(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114727776 A
(43)申请公布日 2022.07.08

(21)申请号 202080080946.7
(22)申请日 2020.09.17
(30)优先权数据
19200618.7 2019.09.30 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.05.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/076022 2020.09.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/063695 DE 2021.04.08
(71)申请人 茵斯普瑞提股份公司
地址 瑞士施泰因豪森
(72)发明人 D·埃伯特 R-D·克莱因
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 杨志庆
(51)Int.Cl.
A61B 5/0507(2021.01)
A61B 5/145(2006.01)
A61B 5/01(2006.01)

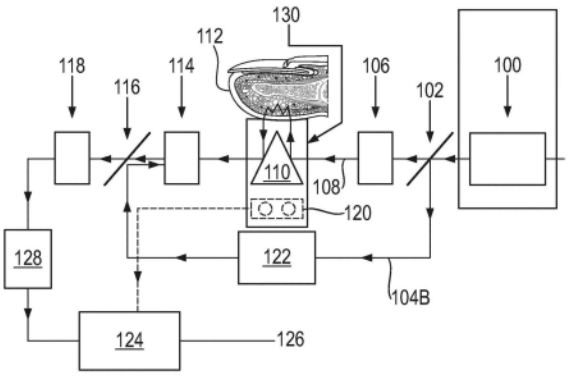
权利要求书3页 说明书16页 附图7页

(54)发明名称

用于无创确定分析物的装置和方法

(57)摘要

本发明涉及一种用于无创确定在血液中的分析物、尤其是用于无创确定在毛细管血液中的分析物的装置和方法。



CN 114727776 A

1.一种用于无创确定在测试对象的血液中的分析物的装置,所述装置包括:

(a)用于记录来自测试对象和待检查的身体区域的单元,

(b)用于产生太赫兹辐射的辐射源,以用于照射所述待检查的身体区域,所述太赫兹辐射尤其是处于从约0.1mm至约5mm、从约0.12mm至约5mm或者从约0.1mm至约1mm的波长区域中的太赫兹辐射,

(c)用于检测来自所述待检查的身体区域的辐射的单元,所述单元包括:

(i)用于检测来自待检查的身体区域的反射的太赫兹辐射的单元,所述单元被设置成用于检测在如下波长范围中的太赫兹辐射,在所述波长范围中,反射的太赫兹辐射的强度根据待确定的分析物的浓度而变化,

(ii)用于检测来自待检查的身体区域的内生性红外辐射的单元,所述单元被设置成用于单独检测在从约0.7μm至约20μm、从约1μm至约20μm、从约5μm至约15μm和尤其从约8μm至约12μm的波长区域中的至少两个不同的波长或波长范围中的红外辐射,其中,在第一波长或第一波长范围中,内生性红外辐射的强度基本上与待确定的分析物的浓度无关,并且在第二波长或第二波长范围中,内生性红外辐射的强度根据待确定的分析物的浓度而变化,并且所述单元必要时附加地被设置成用于非特定地检测内生性红外辐射,并且

(d)(i)用于测量在待检查的身体区域中的温度的元件,

(ii)必要时用于设定在待检查的身体区域中的温度的元件,

(e)(i)用于测量在检测单元(c)的温度的元件,

(ii)用于设定在检测单元(c)中的温度的元件,

其中,规定:在检测单元(c)中的温度低于在所述待检查的身体区域中的温度,和

(f)单元,所述单元被设置成用于温度补偿地评估来自检测单元(c)的信号并且基于所评估的信号求取分析物的浓度,其中,所述单元必要时被设置成用于选择性地评估来自身体区域的真皮的毛细血管的内生性红外辐射。

2.根据权利要求1所述的装置,其特征在于,所述用于产生太赫兹辐射的辐射源(b)包括天线、尤其是贴片天线或偶极天线。

3.根据权利要求1或2所述的装置,其特征在于,所述用于产生太赫兹辐射的辐射源(b)被设置成用于发射频率调制的或脉冲调制的太赫兹辐射。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的装置,其特征在于,在所述用于产生太赫兹辐射的辐射源(b)与所述待检查的身体区域之间的辐射路径中布置有聚焦透镜,例如球面透镜、非球面透镜或菲涅耳透镜,其中,所述聚焦透镜由对于太赫兹辐射基本上透明的材料构成。

5.根据权利要求4所述的装置,其特征在于,所述聚焦透镜被设置成用于将由所述太赫兹辐射源(b)产生的辐射聚焦到所述待检查的身体区域的预定区上、尤其是聚焦到包含毛细管血液的区上。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的装置,其特征在于,所述单元(c)(i)被设置成用于检测在太赫兹范围中的宽带频谱,尤其是在从约0.12mm至约5mm——对应于60GHz至约2.5THz——的频率范围内的宽带频谱。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的装置,其特征在于,所述单元(c)(i)被设置成用于引起对由所述待检查的身体区域反射的太赫兹辐射的一级或多级的放大,尤其是二级放大。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的装置，其特征在于，所述单元(c)(i)被设置成用于组合地检测来自所述待检查的身体区域的反射的太赫兹辐射和入射到所述待检查的身体区域中的太赫兹辐射，并且所述单元(c)(i)尤其是被设置成用于检测频率调制的或脉冲调制的信号。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的装置，其特征在于，所述装置不包含用于产生红外辐射的外部源。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的装置，其特征在于，用于记录待检查的身体区域的所述单元(a)包括相对于用于检测辐射的所述单元(c)至少部分热绝缘的元件，所述至少部分热绝缘的元件用于支承所述待检查的身体区域，所述至少部分热绝缘的元件包含对于尤其是从大约0.12mm至大约5mm——相应地从大约60GHz至大约2.5Thz——或者在其子范围中的太赫兹辐射以及对于尤其是从大约8μm至12μm或者在其子范围中的波长区域中的红外辐射而言透明的区域。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的装置，其特征在于，用于记录待检查的身体表面区域的所述单元(a)包括用于检测和/或检验所述待检查的身体区域的支承位置和/或支承压力的器件、例如传感器，其中，尤其是设置有用于检测和/或检验在约0.5至100N的范围中、优选在约1至50N的范围中并且特别优选约20N的支承压力的器件。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的装置，其特征在于，

用于检测内生性红外辐射的所述单元(c)(ii)包括至少一个第一传感器、至少一个第二传感器和必要时至少一个第三传感器，

其中，所述第一传感器被设置成用于检测具有在从约0.7μm至约20μm、从约1μm至约20μm、从约5μm至约15μm和尤其是从约8μm至约12μm的区域中的第一波长或第一波长范围的红外辐射，在所述第一波长或第一波长范围中，所述内生性红外辐射的强度基本上与葡萄糖浓度无关，

其中，所述第二传感器被设置成用于检测具有在从约0.7μm至约20μm、从约1μm至约20μm、从约5μm至约15μm和尤其是从约8μm至约12μm的区域中的第二波长或第二波长范围的红外辐射，在所述第二波长或第二波长范围中，所述内生性红外辐射的强度根据葡萄糖浓度而变化，

其中，所述第三传感器被设置用于参考所述内生性红外辐射。

13.根据权利要求12所述的装置，其特征在于，用于检测内生性红外辐射的所述单元(c)(ii)包括两个或更多个第二传感器，所述两个或更多个第二传感器被设置成检测在不同波长或波长范围中的红外辐射，在所述不同波长或波长范围中，所述内生性红外辐射的强度根据所述葡萄糖浓度而变化。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的装置，其特征在于，用于检测辐射的所述单元(c)与导热载体接触，其中，尤其是，用于检测太赫兹辐射的所述单元(c)(i)和用于检测红外辐射的所述单元(c)(ii)与相同的导热载体接触。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的装置，其特征在于，预先规定在所述检测单元(c)中的温度，所述温度比所述待检查的身体区域的温度低至少5℃、低至少6℃或者低至少7℃并且最多低15℃。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的装置，其特征在于，所述装置被设置用于依次

检测太赫兹辐射和红外辐射，其中，尤其是，首先在不照射待检查的身体区域的情况下检测内生性红外辐射，并且随后利用太赫兹辐射照射待检查的身体区域并且检测反射的太赫兹辐射。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的装置，其特征在于，所述单元(f)被设置成用于基于通过所述元件(d)和/或(e)测量的和必要时设定的温度值来温度补偿地评估所述信号。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的装置，其特征在于，所述单元(f)被设置用于组合地评估来自太赫兹检测单元(c)(i)和红外检测单元(c)(ii)的信号。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的装置，其特征在于，所述装置用于无创定量确定在测试对象的血液中的分析物。

20.一种用于无创定量确定在测试对象的血液中的分析物的方法，所述方法包括以下步骤：

(i)利用太赫兹辐射来照射来自测试对象的身体区域，所述太赫兹辐射尤其是在从约0.1mm至约5mm、从约0.12mm至约5mm、或者从约0.1mm至约1mm的波长区域中的太赫兹辐射，并且通过用于检测在如下波长范围中的来自被照射的身体区域的太赫兹辐射的单元来检测反射的太赫兹辐射，在所述波长范围中所述反射的太赫兹辐射的强度根据葡萄糖浓度而变化，

(ii)通过用于检测在从约0.7μm至约20μm、从约1μm至约20μm、从约5μm至约15μm或者从约8μm至约12μm的波长区域中的至少一个第一波长或第一波长范围中以及在从约0.7μm至约20μm、从约1μm至约20μm、从约5μm至约15μm或者从约8μm至约12μm的波长区域中的至少一个第二波长或第二波长范围中的红外辐射的单元来单独地检测来自所述测试对象的身体区域的内生性红外辐射，在所述第一波长或第一波长范围中，内生性红外辐射的强度基本上与葡萄糖浓度无关，在所述第二波长或第二波长范围中，内生性红外辐射的强度根据葡萄糖浓度而变化，并且必要时不特定地检测来自被照射的所述身体表面区域的内生性红外辐射以进行参考，

其中，在用于检测红外辐射的单元的范围中的温度小于待检查的身体区域的温度，

(iii)在考虑待检查的身体区域的温度和用于检测太赫兹辐射和红外辐射的单元的范围中的温度的情况下组合地评估根据(i)和(ii)所检测的信号，并且必要时选择性评估来自身体区域的真皮的毛细血管的内生性红外辐射，并且

(iv)基于所评估的信号求取葡萄糖浓度。

21.根据权利要求20所述的方法，其特征在于，在没有通过红外辐射的外部源进行激励的情况下，通过检测来自所述测试对象的指尖的内生性红外辐射来确定所述分析物。

22.根据权利要求20或21所述的方法，其特征在于，所述分析物选自醇、乳酸、蛋白质和尿素。

用于无创确定分析物的装置和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及通过对太赫兹范围和红外范围中的辐射的检测和评估来无创确定血液中的分析物、尤其是无创确定毛细管血液中的分析物的装置和方法。

背景技术

[0002] 在2016年,有大约415百万人患有糖尿病。对于2040年,预期上升到超过640百万人。对于糖尿病患者,需要精确监控血液中葡萄糖的浓度以实现相应的药物治疗。因此,对可靠的并且对于患者来说可简单应用的用于确定血液中葡萄糖的方法存在高需求。

[0003] 目前,对血液中葡萄糖的确定主要基于创伤性的方法。在这种情况下,要么从相关患者中提取血液试样并且随后进行体外测试,要么植入用于确定体内的葡萄糖的传感器。这种创伤性的方法的缺点是,这些方法对于患者来说是疼痛的并且是不舒适的。

[0004] 为了避免该缺点,已经开发了用于无创地确定血液中葡萄糖的浓度的大量方案。然而,这些方案中都没有获得商业意义。

[0005] WO 2014/0206549描述了一种用于测量原始数据以无创确定血液参数、例如葡萄糖的浓度的装置,其中,来自外部辐射源的红外线(IR)辐射平面地在多个测量位置上耦合输入到患者的待检查的身体表面中并且在身体表面中产生的红外辐射在多个测量位置上由传感器器件检测。然而,该方法的缺点是,该方法需要高的设备耗费。

[0006] WO 2018/122涉及用于血液中的分析物的无创定量确定的装置和方法,尤其用于毛细管血液中葡萄糖的无创定量确定。为此,利用优选8至12μm区域中的红外辐射照射所选择的身体区域。接着选择性地评估来自被照射的身体区域的近表面血管的被反射的红外辐射。

