

國立台灣大學電機工程學研究所碩士論文

指導教授：李百祺 博士

超音波時間-強度量測法的轉換函數分析

*Transfer-Function Analysis for Ultrasonic  
Time-Intensity Measurements*

研究生 楊美茹

中華民國九十二年六月

# 摘要

超音波對比劑近年來廣泛地用於增強超音波血流信號的逆散射強度以及血流相關參數的量取。方法之一為以稀釋定理為基礎的時間-強度量測法。此方法目前已應用在心臟血流的量測，且對於腫瘤中的血流參數也有一定的評估效果。但此方法亦有使用上的限制，例如當應用於顱內微灌流量測，因超音波傳遞經骨頭時，信號會嚴重的衰減，不易取得聲波逆散射的信號來計算時間-強度曲線。除此之外，當對比劑注射位置是遠離待觀測的微灌流區時，因此微灌流區的輸入時間-強度曲線不再是因瞬間注射產生的脈衝函數，而無法取得有效的微灌流資訊，所以需將因非瞬間注射所造成的效應移除。

時間-強度量測法是建立在空腔模型(compartment model)的架構下，藉由觀測對比劑在空腔內的稀釋情形來進行血流參數的量測。在線性非時變系統的假設下，空腔輸出端的时间-強度曲線是輸入端時間-強度曲線和空腔轉換函數(transfer function)的旋積(convolution)。依此特性，針對上述問題，本研究提出一個同時量測待測組織輸入與輸出時間-強度曲線的方法，再加上逆旋積法來去除輸入時間-強度曲線非脈衝函數所造成的影響。如此，便可解決對比劑為非瞬間注射的問題，利用求得待測微灌流區的轉換函數，來估測與微灌流相關的參數，而使得此法能應用在不易取得聲波逆散射的區域。但線性非時變的假設須在血流量穩定下才成立，然而人體內血液流量隨心跳週期脈衝變化，即血流量隨著時間變動，故對比劑的稀釋過程亦為時變，此時空腔為線性非時變系統的假設便不成立。因此，本研究中亦對脈衝效應對時間-強度量測上的影響加以探討。此外，針對空腔時變的轉換函數提出以 ensemble method、cross-correlation method 和 recursive least-squares (RLS) method 為基礎之三種逆旋積法來加以分析，並討論此三種逆旋積法在應用上的限制及效能。

由模擬和實驗結果可知血流的脈衝效應並不會影響以時間-強度法為基礎的血流估計。且無論是在穩定流量或脈衝流量下，本研究中所提出以 RLS 為基礎的逆旋積法在各種血流情形中均能有效分析。此外，亦加以探討脈衝流量下逆旋積結果所代表的物理意義。而分析出轉換函數在短期上可用來去除對比劑非瞬間注射的影響，以及找出對應的二維時變轉換函數，長期來說則希望提供更多與腫瘤、心臟相關的血流參數並利用本研究中所提出的逆旋積技巧來分析顱外時間-強度曲線，以求得腦部微灌流的資訊。

關鍵詞：超音波、對比劑、逆旋積法、時變系統、轉換函數。

# Abstract

Ultrasonic contrast agents have been used to enhance the acoustic backscattered intensity of blood and to assist the assessment of blood flow parameters. One example is the time-intensity method based on the indicator-dilution theory. The method has been applied to study cancer and myocardial blood flow. However, the method does not work properly for brain perfusion measurements due to the high attenuation of the transtemporal bone window. In addition, when the injection site is far away from the measurement site, the input time-intensity curve (TIC) is no longer an impulse function so that blood flow parameters cannot be obtained directly from measured TIC. In this case, the effects resulted from non-instantaneous injection (i.e., the input TIC is not an impulse function) needs to be removed before assessing blood flow parameters.

The TIC method estimates flow parameters by observing the dilution process of contrast agents in the region of interest (ROI). The compartment model has been employed to describe such a dilution process. Under the linear and time-invariant assumption, the TIC measured at the output of a compartment is the convolution of the input TIC with the compartment's transfer function. According to this property, effects of non-instantaneous injection previously mentioned can be eliminated through transfer function analysis. The transfer function analysis is possible using deconvolution when both the input and the output time intensities are available. Therefore, an input/output TIC (IOTIC) method is proposed in this study, and a deconvolution technique is employed for transfer function analysis. In addition, blood flow estimation over the perfusion area which cannot be effectively imaged by ultrasound can also benefit from the proposed deconvolution technique.

Note that the linear and time-invariant assumption requires a constant flow rate. With flow pulsation, however, the flow rate changes with time and the mixing process becomes time varying. Thus, the effects of flow pulsation on the time-intensity measurements are investigated first in this study. This study also proposes deconvolution techniques based on the ensemble method, the cross-correlation method and the recursive least-squares method for time-varying transfer function analysis. Limitations and efficacy of the three deconvolution techniques are also discussed.

Both simulations and experiments are performed in this study. Results indicate that the pulsation generally does not affect the validity of time-intensity based flow estimation. The proposed RLS deconvolution technique is effective for both constant and pulsatile flows, thus permitting transfer function analysis in various flow conditions. Also, the physical meanings of the deconvolution results under flow pulsation are addressed. The efficacy of the deconvolution technique for time-varying transfer function analysis has been demonstrated in this study. Using the proposed technique, we hope to further reconstruct 2-D time-varying transfer function of ROI in the perfused area, and to further provide more useful blood flow parameters in tumor and heart, and estimate brain perfusion based on extracranial time-intensity measurements

Keywords: Ultrasound, Contrast agent, Deconvolution, Time-varying system, Transfer function.

# 目錄

第一章 緒論.....	1
1.1 超音波對比劑在血流量測上的應用.....	1
1.2 空腔模型.....	3
1.3 轉換函數的時變特性.....	5
1.4 研究動機.....	6
1.5 章節安排.....	7
第二章 理論基礎.....	8
2.1 稀釋理論.....	8
2.1.1 瞬間注射.....	9
2.1.2 定流量注射.....	9
2.2 時間-強度曲線法的介紹.....	12
2.2.1 時間-強度曲線擷取方式.....	12
2.2.2 參數介紹.....	13
2.3 線性非時變系統中輸入/輸出端時間-強度曲線的關係.....	17
2.4 線性時變系統中輸入/輸出端時間-強度曲線的關係.....	18
2.5 混合腔轉換函數的估測.....	20
2.5.1 Ensemble method.....	21
2.5.2 Cross-correlation method.....	23
2.5.3 Recursive least-squares (RLS) method.....	24
第三章 模擬方法及結果.....	26
3.1 模擬方法.....	26

3.2 脈衝流量對時間-強度曲線的影響 .....	28
3.2.1 流量和理論值與 MTT 的關係 .....	29
3.2.2 系統 frame rate 的影響 .....	30
3.2.3 脈衝流量起始點改變對 MTT 的影響 .....	32
3.2.4 當 MTT 接近心跳的週期 .....	32
3.3 混合腔轉換函數估測的結果 .....	35
3.3.1 Ensemble method 和 cross-correlation method .....	35
3.3.2 RLS 逆旋積法的結果 .....	40
第四章 實驗架構及結果分析 .....	43
4.1 實驗用對比劑 .....	43
4.2 系統架設 .....	44
4.3 實驗資料處理 .....	45
4.4 脈衝流量對時間-強度曲線的影響 .....	46
4.4.1 流量和理論值與 MTT 的關係 .....	46
4.4.2 當 MTT 接近心跳的週期 .....	48
4.5 混合腔轉換函數估測的結果 .....	49
4.5.1 RLS 逆旋積法的結果 .....	49
第五章 結論和討論 .....	51
5.1 脈衝流量的影響 .....	51
5.2 不同影像模式所得結果的比較 .....	52
5.3 轉換函數估測結果的比較 .....	55
5.4 臨床應用 .....	57
5.5 結論 .....	58

5.6 未來工作 .....	59
第六章 參考文獻 .....	60



# 第一章 緒論

## 1.1 超音波對比劑在血流量測上的應用

在各種醫學影像的擷取上，藉著加入對比劑來增進影像品質的技巧已被廣泛的運用，目前醫用超音波影像上所使用的對比劑則是以微氣泡形式的對比劑為主流。現今已發展出的超音波對比劑除了穩定性高、可通過肺循環外，還具備無毒性、易使用、分解慢、副作用少、效果明顯等優點，在臨床上的應用已十分廣泛。

目前有一重要應用[1]-[4]即是當血管中注射對比劑時，若發射訊號頻率接近微氣泡的共振頻率，則有微氣泡分布的區域(血管中)會有極強烈的諧波訊號生成，此諧波的產生機制和組織諧波訊號的生成機制不同，大小可能比組織諧波訊號大上 1000 倍，因此具有觀測並分析微細血管的潛力[5]。

超音波對比劑的另一重要應用是藉由增加超音波血流反射信號的強度來估計血流的參數[5]-[10]。一個廣為人知的血流量測方法是時間-強度曲線法[6],[10]-[13]。此方法是藉由量測信號反射強度來觀察微氣泡在血液中的濃度變化並套用稀釋理論來對血流流量、流速等作估計及分析。量測到的聲波強度和微氣泡的濃度必須是一個線性的關係才可用來做血流參數的定性分析。而聲波反射強度在時間上的變化被稱為時間-強度曲線，此曲線在對比劑注射後，強度會隨著時間增強到達一個峰值後再下降，且曲線下降的速度可以用來表示對比劑在待測組織中稀釋的快慢程度，一般在待測組織體積小或是流經組織的血流量較大時，曲線會下降的較快，而文獻[6]中也提到對比劑被稀釋的速度(wash-out rate)會線性正比於實際的血流流量，故可用此關係來對血流參數做評估。此外，從時間-強度曲線推出的一些參數(如：峰值、峰值寬度)都跟流量有密切的關係。文獻[6]中也提到若小心的

控制成像參數，時間-強度曲線的峰值強度幾乎線性正比於對比劑的濃度。由以上可知，利用時間-強度曲線法建立的血流分析其可行性已經被證實，但由於人體中的各組織器官難以精確的模型化，且以時間-強度曲線法求出的參數也多著重在相關係數的分析，故目前的研究都以定性(qualitative)的分析為主，而以定量(quantitative)的分析為目標。

## 1.2 空腔模型(compartment model)

人體中的血流系統可視為由多重的混合腔所組成，而空腔模型(compartment model)也已經在醫學影像系統中被廣泛的採用[14]-[15]。所謂空腔模型是把人體的器官或組織視為血管外部和血管內部兩個空腔，當對比劑注射後會在這兩個空腔內均勻的擴散[17]。在空腔模型的架構中，稀釋定理提供了一個數學法則來表示對比劑在空腔中的混合作用。此混合作用是線性非時變的過程且空腔輸出端量測到的時間-強度曲線代表輸入端的時間-強度曲線和觀測區域稀釋過程的轉換函數做旋積。

一般而言需要去除空腔輸入信號的影響，以求得空腔的轉換函數來估計血流參數。常用來去除輸入信號影響的技巧是使用逆旋積法[14]。在稀釋定理中，每一個混合腔都被模擬成一個線性非時變系統，輸出端的時間-強度曲線可視為輸入端的時間-強度曲線與空間的轉換函數的旋積，故可以採用逆旋積法去除輸入端的影響。在一般的線性非時變系統中，可使用 wiener filter 來逆旋積，以找到混合腔的轉換函數[15]-[16]。一旦找到混合腔的轉換函數，便可藉此來估計血流的參數。

在空腔架構的模型下，文獻[10]-[11],[18]中藉由實驗的方法討論量測到的聲波強度和微氣泡濃度間是否存在一個線性的關係。實驗結果發現量測到的聲波強度一般而言是濃度的非線性函數，且太低的對比劑濃度沒有明顯的回音增強效果，而太高的濃度則可能會使超音波訊號衰減地太嚴重。但是，如果能控制微氣泡的濃度在一個適當的範圍，則相對性的血流量測仍然是可行的。

雖然空腔模型已經被廣泛的應用在超音波影像系統，但目前在超音波領域上尚未有人提出一個適當的逆旋積技巧。如果可以在超音波領域上發展出適當的逆旋積技術，那我們就可以藉由估計出混合腔的

轉換函數來提供更正確的診斷訊息。舉例來說，當對比劑為非瞬間注射時，透過逆旋積技術可以移去輸入端微氣泡濃度的效應，這種情形可能發生在當注射不是瞬間注射或當觀測區域是遠離對比劑的注射端。同時，逆旋積技術的另一個重要應用是當微灌流區聲波的反射強度不易直接量取時，例如腦部微灌流的血流量測。

### 1.3 轉換函數的時變特性

當要觀察的組織或血流位置不同時，對比劑注射位置也必須適當的選取。在前人的研究中[18]，一個關於心肌微灌流的 *in vivo* 實驗發現當對比劑是採用動脈注射時，時間-強度量測法是可行的，但在靜脈注射時，聲波的反射強度並沒有明顯的變化。而在文獻[19]的研究中，建立了一個 *in vivo* 的實驗架構，並利用二維的超音波心血管造影術觀察對比劑通過心肌的時間，結果顯示當對比劑是從左邊的動脈注射時，心肌的血流流速和時間-強度曲線的曲線寬度有很高的相關性，而當對比劑是從左邊的主冠狀動脈注射時，相關係數則會變的很低。這兩篇文獻都說明了在同一個系統架構下，對比劑注射位置的確會影響血流參數的估計。

在生物體中因為動脈的壓力比靜脈高，所以對比劑通常都注射在體表的靜脈。一般而言，在觀察動物和人體大腦的血流循環系統時，對比劑大都是採用靜脈注射[20]-[21]，如動物前肢的靜脈和人體手臂的靜脈。而採用動脈注射的目的多是用來看心肌內血液的循環情形[18],[22]-[25]，在這些研究中對比劑都是注射在狗或人體的動脈和主要冠狀動脈上。除了以上的注射位置，也有對比劑是注射在狗的左心室和上腔靜脈[13],[25]，或是人類的 shunt reservoir 和肝動脈[26]-[27]。

雖然 *in vivo* 的實驗中對比劑注射位置是多樣性的，但在 *in vitro* 的實驗中，前人時間-強度量測法的實驗架構都是在穩定流量(constant flow rate)的基礎下建立。即對比劑是注射到一個定流量的系統中，這樣的混合腔模型無法反映出動脈注射的情形。且值得注意的是，動脈內的血流是以脈衝形式在流動，血流量會隨著時間不斷改變，在這種情形下轉換函數則會變成時變，故對比劑在混合腔中的混合作用是一個時變的過程。

## 1.4 研究動機

目前在超音波領域中，已發展出一個有效的血流量測法(時間-強度曲線法)，而其相關的 *in vivo* 實驗也不斷的進行，但是在 *in vitro* 的實驗架構中，前人都假設血流是穩定的流動，並未討論時變血流量對時間-強度曲線法的影響。所以，本論文的動機之一就是希望藉由模擬和 *in vitro* 的實驗來探討脈衝血流量對時間-強度曲線法的影響。另外，當對比劑為非瞬間注射時，需使用逆旋積法移除輸入函數造成的效應，但因血流量是隨著心跳週期而脈衝變化，對比劑在混合腔的稀釋作用是一個時變的過程，在超音波領域中，目前尚未有一個有效的逆旋積技巧來分析這時變系統，所以我們也希望發展出一個能有效應用在穩定流量和脈衝流量系統的逆旋積技巧，並探討在脈衝流量時逆旋積法估計出來的結果在血流參數上的意義。

逆旋積技巧的好處是可以解決對比劑為非瞬間注射的情形並利用估計出來的轉換函數對腫瘤或是心臟的血流參數做更進一步分析，且可以把此技術應用在不易直接量取聲波反射強度的微灌流區(如：腦部微灌流)。故相關後續工作主要為應用本論文所提出的方法對腦部微灌流或是心臟和腫瘤做血流參數分析。

