

國立台灣大學電機資訊學院生醫電子與資訊學研究所

碩士論文

Graduate Institute of Biomedical Electronics and Bioinformatics

College of Electrical Engineering and Computer Science

National Taiwan University

Master Thesis

使用單一線性陣列探頭量測動脈脈波速度

Measurements of Arterial Pulse Wave Velocity Using an

Ultrasonic Linear Array

邱博冠

Po-Kuan Chiu

指導教授：李百祺 博士

Advisor: Pai-Chi Li, Ph.D.

中華民國 98 年 6 月

June, 2009

## 摘要

心血管疾病是國人十大死因之一，其死亡率逐年上升，而動脈硬化會導致許多心血管疾病，因此動脈硬化程度常作為心血管疾病的參考指標。脈波速度常用於評估動脈硬化程度，此速度可藉由血管的單一物理量變化來估計：量測血管兩處的物理量變化，由兩處之血管長度以及物理量變化波形的時間延遲估計脈波速度，即為 foot-to-foot 方法。傳統上，使用超音波估計脈波速度是以頸動脈與股動脈的血流或管徑變化估計主動脈的全域脈波速度；然而兩處的波形差異大，不利於計算時間延遲，而且血管長度不易得知，使脈波速度估計不準確，反觀單一動脈血管的局部脈波速度估計則可避免上述問題。由於超音波線性陣列探頭在臨床上已廣泛用於血管觀測，再者，隨著高速成像技術的發展，線性陣列探頭能夠有效地偵測局部脈波速度，將可提供方便的動脈硬化評估方法。

本研究利用高速成像技術，使用單一超音波線性陣列探頭髮射雙波束取得血管信號，採用了廣泛用於超音波血流估計的都卜勒速度計算，取得血管管徑變化率，並以 foot-to-foot 方法估計脈波速度。為驗證此方法之可行性，以自製血管仿體模擬人體之頸動脈，進行體外的血流仿體實驗，並由 Moens-Korteweg 等式推測血管仿體之脈波速度理論值。體內實驗以人體之頸動脈為量測目標。

體外實驗結果顯示，使用雙波束可同時量測血管兩處的管徑變化率；然而，若欲準確估計脈波速度，則需改善實驗設置。在體內實驗中，以此方法取得兩受測者合理的脈波速度，分別約為 4 及 5 m/s。

關鍵字：動脈硬化、脈波速度、foot-to-foot 方法、超音波線性陣列探頭、高速成像技術、都卜勒速度計算、Moens-Korteweg 等式

# Abstract

Cardiovascular disease is one of the ten most common causes of death in Taiwan and it is mainly caused by arterial stiffness. Pulse wave velocity is commonly used as it is directly related to arterial stiffness. Using the foot-to-foot method, pulse wave velocity can be estimated from pulse wave transit time between two measured locations with a known interval. Traditionally, the global pulse wave velocity between carotid and femoral arteries was estimated using two ultrasonic transducers. With the high frame rate imaging ( $\geq 1000\text{Hz}$ ), measurements of local pulse wave velocity with an ultrasonic linear array becomes possible.

In this study, an approach based on foot-to-foot method to determine the pulse wave velocity is investigated. With dual transmit beams, the vessel boundaries at two measured sites with a known distance are recorded as a function of time. The pulse wave velocity can therefore be determined by estimating the time delay between the waveforms. To further improve estimation, a Doppler-based method widely used in color flow estimation imaging is adopted. Feasibility of the proposed technique was verified by conducting *in vitro* flow experiments. For this purpose, the carotid-artery-mimicking phantoms were made and the measured pulse wave velocity was compared to the value predicted by the Moens-Korteweg equation. *In vivo*

measurements were performed on human carotid arteries.

Our results of *in vitro* flow experiment indicate feasibility of dual-beam method. However, further refinement of the experimental setup is necessary. Moreover, reasonable results on pulse wave velocities (4~5 m/s) on two volunteers were obtained by our method in the *in vivo* experiments.

Key words: arterial stiffness, pulse wave velocity, foot-to-foot method, high frame rate imaging, ultrasonic linear array, Doppler, Moens-Korteweg equation

# 目錄

第一章 緒論.....	1
1.1 動脈粥狀硬化.....	1
1.2 動脈硬化評估方法.....	3
1.3 動脈脈波速度.....	5
1.4 脈波速度量測方法.....	7
1.5 高速成像技術.....	11
1.6 研究動機與目標.....	13
1.7 論文架構.....	14
第二章 脈波速度估計.....	15
2.1 發射端.....	15
2.2 接收端.....	17
2.2.1. 接收聚焦處理.....	17
2.2.2. 管壁偵測及追蹤.....	20
2.2.3. 都卜勒方法.....	21
2.2.3.1. 都卜勒效應.....	21
2.2.3.2. 都卜勒速度計算.....	23
2.2.4. 脈波速度計算.....	26
第三章 實驗設計.....	27
3.1 血管仿體製作.....	27
3.2 彈性量測實驗.....	29
3.3 超音波系統架構.....	31
3.4 流體實驗.....	32
3.4.1. 體外實驗.....	32

3.4.2. 體內實驗.....	34
第四章 實驗結果.....	35
4.1 彈性量測實驗.....	35
4.2 體外實驗.....	37
4.3 體內實驗.....	43
第五章 分析與討論.....	49
5.1 實驗架設.....	49
5.2 信號處理.....	54
5.2.1. 接收聚焦處理.....	54
5.2.2. 管壁偵測.....	56
5.2.3. 都卜勒速度計算.....	56
5.2.4. 低通濾波器.....	57
5.2.5. 設定 foot 位置.....	58
第六章 結論與未來工作.....	59
第七章 參考文獻.....	62

## 圖目錄

1-1：動脈粥狀硬化發展過程[2].....	1
1-2：動脈硬化與窄化之關係[9].....	2
1-3：baPWV[17].....	4
1-4：動脈脈波產生機制[19].....	5
1-5：脈波速度與冠狀動脈鈣化之關係[21].....	6
1-6：Foot-to-foot 方法示意圖.....	7
1-7：Foot 位置設定方法[28].....	8
1-8：波動方程式法量測血流仿體脈波速度[16].....	9
1-9：Flow-area 方法量測人體左頸動脈脈波速度[17].....	12
1-10：超音波線性陣列探頭成像方法.....	11
1-11：超音波線性陣列探頭髮射平面波.....	12
1-14：主動脈全域脈波速度估計示意圖[34].....	13
2-1：脈波速度估計流程圖.....	15
2-2：線性陣列探頭髮射時間延遲曲線.....	16
2-3：接收聚焦處理流程.....	17
2-4：接收聚焦示意圖.....	18
2-5：頸動脈血管影像.....	19
2-6：血管信號及管壁偵測.....	20
2-7：都卜勒方法於臨床上之應用[38, 39].....	21
2-8：都卜勒效應示意圖.....	22
2-9：超音波探頭與移動物體示意圖.....	22
2-10：都卜勒速度計算信號取樣示意圖.....	23
2-11：管徑變化率及 foot 位置示意圖.....	36

3-1: 實驗流程圖.....	27
3-2: 血管仿體製作材料.....	27
3-3: 血管仿體製作流程.....	28
3-4: 仿體照片.....	28
3-5: 彈性量測實驗設置.....	29
3-6: 仿體受力與形變之關係.....	30
3-7: 超音波系統架構圖.....	31
3-8: 體外實驗架設.....	32
3-9: 血液模擬機控制介面.....	33
3-10: 體內實驗架設.....	34
4-1: 彈性量測結果(仿體 I).....	35
4-2: 彈性量測結果(仿體 II).....	36
4-3: 血管仿體原始 B-mode 影像.....	37
4-4: 血管仿體 B-mode 影像.....	38
4-5: 血管仿體信號處理(雙波束間距為 14.4 mm).....	39
4-6: 血管仿體管徑變化率.....	40
4-7: 體外實驗結果.....	41
4-8: 頸動脈血管原始 B-mode 影像.....	43
4-9: 頸動脈血管 B-mode 影像.....	44
4-10: 頸動脈血管信號處理(雙波束間距為 14.4 mm).....	45
4-11: 頸動脈血管管徑變化率.....	46
4-12: 體內實驗結果.....	47
5-1: 血管仿體連接示意圖.....	49
5-2: 軸對稱突張示意圖[44].....	50
5-3: 流速波動與位置和雷諾數之關係[45].....	51

5-4: 長管實驗設置.....	51
5-5: 乳膠管管徑變化率.....	52
5-6: 長管實驗結果.....	52
5-7: 線性陣列探頭位置示意圖.....	53
5-8: 發射波束及接收聚焦位置示意圖.....	54
5-9: 平均值及標準差分布.....	55
5-10: 血液仿體中散射子造梯度極值.....	56
5-11: 兩受測者頸動脈血管.....	57
5-12: 標準差分布.....	58
6-1: 頸動脈血管三維影像[48].....	60
6-2: 脈波重複發射頻率與脈波速度估計值之關係[49].....	61

## 表目錄

4-1: 彈性量測結果.....	36
4-2: 血管仿體 I 實驗結果.....	42
4-3: 血管仿體 II 實驗結果.....	43
4-4: 受測者 A 實驗結果.....	48
4-5: 受測者 B 實驗結果.....	49

# 第一章 緒論

## 1.1 動脈粥狀硬化

動脈粥狀硬化(Atherosclerosis)屬於動脈血管的慢性發炎疾病[1]，是造成動脈硬化(Arteriosclerosis)最常見的原因，常發生於冠狀動脈(Coronary artery)、大腦動脈(Cerebral artery)及頸動脈(Carotid artery)。其形成過程如圖 1-1 所示，血管內皮層(Endothelium)受到傷害後，單核球(Monocyte)被活化成為巨噬細胞(Macrophage)後，進入內皮層並吞噬氧化型低密度脂蛋白(Oxidized low density lipoprotein, ox LDL)轉變為泡沫細胞(Lipid-laden foam cell)，此細胞能促進低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL)氧化，形成更多氧化型低密度脂蛋白，造成惡性循環。泡沫細胞會堆積在血管管壁，同時，血管平滑肌細胞(Smooth muscle cell)增生，進入並堆積在血管內皮層，泡沫細胞、平滑肌細胞以及其他物質堆積便形成動脈硬化斑塊(Atheromatous plaque)。

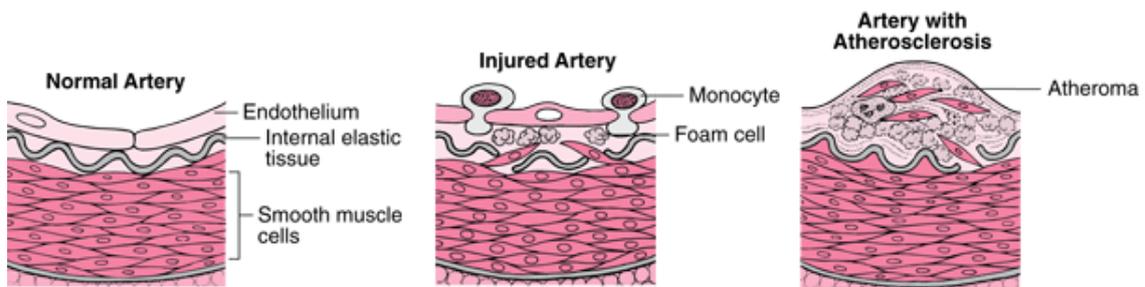


圖 1-1：動脈粥狀硬化形成過程[2]

上述過程通常從青少年時期開始慢慢發展[3]，動脈硬化斑塊的增生使血管管壁增厚並硬化，造成血管窄化且失去彈性。增生過程中，可能發生破裂形成血栓(Thrombus)，血栓阻塞頸動脈或大腦動脈會造成中風(Stroke)[4]，阻塞冠狀動脈會造成心肌梗塞(Myocardial infarction)[5, 6]，若動脈硬化斑塊不斷增生，將使血管過

度擴張形成動脈瘤(Aneurysm)[7]。

動脈粥狀硬化屬於系統性疾病[8]，會影響全身動脈血管。圖 1-2 為動脈硬化與冠狀動脈狹窄化之關係，動脈硬化程度較嚴重的病患，冠狀動脈血管狹窄化也較嚴重[9]。由此可知，當人體一處動脈發生硬化時，其他各部位動脈血管也會發生硬化或窄化的情況，因此，評估人體一處動脈硬化程度，可推測整體心血管系統的健康狀況。

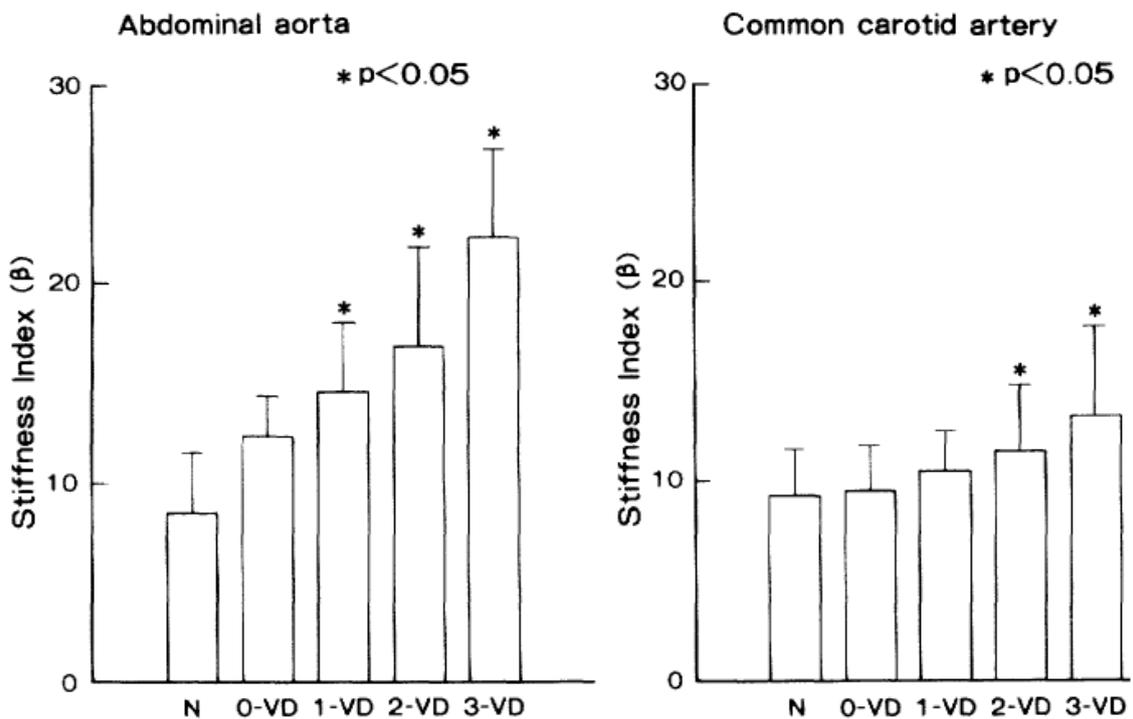


圖 1-2：動脈硬化與窄化之關係[9]

縱軸為血管硬化指標，橫軸為冠狀動脈狹窄化狀況：N 為正常，0-VD 為沒有明顯狹窄化(狹窄程度小於 50%)，1-VD、2-VD 及 3-VD 為 1、2 及 3 條冠狀動脈血管狹窄化(狹窄程度大於 50%)

## 1.2 動脈硬化評估方法

評估動脈硬化程度的指標如下[10]：

1. 動脈擴張性(Arterial distensibility)：

血壓改變時，血管管徑或截面積的相對變化量與血壓變化量之比值。

2. 動脈順應性(Arterial compliance)：

血壓改變時，血管管徑或截面積的絕對變化量與血壓變化量之比值。

3. 脈波速度(Pulse wave velocity, PWV)：

脈波於動脈血管之傳遞速度。

4. 壓力增幅(Pressure augmentation)：

在血流最大值後，主動脈的血壓增幅。

5. 特徵阻抗值(Characteristic impedance)：

在無反射波的情況下，血壓變化量與血流變化量之比值。

6. 硬化指標(Stiffness index)：

收縮壓與舒張壓比值的自然對數值與血管管徑相對變化量之比值。

7. 大動脈彈性指標(Large artery elasticity index)：

在舒張壓於指數衰減期間，體積下降量與血壓下降量之比值。

8. 小動脈彈性指標(Small artery elasticity index)：

在舒張壓於指數衰減期間，體積震盪改變量與血壓震盪改變量之比值。

其中多數指標是以血管的兩個物理量變化來估計動脈硬化程度，例如動脈延展性與特徵阻抗值，或需要以侵入式的方法精準量測血壓變化[11]，例如動脈彈性指標；然而，脈波速度可以根據不同的估計方法，使用血管的單一或兩個物理量變化來估計。

脈波速度是以血管長度為分子，脈波傳遞時間為分母，過去以量測頸動脈和

股動脈之間的脈波速度(Carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV)[12-14]為主，此速度亦稱為主動脈脈波速度(Aortic pulse wave velocity)，可表現胸主動脈以及腹主動脈的平均硬化程度，近來以肱動脈和踝動脈之間的脈波速度(Brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)[15]為主，此速度表現主動脈與四肢動脈的平均硬化程度，可用於評估周邊動脈疾病(Peripheral arterial disease, PAD)[16]，量測方法如圖 1-3(a)所示，藉由上臂與腳環的血壓變化估計脈波速度。上述兩者皆不是量測單一動脈的脈波速度，稱為全域脈波速度(Global pulse wave velocity)。相對於全域脈波速度，局部脈波速度(Local pulse wave velocity)則是以單一動脈的局部血管為量測區域，表現局部血管硬化程度，例如頸動脈脈波速度。

脈波速度根據量測位置的不同，其正常範圍值會有些差異，此外，脈波速度值會隨著年齡增長而提升，如圖 1-3(b)。

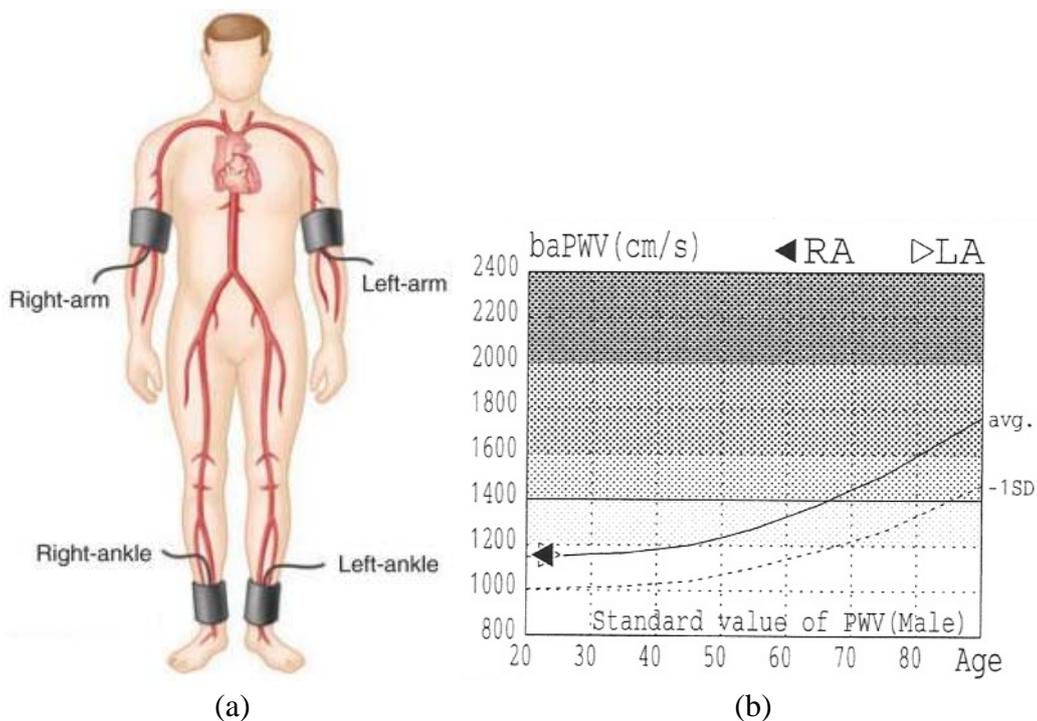


圖 1-3：baPWV

(a)量測方法示意圖[17] (b)baPWV 與年齡之關係，縱軸為 baPWV，橫軸為年齡

### 1.3 動脈脈波速度

當左心室收縮時，血液注入動脈產生壓力脈波(Pressure pulse)，如圖 1-4 所示，此脈波沿著動脈血管傳遞的速度即為動脈脈波速度(Arterial pulse wave velocity)，人體動脈脈波速度值的範圍大約在 3 到 15 m/s[18]。

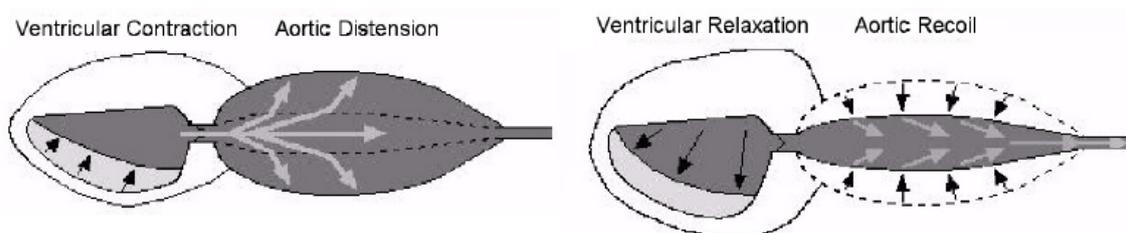


圖 1-4：動脈脈波產生機制[19]

由於壓力脈波傳遞的動能可以藉由血管膨脹轉為位能的形式儲存[20]，所以當血管具有彈性、易膨脹時，脈波速度較小；相對而言，當血管硬化、較無彈性，則脈波速度變大。脈波速度與血管機械特性如順應性(Compliance)及彈性係數(Elastic modulus)息息相關[18]，血管順應性  $C$  可表示為

$$C = \frac{\Delta A}{\Delta P}$$

其中  $\Delta P$  為壓力變化， $\Delta A$  為血管截面積變化。脈波速度  $PWV$  與血管順應性的關係可由 Bramwell-Hill 等式(Bramwell-Hill equation)表示

$$PWV = \sqrt{\frac{A}{\rho C}}$$

其中， $A$  為血管截面積， $\rho$  為血液密度。

在考慮血管彈性為線性(Linear elasticity)、流體為非黏性(Nonviscous fluid)、以及管壁厚度較小的情況下，脈波速度與彈性係數兩者關係可由 Moens-Korteweg 等式(Moens-Korteweg equation)表示

$$PWV = \sqrt{\frac{Eh}{d\rho}}$$

其中， $E$  為血管彈性係數， $h$  為血管管壁厚度， $d$  為血管內徑。

圖 1-5 為主動脈脈波速度與冠狀動脈鈣化(Coronary artery calcification, CAC)之關係，主動脈脈波速度較高的族群，冠狀動脈鈣化程度也較高[21]。