[0007] WO 2019/034722同样涉及用于血液中的分析物的无创定量确定的装置和方法,尤其用于毛细管血液中葡萄糖的无创定量确定。在此,对由身体发射的红外辐射的评估优选在8至12μm的波长范围内在不使用外部辐射源的情况下进行。

[0008] 在太赫兹范围内的葡萄糖和其他临床相关分析物的吸收最大值及其体外光谱确定例如由Laman等人,Biophys.J.94(2008),1010-1020,Upadhya等人,J.Biol.Phys.29(2003),117-121,或Song等人,Scientific Report 8(2018),文章编号8964进行描述。

[0009] 然而,用于无创确定分析物的已知方法的缺点是其易出错性。

发明内容

[0010] 通过本发明提供了用于无创确定体液中的分析物的装置和方法,利用所述装置和方法可以至少部分地避免现有技术的缺点。

[0011] 本发明基于的认识是,通过无创方法可以简单、快速和足够准确地定量确定测试对象的血液中的分析物。本发明基于在两个不同的波长区域中检测来自测试对象的待检查的身体区域的辐射并且组合地评估所获得的测量信号。为此,用太赫兹辐射照射测试对象的预定身体区域(例如指尖),并且检测在太赫兹波长范围内的反射的太赫兹辐射,其中,反

射的太赫兹辐射的强度根据待确定的分析物的浓度而变化。另外，在约0.7μm至约20μm并且尤其约8μm至约12μm的波长区域中，以至少两个不同的波长或波长范围分别检测来自测试对象的预定身体区域(例如指尖)的内生性红外辐射。在第一波长或第一波长范围处进行检测，其中，反射的红外辐射的强度基本与待确定的分析物的浓度无关，并且与此独立地在第二波长或第二波长范围处进行检测，其中，反射的红外辐射的强度根据葡萄糖浓度而变化。通过结合太赫兹范围内的测量信号的评估来差分地评估两个IR波长或IR波长范围的测量信号，可以确定分析物的浓度。

[0012] 令人惊讶地，已经发现，通过组合地检测和评估来自两个不同频谱范围的辐射来无创确定血液中的分析物改善了分析物确定的准确度并且减小了易出错性。尤其，以这种方式可以减小干扰物质的影响，因为这样的干扰物质通常仅在两个频谱范围中的一个频谱范围中具有与葡萄糖干涉的吸收特性。由此在使用合适的算法的情况下实现了定量求取相关干扰物质对测量信号的贡献，从而精确校正是可能的。

[0013] 在本发明的实施方式中，通过在太赫兹和IR范围内的组合确定，通过评估太赫兹信号定量地求取干扰物质在IR测量信号中的贡献，由此获得校正的IR测量信号，从所述测量信号中至少在很大程度上或者完全消除干扰物质的贡献。

[0014] 在本发明的另外的实施方式中，通过在太赫兹和IR范围内的组合确定，通过评估IR信号定量地求取干扰物质在太赫兹测量信号中的贡献，由此获得校正的太赫兹测量信号，从所述测量信号中至少在很大程度上或者完全消除干扰物质的贡献。

[0015] 在本发明的又一另外的实施方式中，通过在太赫兹和IR范围内的组合确定，通过评估IR信号定量地求取在太赫兹测量信号中的第一干扰物质的贡献，并且通过评估太赫兹信号定量地求取在IR测量信号中的第二干扰物质的贡献，由此获得校正的太赫兹和IR测量信号，从所述测量信号中至少在很大程度上或者完全消除所述第一和第二干扰物质的贡献。

[0016] 除非另有说明，否则本发明的范围中的术语“太赫兹范围”是指与约5mm至约0.1mm的波长范围或波长区域对应的约60千兆赫兹(GHz)至约3兆赫兹(THz)的频率范围或其子范围。例如，频率范围可以是约0.3THz至约3THz(对应于约1mm至约0.1mm的波长范围或波长区域)或约60GHz至约2.5THz(对应于约5mm至约0.12mm的波长范围或波长区域)。

[0017] 在本发明的上下文中，除非另有说明，术语“IR范围”分别表示约0.7μm至约20μm的波长范围或波长区域或者其子范围。例如，波长范围或波长区域可以从约1μm至约20μm、从约5μm至约15μm并且尤其从约8μm至约12μm。

[0018] 在此，利用太赫兹辐射照射待检查的身体区域并且利用对此合适的传感器检测反射的太赫兹辐射。此外，利用适合于此的传感器进行由身体发射的红外辐射的检测。在此，通常不设置外部的红外辐射源的使用。为了评估测量信号，有利地使用如下装置，该装置被屏蔽以免受外部的电辐射和/或热辐射。由此实现测量准确度的显著提高。

[0019] 此外，在评估的范围内测量待检查的身体区域(例如指尖)的温度和用于检测太赫兹辐射和红外辐射的传感器的温度，其中，将所述传感器的温度保持到小于所述待检查的身体区域的温度值。有利地，例如通过嵌入到金属块中，传感器的温度被设定到预定值，例如在10℃至25℃的范围内，金属块的温度由温度设定元件，例如帕尔帖元件调节，并且借助于温度测量元件精确地确定，例如以最大±0.1℃或最大±0.01℃的精度确定。根据测试对

象和外部条件，待检查的身体区域(例如指尖)的温度可以具有可变值，所述可变值根据本发明借助于温度测量元件精确地、例如以最大±0.1℃或最大±0.01℃的精度确定。

[0020] 测量信号的评估包括在考虑待检查的身体区域的温度值和传感器单元的温度值以及尤其由此产生的温差的情况下所获得的测量信号的温度补偿。因此本发明涉及通过具有温度补偿的太赫兹辐射和内生性红外辐射的共同评估来无创确定分析物的装置和方法。

[0021] 此外，根据本发明，可以从待检查的身体区域的近表面血管中选择性地评估在从约0.7μm至大约20μm或者从约8μm至大约12μm的区域中的内生性红外辐射，尤其选择性地评估来自真皮的毛细血管中的内生性红外辐射。本发明人现在已经发现，内生性红外辐射由多个成分组成，所述成分可以被单独分析。内生性红外辐射的源自近表面的血管的成分具有与测试对象的动脉的脉搏频率相关的时间变化。基于该变化，在评估的范围内可以进行在随着脉搏频率变化的信号和与脉搏频率无关的信号之间的区别。

[0022] 令人惊讶地，本发明允许精确地并且可再现地确定血液中的分析物，例如与借助X射线衍射仪的参考测量相比具有±2.5％的准确度。

[0023] 因此，本发明的第一方面涉及用于无创确定测试对象的血液中的分析物的装置，该装置包括：

[0024] (a)用于记录来自测试对象和待检查的身体区域的单元，

[0025] (b)用于产生太赫兹辐射、尤其是处于从约0.1mm至约5mm、从约0.12mm至约5mm或者从约0.1mm至约1mm的波长区域中的太赫兹辐射的辐射源，用于照射待检查的身体区域，

[0026] (c)用于检测来自所述待检查的身体区域的辐射的单元，包括：

[0027] (i)用于检测来自待检查的身体区域的反射的太赫兹辐射的单元，所述单元被设置成检测在波长范围中的太赫兹辐射，在所述波长范围中，反射的太赫兹辐射的强度根据待确定的分析物的浓度而变化，

[0028] (ii)用于检测来自待检查的身体区域的内生性红外辐射的单元，所述单元被设置成单独检测在从约0.7μm至约20μm、从约5μm至约15μm或者从约8μm至约12μm的波长区域中的至少两个不同的波长或波长范围中的红外辐射，

[0029] 其中，在第一波长或第一波长范围中，内生性红外辐射的强度基本与待确定的分析物的浓度无关，并且

[0030] 其中，在第二波长或第二波长范围内，内生性红外辐射的强度根据待确定的分析物的浓度而变化，并且

[0031] 其中，该单元必要时附加地被设置成非特定地检测内生性红外辐射，并且

[0032] (d)(i)用于测量待检查的身体区域中的温度的元件，

[0033] (ii)必要时用于设定待检查的身体区域中的温度的元件，

[0034] (e)(i)用于测量所述检测单元(c)中温度的元件，

[0035] (ii)用于设定所述检测单元(c)中温度的元件，

[0036] 其中，规定的是，所述检测单元(c)中的温度低于所述待检查的身体区域中的温度，和

[0037] (f)单元，该单元被设置用于温度补偿地评估来自所述检测单元(c)的信号并且基于所评估的信号求取分析物的浓度，

[0038] 其中，所述单元必要时被设置用于选择性地评估来自身体区域的真皮的毛细血管

产生的内生性红外辐射。

[0039] 根据本发明的装置包含用于产生太赫兹辐射、尤其是处于从约0.1mm至约5mm、从约0.12mm至约5mm或者从约0.1mm至约1mm的波长区域中的太赫兹辐射的辐射源(b)，用于照射待检查的身体区域，在照射引入到记录单元(a)中的待检查的身体区域之后，太赫兹辐射被反射。根据本发明的装置还包含用于检测太赫兹辐射的单元(c)(ii)。

[0040] 根据本发明的装置不必包含外部的红外辐射源，因为该装置被设置用于检测和评估内生性红外辐射。优选地，不存在外部的红外辐射源。内生性红外辐射由引入到记录单元(a)中的待检查的身体区域发射。根据本发明的装置包含用于检测内生性红外辐射的单元(c)(ii)。

[0041] 通过用于温度测量的元件(d)(i)，例如温度传感器，精确地确定引入到记录单元中的待检查的身体区域的温度，尤其是核心温度。必要时，可以在记录单元(a)中设置用于设定待检查的身体区域的体温的元件(d)(ii)，也就是说，设置加热和/或冷却元件，例如帕尔贴元件。

[0042] 此外，所述装置还包含(i)用于确定在用于检测反射的太赫兹辐射的单元(c)(i)和/或用于检测内生性红外辐射的单元(c)(ii)中的温度的器件(e)(i)，例如温度传感器，以及用于将用于检测反射的太赫兹辐射的单元(c)(i)和/或用于检测内生性红外辐射的单元(c)(ii)中的温度保持在基本相等且优选恒定的温度水平上的器件(e)(ii)。在此，该元件(e)(ii)被设置成将辐射检测单元(c)(i)和/或(c)(ii)的温度精确地设定到小于体温的值上。有利地，元件(e)(ii)包含由导热材料构成的体(例如，金属块)和用于导入和/或导出热量的器件，例如加热和/或冷却元件，例如，帕尔帖元件。

[0043] 根据本发明的装置被设计用于记录测试对象的身体区域，尤其用于记录人体测试对象的身体区域，例如指尖、耳垂、或脚跟或其部分，以便确定由其发射的内生性红外辐射。优选地，待检查的身体区域是指尖。

[0044] 为此，该装置包含用于记录待照射的身体区域的单元(a)，该单元例如可以包括用于相关身体区域(例如指尖的)的支承元件。支承元件的形状与执行所述确定的身体区域适配。因此，例如可以设置基本平坦的支承元件。

[0045] 有利地，支承元件(a)部分地相对于辐射检测单元(c)(i)和/或(c)(ii)热绝缘，例如办法是：该支承元件至少部分地由热绝缘材料、例如塑料、如聚氨酯泡沫构造。此外，支承元件包含一个或多个区域，该区域对优选从约0.1mm至约5mm、从约0.12mm至约5mm或从约0.1mm至约1mm的区域中的太赫兹辐射以及对从约0.7μm至约20μm、从约5μm至约15μm并且优选从约8μm至约12μm的区域中的红外辐射是透明的，以实现从待检查的身体区域发射的太赫兹和红外辐射的无阻碍的通过。支承元件的透明范围例如可以具有大约0.5cm^2至大约1.5cm^2的面积并且例如构造成圆形。支承元件的透明范围中的合适材料的示例是硅、锗或有机太赫兹和IR透明的聚合物。支承元件可以以任何合适的形式构造，例如构造为盘。

[0046] 用于测量待检查的身体区域中的温度的元件(d)(i)与记录单元(a)连接。该元件包括温度传感器，例如辐射热计或热电堆。此外，可以设置温度设定元件(d)(ii)，例如加热和/或冷却元件，尤其是帕尔贴元件，以便必要时能够实现例如以最大±0.1℃或最大±0.01℃的精度来精确地设定待检查的身体区域的温度。例如，温度设定元件可以被设置成将身体区域的温度设定成25℃或更高，例如大约28至38℃。此外，可以存在用于测量待确定