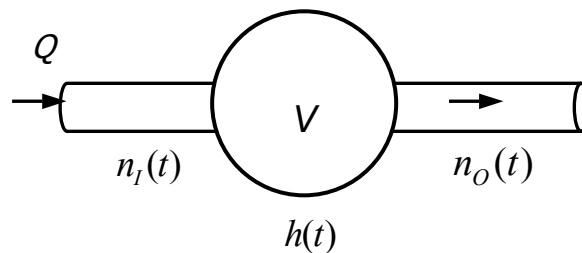
## 1.5 章節安排

本論文在第一章中介紹了超音波對比劑在血流量測上的應用和空腔系統中逆旋積法的必要性，同時也說明了做這個研究的動機。在第二章中，將會對稀釋理論有詳細的敘述，並介紹時間-強度曲線的參數分析，以及時變和非時變系統輸入/輸出端信號和轉換函數間的關係。另外，也介紹用來估測時變系統轉換函數的三種方法，這三種方法分別為 ensemble method、cross-correlation method 和 recursive least-squares method。第三章會介紹模擬方法和模擬結果，並比較在穩定和脈衝流量下血流參數的差異，然後討論三種估測轉換函數得到的結果。而第四章則會先介紹實驗所使用的血流系統架設、相關的影像處理技巧以及時間-強度曲線的求法，並對實驗結果做分析。在第五章中，則是對所得的各項結果做討論及結論，並提出此研究在臨床上的應用。

## 第二章 理論基礎

### 2.1. 稀釋定理(Dilution Theory) [14],[28]

當超音波對比劑注入人體後，微氣泡會隨著血液流經身體各個組織或器官，若以微氣泡為指示劑(indicator)，觀察同一個位置在不同時刻微氣泡的濃度變化，則可以時間為橫軸、濃度為縱軸將微氣泡的時間-濃度曲線(time-concentration curve)畫出。圖(2-1)是一個典型的空腔模型， $Q$  為單位時間內的血流量， $V$  表流經組織或器官的體積大小，在稀釋理論中稱這流經的組織或器官為混合腔(mixing chamber)，微氣泡在混合腔間的濃度隨時間變化曲線以  $n_i(t)$  和  $n_o(t)$  表示。



圖(2-1) 一個典型的混合腔模型。

根據稀釋理論，在微氣泡於混合腔中能瞬間且均勻地擴散的條件下，每個混合腔的響應都可以用一指數衰減的型式來描述，稱為混合腔的轉換函數，而此指數衰減的時間常數  $\tau$  為此混合腔的體積和血流流量的比值，如式(2-1)：

$$h(t) = \begin{cases} 0 & t < 0 \\ \frac{1}{\tau} e^{-t/\tau} & t \geq 0 \end{cases} \quad \text{式(2-1)}$$

若對比劑是瞬間注射，則混合腔輸出濃度隨時間變化的關係則是混合腔的轉換函數乘上流量和對比劑注入的瞬間濃度；而當對比劑為非瞬間注射時，可把混合腔輸入端濃度隨時間變化的關係當作是由很多不



同濃度的脈衝函數(impulse function)組合，則輸出端濃度隨時間變化的關係則為個別脈衝輸入產生的綜合響應。且根據稀釋理論，每一個混合腔都是一個線性非時變的系統，故輸出端微氣泡濃度  $n_o(t)$  即為輸入端微氣泡濃度  $n_i(t)$  與此混合腔的轉換函數做旋積，即

$$n_o(t) = n_i(t) \otimes h(t) \quad \text{式(2-2)}$$

### 2.1.1 瞬間注射(bolus injection)

理想狀況下，假設指示劑的注射為瞬間完成，若注入指示劑的總劑量為  $D_0$ ， $Q$  表流量，則注入指示劑的濃度函數可表示為

$$n_i(t) = (D_0/Q)\delta(t) \quad \text{式(2-3)}$$

根據式(2-2)，在混合腔輸出端濃度對時間的變化可由式(2-3)及式(2-1)求得，結果為式(2-4)：

$$n_o(t) = \begin{cases} 0 & t < 0 \\ n_{\max,o} e^{-t/\tau} & t \geq 0 \end{cases} \quad \text{式(2-4)}$$

其中  $n_{\max,o}$  為輸出的最大濃度，大小為  $D_0/V$  或  $D_0/Q\tau$ 。可發現式(2-4)仍為一指數衰減的形式，而衰減常數即為流經混合腔的時間常數。

### 2.1.2 定流量(constant flow)注射

實際情況下，指示劑的注射需要一定長度的時間，若假設指示劑是以一固定速率注射到待測系統中，以  $\tau_0$  表示注射時間， $V_0$  表示所注入指示劑的總體積，則注入之濃度隨時間變化函數可表為：

$$n_i(t) = \begin{cases} D_0/V_0 & 0 < t < \tau_0 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad \text{式(2-5)}$$

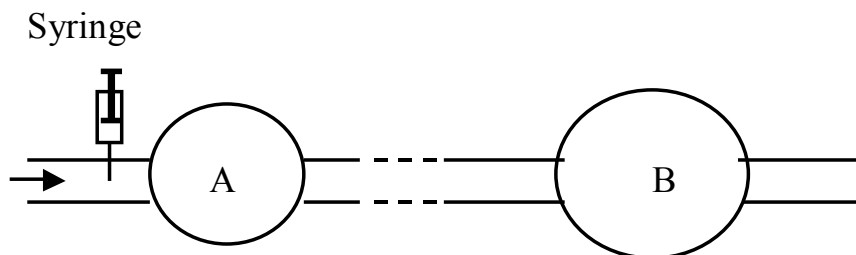
同樣根據式(2-2)，可得此時混合腔的輸出濃度函數為

$$n_o(t) = \begin{cases} 0 & t < 0 \\ n_{\max,0} \frac{1 - e^{-t/\tau}}{1 - e^{-\tau_0/\tau}} & 0 \leq t < \tau_0 \\ n_{\max,0} e^{-(t-\tau_0)/\tau} & t \geq \tau_0 \end{cases} \quad \text{式(2-6)}$$

此時  $n_{\max,0}$  大小為  $\frac{D_0}{Q} \frac{1 - e^{-\tau_0/\tau}}{\tau_0}$ 。

當系統中只有一個混合腔時，在瞬間注射的情況下，混合腔輸出端濃度-時間曲線下降部分的時間常數即為此混合腔的時間常數；而在定流量注射，即輸入波形為一理想方波形式的情況下，輸出端曲線下降的時間常數仍為此混合腔的時間常數，因此可藉由量測混合腔的輸出端波形，求取波形所對應到的時間常數，來對此混合腔的時間常數做正確的擷取。

但當對比劑注射位置是遠離觀測區域或輸入端波形未可知時，輸出端波形所求得的時間常數則未必能代表此混合腔。如圖(2-2)，當混合腔是由兩個以上的空腔所組成時，對比劑注射在空腔 A 的輸入端，由空腔 B 輸出端波形所求得的時間常數並不能代表混合腔 B。但仍可藉著同時量測混合腔 B 的輸入及輸出端波形，並對輸入及輸出端波形做分析來得到此混合腔的一些資訊。在文獻[29]中提出了同時觀測輸入/輸出信號的方法，此方法的好處是可以避免混合腔區域遮蔽效應(shadowing effect)對數據量測上的影響。



圖(2-2) 多混合腔形式的模型。

同時利用對輸入及輸出端波形做分析的技巧是建立在質量守恆的基礎下，時間  $t$  時輸入、輸出端微氣泡數目的差必須跟在混合腔區域微氣泡數對時間的微分一樣。而在時間  $t$  時進入和離開混合腔的微氣泡數分別是  $Q \times n_I(t)$  和  $Q \times n_O(t)$ ，故此關係可以用下式表示

$$V \frac{dn(t)}{dt} = Qn_I(t) - Qn_O(t) = Q(n_I(t) - n_O(t)) \quad \text{式(2-7)}$$

把式(2-7)兩邊積分，可得到以下式子

$$n(t) = \frac{Q}{V} \int_0^t (n_I(t) - n_O(t)) dt \quad \text{式(2-8)}$$

換句話說，可以藉由同時量測輸入和輸出端的時間-濃度曲線來得到混合腔的濃度變化和一些參數，且因為積分的關係  $n(t)$  的雜訊會較小。

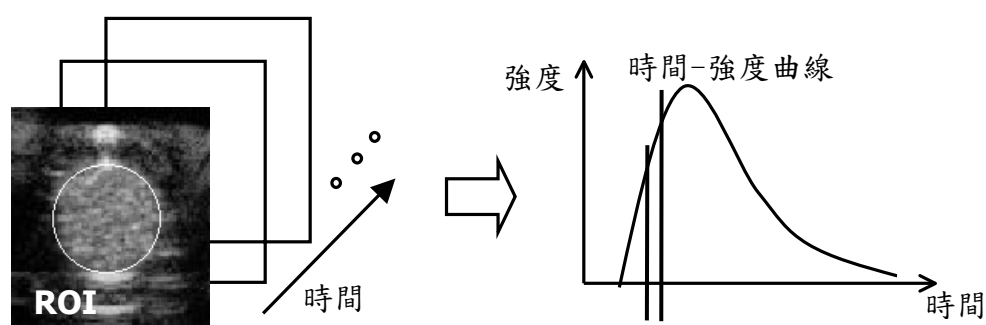
除了利用此技巧外，由於稀釋理論中每個混合腔都是一個線性非時變的系統，故輸出端微氣泡濃度為輸入端微氣泡濃度和轉換函數的旋積，如式(2-2)，因此將輸出端濃度對輸入端濃度作逆旋積即可推得混合腔的轉換函數，並可進一步獲取混合腔的時間常數，如式(2-1)。關於逆旋積方法的技巧將在 2.5 節有更進一步的討論。

## 2.2 時間-強度曲線法的介紹[28]

### 2.2.1 時間-強度曲線擷取方式

之前的討論都是利用在稀釋過程中對比劑濃度會隨著時間改變，但在超音波影像上只能量到聲波的反射強度並不能直接量測到對比劑的濃度。不過在前人的研究中[12][13]已發現在適當的對比劑濃度控制下，聲波反射強度會和濃度成線性正比的關係。但太低的對比劑濃度沒有明顯的回音增強效果，而太高的濃度則可能會使超音波訊號衰減地太嚴重。故在適當的控制對比劑濃度和影像系統的設定下，反射回音強度和微氣泡的濃度才會是一個線性關係。

當血管中有超音波對比劑的微小氣泡通過時，我們在血管的上方放置一超音波探頭，將焦點對準於血管中央區域，量測超音波反射回音強度對時間的變化情形，把實驗擷取到的灰階影像資料先從對數轉成線性的格式，然後找到想要的 ROI (Region Of Interest)，再把 ROI 內每個像數(pixel)的強度加起來代表在那個時間點下的信號強度。對每張影像都重覆上述步驟，如此就可以得到輸入/輸出端的時間-強度曲線，如圖(2-3)。

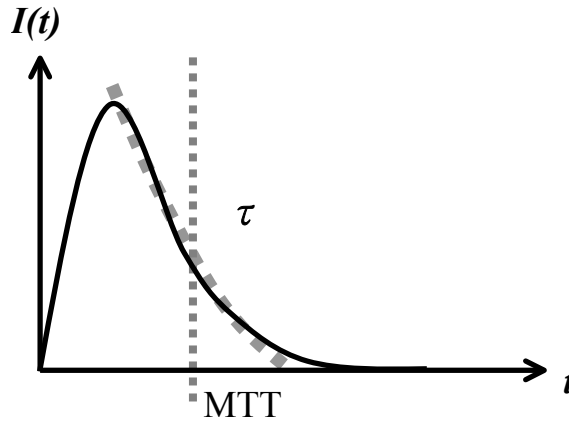


圖(2-3) 時間-強度曲線擷取方式。

## 2.2.2 參數介紹

在此的參數分析皆假設時間-強度曲線  $I(t)$  和時間-濃度曲線  $n(t)$  有正比的關係。依據 2.2.1 所述方式將時間-強度曲線求出後，即可擷取可用來描述曲線特性的參數，各參數擷取的方式描述如下：

### $\tau$ 、MTT



圖(2-4)  $\tau$ 、MTT 參數擷取示意圖。

$\tau$  值為衡量曲線衰減速度的參數，找出曲線的最大值後，可以 curve-fitting 的方式，依指數衰減的形式求取最小平方誤差條件下所對應的  $\tau$  值， $\tau$  值越大代表曲線的下降越緩，越小則代表下降部分較陡峭。

MTT 值為 mean transit time，其意義為指示劑通過混合腔的平均時間，在圖(2-4)上的意義則為曲線的重心位置(重心所在的時間)，計算方式如式(2-9)：

$$\text{MTT} = \frac{\int_0^{\infty} t \times I(t) dt}{\int_0^{\infty} I(t) dt} \quad \text{式(2-9)}$$

若待測系統的響應符合稀釋理論中的描述，亦即為一指數衰減的形式(參考式(2-1)的  $h(t)$ )時，此混合腔的 MTT 值會等於  $\tau$  值，亦即

$$\text{MTT} = \frac{\int_0^{\infty} t \times h(t) dt}{\int_0^{\infty} h(t) dt} = \frac{\int_0^{\infty} t \times e^{-\frac{t}{\tau}} dt}{\int_0^{\infty} e^{-\frac{t}{\tau}} dt} = \tau \quad \text{式(2-10)}$$

### 流量(Q)及體積(V)

將流量乘上混合腔在  $t$  時刻的輸出濃度  $n_o(t)$ ，可得在時間  $t$  時流出此混合腔微氣泡的個數(此時濃度單位為單位體積內的微氣泡個數)，再將此函數對時間積分後，所得的值即為通過混合腔微氣泡的總個數，亦即所注入微氣泡的總劑量  $M$ ，因此流量  $Q$  為

$$Q = \frac{M}{\int_0^{\infty} n_o(t) dt} \quad \text{式(2-11)}$$

若再進一步假設此混合腔的 MTT 值等於其下降時間常數  $\tau$ ，則可由  $\text{MTT} = \tau = V/Q$  配合式(2-11)得到混合腔的體積

$$V = \frac{Q^2}{M} \int_0^{\infty} t \times n_o(t) dt \quad \text{式(2-12)}$$

但實際上聲波反射強度並不等於對比劑的濃度，故即使在時間-強度曲線和時間-濃度曲線成正比且每次實驗注入的對比劑劑量都維持衡定的情形下，式(2-11)和式(2-12)仍只能求得相對的流量和混合腔間相對的體積大小。

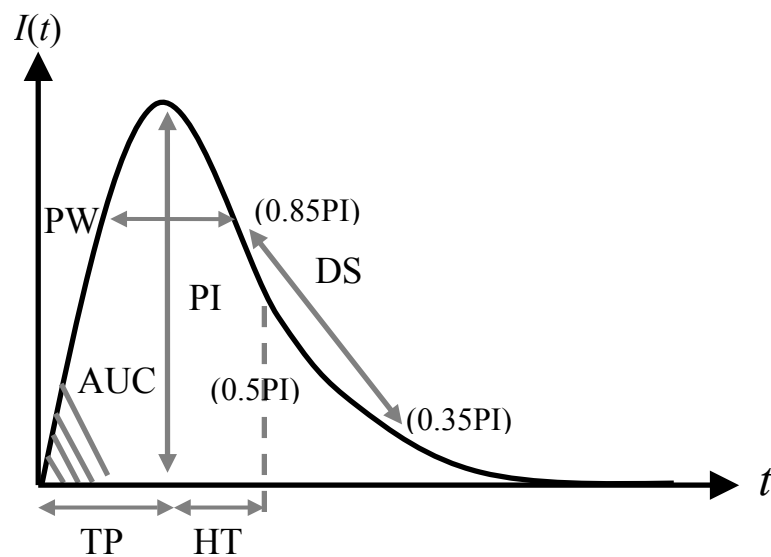
### curve-fitting

當混合腔為較複雜的系統時，其時間-強度曲線往往不能只以單純的指數衰減的形式來描述；此外，實驗所得的曲線通常有許多雜訊存在，因此在求取參數前，我們先選擇適當的函數對曲線做 curve-fitting，再以 fit 後的曲線做參數分析。

我們所選用的是 gamma-variate function 來做 curve-fitting，其型式如下：

$$I(t) = I_0 \times (t - t_0)^b \times e^{-a(t-t_0)} \quad \text{式(2-13)}$$

Gamma-variate function 中共有  $I_0$ 、 $b$ 、 $a$  三個參數可供調整， $I_0$  為 scaling factor， $b$  及  $a$  分別和曲線寬度成正比和反比的關係， $t_0$  則為訊號開始增強的時間。求得三個 fit 參數後，可以從 fit 出的曲線中擷取許多物理意義個不相同的參數，如圖(2-5)所示：



