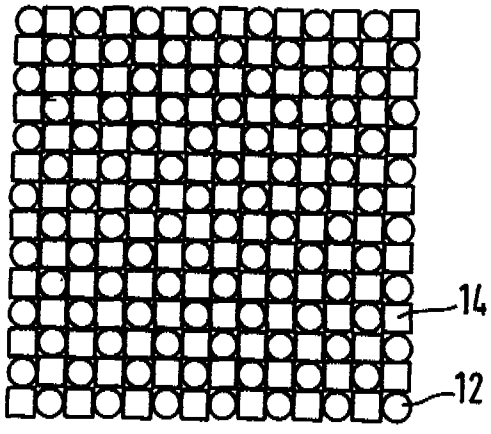


Fig.12

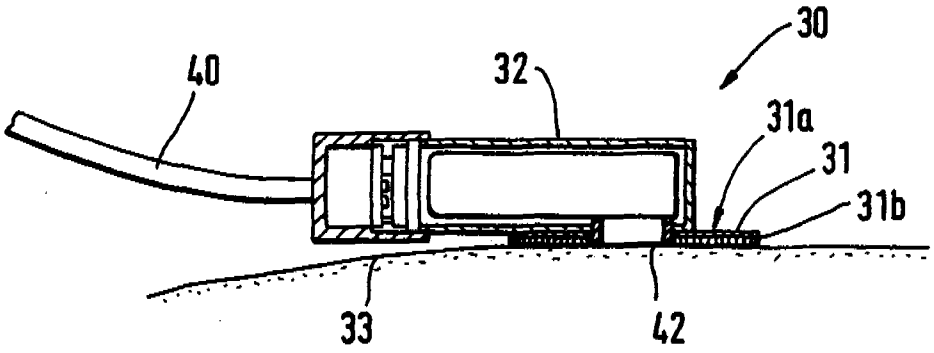


Fig. 13

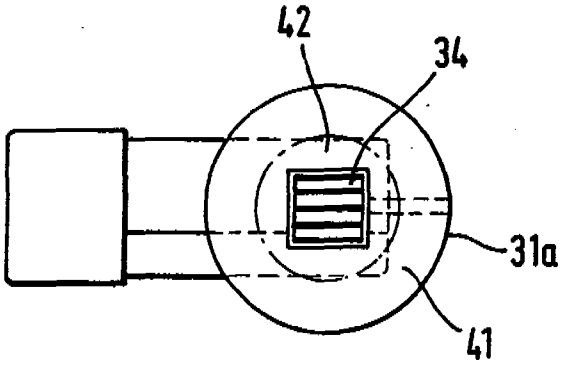
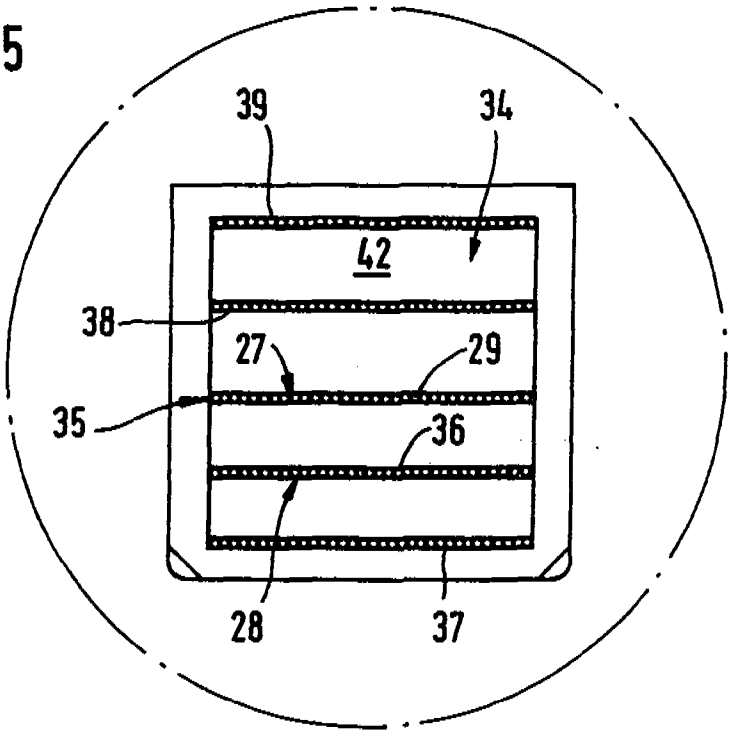


