

1. 一种荧光寿命传感器模块,包括不透明的外壳(OH),其具有由光屏障(LB)分隔开的第一腔室(CH1)和第二腔室(CH2),还包括:

-光发射器(OE),其布置在所述第一腔室(CH1)中,并且被配置为通过第一孔(AP1)发射指定波长的光脉冲,所述指定波长的光脉冲被设置为光学地激发待置于传感器模块前方的荧光探头(FP),

-主检测器(MD),其布置在所述第二腔室(CH2)中,并且被配置为通过第二孔(AP2)检测从荧光探头(FP)接收的光子,

-测量块(MB),其配置为确定表示所接收的光子中的一个光子相对于发射脉冲的到达时间的相应差值,

-直方图块(HIST),其配置为将所述差值累积在直方图中,

-处理电路(PRC),其配置为基于对直方图的评估来计算飞行时间值,根据飞行时间值计算荧光寿命以及生成指示荧光探头的荧光寿命的输出信号(OS),和

-控制单元(CU),其配置为启动所述光发射器(OE)的脉冲发射,

其中,

-在测量操作模式期间,所述荧光探头相对于传感器模块位于已知且恒定的距离,以及

-在飞行时间操作模式中,所述传感器模块被设置为根据所述差值计算在作为标靶的荧光探头处反射的光的飞行时间值而不是荧光发射的飞行时间值,其中,所述差值被转换为距离值,并且其中,所述距离值用于补偿荧光寿命测量中的时间偏移。

2. 根据权利要求1所述的传感器模块,其中,

-所述荧光探头位于所述传感器模块的视场内,

-所述外壳、光发射器(OE)和主检测器(MD)被相对彼此布置为使得待由光发射器(OE)发射的光的至少一部分激发所述荧光探头并且使得荧光发射的至少一部分到达所述主检测器(MD)。

3. 根据权利要求1或2所述的传感器模块,其中,

-滤光器(OF)被布置在所述第二孔(AP2)的上方或内部,并且被配置为仅使相对于所述指定波长发生光谱偏移的光通过,并且

-所述滤光器(OF)被固定到外壳,或者,所述滤光器(OF)是可更换的。

4. 根据权利要求1或2所述的传感器模块,其中,

-主检测器(MD)包括单光子雪崩二极管SPAD或SPAD的阵列,和/或

-光发射器(OE)包括配置为发射光的垂直腔表面发射激光器VCSEL或垂直外腔表面发射激光器VECSEL。

5. 根据权利要求1或2所述的传感器模块,其中,光发射器(OE)能够在操作范围内调谐,并且控制单元(CU)布置为将所述指定波长设置为所述操作范围内的值。

6. 根据权利要求1或2所述的传感器模块,其中,一个或多个光学透镜或光学透镜系统耦接到所述第一孔和/或第二孔(AP1、AP2)。

7. 根据权利要求1或2所述的传感器模块,其中,所述测量块(MB)包括一个或多个时数转换器(TDC)。

8. 根据权利要求7所述的传感器模块,其中,所述直方图块(HIST)包括连接到所述一个或多个时数转换器(TDC)的一个或多个存储器单元。

9. 根据权利要求1或2所述的传感器模块,其中,所述处理电路(PRC)和/或控制单元(CU)包括微控制器。

10. 根据权利要求1或2所述的传感器模块,其中,所述测量块(MB)、直方图块(HIST)、处理电路(PRC)、控制单元(CU)和主检测器(MD)被集成到单个半导体管芯(SD)中。

11. 根据权利要求10所述的传感器模块,其中,所述光发射器(OE)

-被集成到同一单个半导体管芯(SD)中,或

-包括单独的半导体管芯,其电连接到所述单个半导体管芯(SD)。

12. 根据权利要求1或2所述的传感器模块,还包括载体(CA),其中,

-所述不透明外壳(OH)被布置在载体上并且所述外壳(OH)包括光屏障(LB),所述光屏障(LB)将所述外壳(OH)分隔成所述第一腔室和第二腔室(CH1、CH2),

-所述第一腔室和第二腔室(CH1、CH2)还由布置在外壳(OH)中的框架主体(FB)横向限制,

-盖部分(CS)设置为与载体(CA)相对,并且由此覆盖腔室(CH1、CH2),并且

-所述盖部分(CS)、框架主体(FB)和光屏障(LB)由连续的材料件制成。

13. 根据权利要求12所述的传感器模块,其中,所述盖部分(CS)、框架主体(FB)和光屏障(LB)由模制材料件制成。

14. 一种荧光检测设备,包括:

-外壳,其具有检测孔,

-电子板,其布置在所述外壳中并且具有中央处理单元,

-显示单元,其连接到所述电子板并且附接到所述外壳,和

-根据权利要求1或2所述的传感器模块,其布置在所述外壳中,位于所述检测孔后。

15. 根据权利要求14所述的检测设备,还包括以下中的至少一个:

-透镜,其布置在检测孔中或检测孔上,和/或

-xy扫描级,其耦接到所述检测设备并且布置为分别相对于荧光探头来移动所述设备或相对于所述设备来移动荧光探头。

16. 根据权利要求15所述的检测设备,其中,所述透镜是扫描透镜和/或宽视场透镜。

17. 一种使用传感器模块来确定荧光寿命的方法,所述传感器模块包括不透明外壳(OH),所述不透明外壳(OH)具有由光屏障(LB)分隔开的第一腔室(CH1)和第二腔室(CH2),所述方法包括以下步骤:

-将荧光探头(FP)定位在所述传感器模块前方,

-通过控制单元(CU)启动光发射器(OE)的脉冲发射,

-发射指定波长的光脉冲,所述指定波长的光脉冲被设置为通过第一孔(AP1)并且使用布置在所述第一腔室(CH1)中的光发射器(OE)来光学地激发荧光探头(FP),

-通过第二孔(AP2)并且使用布置在第二腔室(CH2)中的主检测器(MD)来检测从荧光探头(FP)接收的光子,

-通过测量块(MB)来确定表示所接收的光子中的一个光子相对于发射脉冲的到达时间的相应差值,

-使用直方图块(HIST)并且通过处理电路(PRC)来将差值累积在直方图中:

