

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

超音波對比劑應用於血流參數計算之研究

*Estimation of Hemodynamic Parameters*

*Using Ultrasonic Contrast Agents*

研究生 王聖維

中華民國九十年年六月

# 誌謝

研究生的生涯短短兩年，似乎一晃即過，在一次又一次實驗中，有歡欣也有挫敗，終於能獲致一些成果。能有這些，首要感謝老師在過程中循循善誘的指導，於學術上、實驗技巧乃至於作學問的態度，皆是我兩年來最重要的學習；此外，葉秩光學長的大力幫忙，除提供珍貴的意見外，和我在實驗室中奮戰的無數個日子，都成為了我最可貴的回憶。

實驗室其他成員有形及無形的支持與幫助，豐富了我兩年的研究生涯，哲州學長、景忠、積霖及夢麟等在自己的研究上專心致志，賣命的演出使我印象深刻，並成為我研究過程中，遇到挫折、結果很難堪的時候，能夠繼續堅持下去的動力；而和祚明、承諺於實驗室中的玩樂，葉醫師、郭醫師及王醫師的熱心及毓真的善體人意，都使我回味無窮，能和你們共事，我衷心地感激。

最後，感謝我的家人容忍我因研究而受影響的生活作息，母親的勉勵是我在低潮時的最佳強心劑。我將竭盡心力，盡力地回報您們加之於我的恩惠，在此謝謝曾經幫助過我的每一位！

# 摘要

近年來，超音波對比劑已被廣泛應用於各種成像模式下超音波訊號的增強，而以超音波對比劑為媒介，應用稀釋理論來計算血液動力學中各項參數的研究則尚在起步的階段。其主要原因是由於稀釋理論過於簡化實際的狀況，欲套用於真實的系統中必須克服許多實際的問題，才能得到正確的血流參數。

在本論文的研究中，我們設計了完整的實驗架構，針對稀釋理論應用於實際系統的適用情形做詳細地討論。我們分別以空心球體及微灌注仿體為待測系統，比較其時間—強度曲線中的各項參數，以及輸出 / 輸入端曲線 deconvolution 結果和理論值的差異。結果顯示在特定的理想狀況下，血流參數分析的結果才能和稀釋理論的推導相近，當待測系統的特性和理想狀況不符時，所得的結果仍可成功地作定性分析，但定量的血流參數計算則需要更進一步的分析研究。

關鍵詞：超音波血流分析、超音波對比劑、稀釋理論、時間-強度曲線

# Abstract

In recent years, ultrasonic contrast agents have been widely used to enhance ultrasonic backscattered signals in various imaging modes. However, research on estimating hemodynamic parameters based on traditional indicator-dilution theory with ultrasonic contrast agents is still at an early stage, due to complications encountered in clinical situations.

In this thesis, we experimentally investigate the validity of applying the dilution theory under various flow conditions. Both a spherical ball system and a perfusion phantom system are explored. Parameters derived from experimental data and deconvolution of input and output curves are compared to theory. Results show that experimental parameters are close to theoretical values only in some specific situations. Nonetheless, when the experimental system deviate from an ideal system, qualitative analysis is still possible but flow quantification requires further investigation.

Keywords : Ultrasonic flow analysis, Ultrasonic contrast agent, Dilution Theory, Time-Intensity curve

# 目錄

第一章 緒論.....	1
1.1 超音波對比劑簡介.....	1
1.1.1 超音波對比劑簡史.....	1
1.1.2 超音波對比劑的種類 <sup>[4]</sup> .....	2
1.1.3 目前超音波對比劑的相關研究領域.....	3
1.2 Indicator-Dilution 方法源起 <sup>[12]</sup> .....	7
1.3 研究動機.....	9
1.4 論文架構.....	10
第二章 理論基礎.....	11
2.1 稀釋理論 (Dilution Theory) <sup>[17]</sup> .....	11
2.1.1 瞬間注射(bolus injection).....	12
2.1.2 定流量(constant flow)注射.....	12
2.2 Time-Intensity 曲線的參數分析.....	15
2.2.1 Time-Intensity 曲線擷取方式.....	15
2.2.2 各項參數分析.....	16
2.3 以輸入/輸出端 TI 曲線求取 transfer function 的技巧.....	20
第三章 實驗架構.....	22
3.1 實驗用對比劑.....	22
3.1.1 以人體白蛋白調配.....	22
3.1.2 使用 Levovist®.....	23
3.2 實驗系統架設.....	24
3.2.1 訊號發射及接收.....	24
3.2.2 空心球體實驗.....	25
3.2.3 空心球體 mixing chamber 的形式.....	26
3.2.4 血液透析管實驗.....	27
3.3 實驗資料處理.....	28
第四章 實驗結果及分析.....	29
4.1 稀釋理論在不同實驗條件下的適用情形.....	29
4.1.1 不同空心球型式的 mixing chamber.....	29
4.1.2 有效體積(effective volume)的影響.....	33
4.1.3 使用不同的超音波對比劑.....	34
4.2 以血液透析管為 mixing chamber.....	36
4.2.1 輸出端 TI 曲線分析.....	37
4.2.2 利用 curve-fitting 降低雜訊.....	38

4.2.3 參數分析自動化.....	41
4.3 利用 deconvolution 降低輸入端波形的影響.....	44
4.3.1 單一 mixing chamber.....	44
4.3.2 兩個 mixing chamber.....	46
4.4 其他參數分析.....	48
4.4.1 相對流量及體積.....	48
4.4.2 curve-fitting 後的各項參數.....	50
第五章 結論與討論.....	52
5.1 $\tau$ 及 MTT 的分析.....	52
液體流動的型態.....	52
濃度和強度間的關係.....	54
雜訊.....	56
微氣泡濃度 vs. baseline.....	57
分析技巧.....	58
5.2 Deconvolution 的適用性.....	60
5.3 結論.....	62
5.4 未來工作.....	63
參考資料.....	64
附錄 A 傳統 Doppler 模式的方法及限制.....	67
附錄 B Wiener filter 公式推導.....	70

# 第一章 緒論

## 1.1 超音波對比劑簡介

### 1.1.1 超音波對比劑簡史

在各種醫學影像的擷取上，藉著加入對比劑(Contrast Agents)來增進影像品質的技巧早已有廣泛的運用，例如 X 光檢查時注射的硫酸鋇旋浮液、電腦斷層掃描所使用的含碘對比劑，以及磁共振造影檢查時使用的重金屬釷對比劑等。在超音波領域中，適合超音波檢查所使用的對比劑的發展較前述幾個領域為慢，最早超音波對比劑的記載是在 1968 年，Gramiak 及 Shah<sup>[1]</sup>做 M-mode 心臟超音波時，觀察到以 indocyanine green 靛藍色染料經由導管注入左心室後，超音波回音有增強的現象；其後許多人發現幾乎注射任何液體都會有類似的回音增強效果，最後才瞭解造成回音增強的主要機制為注射液中所存在的微氣泡所反射，而這些微氣泡為注射管尖端的氣穴所產生<sup>[2]</sup>。此後，許多研究者嘗試以各種配方製作超音波對比劑，包括膠狀的懸浮液(Colloidal suspension)、含特定脂質的乳液(Emulsion)以及有各種複雜化學成分的水溶液等<sup>[3]</sup>。如今超音波對比劑以微氣泡的形式為主流，外表通常附有一層介面穩定膜，使微氣泡能穩定通過肺循環而不至破裂。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，在臨床應用上的使用已十分廣泛，各種關於超音波對比劑的研究亦蓬勃發展。

## 1.1.2 超音波對比劑的種類<sup>[4]</sup>

### 以半乳糖為主的超音波對比劑

如 Echovist®、Levovist® (Schering AG, Berlin, Germany)等，為特殊製造的半乳糖(galactose)微粒子和棕櫚酸(palmitic acid)在滅菌注射水中所製備的白色懸浮液，可以經由靜脈注射經過肺循環後到達身體其他器官。

### 人體白蛋白為主的超音波對比劑

如 Optison®、Albunex® (Molecular Biosystems Inc., San Diego, USA)等，是人體白蛋白(human albumin)經過高頻震盪後所產生的微氣泡，也可以經由靜脈注射穩定通過肺循環後到達全身器官。

### 氟碳化合物為主的超音波對比劑

如 Perfluorooctyl bromide(PFOB) 、 Imagent® (Alliance Pharmaceuticals, Tucson, USA)等，此類對比劑為氟碳化合物所構成，因為相對於血液有很高的壓縮性，因此對聲波有較高的回音；極易被肝臟中的 Kupffer cell 所擷取，因此對肝脾的顯影十分有效。

### 藉 phase shift 機制產生微氣泡的超音波對比劑

如 Echogen® (Sonus Pharmaceuticals, Bothell, USA)，此類對比劑在室溫時為液態，注射入人體後由於體溫的關係會產生反應而成為氣態的微氣泡，稱為 phase shift。

### 非血管性的超音波對比劑

如 SonoRx® (ImaRx Pharmaceuticals, Tucson, USA)，口服後會被腸胃道吸收，因此可增強腸胃及後腹腔的超音波影像，亦可經由注射來增進子宮、膀胱等臟器的影像。

### 1.1.3 目前超音波對比劑的相關研究領域

#### 1.1.3.1 微氣泡的物理特性分析<sup>[5]</sup>

超音波對比劑增進影像品質的效果主要是來自微氣泡對超音波的強烈回音，一個散射子反射超音波的能力可用其散射面積 (scattering cross section,  $\sigma$ ) 來衡量，而散射面積的大小取決於散射子和其週遭介質特性的不同，式(1-1)描述散射面積和週遭介質壓縮度及密度的關係：

$$\sigma = \frac{4\pi}{9} \kappa^4 r^6 \left[ \left( \frac{\kappa_s - \kappa}{\kappa} \right)^2 + \frac{1}{3} \left( \frac{3(\rho_s - \rho)}{2\rho_s + \rho} \right)^2 \right] \quad \text{式(1-1)}$$

上式中  $\kappa$  為壓縮度 (compressibility)； $\rho$  為密度；有下標  $s$  的為散射子的參數；而  $r$  表示散射子的平均半徑大小。當散射子為微氣泡的形式時，由於空氣和水的壓縮度約有  $10^7$  的差距，使得式(1-1)大括弧中前項的值極大，因此微氣泡在水中對超音波有極強的反射回音。

此外，微氣泡在特定頻率的共振現象 (resonance) 也是造成強烈回音的主因，當發射的超音波頻率接近微氣泡的共振頻率時，微氣泡的有效的散射面積將遠大於其實際的散射面積。若微氣泡週遭介質的密度及壓力分別以  $P_0$  及  $\rho_0$  表示，則此微氣泡的共振頻率 ( $f_0$ ) 為

$$f_0 = \frac{1}{2\pi r} \sqrt{\frac{3\gamma P_0}{\rho_0}} \quad \text{式(1-2)}$$

上式中  $\gamma$  為理想氣體常數； $r$  為微氣泡的半徑大小。若微氣泡表面附有一層介面穩定膜使氣泡較穩定而不易破裂時，以  $S_e$  表介面穩定膜的彈性係數，則式(1-2)需修改如下：

$$f_0 = \frac{1}{2\pi r} \sqrt{\frac{3\gamma}{\rho_0} \left( P_0 + \frac{\pi S_e}{3\gamma} \right)} \quad \text{式(1-3)}$$

因此，藉由調整微氣泡的半徑大小及介面穩定膜的彈性係數，可使得微氣泡在臨床超音波常用的頻率範圍下共振現象最為明顯，而有最顯著的回音增強效果。

在微氣泡物理特性分析方面，還包括微氣泡濃度高低對超音波訊號的衰減以及超音波訊號傳遞速率的影響等，這些因素對於影像品質的改良以及參數的擷取都有很大的影響。

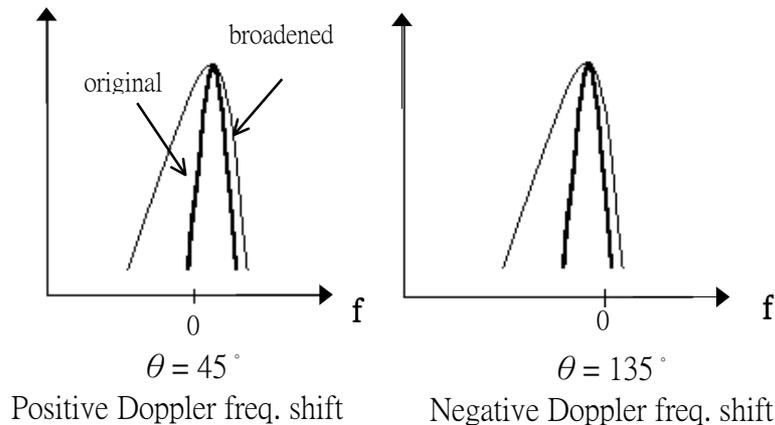
#### 1.1.3.2 超音波對比劑對諧波影像(Harmonic imaging)的影響

超音波諧波影像是以發射基頻(fundamental frequency)訊號，接收二倍頻(2nd harmonic frequency)訊號的方式產生。傳統超音波諧波訊號是超音波訊號在組織傳遞的過程中，藉由有限振幅失真(FAE, Finite Amplitude Distortion)的效應逐漸累積生成，相對於組織中的FAE諧波訊號，血管中的FAE訊號微弱許多。當血管中注射有超音波對比劑時，若發射訊號頻率接近微氣泡的共振頻率，則有微氣泡灌注的區域(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灌注(perfusion)的潛力<sup>[7]</sup>。目前已有許多研究針對已核准臨床使用的超音波對比劑(Albunex®、Levovist®等)探討其諧波特性，除了技術較純熟的二倍頻諧波外，三倍、四倍頻的諧波訊號以及次諧波(sub-harmonics)訊號的研究亦在進行中。

和基頻訊號的成像相較，對比劑諧波訊號的成像除了空間解析度高、抗雜訊能力強外，尚有濃度限制較寬的優點。在基頻的成像中，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<sup>[6]</sup>。研究顯示諧波訊號成像有較寬的濃度限制，在某些組織中基頻訊號成像無法找到合適的注射濃度時，諧波訊號往往具有較好的成像品質。

### 1.1.3.3 超音波對比劑對都卜勒頻譜的影響

研究顯示，注射超音波對比劑後的血流其都卜勒頻譜會有頻寬增加的現象，此頻寬的增加和發射訊號的聲壓、中心頻率、PRI、脈衝長度等都有關係，且不論聲波的入射方向和血流前進方向為順向( $\theta > 90^\circ$ )或反向( $\theta < 90^\circ$ )，頻寬增加的部分都在都卜勒頻譜的負頻率上顯現，因而造成流速估計的誤差<sup>[8]</sup>，其示意圖如圖(1-1)：



圖(1-1) 對比劑造成負向都卜勒頻率偏移示意圖

其原因可能是因為當聲波傳遞至注有對比劑的區域時，微氣泡會接受聲波傳遞而來的能量，因而往聲波傳遞的方向移動，此移動方向和聲波的傳遞方向同向，因此只會形成負的都卜勒頻率偏移。

目前尚無有效的方法來消除此額外的都卜勒頻率偏移，然而頻率偏移的初步模型已被提出。Tortoli P、Pratesi M.以及 Michelassi V.等<sup>[9]</sup>提出微氣泡在聲場作用下主要受到兩種力的作用：輻射力(radiation force)及拖曳力(drag force)，聲場強度不變下輻射力為固定大小，而拖曳力則隨著時間逐漸變大，直到和輻射力大小一致，而此時微氣泡即從變加速度移動變成等速移動，直到此脈衝結束。其研究顯示模擬結果和實驗結果具有高度吻合，而修正頻率偏移的方法則正在研究中。

#### 1.1.3.4 超音波對比劑在藥物運送(drug delivery)上的應用

超音波對比劑具有運送藥物到某些特定組織的能力，若將須運送的藥物包含在對比劑的微氣泡中並注入身體後，待微氣泡流經目標組織時，以高振幅的超音波傳入體內將微氣泡擊破，釋放出存放在氣泡內的藥物，而達到非侵入式精確運送藥物的目的。

#### 1.1.3.5 時間-回音強度曲線(Time-Intensity curve)的分析

##### 時域相關係數分析<sup>[10][11]</sup>

血流流速可用都卜勒訊號的頻率偏移來估計，然而以都卜勒模式偵測血流量或流速有許多先天上難以克服的限制，因此許多人嘗試以不同的方法來量測血流。L. M. Wang 及 K. K. Shung 將時域血流分析(time domain blood flow estimation)方法應用於超音波對比劑的反射訊號上，藉由觀測不同時間反射訊號對位置的變化(圖 1-2a)，或以兩個探頭觀測不同位置反射訊號對時間的變化(圖 1-2b)等，以計算訊號間相關函數最大值的方式來計算流速。