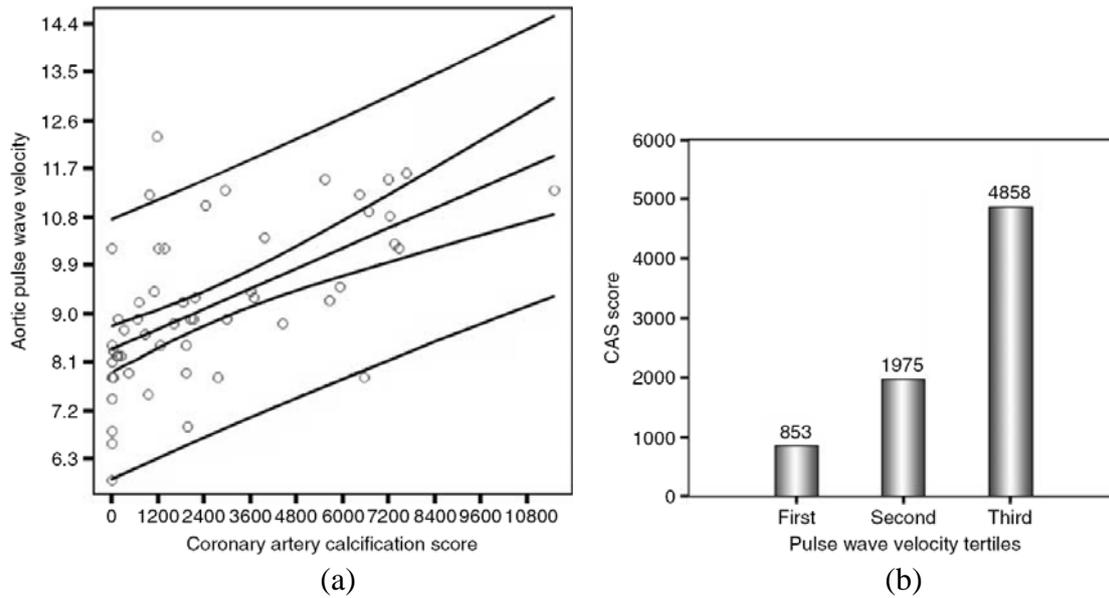


圖 1-5：脈波速度與冠狀動脈鈣化之關係[21]

(a)主動脈脈波速度與冠狀動脈鈣化程度之分布，縱軸為主動脈脈波速度，橫軸為冠狀動脈鈣化程度 (b)平均冠狀動脈鈣化程度，縱軸為冠狀動脈鈣化程度，橫軸以脈波速度範圍區分，由左至右為：5.9-8.35 m/s、8.36-9.4 m/s、9.41-12.3 m/s

## 1.4 脈波速度量測方法

脈波速度可藉由血管的三種物理量變化來估計：血壓、血流以及管徑。量測方法可分為侵入式和非侵入式，侵入式方法使用血管內導管(Intravascular catheter)量測血壓，其準確度高，而且可量測較深的血管如主動脈[22]，但是會造成受測者疼痛，非侵入式方法有使用壓脈帶量測血壓[23]，或使用超音波技術量測血流或血管管徑[24-26]，相較於超音波技術，壓脈帶的空間解析度較差，通常用於量測全域脈波速度，超音波技術則可用於量測全域脈波速度及局部脈波速度。脈波速度估計方法主要有三種：foot-to-foot 方法、波動方程式法與 flow-area 方法。

### 1. Foot-to-foot 方法[27]

圖 1-6 為此估計方法之示意圖，由兩個量測位置間的血管長度  $\Delta d$ ，以及兩個位置血壓、血流或管徑變化波形的時間延遲  $\Delta t$  來估計脈波速度

$$PWV = \frac{\Delta d}{\Delta t}$$

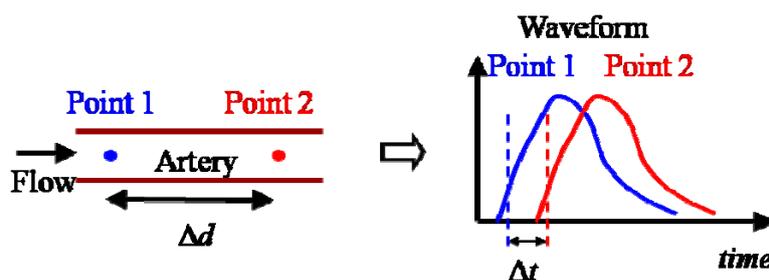


圖 1-6：Foot-to-foot 方法示意圖

兩波形的時間延遲是透過設定波形的 foot 位置，兩波形 foot 位置的時間差即為時間延遲，foot 位置通常設定在測量波形於心臟前一個舒張末期(Diastole)以及下一次心臟收縮(Systole)之間的低點，選取這期間的原因是因為波形為前進波以及反

射波加成的結果，而此期間較無波形反射的成分，因此信號延遲的估計較為準確[27]。以管徑變化為例，三種常用的 foot 位置為：波形對時間二次微分最大值、波形最大振幅的百分比位置(如 20%)、波形於前一個舒張末期以及下一個心臟收縮兩者斜率的交點[28]，三種 foot 位置如圖 1-7 所示。

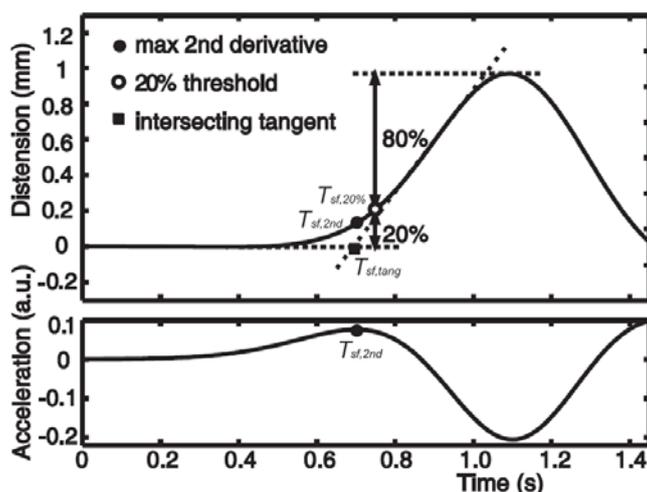


圖 1-7：Foot 位置設定方法[28]

此方法之優勢在於簡單、直接，僅需要血管的單一物理量，缺點是 foot 位置設定不易，由於設定 foot 位置時，為了排除反射波的影響，常設定於波形的波谷附近，此處之信號品質易受雜訊影響，造成估計誤差。此方法用於估計全域脈波速度時，由於波形差異大，使時間延遲估計不準確[29]，而且血管長度不易得知，都會造成脈波速度估計不準確。此方法用於估計局部脈波速度時，由於兩量測位置距離較短，時間延遲縮短，鑑別不易，時間延遲估計的誤差將造成脈波速度極大的誤差，因此，如欲偵測局部脈波速度，接收端勢必需要穩定、有效的信號處理技巧來提高估計的準確度。

## 2. 波動方程式法[29]

對於隨位置  $x$ 、時間變化  $t$  之前進波而言，此前進波  $P(x,t)$  可表示成

$$P(x, t) = P(x - PWV \times t)$$

藉由連鎖律(Chain rule)，上式即為以下波動方程式之解

$$\frac{\partial P(t, x)}{\partial t} = PWV \frac{\partial P(t, x)}{\partial x}$$

因此，脈波速度可表示為

$$PWV = \frac{\partial P(t, x) / \partial t}{\partial P(t, x) / \partial x}$$

同樣地，此方法需要得知波形於空間上的變化，因此至少需要同時偵測兩個部位。基本上，此方法可視為 foot-to-foot 法的變形，所以同樣存在時間延遲估計上準確性的問題，如前所提及，為了避免受到反射波的影響(因為此方法假設只有前進波的存在)，脈波速度的估計需位於前一個舒張末期以及下一個心臟收縮其間的低點，圖 1-8 為此估計方法用於血流仿體。為了改善上述假設只有前進波的前提，已有學者提出在前進波以及反射波加成下的波動方程式修正，可表示為

$$\frac{\partial^2 P(t, x)}{\partial t^2} = PWV^2 \frac{\partial P^2(t, x)}{\partial x^2}$$

由於此波動方程式同時考慮前進以及反射波，因此可適用於心跳週期的任何位置，無須侷限於收縮初期，然而為了求出此波動方程式之二次偏微分，勢必需要三點以上的量測部位才能達成，增加了系統的複雜度，相較於前述一次偏微分之波動方程式法，目前這方法尚未有詳細實驗數據突顯其優勢。

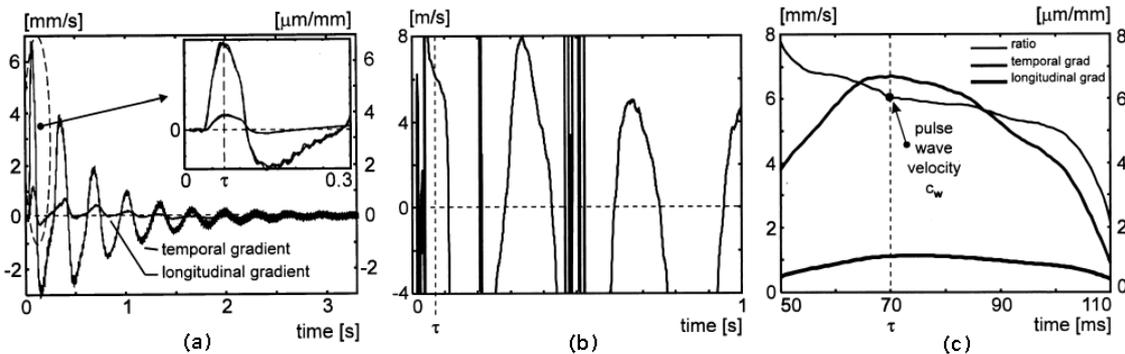


圖 1-8：波動方程式法量測血流仿體脈波速度[29]

(a)管徑變化對時間及空間偏微分 (b)兩者比值 (c)三者偏微分最大值附近的波形

## Flow-area 方法[24, 30]

相較於上述兩種量測單一物理量的方法，flow-area 方法藉由血流流量變化  $\Delta Q$  和血管截面積變化  $\Delta A$  的比值估計脈波速度

$$PWV = \frac{\Delta Q}{\Delta A}$$

其中，血管截面積由血管管徑推得，血流流量則由都卜勒超音波(Doppler ultrasound)取得流速分布來計算，此方法同樣僅適用於無反射波存在的情況，圖 1-9 為此方法用於人體頸動脈。此方法之優勢在於僅需單一量測位置；然而，血流流量估計需要藉由準確的流速分布來計算，因此需要極佳的空間解析度和速度解析度，此外，都卜勒超音波只能估計與超音波波束平行的速度分量，因此需要知道超音波波束與血管之間的角度。若要同時量測血流與管徑，則必須有效分離兩者信號，特別當管壁速度接近管壁上血流速度時，以商用超音波儀器上常用的雜波高通濾波器(Clutter filter)將無法有效地分離此兩者速度，造成血流流量估計上的誤差[30]。因此，flow-area 方法估計值之好壞與否決定於流速估計演算法，需要一個高解析度、有效分離管壁、血流速度，以及與角度無關的流速估計方法。

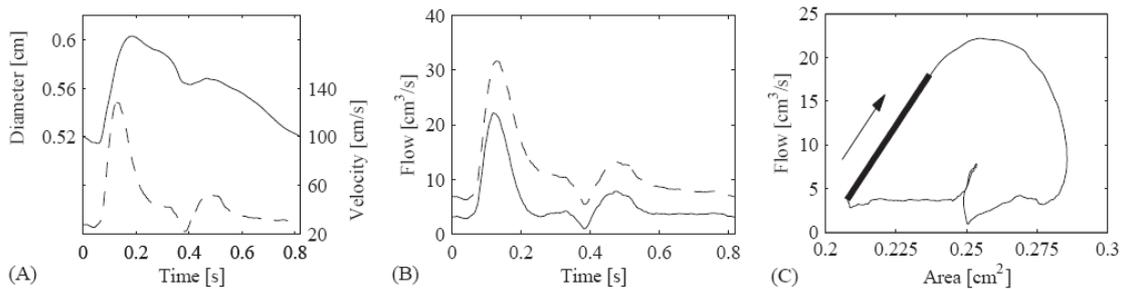


圖 1-9：Flow-area 方法量測人體左頸動脈脈波速度[24]

(A)管徑變化 (B)血流變化 (C)血流與血管截面積變化

## 1.5 高速成像技術

超音波影像系統常用於觀察人體組織結構。傳統上，使用超音波線性陣列探頭(Ultrasonic linear array)成像是發射聚焦波束(Focused beam)，探頭接收超音波回波信號(Echo signal)之後，進行接收聚焦處理，藉由不同位置的波束發射，如圖 1-10(a)，形成一張超音波影像。聚焦波束形成方式如圖 1-10(b)所示，藉由調整線性陣列探頭元件(Element)的發射時間曲線(Time delay profile)，使各元件發射的超音波同時到達聚焦點[31]。由於傳統成像方法在發射及接收皆有進行聚焦，影像品質佳，此外，成像速度約 30 Hz，可即時成像，廣泛用於觀測乳房組織與頸動脈血管。

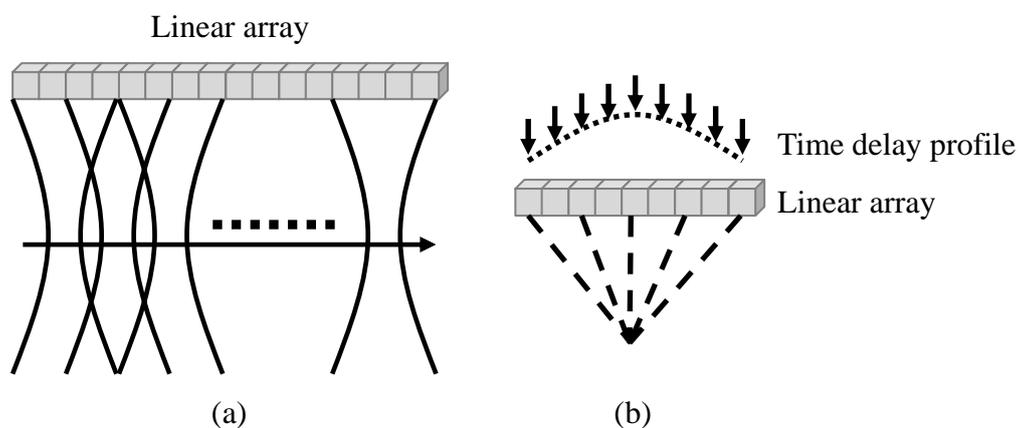


圖 1-10：超音波線性陣列探頭成像方法

(a) 不同位置的波束發射 (b)發射聚焦波束

超音波影像系統亦用於量測組織的機械特性，藉此取得組織的病理性況[32]，當組織有快速運動時，需要較快的成像速度來偵測組織的運動，傳統成像速度除了受到超音波傳遞時間以及信號處理時間的限制外，主要受發射次數影響。高速成像技術(High frame rate imaging)透過降低發射次數來提升成像速度，一般而言，

發射時使用較寬的超音波波束，例如平面波(Plan wave excitation)，如圖 1-11，或散焦射束(Defocused beam)，相較於傳統成像發射聚焦波束，高速成像影像品質較差。

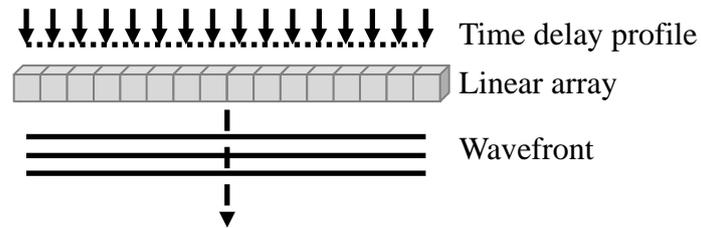


圖 1-11：超音波線性陣列探頭髮射平面波

由於高速成像技術可偵測組織的快速運動，目前主要用於彈性影像以及心血管影像如心肌彈性影像(Myocardial elastography)、脈波成像(Pulse wave imaging)、機電波成像(Electromechanical wave imaging)[33]。

## 1.6 研究動機與目標

心血管疾病是目前國人十大死因之一，其死亡率逐年升高，而動脈硬化會導致許多心血管疾病，若能評估動脈硬化程度，及早了解心血管狀況，便能及早進行治療。現有超音波評估動脈硬化的方法主要是量測主動脈的全域脈波速度，如圖 1-12 所示，透過量測頸動脈以及股動脈的血流或管徑變化，並以 foot-to-foot 方法估計脈波速度；然而，此方法使用兩個超音波探頭，量測上較為不便，此外，兩量測位置波形不相似，使時間延遲估計不準確，另一方面血管長度不易得知，都使脈波速度估計結果不準確。

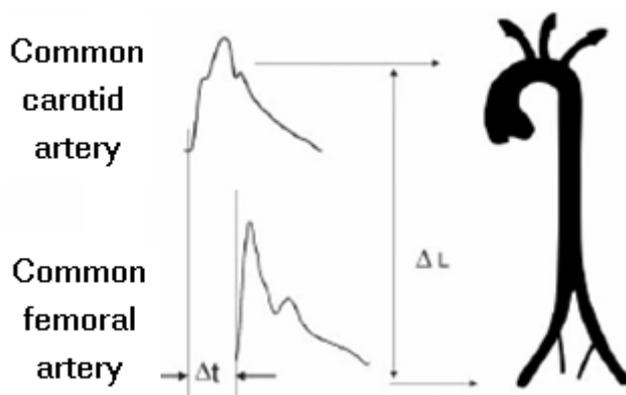


圖 1-12：主動脈全域脈波速度估計示意圖[34]

由於高速成像技術的發展，超音波線性陣列探頭可用於偵測脈波在短距離的傳遞速度，將提供準確度較高的局部脈波速度估計。本研究利用高速成像技術，僅使用單一超音波線性陣列探頭量測頸動脈的局部脈波速度，藉由線性陣列探頭取得血管信號，以都卜勒方法(Doppler method)計算血管管徑變化率，並透過 foot-to-foot 方法估算局部脈波速度，由於局部區域的波形相似度高，且血管長度容易得知，有利於使用 foot-to-foot 方法。

本研究中，先以血流仿體實驗評估其可行性，再量測人體頸動脈脈波速度。

## 1.7 論文架構

本論文第一章介紹動脈粥狀硬化與動脈脈波速度，並描述動脈硬化評估方法以及脈波速度估計方法，指出現有估計方法面臨的問題，進而提出研究動機與目標，第二章描述本研究使用的脈波速度估計方法，包含發射端與接收端的信號處理。第三章介紹實驗設計及實驗設置，包括血管仿體製作、彈性實驗、體外以及體內實驗。第四章為實驗結果，包括彈性實驗、體外以及體內實驗。第五章對於體外以及體內實驗結果，從實驗架設及信號處理兩方面進行討論。第六章為結論與未來工作。

## 第二章 脈波速度估計

本研究的脈波速度估計流程如圖 2-1 所示，將超音波線性陣列探頭設置於血管正上方並與血管平行，由探頭取得血管信號，在兩個量測位置進行接收聚焦成像處理後，利用管壁偵測以及都卜勒方法計算血管管壁運動速度，進一步得到管徑變化率，由兩個量測位置的管徑變化率隨著時間變化的波形，透過 foot-to-foot 方法估計脈波速度。

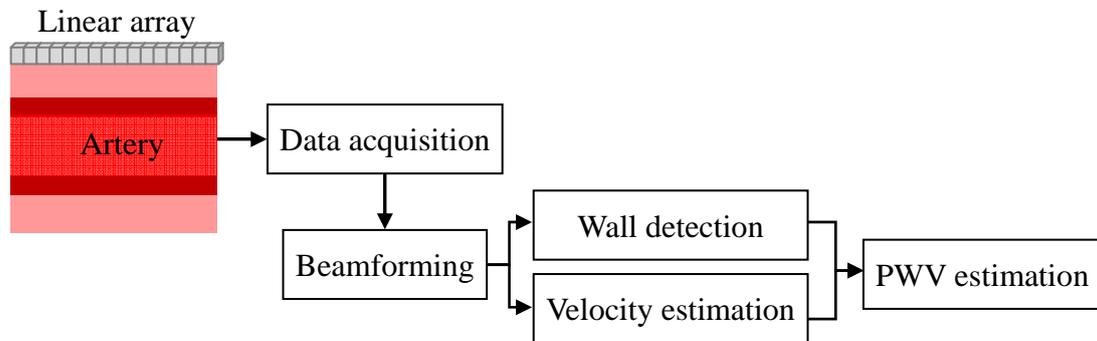


圖 2-1：脈波速度估計流程圖

### 2.1 發射端

本研究使用超音波線性陣列探頭(L10-5 Linear Array, ZONARE Medical Systems, CA, USA)，可發射超音波中心頻率範圍由 5 到 10M Hz，共有 128 個元件，元件距離 0.3 mm，探頭長度約 4 cm，每次發射與接收可使用 64 個元件。擷取血管信號時，以線性陣列探頭髮射雙波束(Dual-beam)，將兩波束分別聚焦於血管兩處，同時觀察兩處之血管信號，為配合人體頸動脈深度，聚焦深度為 2 cm。兩波束之間距為可調式的，選取線性陣列探頭的發射延遲時間曲線，如圖 2-2 所示，可使用波束間距(Beam interval)為 9.6 mm、12.0 mm、14.4 mm、16.8 mm 以

及 19.2 mm 五種，不同波束間距能夠配合欲量測的血管長度，以及觀察不同波束間距估計脈波速度的結果。

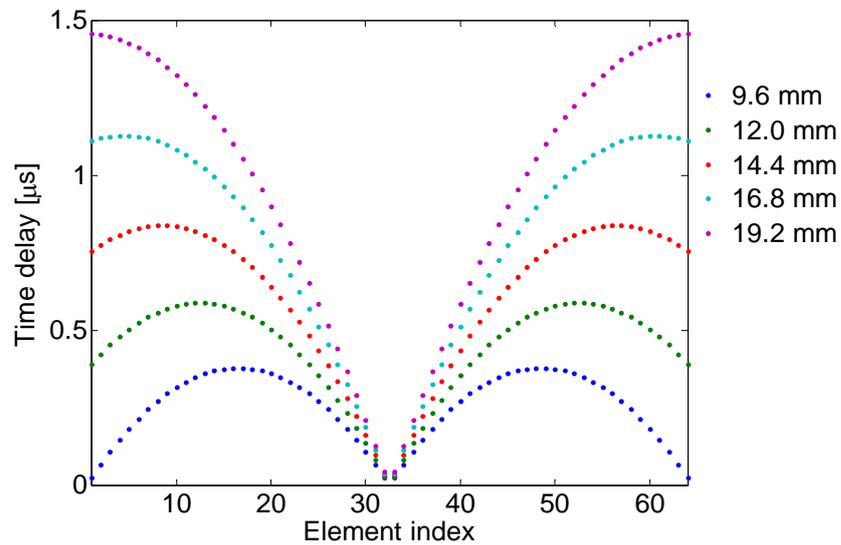


圖 2-2：線性陣列探頭髮射時間延遲曲線

縱軸為相對於探頭中心的時間延遲，橫軸為探頭元件編號

本研究使用的超音波系統(Z.ONE Ultrasound System, ZONARE Medical Systems, CA, USA)為商用系統，以線性陣列探頭成像時，使用 64 個元件發射單一聚焦波束，發射能量符合安全規範，研究中使用 64 個元件發射兩個聚焦波束，即左右 32 個元件分別發射聚焦波束，因此能量低於單一聚焦波束，符合安全規範，可用於人體。

## 2.2 接收端

### 2.2.1 接收聚焦處理

本研究中，接收聚焦處理流程如圖 2-3，線性陣列探頭接收的射頻信號(Radio frequency signal, RF signal)由超音波系統解調(Demodulate)降頻後，經過低通濾波器(Low-pass filter, LPF)成為基頻信號(Baseband signal)，此基頻信號  $BB(t)$  可表示為

$$BB(t) = \frac{1}{2} A(t - \tau) e^{j2\pi\Delta f(t - \tau)} e^{-j2\pi f_{dem}\tau}$$