圖(2-5) curve-fitting 後的參數

圖(2-5)中各參數的敘述如下：

- PI (peak intensity)：峰值強度
- TP (time to peak)：到達最峰的時間，此參數對應到注入微氣泡所花費的時間
- HT (half time)：由峰值降到一半大小的時間
- DS (descending slope)：下降部分曲線的斜率，在此是以 85% 至 35% 峰值間的斜率為代表
- PW (peak width)：峰值寬度

- AUC (area under curve)：為曲線下方面積(亦即  $\int_0^{\infty} I(t)dt$  )，此參數和流量成反比

因為前人研究[28]中發現 MTT 比衡量曲線衰減速度的  $\tau$  值更能穩定描述稀釋現象，故本論文中所用到參數多為 MTT，而其他如：峰值強度、峰值寬度等參數，雖然也有其重要的物理現象，但在目前的實驗架構中比較無法顯現出這些參數的獨特性，故我們仍以 MTT 作為本論文的主要參數。



## 2.3 線性非時變系統中輸入/輸出端時間-強度曲線的關係[6],[10]

當血液是以一個穩定的流量流動時，對比劑在混合腔中的混合作用是一種線性非時變的過程。故輸出端微氣泡濃度  $n_o(t)$  即為輸入端微氣泡濃度  $n_i(t)$  與此混合腔的轉換函數做旋積，如式(2-2)所示。在聲波反射強度和濃度成正比的情形下，混合腔輸出端量測到的反射強度  $I_o(t)$ ，與輸入端反射信號強度  $I_i(t)$  的關係就可用下面的式子表示：

$$I_o(t) = \int_{-\infty}^{\infty} h(\xi) I_i(t - \xi) d\xi \quad \text{式(2-14)}$$

$h(\xi)$  是混合腔的轉換函數。根據式(2-1)且  $\tau = V/Q$ ， $h(\xi)$  可以表示為：

$$h(t) = \begin{cases} 0 & t < 0 \\ Q/V \cdot e^{-Qt/V} & t \geq 0 \end{cases} \quad \text{式(2-15)}$$

$Q$  代表血流的穩定流量，而  $V$  則是混合腔的有效體積(effective volume)，因此，若可得到混合腔的轉換函數，則可藉此估計血流的參數。

在瞬間注射的情形下，MTT 和血液的穩定流量成反比，而和混合腔的有效體積成正比，故式(2-10)會成立。當系統不是瞬間注射時，輸出端的 MTT ( $MTT_{out}$ ) 會等於輸入端的 MTT ( $MTT_{in}$ ) 加上混合腔轉換函數的 MTT ( $MTT_{com}$ )，即

$$MTT_{out} = MTT_{in} + MTT_{com} \quad \text{式(2-16)}$$

故當對比劑為非瞬間注射時，要求出轉換函數的 MTT，只要把輸入和輸出時間-強度曲線經由式(2-9)的定義算出  $MTT_{in}$  和  $MTT_{out}$  後，再利用式(2-16)，即可求出。而此(2-16)式也將被用以驗證後續介紹之逆旋積法的正確性。

## 2.4. 線性時變系統中輸入/輸出端時間-強度曲線的關係[31]

式(2-15)中的轉換函數是流量  $Q$  的函數，若流量會隨著時間改變則混合腔的轉換函數也會隨著時間變動。而人體的血流即因為心臟的跳動故是一種時變的脈衝性流動，所以，實際上混合腔的轉換函數是一個時變的系統。一個時變的系統可以用二維的轉換函數  $h(t, \xi)$  來描述， $h(t, \xi)$  同時跟受刺激的時間 (excitation time)  $\xi$  和觀察時間 (observation instant)  $t$  有關，根據重疊定理 (superposition theory)，輸出函數  $I_0(t)$  可以被表示為

$$I_0(t) = \int_{-\infty}^{\infty} h(t, \xi) I_1(\xi) d\xi \quad \text{式(2-17)}$$

如果這是一個線性非時變系統，那  $h(t, \xi)$  只跟時間差  $t - \xi$  有關，而式(2-17)就可以簡化成熟悉的 convolution integral，如式(2-14)。

另一方面，若定義一個新函式  $p(t, \xi)$ ：

$$p(t, \xi) \equiv h(t, t - \xi) \quad \text{式(2-18)}$$

則式(2-17)就可以修改為一個類似 convolution integral 的形式，如下

$$I_0(t) = \int_{-\infty}^{\infty} p(t, \xi) I_1(t - \xi) d\xi \quad \text{式(2-19)}$$

$h(t, \xi)$  可視為當在時間  $\xi$  時，此系統受到一個脈衝刺激，而在時間  $t$  產生反應；而  $p(t, \xi)$  則是在時間  $(t - \xi)$  前，系統受到一個脈衝刺激，而在時間  $t$  產生反應。故一個 causal 的線性時變系統有以下的特性

$$h(t, \xi) = 0 \quad t < \xi \quad \text{式(2-20)}$$

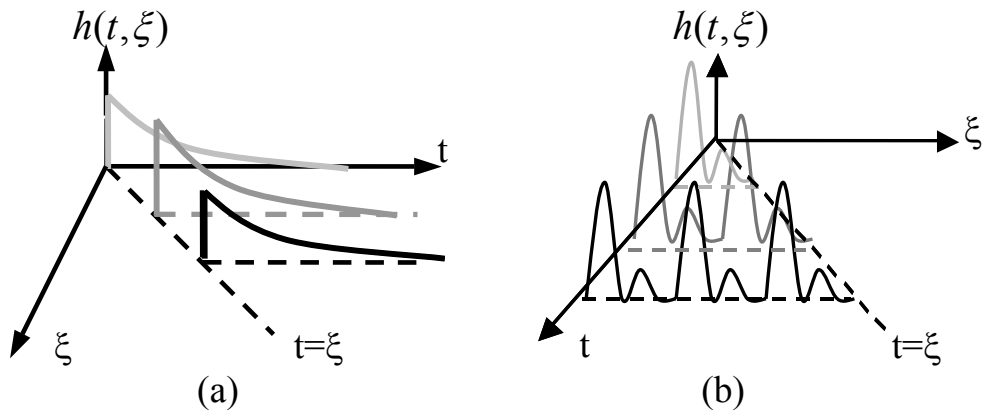
或相當於

$$p(t, \xi) = 0 \quad \xi < 0 \quad \text{式(2-21)}$$

而這時變的轉換函數可以用下式表示

$$h(t, \xi) = \begin{cases} 0 & t < \xi \\ Q(\xi)/V \cdot e^{-Q(\xi)t/V} & t \geq \xi \end{cases} \quad \text{式(2-22)}$$

$Q(\xi)$ 代表人體中時變的血流量，而 $V$ 則是混合腔的有效體積。圖(2-6)是此二維轉換函數的示意圖。(a)、(b)圖分別是從兩個不同的時間軸來看 $h(t, \xi)$ 。(a)圖表示當 $\xi$ 為一定值時， $h(t, \xi)$ 是一個呈指數下降的函數，(b)圖表示當 $t$ 為一定值時， $h(t, \xi)$ 是一個有著脈衝變化的函數。而在時變系統中，我們依然可以用式(2-9)來計算時間-強度曲線的MTT且式(2-16)的關係仍成立，而在計算時間常數( $V/Q$ )時，我們用平均流量來表示 $Q$ 。



圖(2-6) 時變系統的轉換函數。為了表示清楚(a)、(b)圖中 $t$ 軸和 $\xi$ 軸的位置互換。

## 2.5 混合腔轉換函數的估測

當混合腔輸入端的時間-濃度曲線為理想情況，亦即注射時間趨近於零，微氣泡在一瞬間就注入待測系統的輸入端，則根據式(2-4)，輸出端的時間-濃度曲線即為混合腔的轉換函數；又若輸入端的濃度對時間變化衡定，即方波形式的注射時，輸出端濃度的衰減時間常數仍等於此混合腔的時間常數，只需量測輸出端的訊號即可推知混合腔中的時間常數。

然而，在實際狀況中，將藥劑注入人體需要一定長度的時間，且藥劑注射濃度通常難以維持衡定；此外，當藥劑在靜脈注入人體再循環至全身組織器官時，藥劑到達待測組織或器官前其波形早已發生許多變化，因此，為避免輸入端濃度變化對輸出端造成影響，我們同時量測待測系統的輸入及輸出端時間-強度曲線，再透過逆旋積法得到混合腔中的轉換函數，然後更進一步獲取混合腔的時間常數和一些血流的資訊。

但一般的逆旋積技術都只適用於線性非時變的系統，故本節中將介紹三個用來估測時變轉換函數的技術，它們依序是以 ensemble method、cross-correlation method 和 recursive least-squares method 為基礎的逆旋積法。

## 2.5.1 Ensemble method[32]

藉著收集多組輸入/輸出信號可以用來估計時變系統的轉換函數。這個方法的好處是不需要事先假設此時變系統的結構或形式，此外雖然每一次收集到的信號需要包含相同的時變行為，但輸入函數並不需要與之同步。

$x_r(t)$  和  $y_r(t)$  是收集到的一群輸入/輸出時間-強度曲線， $r$  是代表在這個信號群中的第幾筆信號。則輸入/輸出信號的關係可用式(2-23)表示

$$y_r(t) = \int_{-\infty}^{\infty} h(t, \xi) x_r(t - \xi) d\xi \quad \text{式(2-23)}$$

而在離散系統中，當取樣區間為  $\Delta t$  時，式(2-23)可以表示為式(2-24)

$$y_r(i) = \Delta t \sum_{j=-n}^n h(i, j) x_r(i - j) \quad \text{式(2-24)}$$

$i$  是離散時間中的索引值，而一個有著  $m$  組信號的集合將可產生如式(2-25)的  $m$  個線性方程式

$$\begin{aligned} y_1(i) &= \Delta t [h(i, -n)x_1(i + n) + \cdots + h(i, n)x_1(i - n)] \\ &\quad \vdots \\ y_m(i) &= \Delta t [h(i, -n)x_m(i + n) + \cdots + h(i, n)x_m(i - n)] \end{aligned} \quad \text{式(2-25)}$$

把式(2-25)寫成矩陣的形式：

$$\mathbf{Y}_i = \Delta t \mathbf{X}_i \mathbf{H}_i \quad \text{式(2-26)}$$

其中  $\mathbf{Y}_i$  是一個長度為  $m$  的向量，其第  $r$  個元素為  $y_r(i)$ ，而  $\mathbf{H}_i$  是一個長為  $(2n+1)$  的向量，其第  $j$  個元素為  $h(i, j)$ ，而  $\mathbf{X}_i$  是一個維度為  $(2n+1) \times m$  的矩陣，其第  $(j, r)$  的元素為  $x_r(i - j)$ 。而在此時變系統的轉換函數就可由矩陣的運算得出

$$\mathbf{H}_i = \frac{1}{\Delta t} \mathbf{X}_i^{-1} \mathbf{Y}_i \quad \text{式(2-27)}$$

雖然此法不需要事先假設此時變系統的結構或形式但最大的缺點就是需要多組的輸入/輸出信號以用來求出時變系統的轉換函數，這在臨床的意義即是需要對同一人體注射多次對比劑，量測每次注射下輸入/輸出端的時間-強度曲線，而注射的次數可能從十幾到近百次，故在實際應用上有很大的限制。

## 2.5.2 Cross-correlation method[33]

Cross-correlation method 跟 ensemble method 在估測時變系統的概念是一樣的，但 ensemble method 中的輸入函數頻寬必須足夠，即須輸入寬頻的信號才能得到較佳的估測效果，但 cross-correlation method 並不需要，即使輸入函數的頻寬很窄仍可對時變轉換函數做有效的估測。

把式(2-24)兩邊同時乘上  $x_r(i-k)$ ，且把所有信號( $r=1\dots R$ )加起來，再除以 R 則可得到下式

$$C_{yx_i}(-k) = \Delta t \sum_{j=-n}^n h(i, j) C_{xx(i-k)}(k-j) \quad \text{式(2-28)}$$

其中  $C_{xx_i}$  和  $C_{yx_i}$  分別是自相關函數和互相關函數。同樣的，式(2-28)可寫成式(2-29)的矩陣形式，經由矩陣的運算可得出式(2-30)的轉換函數。

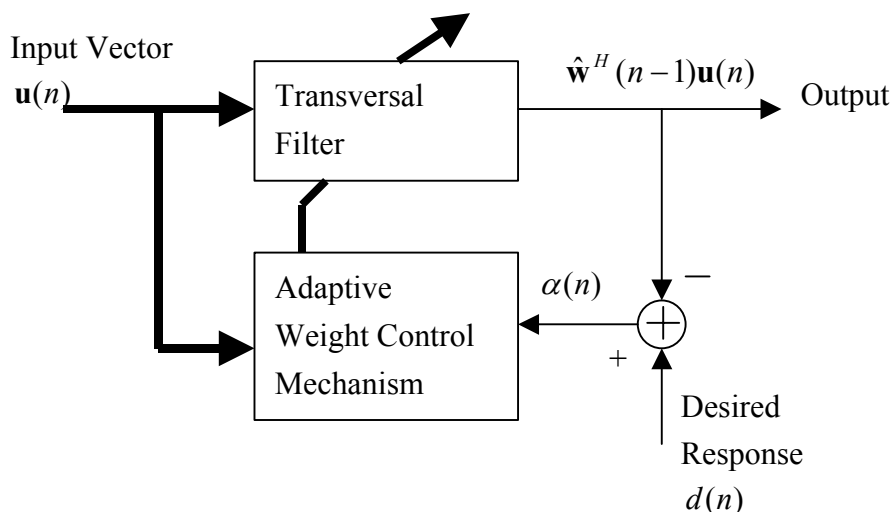
$$\mathbf{C}_{yxi} = \Delta t \mathbf{C}_{xxi} \mathbf{H}_i \quad \text{式(2-29)}$$

$$\mathbf{H}_i = \frac{1}{\Delta t} \mathbf{C}_{xxi}^{-1} \mathbf{C}_{yxi} \quad \text{式(2-30)}$$

cross-correlation method 的輸入函數不須有足夠的頻寬就可對轉換函數做有效的估測，但在臨床實際的應用上和 ensemble method 一樣都需要對人體注射多次對比劑以蒐集足夠的輸入/輸出信號，故在臨床應用上並不實際。

## 2.5.3 Recursive least-squares (RLS) method[34]-[35]

RLS 可適性濾波器的系統方塊圖如圖(2-7)所示，此濾波器是建立在指數加權最小平方法(exponentially weighted least-squares method)。



圖(2-7) RLS 可適性濾波器的系統方塊圖

讓  $\mathbf{u}(i)$  是在時間  $i$  時的輸入時間-強度曲線，且  $\mathbf{u}(i)$  可以表示為  $\mathbf{u}(i) = [u(i), u(i-1), \dots, u(i-M+1)]^T$ 。而  $M$  是用來做逆旋積法的資料點數，為使濾波器輸出信號和理想信號的誤差降到最小，加權向量  $\mathbf{w}(n) = [w_0(n), w_1(n), \dots, w_{M-1}(n)]^T$  需不斷的遞迴更新，在每次的遞迴過程中，定義一個成本函數(cost function)  $\gamma(n)$ ：

$$\gamma(n) = \sum_{i=1}^n \lambda^{n-i} |e(i)|^2 \quad \text{式(2-31)}$$

其中  $e(i)$  可表示為

$$e(i) = d(i) - y(i) = d(i) - \mathbf{w}^H(n)\mathbf{u}(i) \quad \text{式(2-32)}$$

而  $\lambda$  是 forgetting factor， $H$  運算元則是將矩陣取共軛負數後再取其轉置，而  $y(i)$ 、 $d(i)$  和  $e(i)$  則各別代表輸出、理想信號和誤差量。為了



要使成本函數值降到最小，我們使用 matrix inversion lemma 的技巧便可得到一個如式(2-33)的最佳解

$$\begin{aligned}
 \hat{\mathbf{w}}(n) &= \hat{\mathbf{w}}(n-1) + \mathbf{k}(n)\alpha^*(n) \\
 \alpha(n) &= d(n) - \hat{\mathbf{w}}^H(n-1)\mathbf{u}(n) \\
 \mathbf{k}(n) &= \frac{\mathbf{P}(n-1)\mathbf{u}(n)}{\lambda + \mathbf{u}^H(n)\mathbf{P}(n-1)\mathbf{u}(n)} \\
 \mathbf{P}(n) &= \lambda^{-1}[\mathbf{P}(n-1) - \mathbf{k}(n)\mathbf{u}^H(n)\mathbf{P}(n-1)],
 \end{aligned}
 \tag{2-33}$$