的身体区域(d)(iii)的着色的元件,例如比色传感器。

[0047] 优选地,支承元件包括用于检测和/或检验用于待检查的身体区域的支承位置和/或支承压力的器件,例如传感器。在此,支承位置和/或支承压力可以个别地针对每个身体区域被检测并且必要时被适配。单独的适配例如可以包括将源自根据本发明的无创装置的测量信号与参考信号进行一次或多次比较,该参考信号常规地例如通过创伤式确定在使用常规的测试条或插入在身体中的传感器的情况下获得。这种比较可以在根据本发明的装置的首次使用的范围内进行并且(只要需要)以时间间隔、例如每天、每隔一天、每周等等重复。优选地,所述比较包括调校对于待检查的身体区域的支承位置和/或支承压力,以便获得稳定的、可再现的测量信号,该测量信号尽可能在很大程度上相应于参考信号。为此,该装置可以包含传感器,用于检测和/或检验待照射的身体区域的支承位置,例如关于相对于支承元件的x、y和z坐标,和/或用于检测和/或检验支承压力,例如在大约0.5至100N的范围内,优选在大约10至50N的范围内并且特别优选大约20N。用于检测和/或检验支承压力的传感器例如可以包含称重传感器。用于检测和/或检验支承位置的传感器可以包含摄像头、例如CCD摄像头和/或脉冲传感器。

[0048] 支承位置和/或支承压力的通过适配而求取的设定优选由所述装置登记和存储。在设备的后续使用中,正确的支承位置或正确的支承压力可以通过信号(例如通过光学和/或声学信号)来指示。待确定的分析物的测量直到验证了预设的正确的设定之后才开始。

[0049] 根据本发明的装置包含用于产生太赫兹辐射的辐射源(b)。该辐射源可以被构造成产生相干的太赫兹辐射。因此,太赫兹辐射可以通过例如分布式反馈激光器、量子级联激光器、分子气体激光器、自由电子激光器、光学参数振荡器和反向波振荡器的多个激光信号的频率倍增或形成差频来产生。此外,可以使用光电二极管,该光电二极管将两个激光器的差频转换成交流电,该交流电通过合适的光电导天线以太赫兹辐射的形式发射。在本发明的某些实施方式中,太赫兹辐射可以通过脉冲激光(例如,具有500至2000mm范围内的波长,例如800mm)通过合适的太赫兹天线转换成太赫兹辐射。这种激光器的功率通常为约1mW至约1W。

[0050] 在另外的实施方式中,也可以使用太赫兹发送/接收芯片。这种发送/接收芯片可以由基于硅和/或锗的材料制成。在某些实施方式中,芯片包含一个或多个放大器(例如低噪声放大器(LNA))、一个或多个正交混频器、一个或多个多相滤波器、一个或多个分频器和/或具有至少一个调谐输入的用于产生太赫兹辐射的振荡器。有利地,存在多个、例如2、3或4个调谐输入,以便在需要时改变太赫兹辐射的带宽。此外,用于发射和/或接收太赫兹辐射的发送和/或接收天线可以集成在芯片上。这样的芯片的功率可以在从大约0.01mW到大约100mW的范围内,尤其在从大约0.1mW到大约1mW的范围内。例如,芯片可以具有大约1mW的功率。这种芯片的尺寸可以在大约直至大约100mm^2的范围内,有利地在大约10mm^2至大约50mm^2的范围内,例如大约25mm^2。这种太赫兹芯片例如可从Silicon Radar公司获得。

[0051] 在本发明的另外的实施方式中,存在太赫兹天线,例如贴片天线或偶极天线。

[0052] 太赫兹辐射源的有效功率、即入射到待检查的身体区域上的功率优选为大约1mW至大约100mW,其中,所述辐射能够连续地或脉冲地被发出。

[0053] 此外,该装置包含用于检测辐射的单元(c),更确切地说是用于检测太赫兹辐射的单元(c)(i)和用于检测红外辐射的单元(c)(ii)。

[0054] 用于检测太赫兹辐射的检测单元(c)(i)包含一个或多个传感器或检测器,该传感器或检测器被设置成检测与从约0.1mm至约5mm的波长范围或波长区域(或者在其子范围中,例如在从约0.12mm至约5mm的范围、从约0.1mm至约1mm的范围中或其子范围中)对应的太赫兹辐射,尤其是从约60千兆赫兹(GHz)至约3兆赫兹(THz)的频率范围中的太赫兹辐射。

[0055] 在另外的特别优选的实施方式中,至少一个聚焦透镜存在于太赫兹辐射源与待检查的身体区域之间的辐射路径中和/或待检查的身体区域与太赫兹检测单元(c)(i)之间的辐射路径中,例如球面透镜、非球面透镜或由对于太赫兹辐射基本透明的材料(例如聚丙烯或HD聚乙烯)构成的菲涅耳透镜。透镜用于将由太赫兹辐射源入射到待检查的身体区域中的太赫兹辐射聚焦到身体区域中的预定的侵入深度(例如约3至4mm)上,和/或用于将由待检查的身体区域反射的太赫兹辐射聚焦到太赫兹检测单元上。

[0056] 从身体反射的太赫兹辐射可以在该太赫兹辐射被传送到检测单元(c)(i)之前在一个或多个步骤中被放大。典型地,放大在第一步骤中通过LNA进行。然后,反射的太赫兹辐射可以被传送到混频器且与发送信号混频(相乘)。混频结果可以随后进一步放大。例如,放大能够以10^3或更高、10^4或更高以及高达10^6或10^7倍进行。在实施方式中,信号可以在多个步骤中、例如在两个步骤中放大,其中,在每个步骤中,能够以10^2到10^3倍进行信号放大。

[0057] 用于检测太赫兹辐射的单元被设置成,检测在波长范围内的太赫兹辐射,在该波长范围中,反射的太赫兹辐射的强度根据葡萄糖浓度而变化。尤其,单元(c)(i)被设置成检测太赫兹范围中的宽带频谱,尤其包括与约0.1mm至约5mm的波长范围或波长区域(例如约0.1mm至约0.25mm的波长范围(对应于约100cm^{-1}至约40cm^{-1}的波数范围)或其子范围)对应的约60千兆赫兹(GHz)至约3太赫兹(THz)的频率范围。

[0058] 太赫兹测量的结果可单独地或与来自显示器的IR测量的结果组合地显示。

[0059] 此外,该装置包含用于检测来自被检查的身体区域的内生性红外辐射的单元(c)(ii),所述单元被设置成单独检测在从约0.7μm至约20μm、从约5μm至约15μm或者从约8μm至约12μm的区域中的至少两个不同的波长或波长范围中的红外辐射。在特别优选的实施方式中,该单元被设置成单独检测在8至10μm的区域中的至少两个不同波长或波长范围中的红外辐射。

[0060] 用于检测红外辐射的检测单元(c)(ii)包含一个或多个传感器,所述传感器被设置用于检测红外辐射。

[0061] 在实施方式中,检测单元(c)(ii)包含多个传感器,所述传感器被设置成单独检测具有至少两个不同波长或波长范围的红外辐射。在其他实施方式中,该装置又可以包含传感器,该传感器被设置用于与时间有关地单独检测具有至少两个不同波长或波长范围的红外辐射。

[0062] 在此,检测单元(c)(ii)被设置用于单独检测在至少一个第一波长或第一波长范围中和在至少一个第二波长或至少一个第二波长范围中的红外辐射。第一波长或第一波长范围优选处于待确定的分析物的吸收最小值的区域中。第二波长或第二波长范围优选处于待确定的分析物的吸收带的区域中,也就是说处于分析物显示强吸收、优选吸收最大值的区域中。

[0063] 在实施方式中,该装置包含至少一个第一传感器和至少一个第二传感器,它们分别被设置用于单独检测在从约0.7μm至约20μm的区域中或其子范围中、在从约1μm至约20μ

m、从约5μm至约15μm和尤其从约8至约12μm的区域中的具有不同波长或波长范围的红外辐射。在此，第一传感器被选择成使得该第一传感器被设置用于检测具有第一波长或具有第一波长范围的红外辐射，其中，内生性红外辐射的强度基本与待确定的分析物的浓度无关。第二传感器被选择成使得该第二传感器被设置用于检测具有第二波长或第二波长范围的红外辐射，其中，内生性红外辐射的强度根据待确定的分析物的浓度而变化。

[0064] 根据本发明的装置可以分别包含一个或多个第一IR传感器和第二IR传感器。在具体的实施方式中，该装置包含第一传感器，该第一传感器被设置成检测红外辐射，该红外辐射的强度与待确定的分析物的浓度无关，并且该装置包含两个或更多个第二传感器，该第二传感器被设置成检测红外辐射，该红外辐射的强度根据待确定的分析物的浓度而变化，其中，所述两个或更多个第二传感器被设置用于检测分别具有不同的波长范围的红外辐射。

[0065] 第一和/或第二IR传感器可以被构造为波长不特定的辐射传感器，例如被构造为辐射热计或热电堆，该辐射传感器配备有光学滤波器元件，所述光学滤波器元件对于分别要检测的波长或要检测的波长范围是可以通过的，以便以这种方式能够实现红外辐射的波长(范围)特定的检测。为此可以使用合适的滤波器元件，例如带通、高通或低通滤波器元件或者多个这样的滤波器元件的组合。优选地，光学滤波器元件被布置成使得它们直接地(即，没有间隔地)安置在传感器上。在优选的实施方式中，使用具有高精度的辐射热计或热电堆作为第一和/或第二传感器。

[0066] 在实施方式中，为了波长特定地检测红外辐射，第一和/或第二IR传感器可以配备有窄带通滤波器元件，窄带通滤波器元件在第一或第二测量波长周围分别具有例如至多0.8μm、至多0.6μm、至多0.4μm、至多0.3μm或至多0.2μm的透射宽度。

[0067] 在又一另外的实施方式中，第一IR传感器和/或第二IR传感器的滤波器元件可以包括具有例如2至12μm、优选地3至8μm的透射宽度的宽带通滤波器元件、高通滤波器元件和/或低通滤波器元件的组合。因此，可以设置宽带通滤波器元件，该宽带通滤波器元件对于红外辐射在覆盖整个测量波长范围的区域中、例如在8至10.5μm或7至14μm的区域中是可以通过的。该带通滤波器元件可以与低通和/或高通滤波器元件组合地使用，以便对于第一和第二传感器分别能够实现单独检测不同波长或波长范围的红外辐射。在此，这两个传感器中的一个传感器可以包含低通滤波器元件，该低通滤波器元件对于直至低于临界波长的红外辐射是可以通过的，所述临界波长处于第一波长或第一波长范围和第二波长或第二波长范围之间。备选地或附加地，两个传感器中的另一个传感器可以包含高通滤波器元件，该高通滤波器元件对于直至第二临界波长的红外辐射是可以通过的，该第二临界波长同样处于第一测量波长或第一测量波长范围与第二测量波长或第二测量波长范围之间。

[0068] 使用宽带通滤波器与低通滤波器和/或高通滤波器组合的优点在于，可以检测更宽的波长范围。以这种方式可以明显提高测量的效率。

[0069] 在本实施方式的具体设计方案中，两个IR传感器中的一个IR传感器可以包含与低通滤波器组合的宽带通滤波器，并且第一传感器或第二传感器中的另一个传感器可以包含与高通滤波器组合的宽带通滤波器。在第二设计方案中，第一或第二IR传感器中的一个IR传感器可以必要时仅包含宽带通滤波器，并且第一或第二传感器中的另一个传感器可以包含带通滤波器与低通滤波器的组合或者备选地包含带通滤波器与高通滤波器的组合。在最

后提到的两个设计方式中，由第一或第二传感器检测的波长范围重叠，从而在评估时必须计算该重叠的范围。

[0070] 在又一另外的实施方式中，第一IR传感器和/或第二IR传感器也能够构造为波长(范围)特定的传感器，例如构成为量子级联传感器。

[0071] 在其他实施方式中，检测单元(c)(ii)包含至少一个IR传感器，该IR传感器被设置成与时间有关地单独检测具有在从约0.7μm至约20μm、从约1μm至约20μm、从约5μm至约15μm和尤其从约8μm至约12μm的区域中的至少两个不同波长或波长范围的红外辐射，其中，在第一波长或第一波长范围中，内生性红外辐射的强度基本与待确定的分析物的浓度无关，并且