其中  $\Delta f \equiv f_c - f_{dem}$ ， $f_c$  為探頭髮射超音波的中心頻率， $f_{dem}$  為超音波系統解調降頻的頻率，上式中， $A(t)$  為信號包絡(Envelope)， $\tau$  為超音波傳遞時間。

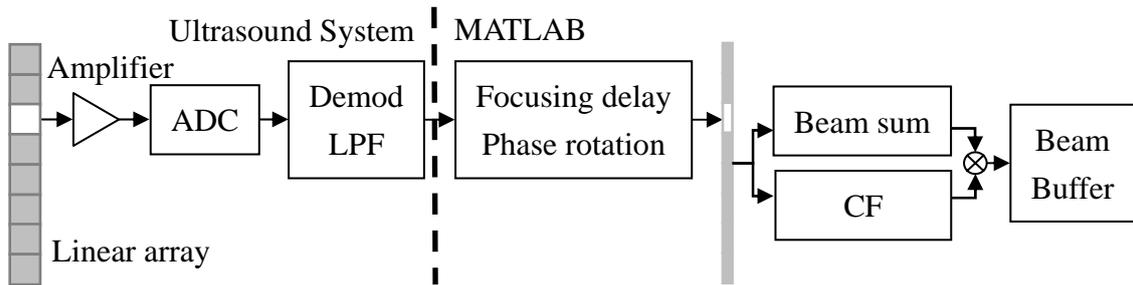


圖 2-3：接收聚焦處理流程

由於物體的回波信號到達線性陣列探頭各元件的時間不同，相位也有所改變，因此需要將每個元件的基頻信號進行時序及相位的調整並加總，即為接收聚焦，此部分由 MATLAB 程式進行處理，接收聚焦如圖 2-4 所示，根據超音波發射的時間原點以及接收聚焦位置，計算超音波傳遞時間  $\tau'_i$ ，即為 focusing delay

$$\tau'_i(x_i, x) = \frac{\sqrt{r^2 + x^2} + \sqrt{r^2 + (x_i - x)^2}}{c}$$

其中  $i$  表示探頭第  $i$  個元件， $x_i$  為探頭中心與第  $i$  個元件， $c$  為聲速， $r$  為接收聚焦位置與探頭的垂直距離， $x$  為接收聚焦位置與探頭中心的橫向距離。

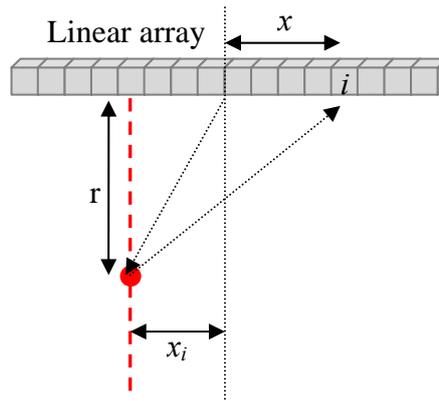


圖 2-4：接收聚焦示意圖

根據超音波傳遞距離差異，計算相位差，即為 phase rotation

$$\theta_i(x_i, x) = 2\pi f_{dem} \frac{\sqrt{r^2 + (x_i - x)^2} - \sqrt{r^2 + x^2}}{c}$$

將接收聚焦位置在各元件的基頻信號藉由 focusing delay 調整為同一時序，並由 phase rotation 調整為同一相位，各元件的信號可表示為

$$S(i, t) = \frac{1}{2} A(t - \tau_i + \tau'_i) e^{j2\pi\Delta f(t - \tau_i + \tau'_i)} e^{-j(2\pi f_{dem}\tau_i - \theta_i)}$$

將接收聚焦位置在各元件的信號加總，可表示為

$$O(t) = \sum_{i=1}^N S(i, t)$$

其中， $N$  為接收聚焦使用元件數，在信號加總前，可對各元件的信號進行加權，即 apodization，常用的加權函數有 uniform 及 hamming 函數。另外，可採用同調因子(Coherence factor, CF)為權重係數對加總信號進行加權，提升聚焦品質[35, 36]，其計算方式為

$$CF = \frac{\left| \sum_{i=1}^N S(i, t) \right|^2}{N \sum_{i=1}^N |S(i, t)|^2}$$

上式表示同調總合的能量與非同調能量的總合之比值，此同調因子高則該接收聚焦位置的聚焦品質較好，需保留信號強度，同調因子低則聚焦品質不佳，需降低

信號強度[37]，經由此同調因子加權所得到的信號 $O_w$ 為

$$O_w = CF \cdot O$$

對成像區域的各個位置進行接收聚焦處理，並以亮度表示信號強度，即為 B-mode 影像(Brightness mode image)，如圖 2-5 中間所示，在連續數次發射接收取得的影像中，選取每張影像上特定的位置，如圖 2-5 中間紅色虛線，可得到該位置的信號隨時間的變化，即為 M-mode 影像(Motion mode image)，如圖 2-5 右圖所示。

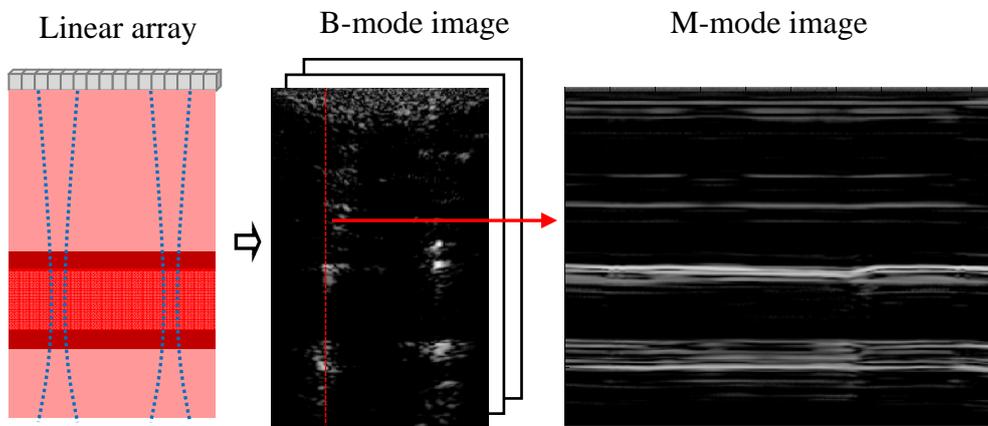


圖 2-5：頸動脈血管影像

## 2.2.2 管壁偵測及追蹤

由於血管管壁信號較血液信號強，如圖 2-6(a)所示，位於深度約 15 mm 以及 20 mm 的強信號為管壁信號，兩者之間則為血液信號。在兩者交界處的信號強度變化極大，信號深度方向的梯度(Gradient)在此處會產生極值，如圖 2-6(b)所示，因此計算信號在深度方向的梯度，選取極值，便能偵測血管管壁內邊緣位置。在偵測管壁時，除了使用上述方法偵測出各取樣時間的管壁內邊緣，同時以管壁追蹤輔助，由於血管管壁的運動為連續運動，每個取樣時間的管壁位置都與前個取樣時間以及下個取樣時間的管壁位置和管壁移動速度相關，因此可藉由前個取樣時間的管壁位置作為基準，在特定範圍內偵測下個取樣時間的管壁位置，或是由管壁移動速度計算下個取樣時間的管壁位置。

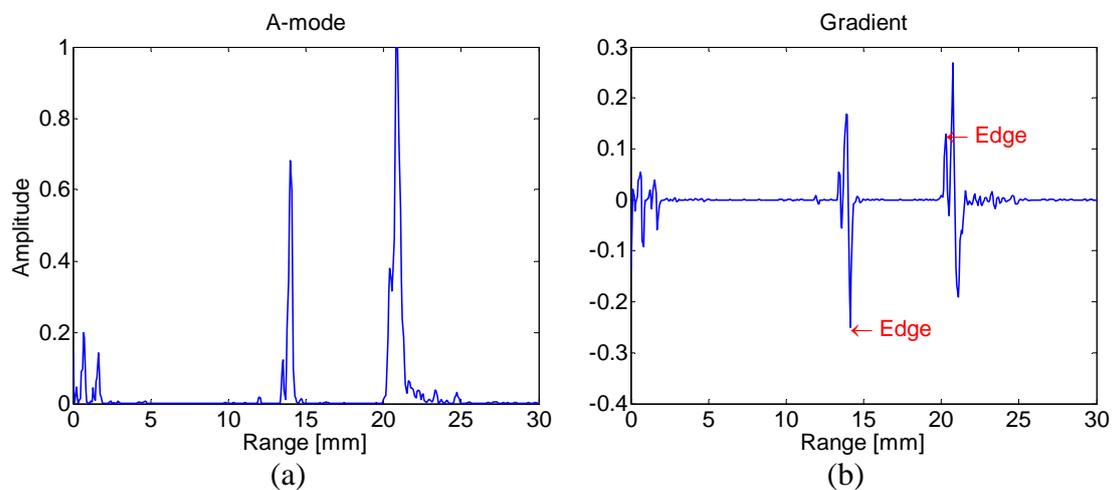


圖 2-6：血管信號及管壁偵測

(a) 血管在深度方向的信號強度分布，縱軸為信號強度，橫軸為深度

(b) 血管信號在深度方向的梯度

### 2.2.3 都卜勒方法

超音波主要利用都卜勒效應來偵測物體的運動，當物體與超音波探頭有相對運動時產生都卜勒效應，探頭接收的聲波波長及頻率發生改變，藉此量測物體運動速度，臨床上常見的應用為血流流速量測以及觀察心肌運動如圖 2-7。本研究中使用此方法量測血管管壁運動速度。

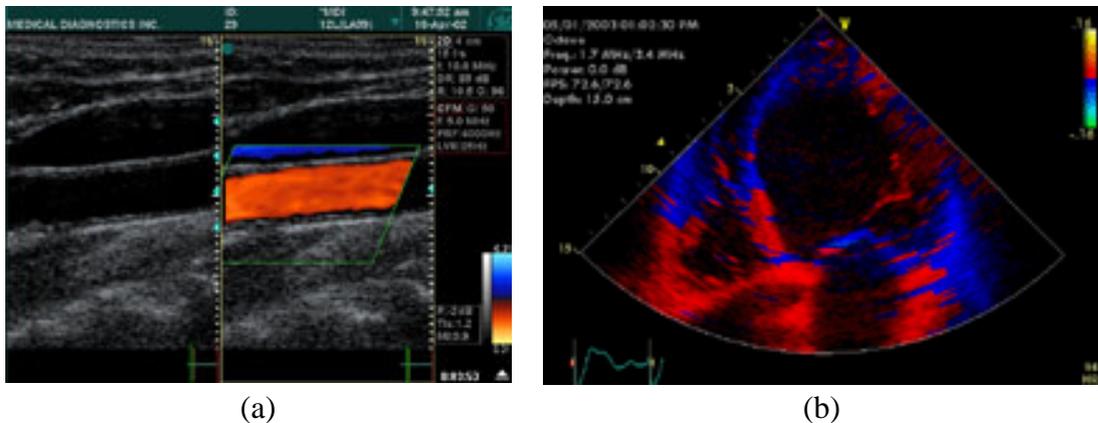


圖 2-7：都卜勒方法於臨床上之應用

(a)頸動脈血流觀測[38] (b)心肌運動[39]

#### 2.2.3.1 都卜勒效應

若聲源的聲波頻率為  $f_s$ ，當聲源靜止時，接收者所接收的聲波頻率亦為  $f_s$ ，當兩者有相對運動時，則產生都卜勒效應，接收者所接收的聲波頻率發生改變，如圖 2-8 所示，接收聲波頻率  $f_r$  為

$$f_r = \frac{c + v_r}{c - v_s} f_s$$

其中  $c$  為介質中的聲速， $v_s$  及  $v_r$  分別為聲源及接收者相對於介質的移動速度，接收頻率與聲源頻率之差  $f_d$  即為都卜勒頻率偏移(Doppler frequency shift)，可表示為

$$f_d = f_r - f_s = \frac{v_r + v_s}{c - v_s} f_s$$

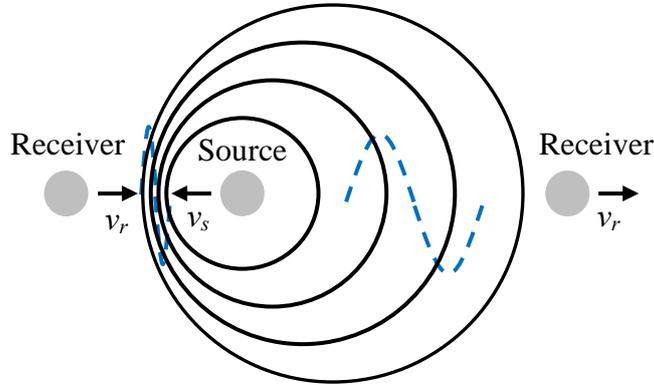


圖 2-8：都卜勒效應示意圖

在超音波應用上，如圖 2-9 所示，超音波探頭於固定位置，前方有一移動中的物體，聲波由探頭傳遞至物體以及由物體散射回探頭時，都會產生都卜勒效應，則都卜勒頻率偏移  $f_d$  為

$$f_d = f' - f_0 = \frac{2v \cos \theta}{c - v \cos \theta} f_0$$

其中  $f_0$  為探頭髮射頻率， $f'$  為探頭接收頻率， $c$  為聲速， $v$  為物體移動速度， $\theta$  為物體移動方向與超音波波束的夾角。在臨床應用上，由於人體之聲速約為 1540 m/s，而血流或組織運動速度皆遠小於此速度，因此都卜勒頻率偏移可近似為

$$f_d \approx \frac{2v \cos \theta}{c} f_0$$

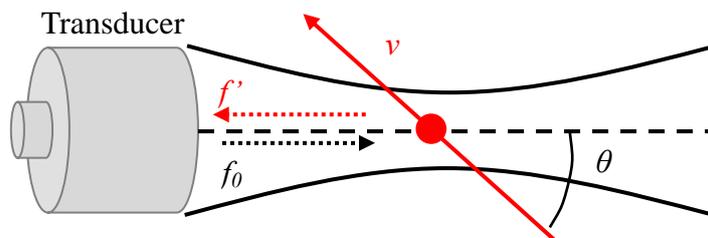


圖 2-9：超音波探頭與移動物體示意圖

### 2.2.3.2 都卜勒速度計算

使用超音波探頭取得移動物體的信號如圖 2-10(a)所示，探頭接收的信號可表示為圖 2-10(b)，其中，縱軸為超音波傳遞時間，稱為 fast-time，橫軸為探頭連續重複發射脈衝波的時間，稱為 slow-time，fast-time 方向的取樣頻率為超音波系統數位類比轉換器(Analog-to-digital converter, ADC)的取樣頻率，slow-time 方向的取樣頻率為探頭髮射脈衝波的脈衝重複頻率(Pulse repetition frequency, PRF)，其倒數是兩脈衝波的時間間隔，稱為脈衝重覆時間(Pulse repetition interval, PRI)。

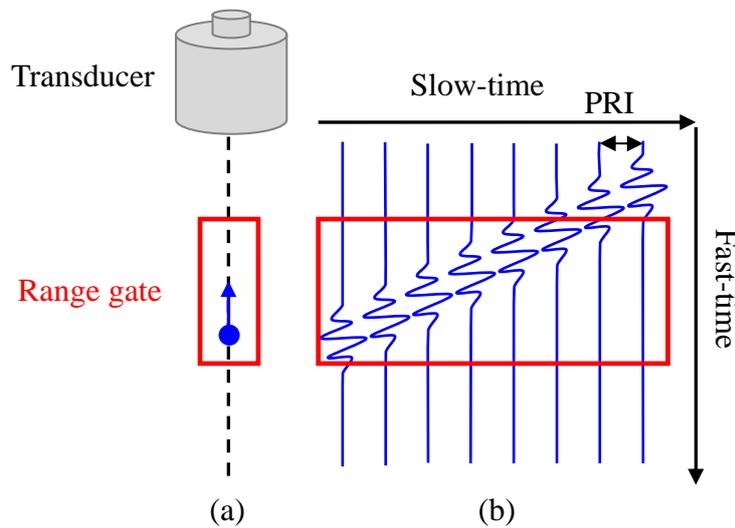


圖 2-10：都卜勒速度計算信號取樣示意圖

(a)信號取樣示意圖 (b)二維信號

在欲計算速度的位置選取適當長度的距離閘(Range gate)，如圖 2-10 (a)中的紅色框，此距離閘中，探頭所接收的信號可表示為二維信號，如圖 2-10(b)中的紅色框，都卜勒速度計算可分為一維自相關函數法(1D autocorrelation)及二維自相關函數法(2D autocorrelation)，兩種方法的原理皆是藉由信號的自相關函數來估計頻率的偏移，屬於相位上的估計(Phase-shift based)。兩種方法詳述如下：

## 1. 一維自相關函數法

此方法是將距離閘內的信號沿著 fast-time 方向加總，使二維信號成為一維信號  $S(t)$ ，隨著 slow-time 方向變化，此一維信號稱為都卜勒信號， $S(t)$  在 slow-time 方向上的自相關函數  $R(t)$  可表示為

$$R(t) = \int_{-\infty}^{\infty} S(t+\tau)S^*(\tau)d\tau$$

其中  $*$  表示共軛複數(Complex conjugate)，slow-time 方向上的都卜勒頻率偏移與自相關函數之關係為

$$\hat{f}_d = -\frac{j}{2\pi} \frac{\dot{R}(0)}{R(0)} = \frac{\angle \dot{R}(0)}{2\pi} \approx \frac{\angle R(PRI)}{2\pi PRI}$$

其中  $\angle R(0)$  為  $R(0)$  的相位， $\dot{\phantom{x}}$  表示對時間的一次微分。根據上式，利用一維自相關函數法計算速度在實做上的運算式可表示為[40]

$$\hat{u}_{1D} = \frac{c}{4\pi f_c PRI} \tan^{-1} \left( \frac{\sum_{n=0}^{N-2} \left[ \sum_{m=0}^{M-1} Q(m,n) \sum_{m=0}^{M-1} I(m,n+1) - \sum_{m=0}^{M-1} I(m,n) \sum_{m=0}^{M-1} Q(m,n+1) \right]}{\sum_{n=0}^{N-2} \left[ \sum_{m=0}^{M-1} I(m,n) \sum_{m=0}^{M-1} I(m,n+1) + \sum_{m=0}^{M-1} Q(m,n) \sum_{m=0}^{M-1} Q(m,n+1) \right]} \right)$$

其中  $I(m,n)$  及  $Q(m,n)$  分別是二維信號的同相位(In-phase)和正交相位(Quadrature phase)成分中，fast-time 方向上第  $m$  點、slow-time 方向上第  $n$  點， $M$  及  $N$  分別為距離閘的取樣點數以及連續發射接收次數， $\tan^{-1}$  表示  $\tan$  之反函數。

## 2. 二維自相關函數法[40]

相較於上述方法，此方法保留了信號於 fast-time 方向上的變化，因此，除了考慮 slow-time 方向的都卜勒頻率偏移，亦考慮信號沿著 fast-time 方向的頻率變化，後者稱為射頻(Radio frequency, RF)，射頻會受到頻率衰減(frequency-dependent attenuation)的影響造成頻率往低頻方向偏移。二維信號  $x(m,n)$  的二維自相關函數  $R(m,n)$  可表示為

$$R(m, n) = \sum_{i=0}^{M-1} \sum_{j=0}^{N-1} x(i+m, j+n) x^*(m, n)$$

其中  $m$  及  $n$  代表 fast-time 方向上第  $m$  點、slow-time 方向上第  $n$  點， $M$  及  $N$  分別為距離間的取樣點數以及連續發射接收次數。fast-time 方向上的射頻  $\hat{f}_c$  為

$$\hat{f}_c = f_{dem} + \frac{f_s}{2\pi} \angle R(1, 0)$$

其中， $f_{dem}$  為射頻信號解調降頻的頻率， $f_s$  為信號在 fast-time 方向的取樣頻率， $\angle R(1, 0)$  為  $R(1, 0)$  之相位，根據上式，利用二維自相關函數法計算速度在實做上的運算式可表示為

$$\hat{u}_{2D} = \frac{c}{2} \frac{\frac{1}{2\pi PRI} \tan^{-1} \left( \frac{\sum_{m=0}^{M-1} \sum_{n=0}^{N-2} Q(m, n) I(m, n+1) - I(m, n) Q(m, n+1)}{\sum_{m=0}^{M-1} \sum_{n=0}^{N-2} I(m, n) I(m, n+1) + Q(m, n) Q(m, n+1)} \right)}{f_{dem} + \frac{f_s}{2\pi} \tan^{-1} \left( \frac{\sum_{m=0}^{M-2} \sum_{n=0}^{N-1} Q(m, n) I(m+1, n) - I(m, n) Q(m+1, n)}{\sum_{m=0}^{M-2} \sum_{n=0}^{N-1} I(m, n) I(m+1, n) + Q(m, n) Q(m+1, n)} \right)}$$

在偵測速度時，都卜勒信號取樣頻率為脈衝重複頻率，根據取樣定理(Nyquist theory)，可偵測之最大都卜勒頻率偏移  $f_{max}$  為

$$f_{max} = \frac{PRF}{2}$$

因此，利用都卜勒效應可量測的最高速度  $v_{max}$  為

$$v_{max} = \frac{PRF}{4f_0} c$$

## 2.2.4 脈波速度計算

將線性陣列探頭所接收的血管信號，對雙波束聚焦位置進行接收聚焦處理，結合管壁偵測與都卜勒速度計算的結果，可得到血管管壁的速度分布，取其平均速度為管壁運動速度，上下管壁的運動速度相減即為管徑變化率，如圖 2-11，將此波形以低通濾波器濾除雜訊，並內插增加波形的時間解析度。

使用 foot-to-foot 方法時，設定 foot 位置是採用最大差分值、切線交點，以及最大振幅的 5%、10%、15%、20%、25%，如圖 2-12 所示，其中，最大差分值是計算波形的差分(Difference)，取其最大值的時間點為 foot 位置，切線交點是以最大振幅的 20%到 80%之間的數據進行線性回歸，此回歸線與波形最小值的交點即為 foot 位置。由上述 foot 位置計算兩波形間的時間延遲，雙波束間距即為量測位置間距，可估計脈波速度。

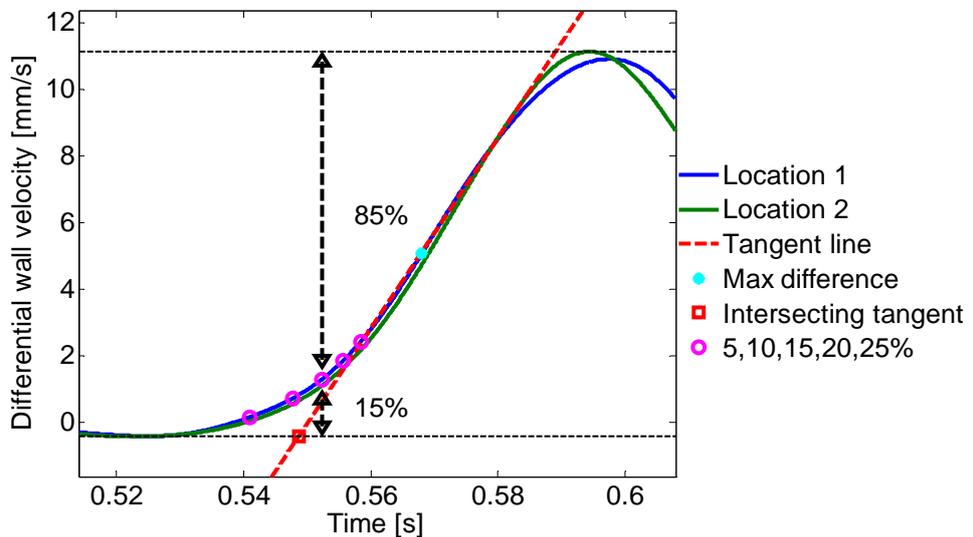


圖 2-11：管徑變化率及 foot 位置示意圖

### 第三章 實驗設計

本研究的實驗流程如圖 3-1 所示，先製作不同彈性的血管仿體，由預留的塊狀仿體進行彈性量測，並以 Moens-Korteweg 等式計算脈波速度理論值，另外由血管仿體架設血流仿體，使用前一章描述的方法估計脈波速度，最後比較兩者結果。體內實驗以人體頸動脈為量測目標。