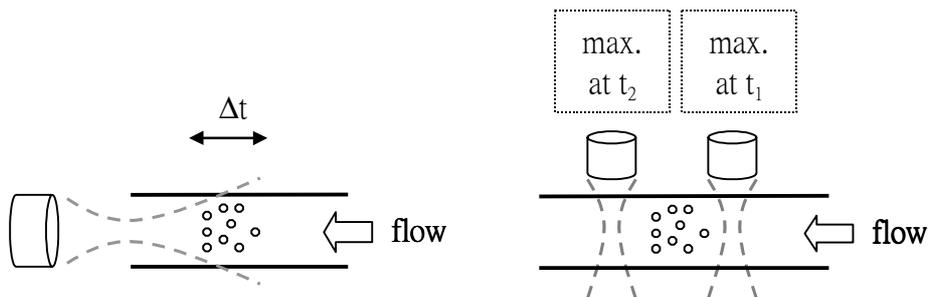


圖 1-2a

圖 1-2b

#### 稀釋理論(Indicator-Dilution Theory)的應用

此方法是以超音波對比劑為指示劑(indicator)，套用 indicator-dilution 的理論來對血流流量、流速等作估計及分析，此為本論文的研究中心，在下節中有詳細的介紹。

## 1.2 Indicator-Dilution 方法源起<sup>[12]</sup>

早在 1920 年代，Stewart 的研究中即已提出可利用指示劑 (indicator) 的稀釋效應來估計血流量的大小，Stewart 當時最主要的論點為“對於一個可清楚定義的系統，流量和指示劑通過時間 (transit time) 的乘積將會等於此系統的總體積”，若以  $Q$  表示流量、 $V$  表示體積、 $t$  表示指示劑通過的平均時間，則上述關係可以下式表示：

$$V = Q \times t \quad \text{式(1-4)}$$

式(1.4)即為 Steward-Hamilton equation。雖然此一敘述似乎過於簡化，在真實的系統中通過時間和系統總體積都未必能有客觀的記量標準，但若能對觀測系統(某器官或組織)的邊界以及入口、出口位置有明確定義，以及有適當的估計通過時間的方式，則式(1-4)就能適用於真實的狀況。

對於通過時間的計算，Hamilton 提出若所觀測系統輸入端指示劑的注射時間趨近於零(即注入的濃度對時間變化為 impulse function)，以  $n_o(t)$  表示在此條件下輸出端所量得的濃度對時間變化曲線，則指示劑的平均通過時間可以 MTT (mean transit time) 來估算，計算方式為：

$$MTT = \frac{\int_0^{\infty} t \times n_o(t) dt}{\int_0^{\infty} n_o(t) dt} \quad \text{式(1-5)}$$

由式(1.5)可看出 MTT 的物理意義為輸出端微氣泡的平均通過時間，或是輸出濃度曲線重心所在的位置。

此後，Newman 及其研究團隊發現所量得的濃度對時間變化曲線的下降部分(峰值之後)趨近於指數衰減(exponential decay)的形式，

因此提出了  $n_o(t)$  的數學模型：

$$n_o(t) = n_0 e^{-\frac{Q}{XV}t} \quad \text{式(1-6)}$$

上式中  $Q$  表流量、 $V$  表體積， $X$  為一修正係數，意義為當指示劑未能充分在系統中均勻稀釋時，均勻混合體積和原系統體積的比值。然而在當時因為係數  $X$  的未知，式(1-6)無法有實際上的應用。到了 1950 年，Nylin 及 Celander 將式(1-6)在對數圖上作圖並求其斜率  $S$ ，經過換算，可得體積  $V$  為

$$V = -\frac{Q}{XS} \quad \text{式(1-7)}$$

雖然  $X$  仍然無法求得，但可以此方式量得系統體積的“下限”(  $X$  必為小於 1 的正數)，所得的體積大小仍具有臨床上的意義，而此結果可謂 indicator-dilution 方法的最早應用。

隨著各種醫學影像技術的發展，以及適用於人體中作為指示劑的物質不斷地發明及改良，indicator-dilution 方法在 MRI、CT 等的應用逐漸增多，而由於人體中的各組織器官難以精確的模型化，以 indicator-dilution 方法求出的參數也多以相關係數的分析為主，在特定的情況下都可以得到不錯的結果。在超音波的領域中，超音波對比劑的發明為超音波提供了許多種新的診斷方式，以超音波對比劑為指示劑來應用 indicator-dilution 中的理論亦是最具潛力的研究之一，以指示劑的濃度對時間變化曲線來估計血流量<sup>[13][14]</sup>、血流推送率(ejection fraction)<sup>[15]</sup>、冠狀動脈備儲量(coronary blood flow reserve)<sup>[16]</sup>等的研究相繼進行，目前的研究都以定性(qualitative)的結果分析為主，而以定量(quantitative)的結果分析為目標。

## 1.3 研究動機

在本研究中，我們研究以超音波對比劑的稀釋效應為基礎，套用傳統的稀釋理論，對血流各項相關參數做擷取與分析，以研究稀釋理論套用於實際系統的適用性如何，除了可以避免傳統都卜勒模式在血流量、流速計算上的限制外(請見附錄 A)，更希望此一分析方式能提供更多臨床上有用的資訊。

由於稀釋理論的模型十分簡化真實的情況，隨著待測系統及量測方式的不同，其適用性會有顯著的差異，因此本研究首先藉著改變各項實驗參數，了解在何種狀況下理論和實際系統有較高的一致性，且何種參數能較忠實地描述實際系統的特性，以提供此一研究領域上的研究基礎。

基於稀釋理論中對於待測系統皆為線性系統的假設，我們觀察輸出端波形隨著輸入端波形不同的變化情形，並透過數學技巧分析輸入及輸出端波形，以更精確的量測複雜系統的響應，進一步分析線性系統假設的正確性。透過這些技巧，希望能將稀釋理論應用於實際人體中組織或器官的參數擷取，並了解其適用性高低及限制為何。

此外，許多與稀釋理論相關的參數亦可能具有分析的價值，可提供臨床上有用的資訊。藉著對這些參數的分析，希望能更進一步發揮此一方法的價值，使其在臨床上的應用更加廣泛。

## 1.4 論文架構

本論文在第一章中介紹了超音波對比劑的歷史、種類、研究領域等，對於稀釋理論也有一些簡單的介紹。在第二章中，將會對稀釋理論有詳細的敘述，且對於濃度對時間變化曲線的參數分析，以及輸入及輸出端曲線的分析方式等做說明；第三章為實驗架構描述，內容包括超音波對比劑的配置方式、實驗裝置的架設以及訊號發射接收模式等；第四章為實驗結果分析，先討論稀釋理論在不同實驗條件下的適用情形，再分析線性系統假設的正確性，最後討論其他和稀釋理論相關參數的分析結果；在第五章中，對所得的各項結果做詳細的討論及歸納整理，以得出一些研究的結論。

## 第二章 理論基礎

### 2.1 稀釋理論 (Dilution Theory) [17]

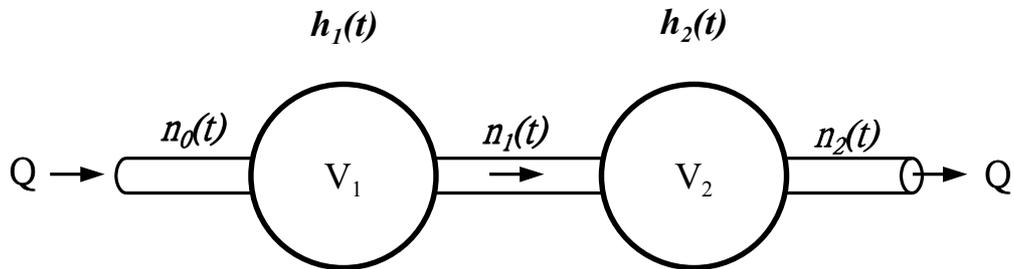
當超音波對比劑注入人體後，微氣泡會隨著血液流經身體各個組織或器官，若以微氣泡為指示劑(indicator)，觀察同一個位置在不同時刻微氣泡的濃度變化，則可以時間為橫軸、濃度為縱軸將微氣泡的時間-濃度曲線(time-concentration curve)畫出，而此曲線會隨著流經組織或器官的不同而有不同的變化。參考圖(2-1)， $Q$  為單位時間內的血流量， $V_1$ 、 $V_2$  表流經組織或器官的體積大小，在稀釋理論中稱這些流經的組織或器官為“mixing chamber”，微氣泡在 mixing chamber 間的濃度隨時間變化曲線分別以  $n_0(t)$ 、 $n_1(t)$ 及  $n_2(t)$ 表示。根據稀釋理論，在微氣泡於 mixing chamber 中能瞬間且均勻地擴散的條件下，每個 mixing chamber 的響應都可以用一指數衰減的型式來描述，稱為 transfer function，而此指數衰減的時間常數 $\tau$ 為此 mixing chamber 的體積和血流流量的比值，如式(2-1)：

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

根據稀釋理論，每一個 mixing chamber 都是一個線性非時變(LTI: linear time invariant)的系統，以(圖 2-1)中第一個 mixing chamber 為例，其輸入端微氣泡濃度  $n_0(t)$ 、輸出端微氣泡濃度  $n_1(t)$ 及此 mixing chamber 的 transfer function 間的關係為一 convolution 的形式，即：

$$n_1(t) = n_0(t) \otimes h_1(t) \quad \text{式(2-2)}$$

亦即當 mixing chamber 的輸入濃度對時間的變化曲線及其 transfer function 已知時，即可計算輸出濃度對時間的變化曲線。



圖(2-1) 指示劑流經兩個 mixing chamber 示意圖， $h(t)$ 為 mixing chamber 的 transfer function

### 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

$$n_0(t) = (D_0/Q)\delta(t) \quad \text{式(2-3)}$$

根據式(2-2)，在 mixing chamber 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)，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 mixing chamber 的時間常數：

$$n_1(t) = \begin{cases} 0 & t < 0 \\ n_{\max,1} e^{-t/\tau_1} & t \geq 0 \end{cases} \quad \text{式(2-4)}$$

式(2-4)中  $n_{\max,1}$  為輸出的最大濃度，大小為  $D_0/V_1$  或  $D_0/Q\tau_1$

### 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：

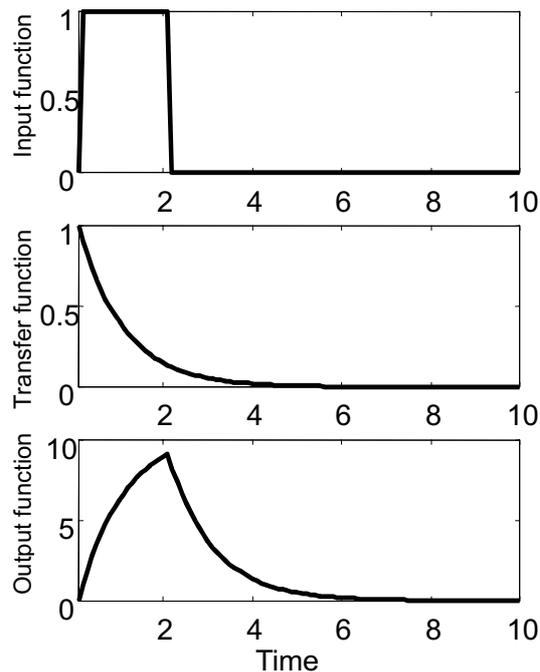
$$n_0(t) = \begin{cases} D_0/V_0 & 0 < t < \tau_0 \\ 0 & otherwise \end{cases} \quad \text{式(2-5)}$$

同樣根據式(2-2)，可得此時 mixing chamber 的輸出濃度函數為

$$n_1(t) = \begin{cases} 0 & t < 0 \\ n_{\max,1} \frac{1 - e^{-t/\tau_1}}{1 - e^{-\tau_0/\tau_1}} & 0 \leq t < \tau_0 \\ n_{\max,1} e^{-(t-\tau_0)/\tau_1} & t \geq \tau_0 \end{cases} \quad \text{式(2-6)}$$

此時  $n_{\max,1}$  大小為  $\frac{D_0}{Q} \frac{1 - e^{-\tau_0/\tau_1}}{\tau_0}$

式(2-1)、式(2-5)及式(2-6)之關係示意圖如圖(2-2)所示：



圖(2-2) 上圖，輸入濃度  $n_0(t)$ ，理想情況為一定值，直到注射完畢；中圖，mixing chamber 的 transfer function  $h_1(t)$ ，為指數衰減的型式；下圖，mixing chamber 的輸出濃度  $n_1(t)$

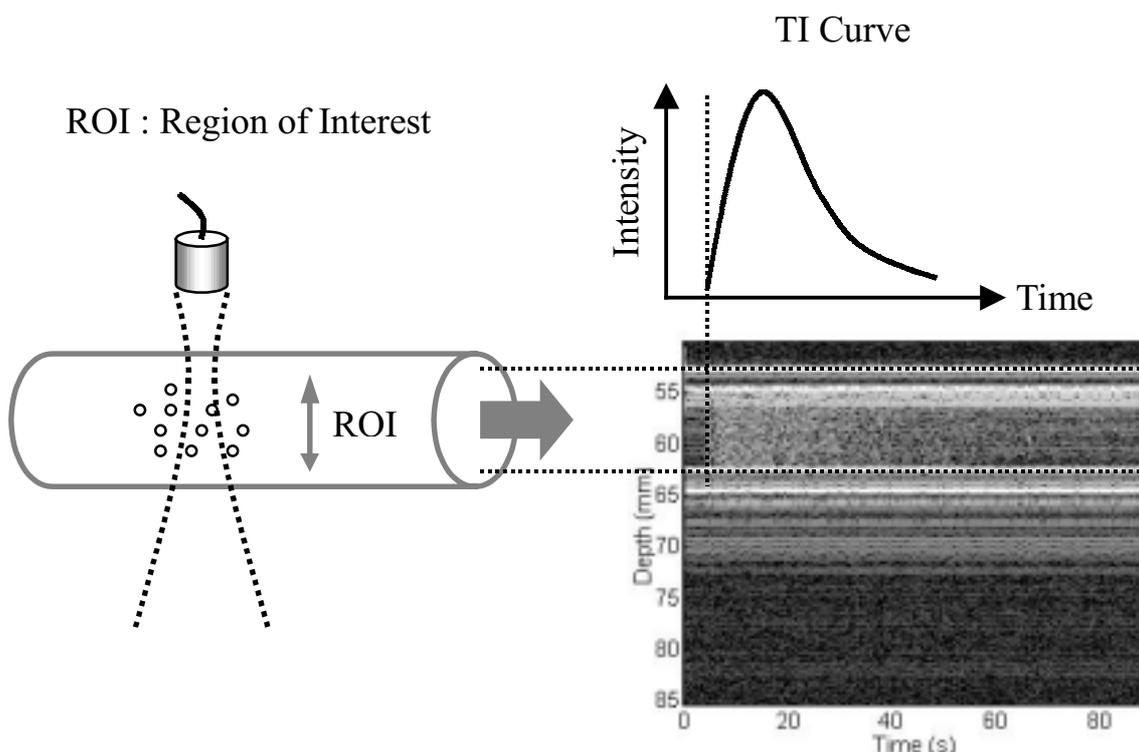
在瞬間注射的情況下，mixing chamber 輸出端濃度對時間變化的下降部分時間常數即為此 mixing chamber 的時間常數；而在定流量注射，即輸入波形為一理想方波形式的情況下，輸出端下降部分的時間常數仍為此 mixing chamber 的時間常數，因此可藉由量測 mixing chamber 的輸出端波形，求取波形所對應到的時間常數，來對此 mixing chamber 的時間常數做正確的擷取；而當輸入端波形不理想或未可知時，輸出端波形所求得的時間常數即未必能代表此 mixing chamber，然而仍可藉著同時量測輸入及輸出端波形，並對輸入及輸出端波形做分析來得到此 mixing chamber 的時間常數或其他參數，此部份在 2.3 節有詳細的介紹。

## 2.2 Time-Intensity 曲線的參數分析

### 2.2.1 Time-Intensity 曲線擷取方式

如圖(2-3)所示，當血管中有超音波對比劑的微小氣泡通過時，我們在血管的垂直方向上放置一超音波探頭，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，所得的資料如圖(2-3)中右下方圖所示。此圖橫軸為時間，縱軸為深度，將圖中管壁中央區域的訊號平方再取其平均，以時間為橫軸畫出曲線，則此曲線即為 TI 曲線(Time-Intensity curve)，簡稱為 TI 曲線。