[0072] 其中，在第二波长或第二波长范围内，内生性红外辐射的强度根据待确定的分析物的浓度而变化。

[0073] 在此，被设置用于与时间有关地单独检测具有不同波长或波长范围的辐射的传感器可以构造为法布里-珀罗干涉仪，例如作为用于约3至12μm的MIR/TIR范围的MEMS频谱仪(参见例如，Tuohinieni等人，J.Micromech.Microeng.22(2012)，115004；Tuohinieni等人，J.Micromech.Microeng.23(2013)，075011)。

[0074] 附加地，检测单元(c)(ii)必要时还可以包含至少一个另外的传感器，例如辐射热计或热电堆，该传感器被设置用于非特定地检测来自测试对象的被照射的身体区域的内生性红外辐射并且可以用于参考、例如用于参考身体温度。该另外的传感器也可以承担温度测量元件(d)(i)的功能。

[0075] 在根据本发明的装置的检测单元(c)(i)和/或(c)(ii)中的传感器的大小可以根据需要来选择。例如，他们可以具有在0.5至10mm^2范围内的横截面。

[0076] 一个或多个传感器可以必要时以由多个单个传感器元件(例如辐射热计或热电堆)组成的阵列的形式存在，例如以例如2x2、3x3、4x4或8x8个单个元件的布置方式具有4至100个单个元件，其中，这些单个的传感器元件可以在阵列内部直接相邻地布置或者通过间隙彼此分开。

[0077] 根据本发明的传感器、尤其检测单元(c)(i)和(c)(ii)的传感器有利地处于热平衡状态，即，这些传感器具有基本相等的温度水平。例如，传感器可以与共同的导热载体(诸如由金属(例如铜或黄铜)构成的体、块、板或膜)接触，例如通过传感器嵌入公共导热载体中。因此，传感器可以布置在体或块的凹陷中，其中，分别一个传感器可以分别布置在一个凹陷中或者多个传感器可以布置在一个凹陷中。载体或块又可以与用于导入和/或导出热量的元件连接，例如与加热和/或冷却元件、例如帕尔贴元件连接。

[0078] 在优选的实施方式中，传感器、尤其检测单元(c)(i)和(c)(ii)的传感器被嵌入在金属块中，例如在铜块中，该金属块必要时涂覆有金。

[0079] 特别优选的实施方式可以包含3个或4个或更多个传感器，所述传感器例如共同布置在金属块的凹陷中，其中，这些传感器中的每个传感器都可以被构造为多个单个传感器元件的阵列，例如8x8个单个元件。这些传感器中的一个传感器被设置用于在待确定的分析物的吸收最小值的范围中检测红外辐射，这些传感器中的一个或两个传感器被设置用于在待确定的分析物的吸收带的范围中检测红外辐射。必要时可以设置另外的传感器，该传感器用于参考。

[0080] 在又一另外的实施方式中，仅检测单元(c)(ii)的传感器、即IR传感器处于热平衡状态，而检测单元(c)(i)的传感器、即太赫兹传感器未冷却。

[0081] 与辐射检测单元(b)连接的是用于测量其温度的元件(d)(i)和用于设定其温度、尤其是传感器范围中的温度的元件(d)(ii)。用于温度测量的元件(d)(i)可以例如被构造为温度传感器。例如，红外线校准器或黑辐射体可用作用于温度测量的元件。用于温度设定的元件(d)(ii)例如可以构造为加热和/或冷却元件，尤其是构造为帕尔贴元件。

[0082] 优选地，用于温度设定的元件、例如帕尔贴元件以其冷却侧朝向辐射检测单元(c)，并且在背离辐射检测单元(c)的加热侧上具有散热部，例如一个或多个热管，例如热导管或热虹吸管。用于温度设定的元件被设置用于在检测单元(c)中并且尤其在太赫兹传感器和IR传感器的范围中设置温度值，该温度值小于待检查的身体区域(例如指尖的)的温度值、尤其小于核心温度值。优选地，检测单元中的温度被设定为10℃至25℃的范围内的值并且由用于温度测量的元件来确定。在检测单元中的温度设定和温度测量有利地以最大±0.1℃或最大±0.01℃的精度进行。待检查的身体区域的温度的测量也有利地以最大±0.1℃或者最大±0.01℃的精度来进行。因此，检测单元的太赫兹传感器和IR传感器与待检查的身体区域之间的温差能够以例如最大±0.2℃或最大±0.02℃的高精度求取，并且有利地为1℃或更高，例如2℃或更高，3℃或更高，4℃或更高，6℃或更高，7℃或更高，或者8℃或更高。优选地，温差的范围为约4℃至约40℃，特别优选地为约6℃至约35℃。

[0083] 在实施方式中，在待检查的身体区域和检测单元(c)之间的辐射路径中布置有光学聚焦元件，例如透镜元件，以实现将入射的太赫兹辐射、反射的太赫兹辐射和/或内生性红外辐射尽可能点状地聚焦到所述检测单元(c)的一个传感器或多个传感器上。

[0084] 因此，检测单元的传感器，即IR传感器和/或太赫兹传感器，例如第一和/或第二传感器，可以配备有光学聚焦元件，例如平凸透镜或双凸透镜，尤其是球透镜，光学聚焦元件由IR透明的材料如锗或硒化锌构成，其中，透镜直径有利地适配于传感器的直径。通过使用具有聚焦的辐射路的光学布置，能够提高辐射产量并且由此提高测量的灵敏度和精度。特别优选的是使用传感器，例如辐射热计或热电堆，所述传感器配备有双凸透镜、尤其是球透镜。

[0085] 根据本发明的装置可以用于确定分析物，所述分析物具有在太赫兹范围中、尤其在前述波长区域中、例如在约0.1mm至约5mm、约0.12mm至约5mm或约0.1mm至约1mm的区域中的特征吸收带，并且具有在IR范围中、尤其在前述波长区域中、例如在从约0.7μm至约20μm和尤其约8至12μm的区域中的特征吸收带。这种分析物的示例是葡萄糖或其他临床相关的分析物，例如醇、乳酸、蛋白质和尿素。

[0086] 在特别优选的实施方式中，根据本发明的装置被设置用于无创确定血液中、尤其是真皮的毛细管血液中的分析物，特别是与葡萄糖不同的分析物。

[0087] 因此，本发明的另一方面是该装置用于无创确定分析物、尤其是与葡萄糖不同的分析物的用途，尤其用于定量确定分析物，尤其是测试对象的血液中的与葡萄糖不同的分析物。

[0088] 为了确定葡萄糖，太赫兹波长区域尤其包括从约0.1mm至约5mm、从约0.12mm至约5mm、或者从约0.5至约1mm的范围或其子范围。在该范围中，葡萄糖具有多个吸收带，其中，三个吸收带处于约0.2mm(对应于波数为50cm^{-1})、约0.14至0.17mm(对应于波数为60至70cm

$^{-1}$)和约0.13mm(对应于波数为80cm^{-1})处。优选地,葡萄糖的确定包括宽带频谱的检测,所述宽带频谱包括上述吸收带中的至少2个吸收带并且有利地包括所有3个吸收带。

[0089] 在IR波长区域中,确定葡萄糖包括具有葡萄糖的吸收最小值的第一IR波长或第一IR波长范围和具有葡萄糖的吸收带或该吸收带的一部分的第二波长或第二波长范围。例如,第一波长可以在在8.1±0.3μm和/或8.5±0.3μm、8.1±0.2μm和/或8.5±0.2μm或8.1±0.1μm和/或8.5±0.1μm的区域中或包括这些区域中的至少一个区域。在这些波长区域中,葡萄糖具有吸收最小值。第二波长可以在9.1±0.3μm、9.3±0.3μm和/或9.6±0.3μm的区域中或9.1±0.2μm、9.3±0.2μm和/或9.6±0.2μm的区域中或9.1±0.1μm、9.3±0.1μm和/或9.6±0.1μm的区域中或包括这些区域中的至少一个区域。在这些波长区域中,葡萄糖具有带有多个吸收最大值的吸收带。

[0090] 在优选的实施方式中,在两个不同的波长或波长范围(其包括葡萄糖的吸收带或该吸收带的一部分,例如在9.3μm的区域和9.6μm的区域中)中测量葡萄糖的吸收。

[0091] 根据本发明的装置的另外的组成部分是用于温度补偿地评估来自于检测单元(c)(i)和(c)(ii)的信号并且基于评估的信号求取分析物的浓度的单元(f)。有利地,进行来自太赫兹检测单元(c)(i)和红外检测单元(c)(ii)的信号的组合地评估。通过组合地评估来自太赫兹范围和IR范围的信号,可以实现多个有利的效果。一方面,能够放大弱信号,由此在测量的范围中的干扰减小并且可能的测量不准确性能够被识别和校正。另一方面,可以识别和消除由干扰物质引起的信号,所述干扰物质在两个测量范围中的一个测量范围中具有与分析物的吸收带重叠的吸收带。

[0092] 在优选的实施方式中,检测单元(c)被设置用于依次检测太赫兹辐射和红外辐射,其中,尤其首先在不照射待检查的身体区域的情况下检测内生性红外辐射并且随后利用太赫兹辐射照射待检查的身体区域并且检测反射的太赫兹辐射。

[0093] 太赫兹信号的评估基于的是,在太赫兹区域中的预定波长范围上记录分析物的宽带频谱,所述分析物的至少一个吸收带(有利地至少2个或3个吸收带)处于所述预定波长范围中。这些吸收带的强度取决于测试对象的血液中的相关分析物的浓度。波长范围的宽度有利地为大约至少0.05mm或至少0.1mm且直至0.2mm或更大。

[0094] IR信号的评估基于的是,来自分析物、例如葡萄糖的吸收最小值的波长或波长范围中的内生性红外辐射与测试对象的血液中存在的分析物浓度无关。相反,具有来自分析物的吸收带的波长或波长范围的内生性红外辐射又取决于测试对象的血液中的相关分析物的浓度。

[0095] 基于来自第一和第二IR传感器的差分信号,当在温度补偿的情况下进行信号的评估时,尤其是在考虑对于待检查的身体区域和对于辐射检测单元(c)的传感器而言通过元件(d)(i)、(d)(ii)、(e)(i)和/或(e)(ii)所测量和必要时所设定的温度值的情况下,可以结合太赫兹传感器的信号执行对分析物浓度的足够精确的确定。

[0096] 此外,还可以选择性地评估从血管、例如从真皮和/或皮下组织的血管、优选从真皮的毛细血管中发出的红外辐射。

[0097] 根据本发明的又一另外的组成部分是引起相对于周围环境的热绝缘的隔板或者壳体。用于该目的合适的材料是导热能力不好的或者说仅仅是低导热的塑料。在此,隔板或壳体可以被设计成,使得在记录单元(a)中引入的待检查的身体区域和/或检测单元(c)至

少基本与周围环境电绝缘和/或热绝缘，例如办法是：设置由不导电和/或不导热的或者仅低导电和/或导热的材料制成的可膨胀的外套或膜片。

[0098] 测量装置的内表面还可以完全或部分地涂覆或配备有不反射太赫兹辐射和/或红外辐射的材料和/或吸收太赫兹辐射和/或红外辐射的材料。

[0099] 本发明的另一方面是一种用于无创定量确定测试对象的血液中的分析物的方法，包括步骤：

[0100] (i)利用尤其在从约0.1mm至约5mm、从约0.12mm至约5mm、或者从约0.1mm至约1mm的波长区域中的太赫兹辐射来照射来自测试对象的身体区域，并且通过用于检测在波长范围中的来自被照射的身体区域的太赫兹辐射的单元来检测反射的太赫兹辐射，在该波长范围中所述反射的太赫兹辐射的强度根据待确定的分析物的浓度而变化，

[0101] (ii)通过用于检测在从约0.7μm至约20μm、从约1μm至约20μm、从约5μm至约15μm和尤其从约8μm至约12μm的波长区域中(其中，内生性红外辐射的强度基本与待确定的分析物的浓度无关)的至少一个第一波长或第一波长范围中以及在从约0.7μm至约20μm、从约1μm至约20μm、从约5μm至约15μm和尤其从约8μm至约12μm的波长区域中(其中，内生性红外辐射的强度根据待确定的分析物的浓度而变化)的至少一个第二波长或第二波长范围中的红外辐射的单元单独检测来自所述测试对象的身体区域的内生性红外辐射，并且必要时不特定地检测来自被照射的所述身体表面区域的内生性红外辐射以进行参考，