-通过处理电路(PRC),基于对直方图的评估来计算飞行时间值,

- 根据所述飞行时间值计算荧光寿命,和
 - 生成输出信号(OS),其指示荧光探头的荧光寿命,
- 其中,
- 在测量操作模式期间,所述荧光探头相对于传感器模块位于已知且恒定的距离,以及
 - 在飞行时间操作模式中,所述传感器模块被设置为根据所述差值计算在作为标靶的荧光探头处反射的光的飞行时间值而不是荧光发射的飞行时间值,其中,所述差值被转换为距离值,并且其中,所述距离值用于补偿荧光寿命测量中的时间偏移。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中,通过将荧光探头(FP)相对于所述传感器模块设置在几个不同的位置处,并且基于指示荧光探头在所述位置处的荧光寿命的相应输出信号(OS)的生成,来生成荧光图像(FI)。

荧光寿命传感器模块和使用传感器模块确定荧光寿命的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种荧光寿命传感器模块和一种使用传感器模块确定荧光寿命的方法。

背景技术

[0002] 基于荧光的分析是在基础研究和开发方面的基本工具。荧光的检测允许前所未有的深入了解荧光分子及其直接邻近区域的纳秒级电子态的微小变化。在荧光分析中,检测由荧光团发射的光。这种荧光团或荧光分子能够使用适当波长的光来光学激发。继而,该分子经历各种辐射或非辐射内部过渡到电子激发态,然后通过发射更长波长的光子衰变回其基态。这种衰变本质上是随机的,并且通过衰减速率或荧光寿命来表征。荧光寿命是特殊的荧光探头的特定特性。然而,寿命也对分子的直接物理和化学邻近区域敏感。因此,确定荧光寿命允许识别特定的探头派生信号以及将它们与特定背景荧光分离。

[0003] 对于许多荧光团,荧光团在其激发态下的平均时间在纳秒范围内。现代荧光设备能够提供高精度地确定寿命所需的时间分辨率的电子设备。

[0004] 例如,单光子雪崩二极管阵列提供了高灵敏度并且允许检测到单光子。例如,通过时间相关的单光子计数(TCSPC)的原理分析由这些类型的检测器提供的传感器信号。然而,目前的荧光寿命分析设备往往体积庞大,对光学失调敏感且昂贵。因此,荧光原理的一般应用仅限于研究实验室。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种荧光寿命传感器模块和一种使用传感器模块确定荧光寿命的方法,该传感器模块需要更少的空间并支持移动设备中的实现。

[0006] 这些目的是通过独立权利要求的主题实现。从属权利要求中描述了另外的改进和实施例。

[0007] 应当理解,参照任何一个实施例描述的任何特征可以单独使用或与下文描述的其他特征相结合,并且还可以与任何其他实施例的一个或多个特征组合使用,或者与任何其他实施例组合使用,除非其明确地被描述为替代方案。此外,在不脱离如所附权利要求中所限定的荧光寿命传感器模块的和使用传感器模块确定荧光寿命的方法的范围的情况下,也可以采用下面未描述的等同物和修改。

[0008] 在至少一个实施例中,荧光寿命传感器模块包括不透明外壳,该不透明外壳具有第一腔室和第二腔室。腔室由布置在外壳中的光屏障分隔开。传感器模块还包括光发射器和检测器。光屏障布置成阻挡光(例如,来自光发射器的直接发射)到达检测器。

[0009] 例如,外壳包括模具材料或光学不透明材料。术语“光学不透明”是指对电磁辐射(例如,波长在光发射器的发射波长范围内的光)的不透明性。“不透明”还可以包括对例如红外线、可见光和/或紫外线辐射的不透明度性。一般,如果未有另外说明,下文中表述“光”是指可见光、红外线和紫外线光谱中的电磁辐射。通常,外壳的材料相对于光发射器的发射

和来自荧光探头的发射是不透明的。术语“指定波长”表示在荧光实验期间使用的已知激发波长。例如，光发射器可以具有一个或更多个发射谱线。将用于激发探头的特定波长被称为“指定波长”。类似地，在光发射器在连续或离散的波长范围内是可调谐的情况下，用于激发荧光探头的波长也被称为“特定波长”。

[0010] 此外，如果没有另外说明，第一和第二腔室至少对指定波长在光发射器的发射波长范围内的光和来自荧光探头的发射是半透明或透明的。第一和第二腔室可以填充有光学透明或半透明材料，例如模制材料。

[0011] 然而，腔室也可以不填充任何材料并且仅包含空气。此外，腔室也可以填充不同的材料，例如，第一腔室可以填充有对光发射器的发射波长透明的模制材料，然而，第二腔室可以填充有这样的模制材料，其对来自荧光探头的Stokes移位发射是透明的，并且衰减或阻挡光发射器的发射。这样，该材料具有用于荧光检测的过滤功能。

[0012] 光发射器布置在第一腔室中并且配置成通过外壳中的第一孔发射，光发射器发射特定波长的光脉冲。特定波长被设置成光学地激发设置在传感器模块前方的荧光探头。例如，光发射器包括发光二极管或激光二极管。此外，它们也可以是在传感器模块中实现的一个以上的发射器。

[0013] 检测器被布置在第二腔室中。检测器被配置成检测通过第二孔进入的光。特别地，检测器被布置成检测由荧光探头发射的光子。换言之，在探头被光发射器激发之后，检测器对来自荧光探头的荧光发射敏感。检测器可以包括点状检测器，例如，单个的光电二极管；或一个以上检测器的阵列，例如，光电二极管的阵列。此外，检测器可以是图像检测器，例如电荷耦合器件CCD，或CMOS光电传感器。

[0014] 控制单元被配置成启动光发射器的调制或脉冲发射。光发射器的发射通常被调制，例如，发射是脉冲调制的或连续波（例如，正弦波或方波）调制的。例如，控制单元生成控制信号的触发脉冲，该触发脉冲启动光发射器以响应地发射电磁辐射的一个或多个发送脉冲。脉冲可以具有kHz范围内的频率，例如80kHz。在操作中，光发射器发射特定波长的光，其照射传感器模块外部的标靶。