然而反射回音強度並不等於微小氣泡的濃度，TI 曲線也未必和時間-濃度曲線(Time-Concentration curve)成比例，在此，我們依循許多先期的相關研究<sup>[13~16][23][24]</sup>，假設反射回音強度和微氣泡的濃度為正比關係或具有高度的相關性來進行分析，而濃度和強度間的關係在 5.1 節有詳細的討論。

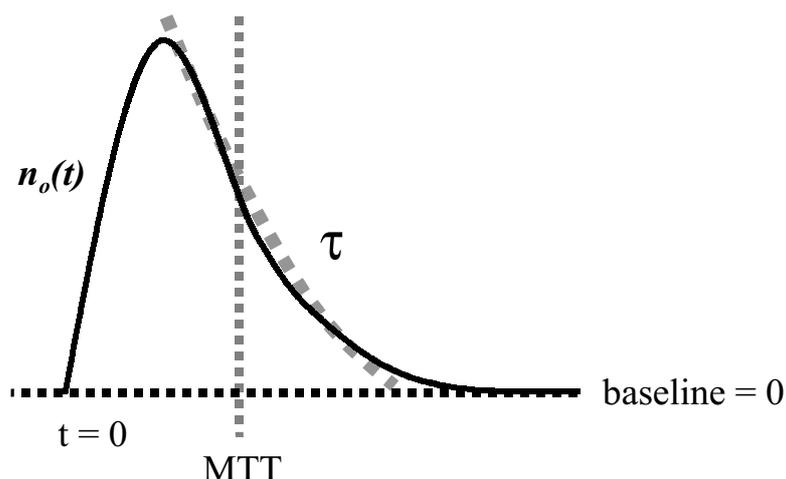


圖(2-3) TI 曲線擷取示意圖

## 2.2.2 各項參數分析

將 TI 曲線求出後，即可依序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<sup>[12][18][19]</sup>



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 mixing chamber 的平均時間，在圖形上的意義則為圖形的重心位置(重心所在的時間)，計算方式如式(2-7)：

$$MTT = \frac{\int_0^{\infty} t \times n_o(t) dt}{\int_0^{\infty} n_o(t) dt} \quad \text{式(2-7)}$$

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 mixing chamber 的 MTT 值會等於

$\tau$  值，亦即

$$MTT = \frac{\int_0^{\infty} t \times h(t) dt}{\int_0^{\infty} h(t) dt} = \frac{\int_0^{\infty} t \times e^{-\frac{t}{\tau}} dt}{\int_0^{\infty} e^{-\frac{t}{\tau}} dt} = \tau$$

因此我們可將  $\tau$  及 MTT 的分析結果做比較，並分析何者為較佳的參數。

➤ 相對流量(Q)及體積(V)<sup>[18]</sup>

將流量乘上 mixing chamber 在  $t$  時刻的輸出濃度  $n_o(t)$ ，可得在時間  $t$  時流出此 mixing chamber 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 mixing chamber 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

$$Q = \frac{M}{\int_0^{\infty} n_o(t) dt} \quad \text{式(2-8)}$$

若假設經過處理後的 TI 曲線和時間-濃度曲線間有正比關係，且每次實驗所注入的對比劑劑量  $M$  都能維持衡定，則依據式(2-8)，可求得在不同流量時'相對'的流量大小。

若再進一步假設此 mixing chamber 的 MTT 值等於其下降時間常數  $\tau$ ，則可由  $MTT = \tau = V/Q$  配合式(2-8)得

$$V = \frac{Q^2}{M} \int_0^{\infty} t \times n_o(t) dt \quad \text{式(2-9)}$$

同樣的，此體積  $V$  仍為相對值，我們可以此值得知不同 mixing chamber 間的相對體積大小，理論上此參數不會隨著流量的改變而變化。

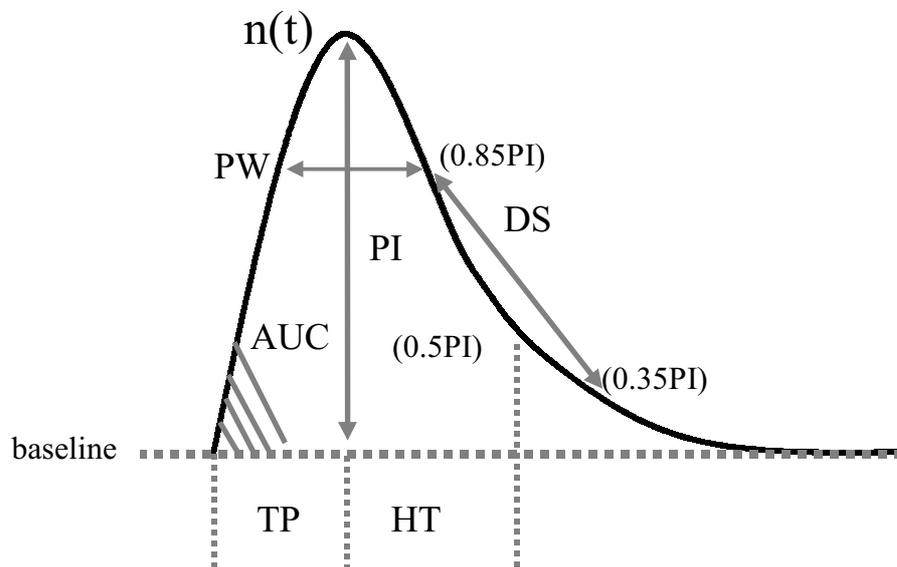
➤ curve-fitting<sup>[19]</sup>

當 mixing chamber 為較複雜的系統時，其 TI 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 TI 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 TI 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：

$$n(t) = n_0 \times (t - t_0)^b \times e^{-a(t - t_0)} \quad \text{式(2-10)}$$

gamma-variate function 中共有  $n_0$ 、 $b$ 、 $a$  三個參數可供調整， $n_0$  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，依據參考資料[16]，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 後的參數擷取

圖(2-5)中各參數的敘述如下：

- PI (peak intensity)：峰值強度，為最大值和 baseline 的差
- 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，此參數值小表示量測系統接近單一路徑，大則系統具有多個長短不一的路徑，使微氣泡通過時間的變異較大
- AUC (area under curve)：為曲線面積，依據式(2-8)，此參數和流量成反比
- GF (goodness of fit)：衡量 curve-fitting 成功與否的指標，若此參數過小則表示 curve-fitting 失敗，此時就必須重新做 fit 或是捨棄此筆資料，以避免 curve-fitting 造成更大的誤差

## 2.3 以輸入/輸出端 TI 曲線求取 transfer function 的技巧

當 mixing chamber 輸入端的時間-濃度函數為理想情況，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-濃度函數即為 mixing chamber 的 transfer function；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 mixing chamber 的時間常數，只需量測輸出端的訊號即可推知 mixing chamber 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 TI 曲線，再透過對輸入及輸出端 TI 曲線的處理來降低輸入端變化所造成的誤差。

承襲於稀釋理論中每個 mixing chamber 都是線性系統的概念，由於輸出端為輸入端和 transfer function 的 convolution，因此將輸出端對輸入端作 deconvolution 即可推得 mixing chamber 的 transfer function，即

$$\text{Transfer function} = (\text{Time - Concentration curve})_{\text{output}} \otimes^{-1} (\text{Time - Concentration curve})_{\text{input}} \quad \text{式(2-11)}$$

最直接的 deconvolution 方式是將輸入及輸出端 TI 曲線經傅立葉轉換至頻域，將頻域訊號相除後再以反傅立葉轉換將訊號轉換回時域，然而由實驗所量得的訊號有雜訊存在，而雜訊會使得頻域上的訊號多出許多額外的極點(pole)，這些極點在相除的過程中會造成某些頻率成分為無限大的情形，使得時域上的訊號受到很大的影響，因此必須使用一些 deconvolution 的技巧以得到較正確的結果。

我們採用 Wiener filter 來做 deconvolution<sup>[20]</sup>，用以抑制雜訊影響大的頻率成分。此方法是屬於 parametric deconvolution，亦即在 deconvolution 前須先以一模型描述欲分析的曲線，在此我們採用前述的 gamma variate function 來做 curve-fitting。根據參考資料[20]，Wiener filter 共有三種形式的解，若經 curve-fitting 後的曲線為  $y(t)$ 、fit 前後曲線的差為  $n(t)$ ，且以  $Y(\omega)$  及  $N(\omega)$  代表其傅利葉轉換，則 Wiener filter 的第一種形式為：

$$W_1(\omega) = \frac{Y(\omega)}{Y(\omega) + N(\omega)} \quad \text{式(2-12)}$$

第一種形式的 Wiener filter 為假設 curve-fitting 和真正的曲線完全吻合的情形，然而實際上不可能有完美的 curve-fitting，因此有第二及第三種形式的 Wiener filter：

$$W_2(\omega) = \frac{|Y(\omega)|^2 + (Y(\omega)^* N(\omega) + Y(\omega) N(\omega)^*)/2}{|Y(\omega) + N(\omega)|^2} \quad \text{式(2-13)}$$

$$W_3(\omega) = \frac{|Y(\omega)|^2}{|Y(\omega)|^2 + |N(\omega)|^2} \quad \text{式(2-14)}$$

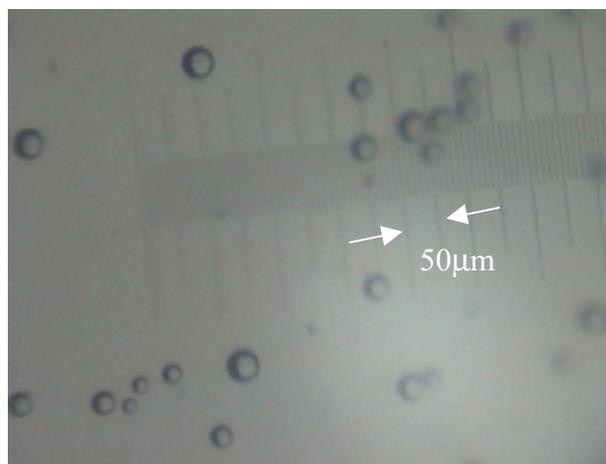
根據參考資料[20]的推導，隨著 curve-fitting 的誤差增大， $W_1$  的效能逐漸降低， $W_3$  的效能會逐漸提高， $W_2$  則介於其中。在我們的分析過程中，三個型式的 Wiener filter 都分別做嚐試，再觀察 deconvolution 後的波形選擇效果最好的型式，以做進一步的參數分析。關於 Wiener filter 的導證過程及誤差分析，在附錄 B 中有詳細的介紹。

## 第三章 實驗架構

### 3.1 實驗用對比劑

#### 3.1.1 以人體白蛋白調配

早期超音波對比劑的發展尚在起步階段時，就已有許多文獻提及可利用人體白蛋白(human albumin)和水及空氣的混合液來製備超音波對比劑，方法是將一定比例的混合液置於特定頻率(約 20kHz)音波的震盪下，經過數十秒鐘作用後即可生成許多緻密的微小氣泡<sup>[21]</sup>。我們在實驗室中也利用此方式自行配製超音波對比劑，所用混合液的比例為 0.1ml 白蛋白、4ml 水配合 1ml 的空氣，將混合液在兩個針筒間以人工方式來回推擠，約經過十多次的推擠後可發現混合液會分為兩層，上層多是大氣泡的聚集，而下層則是小氣泡均勻溶於水中的溶液，我們取下層均質氣泡部分來當作超音波對比劑使用。以光學顯微鏡觀察所調配的微小氣泡半徑分布範圍，如圖(3-1)所示，分布範圍約在 20 $\mu$ m 到 50 $\mu$ m 間，雖然因為過大而無法穩定通過人體中的肺循環，無法適用於人體，但可適用於我們的實驗架設。



圖(3-1) 以光學顯微鏡觀察所調配的對比劑微氣泡

### 3.1.2 使用 Levovist®

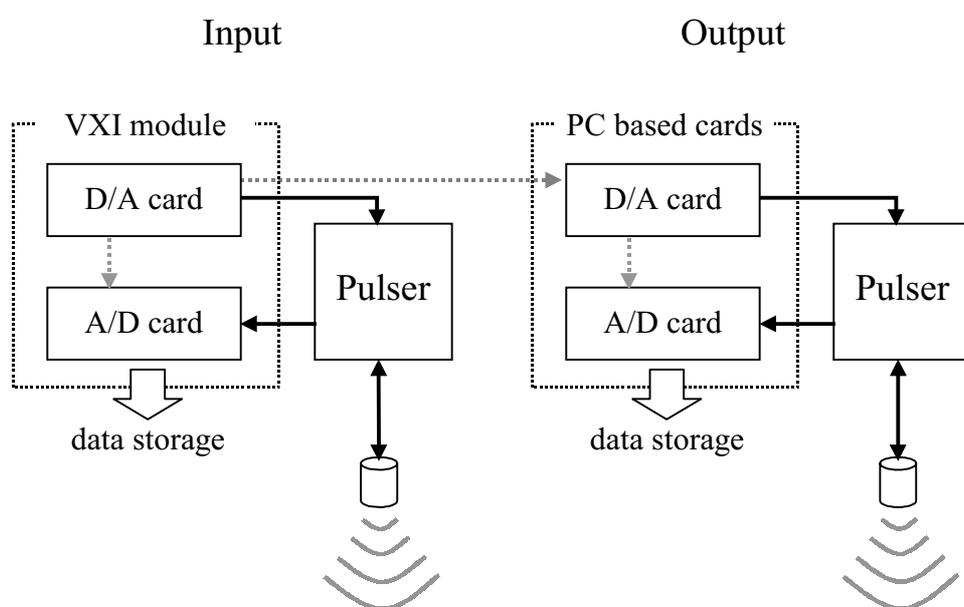
我們亦購買已商品化的超音波對比劑來進行實驗，Levovist®(Schering AG, Berlin, Germany)注射劑為目前在台灣唯一核准可使用的超音波對比劑，為一用於靜脈注射之超音波顯影劑，其主要的成分為半乳糖(galactose)及少許的棕櫚酸(palmitic acid)，將其注入血液後會產生高濃度的微小氣泡，微氣泡平均半徑約為 2~3 $\mu\text{m}$ ，對於超音波有極強的回音，氣泡表面有一層棕櫚酸所包圍，可以使氣泡能穩定通過肺循環而到達其他的身體器官。

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 5 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，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。

## 3.2 實驗系統架設

### 3.2.1 訊號發射及接收

為量取輸出及輸入端的 TI 曲線，我們以兩套獨立的超音波訊號發射/擷取系統來分別發射及接收訊號，兩套系統所使用儀器及架設方式完全一樣，如圖(3-2)所示，都是以 pulse-echo 的模式擷取訊號；輸出及輸入端皆是中心頻率為 3.5MHz 的超音波探頭，此頻率接近 Levovist®的共振頻率<sup>[22]</sup>，應可得到較佳的反射訊號，探頭中心頻率 3.5MHz 集中於積頻訊號的接收，不至接收到諧波訊號；為了達到輸入及輸出端的量測同步的效果，輸入端以一條 BNC 線觸發輸出端發射及接收訊號；在空心球體實驗中，輸入及輸出端每隔 0.5 秒鐘發射及接收一次訊號，共量測 2 分鐘(240 次發射接收)；而在血液透析管實驗中則每隔 1 秒鐘發射及接收一次訊號，量測時間 5 分鐘(300 次發射接收)；輸出及輸入端所使用的儀器規格如表(3-1)：