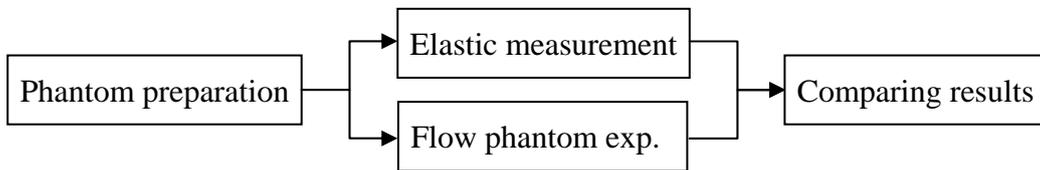


圖 3-1：實驗流程圖

#### 3.1 血管仿體製作

血管仿體製作材料為塑膠硬化劑(Plastic Hardener, M-F Manufacturing Co., Inc.)及塑膠軟化劑(Plastic Softener, M-F Manufacturing Co., Inc.)，外觀如圖 3-2，以離子交換樹脂(Amberlite, SIGMA I6641, St. Louis, MO. USA)為超音波散射信號來源。



圖 3-2：血管仿體製作材料

製作流程如圖 3-3 所示，將塑膠硬化劑與塑膠軟化劑混合，以電磁加熱平台 (IKA, C-MAG HS10, Germany) 加熱至 335°C 並以磁攪拌子進行攪拌，當溶液加呈透明時，加入離子交換樹脂，持續加熱攪拌至離子交換樹脂均勻分布於溶液後，放入血管仿體模具，此模具為不鏽鋼管中心放置不鏽鋼棒，溶液充滿不鏽鋼管後，以 O 型環將不鏽鋼棒固定於中心，並且停止加熱，靜置冷卻後，取出血管仿體，如圖 3-4(a)，由剩下的仿體中，取一塊狀仿體用來進行彈性量測，如圖 3-4(b)。血管仿體內徑為 6 mm，管壁厚度為 2 mm，仿體彈性可由塑膠硬化劑與塑膠軟化劑之比例調整，塑膠硬化劑使用越多，仿體越硬。

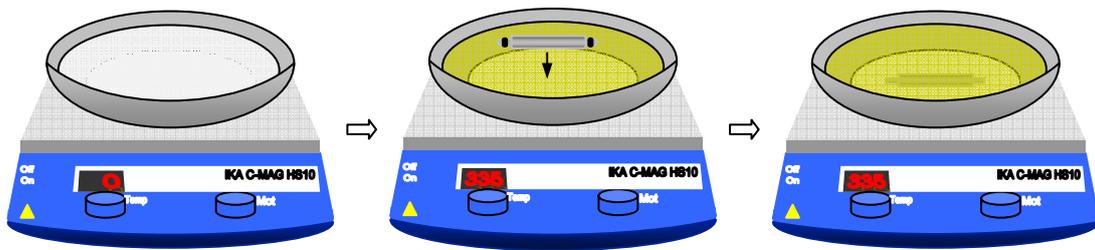


圖 3-3：血管仿體製作流程



(a)

(b)

圖 3-4：仿體照片

(a)血管仿體 (b)塊狀仿體

## 3.2 彈性量測實驗

實驗設置如圖 3-5 所示，將待測仿體放置在電子秤(Balance, OHAUS, Model IP12KS)上，由電腦控制步進馬達(Step motor, Q-Sync, Hsin-Chu, Taiwan)，帶動壓克力壓縮器(Acrylic compressor)，同時透過 RS232 介面接收電子秤讀數。

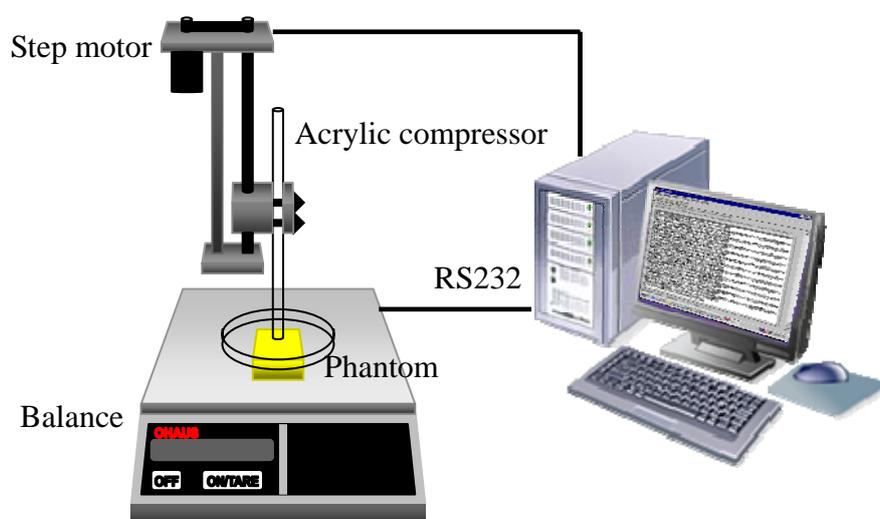


圖 3-5：彈性量測實驗設置

由於仿體受力(Force)與形變(Deformation)關係如圖 3-6(a)所示，起始受力與形變關係為非線性，到達一定受力時，兩者始為線性關係[41]。因此，在量測前，讓仿體先受到一定的預壓(Preload)值，使仿體受力與形變達到線性關係。量測時，對仿體進行三次週期性壓縮及鬆弛，同時由電腦持續接收電子秤讀數，壓縮過程中，在預壓值與最大壓縮值之間等分為五次壓縮，鬆弛過程亦等分為五次，此方法即為以多次小量壓縮達到較大的總壓縮量的方法[41]。週期性壓縮及鬆弛的物體受力與形變關係如圖 3-6(b)所示，仿體在初始週期較不穩定，第二週期後則較為穩定[41]，因此以第二週期所接收的電子秤讀數計算彈性係數。

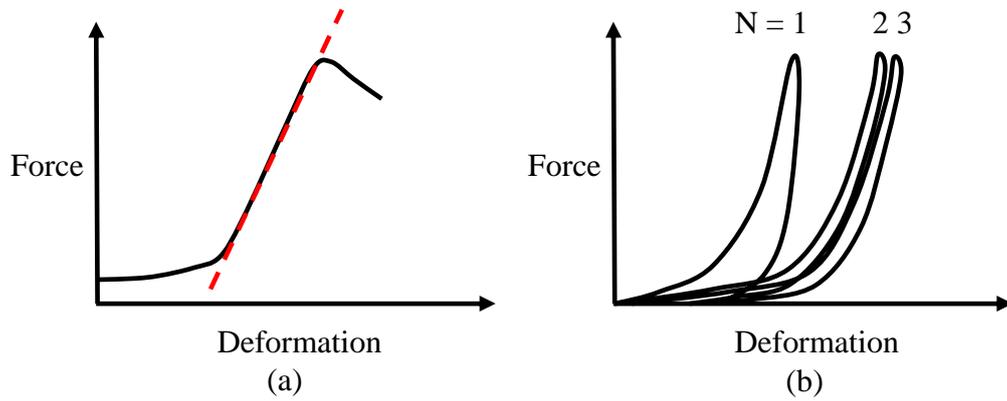


圖 3-6：仿體受力與形變之關係

(a)持續受力 (b)週期性壓縮及鬆弛

彈性係數  $E$  可表示為

$$E = \frac{T}{S}$$

其中， $T$  為仿體所受應力(Stress)，是仿體單位面積所受的力，由電子秤讀數乘以重力加速度再除以仿體底面積計算， $S$  為仿體之應變(Strain)，是仿體受力方向上的長度變化比例，由步進馬達移動距離除以仿體高度計算。

### 3.3 超音波系統架構

超音波系統架構如圖 3-7 所示，由線性陣列探頭各元件接收的超音波信號在超音波系統中，先經過類比放大器(Analog amplifier)放大信號並進行時間增益補償(Time gain compensation, TGC)調整，由類比混波器(Analog mixer)將信號分為同相位信號與正交相位信號後，經過類比低通濾波器(Analog low-pass filter, ALPF)濾波，再由數位類比轉換器將信號由類比轉為數位，數位信號通過數位低通濾波器(Digital low-pass filter, DLPF)濾波後，經過降頻(Decimation)以及直流偏壓校正(DC offset calibration)等信號處理，再將信號儲存於資料緩衝暫存器(Data buffer)，由數位混波器(Digital mixer)將同相位信號與正交相位信號相加後，經過基頻率波器(Baseband filter, BBF)濾波並降頻，最後將信號儲存於內建記憶體。

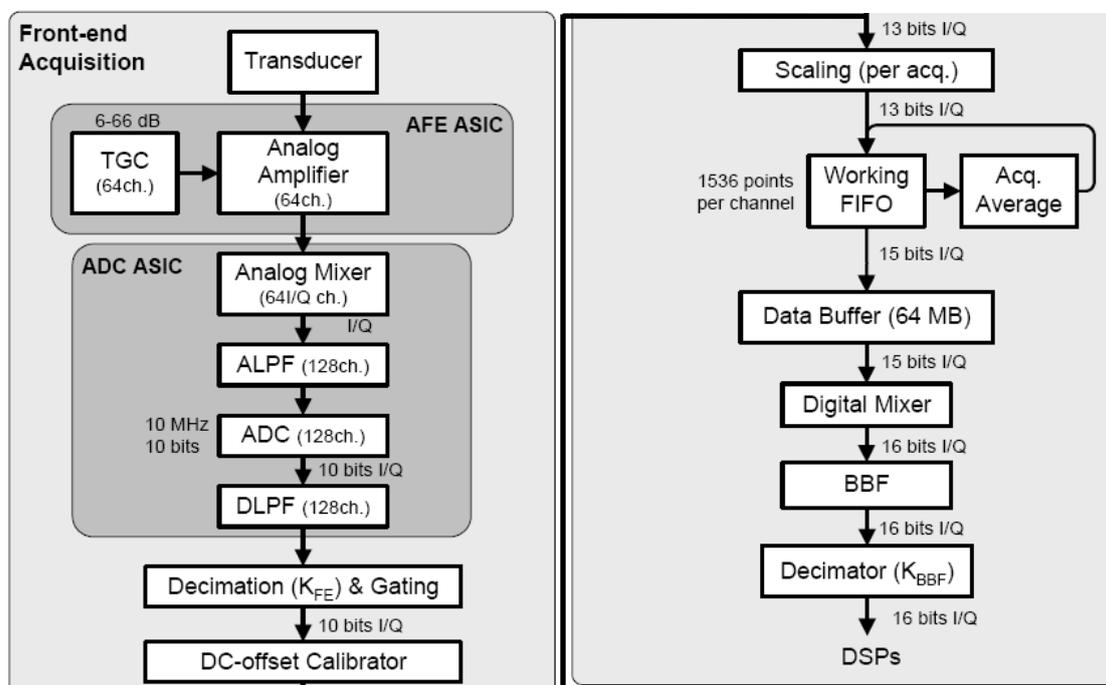


圖 3-7：超音波系統架構圖

### 3.4 流體實驗

#### 3.4.1 體外實驗

實驗架設如圖 3-8 所示，血流仿體由血液模擬機(CompuFlow1000, UHDC flow system, Shelly Medical Imaging Technologies, Toronto, Ontario, Canada)、工業軟管 (Arianna TA, Industrie Plastiche Lombarde, Italy)、矽膠管、2% Agarose 仿體、自製血管仿體以及商用血液仿體(BMF-US, Blood Mimicking Fluid, Shelly Medical Imaging Technologies, Toronto, Ontario, Canada)構成。血液模擬機的流體出入口個別接上工業軟管，再由工業軟管連接矽膠管，矽膠管連接血管仿體兩端，使用壓克力盒固定矽膠管，保持流道水平，血管仿體與矽膠管之間以封口膜(Parafilm M, American National Can, Chicago, USA)纏繞，避免血管仿體脫落，血管仿體以 2% Agarose 仿體包覆。血液模擬機由控制軟體(SimuFlowIII, Shelly Medical Imaging Technologies, Toronto, Ontario, Canada)設定輸出的血流，介面如圖 3-9，為模擬頸動脈血流，使用軟體內建的頸動脈波形，最大流量設為 20 ml/s[42]。

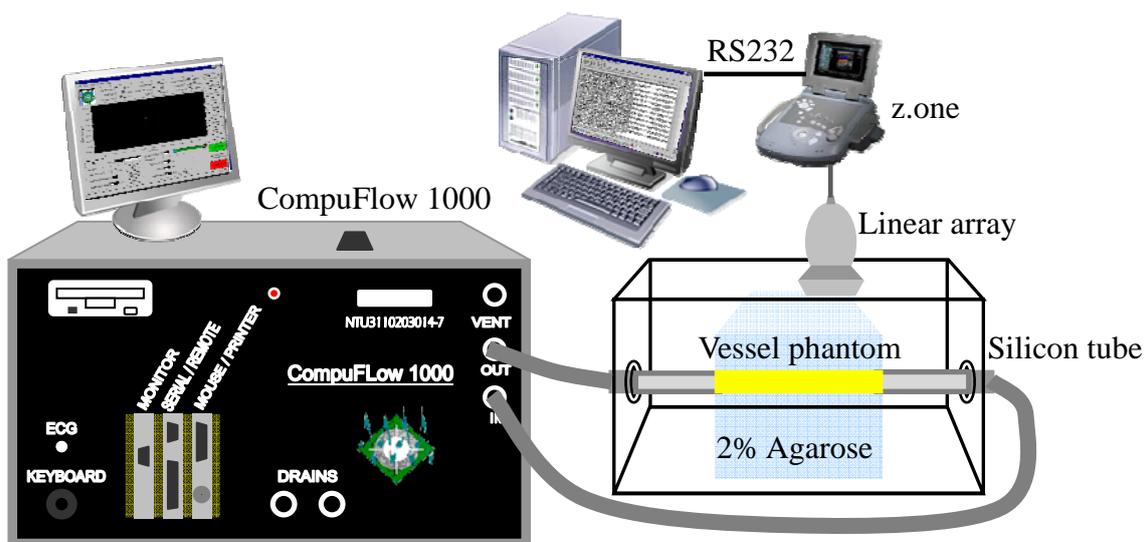


圖 3-8：體外實驗架設

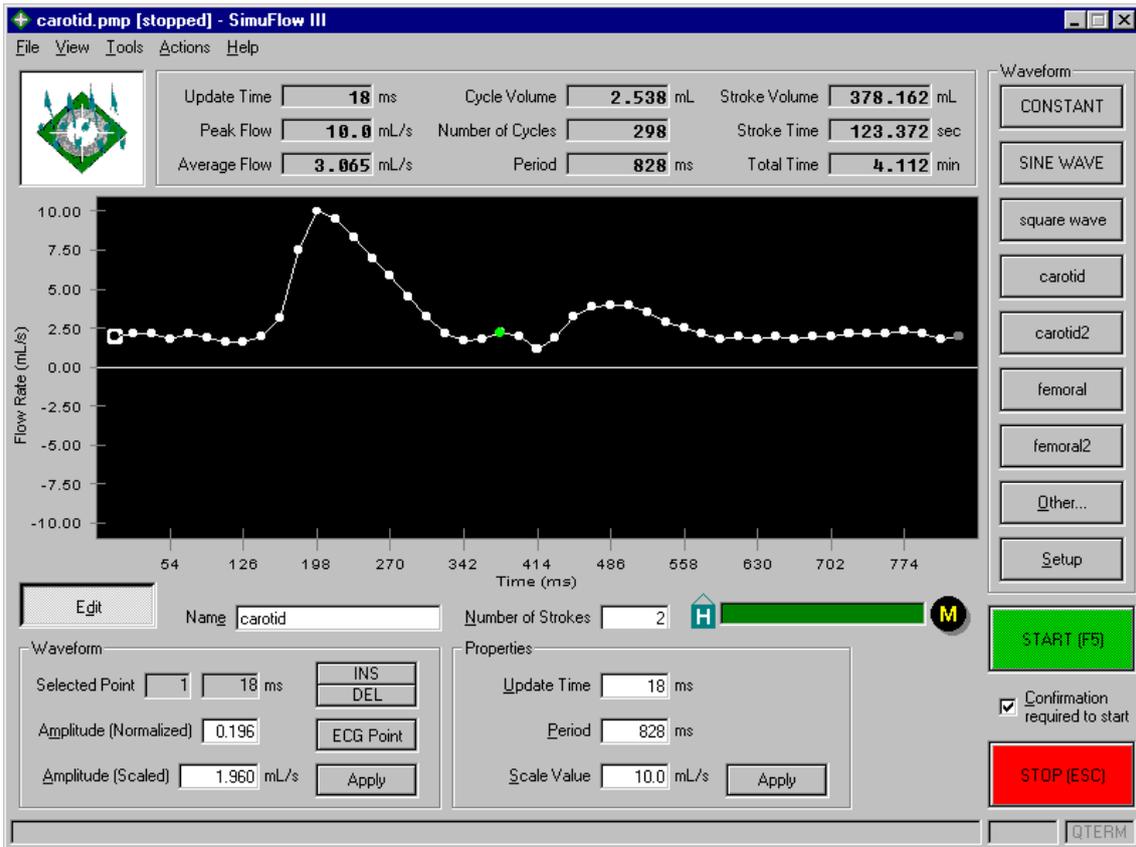


圖 3-9：血液模擬機控制介面

超音波系統設置方面，將線性陣列探頭架設於 Agarose 仿體上，距離血管仿體中心約 2 cm，並平行血管仿體，由電腦透過 RS232 介面控制超音波系統 z.one，進行參數設定、波束發射、信號接收以及信號儲存。實驗中使用的超音波中心頻率為 6.6 MHz，脈衝重複頻率為 1000 Hz，信號擷取時間為 1 秒。

### 3.4.2 體內實驗

實驗架設如圖 3-10 所示，以人體頸動脈為量測目標，將線性陣列探頭平行於頸動脈，且貼近鎖骨，遠離頸動脈分叉點(Carotid bifurcation)，並且調整探頭位置，使血管中心位於影像深度 2 cm 處，由電腦透過 RS232 介面控制超音波系統 z.one，進行參數設定、波束發射、信號接收以及信號儲存。實驗中使用的超音波中心頻率為 6.6 MHz，脈衝重複頻率為 1000 Hz，信號擷取時間為 1 秒，與體外實驗相同。

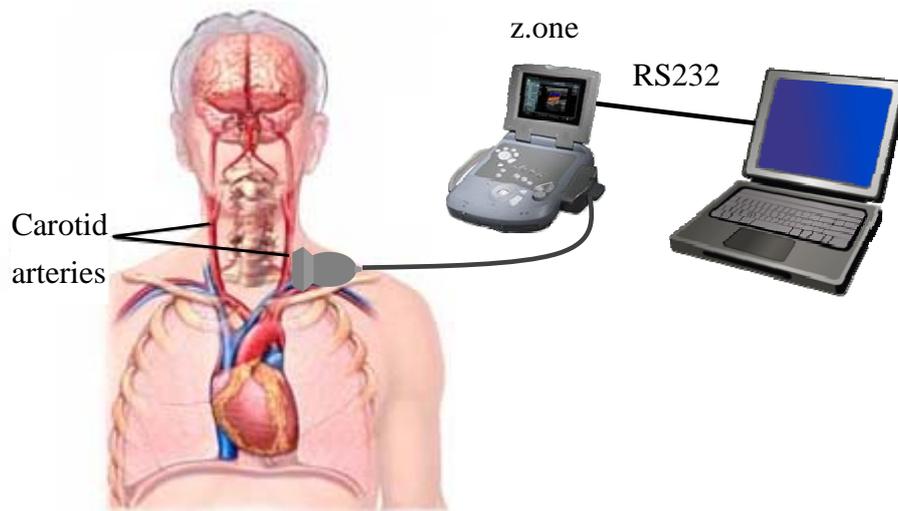


圖 3-10：體內實驗架設

## 第四章 實驗結果

### 4.1 彈性量測實驗

圖 4-1 及 4-2 分別為不同仿體的實驗結果，圖 4-1(a)及 4-2(a)為三次週期性壓縮及鬆弛期間的電子秤讀數，圖 4-1(b)及 4-2(b)為第二次壓縮週期的電子秤讀數，選取五個分次壓縮的讀數計算應力，圖 4-1(c)及 4-2(c)為應力與應變之關係，計算其線性回歸方程式，斜率即為彈性係數。

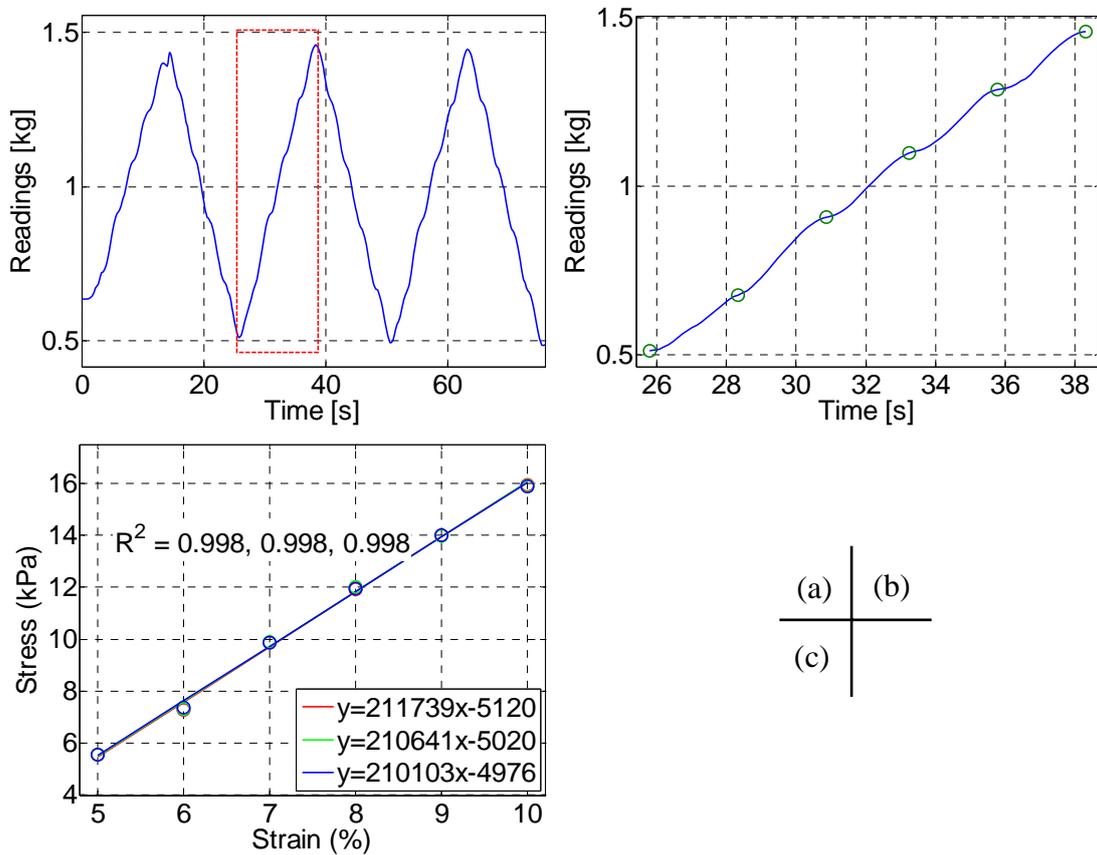


圖 4-1：彈性量測結果(仿體 I)