[0015] 传感器模块还具有测量块，该测量块被配置为确定相应的差值。该差值表示接收光子相对于其相应发射脉冲的到达时间。在标靶包括荧光探头的情况下，分子可以被光学激发，并且继而发射光子，发射的光子最终传播回到光子被检测器所检测的传感器模块。因此，荧光能够通过脉冲激发来激发，例如，通过短激光脉冲重复地激发。激发和发射之间的时间差由传感器模块的电子期间测量，该电子期间在某种意义上充当秒表。

[0016] 例如，到达时间由发出发射脉冲的时刻与检测到接收的发射（例如单个光子）的时刻之间的时间差来定义。可以通过检测器生成一个时刻，例如，通过在每次检测到光子时生成定时信号。可以通过控制单元向测量块提供另一个时刻，例如，通过在每次发射脉冲时生成定时信号。差信号能够源自全部定时信号，并且是差值和到达时间的度量。在适当的数字转换之后，可以将差值设置为数字值。

[0017] 直方图块被配置为将差值累积在直方图中。例如，直方图块包括多个可寻址存储器单元。输入的差值使直方图存储单元在其相关的数字地址处增加，例如，在直方图从测量块接收的地址处。通常，直方图块包括快速数字逻辑，例如，现场可编程门阵列（FPGA）或微处理器的形式。由于某些点的直方图块还必须可用于数据读出，因此直方图块可以中断处

理输入数据。这阻止了连续数据采集。为了可用于连续数据采集,直方图块可以包括切换电路,以便在两个或更多个存储器单元之间进行选择,使得至少一个可用于输入数据。

[0018] 处理单元结合了多种功能。首先,电路被配置成基于对直方图的评估在计算一个或更多个飞行时间值。其次,根据由直方图计算的一个或更多个飞行时间值,通过处理电路计算荧光寿命。最后,生成输出信号,其指示荧光探头的荧光寿命。输出信号可以在传感器模块的输出端处提供,并且能够由荧光检测设备传送和处理。

[0019] 评估直方图的一种方法是确定直方图数据表示中的峰值。例如,直方图可以用几个区间组织,这些区间优选地具有相同的尺寸。相邻区间之间的时间距离可以与触发脉冲之间的时间段的变化值相对应。例如,如果时间段变化了一个时间距离,则检测到的混叠接收的光子将被分类到先前混叠接收的脉冲的相邻区间中的一个内。接收的由实际荧光探头发射的光子在其到达时间相同的情况下将分类到相同的区间内。对检测到的光子的这种累积生成确定飞行时间值的峰值。继而,该飞行时间值能够转换为荧光寿命。

[0020] 评估直方图的另一种方法是确定直方图数据表示中的峰值斜率。例如,每个时间区间的光子到达的直方图表示从“单次拍摄”时间分辨模拟记录得到的时间衰减。能够通过根据直方图中收集的数据拟合衰减函数(例如,指数衰减函数)来确定斜率。衰减率是荧光寿命的指示。最后,通过处理单元生成输出信号,以作为计算的衰减率或荧光寿命的度量。

[0021] 所提出的传感器模块包括用于执行荧光分析的部件,所述分析例如是在单个封装中对时间相关的单个光子进行计数。实际上,传感器模块可以在一个封装中包括电源、检测器和数据分析。传感器模块能够做得足够小,以适应像智能手机或平板电脑等移动设备。

[0022] 荧光分析能够实现为移动应用,而不需要庞大的设备。因此,传感器模块对光学失准不太敏感,并且由于晶片级制造,能够使得成本低得多。因此,荧光原理的典型应用不再受限于研究实验室。有许多应用领域,如化学、物理、生物学、微生物学和包括皮肤癌检测的移动医疗。传感器模块的其他应用包括能够使用相同设备完成的成像、自动聚焦和荧光寿命成像显微镜(FILIM)。

[0023] 此外,传感器模块还能够用于飞行时间(ToF)应用,例如距离测量。例如,距离测量能够补充荧光信息的检测以用于校准目的。实际上,在测量操作模式期间,荧光探头可以相对于传感器模块位于已知且恒定的距离。然而,在飞行时间操作模式中,传感器模块可以被设置为根据差值计算在标靶处反射的光的飞行时间值而不是荧光发射的飞行时间值。能够将差值转换为距离值。继而,距离值能够用于补偿荧光寿命测量中的时间偏移。

[0024] 在至少一个实施例中,外壳还包括具有主表面的盖部分。可选地,外壳可以具有布置在主表面上的盖板。然而,盖板可以是可以在其中实现光学传感器模块的设备(例如,移动电话或平板电脑)的一部分。

[0025] 外壳可以布置在载体上,使得光发射器位于第一腔室内部,检测器位于第二腔室内部,但两者都附接到载体。盖部分的主表面的位置与载体相对。传感器模块还包括用于操作光发射器和检测器以及片上信号处理的一对装置。传感器模块包括测量块、直方图块、处理电路和控制单元。这些装置可以布置在载体上或通过其他方式集成到外壳中,例如,通过模制。

[0026] 在至少一个实施例中,第一和第二孔都位于光发射器的发射体积或发射锥内。其中,发射体积或发射锥包括空间中至少在理论上可以被发射器(例如,对于光学传感器模块

内的固定发射器位置和定向)照射的所有点。

[0027] 在至少一个实施例中,荧光探头位于传感器模块的视场内。外壳、光发射器和检测器相对于彼此被布置为使得由光发射器发射的光的至少一部分激发荧光探头。此外,该布置使得至少一部分荧光发射到达检测器。

[0028] 在操作期间,包括荧光探头的标靶设置在传感器模块的视场内。通过光发射器发射的每个脉冲,荧光探头能够被光学激发以发射光子。光子的发射是一个随机过程,但光子有机会穿回到传感器模块并且被检测器所检测到。能够分析到达检测器的一部分荧光发射并收集为直方图。最终,能够评估直方图并且能够确定荧光寿命。

[0029] 在至少一个实施例中,滤光器布置在第二孔的上方或内部。滤光器被配置为仅使相对于指定波长发生光谱偏移的光通过。此外,滤光器可以固定到外壳,或替代地,滤光器可能是可更换的。此外,滤光器也布置在检测器和/或光发射器的至少部分上。