圖(3-2) 儀器架設圖，實線箭頭表訊號；虛線箭頭表觸發

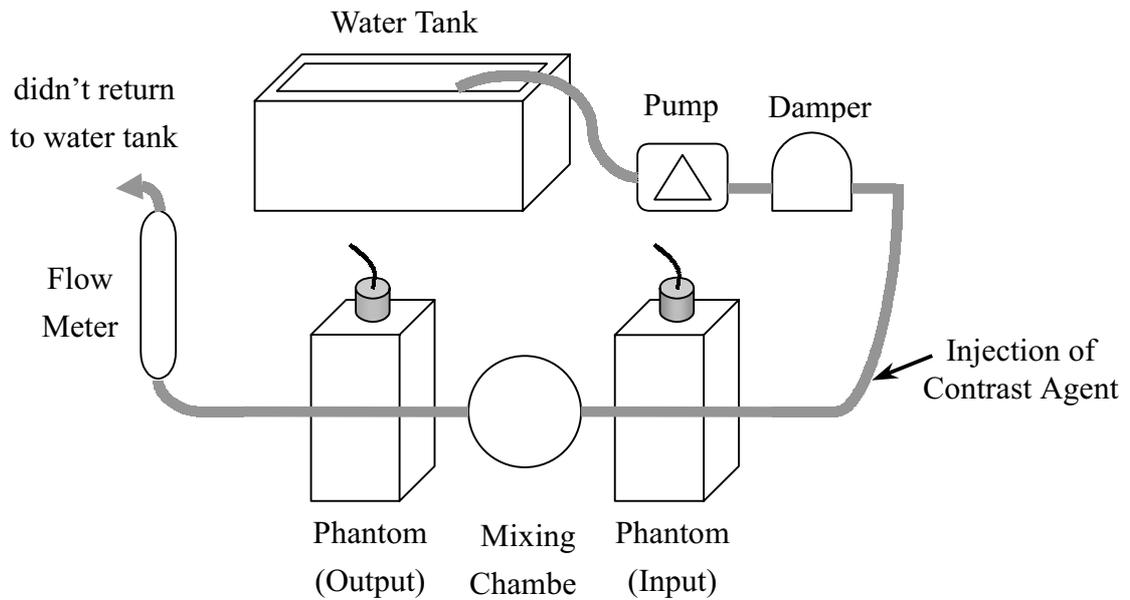
		輸入端	輸出端
Pulser	廠牌 / 型號	Panametrics / Model 5800	Panametrics / Model 5072
	發射能量	50 $\mu$ J	52 $\mu$ J
	接收放大倍率	60 dB	59 dB
	接收濾波器	LP: 10 MHz HP: 1 MHz	LP: 10 MHz HP: 1 MHz
探頭	廠牌 / 型號	Panametrics / V381	Panametrics / V381
	中心頻率	3.5 MHz	3.5 MHz
	焦距	2.75 inch	2.75 inch
A/D Card	廠牌 / 型號	HP / E1429A	Gage / CompuScope 12100
	解析度	12 bits	12 bits
	Sample rate	20 MHz	20 MHz
	接收動態範圍	$\pm 1$ Volt	$\pm 1$ Volt

表(3-1) 輸入及輸出端儀器規格表

### 3.2.2 空心球體實驗

在此實驗中，以一體積 260ml 的空心球體為 mixing chamber，量測此形式 mixing chamber 的各項參數隨著流量變化而改變的情形。實驗架構如圖(3-3)，水由水槽中被 pump 抽取出來後，由於 pump 所抽出的水為脈衝式的水流，因此需先經過 dampener 使其脈衝成分消失，而使流量近似衡定。經過一小段管子後，選取靠近輸入端仿體的地方為對比劑的注射位置，以減低微氣泡濃度在管中變化所造成的影響，以及減低衡量 mixing chamber 體積的誤差。微氣泡隨水流流入輸入端仿體後，在垂直於管壁的上方以一超音波探頭髮射及接收訊號，焦點調整於管壁中央，量取輸入端的 TI 曲線，所擷取的訊號再送入電腦儲存及分析。所使用的軟管為內徑 0.8cm 的矽膠管，在水中對於超音波訊號的反射微弱，使我們能量得管內的反射訊號。微氣泡在空心球體中均勻擴散後再流至輸出端仿體，同樣地在垂直

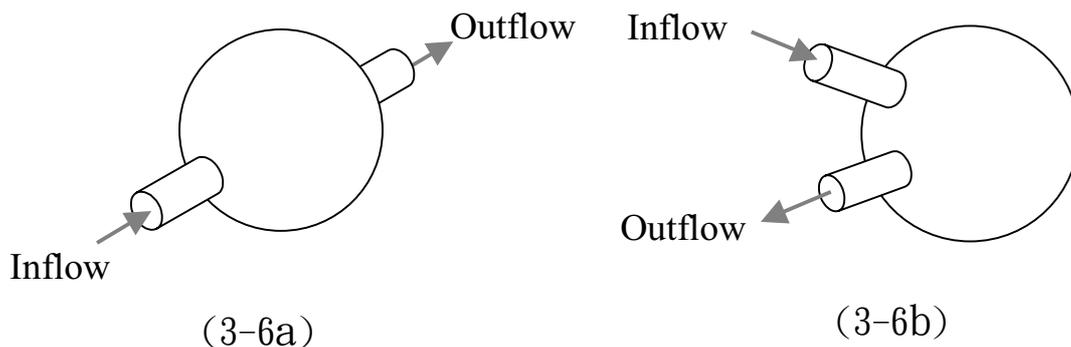
管壁的正上方以一超音波探頭髮射及接收訊號，量取輸出端的 TI 曲線。最後，再以一流量計量取系統流量，完成整個實驗架構。而為了避免仍含有殘留微氣泡的水流流回系統造成訊號擷取的誤差，流過輸出端的水流並不再回收至水槽中而直接丟棄。



圖(3-3) 空心球體實驗

### 3.2.3 空心球體 mixing chamber 的形式

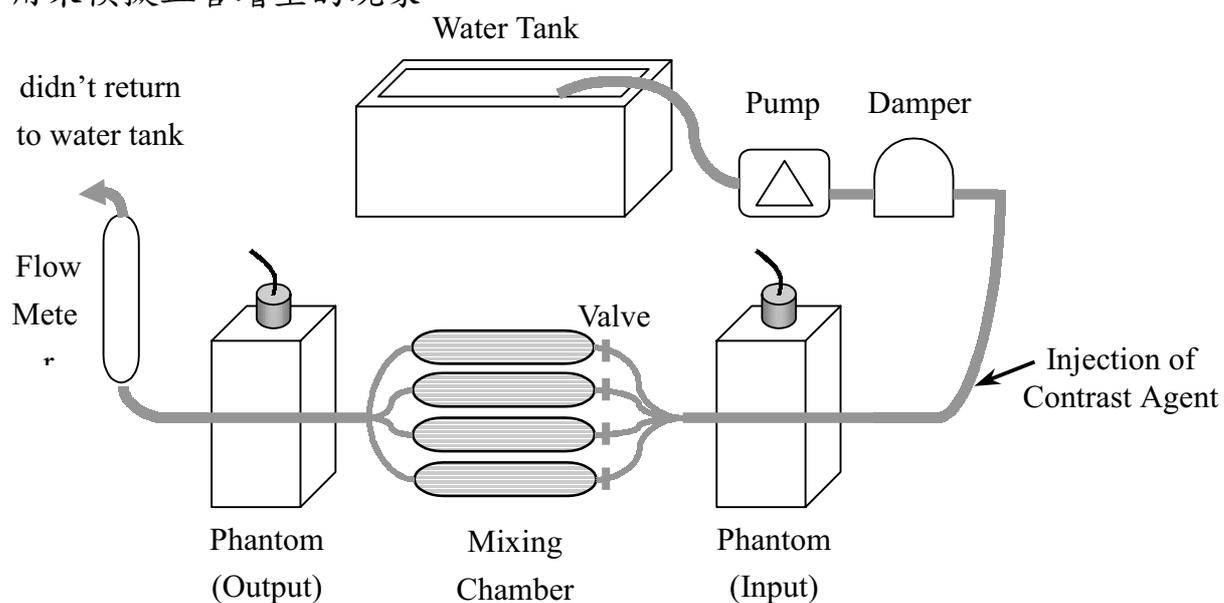
空心球形式的 mixing chamber 是我們以壓克力材質自行製作的，一開始我們所製作的 mixing chamber 為輸入和輸出端開口平行且在同一直線上的形式，如圖(3-6a)所示，然而由於此種設計會使得由輸入端流入的流體很容易直接流至輸出端，微氣泡未能充分擴散，使得實驗結果較不如預期，因此我們再設計了如圖(3-6b)形式的 mixing chamber，讓輸入端及輸出端的開口成反方向，微氣泡進入 mixing chamber 後會有較長時間的擴散，才隨著流體流出 mixing chamber，以此形式的 mixing chamber 做實驗所得的結果果然和以稀釋理論所計算的理論值較為接近，詳細討論請見第四章。



圖(3-6) 空心球體 mixing chamber 的形式

### 3.2.4 血液透析管實驗

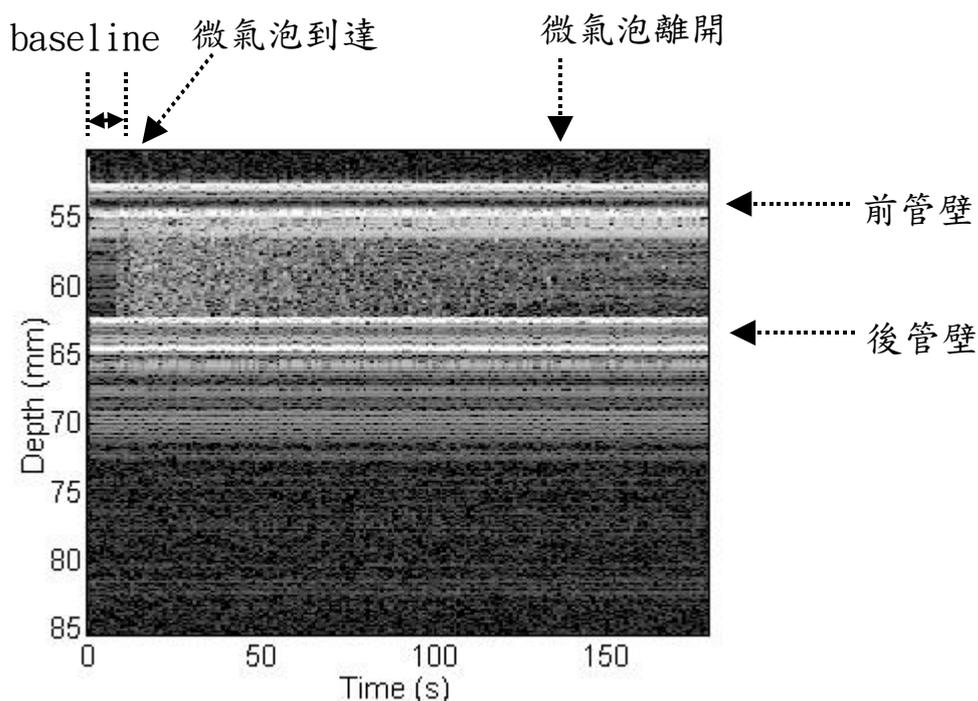
此實驗以血液透析管(dialysis cartridge)來模擬人體中微灌流(perfusion)的情形，實驗架構和空心球體實驗完全相同，只有在 mixing chamber 的部份以四根相同的血液透析管取代，如圖(3-4)所示。我們所使用的血液透析管為日商 TERUMO 公司所生產，每根血液透析管中含有 8600 根直徑 200 $\mu\text{m}$  且具有通透性的微細小管，這些微細小管的集合可用來模擬血管微灌流的現象，此模擬方式已在許多文獻中提及<sup>[23][24]</sup>。我們共使用了四根相同的血液透析管，每根透析管前都有控制閥可控制水流可否流入此透析管，關閉的控制閥越多時可模擬微灌流有阻塞的情形，而相對的開啟的控制閥越多時則可用來模擬血管增生的現象。



圖(3-4) 血液透析管實驗

### 3.3 實驗資料處理

以空心球體實驗為例，每次發射接收都擷取 1000 點資料，每隔 1 秒鐘量取一次訊號，觀察時間 3 分鐘，則實驗每次實驗所擷取的資料為  $1000 \times 180$  的矩陣，如圖(3-7)所示：



圖(3-7) 擷取資料示意圖

圖(3-7)中前後管壁間為管中央區域，將此區域的訊號平方後取其平均，所繪製出的曲線即為 Time-Intensity 曲線，而我們以曲線前端反射訊號尚未開始增強前的平均作為此曲線的 baseline。為使得微氣泡未到達 sample volume 前的反射訊號為零，以符合濃度為零時沒有反射訊號的條件，所得的曲線都先減去 baseline 的大小後，再作進一步的參數分析處理。

## 第四章 實驗結果及分析

在本章中，首先研究稀釋理論在不同實驗條件下的適用情形，以輸出端波形的  $\tau$  及 MTT 兩參數分析結果作為討論的依據，此時對比劑的注射儘可能在短時間內完成(約 3 秒鐘)，使輸入端波形相對於 transfer function 來說是近似 impulse 的形式；其次，我們以 deconvolution 的方式來觀察不同的輸入端波形對輸出端波形所造成的影響，及可能的修正效果，以驗證稀釋理論對於線性系統的假設；最後，我們討論除  $\tau$  及 MTT 外其他相關參數的分析結果，以了解其他參數的分析價值，並擴展稀釋理論的應用。

### 4.1 稀釋理論在不同實驗條件下的適用情形

此部份的研究重心在於了解稀釋理論在何種狀況下會有最高的適用性，我們依序改變各項實驗條件，包過 mixing chamber 的設計方式、mixing chamber 體積大小、對比劑種類及不同種類的 mixing chamber 等，觀察何種狀況下適用性最高。

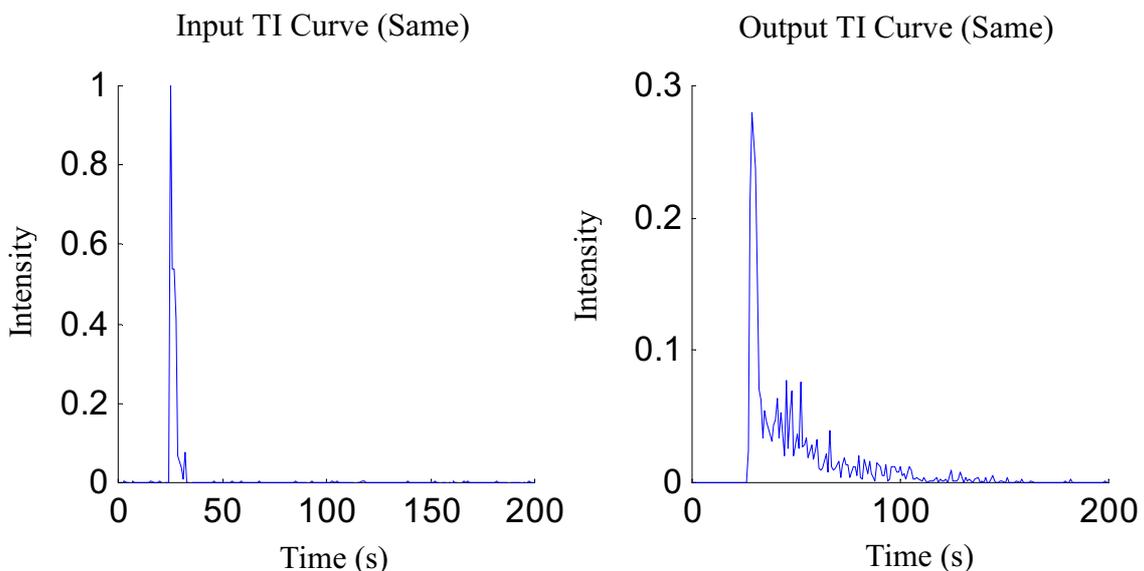
#### 4.1.1 不同空心球型式的 mixing chamber

首先觀察以不同型式的空心球體為 mixing chamber 對參數分析所造成的影響，分別討論開口同向圖(3-6a)及開口反向圖(3-6b)空心球體為 mixing chamber 的情形。

## 使用開口同向的空心球

此實驗系統架構如圖(3-3)所示，輸入端仿體、mixing chamber 及輸出端仿體以水平方式排列，mixing chamber 為圖(3-6a)形式的中空球體，輸入及輸出端開口在同一直線上，體積為 260 ml；所使用的對比劑為以人體白蛋白調製而成的微氣泡懸浮液；因為系統中的雜訊不小，因此每個流量都做 5 次相同的實驗，以參數分析後的平均值為實驗結果。

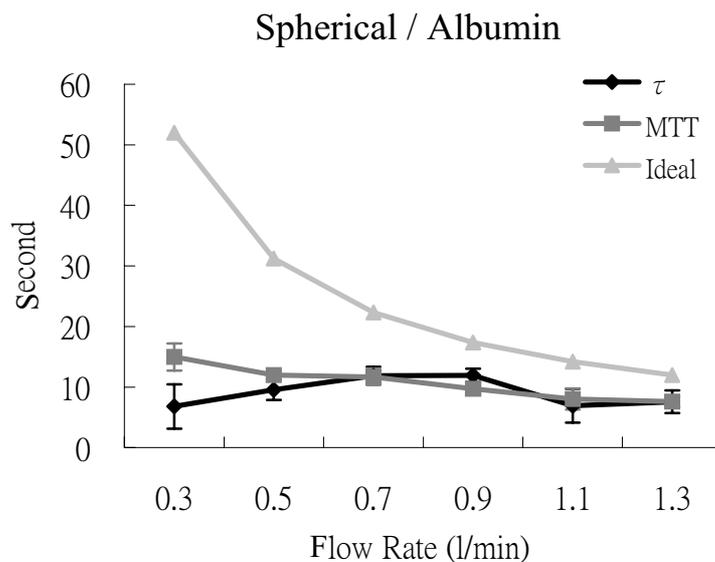
觀察在此條件下做實驗所得的 TI 曲線，可以看出有許多微氣泡進入 mixing chamber 後，並未經過均勻擴散才離開 mixing chamber，而是由輸入端直接到達輸出端，因此 TI 曲線最大值附近會有一個很明顯的峰值，為微氣泡直接通過 mixing chamber 所造成，如下頁圖(4-1)所示，圖(4-1)為流量 0.5 l/min 時某筆輸入/輸出端的 TI 曲線(為比較起見，此圖輸入端訊號峰值正規化為 1，並使輸出端波形下面積和輸入端相同)，輸出端曲線中反射回音開始增強的初期為微氣泡直接通過所造成，經過一小段時間後的曲線才真正反應出稀釋現象。



