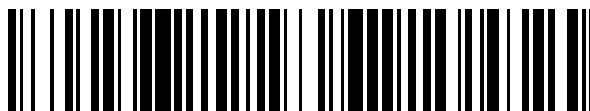


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 738**

51 Int. Cl.:

H03K 5/1534 (2006.01)

H03K 5/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2016 PCT/EP2016/075211**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.04.2017 WO17068035**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2016 E 16790911 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3365975**

54 Título: **Método de procesamiento de señales para la generación de histograma, y dispositivo y uso correspondientes**

30 Prioridad:

22.10.2015 EP 15382520

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.04.2020

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT DE BARCELONA (100.0%)
Centre de Patents de la UB, Baldiri Reixac 4 -
Torre D
08028 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**DIEGUEZ BARRIENTOS, ANGEL;
ALONSO CASANOVAS, OSCAR;
CANALS GIL, JOAN y
VILELLA FIGUERAS, EVA**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 751 738 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de procesamiento de señales para la generación de histograma, y dispositivo y uso correspondientes.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a un método de procesamiento de señales para la generación de un histograma a partir de una pluralidad de detectores de eventos, en el que cada uno de dichos detectores de eventos genera una señal de evento como respuesta a un evento externo, como se muestra, por ejemplo, en el documento GB 2447 264 A. La invención también se refiere a un dispositivo y uso correspondientes.

Estado de la técnica

15 Un histograma es una representación de una distribución de datos numéricos. Para generar un histograma, el primer paso es dividir toda la gama de valores en una serie de pequeños intervalos conocidos como clases (esto en ocasiones, se conoce como "clasificar" el rango de valores), y posteriormente se cuenta cuántos valores caen en cada intervalo.

20 La generación de histogramas se utiliza en varias aplicaciones, entre ellas, pero de forma no limitativa, las medidas de tiempo de decaimiento de la fluorescencia de muestras biológicas tales como las que se utilizan para el diagnóstico y seguimiento de un gran número de enfermedades, incluyendo el cáncer y la demencia. Este tipo de medidas típicamente necesita una extrema sensibilidad y circuitos capaces de operar a escalas de tiempo muy pequeñas, incluso de nanosegundos o picosegundos. Otras aplicaciones incluyen la caracterización del ruido en función del tiempo, el modelado de redes inalámbricas, el modelado del tráfico de Internet, etc. Todos ellos comparten el problema de tratar con grandes cantidades de datos en escalas de tiempo breves.

25 En el ejemplo de histogramas de decaimiento de fluorescencia, los detectores de eventos elegidos hasta la fecha han sido tubos fotomultiplicadores (PMT, *Photo-Multiplier Tube*), Dispositivos de carga acoplada (CCD, *Charge-Coupled Device*) y, recientemente, de fotodiodos de avalancha de fotón único (SPAD, *Single-Photon Avalanche Diode*), siendo esta última una solución cada vez más común, dado que son menos voluminosos y caros. Otras aplicaciones dependen de otros tipos de detectores de eventos.

30 Para la generación de un histograma, se conecta un único detector de eventos o una agrupación de detectores de eventos del tipo de los detectores nombrados anteriormente, a un circuito de lectura encargado de generar el histograma deseado.

35 En las soluciones de tiempo limitado, los detectores se activan y desactivan periódicamente para adquirir los eventos individuales en clases que corresponden a intervalos de tiempo consecutivos. El problema con este tipo de enfoques es que la resolución obtenible es baja, y no resultan adecuados para aplicaciones donde el tiempo es un aspecto crítico como son las medidas de tiempos de decaimiento de fluorescencia.

40 Otros métodos se basan en la representación del tiempo de llegada de cada evento individual. Por ejemplo, cuando se utilizan SPAD, es común que las corrientes de avalanchas originadas por el impacto de un fotón en el fotodiodo se detecten con un circuito simple que actúa como comparador, y luego se contabilicen utilizando diferentes métodos ejecutados dentro o fuera del chip (del inglés, *on-chip* y *off-chip*). En este contexto *on-chip* se refiere a soluciones integradas con el circuito del sensor, mientras que *off-chip* requiere una interfaz de comunicación con componentes externos. En términos generales, contra más datos se deban transmitir a altas tasas de frecuencia más alto el consumo de energía.

45 50 En varias soluciones conocidas, se realiza la contabilización del tiempo de llegada de cada evento, por ejemplo, con un FPGA (*Field Programmable Gate Array*) *off-chip* o con TDC (*Time-to-Digital Converter*) *on-chip*, y luego realizar la agregación de cada clase del histograma, es decir, realizar la suma del número de eventos que han ocurrido durante la ventana de tiempo de cada una de las clases. Estas soluciones tienen una alta resolución, pero también tienden a requerir un alto consumo de energía debido a la gran cantidad de conmutaciones a altas frecuencias.

55 Además, el uso de una muchos TDC, en especial cuando hay no se trata de un único detector de eventos sino de una agrupación de ellos, conduce a unos dispositivos más voluminosos, y también puede tener un impacto en el coste.

60 Por lo tanto, se necesita una solución capaz de generar histogramas de alta resolución y al mismo tiempo, mantener un consumo de energía bajo y un coste de producción contenida.

Sumario de la invención

65 La invención tiene por objeto proporcionar un método de procesamiento de señales para la generación de

histograma capaz de generar histogramas *on-chip* usando un circuito de bajo consumo de energía.

Esta finalidad se consigue mediante un método de procesamiento de señales para la generación de histograma del tipo indicado al principio, caracterizado por que los detectores de eventos están conectados a un módulo de inyección de corriente que está conectado a una pluralidad de condensadores, en el que el histograma que se va a generar comprende una pluralidad de clases y cada una de las clases es unívocamente asignada a un condensador de entre la pluralidad de los condensadores, comprendiendo el método las etapas siguientes:

[a] durante un intervalo de tiempo de evento correspondiente a una clase, la pluralidad de detectores de eventos genera una pluralidad de las señales de evento como respuesta a una pluralidad de eventos externos,

[b] el módulo de inyección de corriente detecta dichas señales de evento,

[c] para cada una de las señales de evento, el módulo de inyección de corriente genera una señal de corriente correspondiente, y dicha señal de corriente se inyecta en un condensador asignado a la clase, y almacenada en el mismo,

[d] repitiendo las etapas [a] a [c] para cada clase sucesiva del histograma,

y en donde el método también comprende la lectura de la carga acumulada en cada uno de los condensadores para la clase asignada al condensador.