[0030] 滤光器是将由光发射器的激发与由检测器检测到的荧光分开的装置。通常,荧光发射根据荧光探头中分子的Stokes移位而发生红移的。因此,滤光器可以是具有透射的干涉滤波器,该干涉滤波器阻挡光发射器的特定激发波长并且通过斯托克斯移位荧光发射的波长范围。此外,还可能存在与其他荧光团竞争荧光。使用滤光器仅允许检测特定的荧光团。

[0031] 在至少一个实施例中,检测器包括单光子雪崩二极管或简称SPAD。检测器还可以包括SPAD阵列。

[0032] 在至少一个实施例中,光发射器包括垂直腔表面发射激光器,或简称VCSEL。替代地,光发射器包括垂直外腔表面发射激光器,简称VECSEL。两种激光器类型都配置为发射一个或多个指定波长的光。例如,发射能够是脉冲调制的或连续波(例如,正弦波或方波)调制的。VCSEL或VECSEL激光二极管能够提供皮秒脉冲并支持集成到集成电路中。

[0033] 在至少一个实施例中,光发射器在操作范围内是可调的。控制单元还布置成将指定波长设置为操作范围内的值。调谐允许调节对一系列荧光探头的激发。此外,传感器模块能够用于通过扫过可调谐的激发波长范围来收集荧光激发光谱。

[0034] 在至少一个实施例中,一个或多个光学透镜被耦接到第一和/或第二孔。另外或替代地,光学透镜的系统能够耦接到第一和/或第二孔。

[0035] 透镜能够用于聚焦由光发射器和/或一个或多个检测器透镜发射的光,用于聚焦进入第二腔室的光。然而,透镜可以被布置用于例如在检测器上生成图像。

[0036] 透镜可以被布置在腔室中的孔中或附近。例如,发射器透镜被布置在面向光发射器的外壳的一侧上的光发射器的上方,特别是在正上方。特别地,发射器透镜可以覆盖第一孔。例如,检测器透镜被布置在面向检测器的外壳的一侧上的检测器的上方,特别是在正上方。特别地,检测器透镜可以覆盖第二孔。

[0037] 此外,透镜可以构成光学系统,或者是光学系统的一部分,以生成具有荧光探头的标靶的图像。这样,传感器模块能够用于荧光成像。光学系统可以例如提供宽视场成像以一次收集完整的图像。然而,光学系统也能够是扫描级的一部分,以便逐步地收集图像。

[0038] 在至少一个实施例中,测量块包括一个或多个时间数字转换器,简称TDC。例如,TDC包括单个全数字电路,所述单个全数字电路能够基于半导体逻辑门或它们之间的导体条中的信号的延迟时间来测量时间差,即,TDC被布置为数字地确定相应的差值。

[0039] 在至少一个实施例中,直方图块包括连接到一个或更多个时数转换器的一个或更多个存储器单元。

[0040] 在至少一个实施例中,处理电路和/或控制单元包括微控制器。

[0041] 在至少一个实施例中,测量块、直方图块、处理电路、控制单元和检测器被集成到单个半导体管芯中。这样,这些部件被集成到公共集成电路中,所述公共集成电路可以布置在载体上或例如通过模制嵌入到外壳中。

[0042] 在至少一个实施例中,光发射器被集成在相同的单个半导体中。通常,诸如VCSEL激光二极管等的光源连接到所述集成电路,并且集成电路仅包括专用驱动电路。替代地,光发射器被集成到单独的半导体管芯中,该半导体管芯电连接到所述单个半导体管芯。如果能够通过例如CMOS工艺集成该部件,则所述单个集成电路也可以包括光源其本身。

[0043] 在至少一个实施例中,荧光检测设备包括外壳、电子板、显示单元和传感器模块。

[0044] 外壳具有检测孔。电子板布置在外壳中并且具有中央处理单元。通常,荧光检测设备是诸如智能手机或平板电脑的移动设备。因此,电子板可以具有附加的电子组件。显示单元连接到电子板并附接到外壳。例如,显示单元是触摸屏。传感器模块被布置用于根据上文所讨论和所附权利要求中所描述的原理来确定荧光寿命。传感器模块布置在外壳中,位于检测孔后。

[0045] 在至少一个实施例中,检测还包括透镜、物镜和/或xy扫描级。例如,透镜布置在检测孔中或检测孔上。透镜可以是设备的相机系统的一部分,设备例如是智能手机或平板电脑的相机。然而,透镜也可以是能够布置在检测孔的前方的外部系统的一部分。例如,显微镜附件可以包括诸如显微镜物镜的透镜,并且为荧光检测设备补充显微功能。此外,透镜可以是被布置成移动其元件并由此改变沿x和y方向的光路的扫描透镜。由光发射器发射的入射光束相对于透镜的光轴变化。通过改变入射的角度,使得焦点扫描在标靶上的图像平面中的视场上方。

[0046] 此外,透镜可以是宽视场透镜,例如物镜或显微镜物镜。这种透镜允许对宽视场成像并且从标靶上的各种位置收集荧光发射。从各种位置收集荧光发射的另一种方法是使用耦接到检测设备的xy扫描级。该扫描级被布置成相对于荧光探头移动设备(或其部分)。替代地,xy扫描级可以被布置成相对于设备移动荧光探头。

[0047] 在至少一个实施例中,确定荧光寿命的方法包括以下所讨论的步骤。使用包括不透明外壳的传感器模块来执行该方法,该不透明外壳具有由光屏障间隔开的第一腔室和第二腔室。

[0048] 首先,将荧光探头定位在传感器模块前。控制单元启动布置在第一腔室中的光发射器的脉冲发射。发射的脉冲通过腔室中的第一孔离开传感器模块。

[0049] 发射的光脉冲具有布置成光学地激发荧光探头的指定波长。光子从荧光探头发射并通过第二腔室中的第二孔接收。使用布置在第二腔室中的检测器检测照片。

[0050] 测量块确定各自的差值,所述各自的差值表示一个或更多个接收的光子相对于发射脉冲的到达时间。直方图块用于将差值累积在直方图中,在后续步骤中,通过处理单元来评估该直方图。

[0051] 首先,通过处理电路,基于对直方图的评估来计算飞行时间值或多个飞行时间值。其次,根据飞行时间值计算荧光寿命。最后,生成输出信号,其指示荧光探头的荧光寿命。