圖(4-1) 由輸出端 TI 曲線中可看出微氣泡有明顯直線通過的現象

在參數分析的過程中，若將直接通過部分的曲線也納入計算，則因為直接通過成分的斜率很大，會造成參數值過小的假象，因此當有此現象發生時，我們將 TI 曲線由最大值開始的 10 秒鐘刪除後再分析  $\tau$  值，以減低此效應所造成的影響。

圖(4-2)為此實驗輸出端 TI 曲線  $\tau$  及 MTT 的計算結果，MTT 曲線大致符合流量越大參數值越小的預期，而  $\tau$  值的結果則顯得不穩定，在流量小時(flow = 0.3, 0.5 l/min)  $\tau$  值反而越小，可能是因為低流量時微氣泡流經 mixing chamber 的濃度相對較低，造成的回音增強較不明顯，TI 曲線只剩下相對訊號較強的直接通過成分，使得分析結果不升反降；即使分析過程中盡量避免將直接通過的成分算入，也未能得到較合理的結果。

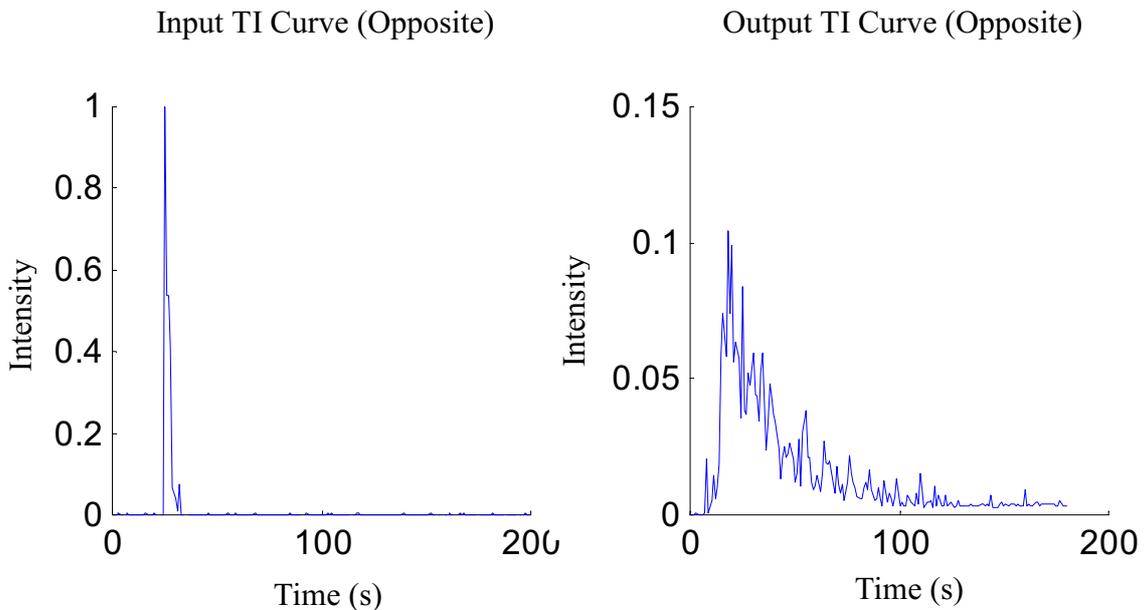


(圖 4-2) 開口同向空心球/白蛋白對比劑實驗結果

圖(4-2)中“ideal”曲線為依據稀釋理論以  $\tau = V/Q$  計算所得的理論值，在此實驗中無論  $\tau$  及 MTT 都比理論值小得多，顯示在我們的實驗系統中，微氣泡的稀釋效應並不十分符合稀釋理論中的描述，而最主要的原因是有很高成分的微氣泡是以接近直線通過的方式流經 mixing chamber，無法符合稀釋理論中擴散子都必須經由均勻擴散才流出 mixing chamber 的條件，使得分析出的參數值都偏小。

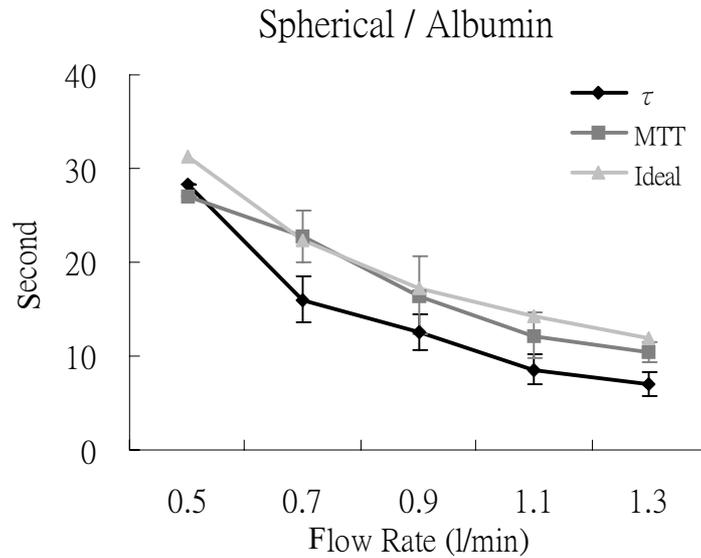
## 使用開口反向的空心球

有鑑於以開口同向的空心球為 mixing chamber 並不十分適用於稀釋理論，我們進一步設計了圖(3-6b)的 mixing chamber，其輸出端和輸入端的開口是相反的方向，讓微氣泡在 mixing chamber 中有較長的停留時間，以得到較均勻的擴散現象，每個情況皆取十筆資料以減低系統的不穩定性，圖(4-3)為此情況下流量為 0.5 l/min 的輸入/輸出端的 TI 曲線，輸入及輸出端訊號經過和圖(4-1)相同的處理，由輸出端曲線可看出直接通過的情形明顯地減少許多，可與圖(4-1)做一比較：



圖(4-3) 以開口反向空心球為 mixing chamber 所量得的 TI 曲線，可看出輸出端曲線直線通過的情形明顯減少了

此型式 mixing chamber 的參數分析結果如圖(4-4)所示：



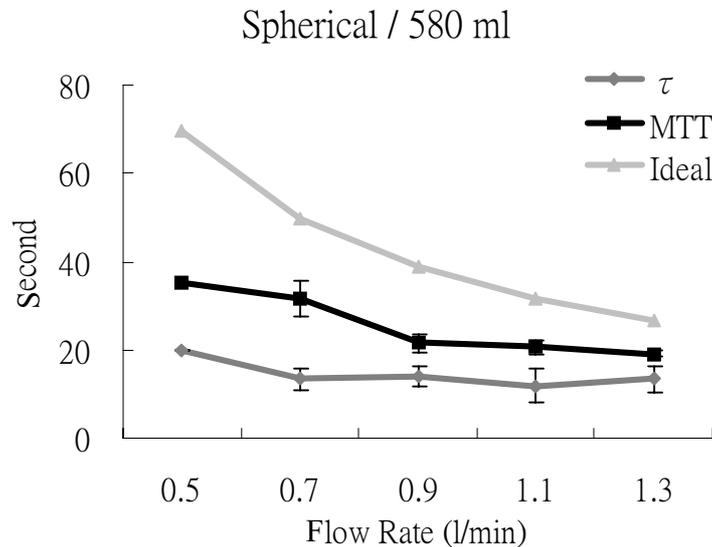
圖(4-4) 開口反向空心球/白蛋白對比劑  
實驗結果

和圖(4-2)的結果比較起來，圖(4-4)的結果可明顯看出  $\tau$  及 MTT 的值增大了許多，兩參數不但隨流量變化的趨勢變得明顯了，且 MTT 的值和理論值十分接近，顯示微氣泡在 mixing chamber 中的稀釋現象已接近理論中的狀況。和 MTT 比較起來， $\tau$  值的分析結果仍然略小，平均約有 5 秒鐘的差距，應該是因為直接通過的成分仍難以完全避免的關係，相較之下，MTT 的計算在本質上較不會受到稀釋不均勻的影響，由此可看出 MTT 是一個比  $\tau$  值更能穩定描述稀釋現象的參數。

#### 4.1.2 有效體積(effective volume)的影響

根據參考文獻[12]，微氣泡能否在 mixing chamber 中做均勻的擴散和 mixing chamber 的體積大小有很大的關係，當 mixing chamber 的體積太大時，微氣泡可能因此而無法到達 mixing chamber 中的每個角落。

基於此我們以體積較大的 mixing chamber 來進行實驗，相較於圖(4-4)實驗中 mixing chamber 的體積大小為 260ml，我們以 580ml 的 mixing chamber 做一次同樣的實驗，其結果如圖(4-5)所示：



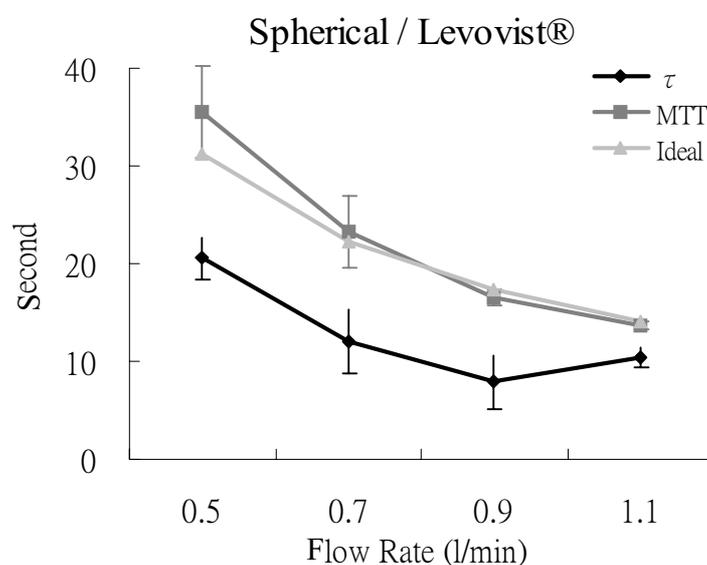
圖(4-5) 體積 580ml mixing chamber 的實驗結果

和圖(4-4)的結果比較，圖(4-5)中無論  $\tau$  或 MTT 的結果都和理論值相差很多，顯示在此情況下的有效體積遠比實際體積 580 ml 小得多，在我們的實驗架設中，有效體積應該接近於圖(4-4)實驗的 260 ml 左右，若超過此體積會使參數分析結果偏小。

### 4.1.3 使用不同的超音波對比劑

為了解我們以人體白蛋白所調配的對比劑其特性和臨床上所使用對比劑在特性上是否有很大的差異，且不同的對比劑會不會對實驗結果造成很大的影響，我們也以商品化的超音波對比劑 Levovist® 來做實驗。每次實驗所使用劑量為 1/2 罐 2.5 g 的 Levovist® 藥粉配合 4 ml 的水，經配製後約可產生 4.5 ml 的微氣泡懸浮液；同樣使用開口反向的空心球為 mixing chamber，實驗架設也如圖(3-3)完全相同。每個不同流量做 5 次實驗取平均，共做了四個流量，其結果及

標準差大小如圖(4-6)所示(對於明顯失敗的 TI 曲線其結果允以手動刪除)。和圖(4-4)的結果比較起來，由圖(4-6)可看出 MTT 的值仍然和理論值十分接近，可知不同的超音波對比劑仍有類似的稀釋效應； $\tau$  值仍然比 MTT 值來得小，在此實驗約有 10 秒鐘的差距，比起圖(4-4)的實驗來說差距更大，可能是因為比較起來此實驗的微氣泡濃度較低，較多的稀釋部分 TI 曲線降至 baseline 之下或被雜訊影響，因而使得  $\tau$  值偏小的現象更為顯著。



圖(4-6) 空心球/Levovist®實驗結果

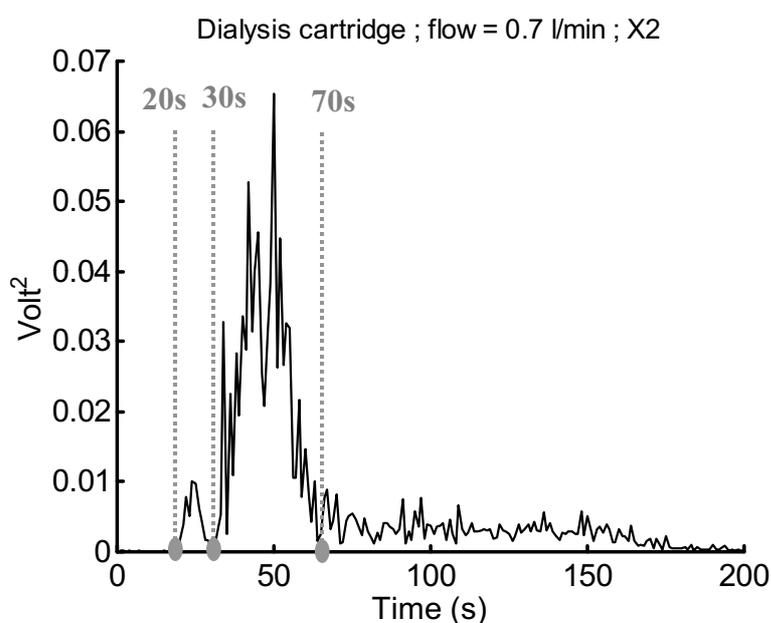
由前述幾個實驗結果可以發現，MTT 的分析結果都比  $\tau$  值更加接近理論值，其本質上較不會受到實驗條件不同的影響，可知 MTT 是一個比  $\tau$  值更能穩定描述稀釋現象的參數。

## 4.2 以血液透析管為 mixing chamber

除了以空心球作為 mixing chamber 來進行研究外，進一步我們希望了解稀釋理論在其他型式 mixing chamber 系統中的適用性，我們採用血液透析管為 mixing chamber 以模擬人體中微細灌流的現象，其規格在 3.2.4 節中有詳細描述。

在以血液透析管為 mixing chamber 所做的實驗中，分別量取流量為 0.5 0.7 0.9 及 1.1 l/min 等不同流量下的 TI 曲線，且每個流量都分別切換一到四根血液透析管做實驗，因此共有 16 種不同的情形。和空心球體實驗比起來，透析管實驗所得的 TI 曲線雜訊更大，因此每個不同的實驗條件都量測 10 次再做平均，以減低實驗系統不穩定所造成的影響。