De esta manera, para cada evento externo detectado por la pluralidad de detectores de eventos dentro de una clase particular del histograma se genera una señal de corriente correspondiente por parte del módulo de inyección de corriente y se inyecta en el condensador asociado a esa clase. De esta forma, la carga acumulada en el condensador está directamente relacionada con el número de eventos externos que han ocurrido durante el tiempo de esa clase del histograma. Por ejemplo, si el módulo de inyección de corriente genera una corriente j para cada evento, y durante el intervalo de una clase ocurren un total de p eventos, la carga total generada y después acumulada en el condensador sería $p \cdot j$. Por lo tanto, durante el proceso, la carga almacenada en los condensadores está directamente relacionada con el histograma final. Además, las lecturas de cada condensador son valores acumulados y, como tales, se reduce la cantidad de datos, por lo que se puede llegar a obtener una alta tasa de muestreo (ventanas de histograma pequeñas). Finalmente, el método no necesita puertas digitales muy complejas conmutando a altas frecuencias y, por lo tanto, el consumo de energía es bajo. En el contexto de este documento, la señal de corriente que se va a inyectar puede ser positiva (cargando el condensador) o negativa (descargando el condensador), en aras de la claridad y simplicidad, la mayoría de los ejemplos se refieren sólo a la versión positiva, pero ambas son posibles. Preferentemente, dicho histograma es un histograma temporal puro, en el que cada clase del histograma contiene el número de eventos externos acumulados durante un intervalo de tiempo.

La invención incluye además una serie de características preferentes que son objeto de las reivindicaciones dependientes y la utilidad de los cuales se destacará a continuación en la descripción detallada de una forma de realización de la invención.

En una forma de realización preferida, el módulo de inyección de corriente comprende una rama dedicada para cada par de detector de eventos y condensador. Por lo tanto, hay una rama dedicada del circuito entre cada detector de eventos y cada condensador, y es posible controlar de forma independiente la inyección de corriente procedente de cada uno de los detectores de eventos en los condensadores dedicados correspondientes a cada clase.

En una forma de realización preferida, cada detector de eventos está unívocamente conectado a un módulo de inyección de corriente dedicado, y cada módulo de inyección de corriente está unívocamente conectado a una pluralidad de condensadores. Por lo tanto, cada detector de eventos tiene su propio circuito dedicado con un módulo de inyección de corriente y un grupo de condensadores que son distintos del módulo de inyección de corriente y los condensadores de los otros detectores de eventos. En consecuencia, las acciones llevadas a cabo por un módulo de inyección de corriente y una pluralidad de condensadores se refieren únicamente a un detector de eventos. De esta forma, cada detector de eventos puede generar un histograma temporal completo, dado que cada detector de eventos tiene su propio grupo de condensadores, una para cada clase del histograma a generar. Por lo tanto, cada detector de eventos tiene su propio circuito dedicado y puede ser controlado de forma independiente. Esto resulta particularmente ventajoso para detectar detectores de eventos defectuosos e ignorar selectivamente sus medidas, por ejemplo, deshabilitando su circuito particular. Dependiendo de la aplicación, el histograma final puede ser una combinación de los histogramas individuales de los detectores de eventos activos.

Preferentemente, cada módulo de inyección de corriente tiene una rama dedicada para cada condensador de dicha pluralidad de condensadores. Por lo tanto, hay una rama de circuito dedicada entre el detector de evento conectado al módulo de inyección de corriente y cada uno de los condensadores conectados al mismo, y es posible contralar

de forma independiente la inyección de corriente proveniente del detector de eventos en los condensadores dedicados correspondientes a cada clase.

5 En una forma de realización preferida, la pluralidad de detectores de eventos comprende diodos de avalancha de fotón único (SPAD) o agrupaciones de los mismos. Los SPAD (*Single-Photon Avalanche Diode*) son fotodetectores de estado sólido capaces de detectar señales con una intensidad tan baja como un solo fotón, y generar una corriente de avalancha con una fluctuación de unas pocas decenas de picosegundos

10 En una forma de realización preferida, la duración de cada uno de dichos intervalos de tiempo de evento es inferior a 500 ps, preferentemente inferior a 200 ps, más preferentemente dentro del intervalo comprendido entre 80 ps y 120 ps. Estas pequeñas ventanas son los intervalos utilizados para aplicaciones donde el tiempo es un factor crítico, tales como medidas de tiempos de decaimiento de fluorescencia para muestras de tejidos biológicos.

15 En una forma de realización preferida, para cada una de dichas casillas, para cada una de dichas clases, el condensador que se asigna a dicha clase almacena dichas señales de corriente durante un intervalo de tiempo de inyección predefinido asociado a dicho condensador y a dicha clase.

20 Preferentemente, la duración de cada uno de los intervalos de tiempo de inyección está dentro del rango de 50 ps a 200 ns, preferentemente entre 1 ns y 50 ns. Para aplicaciones en las que el tiempo es un factor crítico, estos rangos son un compromiso ventajoso entre el tiempo necesario para obtener la medida y la frecuencia de trabajo del circuito, teniendo también en cuenta el tiempo requerido por el condensador para acumular la carga.

25 En una forma de realización preferida, el intervalo de tiempo de inyección asociado a una clase, de entre la pluralidad de clases, es diferente, en términos de instante de inicio y/o duración, respecto al intervalo de tiempo de evento correspondiente a la misma clase. Por lo tanto, ambos intervalos no están acoplados y uno puede ser incluso mayor que el otro. Esto es particularmente ventajoso cuando el intervalo de tiempo para la clase debe ser muy pequeño (por ejemplo, cuando se mide tiempo de decaimiento de fluorescencia), lo que permite utilizar una ventana de tiempo de inyección más amplia, que también se iniciará más tarde que el intervalo de tiempo de la clase.

30 Preferentemente, los intervalos de tiempo de inyección asociados a la pluralidad de condensadores se solapan en el tiempo. Por lo tanto, se pueden realizar simultáneamente varias inyecciones, lo que resulta ventajoso si el tiempo para el total de la medida debe ser el menor posible, especialmente si los intervalos de tiempo de inyección son mayores que los intervalos de tiempo de evento. En el último caso, a título de ejemplo no limitativo, el intervalo de tiempo de inyección para una clase puede realizarse después del intervalo de tiempo de esa clase, y no existe la necesidad de esperar a la finalización del intervalo de tiempo de inyección previo.

40 En otra forma de realización preferida, los intervalos de tiempo de inyección asociados a la pluralidad de condensadores son secuenciales y no se solapan en el tiempo. Por lo tanto, es posible utilizar los mismos componentes de circuito que se traduce en implementaciones más pequeñas y económicas, potencialmente, también menores picos de consumo de energía.

45 En una forma de realización preferida, la lectura de la carga acumulada en cada uno de los condensadores se realiza después del final del intervalo de tiempo de inyección asociado al condensador. Esto no implica que la lectura se realice justo después de la final, sino también en un instante posterior en el tiempo. El experto en la materia no tendrá problemas para determinar el retraso máximo de lectura teniendo en cuenta el tiempo de descarga del condensador. De esta manera, es posible garantizar que todas las señales de corriente que corresponden a señales de evento estén ya almacenadas en el condensador y, por lo tanto, la carga acumulada se relacione con el número de eventos externos detectado durante el intervalo de tiempo de evento correspondiente a ese condensador.