[0052] 另外,还可以通过测量传感器模块和荧光探头之间的距离来补充评估。这可以简单地通过将荧光探头定位在已知且恒定的距离处来实现。然后,将计算的飞行时间值校准到该特定距离。然而,也能够通过相同的传感器模块来测量该距离。由光发射器发射的光可以生成反射(以相同的波长)并且能够与荧光探头的荧光发射区分开。反射的光引起差值和相应飞行时间值。然而,不是计算寿命,而是可以将这些飞行时间值转换为距离值。这样,就可以校准不同距离处的荧光寿命。

[0053] 在至少一个实施例中,根据多个荧光寿命测量来生成图像。特别地,荧光探头相对于传感器模块定位在几个不同的位置处。基于生成各自的输出信号,所述各自的输出信号中的每一个指示在特定位置处的荧光探头的荧光寿命,荧光图像被构造为所述位置的函数。

附图说明

[0054] 在下文中,参考附图更详细地描述了上文给出的原理,其中给出了示例性实施例。

[0055] 在示例性实施例和下面的附图中,相似或相同的元件可以各自设置有相同的附图标记。然而,附图中示出的元件及其彼此之间的尺寸关系不应被视为真实比例。相反,可夸大各个元素(例如层、部件和区域)以实现更好的说明或改进的理解。

[0056] 图1示出了荧光寿命传感器模块的示例性实施例,

[0057] 图2示出了荧光寿命传感器模块的示例性实施例,

[0058] 图3示出了荧光寿命传感器模块的示例性框图,

[0059] 图4示出了用于确定具有荧光寿命传感器模块的荧光寿命的示例性直方图,和

[0060] 图5A、5B示出了具有荧光寿命传感器模块的示例性移动设备。

具体实施方式

[0061] 图1示出了荧光寿命传感器模块的示例性实施例。传感器模块(以侧视图示出)包括载体CA和布置在载体上的不透明外壳OH。外壳包括光屏障LB,光屏障LB将外壳分成第一和第二腔室CH1、CH2。第一和第二腔室CH1、CH2进一步由布置在外壳中的框架主体FB横向限制。盖部分CS与载体CA相对,并且从而覆盖腔室CH1、CH2。盖部分CS、框架主体FB和光屏障LB由连续的材料件制成,例如,由模制材料件制成。

[0062] 载体CA为集成在传感器模块中的电子元件提供机械支撑和电连接。例如,在该实施例中,载体CA包括印刷电路板PCB(未示出)。然而,在其他实施例(未示出)中,载体CA也能够是外壳的一部分,并且电子元件例如通过模制嵌入外壳中。

[0063] 光发射器OE位于第一腔室CH1内。光发射器OE被布置在载体CA上并且电连接到载体CA,例如,连接到PCB。光发射器OE是激光二极管,例如VCSEL或VECSEL。这些类型的激光器被配置为发射特定波长的光,例如,电磁波光谱的UV、可见或红外线部分的光。在该特定实施例中,光发射器OE可调谐以用特定波长发射。特定的发射波长或发射光谱位于IR或UV中。例如,垂直腔表面发射激光器VCSEL或垂直外腔表面发射激光器VECSEL主要在IR中发射,例如,在940nm处。

[0064] 主检测器MD布置在第二腔室CH2内和载体CA上。在该特定实施例中,主检测器MD与下面进一步讨论的其他电子器件一起集成到单个半导体管芯SD中。主检测器MD包括对单光

子敏感的SPAD阵列。

[0065] 第一和第二孔AP1、AP2被布置在盖部分CS中。第一和第二孔AP1、AP2分别位于光发射器OE和主检测器MD的上方。实际上,孔AP1、AP2分别位于光发射器OE的发射锥内和主检测器MD的视场内。其中,发射锥包括空间中的至少在理论上可以被光发射器OE(例如,对于光学传感器模块内的固定的发射位置和方向)照射的所有点。

[0066] 类似地,主检测器MD的视场包括空间中的所有这样的点,至少在理论上,在外部的标靶TG处反射后的光可以在该点处穿过主检测器MD,例如,对于光学传感器模块内的固定的检测器位置和方向。

[0067] 此外,滤光器OF被布置在主检测器MD上方的第二孔AP2中。通常,滤光器具有在光发射器的特定波长处阻挡透射或至少衰减的透射特性。这样,防止检测器由于光发射器的相对高的发射强度而溢出。此外,透射特性布置成使相对于光发射器的特定发射波长发生红移的光通过。在激发时,荧光探头将发射波长比激发光更长的光。通过滤光器OF对荧光进行滤波,滤除杂射的激发光或背景BG。滤光器可以是干涉滤波器,例如光学截止滤波器,可以是带通、长通或短通滤波器。通常,相对于待研究的荧光探头选择通带,并且滤光器使波长对应于探头的荧光发射的光通过。可选地,在一个或全部孔中,可以设置中性密度滤波器并且用其来衰减光水平,以在检测器处保持单个光子统计。

[0068] 将在以下附图中详细讨论操作。然而,简而言之,传感器模块相对于携带荧光探头FP的标靶TG定位。

[0069] 光发射器OE将光发射到其发射锥中并且朝向荧光探头。光发射器的出射光触发电子器件的定时,以生成定时信号或指示发射开始的开始信号。由光发射器发出的光激发探头中的荧光分子,荧光分子又转变为激发态。当从所述激发态向基态衰减时,它们发射出更长波长的光子。当这些发射的光子由检测器检测到时,另一个定时信号或停止信号被触发。通过测量块MB估计开始和停止定时信号之间的时间差,并在输出处计算差值以提供给直方图块HIST。处理电路PRC评估直方图并且得到飞行时间值,该飞行时间值表示从发射开始并以检测结束的时间段。这些飞行时间值表示荧光探头的荧光寿命。

[0070] 图2示出了荧光寿命传感器模块的示例性实施例。传感器模块以透视图示出。包括框架主体FB的不透明外壳OH布置在载体CA上,并且包括实现荧光检测系统所需的所有部件,所述荧光检测系统在一个小封装中包括作为光源的光发射器,检测器和分析系统。示例性封装尺寸为约4mm×2.5mm×1mm。此外,附图示出了外壳中的孔AP1和AP2,以利于传感器模块的发射和检测。