以透析管所做實驗的輸出端 TI 曲線中，有時會看見微氣泡以不同的速率分組通過 mixing chamber 的現象，如圖(4-7)所示：

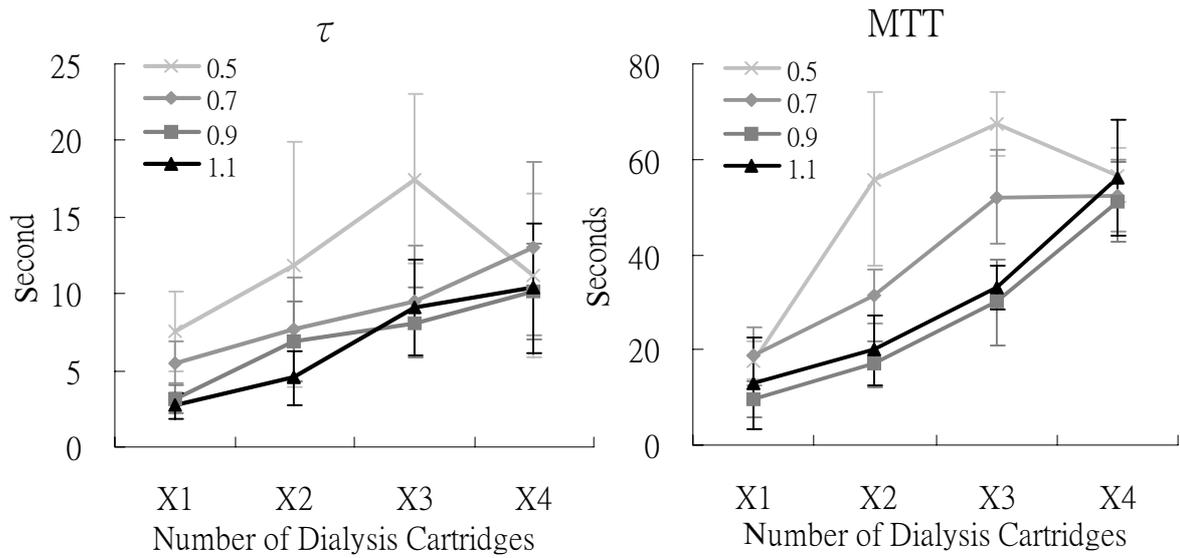


圖(4-7) TI 曲線顯示微氣泡在透析管中有分組通過的情形

由於血液透析管是一個複雜的系統，微氣泡可經由許多不同的路徑由輸入端流至輸出端，因此可能會在 TI 曲線中看到微氣泡分組通過的現象，以圖(4-7)的曲線為例，20~30 秒為第一組，微氣泡近似直線通過；30~70 秒為第二組，微氣泡經稀釋後流出透析管；80 秒後為第三組，可能是殘留在透析管中微氣泡逐漸流出的情形。在特定的流量及透析管管數時，分組流出的現象會十分明顯（管數少流量高時由於不同的微氣泡群組間的時間間格很短，因此不同群組傾向於複合在一起；而管數多流量低時不易有直接通過的第一群組產生，因此在某特定的管數及流量配合的情況下才會有二到三個微氣泡群組產生），因而造成參數分析上的困難。由於本研究所要觀察的參數是微氣泡稀釋的現象，因此以圖(4-7)為例，我們所要分析的應是 30~70 秒間的  $\tau$  及 MTT 值，故在往後的分析中，當有此現象產生時，我們只取出可代表微氣泡均勻擴散的群組做分析，其他的部分都設為零以避免分析的誤差。

#### 4.2.1 輸出端 TI 曲線分析

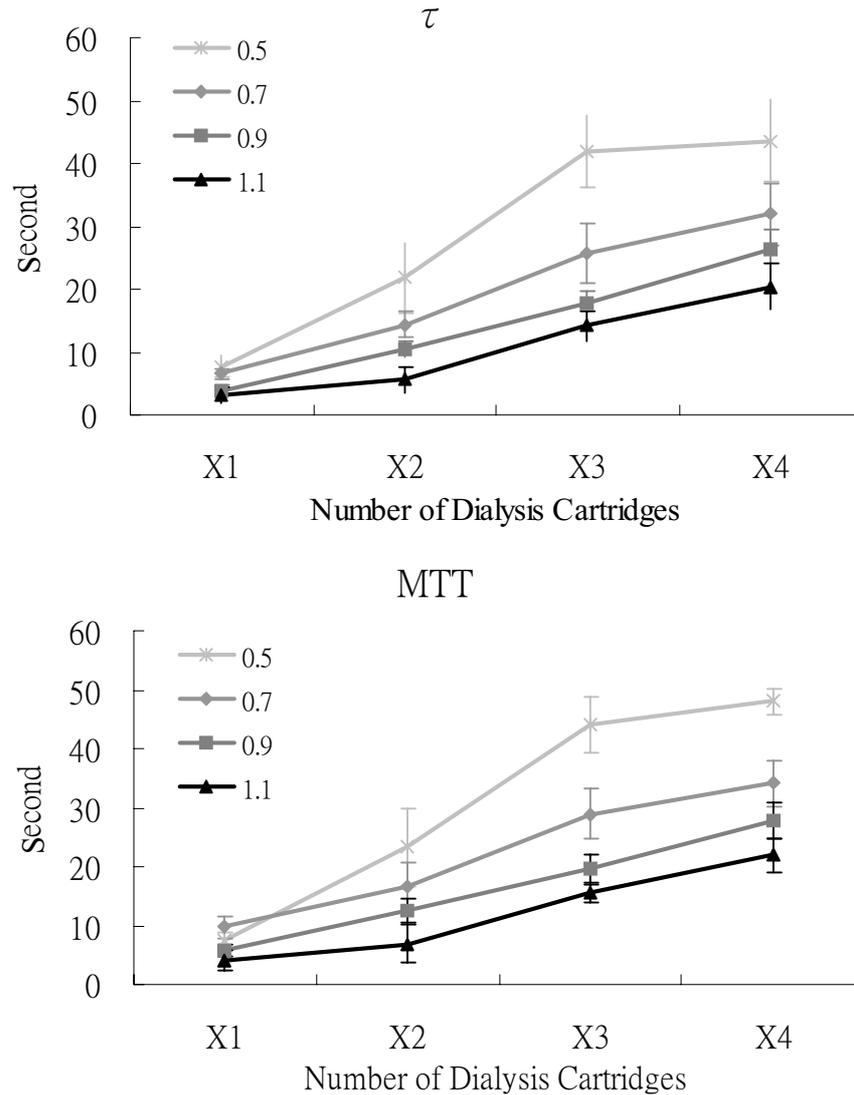
圖(4-8)為透析管輸出端 TI 曲線所分析出的  $\tau$  及 MTT 值，X1、X2、X3、X4 分別代表一到四根血液透析管的實驗。理論上來說，管數多(體積大)以及流量低時所得的參數值應該越大，但由於量測時雜訊頗大，使得  $\tau$  及 MTT 值所得的結果皆不盡理想，除了標準差都不小外，四個不同流量的區隔並不明顯，且在流量低且管數多的時候參數值都過小，使得趨勢不正確。



圖(4-8) 透析管輸出端的參數分析結果

#### 4.2.2 利用 curve-fitting 降低雜訊

為了消除雜訊對參數分析所造成的影響，以及減低當 TI 曲線有如圖(4-7)分組的情況發生時的影響，我們先將輸出端 TI 曲線以 gamma variate function 做 curve-fitting 後，再以同樣方式計算  $\tau$  及 MTT，結果如圖(4-9)所示。經過 curve-fitting 後可明顯發現在所有的情況下標準差的值都小得多，且流量低、管數多的時候都參數值也被修正回來，不會有太大的現象；四個不同流量間的區隔變得明顯的多，就趨勢上來說也十分穩定，除流量 0.5 l/min 稍差外，另外 3 個流量都有近似線性的關係；由於是經過 curve-fitting 後的結果， $\tau$  及 MTT 就數值上來說十分接近。



圖(4-9) 透析管經 curve-fitting 後的參數分析

以 gamma variate function 來 fit 實驗所得的 TI 曲線時，有時會有明顯的誤差，由於 gamma function 為單調上升接著單調下降的形式，當 TI 曲線有前述分組通過的現象發生時，或當微小氣泡有堆積於管壁上的情況發生時，curve-fitting 會因遷就於整體曲線誤差最小而使 fitting 的結果不十分理想，此情形雖可以透過將 TI 曲線某些區段的值都設為零來解決，然而設零的分界點並不明顯，因而造成一定程度的誤差。

將圖(4-9)的四條曲線以線性回歸的方式做近似後，所得的斜率、截距及相關係數如表(4-1)所示。平均相關係數(表中 c.c.)約為 0.95，表示每條曲線都有高度的線性相關；相較於參數值的大小，截距都接近於零，顯示體積為零時參數值亦接近零；在斜率的計算方面，由於  $\tau = V/Q$ ，其斜率應為  $Q^{-1}$ ，故斜率和流量相乘應為定值 1，然而由於透析管真實的體積未知，圖(4-9)的橫軸只是和體積成正比的數列，並沒有單位，因此所求得的斜率單位為秒，其值和以真實體積為橫軸所得的斜率會相差一根透析管體積的倍率。在最後一欄斜率和流量的乘積中，可發現此乘積約為定值，其大小約為 100 ml，而粗估透析管體積約為  $\pi \cdot (100\mu\text{m})^2 \cdot 30 \cdot 8600 \sim 80$  ml，若考慮微氣泡流入透析管前所流經的矽膠管體積，則此大小應屬合理的結果。

	Flow(l/min)	Slope(s)	Intercept	c.c.	Flow×Slope(ml)
$\tau$	0.5	12.75	-3.15	0.920	<b>106.27</b>
	0.7	8.76	-2.22	0.989	<b>102.16</b>
	0.9	7.45	-4.04	0.997	<b>111.76</b>
	1.1	6.02	-4.18	0.963	<b>110.28</b>
MTT	0.5	14.25	-4.96	0.946	<b>118.78</b>
	0.7	8.50	1.11	0.978	<b>99.18</b>
	0.9	7.28	-1.72	0.998	<b>109.27</b>
	1.1	6.26	-3.53	0.969	<b>114.73</b>

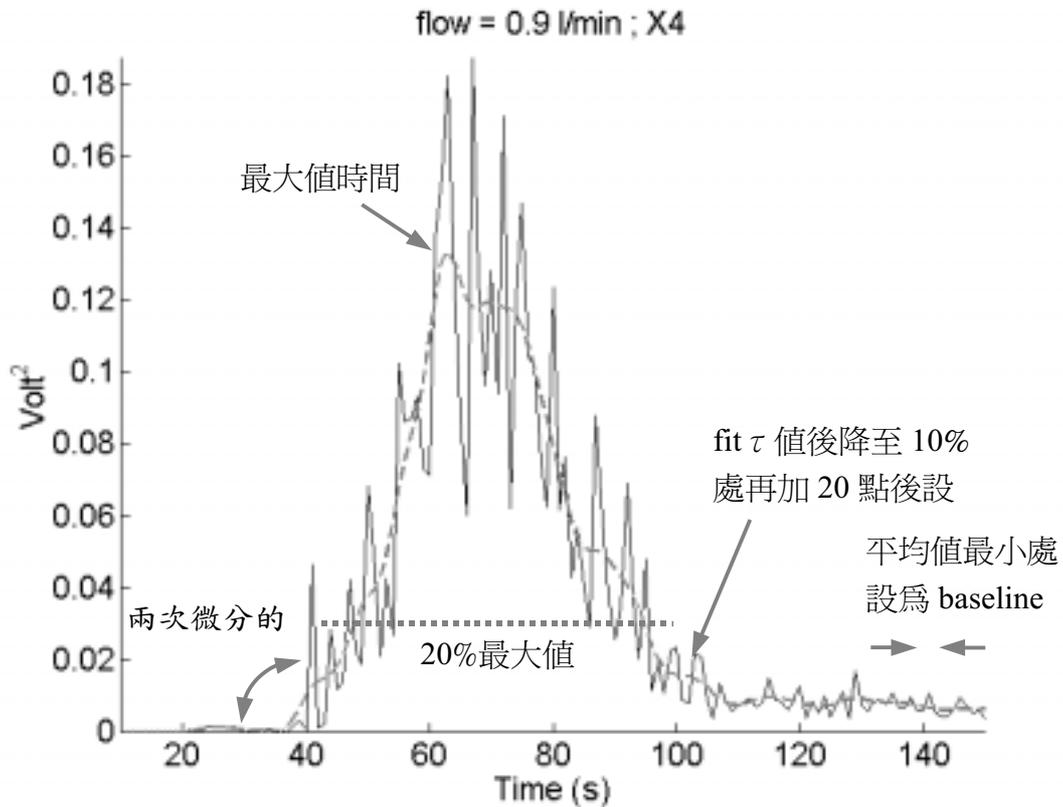
表(4-1) 線性回歸結果

### 4.2.3 參數分析自動化

在參數分析的過程中，由於所取得的TI曲線往往有很大的雜訊，因此有幾個時間點需要以人工方式做觀察後才能得知，分別是最大值時間、反射訊號開始增強的時間、將曲線設零的時間及計算 baseline 的時間。然而我們所做實驗的筆數十分多，以人工方式觀察十分耗時，且在實際應用系統上不可能需要使用者自行觀察來求參數，因此我們透過一些技巧來求得上述的數個時間點，並將分析出的結果和以人工觀察的結果做比較，各時間點的判斷方式如下：

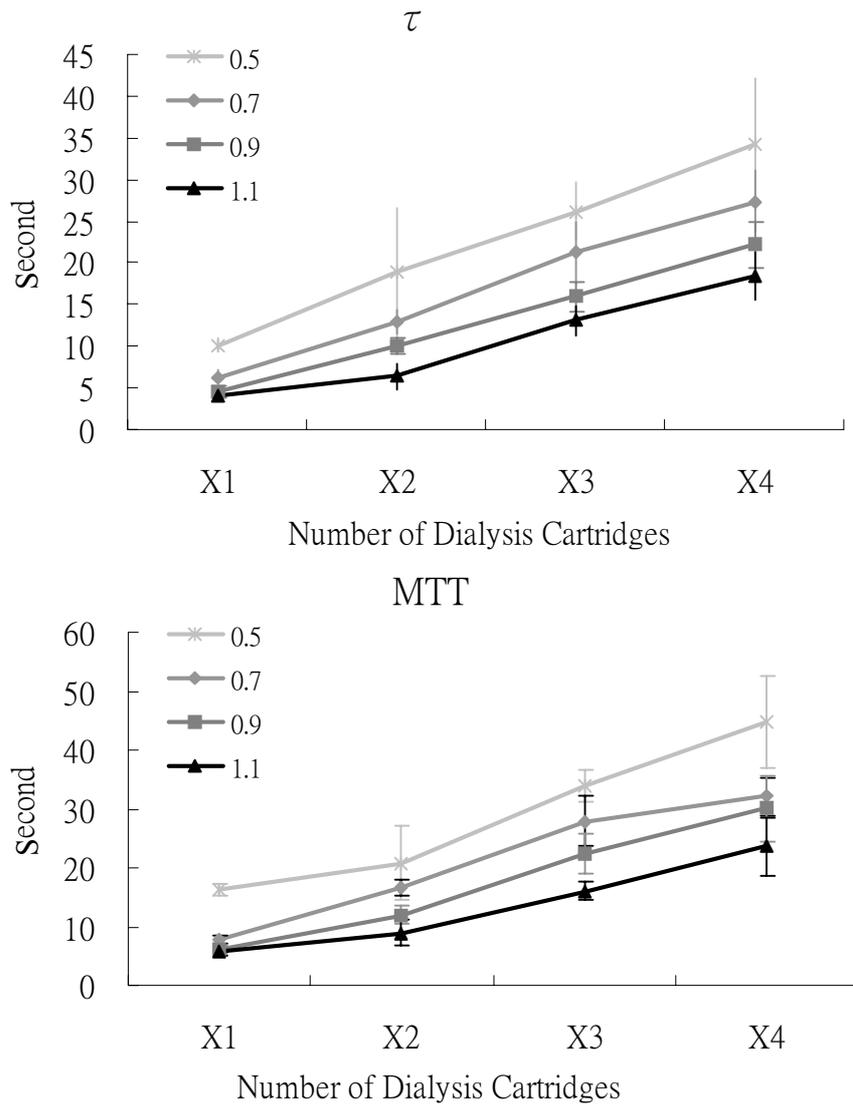
- Baseline：將TI曲線分成許多區段(每5個點一個區段)，取平均最小者為baseline
- 最大值時間：先將曲線經過一低通濾波器濾波，減低雜訊所帶來的震盪，再取最大值的時間
- 反射訊號開始增強的時間：曲線經過低通濾波器後，取相鄰兩點斜率變化量最大的地方，亦即經過兩次微分後的最大值位置，其中：
  1. 最大值之後的點都不作判斷
  2. 高過於最大值20%的點不作判斷
  3. 只考慮斜率變大的情形，即斜率由接近零變為正斜率處，因此負斜率處都不做判斷
- 後段曲線設零的位置：求得曲線的時間常數 $\tau$ 值後，以此時間常數計算由最大值降到10%的時間，由於若判斷不準確時，太早就設零會造成很大的誤差，因此將計算出的時間再將上一定點數後(約20點)當作開始設零的時間

上述的判斷方式示意可參考下圖(4-10)



圖(4-10) 各時間點判斷示意圖

結果顯示，上述的判斷方式在 baseline 及最大值位置的判斷幾乎都正確；反射訊號開始增強時間的判斷有則許多難處，尤其在訊號訊雜比低、TI 曲線分成二到三個群組而訊號增強又不明顯的時候，往往會判斷錯誤，然而此時即使人工觀察調整也未必能清楚地判斷；在設零起始點的判斷方面大致良好，又由於有再外加一定的點數，因此後段設零的時間判斷不準確對參數的影響有限。此部份的分析結果如圖(4-11)所示，大致上求得的參數值和人工觀察的結果接近，由於流量 0.5 l/min 時的訊雜比低，誤差也相對較大。