Fig. 14

Fig. 15



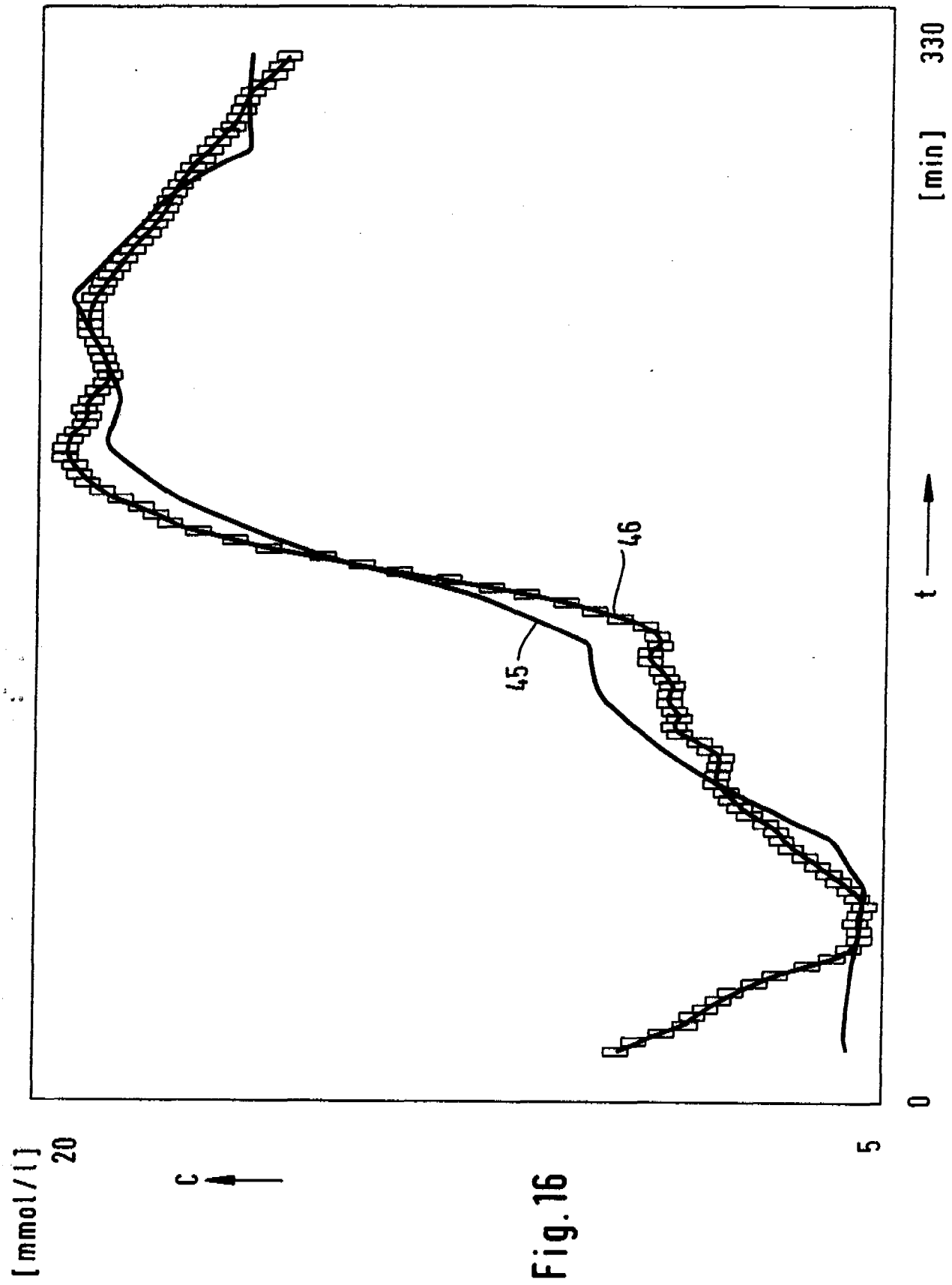


Fig. 16

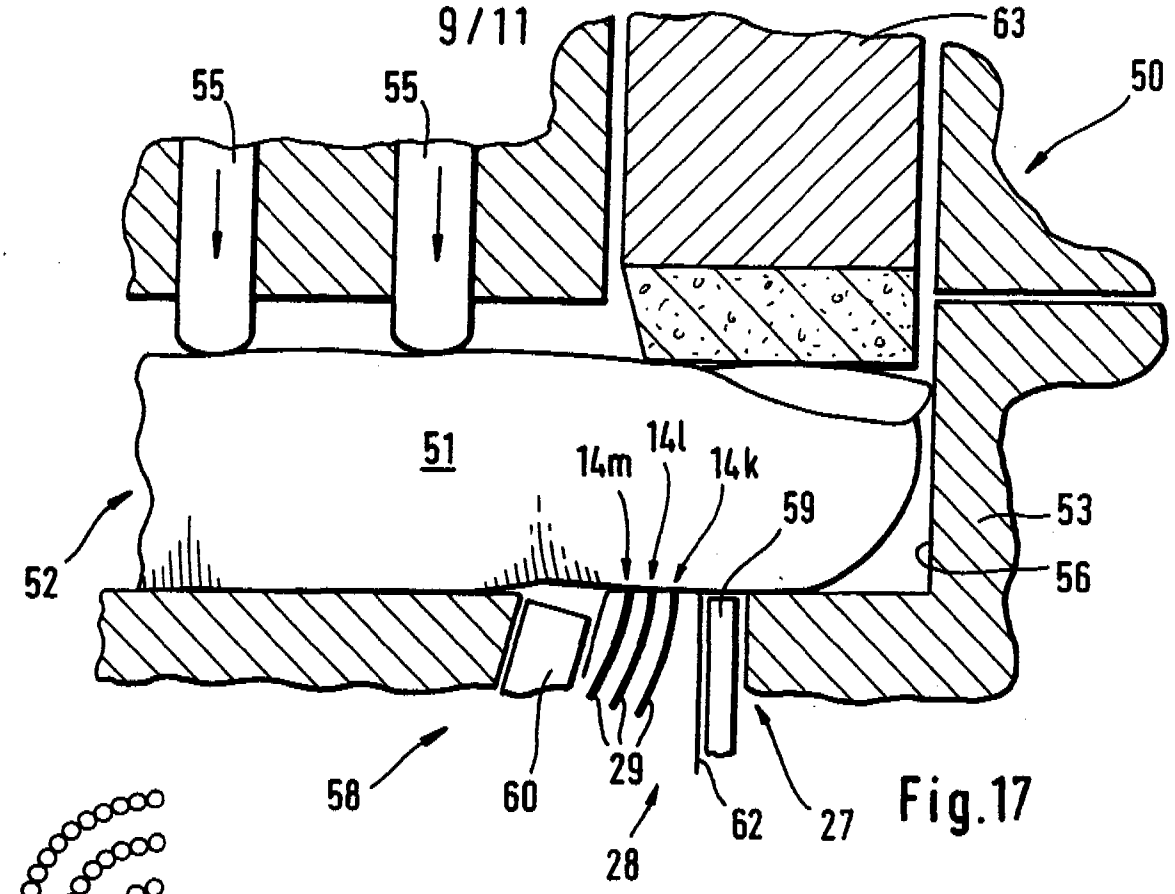


Fig.17

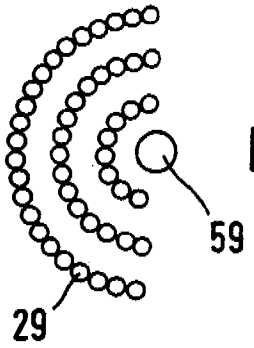


Fig.19

Fig.18

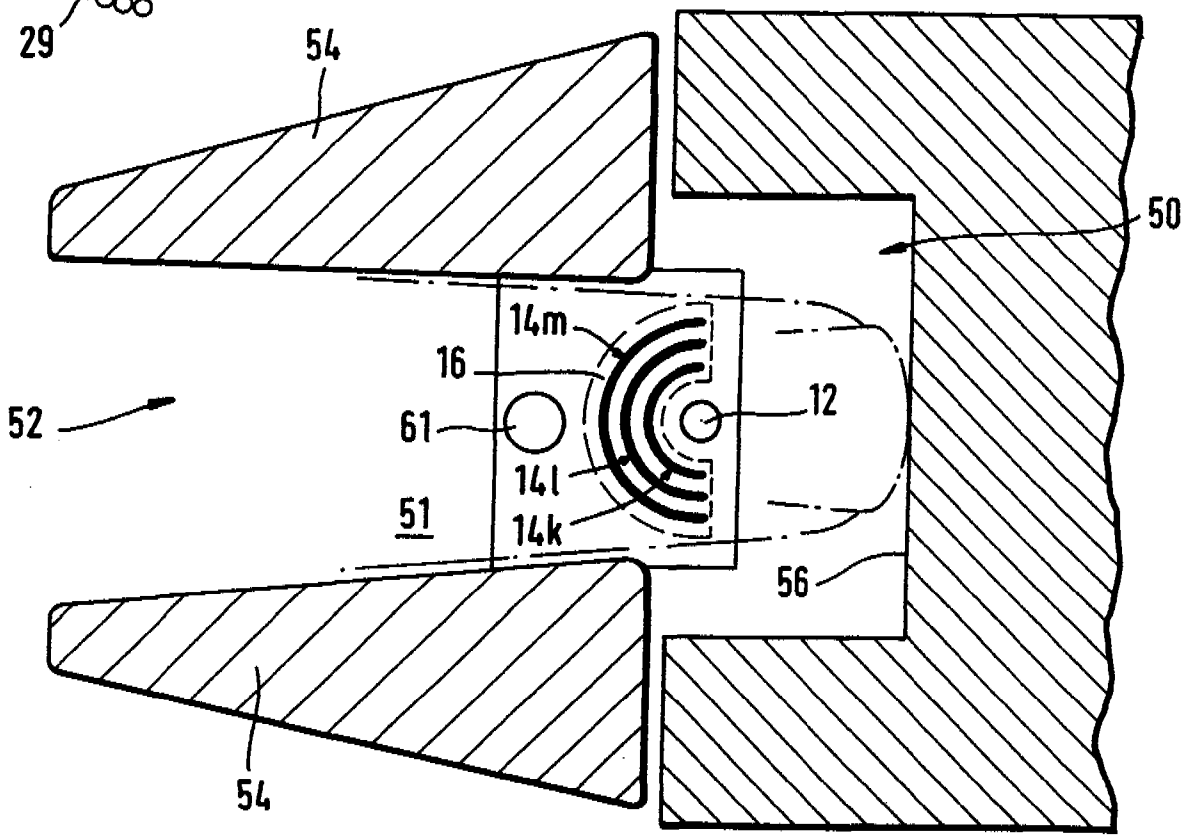


Fig. 20

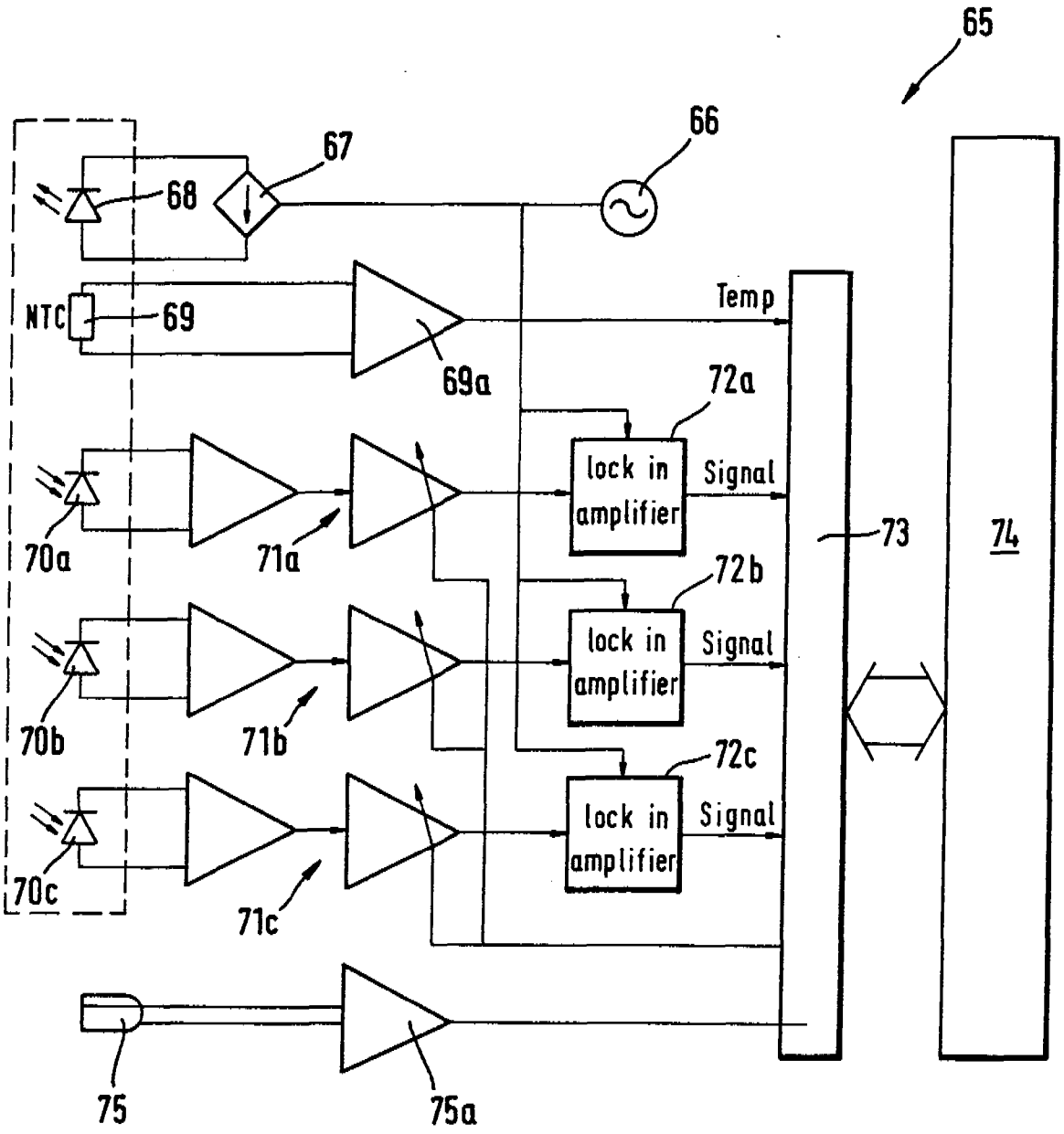

65
66
67
68
NTC
69
69a
Temp
72a
lock in amplifier