其中\*代表共軛負數， $\mathbf{k}(n)$ 是增益向量而 $\mathbf{P}(n)$ 則是輸入共變異數(covariance)的反矩陣。一般來說 $\mathbf{w}(0)$ 是一個零向量而 $\mathbf{P}(n)$ 必須比 $1/[0.01 \cdot \text{variance}(\mathbf{u})]$ 大以避免奇異點(singular point)的出現。

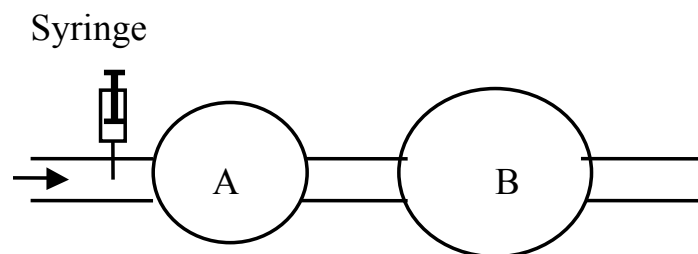
以 RLS 法比以一般方法(如：LMS (Least-Mean-Square)) 為基礎的可適性濾波器在計算上的複雜度較高，但收斂的速度較快，當收斂的速度快於時變的速度時，此方法可以有效的重建出時變的二維轉換函數，此外，此法的另一優點是只需要一組輸入/輸出時間-強度曲線，故不需要對人體做重複性的對比劑注射。且比傳統的 inverse filter 或是 wiener filter 有較佳的抗雜訊效果。

# 第三章 模擬方法及結果

## 3.1 模擬方法

在此的血流模型是以兩個混合腔組成的系統，如圖(3-1)所示，血流先流進空腔 A 再流入空腔 B，故空腔 A 的輸出時間-強度曲線也就是空腔 B 的輸入時間-強度曲線，且在此架構中，對比劑是從空腔 A 的輸入端注射。

模擬中先設空腔 A 的輸入時間-強度曲線為一個前 3 秒強度為 1，之後 497 秒強度為 0 的方形脈衝(rectangular pulse)，我們用此方形脈衝模擬實驗過程中對比劑注入空腔時強度隨時間穩定變化的關係。而當流進空腔的血流是穩定流量的情形下，空腔 A 的輸出時間-強度曲線就是把此方形脈衝和空腔 A 的轉換函數做旋積，如式(2-14)。但當血流是脈衝流動時，空腔 A 時變的轉換函數則如式(2-22)所示，且其輸出時間-強度曲線要用式(2-17)的重疊法則求出。同理，空腔 B 的輸出時間-強度曲線也是經由空腔 B 的轉換函數和輸入信號配合式(2-14)或(2-17)而來。而以上的模擬都是用 MatLab 程式語言所寫。

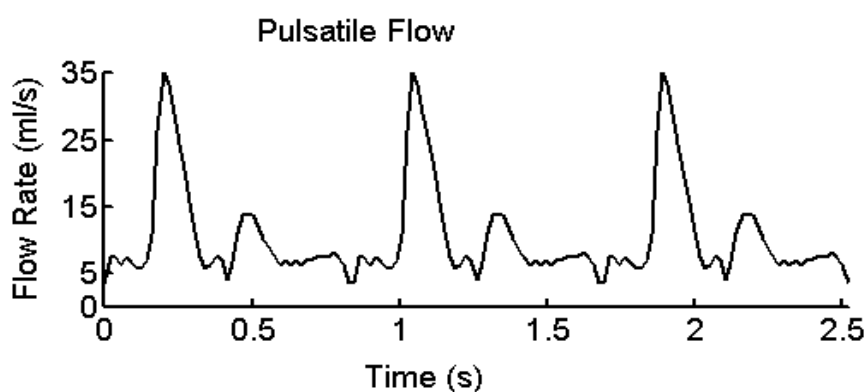


圖(3-1) 血流模型

在模擬進行中，空腔 A 的體積都固定為 210 mL，空腔 B 則固定為 250 mL。脈衝形式的頸動脈波形是從血液模擬機(UHDC Flow

System, Shelley Medical Imaging Technologies, Ontario, Canada)中下載，如圖(3-2)。

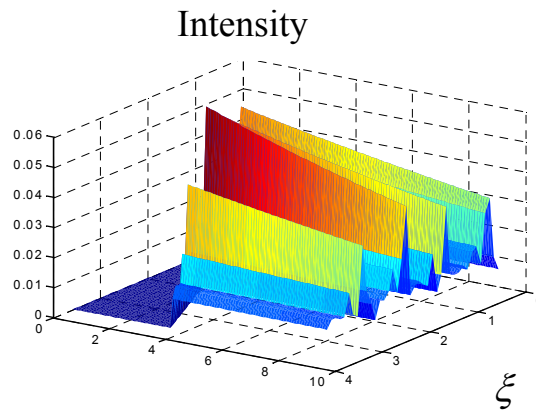
因為在前人[28]的 *in vitro* 研究中發現流經混合腔的穩定血流量和由時間-強度曲線推論出的血流參數(Peak Width、MTT 和時間常數等)有很高的相關性，故可以利用此相關性來做相對性的血流量測。所以在接下來的內容中，我們將討論脈衝效應對時間-強度曲線的影響，同時，也討論在不同脈衝流量下，時間-強度曲線推論出的血流參數是不是仍和流量有很高的相關性，並把結果和穩定流量的情形做比較。而採用的五個脈衝流量其峰值分別為 15、20、25、30 和 35 mL/s。而這五個流量的平均值分別是 4.4、5.9、7.4、8.9 和 10.4 mL/s，同時，我們也用這些平均值來代表相對應的穩定流量。



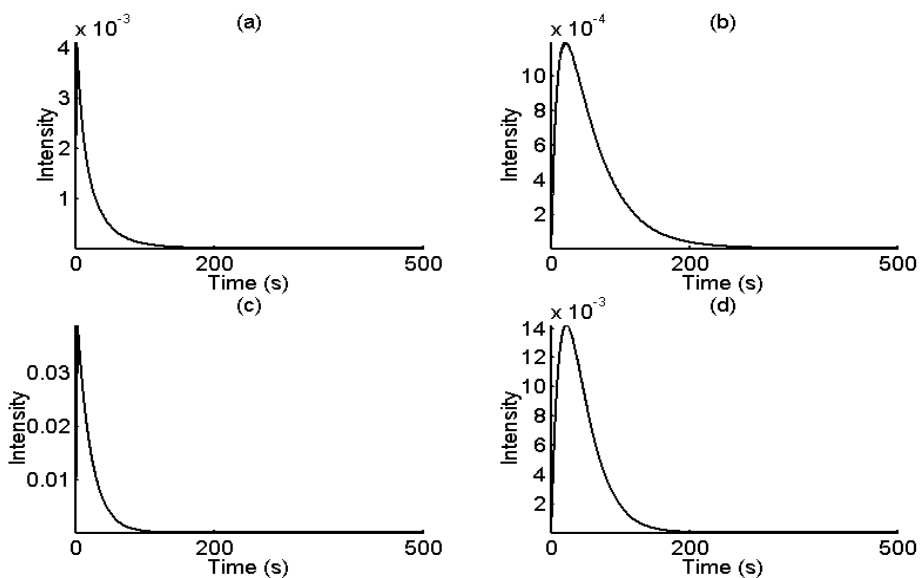
圖(3-2) 脈衝流量的波形

### 3.2 脈衝流量對時間-強度曲線的影響

圖(3-3)是脈衝流速下一個典型的轉換函數。而圖(3-4)則是一組由模擬得到的典型輸入/輸出時間-強度曲線。(a)和(b)圖是脈衝流量下的結果，分別為空腔 B 在脈衝流量的峰值為 35 ml/s 時的輸入和輸出時間-強度曲線，(c)和(d)圖則是相對應穩定流量 10.4ml/s 下的輸入和輸出曲線。



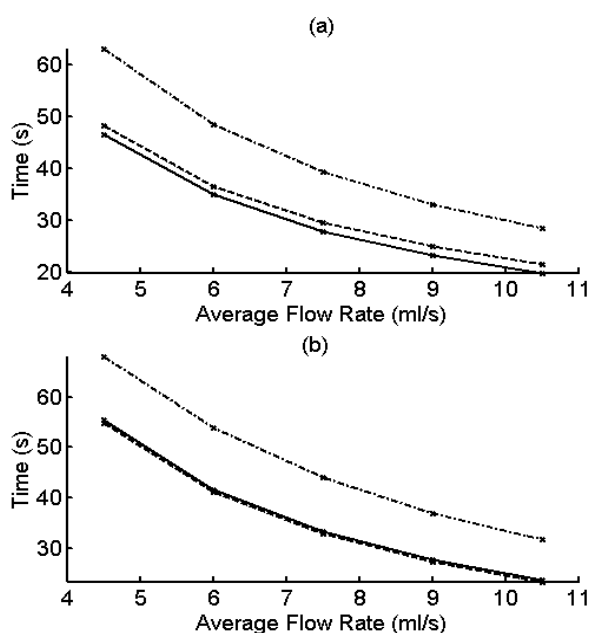
圖(3-3) 模擬之轉換函數



圖(3-4) 模擬之時間-強度曲線。

### 3.2.1 流量和理論值與 MTT 的關係

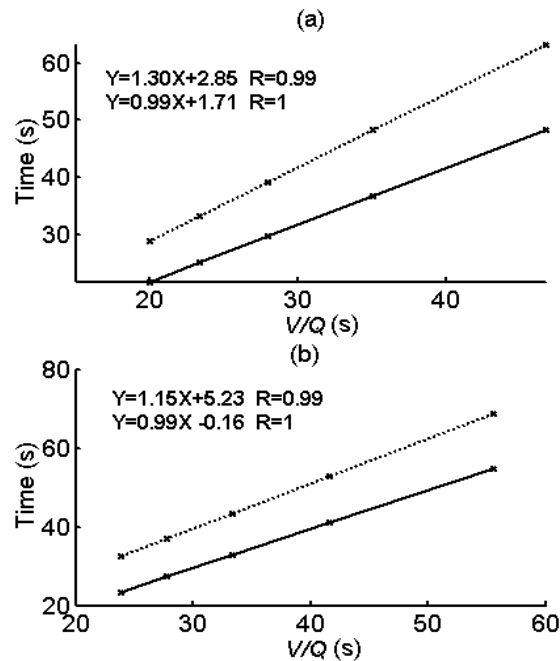
對模擬出來的輸入/輸出時間-強度曲線分別求取其  $MTT_{in}$ 、 $MTT_{out}$ ，並利用式(2-16)求出  $MTT_{mix}$ 。圖(3-5)是平均流量和  $MTT_{mix}$  的關係。(a)圖為空腔 A 的結果，(b)圖是空腔 B 的結果。橫軸代表平均流量，縱軸則是相對應的 MTT 值。而理論值( $V/Q$ )則以實線表示，虛線代表在穩定流量下估計出來的 MTT，而脈衝流量則以點虛線表示。由圖中可以看到隨著流量增加，MTT 值會下降，且穩定流量下的 MTT 和理論值幾乎是一致的，但脈衝流量下的 MTT 卻會高於理論值，這表示用平均流量來代表脈衝流量並不是準確的，實際上脈衝流量應該要用比平均流量低的血流量來表示。



圖(3-5) 平均流量和 MTT 的關係。(a) 空腔 A 的結果，(b) 空腔 B 的結果。理論值以實線表示，虛線是穩定流量下的 MTT，而在脈衝流量下則以點虛線表示。

而圖(3-6)則說明了理論值( $V/Q$ )和 MTT 的關係。(a)圖是空腔 A 的結果，(b)圖是空腔 B 的結果。橫軸為理論值，而縱軸是 MTT，實線代表在穩定流量下的 MTT，而在脈衝流量下則以點虛線表示。在

兩種不同形式的流量下估計出來的 MTT 和線性迴歸後的曲線其相關係數都在 0.99 以上。如此高的相關係數表示無論是在穩定流量或脈衝流量下，以時間-強度曲線建立的相對性血流量測法都是可行的，故當只考慮相對性的血流量測時，脈衝效應的影響可以忽略。



圖(3-6) 理論值與 MTT 經過線性迴歸後曲線的關係。(a) 空腔 A 的結果，(b) 空腔 B 的結果。實線是穩定流量下的結果，而在脈衝流量下則以點虛線表示。

### 3.2.2 系統的 frame rate

在實驗的過程中是每秒擷取一張影像，即 frame rate 為 1 Hz。在此我們以模擬的方式討論在實驗進行時，擷取影像的 frame rate 為 1 Hz (小於心跳頻率)是否會影響輸出信號的正確性或是損失掉一些脈衝流量產生的訊息。故我們對原模擬出來的時間-強度曲線(取樣頻率為 11 Hz)再以 1 Hz 的頻率取樣，並把取樣出來的曲線分別求取其六個參數做比較。六個參數分別是 TP、PI、MTT、PW、DS 和 HT。其定義如圖(2-5)所示。

參數比較的結果列在表(3-1)和表(3-2)，表中列出當取樣頻率從 11 Hz 下降到 1 Hz 時因為取樣頻率下降造成的誤差，在此誤差的計算方式是如式(3-1)：

$$\text{誤差(\%)} = \left| \text{參數}_{11\text{Hz}} - \text{參數}_{1\text{Hz}} \right| / \text{參數}_{11\text{Hz}} \times 100 \quad \text{式(3-1)}$$

表(3-1)是在五個不同的脈衝峰值下，空腔 B 輸入時間-強度曲線的六個參數，表(3-2)則是空腔 B 輸出時間-強度曲線的參數。觀察下面兩表可發現在每個參數下的誤差皆很小，都在可忽略的範圍之內。

	TP	PI	MTT	PW	DS	HT
誤差(%) (15 mL/s)	3.1	0.3	0.06	4.7	1.1	0.4
誤差(%) (20 mL/s)	3.1	0.3	0.07	9.2	2.9	0.5
誤差(%) (25 mL/s)	3.1	0.5	0.08	9.5	2.8	1.8
誤差(%) (30 mL/s)	3.1	0.6	0.10	5.6	0	6.4
誤差(%) (35 mL/s)	3.1	0.7	0.12	6.4	1.3	0

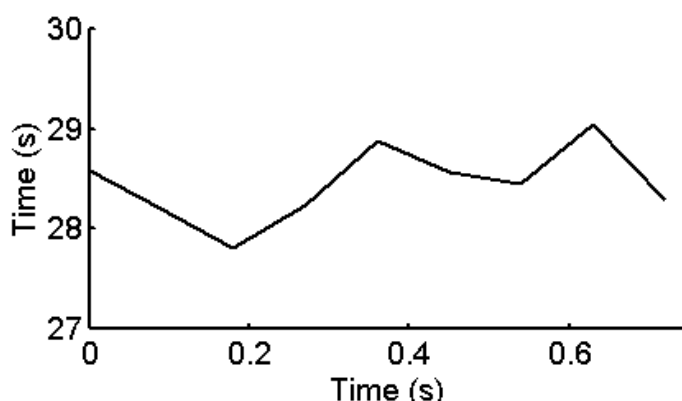
表(3-1) 空腔 B 輸入時間-強度曲線參數的比較。

	TP	PI	MTT	PW	DS	HT
誤差(%) (15 mL/s)	0.4	0	0.03	1.3	0	0.2
誤差(%) (20 mL/s)	1.8	0.1	0.06	2.2	0.6	1.3
誤差(%) (25 mL/s)	2.7	0.2	0.09	0.3	0	2.2
誤差(%) (30 mL/s)	3.5	0.1	0.11	1.9	0.5	0.2
誤差(%) (35 mL/s)	2.9	0.2	0.13	0.3	0.4	0.8