(a)電子秤讀數曲線 (b)第二次壓縮週期讀數曲線 (c)應力與應變之關係

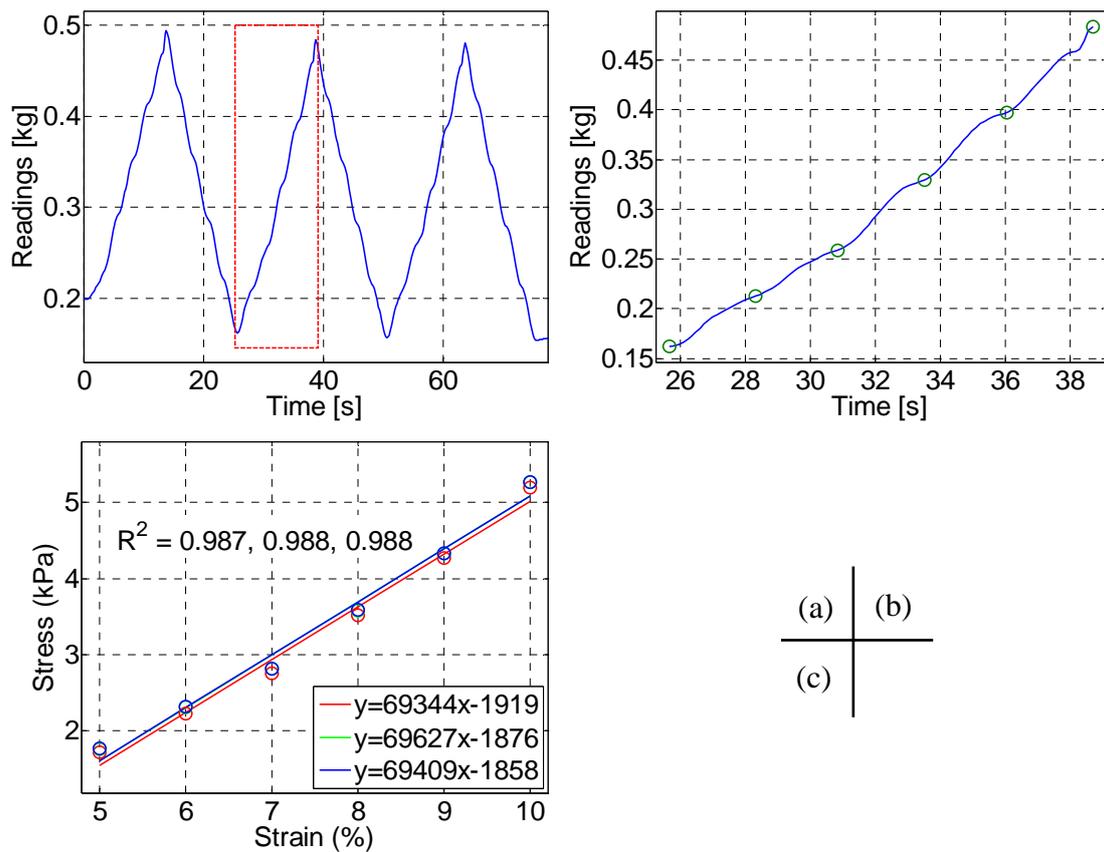


圖 4-2：彈性量測結果(仿體 II)

(a)電子秤讀數曲線 (b)第二次壓縮週期讀數曲線 (c)線性回歸

重複三次實驗，並計算平均彈性係數，量測結果如表 4-1。以 Moens-Korteweg 等式推測脈波速度理論值分別為 8.23 m/s 以及 4.73 m/s，其中，血管仿體內徑為 6 mm，厚度為 2 mm，血液仿體密度為  $1037 \text{ kg/m}^3$ 。

表 4-1：彈性量測結果

	第一次	第二次	第三次	平均	脈波速度
仿體 I	211.7k Pa	210.6k Pa	210.1k Pa	210.8k Pa	8.23 m/s
仿體 II	69.3k Pa	69.6k Pa	69.4k Pa	69.5k Pa	4.73 m/s

## 4.2 體外實驗

血管仿體的原始 B-mode 影像如圖 4-3。

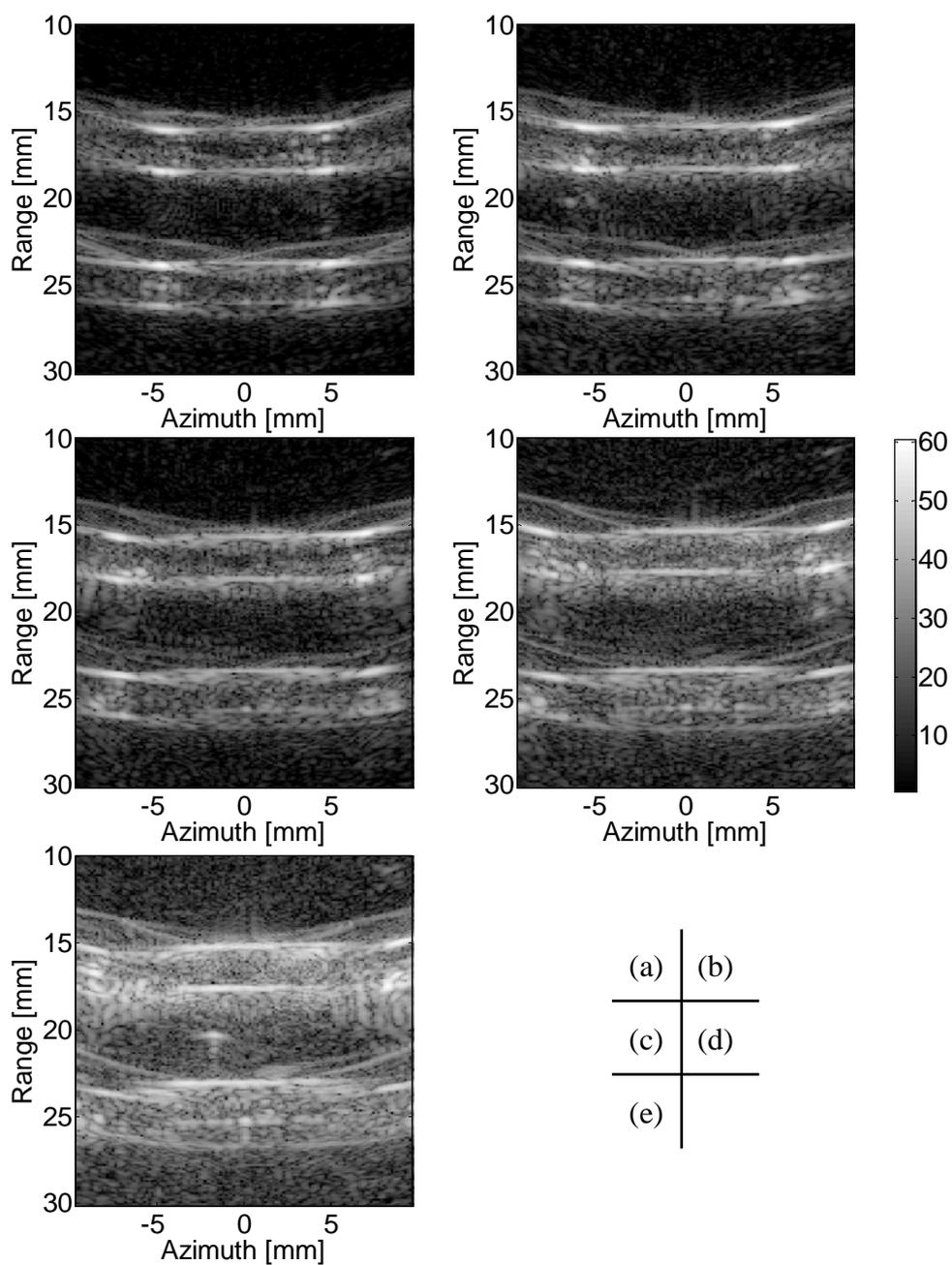


圖 4-3：血管仿體原始 B-mode 影像

雙波束間距(a)9.6 mm (b)12.0 mm (c)14.4 mm (d)16.8 mm (e)19.2 mm

經過同調因子加權處理後的 B-mode 影像如圖 4-4。

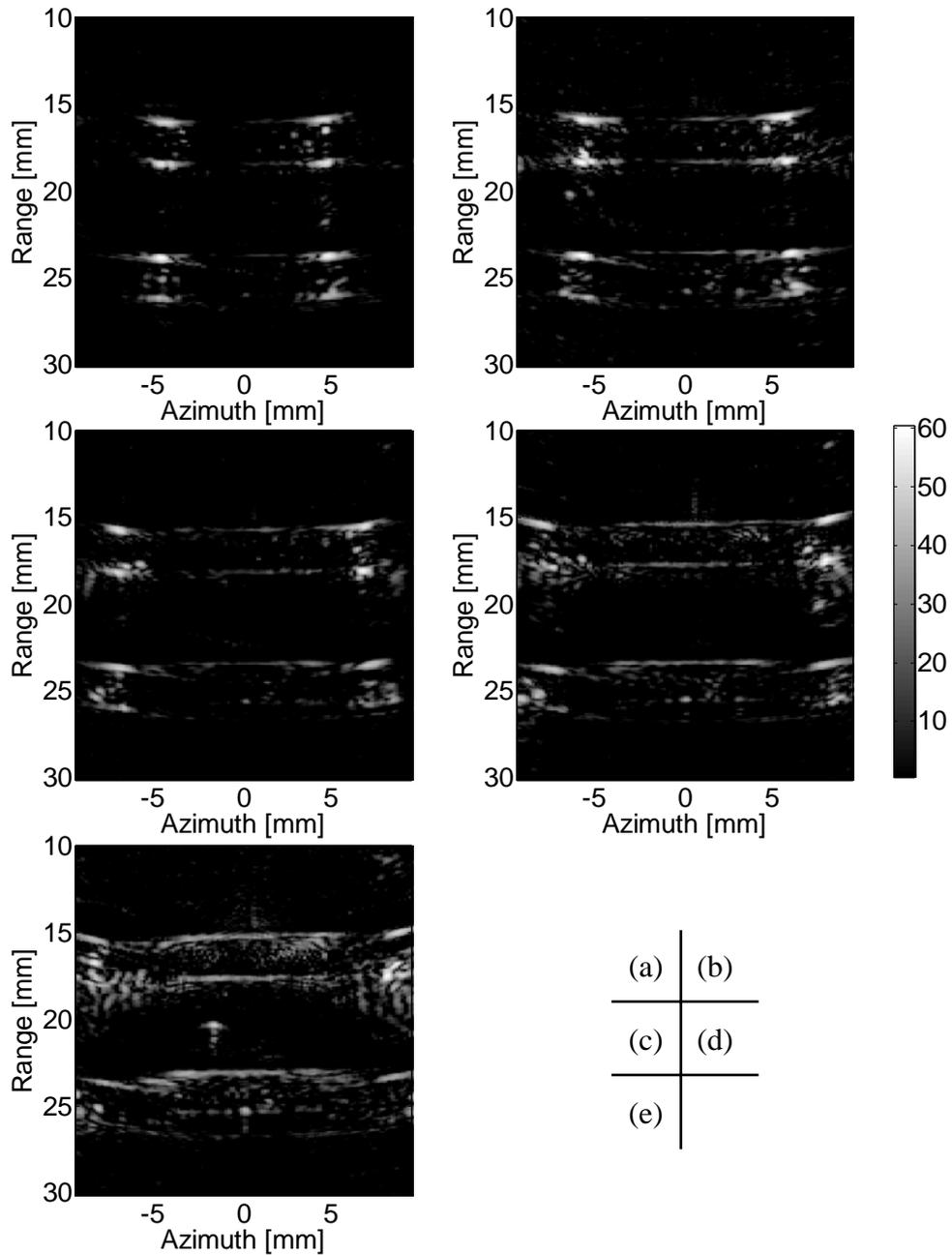


圖 4-4：血管仿體 B-mode 影像

雙波束間距(a)9.6 mm (b)12.0 mm (c)14.4 mm (d)16.8 mm (e)19.2 mm

對雙波束聚焦位置進行管壁偵測，管壁邊緣與 M-mode 影像結合如圖 4-5(a)，

由於 Agarose 仿體與血液仿體信號較弱，血管仿體的內外邊緣皆可偵測。雙波束聚焦位置的速度分布如圖 4-5(b)，其中紅色系與藍色系顏色分別代表移動方向為朝向探頭移動和遠離探頭，速度單位是 mm/s。將管壁位置與速度分布結合即為血管仿體管壁的速度分布，如圖 4-5(c)。

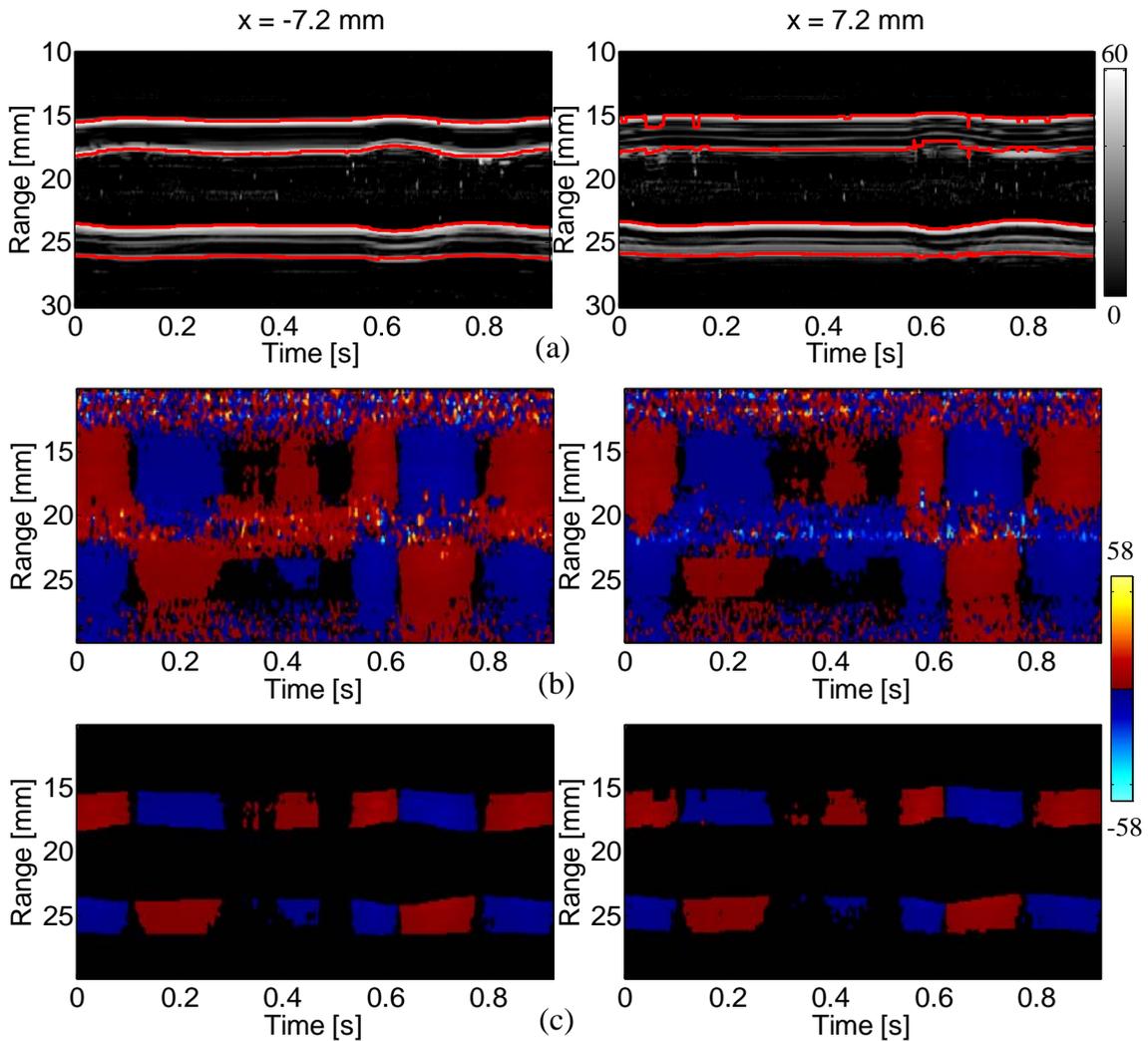


圖 4-5：血管仿體信號處理(雙波束間距為 14.4 mm)

(a)管壁邊緣與 M-mode 影像結合 (b)速度分布 (c)管壁速度分布

圖 4-6(a)(b)分別為血管仿體兩處管徑變化率隨時間的變化波形。經過低通濾波器後，選取壓力脈波通過時的前段波形(紅色框)進行分析。圖 4-6(c)為兩波形內插

後，以 2.2.4 節描述的七種方法設定 foot 位置：最大差分值、切線交點、最大振幅的 5%、10%、15%、20%、25%。

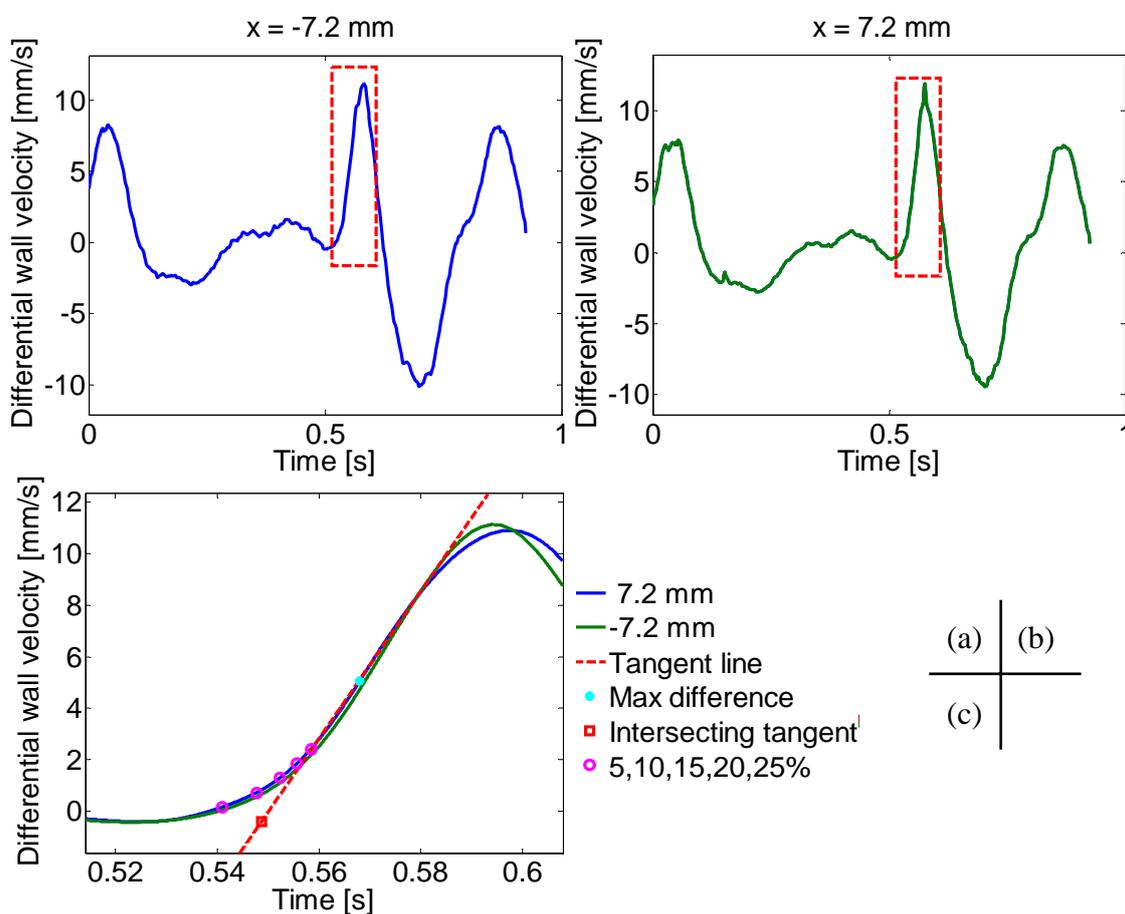


圖 4-6：血管仿體管徑變化率

(a)(b)血管仿體兩處之管徑變化率 (c)foot 位置

使用彈性係數為 210.8k Pa 以及 69.5k Pa 的血管仿體進行體外實驗，計算數次脈波速度估計值的平均以及標準差，結果如圖 4-8、表 4-2 及表 4-3。

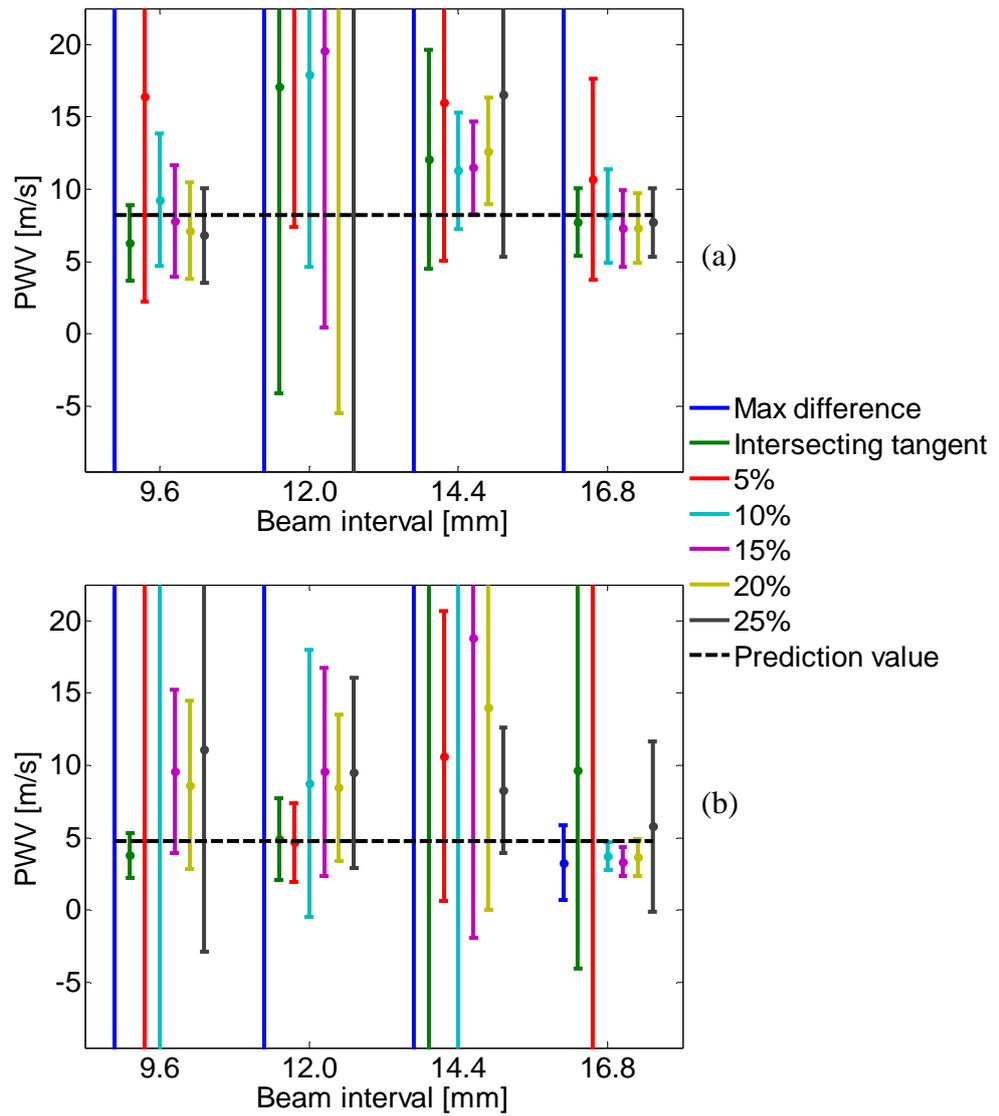


圖 4-7：體外實驗結果

脈波速度理論值(a) 8.23 m/s (b) 4.73 m/s

表 4-2：血管仿體 I 實驗結果(平均±標準差，單位：m/s)