[0071] 图3示出了荧光寿命传感器模块的示例性框图。图中所示的部件全部布置并电连接到载体CA,例如印刷电路板。半导体管芯SD包括集成电路。集成电路包括控制单元CU、驱动器单元DRV、主检测器MD和诸如测量块MB和直方图块HIST等的预处理部件,以及处理电路PRC。

[0072] 控制单元CU启动或触发光发射器OE的发射。例如,控制单元生成控制信号的触发脉冲,其启动光发射器以响应地发射电磁辐射的一个或多个发送脉冲。控制信号的触发脉冲被提供给驱动器单元DRV,驱动器单元DRV具有到光发射器OE(例如,VCSEL激光二极管)的接口,并且例如允许对调制和偏置电流进行数字控制。光发射器OE的发射通常被调制,例如,发射是由脉冲调制或连续波(例如,正弦波波或方波)调制。例如,脉冲可以具有kHz范围

内的频率,例如80kHz。控制信号也被发送到测量块MB,例如,通过在控制单元CU每次触发光发射器OE的脉冲发射时生成定时信号。

[0073] 响应于控制单元CU的控制信号的触发脉冲,驱动器单元DRV驱动光发射器OE。光发射器发出的光由透镜聚焦并且被引导至标靶TG并且激发荧光探头FP中的荧光发射。由探头发射的光子可以经由另一个透镜和滤光器OF穿回到传感器模块并且进入该模块。每当检测到光子时,检测器生成定时信号,该定时信号被提供给测量块MB并用于确定荧光寿命。

[0074] 例如,到达时间由发出发射脉冲时的时刻与检测到接收发射(例如,单个光子)的时刻之间的时间差来定义。测量块MB接收指示发射的开始和检测的停止的两个定时信号,并且从这两个定时信号导出差信号。该差信号是对开始和到达时间之间的差值的度量。测量块MB包括一个或多个时数转换器,其将定时信号或差信号转换为数字差值。

[0075] 差值被输出到直方图块HIST并且累积到直方图中。直方图的区间具有固定的时间宽度 t_{fix} 。与 $t+t_{fix}$ 内的到达时间相对应的差值被绘制在一个特定的区间中。为此目的,直方图块包括多个可寻址的存储器单元。输入的差值使直方图存储器单元在其相关的数字地址(即,由时间-数字转换器提供的地址)处增加。

[0076] 进一步的数据分析由处理电路PRC完成。在特定的实施例中,处理单元包括微控制器,该微控制器被编程以执行多个处理步骤。基本上,微控制器被配置成基于对直方图的评估来计算飞行时间值。然后将这些飞行时间值计算为荧光寿命。微控制器生成输出信号OS,其指示荧光探头FP的荧光寿命。将参考图4讨论数据分析的细节。

[0077] 输出信号OS能够用于生成荧光图像。例如,诸如智能手机和平板电脑的移动设备通常配备有高分辨率相机系统。处理电路PRC或移动设备的处理器能够被布置成利用传感器模块的输出信号来叠加和匹配由移动设备拍摄的图片。这生成例如能够在移动设备的显示器上输出的荧光图。为了从标靶上的不同位置收集输出信号,传感器模块能够与扫描透镜(诸如物镜等的宽视场透镜)进行组合。 xy 扫描级能够相对于荧光探头移动该移动设备(或其部分)。替代地, xy -扫描级可以相对于设备移动荧光探头,以便收集数据,即,来自不同位置的输出信号OS。基于在特定位置处生成相应的输出信号OS,荧光图像被构造为位置的函数。

[0078] 图4示出了用于利用荧光寿命传感器模块确定荧光寿命的示例性直方图。直方图累积由光发射器循环发射脉冲和由检测器相应地检测荧光发射所生成的差值。数字定时结果由差值表示,然后用于寻址直方图存储器,使得每个可能的差值与存储器单元或固定时间宽度 t_{fix} 的直方图区间相对应。随着每个检测事件,被寻址的直方图单元增加。当已经收集了足够的计数时,能够读出直方图存储器。然后直方图数据能够用于显示和数据分析,即,荧光寿命计算。

[0079] 示例性直方图使出了与两个不同的荧光寿命值相对应的两个峰值。峰值的位置确定了飞行时间值。继而,该飞行时间值能够转换为荧光寿命。利用更高的时间分辨率,能够确定直方图表示中的峰值的斜率。能够通过根据直方图中收集的数据拟合衰减函数(例如,指数衰减函数)来确定斜率。衰减率是荧光寿命的倒数。

[0080] 所提出的用于确定荧光寿命的方法基于飞行时间测量。因此,该方法还取决于传感器模块与具有荧光探头的标靶之间的距离。因此,仅在以相同的恒定距离收集时,确定的荧光寿命值才是可比较的。以不同距离测量的荧光寿命可能需要用偏移校准。

[0081] 存在几种方法以实现可比较的寿命测量。首先,可以在一个或多个荧光寿命测量期间,简单地保持恒定的距离。例如,这可以通过选择xy扫描级来移动荧光探头或传感器模块来实现。其次,通常传感器模块或荧光检测设备配备有一个或多个透镜,例如显微镜物镜或扫描物镜。这些透镜具有限定的焦距,并且因此探头能够聚焦到限定的焦点。当聚焦时,也就建立荧光寿命测量的限定距离。最后,所提出的传感器模块也能够用作飞行时间测量设备。该装置还可以记录从光发射器反射的光,而不记录荧光发射。使用相同的电路,反射光也会生成到达时间,该到达时间也能够转换为飞行时间值。这种飞行时间值是距离的函数,因此能够用作校准荧光寿命测量的偏移。

[0082] 图5A和图5B示出了具有荧光寿命传感器模块的示例性移动设备。例如,移动设备是平板电脑(参见图5A)或智能电话(参见图5B)。两个设备都包括外壳、电子板、显示单元和传感器模块。例如,传感器模块布置在检测孔后面的外壳中。集成到移动设备中的相机和光学器件能够用于使由移动设备拍摄的图片与由传感器模块收集的荧光寿命数据进行组合。成像允许基于来自荧光探头的荧光的寿命或衰减速率的差异来生成图像。因此,移动设备能够用于移动荧光寿命成像显微镜(FILIM)。