[0102] 其中，在用于检测红外辐射的单元的范围中的温度小于待检查的身体区域的温度，

[0103] (iii)在考虑待检查的身体区域的温度和用于检测太赫兹辐射和红外辐射的单元的范围中的温度的情况下组合地评估根据(i)和(ii)所检测的信号，并且其中，必要时进行来自身体区域的真皮的毛细血管中的内生性红外辐射的选择性评估，并且

[0104] (iv)基于被评估的信号求取分析物的浓度。

[0105] 优选通过检测来自测试对象的指尖的内生性红外辐射并且不使用红外辐射的外部源(例如使用上述装置)来执行该方法。在装置范围内专门公开的特征同样涉及该方法。

[0106] 该装置和方法尤其适用于确定血液中的与葡萄糖不同的分析物。

[0107] 下面再次更详细阐述本发明。人体皮肤从外向内由多个层、更确切地说是表皮、真皮和皮下组织的多个层组成，该表皮具有角质层、角质化层和胚层，该真皮具有乳头层和网状层。表皮不包含血管。真皮包含细小毛细血管，毛细血管与皮下组织中的较大血管连接。动脉脉搏存在于真皮的被毛细血管穿过的范围中，然而不存在于处于其上的皮肤层、例如表皮中。

[0108] 在利用太赫兹辐射照射皮肤表面之后，太赫兹辐射被照射的身体区域反射，该辐射至少部分来自真皮的被毛细血管穿过的范围。由皮肤表面发射的红外辐射、尤其是在从约0.7μm至约20μm、从约1μm至约20μm、从约5μm至约15μm和尤其是8至12μm的波长区域中的红外辐射也至少部分地来自真皮的被毛细血管穿过的范围。处于该范围内的在太赫兹和IR区域中具有吸收带的物质能够吸收在这些吸收带范围中的辐射，其中，所述吸收的程度与有关物质的浓度相关。反射的太赫兹辐射和内生性红外辐射来自被检查的身体区域的不同区域，其中，来自表皮的辐射与测试对象的动脉脉搏没有相关性。相反，来自真皮的被毛细血管穿过的范围的辐射具有与测试对象的动脉脉搏相关的信号。

[0109] 由待检查的身体区域发出的辐射取决于温度，尤其是被检查的身体区域的核心温度。因此，在传感器中测量的辐射信号同样取决于被检查的身体区域的温度，但是也取决于传感器本身的温度并且由此取决于被检查的身体区域的温度、尤其核心温度与用于检测辐射的传感器的温度的差。

[0110] 因此，根据本发明，进行测量信号的温度补偿的评估，其中，考虑所检查的身体区域的温度、用于检测太赫兹和红外辐射的传感器的温度以及两个温度的差。在被检查的身体区域的温度高于(例如高了至少1℃并且优选至少6℃)用于检测内生性太赫兹和红外辐射的传感器的温度的条件下执行所述测量。

具体实施方式

[0111] 图1示意地示出来自太赫兹范围和IR范围的测量信号的组合地评估的优点，由此通过将测量信号更好配设给特定分析物，可以提高测量的准确度。

[0112] 在图1a中，醇(红色)、葡萄糖(绿色)、果糖(蓝色)和未知物质(黄色)的吸收谱显示在约8μm至约10μm的IR波长范围内。当使用具有8.5μm(参考波长)和9.6μm(分析物特定波长)的波长的IR传感器(例如热电堆)时，可以可靠地在葡萄糖与未知物质之间进行区分。然而，区分葡萄糖和果糖是有问题的。在图1b中，在太赫兹波长范围中的吸收谱为葡萄糖(黑色)、果糖(红色;虚线)和未知物质(黄色)的400μm至100μm(对应于频率0.5至4.0THz)。在太赫兹范围内，可以可靠地区分葡萄糖和果糖，而葡萄糖和未知物质的吸收谱重叠。在IR范围和太赫兹范围内的吸收谱组合的情况下，各个物质之间的改进的区分是可能的，由此引起测量准确度的提高。

[0113] 图2示出根据本发明的装置的实施方式的示意图。该装置包含太赫兹辐射源(100)，例如具有800nm波长的飞秒激光器，太赫兹辐射源的辐射首先通过半透分束器(102)传导并且在此分束成部分射束(104a)和(104b)。在混频器(106、例如砷化镓晶体中，部分射束(104a)转换为太赫兹辐射(108)，该太赫兹辐射由光学装置(110)、例如棱镜传导到待检查的身体区域(112)、例如指尖。从身体区域反射的辐射经过光学元件(110)、另外的混频器(114)、例如砷化镓晶体、并且必要时另外的半透分束器(116)被引导到太赫兹传感器(118)、例如光电二极管中，光电二极管被设置用于检测太赫兹范围内的频谱，来自分束器(102)的部分射束(104b)可以为了参考必要时经由延迟元件(120)被引导到混频器(114)中并且从那里被引导到光电二极管(118)中。此外，该装置包含具有一个或多个IR传感器的红外检测单元(120)，这些IR传感器被设置用于检测来自待检查的身体区域(112)的内生性红外辐射。来自IR传感器(120)的测量信号被传送到评估单元(124)，例如CPU中。在单元(124)中结合来自太赫兹传感器(118)的测量信号，必要时在单元(128)中进行快速傅立叶变换之后进行评估。在评估单元(124)中，从组合的太赫兹和IR测量信号求取分析物、例如葡萄糖的浓度的值(126)，该值然后可以以合适的方式例如借助于显示器(未示出)来表示。

[0114] 此外，该装置包含承载元件(130)，例如诸如铜的金属载体，承载元件被设置用于至少容纳红外检测单元(120)以及必要时另外的元件，诸如光学装置(110)和/或太赫兹传感器(118)。承载元件(130)的温度可以通过合适的手段稳定，以便能够实现IR信号和必要时太赫兹信号的温度补偿的测量。

[0115] 图3示出根据本发明的装置的另外的实施方式。该装置包含太赫兹发送接收芯片

(200)，太赫兹发送接收芯片发射太赫兹辐射(202)至所述待检查的身体区域(204)、例如指尖并且被设置成检测从其反射的太赫兹辐射(206)。来自芯片(200)的测量信号经由快速傅立叶变换单元(210)被传送到评估单元(212)、例如CPU。

[0116] 此外，该装置还包含用于检测来自待检查的身体区域(204)的内生性红外辐射(216)的至少一个IR传感器(214)。由至少一个IR传感器(214)检测的测量信号被传送到评估单元(212)中并且在那里与太赫兹测量信号组合地被评估。

[0117] 在图4中示出根据本发明的红外检测单元的实施方式的详细示图。在该装置中引入测试对象的待检查的身体区域(14)。

[0118] 在此，优选选择被良好供血的身体区域、例如指尖。所述身体区域(14)处于支承元件(16)上，所述支承元件热绝缘并且包含对于来自所述身体区域(14)的红外辐射(20)至少部分地、也就是说至少在测量波长的范围中光学透明的区域(16a)。支承元件(16)包含用于确定待检查的身体区域、例如指尖(14)的温度的器件(16b)、例如温度传感器。此外，可以存在用于检测和/或检验待照射的身体区域的支承位置和/或支承压力的器件、例如传感器(未示出)。此外，支承元件可以包含温度设定元件(未示出)。

[0119] 来自待检查的身体区域(14)的红外辐射(20)至少部分地来自在真皮(18)的范围中的近表面的毛细血管，该毛细血管处于距身体表面大约2.5至3mm的距离处。处于毛细血管中或必要时处于邻接组织中的分析物将在其特定吸收带的范围中吸收辐射，其中，吸收的程度与分析物的浓度相关。

[0120] 此外，该装置包含第一传感器(22a)和第二传感器(22b)，用于在0.7至20μm、尤其8至12μm的区域中单独检测在不同的波长或波长范围(20)中的内生性红外辐射。第一和第二传感器可以被构造为辐射热计或者构造为热电堆。必要时，第一和第二传感器也可以由各个传感器元件的阵列组成，例如8x8个单个传感器元件。

[0121] 第一传感器(22a)被被设置成选择性地检测具有来自分析物的吸收最小值的第一波长或第一波长范围的内生性辐射，其中，设置第一滤波器元件(24a)，该第一滤波器元件对于具有第一波长或者具有第一波长范围的辐射是选择性可以通过的。也就是说，由第一传感器测量的信号基本与待确定的分析物的浓度无关。第二传感器(22b)被设置成选择性地检测具有来自优选在待确定的分析物的吸收最大值的范围中的吸收带的第二波长或第二波长范围的内生性辐射(20)，其中，设置第二滤波器元件(24b)，该第二滤波器元件对于具有第二波长或者具有第二波长范围的辐射是选择性可以通过的。这意味着，由第二传感器检测到的信号与分析物的浓度有关。必要时，可以存在能够检测具有不同波长或波长范围的辐射的两个或更多个第二传感器。为了确定葡萄糖，例如可以使用两个第二传感器，所述第二传感器分别单独检测9.1μm和9.6μm的范围中的红外辐射。

[0122] 滤波器元件(24a、24b)有利地布置成使得这些滤波器元件直接放置在相应的传感器(22a、22b)上。

[0123] 必要时，根据本发明的装置还包含第三传感器(22c)，该第三传感器被设置用于非特定地检测内生性红外辐射(20)并且用于参考、例如用于参考待检查的身体区域(14)中的体温。

[0124] 传感器(22a、22b和必要时22c)必要时可以配备有光学透镜元件，例如双凸透镜、尤其是球透镜，以便能够实现入射的内生性红外辐射的聚焦。

[0125] 传感器(22a、22b和必要时22c)处于热平衡中，办法是：这些传感器与由传导材料、例如金属构成的块(32)接触或嵌入该块中(例如通过将这些传感器布置在块的凹陷中)。备选地，能导热的材料也能够构造为板或膜。

[0126] 此外，存在用于确定包含传感器(22a、22b和必要时22c)的块(24)的温度的器件(26)、例如温度传感器，以及用于设定包含传感器(22a、22b和必要时22c)的块(24)的温度的器件(28)、例如冷却和/或加热元件。

[0127] 来自传感器(22a、22b和必要时22c)的信号以及由元件(16b)和(26)确定的温度被传送到CPU单元(30)，其中，如果需要，将传感器(22a、22b和22c)的温度设定到小于待检查的身体区域的温度的值，并且进行信号的温度补偿的评估。基于该评估确定分析物的浓度。然后可以在显示器(32)中显示结果。

[0128] 测量系统的内侧(34)可以完全或部分地涂覆或配备有由一种材料构成的表面，该表面不反射来自身体区域(14)的红外辐射(20)和/或吸收来自身体区域(14)的红外辐射(20)。

[0129] 测量系统还可以具有产生相对于周围环境的电绝缘和/或热绝缘的隔板或壳体。

[0130] 在图5中示出用于单独检测在不同波长中的内生性红外辐射的备选的实施方式。在8与14μm之间的区域中葡萄糖的吸收曲线被表示为粗线(G)。为了从该区域单独检测具有两个不同波长的红外辐射，使用包括带通、高通和/或低通滤波器元件的不同组合的两个传感器。在设计方案中，两个传感器都包含具有在8与14μm之间的区域中的通过性的宽带通滤波器(C)。在第一传感器中，滤波器(C)与高通滤波器(A)组合，该高通滤波器对于具有约8.5μm或更小的波长的红外辐射是可以通过的。因此，配备有滤波器(A)和(C)的传感器将检测来自8至8.5μm的区域的信号，该信号基本与葡萄糖的浓度无关。第二传感器配备有带通滤波器(C)与低通滤波器(B)的组合，所述低通滤波器对于具有8.5μm或更大的波长的红外辐射是可以通过的。利用该传感器检测的信号包括处于大约9至10μm的区域中的葡萄糖的吸收带并且因此与葡萄糖浓度有关。通过对由两个传感器检测的信号进行差分评估，能够确定葡萄糖浓度。

[0131] 在其他设计方案中，第一传感器也可以配备有带通滤波器(C)和高通滤波器(A)，而第二传感器仅配备有带通滤波器(C)。利用第一传感器检测的信号与葡萄糖浓度无关，而利用第二传感器检测的信号随着葡萄糖浓度变化。