Signal
70a
71a
72b
lock in amplifier
Signal
70b
71b
72c
lock in amplifier
Signal
70c
71c
73
74
75
75a

Fig. 21

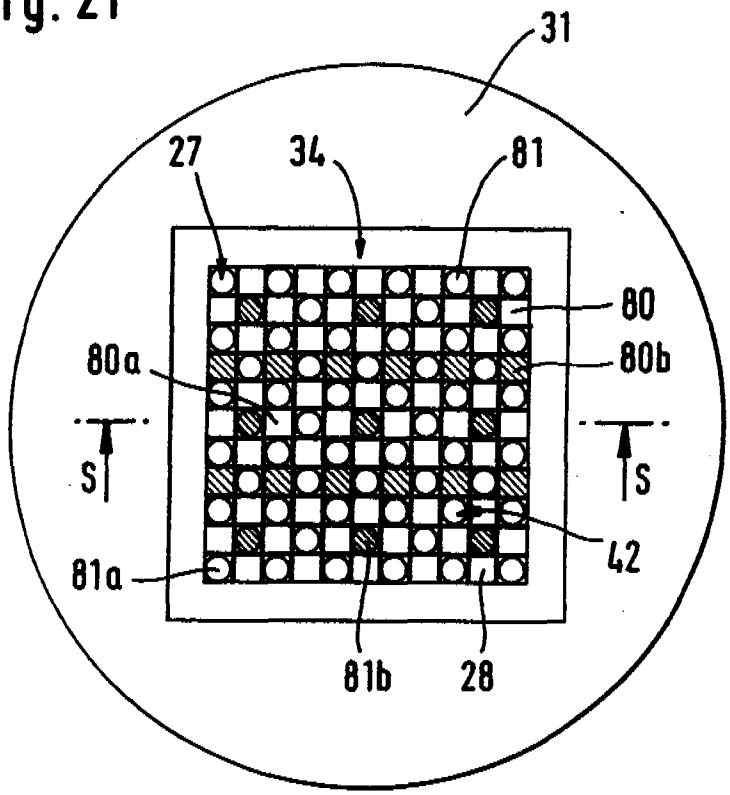
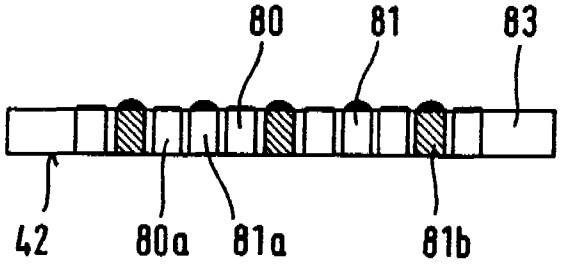


Fig. 22



PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS HYV. NÄHT. **TUTKIMUSRAPORTTI**
Patentti- ja innovaatiolinja

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS
951673	A61B 5/00

TUTKITTU AINEISTO
Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat A61B 5/00
Tiedonhaut ja muu aineisto

VIITEJULKAISUT

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
X	WO 93/11701 (A61B 5/00, Vivascan Co., etuoikeuspäivä 12.12.1991; julkinen 24.6.1993)	2-23
A	US 5 057 695 (G01N 21/49, Otsuka Electronics Co., julk. 15.10.1991)	
A	US 5 086 229 (G01N 33/50, Futrex Inc., julk. 4.2.1992)	

*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna
Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este

Päiväys	Tutkija
31.12.2001	Ann-Charlotte Kahlson-Sjöblom