50 En una forma de realización preferida, las etapas [a] a [a] se repiten N veces para N histogramas consecutivos, y la lectura de la carga acumulada en cada uno de los condensadores se realiza sólo después de N-ésima etapa [d]. A título de ejemplo no limitativo, cuando se miden histogramas de fluorescencia es habitual iluminar la muestra con una luz bien determinada (por ejemplo, un pulso de láser o una serie de pulsos), después de cada iluminación, la muestra responde con un patrón de fluorescencia, emitiendo fotones que son detectados por los detectores de eventos. Para cada fotón detectado, el módulo de inyección de corriente genera una señal de corriente correspondiente que se inyecta en el condensador. Este proceso de iluminación e inyección se repite varias veces, por ejemplo 1.000 veces, y la carga acumulada no es leída hasta después del último intervalo de tiempo de inyección. Por lo tanto, si la descarga del condensador es insignificante, la carga final acumulada en un condensador asignado a una clase del histograma está directamente relacionada con el número de eventos multiplicado por el número de iteraciones, esto es, el valor medio de eventos para esa clase multiplica por un valor constante. El experto en la materia entenderá que los valores medios son adecuados para minimizar el impacto del ruido en las medidas. De esta manera, el método propuesto resulta ventajosamente apto para obtener perfiles de histograma con una única medida por condensador solo al final del ciclo y, en consecuencia, dividiendo por N el volumen de datos a transmitir en comparación con el caso en que se realiza una medida por iteración. Esto

resulta particularmente ventajoso para reducir el consumo energético debido a las conmutaciones, así como el volumen de transferencia de datos requerido para obtener el histograma final.

5 Otro propósito de la invención es un dispositivo de procesamiento de señales para la generación de histograma a partir de una pluralidad de detectores de eventos, en el que dicho histograma es del tipo que comprende una pluralidad de clases, en el que cada uno de los detectores de eventos genera una señal de evento como respuesta a un evento externo, estando el dispositivo caracterizado por que comprende un circuito, comprendiendo dicho circuito un módulo de inyección de corriente, una pluralidad de condensadores conectados al módulo de inyección de corriente, estando cada uno de los condensadores destinado a ser asignado a una clase, y un circuito de lectura para leer una carga acumulada en cada uno de dichos condensadores;

y por que dicho circuito está configurado para llevar a cabo las siguientes etapas para generar dicho histograma:

15 [a] durante un intervalo de tiempo de evento correspondiente a una clase, la pluralidad de detectores de eventos genera una pluralidad de dichas señales de evento como respuesta a una pluralidad de eventos externos,

[b] el módulo de inyección de corriente detecta las señales de evento,

20 [c] para cada una de dichas señales de evento, el módulo de inyección de corriente genera una señal de corriente correspondiente, y dicha señal de corriente es inyectada en un condensador asignado a la clase, y almacenada en el mismo,

25 [d] repitiendo las etapas [a] a [c] para cada clase sucesiva del histograma,

y la lectura de la carga acumulada en cada uno de los condensadores para la clase asignada a dicho condensador. Como se mencionó anteriormente, esta configuración permite altas frecuencias de muestreo, manteniendo un perfil bajo en relación al consumo energético y a los costes de fabricación.

30 En una forma de realización preferida, el módulo de inyección de corriente comprende una rama dedicada para cada par de detector de eventos y condensador, permitiendo el desacoplamiento de ventanas temporales e independencia de cada condensador particular.

35 En una forma de realización preferida, cada detector de eventos está unívocamente conectado a un módulo de inyección de corriente dedicado, y cada módulo de inyección de corriente está unívocamente conectado a una pluralidad de condensadores.

40 Preferentemente, cada módulo de inyección de corriente presenta una rama dedicada para cada condensador de dicha pluralidad de condensadores.

45 En una forma de realización preferida, dicha pluralidad de detectores de eventos comprende diodos de avalancha de fotón único (SPAD) o agrupaciones de los mismos. Por lo tanto, es posible obtener una resolución correspondiente a un único fotón, que es necesaria para aplicaciones, tales como, pero no limitadas a tiempo de decaimiento de la fluorescencia de muestras biológicas.

En una forma de realización preferida, dicho circuito es un circuito CMOS, en particular cuando se utilizan SPAD a modo de detectores de eventos, ya que permite que todos los componentes puedan ser integrados monolíticamente utilizando procesos CMOS, lo que conduce a un diseño muy compacto y eficiente.

50 En una forma de realización preferida, dicho circuito de lectura comprende un amplificador y un convertidor digital, preferentemente seleccionado de entre el grupo que consiste en un convertidor analógico-digital, un convertidor tiempo-digital o un circuito de tiempo-sobreumbral.

55 Otro propósito de la invención es el uso del método descrito anteriormente para generar un histograma de tiempo de vida de fluorescencia de una muestra biológica. Este método resulta particularmente apto para ese tipo de aplicaciones, dado que permite altas tasas de muestreo (ventanas de histograma pequeñas), presenta un consumo de energía contenida y el coste de producción total es bajo en comparación con el estado de las soluciones del estado de la técnica.

60 Del mismo modo, la invención incluye también otras características de detalle ilustradas en la descripción detallada de una forma de realización de la invención y en las figuras adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

65 Otras ventajas y características de la invención se pondrán de manifiesto a partir de la siguiente descripción, en la que, sin ningún carácter limitativo, se describen unas formas de realización preferidas de la invención, haciendo

referencia a los dibujos adjuntos en los que:

5 La figura 1 es un esquema simplificado del dispositivo de procesamiento de señales para la generación de histograma.

La figura 2 es una vista en detalle simplificada del módulo de inyección de corriente para un ejemplo de forma de realización particular, donde cada par de detector de eventos y condensador tiene una rama de circuito dedicada.

10 La figura 3 es un ejemplo de un histograma de una aplicación relacionada con fluorescencia.

La figura 4 es un esquema simplificado de un ejemplo de forma de realización particular en el que cada detector de eventos presenta un módulo de inyección de corriente y unos condensadores dedicados. Para mayor claridad, la figura únicamente muestra dos detectores de eventos.

15 La figura 5 es un esquema simplificado de una forma de realización preferida para la figura 4 en la que los módulos de inyección de corriente presentan una rama dedicada para cada condensador. Para mayor claridad, la figura únicamente muestra dos detectores de eventos.

20 Descripción detallada de unas formas de realización de la invención

En una forma de realización ejemplificativa mostrada en la figura 1 y la figura 2, el dispositivo de procesamiento de señal 1 para la generación de histograma está destinado a medir tiempos de decaimiento de la fluorescencia de muestras biológicas. Esta forma de realización utiliza una matriz fotodiodos de avalancha de fotón único (SPAD) como detectores de eventos 2, en particular, se utiliza una matriz de NxM SPAD idénticos.