[0132] 图6示出根据本发明的装置的红外检测单元的另外的实施方式的横截面的示意图。在此，测试对象(未示出)的待检查的身体区域布置在热绝缘的支承元件(66)上，该支承元件包含对于红外辐射至少部分地光学透明的区域(66a)。例如，光学透明范围(66a)是Si盘或Ge盘。支承元件(66)设置有温度传感器(66b)并且必要时设置有温度设定元件(未示出)，所述温度设定元件优选包括帕尔贴元件。在此，身体区域的温度例如可以被设定到大约28至38℃的范围。优选地，支承元件(66)包含例如用于检测和/或检验支承压力的传感器(68)的器件，例如称重传感器，以及必要时包含用于检测和/或检验支承位置的传感器，例如摄像头和/或脉冲传感器。有利地，设定大约1至50N的支承压力，例如大约20N。

[0133] 该装置还包含第一IR传感器(70a)和第二IR传感器(70b)，用于从被检查的身体区域中检测在0.7至20μm、优选3至20μm的区域中的具有不同波长的内生性红外辐射(72)。第一和第二传感器可以分别被构造为辐射热计或者构造为热电堆。必要时，第一和第二传感

器也可以由各个传感器元件的阵列组成。

[0134] 第一传感器(70a)可以被设置成选择性地检测具有分析物的吸收最小值中的第一波长的内生性红外辐射，例如其中，设置第一滤波器元件(74a)，例如具有窄通过性的带通滤波器，该第一滤波器元件对于具有所述第一波长的辐射是选择性可以通过的，其中，所述信号基本与待确定的分析物的浓度无关。为了确定葡萄糖，第一波长例如为8.1±0.3μm和/或8.5±0.3μm，优选为8.1±0.2μm和/或8.5±0.2μm，特别优选为8.1±0.2μm和/或8.5±0.1μm。第二传感器(74b)又被设置用于选择性地检测具有优选在待确定的分析物的吸收最大值的范围中的吸收带中的第二波长的内生性红外辐射(72)，其中，设置第二滤波器元件(74b)，例如具有窄通过性的带通滤波器，该第二滤波器元件选择性地可以通过具有第二波长的辐射。在葡萄糖的确定中，第二波长例如为9.1±0.3μm、9.3±0.3μm和/或9.6±0.3μm，优选为9.1±0.2μm、9.3±0.2μm和/或9.6±0.2μm，特别优选在9.1±0.1μm、9.3±0.1μm和/或9.6±0.1μm的范围内。必要时，可以存在能够检测具有不同波长或波长范围的辐射的两个或更多个第二传感器。为了确定葡萄糖，例如可以使用两个第二传感器，所述第二传感器分别单独检测9.1μm或9.3μm和9.6μm的范围中的红外辐射。

[0135] 滤波器元件(74a、74b)有利地与传感器(70a、70b)直接接触。

[0136] 备选地，代替具有窄通过性的带通滤波器，也可以使用在图5中示出的具有宽通过性的带通滤波器以及高通滤波器和/或低通滤波器的组合。

[0137] 在内生性红外辐射(72)的辐射路径中在待检查的身体部分和传感器(70a、70b和必要时70c)之间可以布置光学聚焦元件，例如透镜元件。因此，传感器(70a、70b)必要时可以配备有光学透镜元件，例如双凸透镜、尤其是球透镜，以便能够实现入射的内生性红外辐射的聚焦。

[0138] 必要时，根据本发明的装置还包含第三传感器(70c)，该第三传感器被设置用于非特定地检测内生性红外辐射(72)并且用于参考、例如用于参考待检查的身体区域的体温。第三传感器(70c)可以被构造为辐射热计或热电堆。

[0139] 必要时，在第一传感器(70a)和第二传感器(70b)之间可以布置有中间壁(78)。

[0140] 传感器(70a、70b和必要时70c)处于热平衡中，办法是：这些传感器与导热材料、例如由金属构成的块(76)、板或膜接触。

[0141] 此外，存在用于确定传感器传感器(70a、70b和70c)的块(76)的温度的元件(80)，例如温度传感器。此外，设置有用于设定包含传感器(70a、70b和70c)的块(76)的温度的元件(82)、例如冷却和/或加热元件。

[0142] 来自传感器(70a、70b和必要时70c)的信号以及由元件(66b)和(80)确定的温度被传送到CPU单元(84)以用于对信号进行温度补偿的评估。基于该评估，分析物的浓度被确定，结果然后可以在显示器(86)中被示出。CPU单元还可以用于控制所述元件(68、82)。

[0143] 必要时，测量系统的内表面可以被涂覆有对于红外辐射不反射的和/或吸收红外辐射的材料。此外，测量系统可以具有相对于周围环境的热绝缘。

[0144] 在图7中示出传感器在红外检测单元中的特别优选的布置。在此存在四个IR传感器(90a、90b、90c和90d)，这些IR传感器共同布置在金属块(未示出)的凹陷中并且由此被热平衡。优选地，传感器中的每个传感器由多个、例如8x8个单个传感器元件的阵列组成。传感器(90a、90b)被设置用于选择性地检测具有待确定的分析物的吸收带中的波长的红外辐射

并且因此配备有相应的滤波器元件。为了确定葡萄糖，传感器(90a)可以被设置用于选择性地检测具有约9.6μm、例如9.6±0.1μm的波长的红外辐射，并且传感器(90b)可以被设置用于选择性地检测具有约9.1μm、例如9.1±0.1μm或约9.3μm、例如9.3±0.1μm的波长的红外辐射。传感器(90c)被设置用于选择性地检测具有待确定的分析物的吸收最小值中的波长的红外辐射并且因此配备有相应的滤波器元件。为了确定葡萄糖，传感器(90c)可以被设置用于选择性地检测具有约8.5μm、例如8.5±0.1μm的波长的红外辐射。

[0145] 传感器(90d)不包含滤波器元件并且用于参考。

[0146] 在图8中示出具有聚焦透镜的太赫兹发送/接收元件的特别优选的实施方式。太赫兹发送/接收元件(100)包含太赫兹辐射源(102)、例如天线，以及太赫兹检测单元(104)。

[0147] 由辐射源(102)发射的太赫兹辐射(106)被引导通过聚焦透镜(108)，例如球面透镜。透镜由诸如聚丙烯之类的对于太赫兹辐射透明的材料制成。

[0148] 辐射(106)通过透镜(108)聚焦到待检查的身体区域(110)、例如手指的预定区(112)(毛细血管范围或饱和组织)上。优选地，聚焦进行到预定的侵入深度，例如3至4mm的侵入深度。由聚焦区(112)反射的辐射(114)又被引导通过透镜(108)，其中，聚焦进行到太赫兹检测单元(104)上。

[0149] 在图9中示出用于评估太赫兹测量信号的特别优选的实施方式。太赫兹信号在其频率方面在以下范围(f0...f1)上被调制，该范围包含葡萄糖作为待确定的分析物的吸收带。调制可以连续地、例如通过使用电压控制振荡器(VCO)进行的电压变化来进行，或者不连续地进行。

[0150] 频率调制的太赫兹信号到达天线，例如到达贴片天线(PA)并且在那里辐射到待检查的身体区域(K)、例如手指。这可以通过透镜(例如参见图8)或波导来进行。在那里，太赫兹辐射被反射并且到达传感器(S)，例如到达贴片天线或偶极子并且从那里到达前置放大器，例如LNA。

[0151] 然后，信号被传导到混频器(X)，该混频器将接收信号与发送信号相乘。接收信号由于通向身体区域的路段而又返回具有与发送信号不同的路径长度。由于频率调制和接收信号和发送信号的不同的路径长度和传播时间，在混频器处产生与传播时间差成比例的频率差(例如与166psec的传播时间差相应的大约50mm的路径长度差)。由此产生混合信号sin(fa)*(fb)＝sin(fa+fb)和sin(fa-fb)，其中，所述差是有用信号，所述有用信号通过放大器(AMP)被进一步放大。信号的一个或多个相位被传送到A/D转换器并且由CPU评估。

[0152] 评估优选包括连续执行的快速傅立叶变换(FFT)，以便滤除不期望的干扰信号。因此，在频率(f0...f1)增大时，通过在THz发送器上控制的电压输入分别产生不同的频谱。相应于通向毛细管层和返回的辐射路的信号可以通过其特征性的传播时间差识别和分接。由此得到对应于毛细管血液中的葡萄糖的反射和吸收谱的特征曲线变化。在葡萄糖的吸收最大值和吸收最小值处的比较测量得出在毛细管血液中的葡萄糖含量。

[0153] 作为频率调制的备选方案，太赫兹信号也可以作为脉冲调制信号辐射到待检查的身体区域上，其中，信号脉冲、尤其是分别具有不同频率的离散信号脉冲以预定的时间间隔入射。

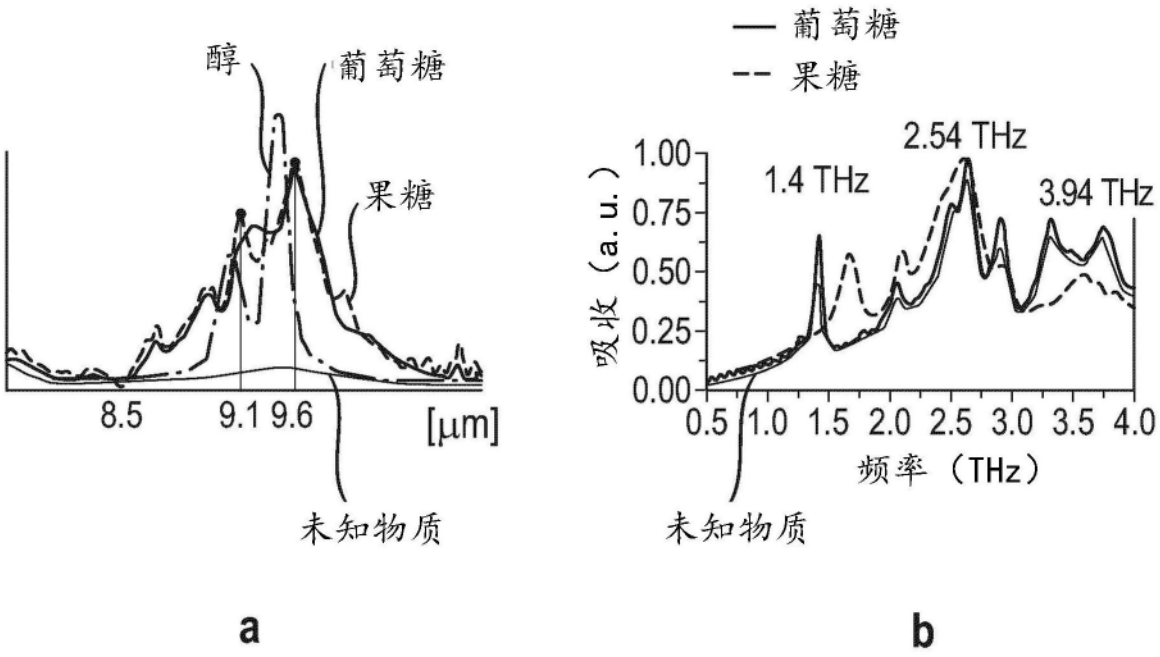

醇
葡萄糖
果糖
8.5
9.1 9.6
[μm]
未知物质
a
葡萄糖
果糖
2.54 THz
1.4 THz
3.94 THz
吸收（a.u.）
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0
频率（THz）
未知物质
b