表(3-2) 空腔 B 輸出時間-強度曲線參數的比較。

### 3.2.3 脈衝流量起始點改變對 MTT 的影響

在實驗進行的過程中，因為實際儀器上的限制，我們無法知道時間上的零點是對應到脈衝流量波形的哪一點，且在每次實驗進行中不能確保脈衝流量的起始值都相同，故在此先用模擬的方式觀察 MTT 在脈衝流量起始點不同時是否有明顯的變化，結果如圖(3-7)所示。圖(3-7)是當脈衝流量峰值為 35 ml/s 時空腔 A 輸出端的結果。可發現 MTT 的平均值在 28.5 秒，標準差為 0.37 秒，最大差異值不超過 1.3 秒。故在實驗過程中，我們不需增加額外的設備來確保每次實驗的起始點脈衝流量都位於同一值。



圖(3-7) 脈衝流量起始點改變對 MTT 的影響。橫軸是脈衝波形起始點位置的偏移，縱軸是 MTT 的大小。

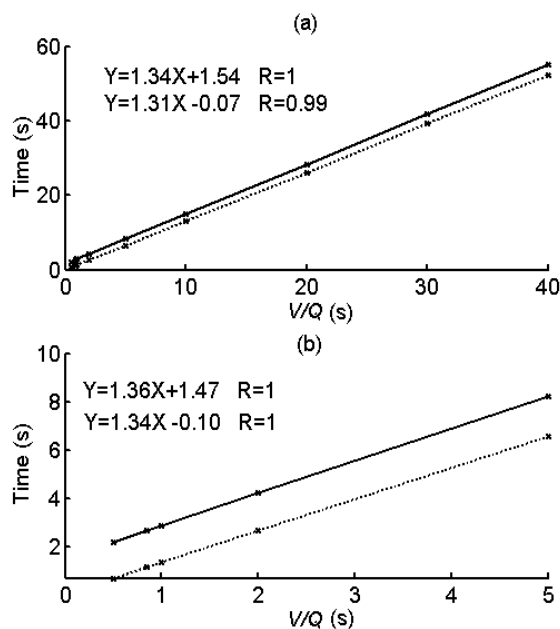
### 3.2.4 當 MTT 接近心跳的週期

在圖(3-5)中可發現 MTT 和理論值都在 20 秒以上，遠大於心跳的週期。故在此我們要討論當理論值接近心跳週期，即血液流經的空腔體積很小或相對的流量很大時，理論值和 MTT 是否依然有很高的相關係數。

改變混合腔體積則模擬結果如圖(3-8)所示，(b)是(a)在原點附近的局部放大，且(b)圖中的  $V/Q$  皆小於 5。橫軸代表理論值而縱軸是

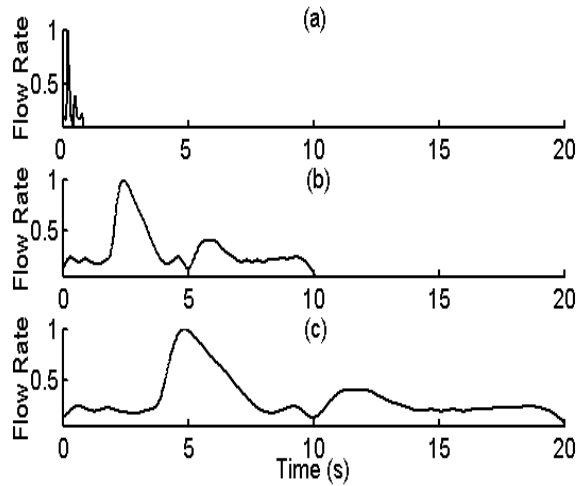


MTT，實線是空腔 A 的結果，點線是空腔 B 的結果。(a)圖和(b)圖中四條曲線的相關係數都在 0.99 以上。表示當系統中理論值接近心跳週期時，此種分析方式仍可適用。

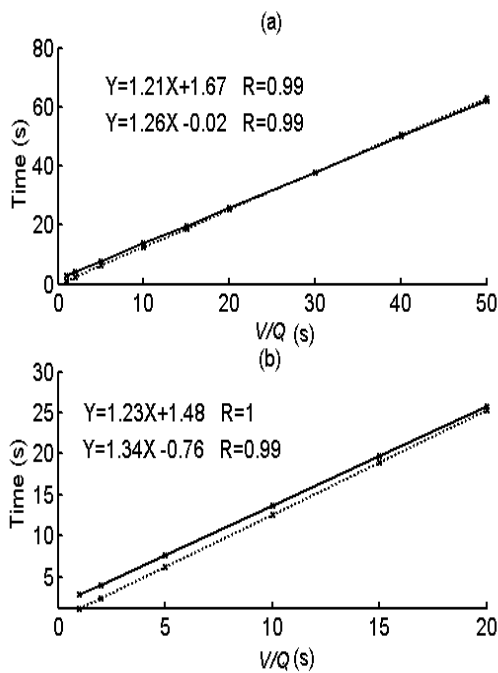


圖(3-8) 當 MTT 接近心跳的週期時理論值和 MTT 的關係。(b)是(a)在原點附近的局部放大。實線是空腔 A 的結果，點線是空腔 B 的結果。

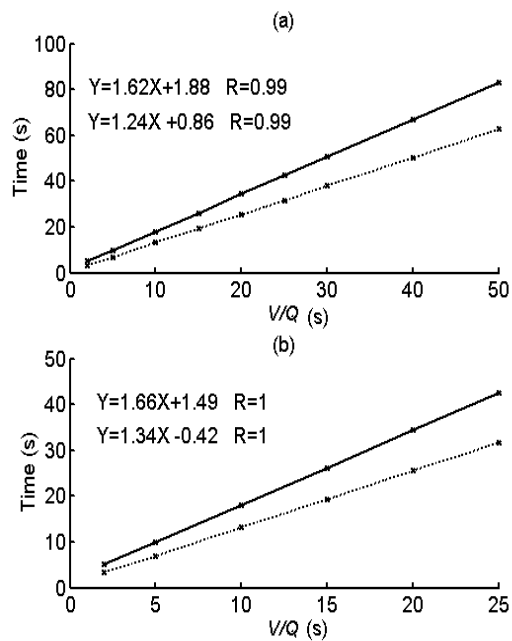
除此之外，為了更證實我們的結論，我們把脈衝流量的週期以內差的方式由 0.85 秒拉長到 10 秒和 20 秒。如圖(3-9)。(a)圖週期為 0.85 秒，(b)圖為 10 秒，(c)圖為 20 秒。依據同樣的分析方式，觀察理論值和 MTT 經過線性迴歸後曲線的關係。在圖(3-10)是脈衝週期為 10 秒，圖(3-11)是 20 秒出來的結果。可發現相關係數同樣的也很高，都在 0.99 以上。由以上結果可推論當理論值接近心跳週期時，即血液流經的混合腔體積很小或流速很高時，理論值和 MTT 仍有很高的相關係數。



圖(3-9) 以內插的方式增長脈衝流量的週期。(a) 0.85 秒，(b) 10 秒，(c) 20 秒。



圖(3-10) 脈衝流量的週期為 10 秒時理論值和 MTT 的關係。(b)是(a)在原點附近的局部放大。實線是空腔 A 的結果，點線是空腔 B 的結果。



圖(3-11) 脈衝流量的週期為 20 秒時理論值和 MTT 的關係。(b)是(a)在原點附近的局部放大。實線是空腔 A 的結果，點線是空腔 B 的結果。

## 3.3 混合腔轉換函數估測的結果

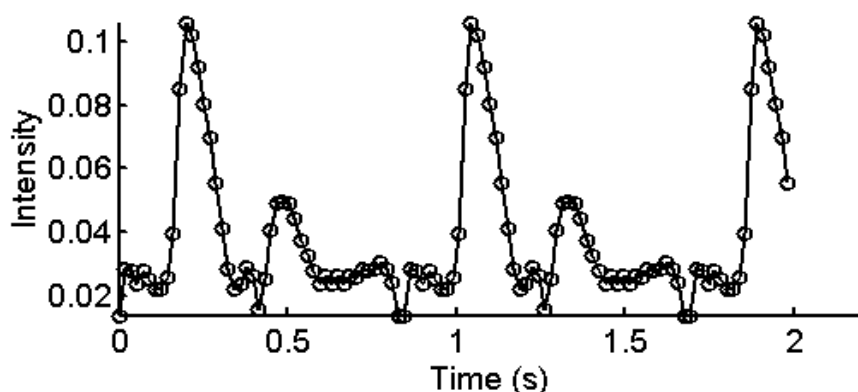
### 3.3.1 Ensemble method 和 cross-correlation method

利用 ensemble method 和 cross-correlation method 來估測時變系統的轉換函數，並考慮當系統的輸入或輸出端有雜訊時，其效能為何。在此以之前所模擬出脈衝流量下的時間-強度曲線當作本節中理想無雜訊干擾的輸入/輸出信號。

#### 輸入/輸出信號無雜訊時

系統的輸入/輸出信號皆為理想且無雜訊干擾的情形下，分別利用 ensemble method 和 cross-correlation method 來估測時變系統的轉換函數。因為時變系統的轉換函數是一個二維的函數，故在此都是固定某一時間觀察點  $t$ ，然後求得此觀察時間下的一維轉換函數，如圖(2-6b)所示，而把每個觀察時間下的一維轉換函數組合起來就是此時變系統中二維的轉換函數。

圖(3-12)是一組估測出來的典型結果。在此為觀察時間  $t$  在 2 秒下所得到的轉換函數，點圈線是一維轉換函數的理論值，實線是利用 ensemble method 估測出來的轉換函數而虛線則是利用 cross-correlation method 所得到的。可以發現三條曲線幾乎不能分辨且均方差(MSE: Mean Square Error)都極小。而當觀察時間點改變時，此兩種方法仍可有效準確的估測出每個時間點下的轉換函數。故說明這兩種方法在輸入/輸出時間-強度曲線都無雜訊干擾的情形下可以有效的估測出時變系統的轉換函數。

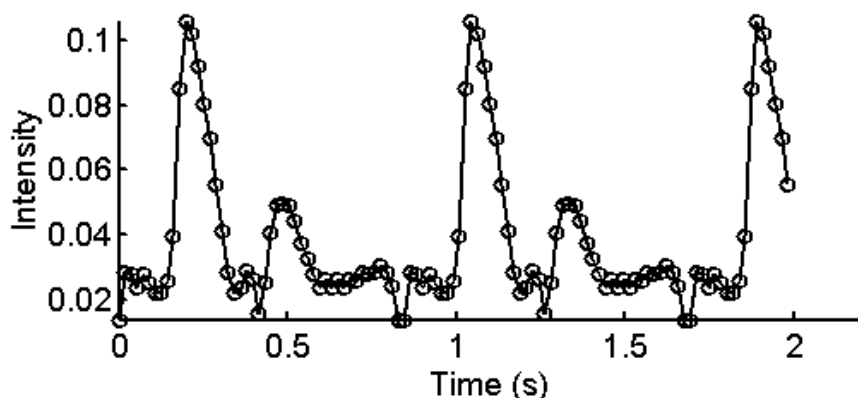


圖(3-12) 輸入/輸出信號皆為理想的情形下估測出來的結果。點圈線是一維轉換函數的理論值，實線是利用 ensemble method 估測出來的轉換函數而虛線則是利用 cross-correlation method 所得到的。

### 輸入信號有雜訊影響

接下來討論當輸入端的信號有雜訊干擾而輸出信號是理想時，這兩種方法是否依然可以正確估計出時變系統的轉換函數。因為在實際量取信號時，無論是儀器或環境都會產生一些不想要的雜訊，且實驗中對比劑注射的過程也不會是一個理想的方形脈衝。故把理想的輸入時間-強度曲線加上雜訊用來代表受到雜訊干擾的輸入信號，而在此的雜訊不一定是 white noise，所以我們先使 white noise 通過低通濾波器並改變此濾波器的截止頻率，以得到不同頻譜分布的 color noise。

圖(3-13)為觀察時間  $t$  為 2 秒下，輸入端加入的雜訊大小為理想輸入信號最大值的 0.1 倍，且低通濾波器的截止頻率為 1.8 Hz 時利用 ensemble method 估測出來的結果。點圈線是一維轉換函數的理論值，實線是估測出來的轉換函數。同樣，也可以發現兩條曲線幾乎不能分辨。且在不同的濾波器截止頻率下，估計出來轉換函數與理論值間的均方差同樣也都很小，故表示輸入端雜訊的特性和成分並不會對轉換函數的估計造成影響。

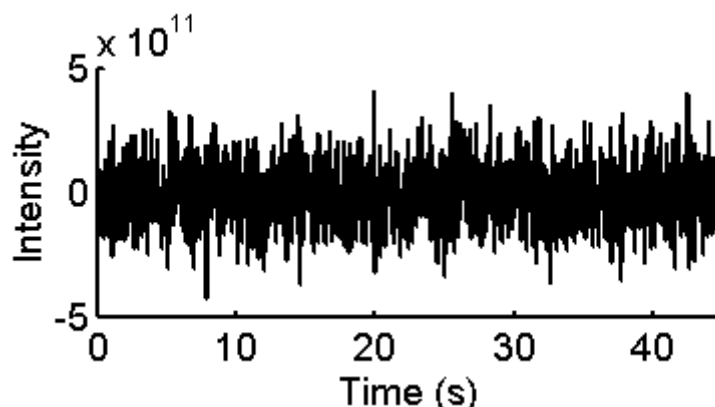


圖(3-13) 輸入端的信號有雜訊干擾而輸出信號是理想時估測出來的結果。點圈線是一維轉換函數的理論值，實線是利用 ensemble method 估測出來的轉換函數

而表(3-3)是在一觀察時間固定為 3 秒時，為使轉換函數與理論值間的均方差維持在 10 % 內，在使用不同濾波器截止頻率下所需的 SNR 值。由表中可發現 SNR 皆為負的，表示此時雜訊比信號強很多，可視為完全都是雜訊，圖(3-14)則是在濾波器截止頻率為 7 Hz 下，SNR 為 -200 dB 時的一組輸入信號。除了這裡所提到的觀察時間 3 秒外，其他不同觀察時間下出來的結果也跟上述吻合。而 cross-correlation method 對轉換函數估測的效能也跟 ensemble method 一樣。故在此可做一結論即當使用 ensemble method 和 cross-correlation method 時，輸入端的雜訊並不會影響系統的估測，即使此時雜訊頻譜分布改變也不會對估測出來的轉換函數造成影響。

濾波器截止頻率(Hz)	16.1	7.1	1.8	0.7	0.02
SNR (dB)	-204	-207	-209	-197	-201

表(3-3) 當系統的輸入信號有雜訊時，要維持均方差在 10 % 內，ensemble method 所需要的 SNR 值。



圖(3-14) 有雜訊干擾的輸入信號，此時 SNR 為-200 dB。

### 輸出信號有雜訊影響

在此模擬當系統的輸出信號因為外來雜訊的干擾，對估計出來轉換函數的影響。而這裡的雜訊是 white noise，把此 white noise 加到理想的輸出時間-強度曲線上以代表此時的輸出信號。表(3-4)為在每一個觀察時間點上，要維持均方差在 10 %內，ensemble method 和 cross-correlation method 在估測上所需要的 SNR 值。

方法 \ 時間(s)	1.4	2.8	5.6	11.2	16.8	22.4	28
Ensemble method	50	60	81	85	90	98	102
Cross-correlation method	50	60	82	83	90	97	100

表(3-4) 當系統的輸出信號有雜訊時，要維持均方差在 10 %內，兩種估計方法所需要的 SNR 值。

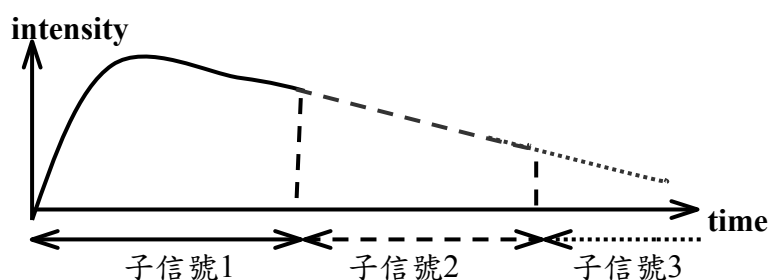
由表(3-4)可發現兩個方法所需的 SNR 差不多，且在這裡的 SNR 都需要在適當的值以上，估計誤差才可忽略。表示輸出信號若有雜訊干擾則會影響轉換函數的估測。在表(3-4)也可觀察到當觀察時間不同時，要維持均方差在 10 %內的 SNR 值也不同，原因是因為輸出時間