En la forma de realización, cada SPAD genera una corriente de avalancha como una respuesta del impacto de un fotón. Por lo tanto, en esta forma de realización de ejemplo, el evento externo corresponde al impacto de un fotón, y la señal de evento corresponde a dicha corriente de avalancha.

30 En esta forma de realización ejemplificativa, el intervalo de tiempo de evento correspondiente a cada clase del histograma es una ventana de tiempo de alrededor de 100 ps. Por cada clase que se va a generar hay un condensador 3 unívocamente identificado que almacenará una corriente que dependerá del número de eventos externos (impactos de fotón) que hayan ocurrido durante el intervalo de tiempo de evento de esa clase. Por lo tanto, el circuito contiene tantos condensadores 3 como el número de clases deseadas para el histograma, en el caso del ejemplo 10. Entre los SPAD y los condensadores 3, hay un módulo de inyección de corriente 4 que, para este ejemplo, presenta una arquitectura CMOS y comprende una rama dedicada 5 de circuito por SPAD y por condensador 3. La tarea de cada uno de los circuitos es detectar las corrientes de avalancha y generar una señal de corriente correspondiente que se inyecta en el condensador 3 asociado a cada clase. En el ejemplo, estas señales de corriente son pulsos de intensidad y duración conocidas, en particular, el ejemplo utiliza pulsos cuadrados.

45 En el ejemplo, cada condensador 3 tiene un intervalo de tiempo de inyección de la misma longitud (alrededor de 10 ns), pero comenzando en instantes diferentes que pueden superponerse, y que están desacoplados del intervalo de tiempo de evento correspondiente. Esto significa que, incluso si se detectan los eventos durante el intervalo de tiempo del evento, las señales de corriente correspondientes se inyectan en el condensador 3 en un instante temporal que no es necesariamente el resultado de añadir un retraso tras el instante del evento, sino que podría, por ejemplo, tener en cuenta el tiempo necesario para que el condensador 3 alcance la carga. Esto presenta dos ventajas concretas: la primera es que el intervalo de tiempo de inyección puede ser una ventana de tiempo mucho mayor que el intervalo de tiempo de evento, lo que conduce a circuitos más simples. La segunda es que el experto en la materia puede diseñar los tiempos y las estrategias de detección de eventos de acuerdo con los requisitos del circuito: por ejemplo, si una corriente de avalancha se inicia al final de una clase y continúa durante el inicio de la siguiente clase, el módulo de inyección de corriente 4 puede diseñarse para crear una señal de corriente durante el intervalo de tiempo de inyección correspondiente a dicha primera clase, y ninguna durante la siguiente clase.

60 Aunque en la figura 1 no se muestre por motivos de claridad, el ejemplo de forma de realización del dispositivo 1 comprende un circuito de reinicio para cada condensador 3, que en este caso es un conmutador conectado en paralelo a dicho condensador 3 y a tierra, de tal manera que cuando el interruptor permite el paso de la corriente, el condensador 3 descarga a tierra su carga acumulada. En la forma de realización ejemplificativa, esta descarga se realiza como paso previo al resto del método que se describirá a continuación. Con respecto a este punto, el experto en la materia entenderá que la invención puede utilizar alternativamente una descarga del condensador 3 en lugar de una carga, esta opción se puede realizar si el circuito de reinicio carga el condensador 3 con una carga inicial, y si las señales de corriente son pulsos de potencial negativo.

65 También por motivos de claridad, la figura 1 y la figura 2 no muestran el circuito de control requerido utilizado para

el control y la sincronización de los elementos del dispositivo 1. En particular, dicho circuito de control está a cargo de la apertura y el cierre de los diferentes interruptores en los instantes adecuados. Las señales de sincronización pueden ser creadas usando el retraso natural de puertas lógicas o, alternativamente, mediante contadores.

5 En la forma de realización ejemplificativa mostrada en la figura 1 y la figura 2, el circuito de lectura para leer la carga acumulada en los condensadores 3 comprende un amplificador 10 que amplifica la carga medida en el condensador 3 y después un convertidor analógico-digital (ADC) 11. La salida del ADC es una señal de salida digital que contiene el valor de la medida para la clase del histograma asignada al condensador 3 multiplicado por un factor de escala, que es una función de, entre otras variables, la intensidad de la señal de corriente y el factor de amplificación en el amplificador 10.

A continuación, se describe el proceso de generación de histograma para el ejemplo actual. A partir de todos los condensadores 3 descargados y todos sus circuitos de inyección correspondientes desconectados, la medida es como sigue:

- 15 [a] la muestra se ilumina con un tren de impulsos de luz muy cortos utilizando un láser,
- [b] durante el intervalo de tiempo de evento correspondiente a una clase, los SPAD responden con una corriente de avalancha para cada fotón procedente de la muestra que impacta en el SPAD,
- 20 [c] el módulo de inyección de corriente 4 detecta dichas señales de evento (corrientes de avalancha),
- [d] para cada una de dichas señales de evento, el módulo de corriente de inyección 4 genera una señal de corriente correspondiente, que es inyectada en un condensador 3 asignado a la clase, y almacenada en el mismo, durante un intervalo de tiempo de inyección asociado al condensador 3 y la clase,
- 25 [e] repitiendo las etapas [b] a [d] para cada clase sucesiva de dicho histograma.

30 En la forma de realización ejemplificativa, las etapas [a] a [e] se repiten varias veces, en un ejemplo incluso decenas de miles de veces. Después de este número de iteraciones, cada condensador 3 contiene la carga acumulada para cada clase de cada iteración, y el efecto de ruido o interferencias no deseadas se reduce debido a la utilización de los mismos valores acumulados. Sólo entonces la carga de cada condensador 3 se mide con el fin de obtener el histograma deseado. Los desfases de tiempo entre iteraciones, las ventanas de tiempo de inyección y los condensadores 3, entre otros componentes, deben seleccionarse de manera que las descargas de fuga de los condensadores 3 sean las mínimas y tengan un efecto insignificante en la medida final.

Un ejemplo de histograma que podría generarse usando la invención se muestra en la figura 3.

40 La figura 4 muestra otra forma de realización ejemplificativa de la invención. En el caso de la figura, cada detector de eventos 2, por ejemplo, un SPAD 2, está conectado a su módulo de inyección de corriente 4 particular, de forma que cada módulo de inyección de corriente 4 está conectado y usado únicamente por un detector de eventos 2 particular, esto es, únicamente detecta las señales de evento (en este caso corrientes de avalancha) de ese SPAD 2 particular y únicamente genera señales de corriente para ese SPAD 2 particular. Asimismo, cada SPAD 2 tiene su propio grupo de condensadores 3 que no están compartidos entre la pluralidad de SPADs 2, y que únicamente reciben las señales de corriente desde dicho módulo de inyección de corriente 4 particular conectado a dicho SPAD 2. Por lo tanto, cada SPAD 2 tiene su propio circuito con su propio módulo de inyección de corriente 4 y su propio juego de condensadores 3. En esta forma de realización ejemplificativa, cada SPAD 2 de entre la pluralidad de SPAD 2 genera su propio histograma temporal usando sus propios condensadores 3, un condensador 3 por cada clase del histograma. En consecuencia, cada condensador 3 corresponde a un SPAD 2 particular y está asignado a una de las clases del histograma que puede ser generado para ese SPAD 2 particular.