图1

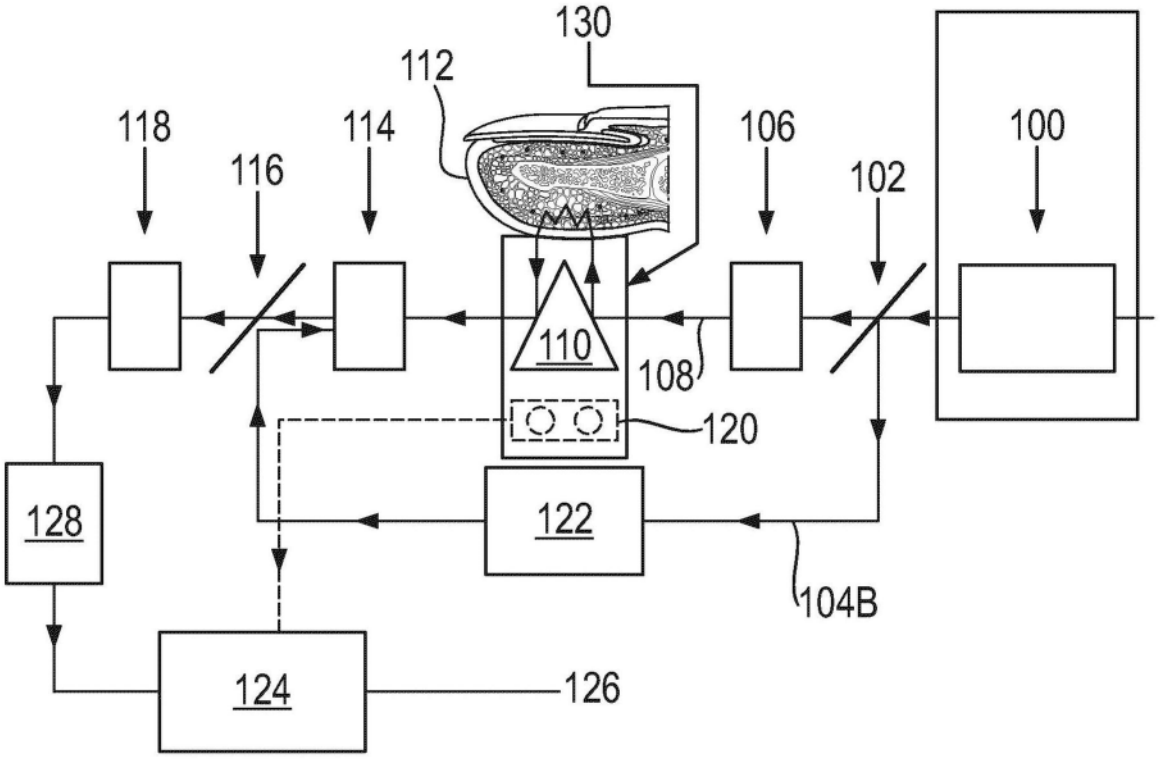

130
112
118
116
114
106
102
100
110
108
120
128
122
104B
124
126

图2

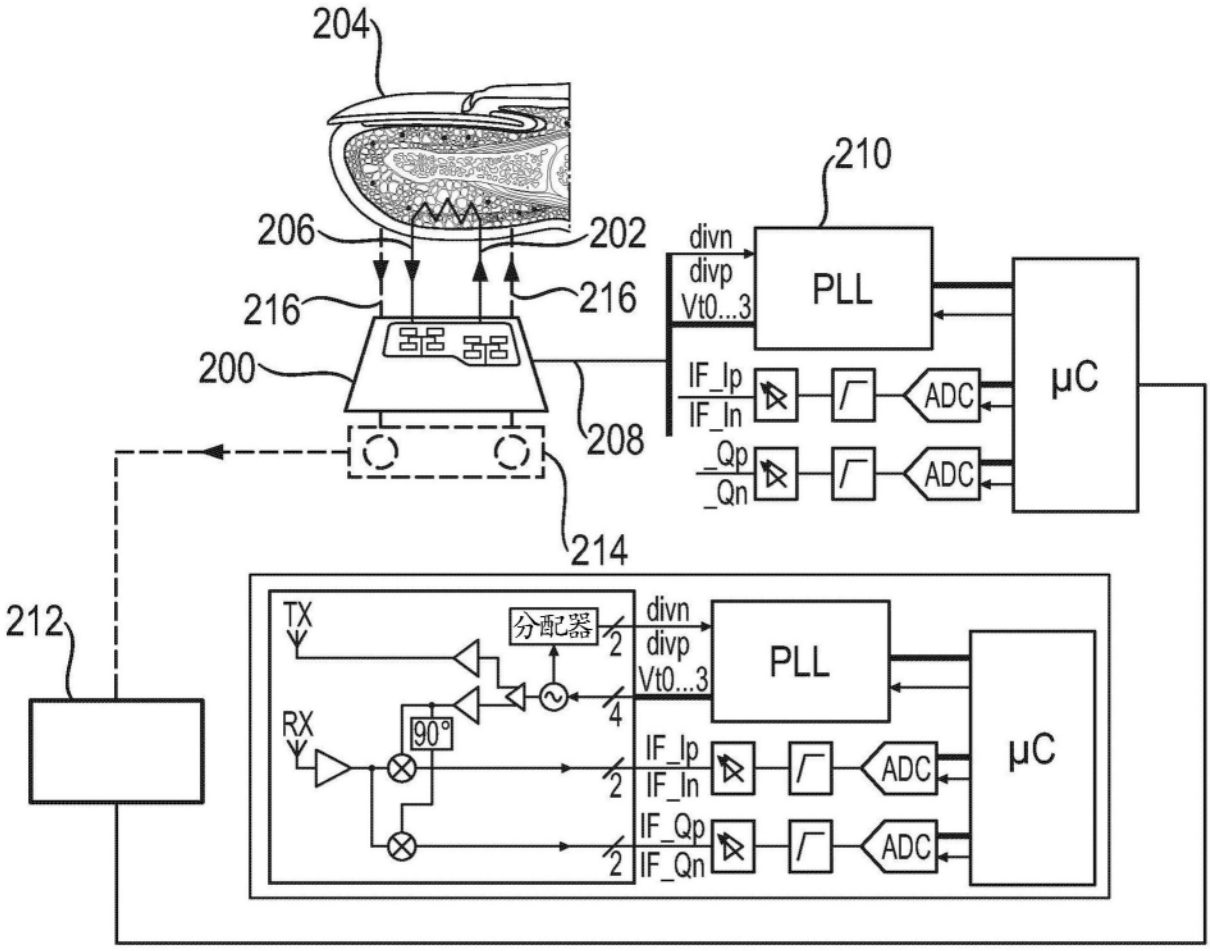

204
206
202
216
216
200
208
214
210
divn
divp
Vt0...3
PLL
IF_Ip
IF_In
_Qp
_Qn
ADC
ADC
μC
212
TX
分配器
2
4
RX
90°
divn
divp
Vt0...3
PLL
IF_Ip
IF_In
2
IF_Qp
IF_Qn
2
ADC
ADC
μC