圖(4-11) 以程式判斷時間點的分析結果

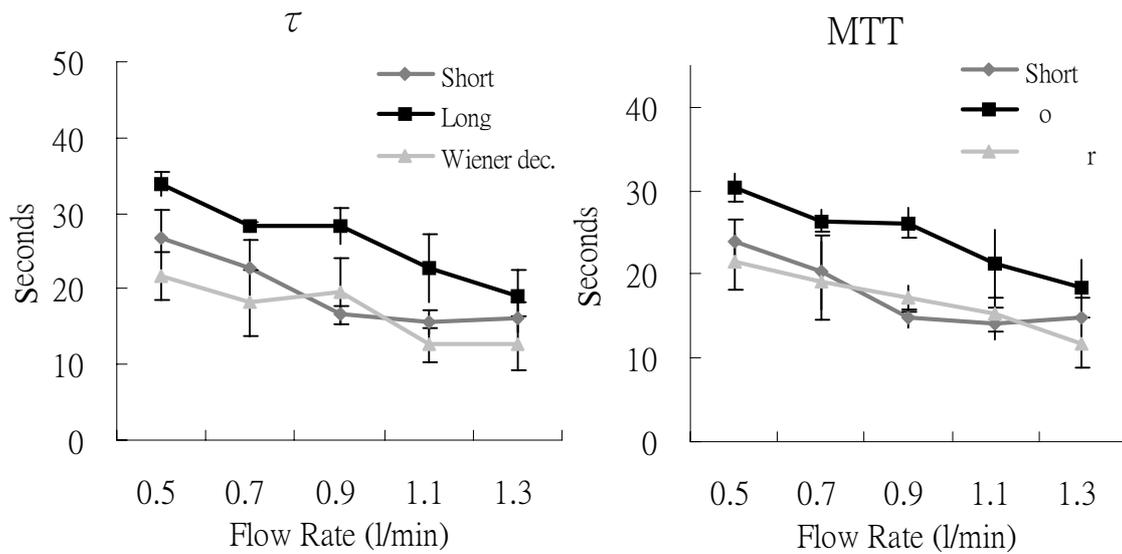
## 4.3 利用 deconvolution 降低輸入端波形的影響

在 4.1 及 4.2 節中，藉著觀察 mixing chamber 的輸出端波形來研究稀釋理論在不同實驗條件下的適用性，在此節中，我們討論稀釋理論對於線性系統假設的正確性。根據稀釋理論，將輸入端的微氣泡濃度對時間變化和 mixing chamber 的響應(transfer function)做 convolution，即可得到輸出端的濃度對時間變化，我們嘗試著以實驗來印證這個關係

### 4.3.1 單一 mixing chamber

首先，我們採用的實驗架設如圖(3-3)所示，mixing chamber 使用開口反向的空心球體；對比劑為以白蛋白配置的微氣泡懸浮液；為得到較穩定的結果，每個情況都做五次實驗取其平均。在對比劑注射處，分別以大量瞬間注射和長時間注射(注射時間約 25~30 秒鐘，注射速率刻意不固定使波形不為方波)來改變輸入波形，長時間注射所得的輸出/輸入端 TI 曲線並分別以式(2-12)、式(2-13)及式(2-14)所述的 Wiener filter 做 deconvolution，取曲線最穩定的結果來做參數分析，並和其他情形做比較。

此實驗結果如下頁圖(4-12)所示，圖中可看出當輸入波形不近似於 impulse 時的確對輸出波形有顯著的影響，長時間輸入情況下所得的參數明顯比短時間輸入的參數來得大， $\tau$  及 MTT 都約有 10 秒鐘的差距。長時間輸入經過 Wiener filter deconvolution 的修正後，所得的參數和短時間輸入的參數變得較為接近，顯示對於  $\tau$  及 MTT 兩個參數來說，deconvolution 的確具有降低輸入端波形影響的功能。

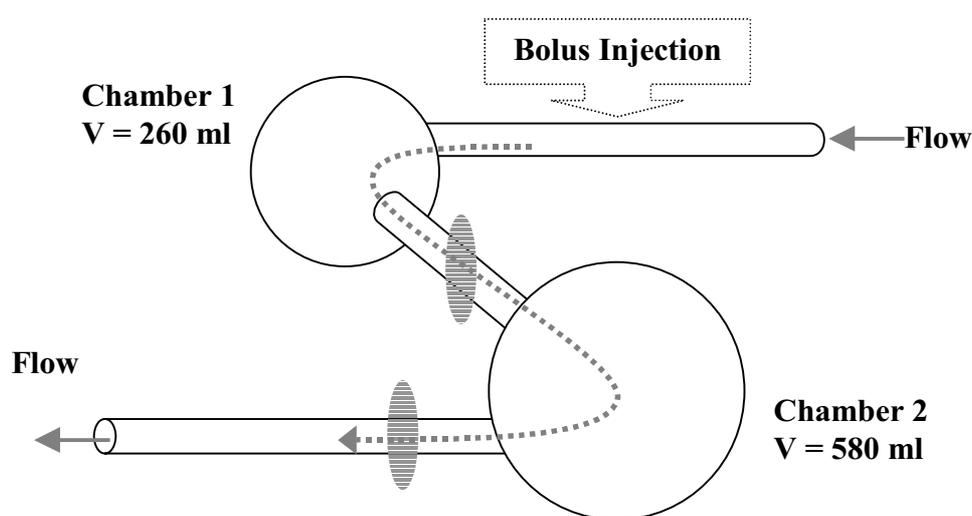


圖(4-12) 長時間及短時間注射的實驗結果

理論上經過 deconvolution 後，由於除去了輸入端波形變化的影響，所得參數的標準差應會減小，然而由於實驗所得的 TI 曲線雜訊原本就不小，又 Wiener filter 的 deconvolution 方法有其限制(如必須假設輸入端波形沒有雜訊存在、必須先有一個能恰當描述輸出端波形的函數等)，因此未能做到十分理想的 deconvolution，而 deconvolution 的方式有許多種類，或許有更適合的方式能夠得到更好的分析結果。

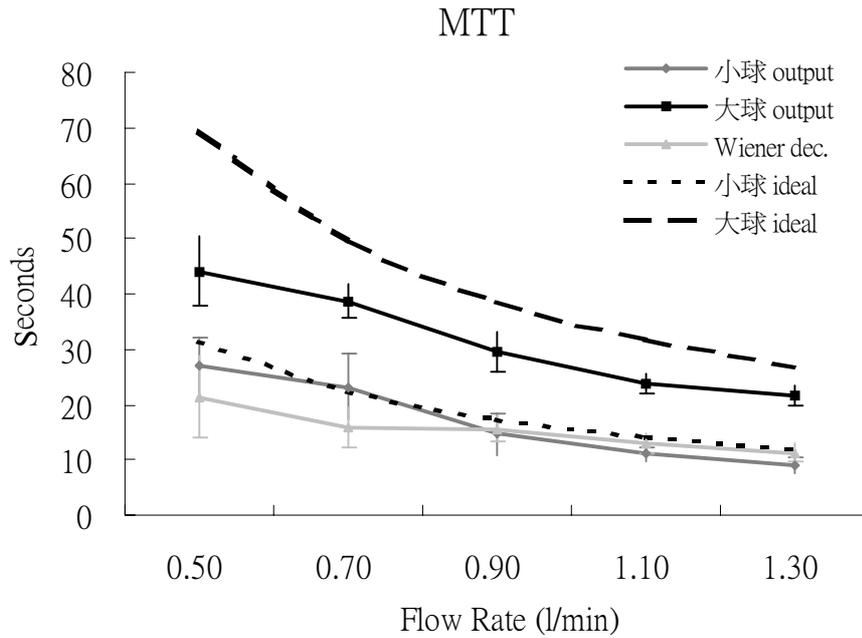
### 4.3.2 兩個 mixing chamber

接著我們量測兩個 mixing chamber 的狀況下 deconvolution 的關係是否仍成立，mixing chamber 部分的實驗架設如圖(4-13)所示，所使用的兩個 mixing chamber 都是開口反向的空心球體，兩個超音波探頭分別在兩個 mixing chamber 的輸出端做 TI 曲線的擷取(圖中灰色區域為訊號擷取處)：



圖(4-13) 兩個 mixing chamber 實驗架構示意圖

實驗結果如圖(4-14)所示( $\tau$  和 MTT 的結果類似)，三條實線分別表示小球輸出端、大球輸出端及經過 deconvolution 後曲線的 MTT 值，虛線為以體積除以流量所得的理論值。經過比較，小球輸出端的 MTT 結果和理論值十分接近；而在大球輸出端部分，理論上分析所得的 MTT 值應該會等於兩顆球 MTT 的相加<sup>[25]</sup>，而當 mixing chamber 的個數不多時， $\tau$  值也約等於之前各 mixing chamber  $\tau$  值的和，但我們實驗所得的分析值明顯地小了許多，這可能是因為微氣泡流經兩個 mixing chamber 及數段管子後，許多微氣泡黏著於管壁或 mixing chamber 表面，濃度降低了許多，使得 TI 曲線有很大一部份已在 baseline 之下，因而 MTT 值變大的情形不如預期，詳細討論請見 5.2 節。



圖(4-14) 兩個 mixing chamber 的實驗結果

由圖(4-14)可看出由於大球輸出端的參數值已經不如預期的大，deconvolution 後的曲線雖有逐漸下降的趨勢，下降幅度也同樣不如預期，無法有效區分出不同流量間的差別。大致上來說，deconvolution 後的結果只能顯現出兩球輸出端分析結果的差值，而在此實驗中趨勢不夠明顯，和理論值也有很大的不同(理論上應該和“大球 output”曲線相近)，因此目前在我們的實驗架構下，並無法對兩個 mixing chamber 的情形做出很好的實驗結果，未來希望設計出其他的實驗架構來觀察這個現象。

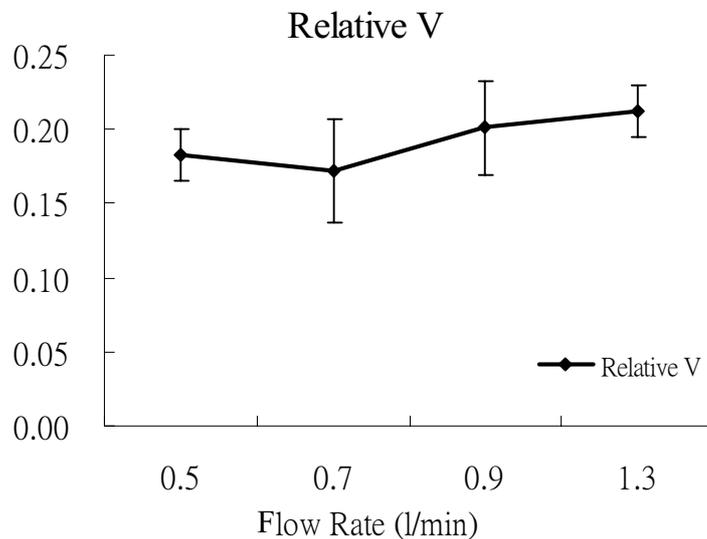
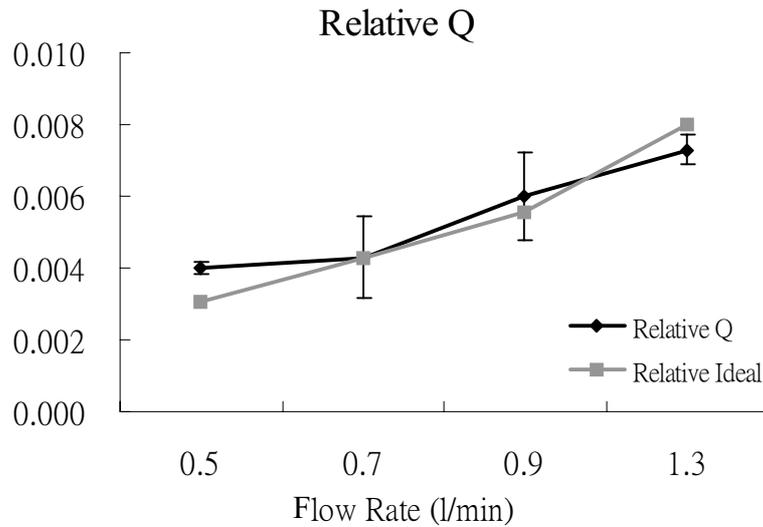
## 4.4 其他參數分析

本研究的重點擺在  $\tau$  及 MTT 的參數分析，除了  $\tau$  及 MTT 外，尚有許多其他具有分析價值的參數，例如相對流量、體積及 curve-fitting 後個各項參數等。由於可能具有分析價值的參數非常多，目前我們對  $\tau$  及 MTT 以外的參數只提出初步的實驗結果，其詳細的分析討論為我們的未來工作之一。

### 4.4.1 相對流量及體積

在相對流量(Q)及體積(V)的求取上，由於以 albumin 調配對比劑時，對比劑的劑量較難精確控制，包括 albumin、空氣和水的用量、調製好到注射的時間、以及在針筒中推擠的次數等都會直接影響到微氣泡的濃度及容量，因此在 albumin 的實驗中我們並不以式(2-8)及式(2-9)所述的方式分析相對流量及體積。

以 Levovist®所做的實驗中，由於所使用的劑量固定，因此可以分析流量及體積參數。由於實驗所得為反射回音強度而非實際微氣泡的濃度，因此在濃度及強度間成正比的假設下，依據式(2-8)及式(2-9)所計算出的結果是相對值而非絕對值，計算結果如下頁圖(4-15)。圖(4-15)上圖為相對流量，其中的理論值曲線是以流量 0.7 l/min 為標準，依序外插出另外三個流量的理論值，可看出實驗所得結果和理論值頗為接近，除趨勢正確外也能反應出不同流量間的倍數關係。



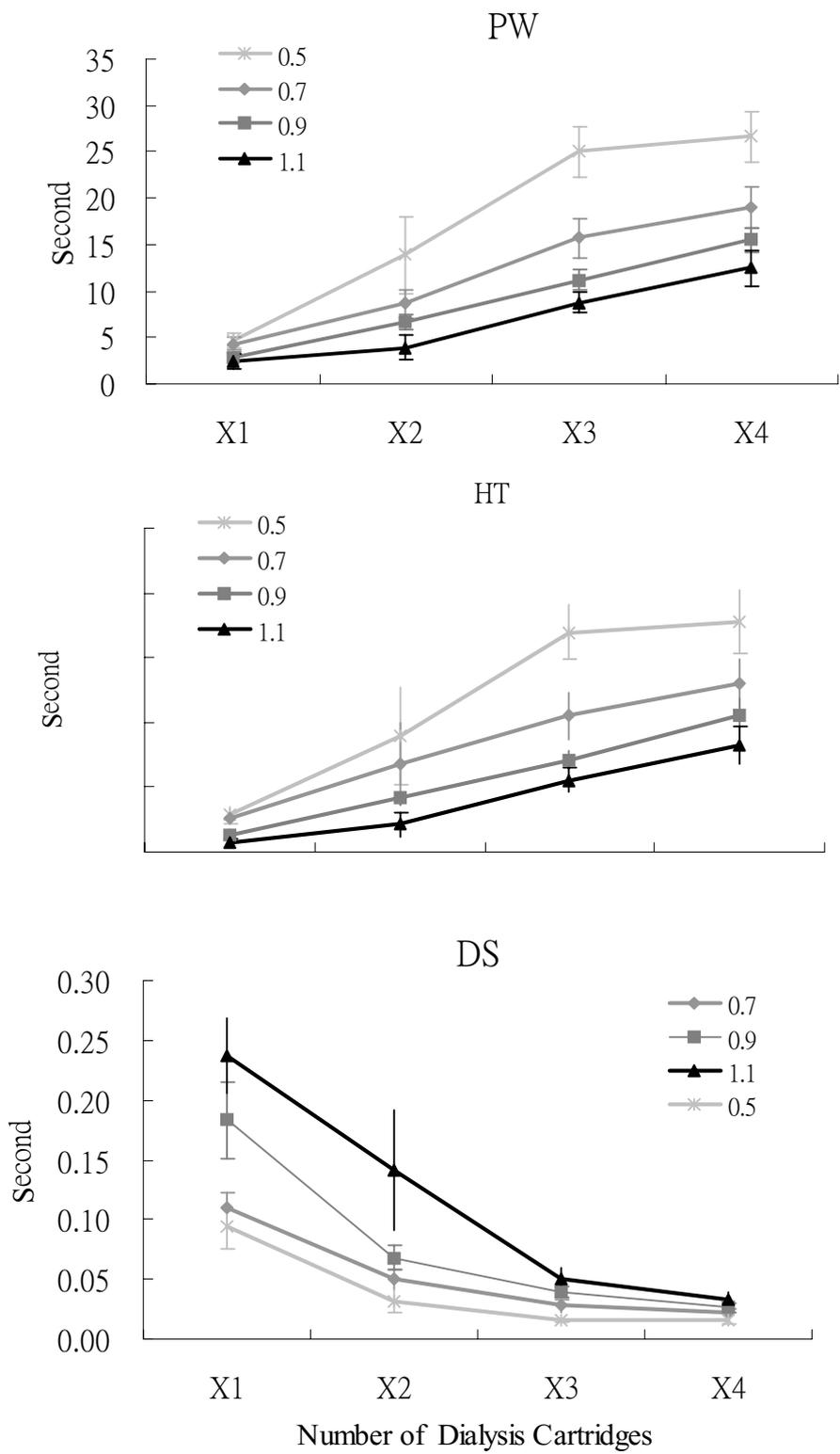
圖(4-15) 相對流量及體積的參數分析結果

圖(4-15)下圖為相對體積計算結果，由於都是同一個 mixing chamber，理論上無論流量多少所計算出的體積都會一樣，而結果顯示約有 10%~15%的誤差。結果未盡理想的原因除了反射回音強度未必正比於微氣泡濃度等根本問題外，根據式(2-9)，體積是由流量求出，流量計算中的誤差會以平方的形式反應在體積的結果上，因此體積的計算比流量的計算難度更高。