Foot 位置	9.6 mm	12.0 mm	14.4 mm	16.8 mm
最大差分値	85.25±181.32	11010.28± 26711.83	312.30±750.00	32770.27± 46336.32
切線焦點	6.26±2.60	17.06±21.18	12.06±7.57	7.71±2.33
5%	16.40±14.17	33.27±25.89	15.95±10.92	10.68±6.92
10%	9.26±4.61	17.92±13.27	11.27±4.00	8.14±3.26
15%	7.79±3.83	19.52±19.11	11.48±3.18	7.27±2.65
20%	7.11±3.33	26.78±32.25	12.63±3.66	7.32±2.40
25%	6.80±3.26	42.19±58.49	16.50±11.17	7.71±2.36

表 4-3：血管仿體 II 實驗結果(平均±標準差，單位：m/s)

Foot 位置	9.6 mm	12.0 mm	14.4 mm	16.8 mm
最大差分値	64.36±88.45	21847.47± 37834.51	615.10± 1063.57	3.27±2.58
切線焦點	3.78±1.55	4.89±2.81	27.84±61.63	9.67±13.72
5%	25.25±39.81	4.67±2.72	10.64±10.01	69.42±159.44
10%	59.17±141.70	8.77±9.23	31.79±59.82	3.73±0.97
15%	9.58±5.62	9.56±7.20	18.78±20.70	3.34±0.97
20%	8.65±5.78	8.45±5.05	13.95±13.97	3.63±1.28
25%	11.12±13.98	9.49±6.56	8.27±4.34	5.78±5.88

### 4.3 體內實驗

頸動脈血管原始 B-mode 影像如圖 4-8。

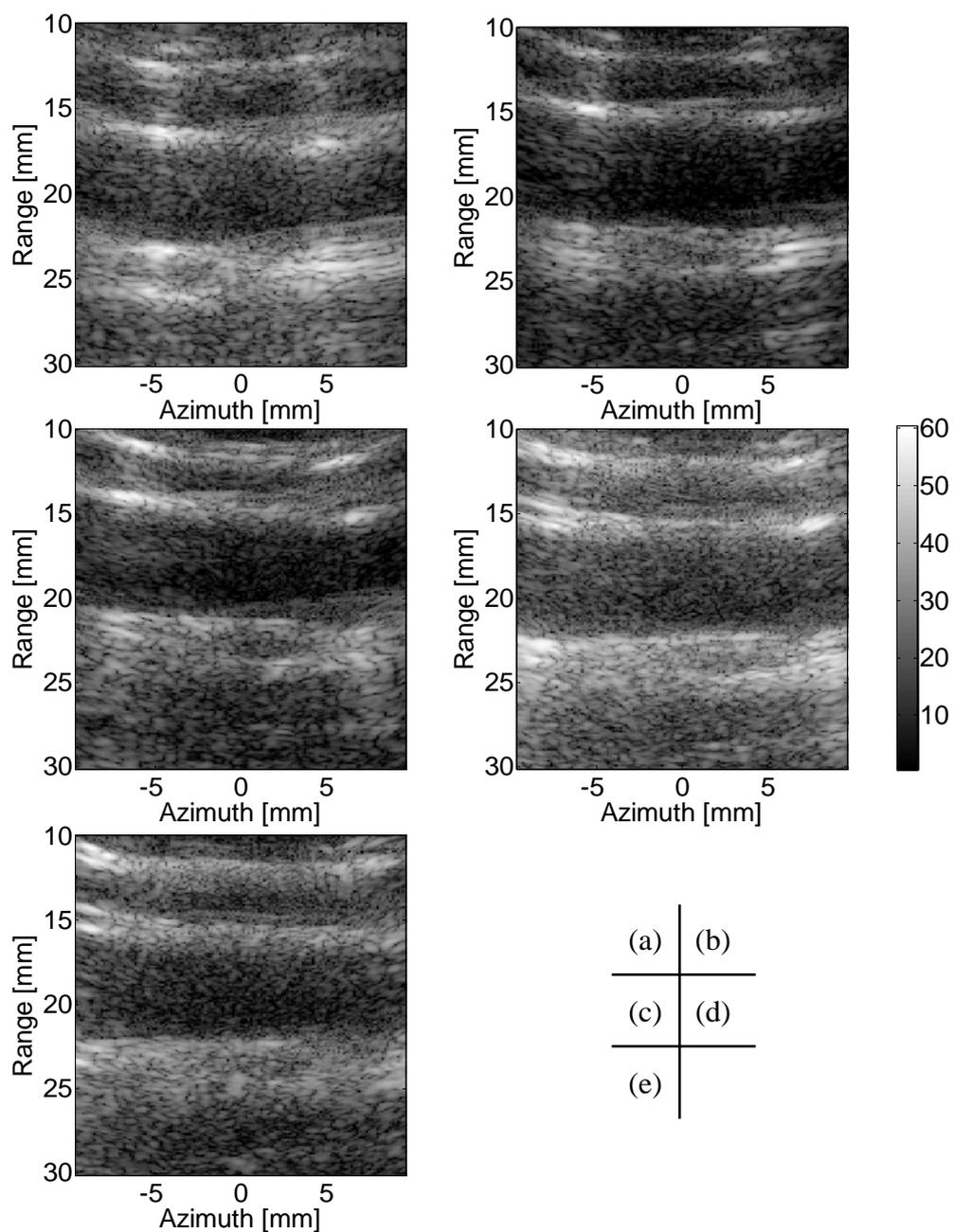


圖 4-8：頸動脈血管原始 B-mode 影像

雙波束間距分別為(a)9.6 mm (b)12.0 mm (c)14.4 mm (d)16.8 mm (e)19.2 mm

經過同調因子加權處理後的 B-mode 影像如圖 4-9。

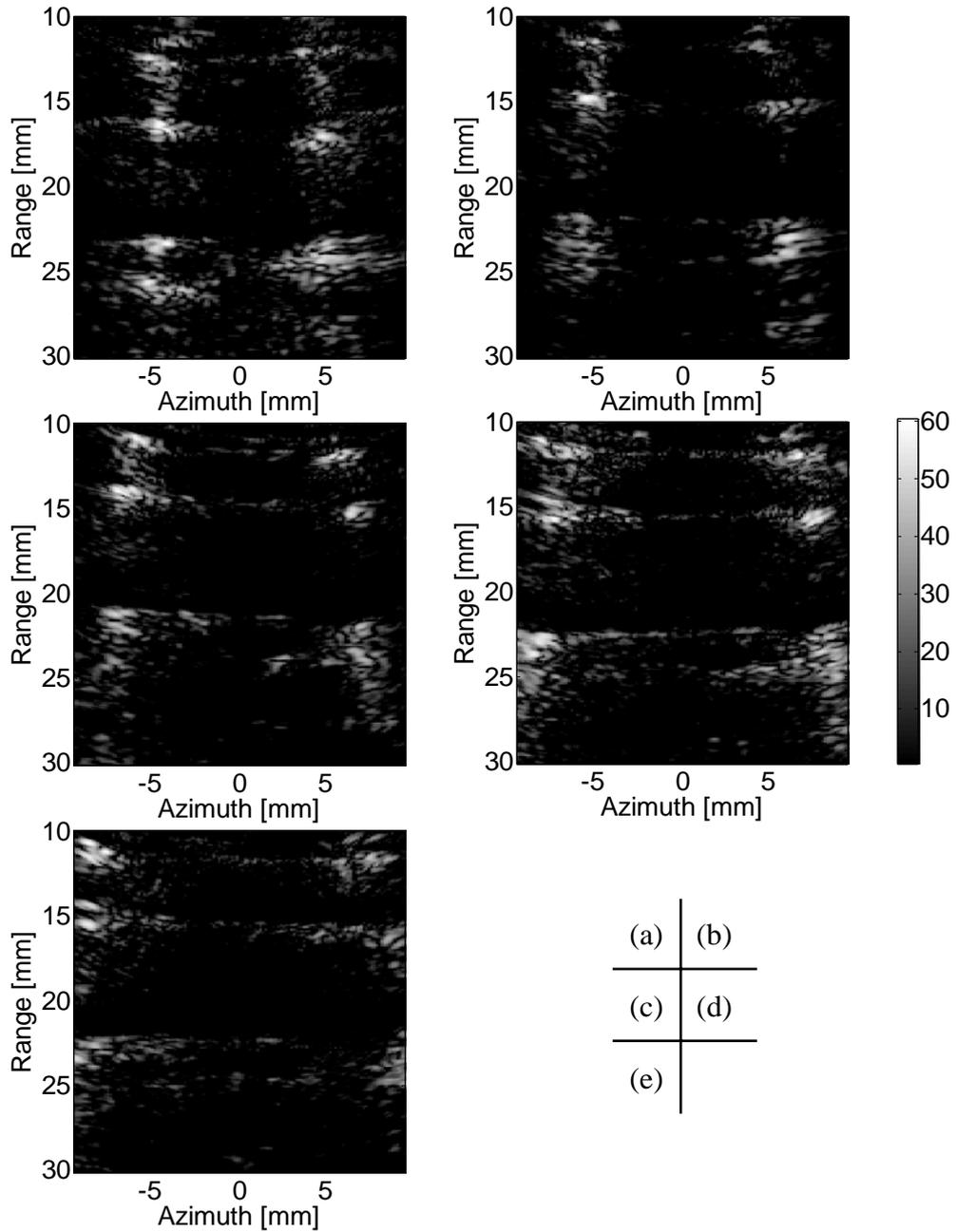


圖 4-9：頸動脈血管 B-mode 影像

雙波束間距分別為(a)9.6 mm (b)12.0 mm (c)14.4 mm (d)16.8 mm (e)19.2 mm

對雙波束聚焦位置進行管壁偵測，管壁邊緣與 M-mode 影像結合如圖 4-10(a)，

由於血管管壁與周圍組織交界邊緣無法有效偵測，因此以內邊緣為基準，設定管壁厚度，計算外邊緣位置。雙波束聚焦位置的速度分布如圖 4-10(b)，速度單位是 mm/s。將管壁位置與速度分布結合即為血管管壁的速度分布，如圖 4-10(c)。

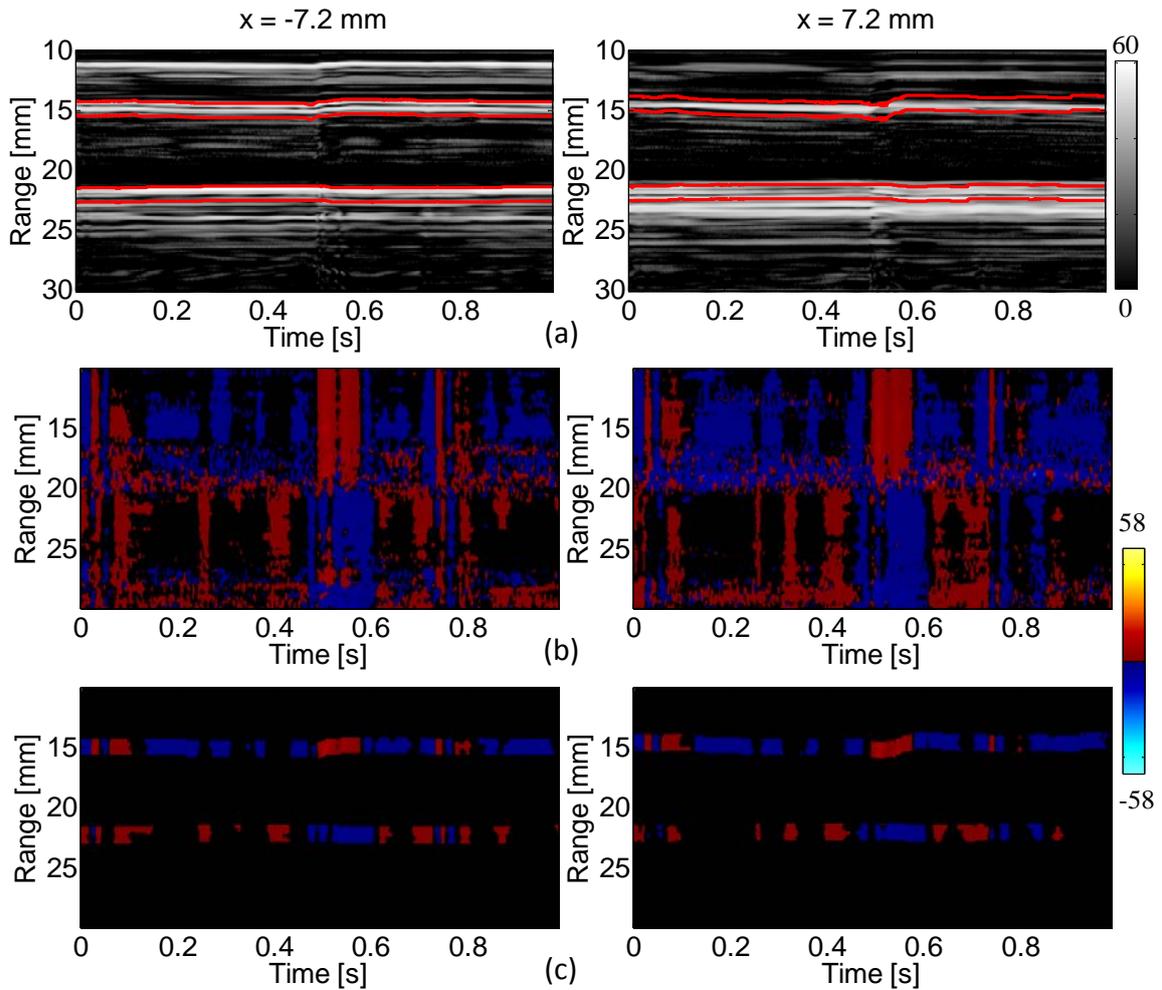


圖 4-10：頸動脈血管信號處理(雙波束間距為 14.4 mm)

(a)管壁偵測 (b)都卜勒速度計算 (c)管壁速度分布

圖 4-11(a)(b)分別為頸動脈血管兩處管徑變化率隨時間的變化波形。經過低通濾波器後，選取壓力脈波通過時的前段波形(紅色框)進行分析。圖 4-11(c)為兩波形內插後，以 2.2.4 節描述的七種方法設定 foot 位置：最大差分值、切線交點、最大振幅的 5%、10%、15%、20%、25%。

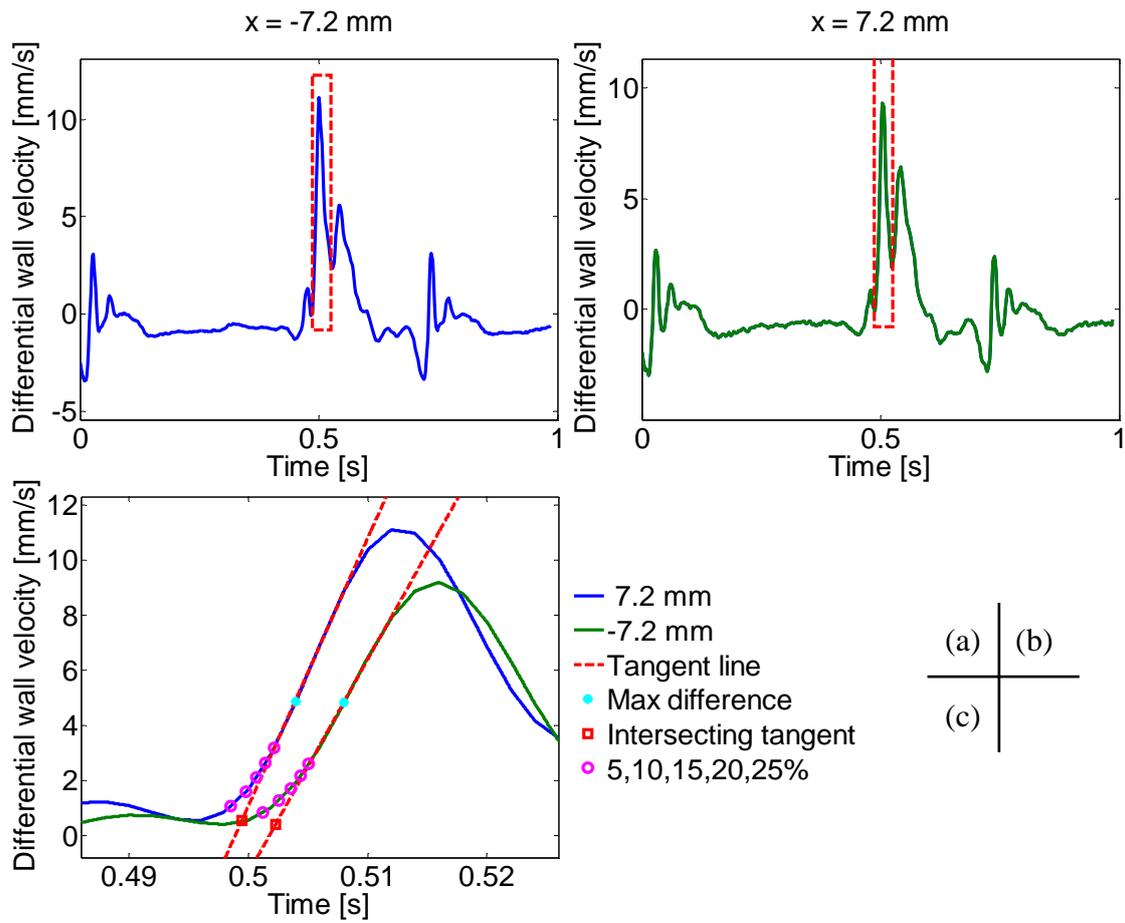


圖 4-11：頸動脈血管管徑變化率

(a)(b)頸動脈血管兩處之管徑變化率 (c)foot 位置

兩受測者皆為男性，分別為 25 歲及 23 歲，擷取受測者的頸動脈血管信號 1 秒，擷取期間約有 1 到 2 個心跳週期，計算數次脈波速度估計值的平均以及標準差，結果如圖 4-12、表 4-4 及表 4-5。

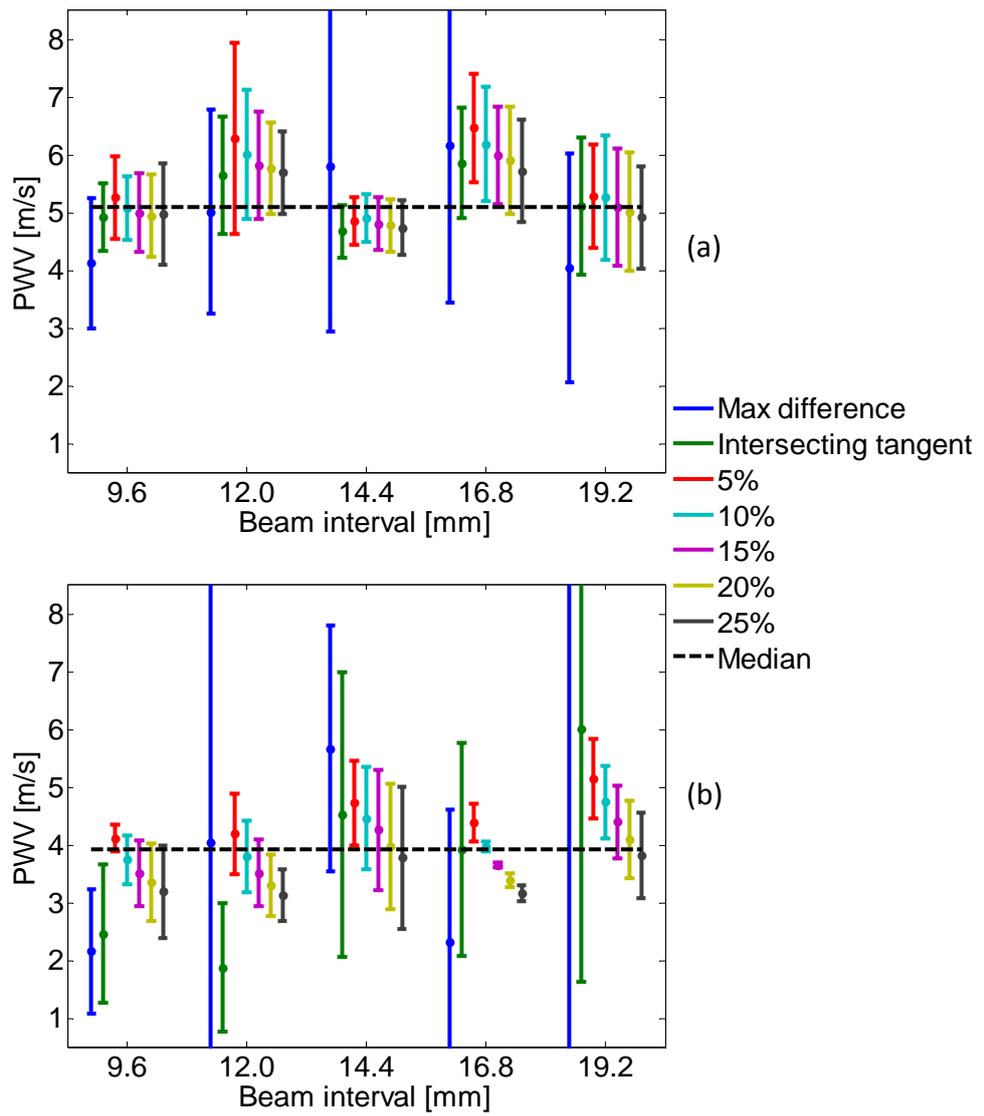


圖 4-12：體內實驗結果

(a)受測者 A，25 歲 (b) 受測者 B，23 歲

表 4-4：受測者 A 實驗結果(平均±標準差，單位：m/s)