55 Dado que en las aplicaciones de la vida real algunos SPADs 2 pueden ser defectuosos y generar corrientes de avalancha incluso sin la presencia de fotones (señales de ruido), esta forma de realización ejemplificativa permite detectar cuáles de estos SPAD 2 son defectuosos y, en caso de haber alguno, desactivar sus medidas de forma selectiva. Por lo tanto, esta forma de realización de ejemplo puede usarse para obtener una mejor relación señal-ruido SNR para un grupo de SPAD 2 del dispositivo 1. En una forma de realización ejemplificativa, el histograma final se genera como una combinación lineal de los histogramas individuales generados por cada SPAD 2. Esto es, cada clase del histograma final es una combinación lineal de la correspondiente clase de cada histograma individual de cada SPAD 2, por ejemplo, el valor medio para cada clase entre los distintos SPAD 2.

60 La figura 5 es un caso particular de la forma de realización descrita anteriormente, en el que cada módulo de inyección de corriente 4 tiene una rama 5 dedicada para cada condensador 3. Minimizando así el uso de interruptores y usando ramas 5 distintas para generar las señales de corriente.

REIVINDICACIONES

1. Método de procesamiento de señales para la generación de histograma a partir de una pluralidad de detectores de eventos (2), en el que cada uno de dichos detectores de eventos (2) genera una señal de evento como respuesta a un evento externo, caracterizado por que dichos detectores de eventos (2) están conectados a un módulo de inyección de corriente (4) que está conectado a una pluralidad de condensadores (3), en el que el histograma que se va a generar comprende una pluralidad de clases y cada una de dichas clases es asignada unívocamente a un condensador (3) de entre dicha pluralidad de los condensadores (3), comprendiendo el método las etapas siguientes:
- [a] durante un intervalo de tiempo de evento correspondiente a una clase, dicha pluralidad de detectores de eventos (2) genera una pluralidad de dichas señales de evento como respuesta a una pluralidad de eventos externos,
- [b] dicho módulo de inyección de corriente (4) detecta dichas señales de evento,
- [c] para cada una de dichas señales de evento, dicho módulo de inyección de corriente (4) genera una señal de corriente correspondiente, y dicha señal de corriente es inyectada en un condensador (3) asignado a dicha clase, y almacenada en el mismo durante un intervalo de tiempo de inyección predefinido asociado a dicho condensador (3) y a dicha clase que es diferente, en términos de instante de inicio y/o duración, respecto a dicho intervalo de tiempo de evento correspondiente a la misma clase,
- [d] repitiendo las etapas [a] a [c] para cada clase sucesiva de dicho histograma,
- y comprendiendo asimismo el método la lectura de la carga acumulada en cada uno de dichos condensadores (3) para la clase asignada a dicho condensador (3).
2. Método según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho histograma es un histograma temporal puro, en el que cada clase del histograma contiene el número de eventos externos acumulados durante un intervalo de tiempo.
3. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que dicho módulo de inyección de corriente (4) comprende una rama dedicada (5) para cada par de detector de eventos (2) y condensador (3).
4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que cada detector de eventos (2) está unívocamente conectado a un módulo de inyección de corriente (4) dedicado, y cada módulo de inyección de corriente (4) está unívocamente conectado a una pluralidad de condensadores (3).
5. Método según la reivindicación 4, caracterizado por que cada módulo de inyección de corriente (4) presenta una rama dedicada para cada condensador (3) de dicha pluralidad de condensadores (3).
6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que dicha pluralidad de detectores de eventos (2) comprende diodos de avalancha de fotón único o agrupaciones de los mismos.
7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que la duración de cada uno de dichos intervalos de tiempo de evento es inferior a 500 ps, preferentemente inferior a 200 ps, más preferentemente dentro del intervalo comprendido entre 80 ps y 120 ps.
8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que dichos intervalos de tiempo de inyección asociados a dicha pluralidad de condensadores (3) se solapan en el tiempo.
9. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que dicha lectura de la carga acumulada en cada uno de dichos condensadores (3) se realiza después del final de dicho intervalo de tiempo de inyección asociado a dicho condensador (3).
10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que dichas etapas [a] a [d] se repiten N veces para N histogramas consecutivos, y dicha lectura de la carga acumulada en cada uno de dichos condensadores (3) se realiza sólo después de N-ésima etapa [d].
11. Dispositivo de procesamiento de señales (1) para la generación de histograma a partir de una pluralidad de detectores de eventos (2), en el que dicho histograma es del tipo que comprende una pluralidad de clases, en el que cada uno de dichos detectores de eventos (2) genera una señal de evento como respuesta a un evento externo, estando dicho dispositivo (1) caracterizado por que comprende un circuito, comprendiendo dicho circuito un módulo de inyección de corriente (4), una pluralidad de condensadores (3) conectados a dicho módulo de inyección de corriente (4), estando cada uno de dichos condensadores (3) destinado a ser asignado a una clase, y un circuito de lectura para leer una carga acumulada en cada uno de dichos condensadores (3);

y por que dicho circuito está configurado para llevar a cabo las siguientes etapas para generar dicho histograma:

- 5 [a] durante un intervalo de tiempo de evento correspondiente a una clase, dicha pluralidad de detectores de eventos (2) genera una pluralidad de dichas señales de evento como respuesta a una pluralidad de eventos externos,
- [b] dicho módulo de inyección de corriente (4) detecta dichas señales de evento,
- 10 [c] para cada una de dichas señales de evento, dicho módulo de inyección de corriente (4) genera una señal de corriente correspondiente, y dicha señal de corriente es inyectada en un condensador (3) asignado a dicha clase, y almacenada en el mismo durante un intervalo de tiempo de inyección predefinido asociado a dicho condensador (3) y a dicha clase que es diferente, en términos de instante de inicio y/o duración, respecto a dicho intervalo de tiempo de evento correspondiente a la misma clase,
- 15 [d] repitiendo las etapas [a] a [c] para cada clase sucesiva de dicho histograma,
- y la lectura de la carga acumulada en cada uno de dichos condensadores (3) para la clase asignada a dicho condensador (3).
- 20 12. Dispositivo de procesamiento de señal (1) según la reivindicación, 11 caracterizado por que dicho histograma es un histograma temporal puro, conteniendo cada clase del histograma el número de eventos externos acumulados durante un intervalo de tiempo.
- 25 13. Dispositivo de procesamiento de señal (1) según cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, caracterizado por que dicho módulo de inyección de corriente (4) comprende una rama dedicada (5) para cada par de detector de eventos (2) y condensador (3).
- 30 14. Dispositivo de procesamiento de señal (1) según cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, caracterizado por que cada detector de eventos (2) está unívocamente conectado a un módulo de inyección de corriente (4) dedicado, y cada módulo de inyección de corriente (4) está unívocamente conectado a una pluralidad de condensadores (3).
- 35 15. Dispositivo de procesamiento de señal (1) según la reivindicación 14, caracterizado por que cada módulo de inyección de corriente (4) presenta una rama dedicada para cada condensador (3) de dicha pluralidad de condensadores (3).
- 40 16. Dispositivo de procesamiento de señal (1) según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizado por que dicha pluralidad de detectores de eventos (2) comprende diodos de avalancha de fotón único o agrupaciones de los mismos.
17. Dispositivo de procesamiento de señal (1) según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, caracterizado por que dicho circuito es un circuito CMOS.
- 45 18. Dispositivo de procesamiento de señal (1) según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, caracterizado por que dicho circuito de lectura comprende un amplificador (10) y un convertidor digital (11), preferentemente seleccionado de entre el grupo que consiste en un convertidor analógico-digital, un convertidor tiempo-digital o un circuito de tiempo-sobreumbral.
- 50 19. Uso del método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para generar un histograma de tiempo de vida de fluorescencia de una muestra biológica.