-強度曲線在 0~3 秒是急速上升，而在 3 秒後才緩慢下降，因為曲線特性的關係，故受到雜訊干擾的程度也不相同，所以 SNR 也會受到一些影響。

## 實際應用上的困難

對於上述兩種方法估測轉換函數時，因式(2-27)或式(2-30)中輸入函數  $X_i$  必須是一個方陣才可進行適當的反矩陣運算，也就是說，輸入信號的資料筆數必須和輸入信號的資料點數一樣。這表示所需的輸入/輸出信號組數並不能任意減少，不然估計出來的轉換函數將會失真，因此若要把上述二種方法應用在人體上，則必須對患者重覆注射對比劑十幾甚至近百次，才能得到足夠組數的輸入/輸出時間-強度曲線。但這在實際的情形中是不可行的。

為了解決此問題，我們嘗試把一組輸入/輸出信號分割成好幾小段，每一小段子信號都當作是獨立的一組輸入/輸出信號(圖(3-14))，而這些子信號的組合即是式(2-26)中的輸入/輸出信號矩陣  $X_i$  和  $Y_i$ 。再利用式(2-27)得出此時的轉換函數，若可正確估計出轉換函數，則在臨床應用上，就只須對人體注射一次對比劑。



圖(3-14) 把一筆信號分割成好幾段子信號

但結果發現估計出來的轉換函數誤差非常大，且輸入信號的反矩陣大部分都會有奇異點出現，原因應該是輸入信號矩陣  $X_i$  每列上相鄰

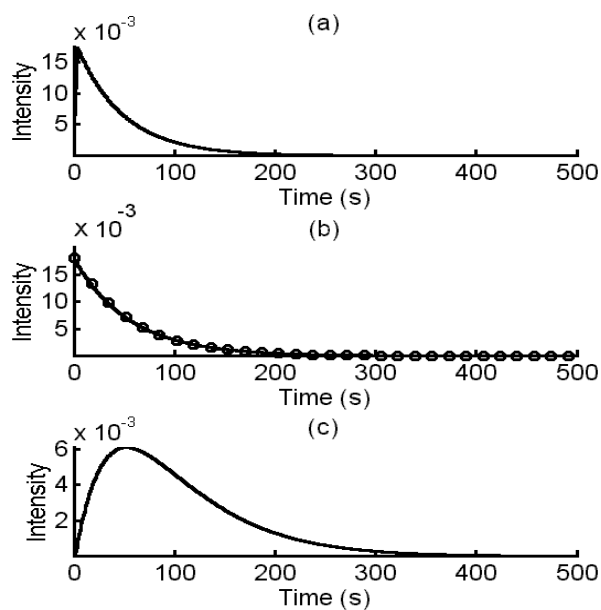
點的數值太接近。為使  $X_i$  每列上相鄰點的數值差距較大，把輸入信號矩陣  $X_i$  每列上的資料點隔幾點再取一資料點出來做轉換函數分析，但估計出來的轉換函數誤差仍是非常大，估測的效果並不理想。



### 3.3.2 RLS 逆旋積法的結果

#### 穩定流量下的分析結果

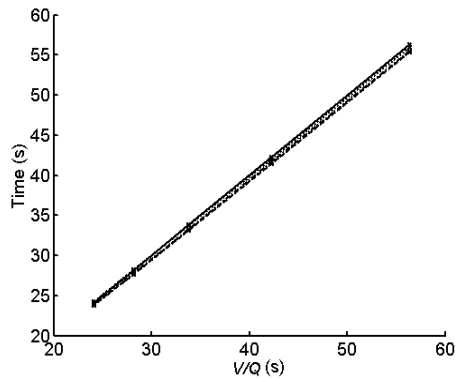
以 RLS 為基礎的逆旋積法對模擬出來的輸入/輸出時間-強度曲線做分析，圖(3-15)為一典型分析結果，(a)圖是輸入端的时间-強度曲線，而(c)圖則是輸出端的时间-強度曲線，系統實際的轉換函數是(b)圖中的點圈線而估計出來的轉換函數則是(b)中的實線。在此例中可發現(b)中的兩條曲線幾乎完全重合，分辨不出它們的差別，故說明了當混合腔中的血流是穩定流動時，以 RLS 為基礎的逆旋積法可以有效的估計出混合腔的轉換函數。



圖(3-15) 穩定流量下的結果。(a)圖是輸入時間-強度曲線，(c)圖是輸出時間-強度曲線，實際上的轉換函數是(b)圖中的點圈線而估計出來的轉換函數則是(b)中的實線。

圖(3-16)進一步說明了在不同穩定流量下的模擬結果，圖中的實線是理論值( $V/Q$ )，點虛線是利用輸入/輸出時間-強度曲線依據式(2-16)得到的 MTT，而點線是在逆旋積法後估計出來轉換函數的 MTT。由

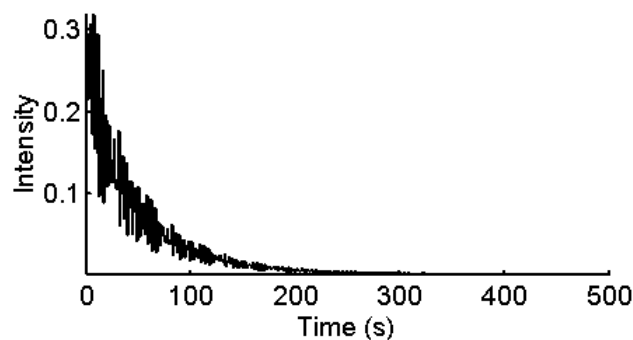
圖中可發現這三個值是相當一致的。



圖(3-16) 穩定流量下的參數比較。

### 脈衝流量下的分析結果

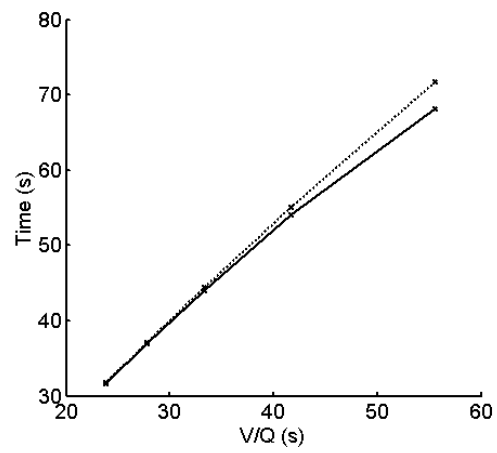
在脈衝流量下，目前由 RLS 為基礎的逆旋積法無法得到二維的轉換函數，而圖(3-17)是在最後一次遞迴後所得到的濾波器係數，我們以此係數代表估計出來的轉換函數並計算其 MTT。並以由時間-強度曲線求得之 MTT 為基準，評估 RLS 方法的正確性。



圖(3-17) 脈衝流量下估計出來的轉換函數。

把每個流量都依照上述的分析方式便可得到圖(3-18)的結果，實線是時間-強度曲線經由式(2-16)得出的 MTT，點線則是估計出來轉換函數的 MTT。由兩種方法估計出來的 MTT 很接近，說明了由逆旋積技巧和由時間-強度曲線得出的血流參數有良好的一致性。表示在脈衝流量下此逆旋積技巧仍可以有效分析血流參數，且也說明脈衝流

量時變系統中二維的轉換函數對於時間-強度曲線之參數計算影響甚小，我們最終仍可以一維的轉換函數作為計算血流參數之依據。



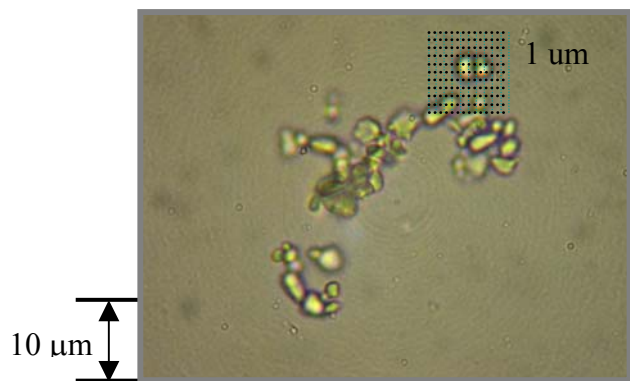
圖(3-18) 脈衝流量下的參數比較。

## 第四章 實驗架構及結果分析

### 4.1 實驗用對比劑

我們用已商品化的超音波對比劑來進行實驗，Levovist®(Schering AG, Berlin, Germany)注射劑為目前在台灣唯一臨床上核准可使用的超音波對比劑，為一用於靜脈注射之超音波顯影劑，其主要的成分為半乳糖(galactose)及少許的棕櫚酸(palmitic acid)，將其注入血液後會產生高濃度的微小氣泡，微氣泡平均半徑約為 2~3 $\mu\text{m}$ ，對於超音波有極強的回音，氣泡表面有一層棕櫚酸所包圍，可以使氣泡能穩定通過肺循環而到達其他的身體器官。

我們所購置的 Levovist®藥劑每罐含有 2.5 公克的 Levovist®白色粉末，先以分藥用天秤將每罐藥劑均分成兩份後再作實驗，因此每筆實驗的對比劑用量為 1.25 公克的 Levovist®白色粉末，依據使用手冊所提示將其溶解於 4 毫升的無菌水中，經劇烈搖晃後，靜置 2 分鐘待其反應產生緻密微小氣泡(如圖(4-1))。在做瞬間注射(bolus injection)的實驗時，以最快的速度(約 3 到 5 秒鐘)注入實驗系統來量取訊號。

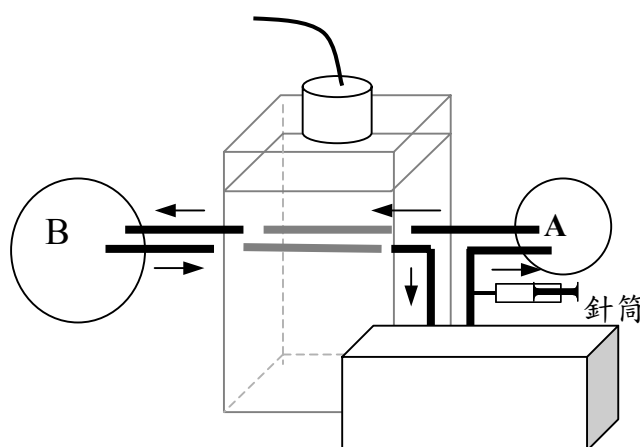


圖(4-1) 實驗中所用的對比劑

## 4.2 系統架設

模擬和 *in vitro* 實驗的系統架構如圖(4-2)所示。此系統是由兩個混合腔組合而成，空腔 A 的體積為 210 毫升，空腔 B 則為 250 毫升。已商用化的血液仿體(blood mimicking fluid, Shelley Medical Imaging Technologies, Ontario, Canada)從血液模擬機(UHDC Flow System, Shelley Medical Imaging Technologies, Ontario, Canada)中流出，先經過空腔 A 再流經空腔 B，最後再流回血液模擬機。血液模擬機可以讓使用者自行設定流量的形式，在此我們是採用穩定流量和仿頸動脈的脈衝流量。

空腔 A 和空腔 B 是用壓克力的空心球製造而成，而空腔 A 的輸入端也就是空腔 B 的輸出端。在此的矽膠管內直徑為 0.5 公分，兩端是平行的固定在空心球體上，且裡面的血液有著相反的流動方向。此外，一個中心頻率為 5.4 MHz 的線性陣列超音波探頭(546L, GE Medical Systems)放在離矽膠管的上方，且離矽膠管有 2 公分的距離。而商用對比劑則是用針筒從空腔 A 的輸入端注入。

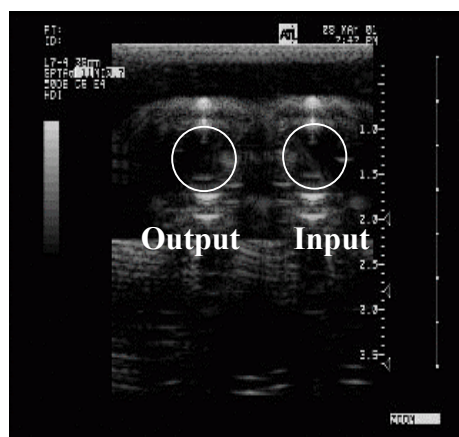


圖(4-2) 兩個空心球的實驗架構

### 4.3 實驗資料處理

實驗是用一台商用的超音波診斷儀(LOGIQ 500 System, GE Medical Systems)來同時分析處理輸入和輸出端的時間-強度曲線。此超音波儀器探頭(546L)的中心頻率為 5.4 MHz，而 mechanical index (MI) 小於 0.4 以避免打破對比劑氣泡。以影像擷取率(frame rate)為 1 Hz 的頻率對橫向的輸入/輸出管擷取 B mode 的灰階影像。共擷取了 500 張影像且用影像擷取卡(frame grabber (UPG401B, UPMOST Corp., Taipei, R.O.C.))把資料傳回個人電腦做數位化的處理，處理完的影像儲存起來以便做離線的分析。

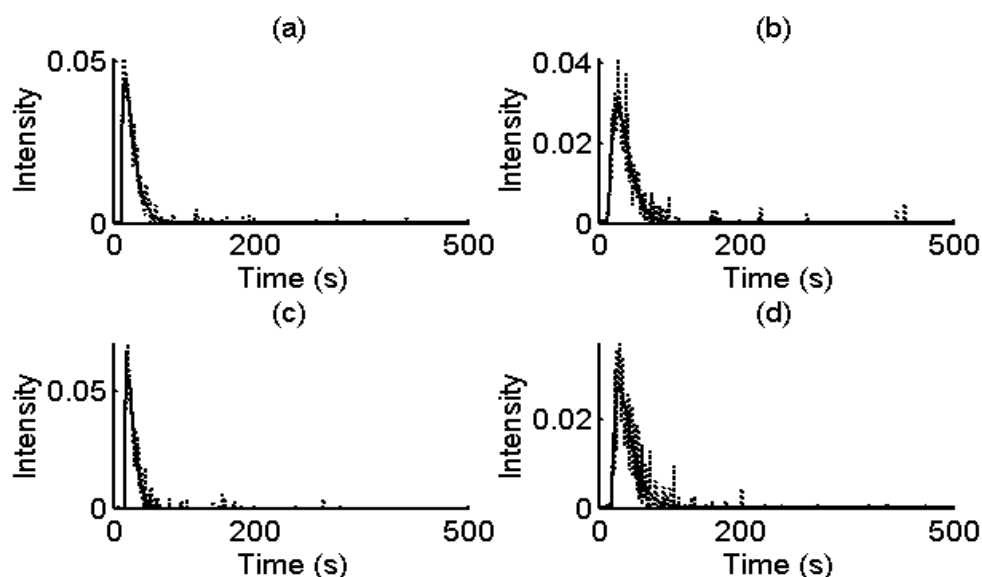
把實驗擷取到的灰階影像資料(如圖(4-3))以 2.2.1 節所述方式處理，即可得到輸入/輸出端的時間-強度曲線。為了要減輕量測過程中雜訊的影響，量測到的時間-強度曲線需要先經過 gamma function 的 fitting，如式(2-13)所示。



圖(4-3) 實驗擷取到的灰階影像

## 4.4 脈衝流量對時間-強度曲線的影響

實驗的架構如圖(4-2)所示。在每一種流量下都分別有五筆獨立的量測。一個典型的時間-強度曲線如圖(4-4)。(a)和(b)為脈衝流量下的結果，分別為峰值在 35 ml/s 時空腔 B 的輸入和輸出時間-強度曲線，(c)和(d)則是相對應穩定流量的結果，即流量在 10.4 ml/s 時的時間-強度曲線。而點線是實際的測量結果，實線則是經過式(2-13)curve fitting 後的結果。