图3

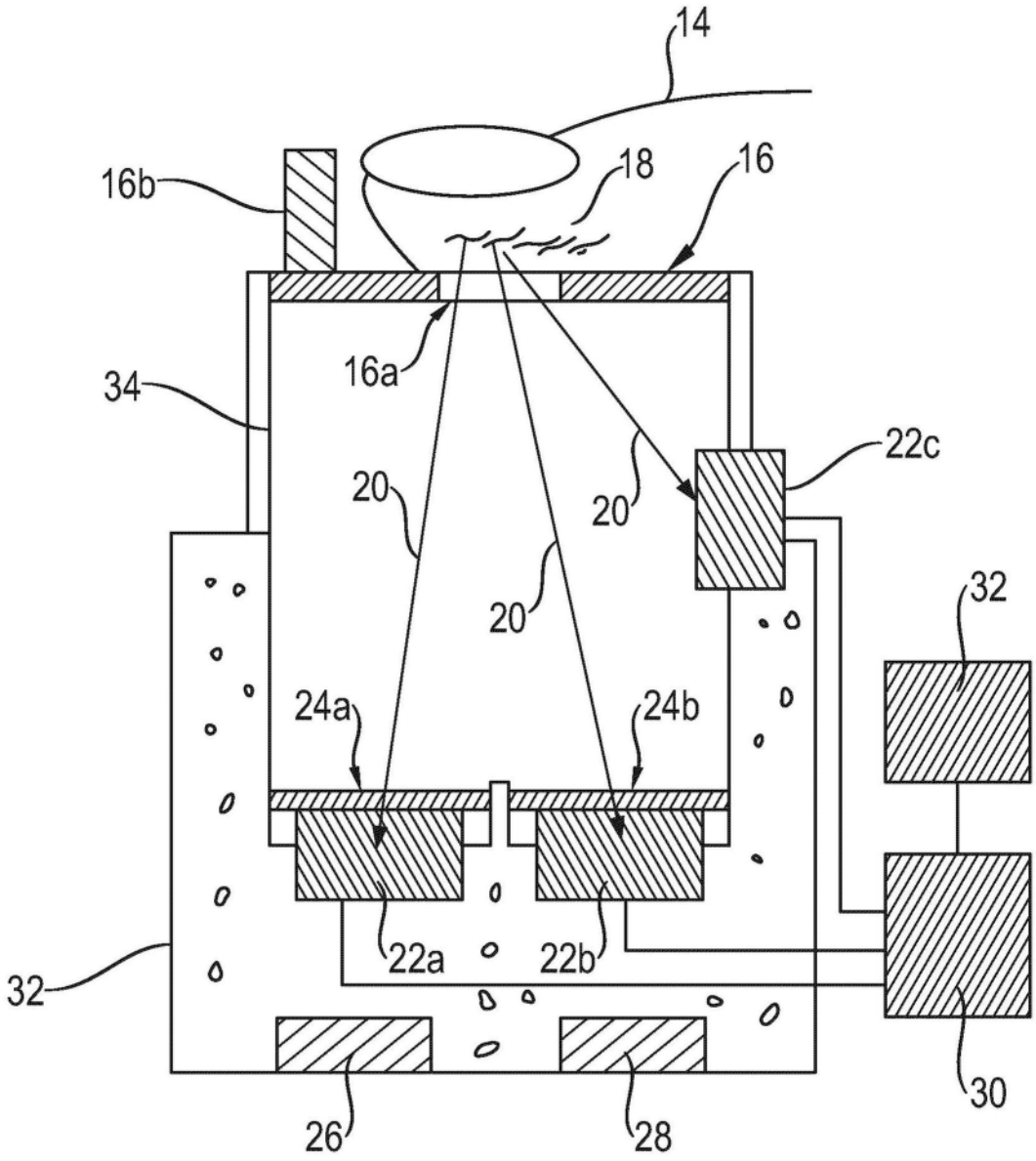


图4

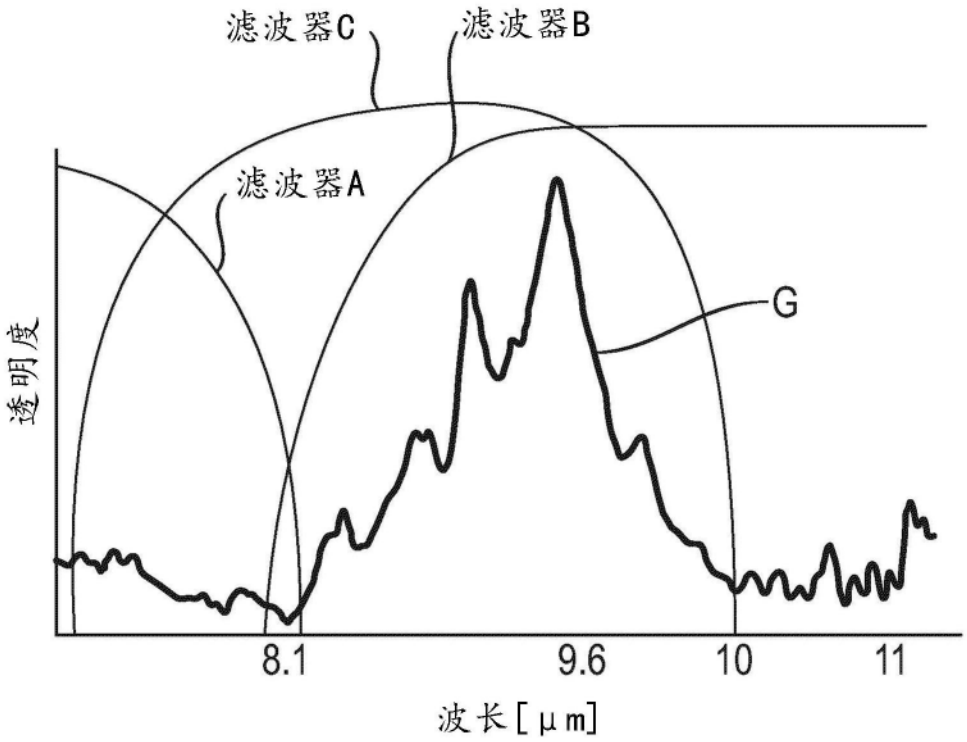


图5

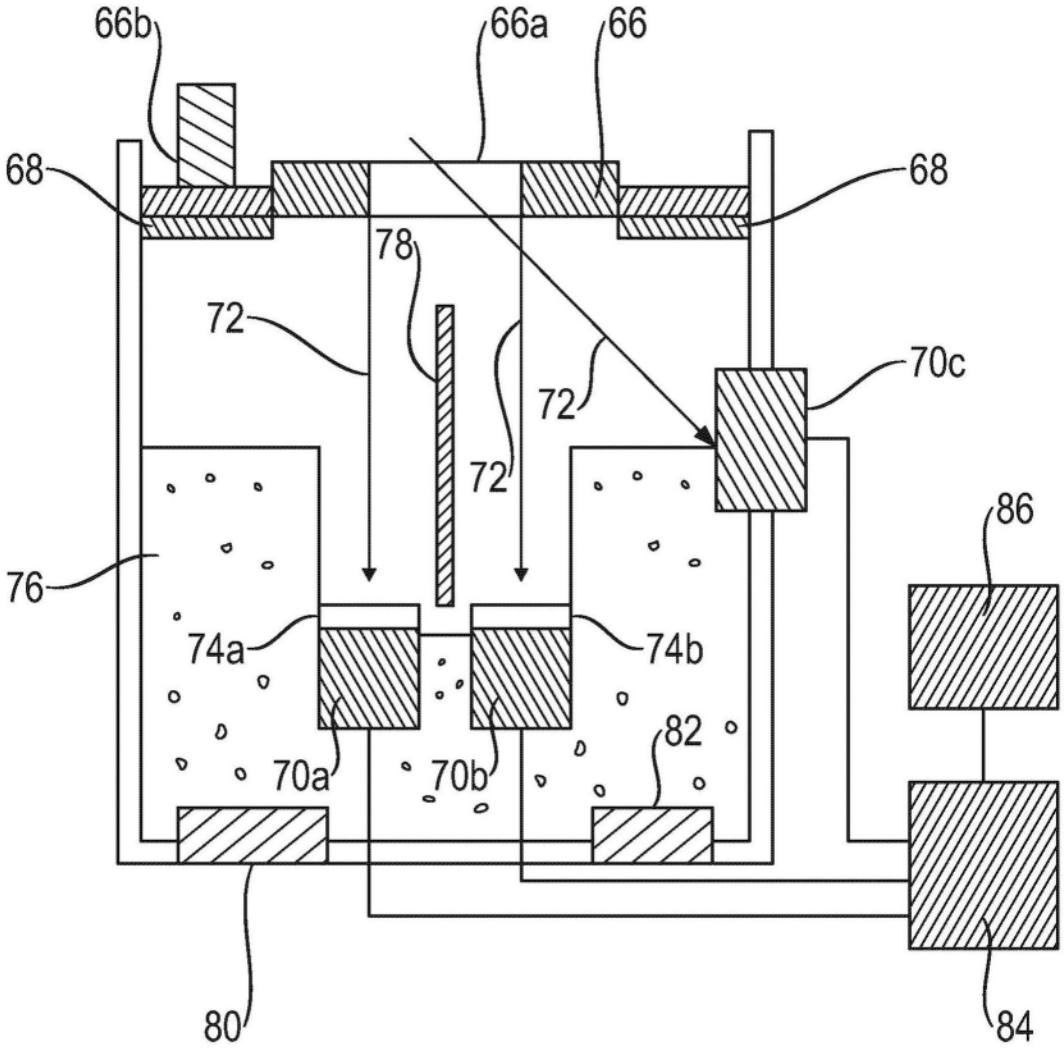


图6

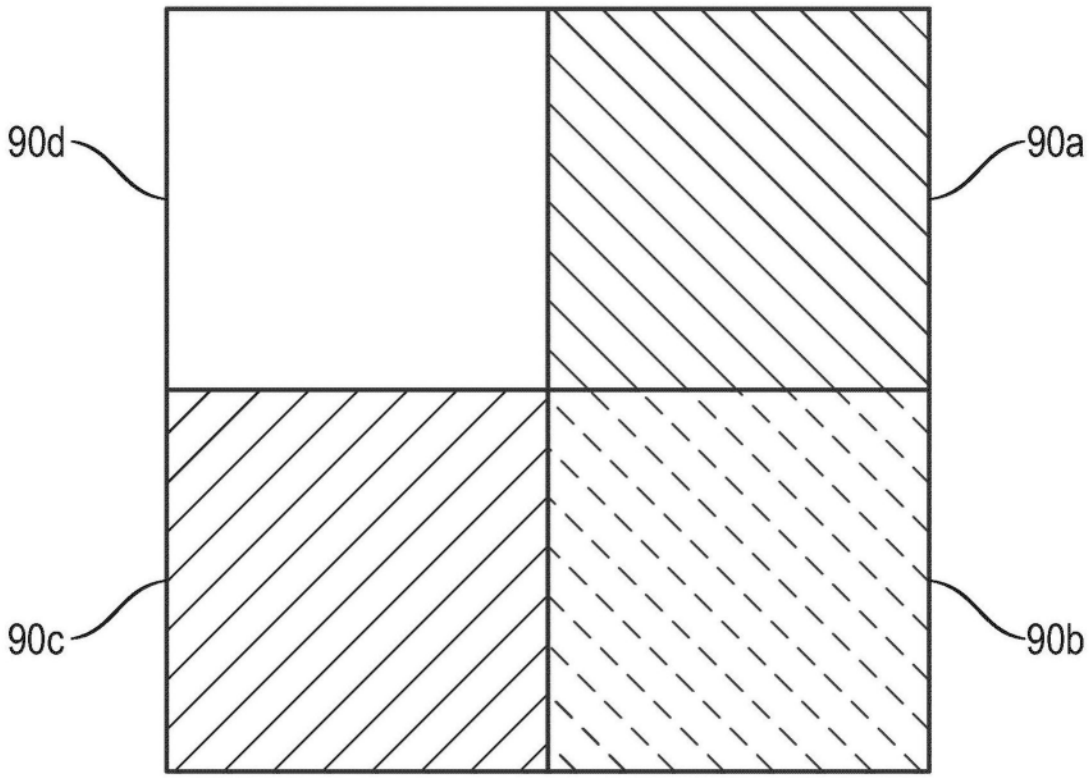


图7

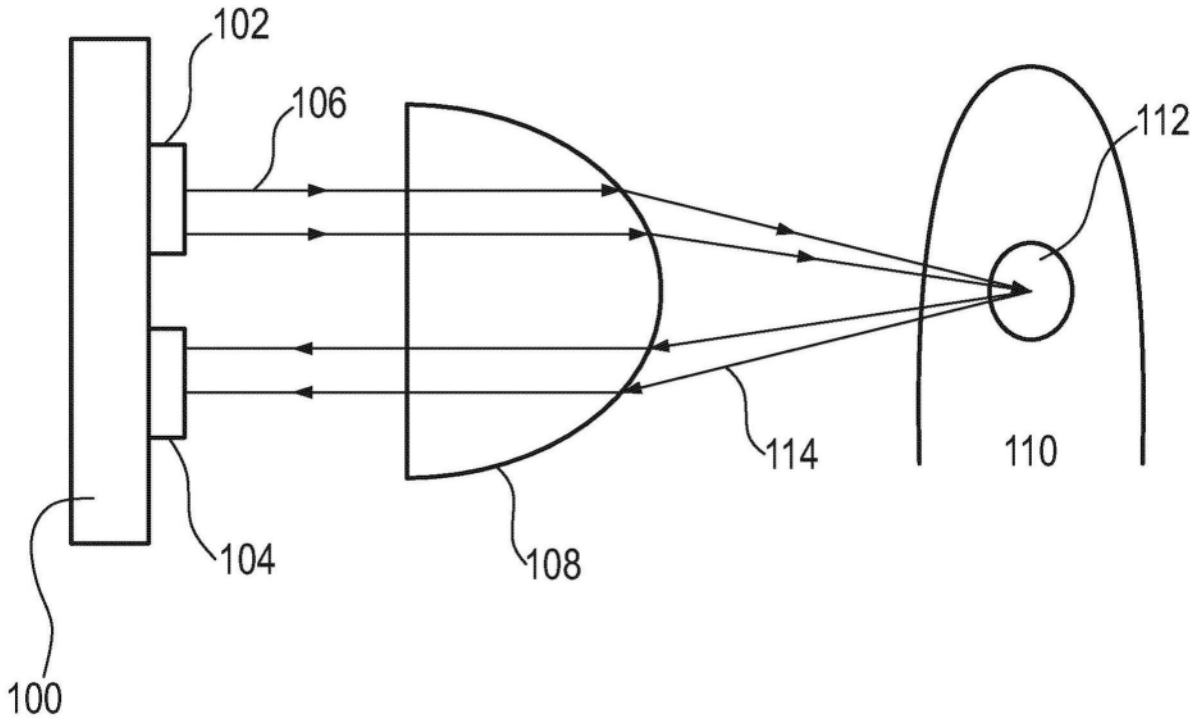


图8

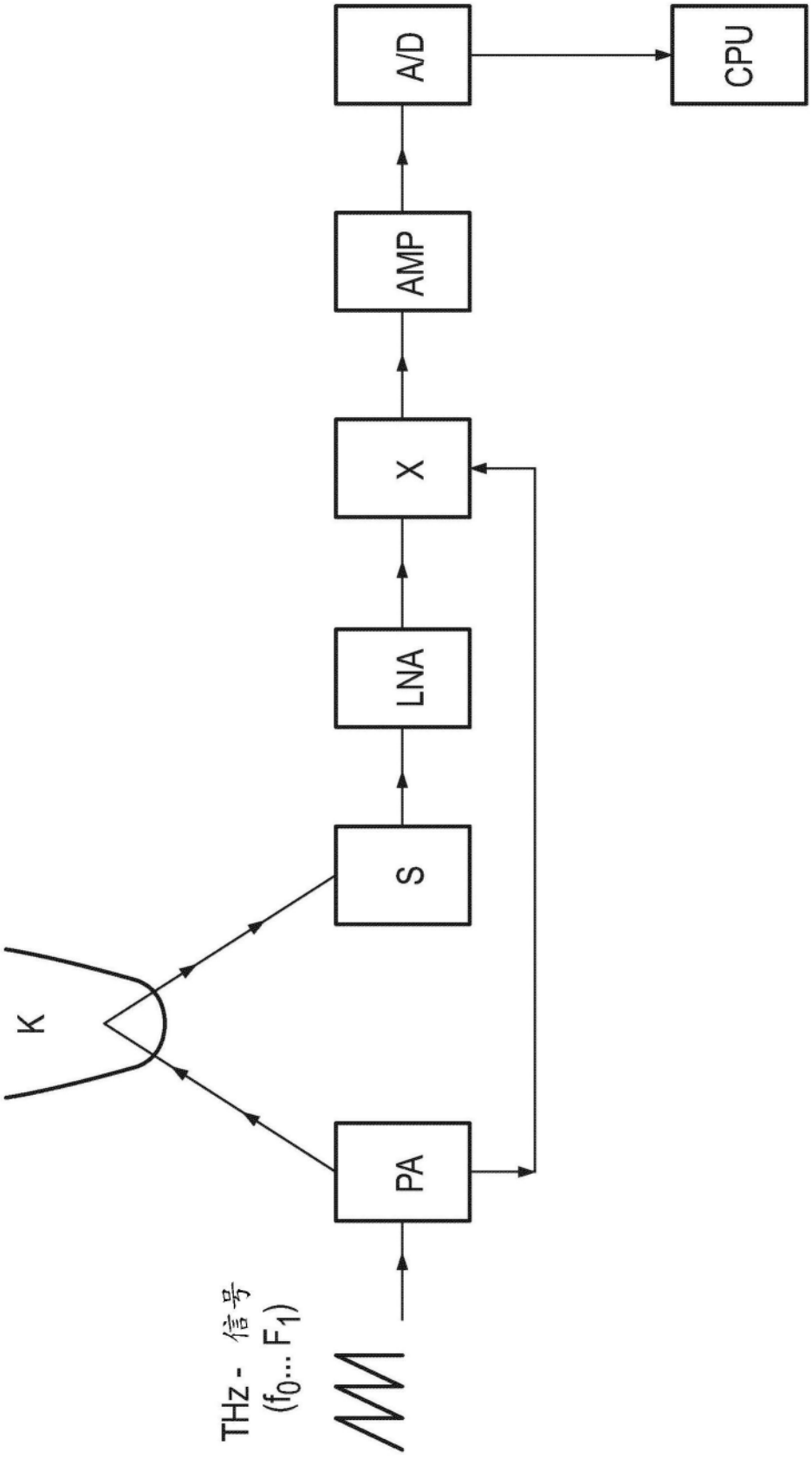


图9