Foot 位置	9.6 mm	12.0 mm	14.4 mm	16.8 mm	19.2 mm
最大差分值	4.13±1.13	5.02±1.77	5.81±2.85	6.18±2.73	4.05±1.98
切線焦點	4.94±0.59	5.66±1.01	4.68±0.45	5.87±0.96	5.13±1.19
5%	5.27±0.71	6.29±1.65	4.86±0.41	6.48±0.94	5.29±0.90
10%	5.09±0.55	6.02±1.12	4.91±0.42	6.20±0.99	5.27±1.08
15%	5.01±0.68	5.83±0.93	4.82±0.45	6.00±0.84	5.10±1.02
20%	4.96±0.71	5.78±0.79	4.79±0.46	5.91±0.94	5.02±1.02
25%	4.99±0.88	5.70±0.72	4.75±0.47	5.73±0.89	4.93±0.89

表 4-5：受測者 B 實驗結果(平均±標準差，單位：m/s)

Foot 位置	9.6 mm	12.0 mm	14.4 mm	16.8 mm	19.2 mm
最大差分值	2.17±1.08	4.06±4.61	5.68±2.12	2.33±2.28	15.53±19.83
切線焦點	2.47±1.20	1.89±1.11	4.53±2.46	3.94±1.85	6.01±4.38
5%	4.12±0.23	4.20±0.70	4.73±0.73	4.40±0.33	5.16±0.69
10%	3.76±0.42	3.82±0.62	4.47±0.89	3.98±0.09	4.76±0.63
15%	3.52±0.57	3.53±0.58	4.27±1.04	3.66±0.05	4.41±0.63
20%	3.36±0.67	3.31±0.54	3.98±1.08	3.40±0.11	4.10±0.68
25%	3.20±0.80	3.13±0.45	3.79±1.23	3.17±0.14	3.83±0.75

## 第五章 分析與討論

彈性量測實驗結果顯示，血管仿體之彈性以及推測之脈波速度可模擬正常頸動脈血管以及硬化血管[9, 10]。流體實驗結果顯示，使用超音波線性陣列探頭髮射雙波束可偵測血管兩處的管徑變化率，然而體內實驗結果的標準差大，無法驗證實驗結果是否與推測一致，在體內實驗結果中，有較小的標準差( $<1$  m/s)。本章將對流體實驗結果，由實驗設置以及信號處理兩方面進行討論。

### 5.1 實驗設置

在體外實驗設置方面，受限於血管仿體製作技術，血管仿體長度為 9 cm，需要透過矽膠管連接到血液模擬機，矽膠管彈性係數約 3.5M Pa。連接處必須以血管仿體包覆矽膠管，並以封口膜纏繞，避免血管仿體脫落，如圖 5-1 所示，矽膠管內徑 5 mm，厚度 1 mm，因此，血液仿體流入處的管徑由小變大，管壁彈性由硬變軟，流出處的情況則相反，中間為均勻管徑及均勻彈性，此結構可能會形成駐波，使血流和管壁受到的應力產生不正常的波動[43]。

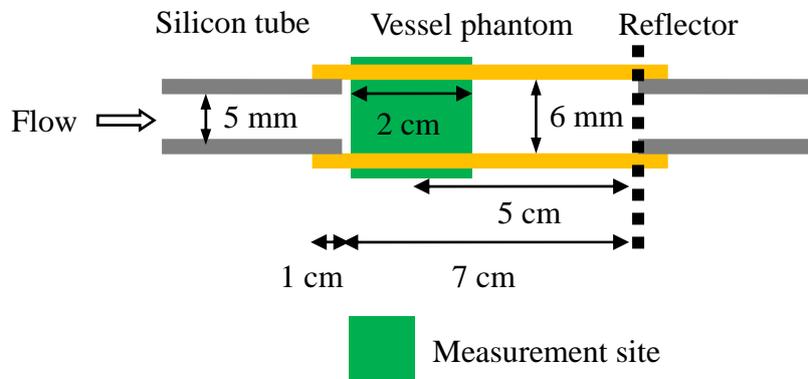


圖 5-1：血管仿體連接示意圖

此外，血液仿體流出處為反射點，量測位置必須遠離此處，過去研究顯示，量測位置需遠離反射點約 4 cm[24, 25]。因此，將線性陣列探頭設置於反射點前 5 cm 處，使第二個量測點距離反射點 4 到 4.5 cm；然而，第一個量測點距離連接處僅 1 到 1.5 cm，連接處管徑由 5 mm 變為 6 mm，呈現軸對稱突張(Axisymmetric sudden expansion)，如圖 5-2。流體經過突張處時，在突張起始位置會產生迴流(Recirculation flow)，並且在突張後一段距離內有較大的速度波動(Velocity fluctuations)。

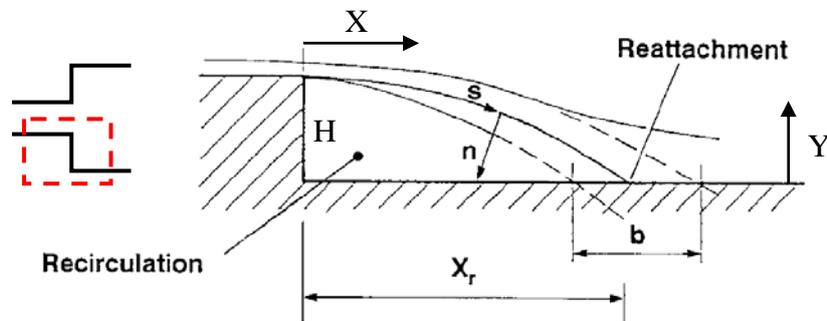


圖 5-2：軸對稱突張示意圖[44]

流速波動程度與位置 X 和流體的雷諾數(Reynolds number)兩者相關，如圖 5-3 所示，雷諾數是評估流體狀況的無因次參數(Dimensionless number)

$$Re = \frac{\rho V D}{\mu} = \frac{Q D}{v A}$$

其中  $v \equiv \mu/\rho$ ， $\rho$  為流體密度， $\mu$  為黏滯係數， $V$  為流速， $Q$  為流量， $D$  為管徑， $A$  為截面積。以血流仿體的密度  $1037 \text{ kg/m}^3$  及黏滯係數  $4.1 \text{ m Pa s}$ ，矽膠管管徑  $5 \text{ mm}$  及截面積  $78.5 \text{ mm}^2$ ，計算流量  $20 \text{ ml/s}$  的雷諾數為 1288，其中  $H$  為矽膠管管壁厚 1 mm，第一量測點的距離在 10 到 15 mm， $x/H$  為 10 到 15，此處流速波動大，在垂直於血流方向會產生較大的速度分量，使血液仿體內的散射子相對於探頭有軸向的速度分量，影響管壁速度估計。

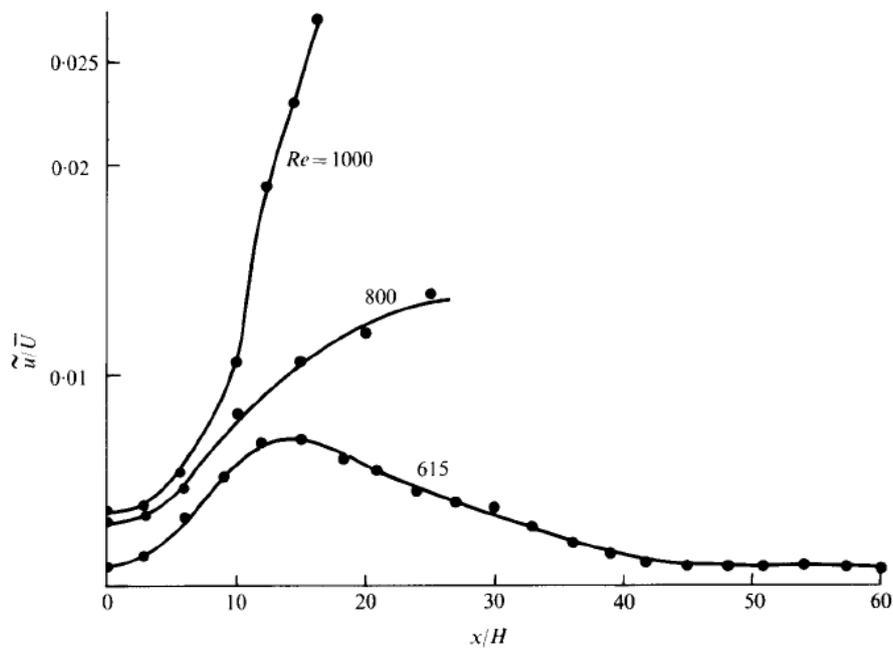


圖 5-3：流速波動與位置和雷諾數之關係[45]

縱軸為流速波動，橫軸為相對於突張處的位置

為了排除血管仿體長度之限制，以較長的乳膠管(Latex tube, Kent Elastomer Products, Inc., OH, USA)為血管仿體，並將乳膠管兩端直接連接到血液模擬機。乳膠管內徑 1/4 吋、厚度 1/16 吋、彈性係數為 120 psi (827.4k Pa)，由 Moens-Korteweg 等式計算脈波速度為 14.1 m/s。此外，以雙探頭取代線性陣列探頭，增加量測點間距至 5 cm，實驗設置如圖 5-4。

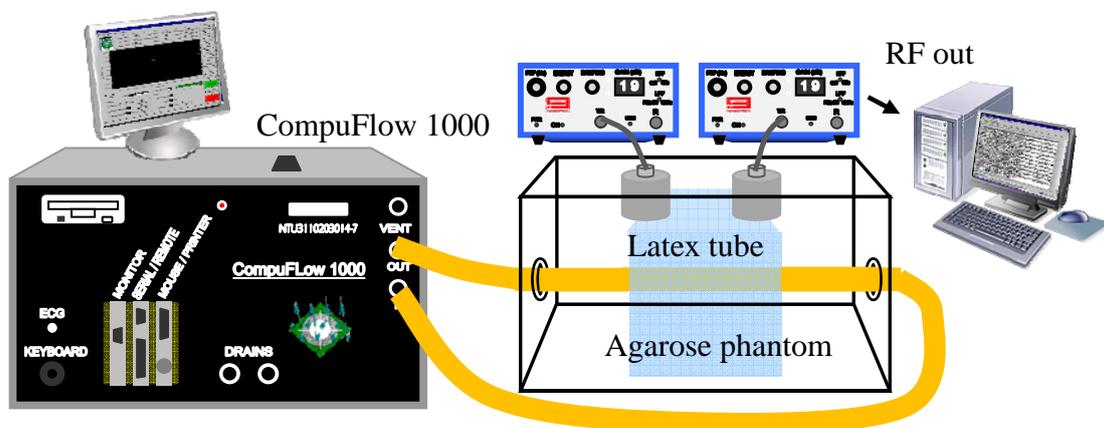


圖 5-4：長管實驗設置

圖 5-5 為乳膠管管徑變化率，計算數次脈波速度估計值的平均及標準差，長管實驗結果有更大的標準差，如圖 5-6 所示。由於乳膠管較硬而不易膨脹，管壁運動速度極小，最大管徑變化率為 0.8 mm/s，都卜勒速度估計易受雜訊影響，造成波形相似度低，不利於計算時間延遲，影響脈波速度估計值的穩定性。必須以彈性係數較接近血管的長管進行實驗，才可避免突張以及管壁不易膨脹等問題。

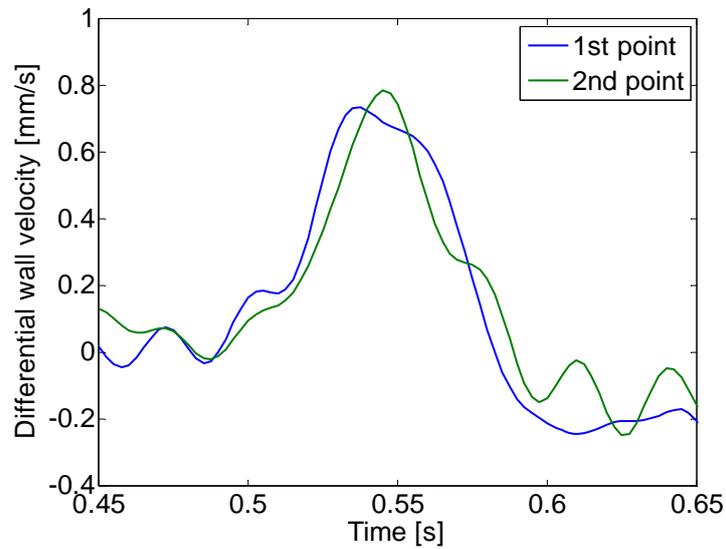


圖 5-5：乳膠管管徑變化率

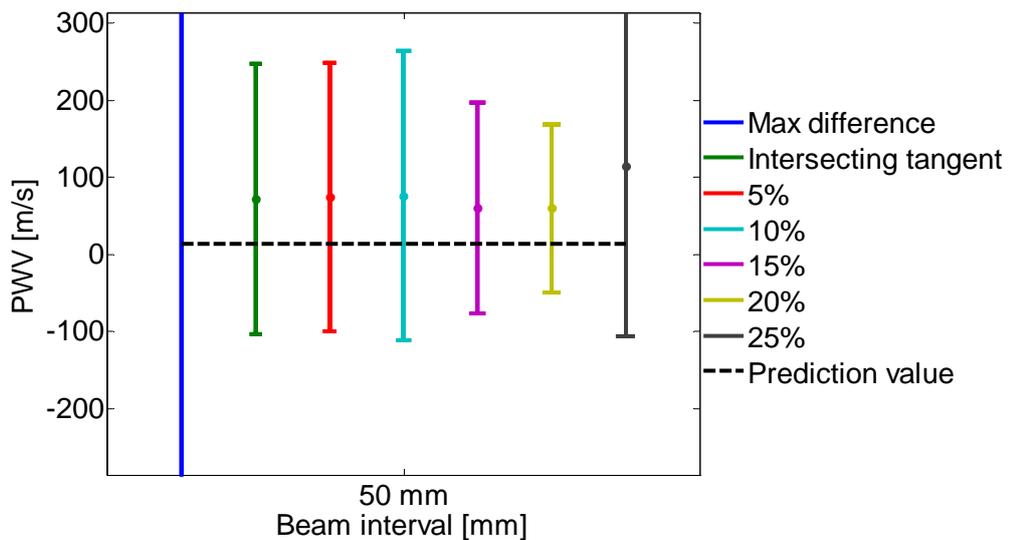


圖 5-6：長管實驗結果

體外實驗設置除了有上述不理想的情況，血流仿體與實際頸動脈仍有差異。頸動脈由總頸動脈(Common carotid artery)分叉為內頸動脈(Internal carotid artery)及外頸動脈(External carotid artery)，血流仿體則是直管，此外，血管仿體與周圍的 agarose 仿體沒有緊密連結，這些差異都可能使體內與體外實驗得到的波形不同。

在體內實驗設置方面，線性陣列探頭是以手持的方式固定，因此容易受探頭位置以及探頭位置的穩定度影響。線性陣列探頭位置示意圖如圖 5-7 所示，左圖為理想的探頭位置，探頭平行於頸動脈，兩超音波波束與管壁夾角相同。右圖為不理想的探頭位置，探頭與頸動脈不平行，兩超音波波束與管壁夾角不同，使管壁速度分量估計不一致，兩量測點連線與血管不平行，使量測點間距不準確，都會影響脈波速度估計。

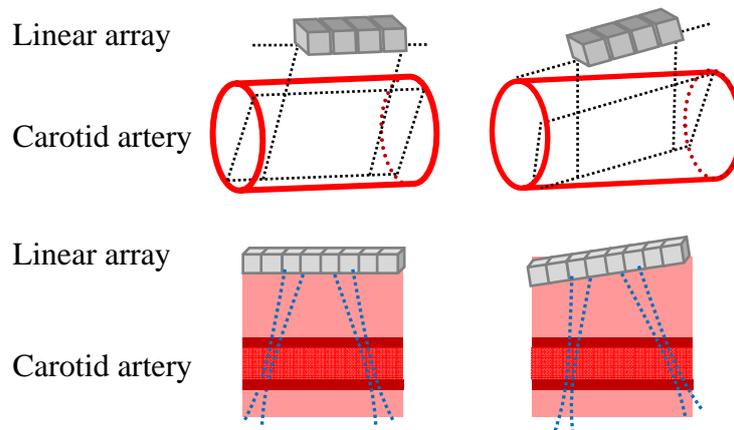


圖 5-7：線性陣列探頭位置示意圖

探頭位置的穩定度則受到受測者身體穩定度以及手持探頭的穩定度兩者影響，因此擷取信號時，會讓受測者暫時閉氣，使身體穩定度提高，手持探頭則必須在擷取信號的 1 秒內保持穩定。此外，受限於超音波系統，每筆信號擷取完成後，需等待數十秒資料儲存時間，因此每次擷取都可能要重新尋找頸動脈位置，使每筆信號有些許差異。

## 5.2 信號處理

### 5.2.1 接收聚焦

在血管仿體以及頸動脈影像中，apodization 為 uniform 或 hamming 函數，皆能以梯度極值有效偵測管壁邊緣，管壁位置的正確性較高；然而在發射波束間距為 16.8 mm 與 19.2 mm 的情況時，使用同調因子為加權係數不利於管壁偵測較為。由於發射波束並非垂直於血管，如圖 5-8 所示，在管腔內有較好的聚焦效果，因此相較於血液信號，管壁信號在使用同調因子後得到的加權係數較低，使管壁與血液交界的梯度極值較小，管壁偵測的正確性降低。

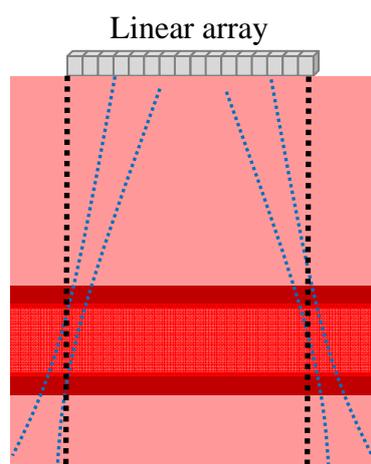
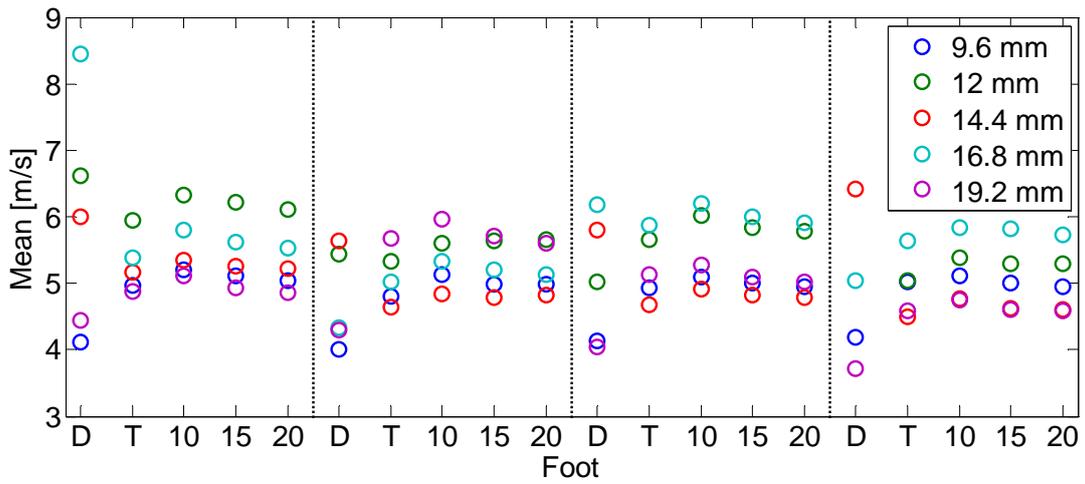


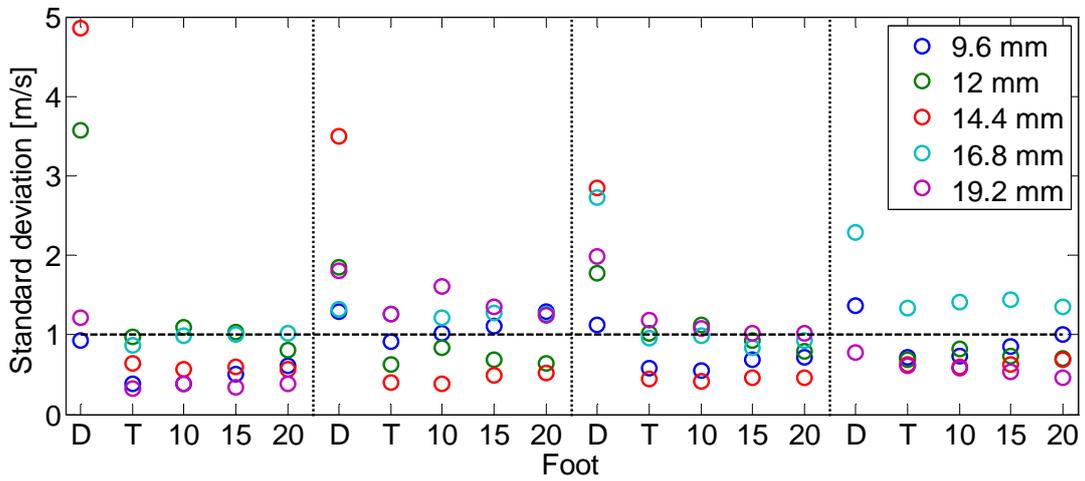
圖 5-8：發射波束及接收聚焦位置示意圖

藍色虛線為發射波束，黑色虛線為接收聚焦位置

針對體內實驗結果，比較 uniform 與 hamming 兩種 apodization 函數以及是否以同調因子為加權係數對實驗結果標準差的影響。圖 5-9 為受測者 A 的體內實驗在四種接收聚焦條件的情況下，以五種 foot 位置設定方法進行脈波速度估計的平均及標準差，比較結果顯示，沒有明顯差異，。



(a)



(b)

圖 5-9：平均值及標準差分布

(a)平均值分布 (b)標準差分布

接收聚焦條件由左至右為 uniform，hamming，uniform 使用同調因子，hamming 使用同調因子，橫軸為五種 foot 位置，D 為最大差分值，T 為切線焦點，10、15、20 分別為最大振幅的 10%、15%、20%

## 5.2.2 管壁偵測

除了前一節提到是否以同調因子為加權係數會影響管壁偵測結果，體外實驗中，由於血液仿體的散射子信號比液體信號較強，會產生梯度極值，如圖 5-10，在發射波束間距為 16.8 mm 與 19.2 mm 時，容易影響管壁偵測的正確性，其中以發射波束間距為 19.2 mm 影響較為嚴重。

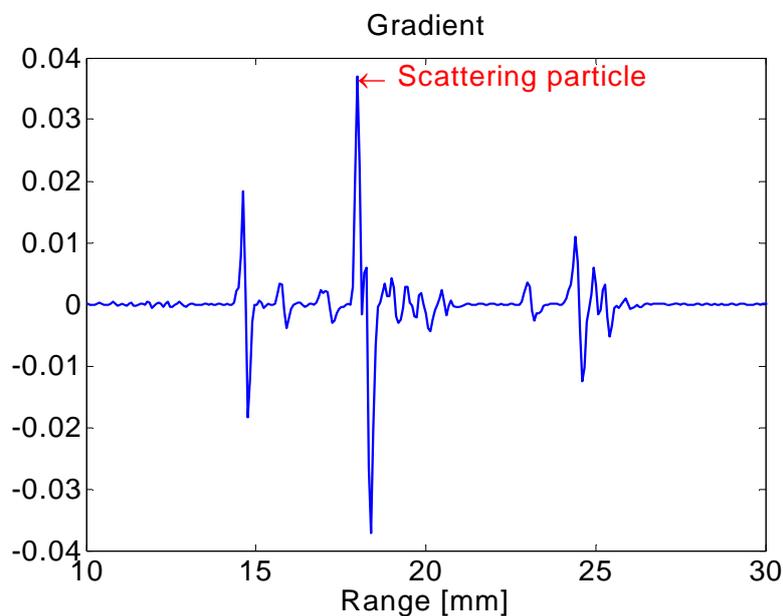


圖 5-10：血液仿體中散射子造成梯度極值

## 5.2.3 都卜勒速度計算

體外實驗中，血液仿體中的散射子信號強，若接近管壁，會影響管壁速度估計，再者，如 1.4 節 foot-to-foot 方法中所描述，為了排除反射波的影響，foot 位置常設定在波谷，此處管壁運動速度較小，散射子信號的影響更為顯著，因此體外實驗的脈波速度估計較不穩定。