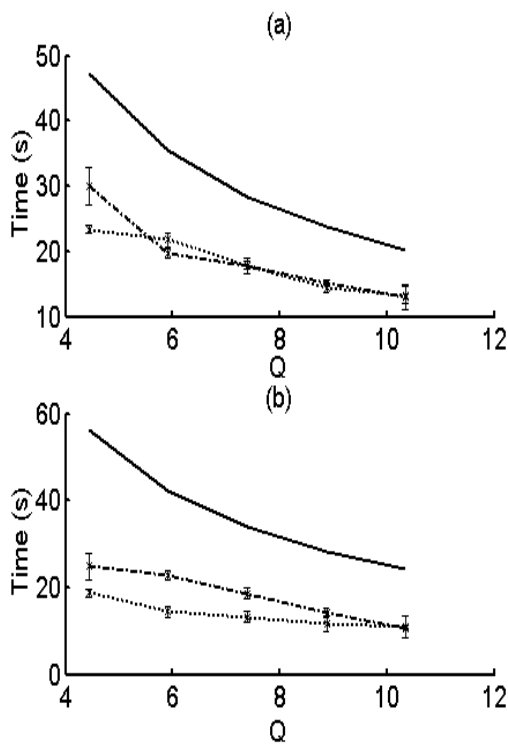
圖(4-4) 實驗所得的一組時間-強度曲線。(a)和(b)為脈衝流量下的曲線，(c)和(d)則是相對應穩定流速的曲線。而點線是實際的測量結果，實線則是經過 curve fitting 後的結果。

### 4.4.1 流量和理論值與 MTT 的關係

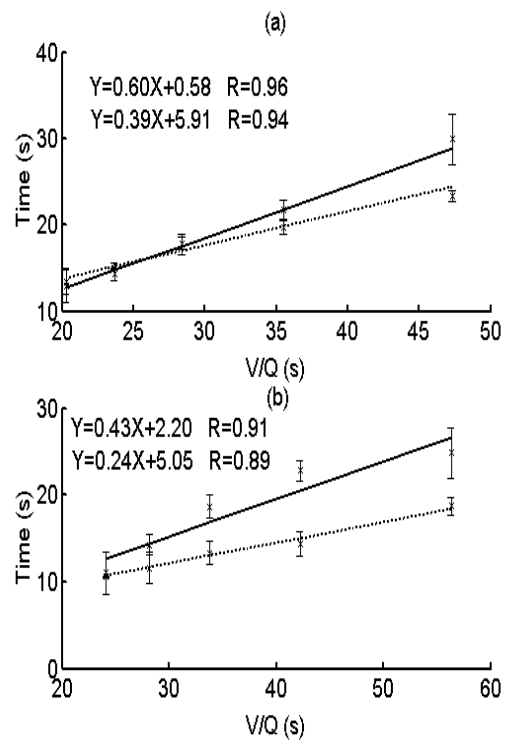
而實驗上平均流量和 MTT 的關係則以圖(4-5)表示。(a)為空腔 A 的結果，(b)為空腔 B 的結果。橫軸是平均流量，縱軸則為相對應的 MTT 值。理論值( $V/Q$ )以實線表示，點虛線代表在穩定流量下量測出

來的 MTT，而在脈衝流量下則以點線表示。圖上的誤差標記為 $\pm 1$ 個標準差。而結果同樣也發現隨著流量增加，MTT 值會下降，此現象跟模擬的結果是一致的。

同時，圖(4-6)說明理論值( $V/Q$ )和 MTT 的關係。(a)為空腔 A 的結果，(b)是空腔 B 的結果。實線是穩定流量下的結果，點線是脈衝流量下的結果。在圖(a)中被量測到的 MTT 和線性迴歸後的曲線在脈衝和穩定流速下其相關係數分別是 0.94 和 0.96。而在(b)中，其相關係數則分別是 0.89 和 0.91，因此，由這高度的相關性說明 MTT 可以用來做相對性的血流量測。



圖(4-5) 平均流量和 MTT 的關係。(a) 空腔 A 的結果，(b) 空腔 B 的結果。理論值以實線表示，點虛線是穩定流量下的 MTT，而在脈衝流量下則以點線表示。



圖(4-6) 理論值與 MTT 經過線性迴歸後曲線的關係。(a) 空腔 A 的結果，(b) 空腔 B 的結果。實線是穩定流量下的結果，而在脈衝流量下則以點線表示。

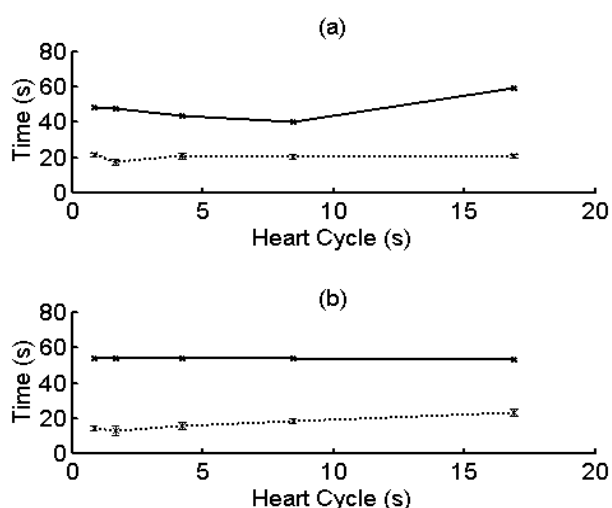
但由圖(4-6)的結果也發現線性回歸後的曲線其斜率都遠小於 1，造成此現象的可能原因是稀釋過程中，對比劑並未充分混合就流出空



腔，故有效體積小於空腔的實際體積。除此之外，也發現穩定流量得到的 MTT 大致上比脈衝流量的 MTT 高，此結果與模擬相反的原因可能是在大部分的時間中，脈衝流量比其平均流量小，而由圖(4-5)也發現當流量小時，估計出來的 MTT 跟理論值的誤差較大，表示此時對比劑的稀釋較不完全，因此造成脈衝流量下的有效體積會較小，而使得到的 MTT 會小於穩定流量下的 MTT。

#### 4.4.2 當 MTT 接近心跳的週期

同樣，我們也用實驗的方式探討當 MTT 接近心跳週期時是否對脈衝流量下的結果造成影響。在脈衝流量峰值為 20 ml/s 時，改變流量的週期使為原本週期 0.85 秒的 2 倍、5 倍、10 倍和 20 倍，並觀察此時的 MTT。結果如圖(4-7)。(a)圖為空腔 A 的結果，(b)圖是空腔 B 的結果。實線是模擬的結果，點線是實驗的結果。結果表示在不同脈衝流量的週期下，MTT 大致維持一個穩定的值。故由模擬和實驗結果都顯示當理論值( $V/Q$ )接近心跳週期時，即血液流經的混合腔體積很小或流量很高時，理論值和 MTT 仍有很高的相關係數。



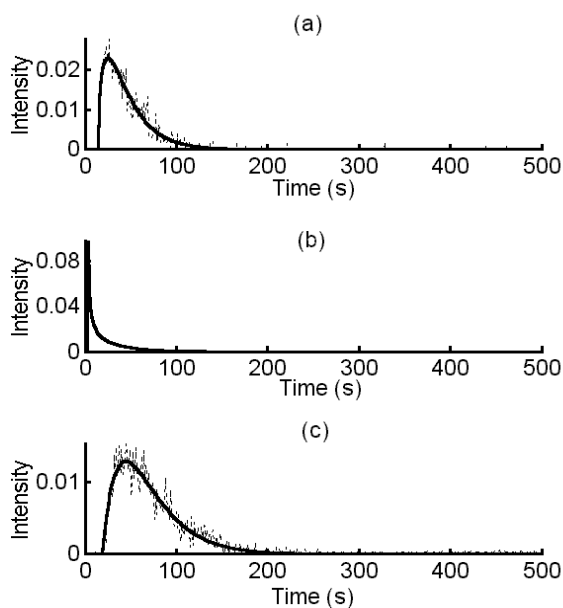
圖(4-7) 改變流量的週期。(a)為空腔 A 的結果，(b)為空腔 B 的結果。實線是模擬數據的結果，點線是實驗數據的結果。

## 4.5 混合腔轉換函數估測的結果

第三章已討論到 ensemble method 和 cross-correlation method 有使用上的限制，而在模擬數據上也發現以 RLS 為基礎的逆旋積法對血流參數估計的效果不錯，所以我們也以此方法來對實驗數據做轉換函數分析。

### 4.5.1 RLS 逆旋積法的結果

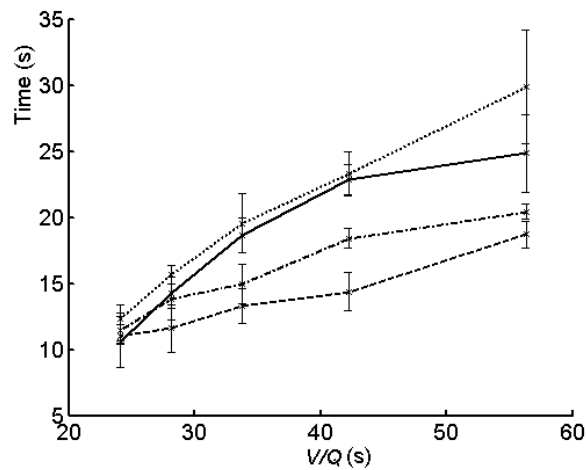
在圖(4-8)中，(a)和(c)圖分別是一個典型的輸入和輸出時間-強度曲線，其中虛線是量測到的結果，實線是經過 gamma curve fitting。而利用 RLS 逆旋積法估計出來的轉換函數則如(b)所示。



圖(4-8) 實驗數據。(a)和(c)分別是是輸入/輸出時間-強度曲線，虛線是量測到的結果，實線是經過 curve fitting。(b) 估計出來的轉換函數。

而圖(4-9)是在不同流量下的參數比較。實線和虛線是利用時間-

強度曲線得到的 MTT，分別是穩定和脈衝流量下的結果；點線和點虛線則是由估計出來轉換函數得到的 MTT，分別也是穩定和脈衝流量下的結果。在此，以由時間-強度曲線求得之 MTT 為基準，評估 RLS 方法的正確性。在這兩種不同方法中穩定流量估計出來的 MTT 都比脈衝流量下來的高，表示經由逆旋積技巧和由時間-強度曲線得出的血流參數有良好的一致性。且估計出來的 MTT 和線性迴歸後曲線的相關係數都在 0.89 之上，故說明利用此逆旋積技巧可以正確的用來做相對性的血流參數分析。



圖(4-9) 實驗結果的參數比較。

# 第五章 結論與討論

## 5.1 脈衝流量的影響

在圖(3-5)的模擬結果顯示出穩定流量下得到的 MTT 與理論值相當吻合，而在同樣的平均流量下脈衝流量所得到的 MTT 則會比理論值一致性的大一些，這表示脈衝流量應該要用比平均流量低的血流量來表示。但無論是在穩定流量或脈衝流量下，混合腔的 MTT 和經過線性回歸後的曲線其相關係數都在 0.99 之上，表示在這兩種不同形式的流量下，利用時間-強度曲線法對血流做相對性的量測是可行的。

而在實驗方面，圖(4-4)可觀察到在穩定流量和脈衝流量下的時間-強度曲線，顯示脈衝效應並沒有影響到量測曲線的一般特性。此外，無論是在穩定流量或脈衝流量下，MTT 和理論值線性的關係仍成立。而脈衝流量的 MTT 小於穩定流量可能是因為脈衝流量大部分時間小於其平均流量，而流量小時，對比劑稀釋不完全，使得對比劑在空腔內有效的混合體積小於混合腔的實際體積所造成。

在圖(3-5)和圖(4-5)中，模擬和實驗的 MTT 值是在 20-60 秒間，都比心跳週期來的大，故我們也探討當 MTT 接近心跳週期時，脈衝效應對時間-強度曲線法量測上的影響。由圖(4-7)的結果顯示即使當脈衝流量的週期改變時，模擬和實驗所得到的 MTT 值幾乎都是固定不變的。

故由以上的結果我們可以得到一個重要結論，即當只需要相對性的血流分析(如：器官間的相對體積大小或流經的相對血流量)時，人體中血流的脈衝效應是可以忽略的。

## 5.2 不同影像模式所得結果的比較

在本節中，將比較不同的影像模式：基頻影像(fundamental imaging)、二次諧波影像(second harmonic imaging)和功率都卜勒影像(power Doppler imaging)對血流參數分析上的影響。

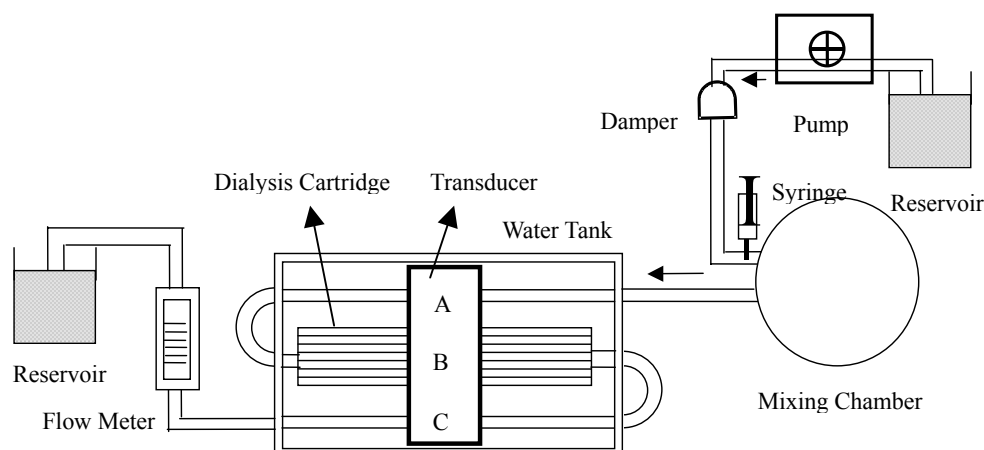
二次諧波影像和傳統的超音波影像上最主要的不同在於接收信號頻率的範圍，若打入人體的超音波信號其頻率為 2 MHz，一般的超音波影像便是將收到的反射信號取出 2 MHz 的信號進行成像，故稱為基頻影像，而二次諧波影像則是取 4 MHz 的高頻信號來成像。至於功率都卜勒影像則是彩色都卜勒影像的一種，它可以把血流能量大小用不同的顏色對應並把二維的能量分布即時顯示出來。

由很多微小氣泡構成的超音波對比劑因為有著較強的非線性聲波反射信號，故一般來說，二次諧波信號會跟對比劑的濃度關係較大。在之前的實驗中，我們只考慮到系統是基頻(fundamental frequency)成像的情形，故在這一節中，將同時比較基頻和二次諧波信號對時間-強度曲線法在血流量測上參數的影響。同時，也和傳統上所用的功率都卜勒影像做比較。

圖(5-1)是在此採用的微灌流系統，此微灌流仿體是一個內有 8600 條微小管的透析管(model C-12, Terumo, Tokyo, Japan)，每一條微小管的平均直徑為 200  $\mu\text{m}$  而長度為 235 mm，產生的總體積為 79 mL。除了此透析管外，我們也在對比劑注射端和微灌流仿體間加入一個體積為 260 mL 的空心小球，以用來模擬注射端遠離觀測區的情形。

兩條內直徑為 8 mm 的矽膠管(有著相反血流流向)和透析管是平行放置在水槽中。damper 在此的作用是穩定流速。在此商用的 Levovist® 對比劑是從空心球的輸入端注入且避免對比劑重複流回仿體中，水只能通過一次。而一個凸式陣列(curve array) (C358, LOGIQ 500 PRO Series System, GE Medical Systems)的探頭放在離透析管兩

公分高的位置。在基頻影像和功率都卜勒影像時探頭的中心頻率為 2 MHz；二次諧波影像則為 4.5 MHz，且在此只考慮穩定流量的情形，共討論五種不同的流量，分別為 0.5、0.7、0.9、1.1 和 1.3 L/Min。圖中的 A、B 和 C 分別代表輸入、微灌流區和輸出的 ROI (Region Of Interest)。