[0083] 附图标记

[0084] AP1 第一孔

[0085] AP2 第二孔

[0086] BG 背景

[0087] CA 载体

[0088] CS 盖部分

[0089] CH1 第一腔室

[0090] CH2 第二腔室

[0091] CU 控制单元

[0092] FB 框架主体

[0093] FP 荧光探头

[0094] HIST 直方图块

[0095] LB 光屏障

[0096] MB 测量块

[0097] MD 主检测器

[0098] P1 峰值

[0099] P2 峰值

[0100] PRC 处理电路

[0101] OE 光发射器

[0102] OF 滤光器

[0103] OH 不透明外壳

[0104] OS 输出信号

[0105] SD 半导体管芯

[0106] TDC 时数转换器

[0107] TG 标靶

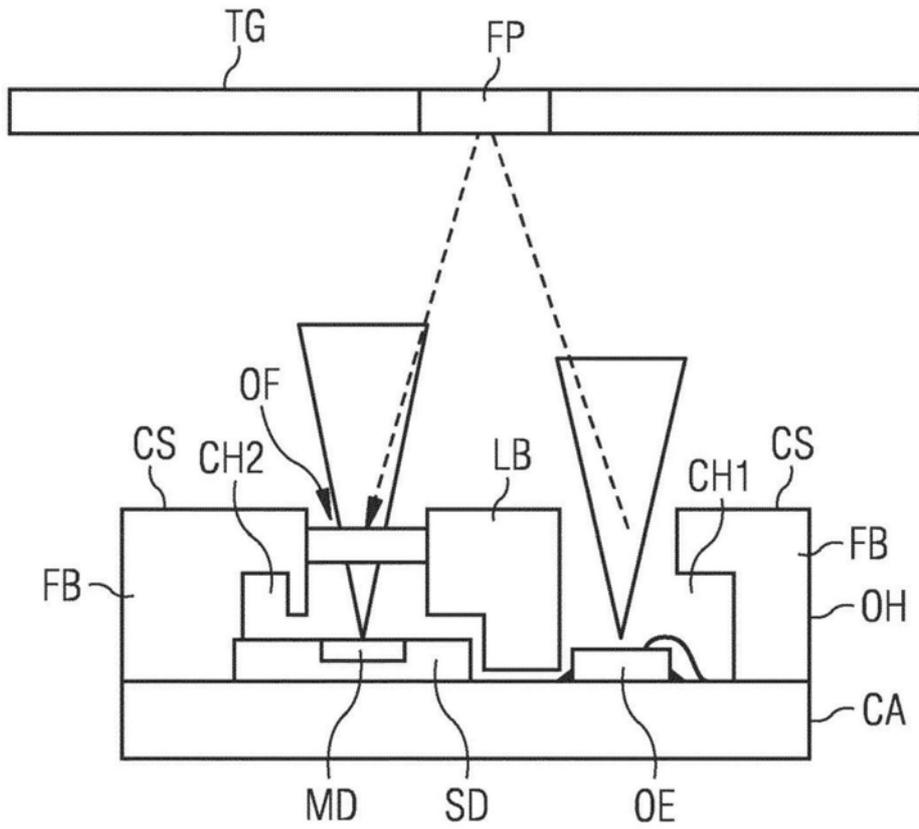


图1

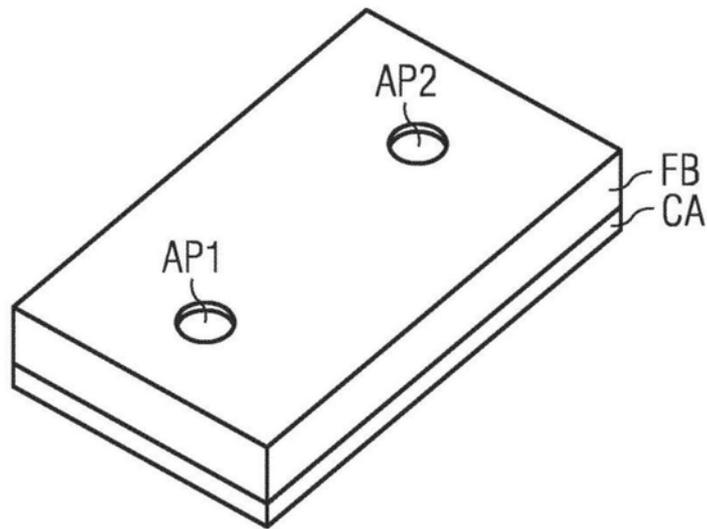


图2

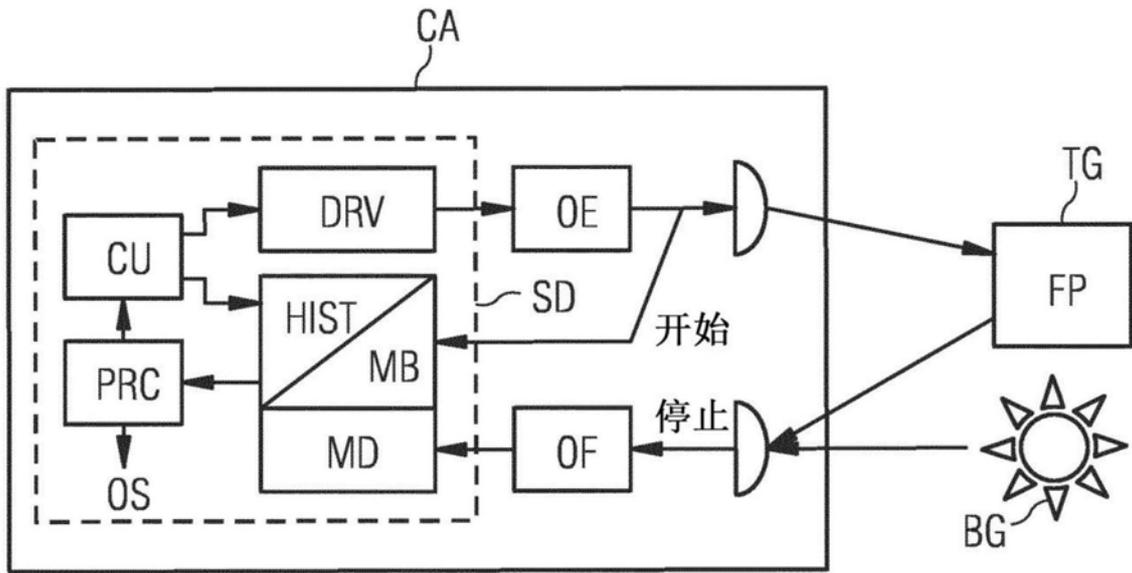


图3

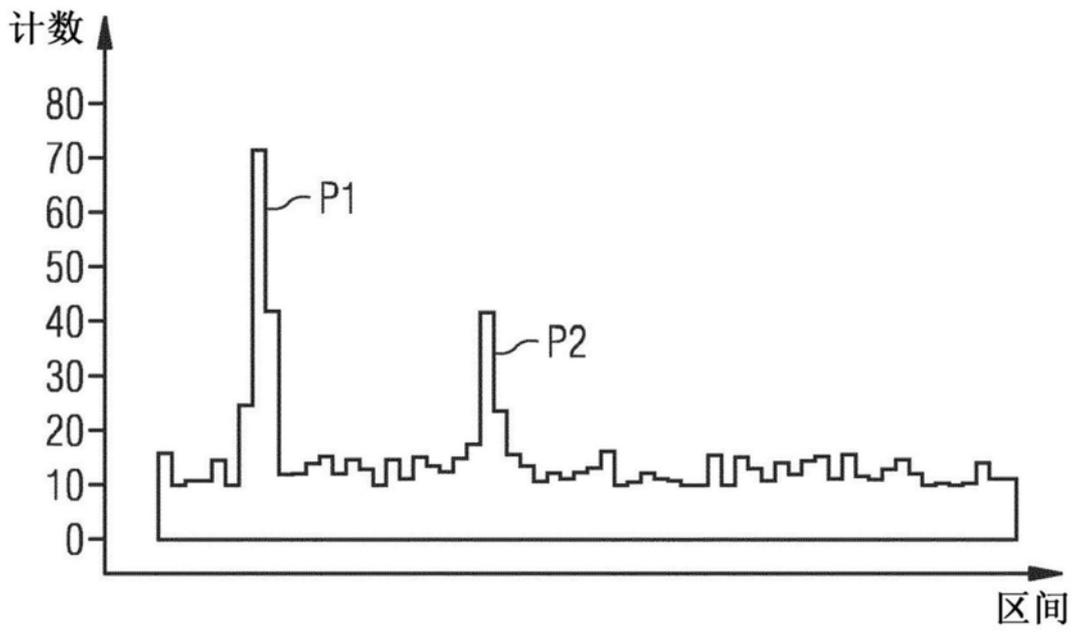


图4

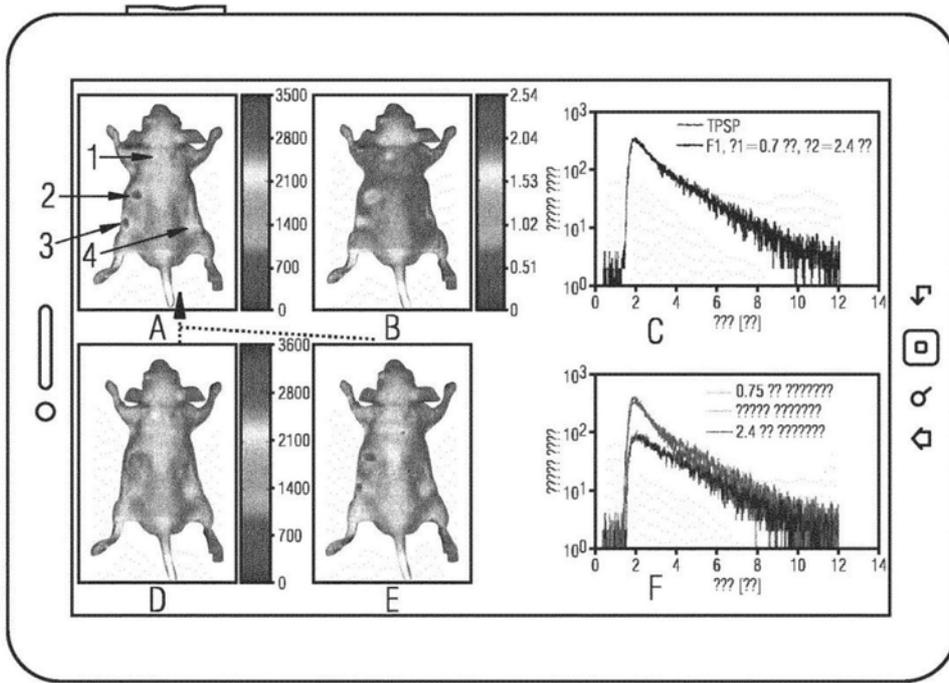


图5A

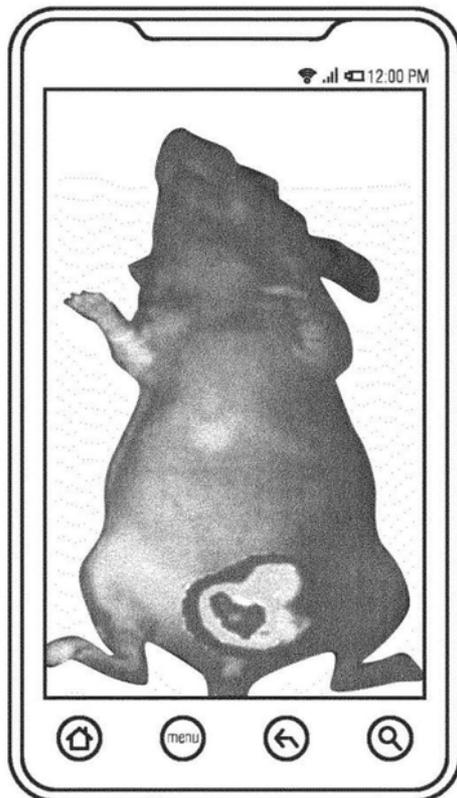


图5B