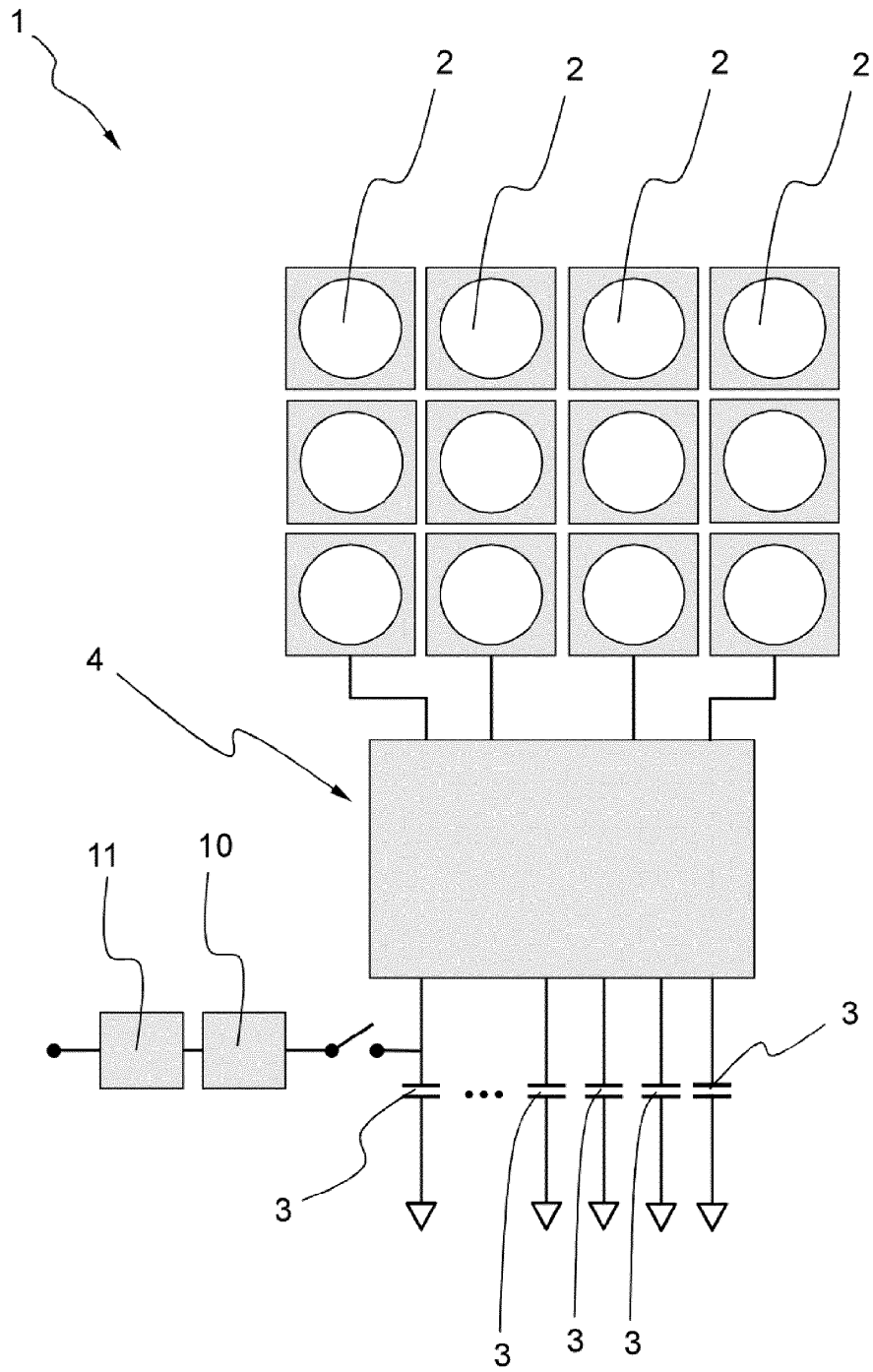


FIG. 1

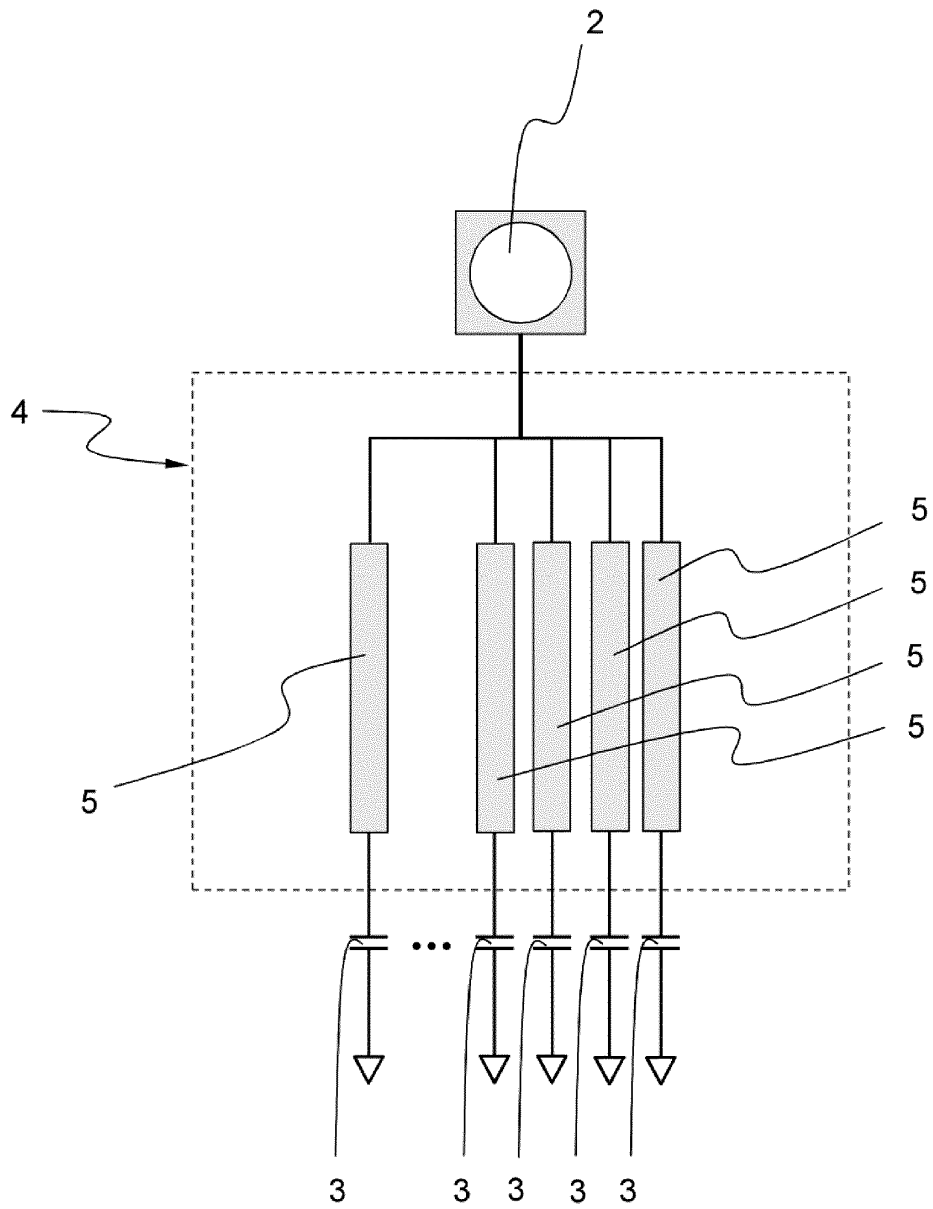