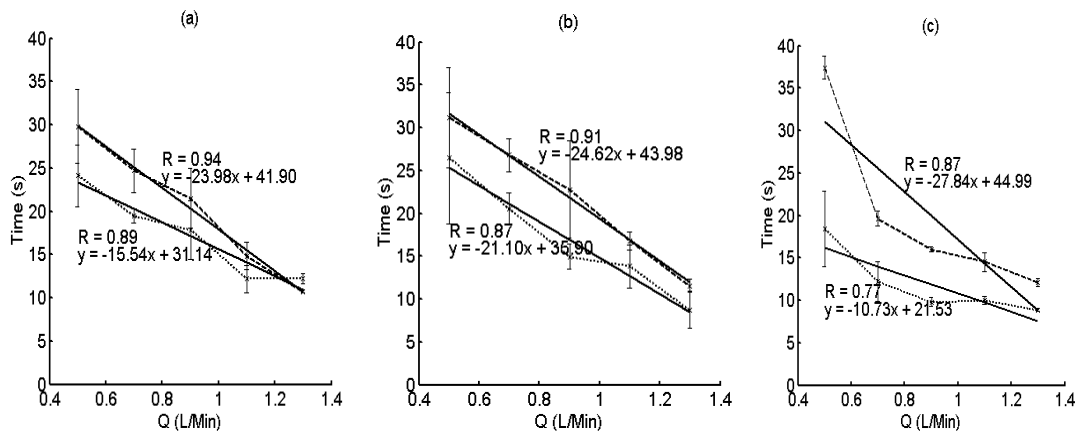


圖(5-1) 微灌流仿體的系統架構

在圖(5-2)中(a)、(b)和(c)分別是基頻、二次諧波和功率都卜勒這三種模式下流量和 MTT 的關係，點線是直接量測微灌流區域時間-強度曲線的結果，虛線則是利用式(2-8)得到的時間-強度曲線，而實線是做線性迴歸後的結果。在這三個模式下，使用式(2-8)估計出來的 MTT 和線性迴歸曲線的相關係數分別是 0.94、0.91 和 0.87；而用直接在微灌流區域量測到的時間-強度曲線則相關係數會下降一些，分別是 0.89、0.87 和 0.77。其中基頻和二次諧波模式下的 MTT 值和相關係數都是差不多的，但若用傳統的功率都卜勒模式則相關係數會較小。

雖然由很多微小氣泡構成的超音波對比劑有較強的非線性聲波反射信號，但由圖(5-2)可發現，無論是直接量測微灌流區域的時間-強度曲線或是利用式(2-8)得到的時間-強度曲線，在基頻和二次諧波這兩種不同的影像模式下，血流的定性量測皆是可行的。

用傳統的功率都卜勒模式得到的相關係數會小於其他兩種模式的原因在於以功率都卜勒模式進行量測時，其對外在環境產生的雜訊很敏感。以實驗架構為例，當血流速度較高時，幫浦不斷打水的過程中會使水槽中的水波輕微擾動，即使把反射信號先經過濾波器移除雜訊，但得到的結果仍會有一些誤差產生，故實際應用到人體的血流量測時，應該先消除組織緩慢移動產生的干擾。



圖(5-2) 三種模式下流量和 MTT 的關係。(a) 基頻模式 (b) 二次諧波模式 (c) 功率都卜勒模式。點線是直接量測微灌流區域時間-強度曲線的結果，虛線則是利用式(2-8)得到的時間-強度曲線，而實線是做線性回歸後的結果。

### 5.3 轉換函數估測結果的比較

在本論文中提出了三種估測混合腔轉換函數的方法，其中 ensemble method 和 cross-correlation method 這兩種方法理論上都可以正確的估計出時變系統二維的轉換函數，即使在輸入信號有雜訊干擾的情形下估計的效果依然很好，而當輸出信號也有雜訊時，在適當的 SNR 下也可以成功的估計出轉換函數，但礙於這兩個方法需要蒐集足夠筆數的輸入/輸出時間-強度曲線，所以在實際應用上是有困難的。

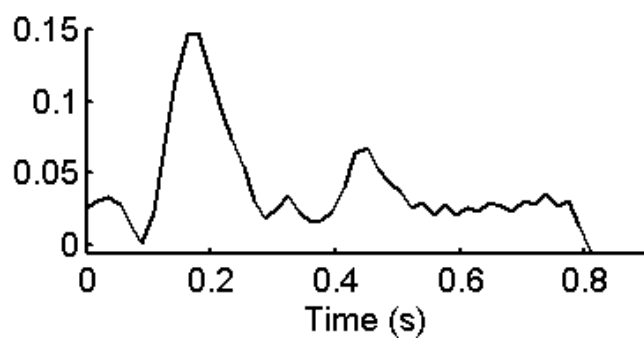
故在本研究中提出了第三種方法：以 RLS 為基礎的逆旋積法，此方法只需要一組輸入/輸出時間-強度曲線，且在模擬出來穩定流量的例子中，圖(3-15(b))顯示出利用 RLS 估計出來的轉換函數和實際系統的轉換函數幾乎是一致的，且估計出來轉換函數的時間常數和理論值也是相當吻合。而在脈衝流量的模擬數據中，我們以時間-強度曲線計算出的 MTT 為基準，以其評估 RLS 方法中估計出來 MTT 的正確性。由圖(3-18)顯示兩個 MTT (估計出來轉換函數的 MTT 和利用式(2-16)得到的 MTT) 是相似的，雖然 MTT 大於理論值但是它們與流量的線性關係都成立，且由這兩種方法估計出來的 MTT 值很接近，說明了即使在脈衝流量下，由 RLS 逆旋積法估計出來一維的轉換函數可以用來作為量測血流參數的依據。

同時，把此方法套用在實驗數據上，結果也顯示無論是穩定流量或是脈衝流量，估計出來轉換函數的 MTT 和線性迴歸後的曲線其相關係數都高於 0.89，證明此方法在實驗上對相對性的血流量測也是有效的。故模擬和實驗結果都顯示以 RLS 為基礎的逆旋積法可以同時應用在穩定或脈衝流量的相對性血流量測上。

而 RLS 方法在二維轉換函數的重建上，仍然有一些問題待解決。目前在適當的輸入資料點數下，估計出來一維的轉換函數(圖(5-3))和脈衝流量的波形(圖(3-2))很相似，但估計出一維轉換函數的組合仍與



實際的二維轉換函數間有明顯誤差。



圖(5-3) 估計出來一維的轉換函數

## 5.4 臨床應用

人體中血管內血流量的大小代表臨床上的許多重要意義，器官中動脈血管是否有充足的微灌流代表著功能的正常與否。腫瘤的發生是由於血管的不正常增生，文獻[17]中也提出腫瘤中的血流體積和血流量都會增加；而冠心病則是因為粥狀動脈硬化、血栓及收縮相互影響所致，若能定量量測出心肌的血流量，則對於正確的診斷、治療法的選擇及後續的療程都能有很大的助益。而腦中風則是因為動脈中阻力增加血壓變大，導致通過動脈血流量變少的緣故，文獻[17]中也發現若能及早恢復血流到有高度或正常血流體積的組織，則此區域即可回覆其正常功能；另外，對於一個剛換腎臟的病患來說，也可以利用觀察血管微灌流量來了解植入的臟器在人體中運作代謝是否正常，因此設計一套非侵入式、正確、高靈敏度的血流量測法將有助於臨床上疾病的判斷及依據。

此外，因為傳統超音波掃描受限於音波的物理特質，無法穿透顱骨的緻密構造，以致檢查顱內微灌流時，得經由嬰兒未閉合的前囟門，或藉由手術後未封閉的顱骨穿孔處觀察。為了克服超音波系統先天上的限制，藉由注射超音波對比劑量測頸動脈和頸靜脈的時間-強度曲線，利用量測到的曲線配合本研究中所提出之以 RLS 為基礎的逆旋積法，便可對顱內微灌流進行量測。此法可避免直接用超音波掃描顱部時不易取得反射信號的缺點，故在臨床上不管是嬰孩或是頭骨緻密的老人都可適用。

## 5.5 結論

本研究在時間-強度血流量測法的基礎下建立了一個時變的血流模型且發展出一個以 RLS 為基礎的逆旋積法，並利用模擬和 *in vitro* 的實驗來驗證我們方法的可行性。

其中一個重要的結論是當只需要定性的血流量測時，血流中脈衝效應的影響是可以不考慮的。且實驗和模擬的結果都顯示不論是穩定流量或是脈衝流量，以 RLS 為基礎的逆旋積法都可以有效的應用在血流量測上，且此法可以把非瞬間注射的效應移除並應用在不易直接量測聲波反射強度的區域。

除了上述的結果，我們也討論不同的影像模式對時間-強度量測法上的影響，由實驗的結果說明雖然由很多微小氣泡構成的超音波對比劑有較強的非線性聲波反射信號，但無論是直接量測微灌流區域的時間-強度曲線或是利用式(2-8)得到的時間-強度曲線，在基頻和二次諧波這兩種不同的影像模式下，血流的定性量測皆是可行的。而定性的血流分析在臨床上一般可用來對中風病人受損的血流區域進行血流參數分析以達到即時監測的目的且可用來評估植入人體的臟器其運作代謝是否正常。

## 5.6 未來工作

本研究目前已架設了一套以空心球體和透析管為混合腔的實驗系統，且在模擬方面逆旋積的演算法和參數分析的技巧及程式已完成，未來工作將在於把目前的分析方式和技術應用在腫瘤、心臟和腦部微灌流上，並期望這些參數能在臨床上對病人的檢視作業提供一些幫助和額外的生理訊息。

## 第六章 參考文獻

- [1] P. N. Burns, "Harmonic imaging with ultrasound contrast agents," *Clin. Radiol.*, vol. 51(Suppl. 1), pp. 50–55, 1996.
- [2] R. Gramiak, P. M. Shah, D. H. Kramer, "Ultrasound cardiography contrast studies in anatomy and function," *Radiology*, vol. 92, pp. 939–948, 1969.
- [3] S. Krishnan, J. D. Hamilton, M. O'Donnell, "Suppression of propagating second harmonic in ultrasound contrast imaging," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.*, vol. 45, pp. 704–711, 1998.
- [4] K. Morgan, M. Averkiou, K. Ferrara, "The effect of the phase of transmission on contrast agent echoes," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.*, vol. 45, pp. 872–875, 1998.
- [5] N. de Jong, "Improvements in ultrasound contrast agents," *IEEE Eng. Med. Biol.*, pp. 72–82, 1996.
- [6] P.-C. Li, C.-K. Yeh and S.-W. Wang, "Time-intensity based volumetric flow measurement: an *in vitro* study," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 28, pp. 349-358, 2002.
- [7] B. B. Goldberg, "Ultrasound contrast agents," Dunitz ltd. London, pp. 1-8, 1997.
- [8] A. J. Kemper, T. Force, R. Kloner, M. Gilfoil, L. Perkins, S. Hale, K. Alker and A. F. Parisi, "Contrast echocardiographic estimation of regional myocardial blood flow after acute coronary occlusion," *Circulation*, vol. 72, pp. 1115-1124, 1985.
- [9] J. Cheirif B., W. A. Zoghbi, R. Bolli, P. F. O'Neill, B. D. Hoyt, M. A. Quinones, "Assessment of regional myocardial perfusion by contrast echocardiography. II. detection of changes in transmural and subendocardial perfusion during dipyridamole-induced hyperemia in a model of critical coronary stenosis," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol.14, pp. 555-1565, 1989.
- [10] C.-K. Yeh, S.-W. Wang and P.-C. Li, "A feasibility study of time-intensity based blood flow measurements using deconvolution," *Ultrason. imaging*, vol. 23, pp. 73-89, 2001.

- [11] K. Q. Schwarz, G. P. Bezante, X. Chen, "Quantitative echo contrast concentration measurement by Doppler sonography," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 19, pp. 289-297, 1993.
- [12] K. Q. Schwarz, G. P. Bezante, X. Chen, "Volumetric arterial flow quantification using echo contrast. An *in vitro* comparison of three ultrasonic intensity methods: radio frequency, video and Doppler," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 19, pp. 447-460, 1993.
- [13] K. Q. Schwarz, X. Chen, G. P. Bezante, D. Phillips and R. Schlieff, "The Doppler kinetics of microbubble echo contrast," *Ultrasound Med. Biol.*, vol.22, pp. 453-462, 1996.
- [14] X. Chen, K. Q. Schwarz, D. Phillips, "A mathematical model for the assessment of hemodynamic parameters using quantitative contrast echocardiography," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 45, pp. 754-765, 1998.
- [15] G. T. Gobbel and J. R. Fike, "A deconvolution method for evaluating indicator-dilution curves," *Phys. Med. Biol.* vol. 39, pp. 1833-1854, 1994.
- [16] J. H. T. Bates, "Deconvolution of tracer and dilution data using the Wiener filter," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 38, pp. 1262-1266, 1991.
- [17] T.-Y. Li, "Functional CT: physiological models," *Trends in Biotech.*, vol. 20, pp. 3-10, 2002.
- [18] B. Wilson, K. K. Shung, B. Hete, H. Levene and J. L. Barnhart, "A feasibility study on quantitating myocardial perfusion with alburnex, an ultrasonic contrast agent," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 19, pp. 181-191, 1993.
- [19] S. Kaul, P. Kelly, J. D. Oliner, W. P. Glasheen, M. W. Keller and D. D. Watson, "Assessment of regional myocardial blood flow with myocardial contrast two-dimensional echocardiography," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 13, pp. 468-482, 1989.
- [20] G. Seidel, K. D. Beller and M. Kaps, "Pharmacokinetic studies of different echo-contrast agents in the cerebral circulation of dogs," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 22, pp. 1037-1042, 1996.
- [21] G. Seidel, K. Meyer, V. Metzler, D. Toth, M. Vida-Langwasser and T. Aach, "Human cerebral perfusion analysis with ultrasound contrast

- agent constant infusion: a pilot study on healthy volunteers,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 28, pp. 183-189, 2002.
- [22] K. K. Shung, B. P. Wilson and R. R. Flenniken, “Cardiovascular applications of ultrasonic contrast media,” in *Proc. 1992 IEEE Ultrason. Symp.*, pp. 1155-1158.
- [23] T. R. Porter, A. D’SA, C. Turner, L. A. Jones, A. J. Minisi, P. K. Mohanty, G. W. Vetovec and J. V. Nixon, “Myocardial contrast echocardiography for the assessment of coronary blood flow reserve: validation in humans,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 21, pp. 349-355, 1993.
- [24] E. M. Ferdeghini, D. Rovai, M. Lombardi, A. Benassi and A. L’Abbate, “Computerized analysis of the transmural distribution of myocardial echo-contrast effect,” in *Proc. 1989 IEEE Ultrason. Symp.*, pp. 207-210.
- [25] D. Rovai, S. E. Nissen, J. Elion, M. Smith, A. L’Abbate, O. L. Kwan and A. N. DeMaria, “Contrast echo washout curves from the left ventricle: application of basic principles of indicator-dilution theory and calculation of ejection fraction,” *J. Am. Coll. Cardio.*, vol. 10, pp. 125- 134, 1987.
- [26] K. W. Lam, J. M. Drake and R. S. C. Cobbold, “Noninvasive cerebrospinal fluid shunt flow measurement by doppler ultrasound using ultrasonically excited bubbles: a feasibility study,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 25, pp. 371-389, 1999.
- [27] Y. Matsuda and I. Yabuuchi, “Hepatic tumors: US contrast enhancement with CO<sub>2</sub> microbubbles,” *Radiology*, vol. 161, pp. 701-705, 1986.
- [28] 王聖維, 超音波對比劑應用於血流參數計算的研究, 中華民國台灣大學電機工程學研究所碩士論文, 民國九十年.
- [29] C.-K. Yeh, S.-W. Wang and M.-J. Yang, “Contrast-specific ultrasonic flow measurements based on both input and output time-intensities,” *Ultrasound Med. Biol.* (in press).
- [30] L. Claassen, G. Seidel, C. Algermissen, “Quantification of flow rates using harmonic gray-scale imaging and an ultrasound contrast agent: an *in vitro* and *in vivo* study,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 27, pp.

- 83-88, 2001.
- [31] T. A. C. M. Claasen and W. F. G. Mecklenbrauker, "On stationary linear time-varying systems," *IEEE Trans. Circuits Systems*, vol. CAS-29, pp.169-184, 1982.
  - [32] J. B. MacNeil, R. E. Kearney and I. W. Hunter, "Identification of time-varying biological systems from ensemble data," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 30, pp. 1213-1225, 1992.
  - [33] M. Lortie and R. E. Kearney, "Robust identification of time-varying system dynamics with non-white inputs and output noise," *Proc. 20th Annual Inter. Con. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 20, 1998.
  - [34] L. Ljung and T. Soderstrom, *Theory and Practice of Recursive Identification*, Cambridge, London: MIT press, 1983.
  - [35] S. Haykin, *Adaptive filter theory*. London: Prentice Hall International, 1991.