## 5.2.4 低通濾波器

在體內實驗的部分，由於不同受測者波形的差異，使用低通濾波器濾除雜訊時，必須選取適當的截止頻率(Cutoff frequency)，圖 5-11(a)(c)分別為兩受測者頸動脈血管管徑變化率在濾波前的波形，圖 5-11(b)(d)為使用低通濾波器濾波後的波形，截止頻率為 50Hz。使用 50Hz 為截止頻率的低通濾波器會使受測者 A 波形的波谷改變，影響 foot 位置設定，造成脈波速度估計值不穩定，因此需改變截止頻率。

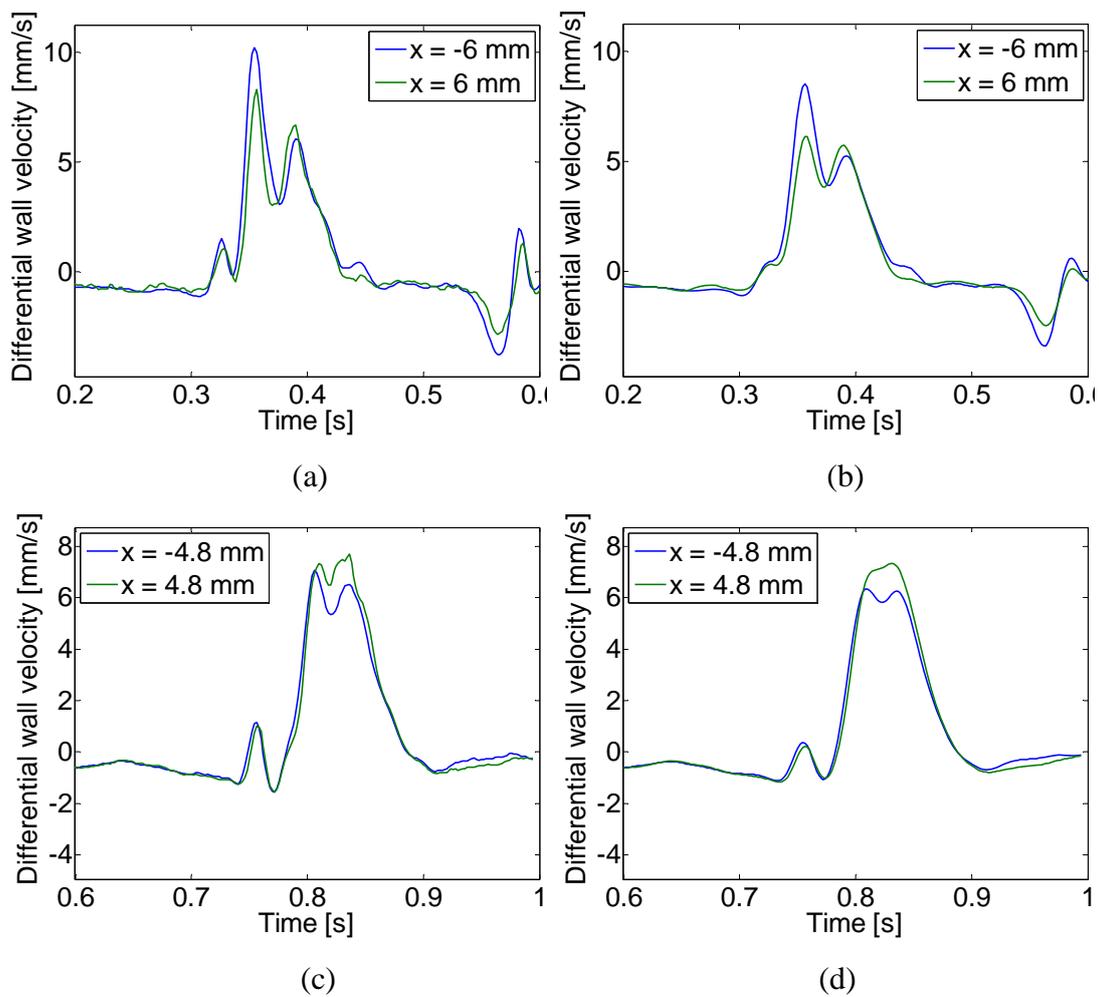


圖 5-11：兩受測者頸動脈血管管徑變化率

(a)受測者 A (b)受測者 A，濾波後 (c)受測者 B (d)受測者 B，濾波後

反之，雖然低通濾波器使受測者 B 波形的波峰改變，但是 foot 位置所在的波谷沒有受到影響，因此可以使用 50Hz 為截止頻率。

### 5.2.5 設定 foot 位置

針對體內實驗結果，比較不同 foot 位置設定方法對於脈波速度估計值的影響，圖 5-12 為兩受測者體內實驗結果的標準差分布。兩受測者的比較結果皆顯示，以最大差分值為 foot 位置的脈波速度估計結果較不穩定，以最大振幅百分比為 foot 位置有較穩定的估計結果。

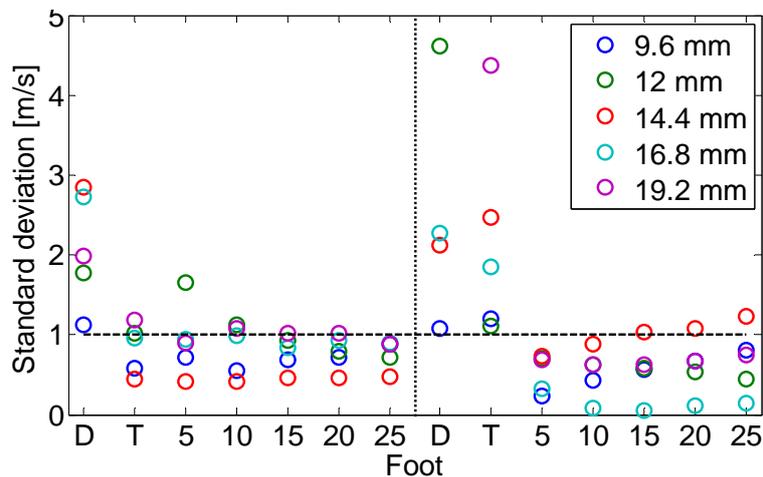


圖 5-12：標準差分布

左右分別為受測者 A 與受測者 B，橫軸為七種 Foot 位置，D 為最大差分值，T 為切線焦點，5、10、15、20、25 分別為最大振幅的 5%、10%、15%、20%、25%

## 第六章 結論與未來工作

為了量測動脈脈波速度以達到評估血管硬化程度的目的，本研究發展一套脈波速度估計方法，並使用自製血管仿體與商用超音波系統進行實驗，驗證此方法之可行性，最後實際量測頸動脈脈波速度。

在體外實驗方面，使用超音波線性陣列探頭髮射雙聚焦波束取得血管仿體兩處信號，並藉由管壁偵測與都卜勒速度估計取得管徑變化率，採用 foot-to-foot 方法估計脈波速度，然而受限於血管仿體製作技術，無法穩定估計脈波速度，此外，血液模擬機指定使用的血液仿體中，散射子信號過強，影響管壁偵測以及管壁速度估計。

在體內實驗方面，取得不同受測者的頸動脈血管兩處信號，以管徑變化率最大振幅的百分比為 foot 位置估計脈波速度皆有穩定且合理的估計值。各 foot 位置比較結果顯示，不同受測者需要以不同截止頻率的低通濾波器濾除管徑變化率波形的雜訊。

未來工作方面，在體外實驗的部分，為了提高實驗設置與真實情況的相似度，使用彈性係數較接近頸動脈血管的長管作為血管仿體，避免突張的情況，並使用散射子信號強度較低或無散射子的血液仿體，避免散射子信號影響管壁偵測以及管壁速度估計。在體內實驗的部分，線性陣列探頭的位置可先透過三維超音波技術(Three-dimensional ultrasound)[46, 47]，重建頸動脈血管影像，如圖 6-1 所示，使探頭能在理想的位置擷取血管信號。為了使受測者身體更穩定，可讓受測者平躺。此外，由於不同受測者可能要以不同截止頻率的低通濾波器濾除管徑變化率波形的雜訊，需要在濾波前進行頻譜分析，選取適當的截止頻率。

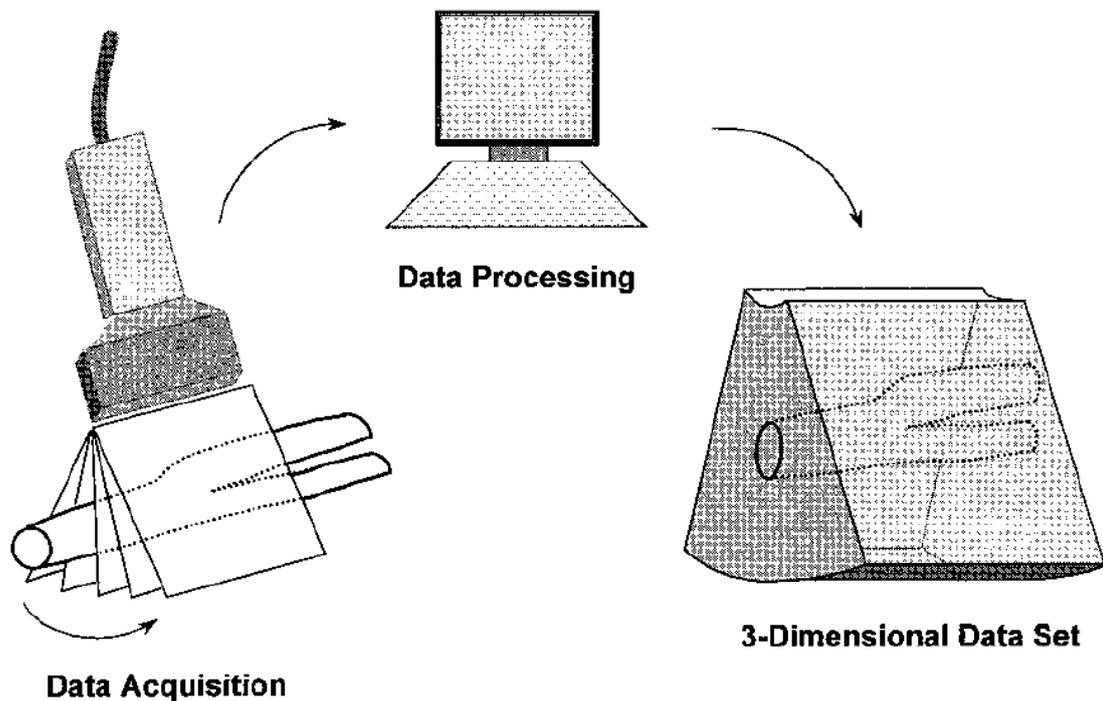


圖 6-1：頸動脈血管三維影像[48]

在超音波系統的部分，目前雙波束的聚焦深度無法調整，波束間距只有五種可供使用，為了量測不同受測者以及不同部位的動脈血管，超音波系統需根據受測者所需的聚焦深度以及波束間距，調整線性陣列探頭各元件的發射時間延遲，使超音波波束可聚焦在不同深度的血管。此外，研究結果顯示，隨著脈波重複發射頻率提高，脈波速度估計值趨於穩定[49]，圖 6-2 為使用超音波線性陣列探頭發射平面波，以不同脈波重複發射頻率量測頸動脈脈波速度。目前可使用的脈波重複發射頻率最高為 1700 Hz，為了提高脈波速度估計上限以及提供穩定的估計值，需提高可使用的脈波重複發射頻率。另外，目前記憶體容量約 90 MB，當脈波重複發射頻率為 1000 Hz，擷取影像深度為 3 cm 時，僅能取得約 1 秒的信號，提高記憶體容量，可增加擷取信號的時間長度，由更多心跳週期的脈波速度估計值進行分析。

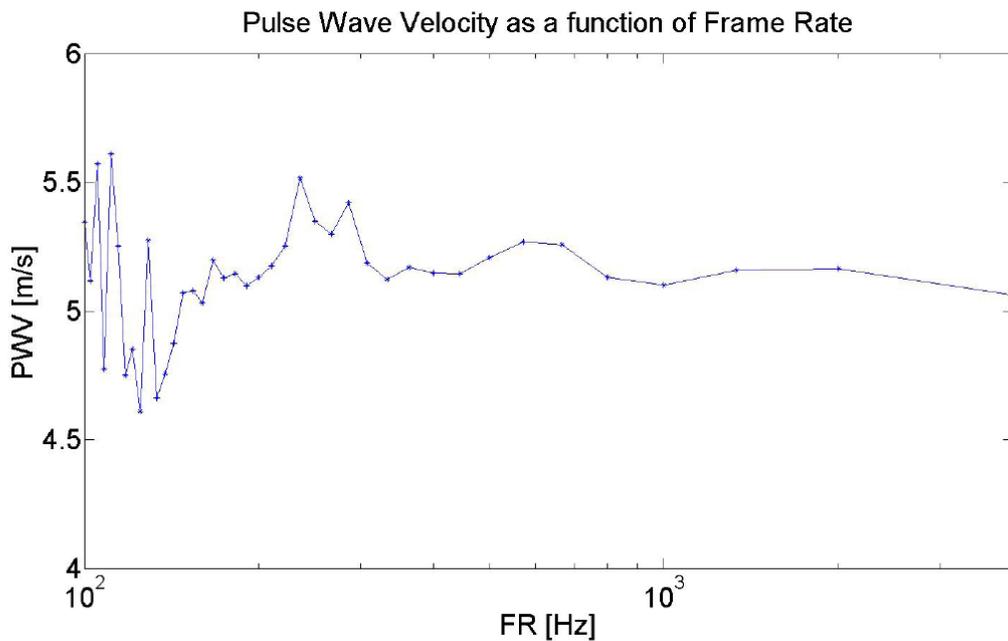


圖 6-2：脈波重複發射頻率與脈波速度估計值之關係[49]

由於目前在量測頸動脈脈波速度時，無法快速找到理想的位置擷取血管信號，因此每次擷取信號都需要較長的時間，而且，每次擷取完 1 秒的信號後，需等待超音波系統進行處理以及資料轉移，約 35 秒後，才可再次擷取信號，若要以數個心跳週期的脈波速度進行分析，全程需要相當長的時間，不利於對年長者進行實驗。改善超音波系統後，將對無心血管疾病的年長者進行脈波速度量測，由於正常脈波速度值會隨著年紀增長而提高，若脈波速度估計結果會隨受測者年紀提高而增加，可進一步對心血管疾病患者進行脈波速度量測，驗證此方法是否可評估血管硬化程度，若患者相較於同年齡有較高的脈波速度估計值，表示此方法可用於評估心血管系統的健康狀況，可再進一步建立頸動脈脈波速度於不同年齡的標準範圍，最後與現有超音波系統結合，在頸動脈超音波檢查時，可同時量測頸動脈脈波速度，評估動脈硬化程度。

## 第七章 參考文獻

- [1] Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease*. N Engl J Med, 1999. **340**(2): p. 115-26.
- [2] Merck & Co., [www.merck.com](http://www.merck.com).
- [3] Tuzcu, E.M., et al., *High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound*. Circulation, 2001. **103**(22): p. 2705-10.
- [4] Lammie, G.A., P.A. Sandercock, and M.S. Dennis, *Recently occluded intracranial and extracranial carotid arteries. Relevance of the unstable atherosclerotic plaque*. Stroke, 1999. **30**(7): p. 1319-25.
- [5] Davies, M.J. and A.C. Thomas, *Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina*. Br Heart J, 1985. **53**(4): p. 363-73.
- [6] Davies, M.J., et al., *Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content*. Br Heart J, 1993. **69**(5): p. 377-81.
- [7] Glagov, S., et al., *Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries*. N Engl J Med, 1987. **316**(22): p. 1371-5.
- [8] Lahoz, C. and J.M. Mostaza, *Atherosclerosis as a systemic disease*. Revista Espanola De Cardiologia, 2007. **60**(2): p. 184-195.
- [9] Hirai, T., et al., *Stiffness of Systemic Arteries in Patients with Myocardial-Infarction - a Noninvasive Method to Predict Severity of Coronary Atherosclerosis*. Circulation, 1989. **80**(1): p. 78-86.
- [10] O'Rourke, M.F., et al., *Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values*. American Journal of Hypertension, 2002. **15**(5): p. 426-444.
- [11] Stefanadis, C., et al., *Pressure-diameter relation of the human aorta. A new method of determination by the application of a special ultrasonic dimension catheter*. Circulation, 1995. **92**(8): p. 2210-9.
- [12] Blacher, J., et al., *Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease*. Kidney Int, 2003. **63**(5): p. 1852-60.
- [13] Kanda, T., et al., *Arterial pulse wave velocity and risk factors for peripheral vascular disease*. Eur J Appl Physiol, 2000. **82**(1-2): p. 1-7.
- [14] Blacher, J., et al., *Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients*. Hypertension, 1999. **33**(5): p. 1111-7.
- [15] Zheng, Z.J., et al., *Associations of ankle-brachial index with clinical coronary*

- heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. *Atherosclerosis*, 1997. **131**(1): p. 115-25.
- [16] Fisher, C.M., et al., *Variation in measurement of ankle-brachial pressure index in routine clinical practice*. *J Vasc Surg*, 1996. **24**(5): p. 871-5.
- [17] Hiatt, W.R., *Drug therapy - Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication*. *New England Journal of Medicine*, 2001. **344**(21): p. 1608-1621.
- [18] Milnor, W.R., *Hemodynamics*. 1982, Baltimore: Williams & Wilkins. xiii, 390 p.
- [19] iWorx System, I., [www.iworx.com](http://www.iworx.com).
- [20] Asmar, R., et al., *Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse-Wave Velocity-Measurement - Validation and Clinical-Application Studies*. *Hypertension*, 1995. **26**(3): p. 485-490.
- [21] Haydar, A.A., et al., *Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients*. *Kidney International*, 2004. **65**(5): p. 1790-1794.
- [22] Latham, R.D., et al., *Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures*. *Circulation*, 1985. **72**(6): p. 1257-69.
- [23] Munakata, M., et al., *Utility of automated brachial ankle pulse wave velocity measurements in hypertensive patients*. *American Journal of Hypertension*, 2003. **16**(8): p. 653-657.
- [24] Rabben, S.I., et al., *An ultrasound-based method for determining pulse wave velocity in superficial arteries*. *Journal of Biomechanics*, 2004. **37**(10): p. 1615-1622.
- [25] Eriksson, A., et al., *Arterial pulse wave velocity with tissue Doppler imaging*. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2002. **28**(5): p. 571-580.
- [26] Schmidt-Trucksass, A., et al., *Assessment of carotid wall motion and stiffness with tissue Doppler imaging*. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 1998. **24**(5): p. 639-646.
- [27] Benthin, M., et al., *Calculation of Pulse-Wave Velocity Using Cross-Correlation - Effects of Reflexes in the Arterial Tree*. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 1991. **17**(5): p. 461-469.
- [28] Hermeling, E., et al., *Measurement of local pulse wave velocity: Effects of signal processing on precision*. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2007. **33**(5): p. 774-781.
- [29] Brands, P.J., et al., *A noninvasive method to estimate pulse wave velocity in arteries locally by means of ultrasound*. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 1998. **24**(9): p. 1325-1335.

- [30] Williams, R., et al., *A retrospective method for pulse-wave velocity measurement in the mouse*. 2005, IEEE Ultrasonics Symposium.
- [31] Jensen, J.A., *Estimation of blood velocities using ultrasound : a signal processing approach*. 1996, Cambridge ; New York, USA: Cambridge University Press. xvii, 317 p.
- [32] Park, S., S.R. Aglyamov, and S.Y. Emelianov, *Elasticity Imaging using conventional and high-frame rate ultrasound imaging: Experimental study*. Ieee Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control, 2007. **54**(11): p. 2246-2256.
- [33] Pernot, M., et al., *ECG-gated, mechanical and electromechanical wave imaging of cardiovascular tissues in vivo*. Ultrasound Med Biol, 2007. **33**(7): p. 1075-85.
- [34] The university of Queensland, [www.som.uq.edu.au](http://www.som.uq.edu.au).
- [35] Hollman, K.W., K.W. Rigby, and M. O'Donnell. *Coherence factor of speckle from a multi-row probe*. in *IEEE Ultrasonics Symposium*. 1999. Caesars Tahoe, NV, USA.
- [36] Mallart, R. and M. Fink, *Adaptive Focusing in Scattering Media through Sound-Speed Inhomogeneities - the Vancittert-Zernike Approach and Focusing Criterion*. Journal of the Acoustical Society of America, 1994. **96**(6): p. 3721-3732.
- [37] Wang, S.L., et al., *Performance evaluation of coherence-based adaptive imaging using clinical breast data*. Ieee Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control, 2007. **54**(8): p. 1669-1679.
- [38] ZONARE, <http://www.zonare.com/>.
- [39] GE, <http://www.ge.com/>.
- [40] Loupas, T., J.T. Powers, and R.W. Gill, *An Axial Velocity Estimator for Ultrasound Blood-Flow Imaging, Based on a Full Evaluation of the Doppler Equation by Means of a 2-Dimensional Autocorrelation Approach*. Ieee Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control, 1995. **42**(4): p. 672-688.
- [41] Fung, Y.C., *Biomechanics : mechanical properties of living tissues*. 2nd ed. 1993, New York: Springer-Verlag. xviii, 568 p.
- [42] Hirata, K., et al., *Age-related changes in carotid artery flow and pressure pulses: possible implications for cerebral microvascular disease*. Stroke, 2006. **37**(10): p. 2552-6.
- [43] Greenwald, S.E., D.L. Newman, and T.B. Moodie, *Impulse propagation in rubber-tube analogues of arterial stenoses and aneurysms*. Med Biol Eng Comput, 1985. **23**(2): p. 150-4.
- [44] Devenport, W.J. and E.P. Sutton, *An experimental study of two flows through an*

- axisymmetric sudden expansion*. Experiments in Fluids, 1993. **14**: p. 423-432.
- [45] Cherdron, W., F. Durst, and J.H. Whitelaw, *Asymmetric flows and instabilities in symmetric ducts with sudden expansion*. Journal of Fluid Mechanics, 1978. **84**(1): p. 13-31.
- [46] Palombo, C., et al., *Ultrafast three-dimensional ultrasound - Application to carotid artery imaging*. Stroke, 1998. **29**(8): p. 1631-1637.
- [47] Gee, A., et al., *Engineering a freehand 3D ultrasound system*. Pattern Recognition Letters, 2003. **24**(4-5): p. 757-777.
- [48] Yao, J.F., et al., *Three-dimensional ultrasound study of carotid arteries before and after endarterectomy - Analysis of stenotic lesions and surgical impact on the vessel*. Stroke, 1998. **29**(10): p. 2026-2031.
- [49] Sorensen, G.L., et al., *Pulse wave velocity in the carotid artery*, in *IEEE International Ultrasonics Symposium 2008*: Beijing, China.