FIG. 2

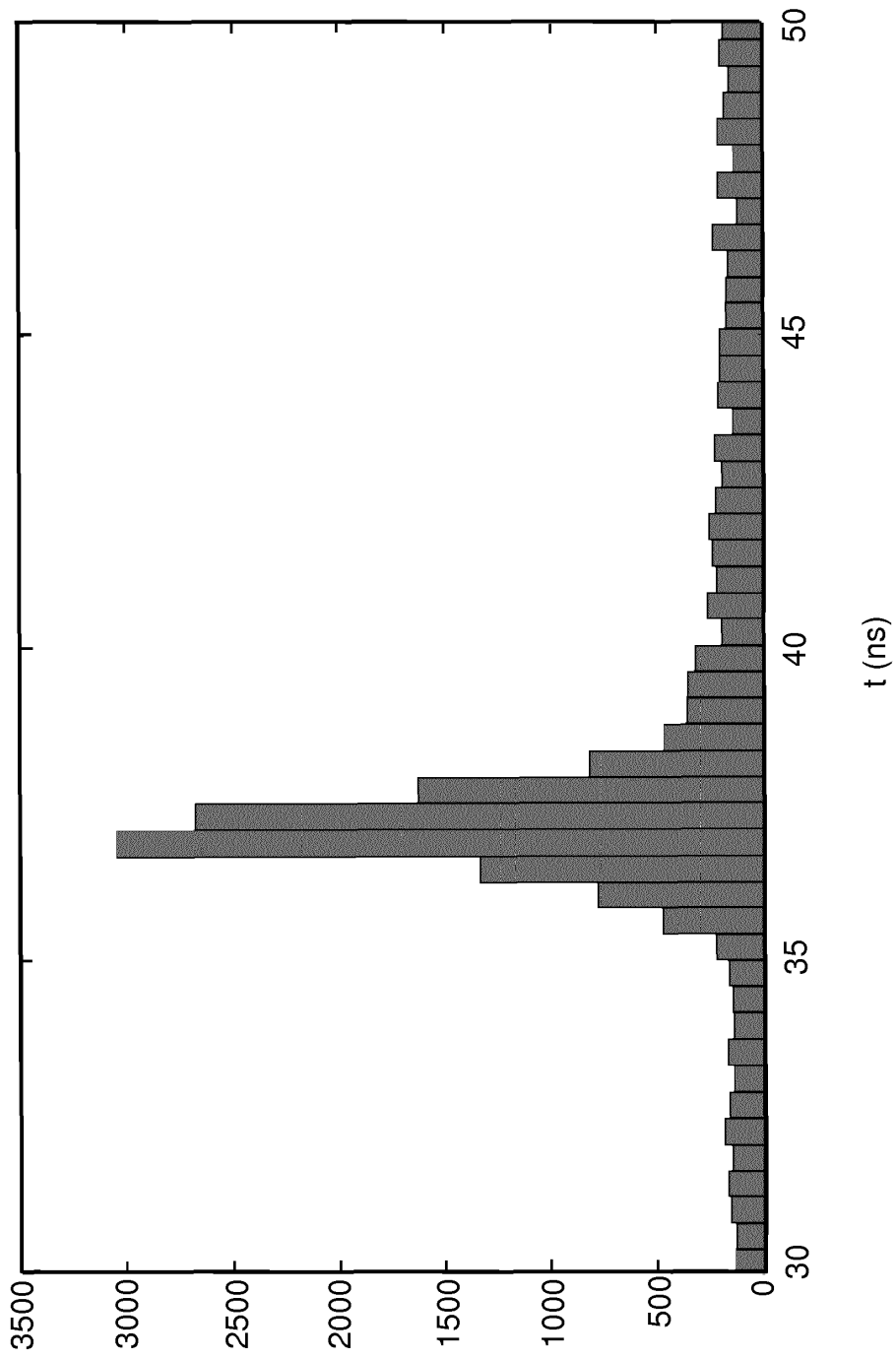


FIG. 3

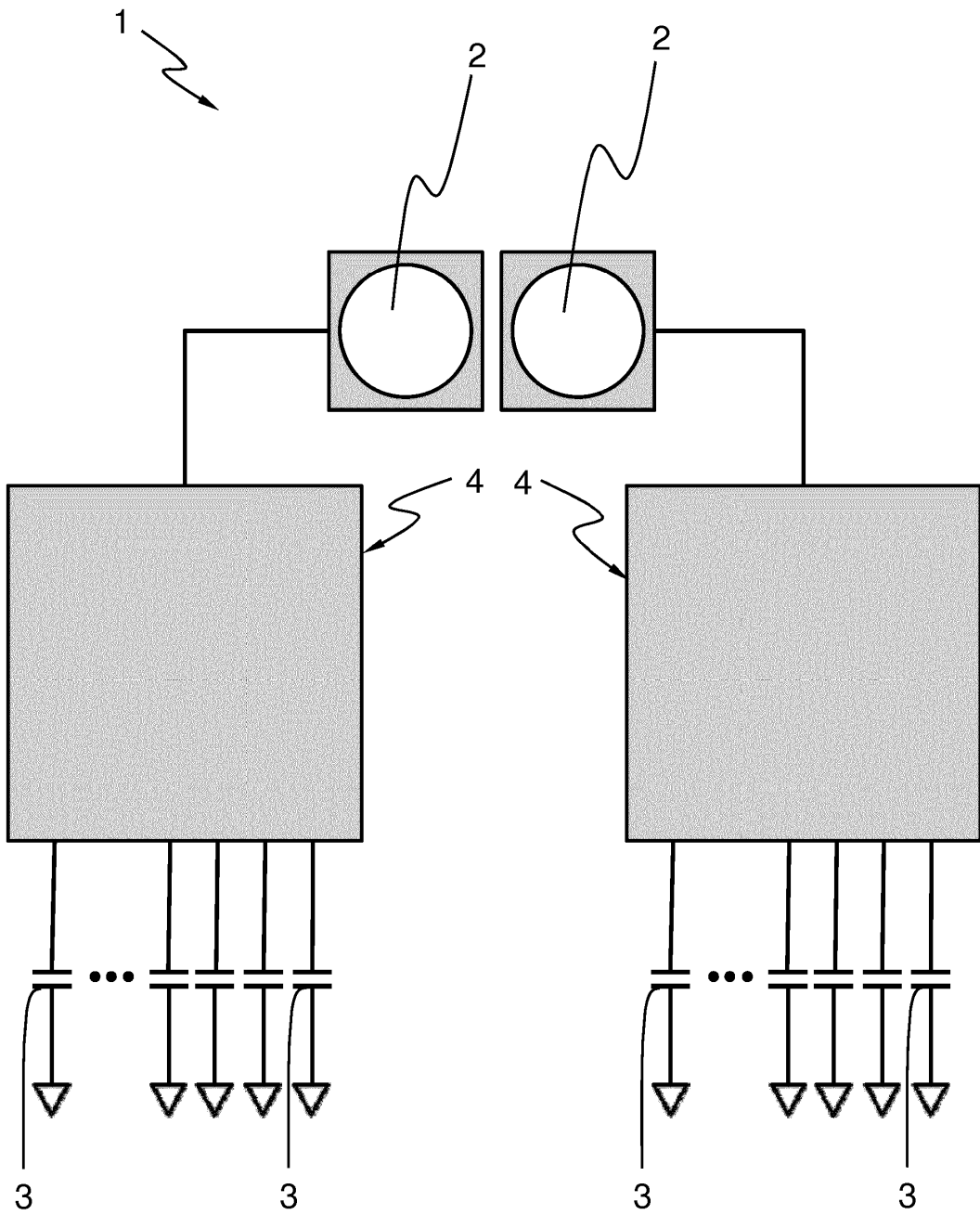


FIG. 4

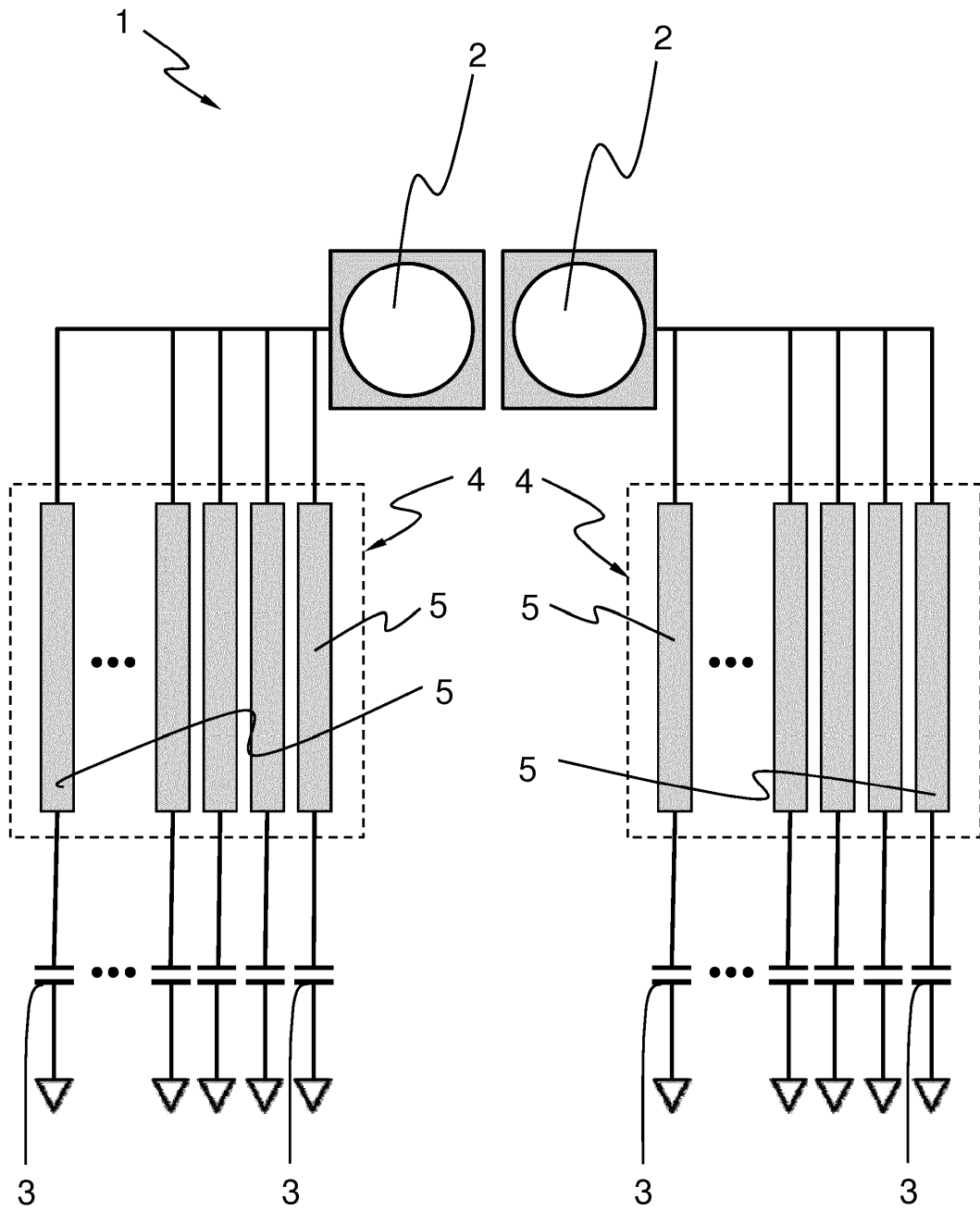


FIG. 5