#### 4.4.2 curve-fitting 後的各項參數

在透析管實驗中，TI 曲線經過 curve-fitting 後可以得出許多不同的參數，參考圖(2-5)中的各個參數，和  $\tau$  及 MTT 較相關的參數有 PW(peak width：峰值寬度)、HT(half time：由峰值降到一半高度的時間)及 DS(descending slope：曲線下降部分的斜率)等，這三個參數的實驗分析結果如下頁圖(4-16)所示：

由圖(4-16)可看出 PW、HT 及 DS 的參數分析結果基本上也符合預期，在不同的流量及體積下有明顯的區隔，顯示其分析上的價值。和  $\tau$  及 MTT 兩參數比較起來，PW、HT 及 DS 在物理意義上有程度上的不同，可分別代表不同的物理現象，雖然在我們目前的實驗架構上無法看出其差別，然而經由個別的實驗設計，應該可以顯現出各參數的獨特性，再進一步探討其分析的價值。



圖(4-16) PW、HT 及 DS 的參數分析結果

## 第五章 結論與討論

由於稀釋理論應用於超音波界的研究尚屬較新的研究領域，對於如何將單純的稀釋理論應用於實際的量測系統乃至於人體，尚有許多極待克服的問題，因此本論文的重心在於研究稀釋理論應用於真實系統的適用情形，所討論的範圍包括欲適用於理論狀況有哪些較關鍵的因素、各參數的分析情形、不同系統的分析技巧、deconvolution 應用的問題等。在本研究中，除了建立一可行的實驗架構外，主要針對  $\tau$  及 MTT 的參數分析做詳細的實驗及討論，以及對於 deconvolution 在實際量測資料上的可行性做一探討，以提供在此主題上作進一步研究的基礎。以下分別針對這兩個主題做討論：

### 5.1 $\tau$ 及 MTT 的分析

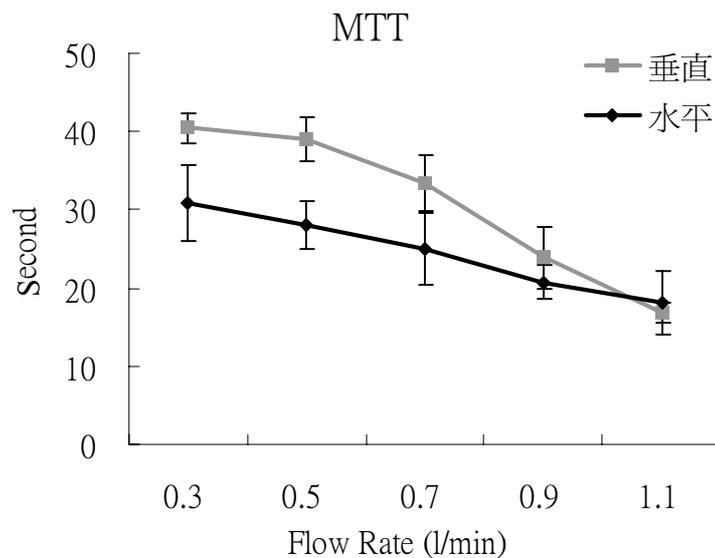
在此兩個參數的分析上，我們發現 mixing chamber 的設計方式、mixing chamber 的體積大小、對比劑的種類等因素都會對分析結果造成一定程度的影響，唯有在特定條件下理論值和實驗值才會趨於一致。而除了以上幾點，尚有許多因素可能影響參數分析的結果，關於參數分析的變異性，我們分以下幾點來討論：

#### 液體流動的型態

在稀釋理論中，散射子在進入 mixing chamber 後，必須先經過均勻的擴散，才隨著液體逐漸流出 mixing chamber。在流動的過程中，mixing chamber 中的散射子必須一直保持著“均勻擴散”的形

式，才符合理論模型。然而此條件在實際狀況下並不容易符合，以我們所設計的 mixing chamber 為例，當輸入及輸出端的開口同向時，擴散子尚未擴散完全即隨著水流流出 mixing chamber，而即使將輸出及輸入端開口設計成反向(如圖(3-6b)的 mixing chamber)，也很難做到擴散子在 mixing chamber 中是完全均勻的擴散。

液體流動型態對參數分析的影響除了可由圖(4-2)、圖(4-4)及圖(4-5)的比較來分析外，亦可由下述實驗做一觀察，我們分別將“輸入端探頭 - mixing chamber - 輸出端探頭”以水平及垂直的方式架設(垂直架設中輸入端探頭在下，輸出端探頭在上)，控制其他變因相同分別做實驗，將所得的參數分析結果做比較，結果如圖(5-1)所示：



圖(5-1) 水平及垂直架設的 MTT 值比較

由於垂直架設的實驗中，液體在 mixing chamber 中的流動受到重力的影響，混合較為均勻，可以使微氣泡有較均勻的擴散，因此分析所得的參數也較大，而此差距隨著流量的增高逐漸減小，至 1.1 l/min 的流量時因為流速很快，液體的流動受重力的影響相對變小，使所得 MTT 值趨於相同。可知液體在 mixing chamber 中的流動情形除了受 mixing chamber 形式的影響外，和流量大小也有關係，當流動型式不同時，參數分析的結果也不相同。

## 濃度和強度間的關係

實驗中所量得的 TI 曲線為反射回音強度隨著時間的變化情形，然而，稀釋理論中的描述皆為濃度隨著時間的變化。在分析過程中，我們假設反射回音強度和微氣泡的濃度成正比，但事實上反射回音強度雖然隨著濃度的增加而增強，超音波通過含微氣泡液體的衰減也同時增加，使得濃度和強度間為一非線性的關係，且具有複雜的數學形式。

在參考資料[17]中，對於微氣泡濃度和反射回音強度有公式的推導，當焦點位於管壁中央時，微氣泡濃度和反射強度間的關係為

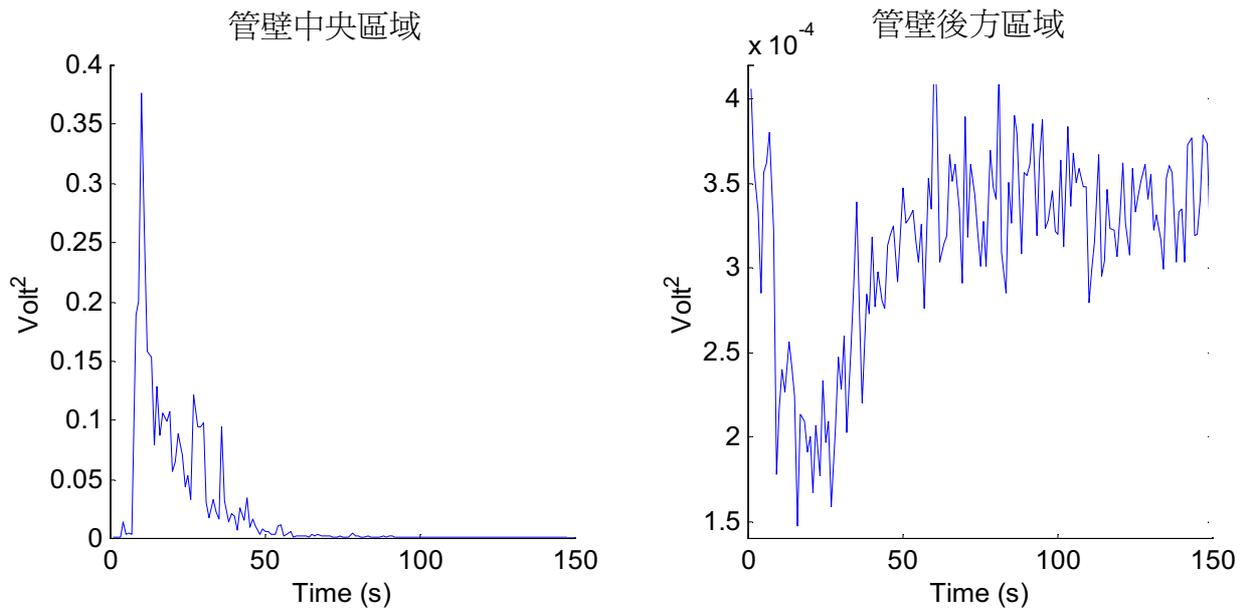
$$\frac{s(t)}{BL} = -4L\sigma_a n(t) \left[ 1 + \frac{\sigma_d}{\eta_{BL}} (t) \right] \quad \text{式(5-1)}$$

上式中  $n(t)$  為濃度函數， $P_S(t)$  為反射強度變化， $P_{BL}$  代表未注射對比劑前的反射訊號大小，為 baseline 的成份， $\eta_{BL}$  為注射對比劑前的反射係數 (backscatter coefficient)， $\sigma_a$  為對比劑微氣泡的 attenuation cross section， $\sigma_d$  則為 differential backscatter cross section。由式(5-1)可看出若能知道  $\eta_{BL}$ 、 $\sigma_a$ 、 $\sigma_d$  等參數，即可經由疊代的方式將強度轉換為濃度，然而由於前述的幾個參數難以經由實驗量得，且數學形式也過於複雜無法簡化，使得在應用式(5-1)上有其困難。

若焦點位於管壁後方區域，由於此時反射是在管壁後發生，反射係數並不因的對比劑注入而改變，因此可將上式中的  $\sigma_d$  設為零，則其強度--濃度轉換式可簡化為

$$(t) = -\frac{1}{4\sigma_a} \ln \left[ \frac{P_s(t)}{P_{BL}} \right] \quad \text{式(5-2)}$$

根據式(5-2)，即使不知道  $L$ 、 $\sigma_a$  也能做  $\tau$  或 MTT 的計算，然而根據經驗，管壁後方區域訊號都十分微弱，如圖(5-2)所示，管壁中央區域和後方區域反射回音強度的改變量約有數百到上千倍的差距，因此在我們的系統中極難量測到穩定可分析的資料，通常都因為訊雜比太低而無法進行分析。



圖(5-2) 不同區域所量得 TI 曲線峰值大小的比較

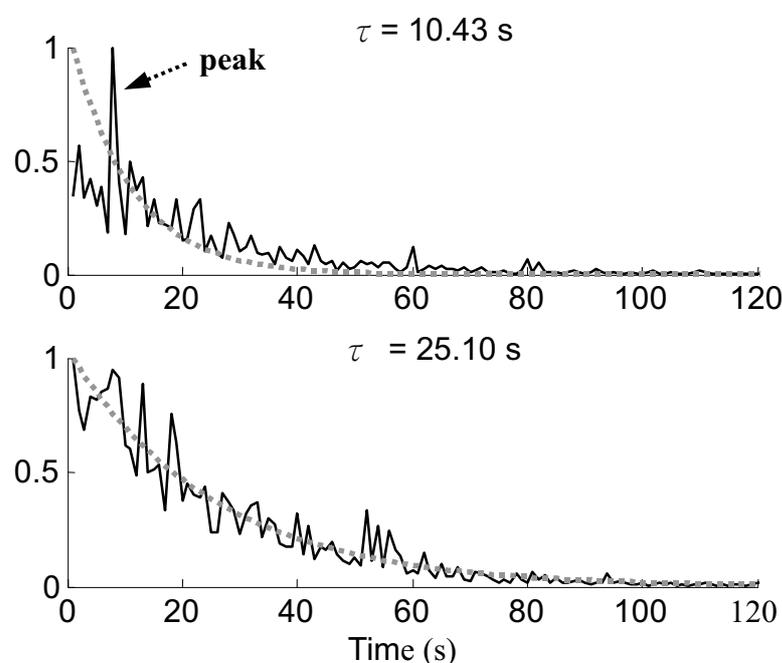
此外，要將回音強度轉換為真實的微氣泡濃度還必須面連許多實際的困難，除了前述的模型未知外，對比劑注射方式、實際通過取樣體積的微氣泡個數及大小、系統內各區域的水壓、發射訊號的強度及頻率等，都會對所擷取的訊號造成一定程度的影響，而要將這些因素都精確地模型化是極為困難的<sup>[26]</sup>。

截至目前為止，我們所參考過以超音波對比劑來研究稀釋理論的所有文獻資料中，除了 X. Chen 及其研究團隊正致力於解決此一問題外，其他的研究多是以商用超音波機器取得 B-mode 影像，藉著圈選 ROI 來計算 TI 曲線，而這些研究對於商用機器在原始訊號上做的處理並不討論，濃度--強度間的關係自然也都沒有考慮。我們的實驗是以單一探頭量取訊號，由原始資料到參數分析的結果皆可完全掌控，而對於濃度--強度間的轉換，目前我們只能依循其他的

全掌控，而對於濃度--強度間的轉換，目前我們只能依循其他的相關研究<sup>[13~16][23][24]</sup>，假設回音強度和微氣泡濃度有高度的相關性，以進行參數的分析，而此假設會造成多少的誤差並不容易正確地衡量，根據參考資料[15]的研究，由於微氣泡高濃度時的衰減比低濃度時的衰減明顯得多，在濃度高時強度轉換成濃度的比例較濃度低時來得小，因此其影響應該是使得 $\tau$ 及MTT的分析結果較大，唯尚須以實驗來印證其結果在我們的實驗系統中是否成立。

## 雜訊

實驗資料中的雜訊主要來自量測系統本身的雜訊及實驗架設的不穩定性等。當實驗架設不夠穩定時，TI曲線上會出現額外的峰值，這可能是因為有氣泡從外界洩漏進入系統而產生，即使是小到肉眼看不見的氣泡都有可能造成很大的影響，使得 $\tau$ 值分析有很大的誤差，如圖(5-3)所示：



圖(5-3) 上圖及下圖為同樣狀況下所取得的TI曲線，上圖約10秒(箭頭處)有一peak，使得 $\tau$ 值分析不正確

圖(5-3)上圖及下圖為同一流量的 TI 曲線，理論上其  $\tau$  值應該相同。上圖約 10 秒處有一額外峰值出現，使得  $\tau$  值的分析結果小了許多，此現象並不易以一低通濾波器來濾除，而以人工方式去除既耗時又不切實際。相較之下，此現象對 MTT 的影響較小，有時  $\tau$  值必須捨棄而 MTT 仍可分析。

此外，若將 mixing chamber 輸出端的 TI 曲線粗分為直接通過成分和稀釋成分的相加，稀釋理論中所描述的是稀釋成分的 TI 曲線，但雜訊的提昇卻較易破壞訊號較弱的稀釋成分，而保留了較高較窄的直接通過成分，因此雜訊越高， $\tau$  和 MTT 的分析結果即越不能反應出真實的稀釋狀況。

## 微氣泡濃度 vs. baseline

稀釋理論中所描述的都是濃度的變化，當沒有微氣泡通過時的濃度為零，亦及 baseline 為零，但實驗所取得 TI 曲線的 baseline 為一有限小的數值，使得微氣泡注射濃度會直接影響 MTT 的計算結果，MTT 值會隨著注射濃度的減低而逐漸減小。若注射濃度很低，使得 TI 曲線大部分落在 baseline 以下，則計算 MTT 已經沒有實質上的意義。在此一方面，理論上  $\tau$  值的計算較不受影響，每一段曲線所得的  $\tau$  值應該會相同，然而實際狀況下微氣泡在 mixing chamber 中的擴散往往不均勻，若將 TI 曲線粗分為直接通過及均勻擴散兩部分，微氣泡濃度不高時擴散部分容易埋在 baseline 之下，而直接通過部分的  $\tau$  值很小，使  $\tau$  的分析也會受到很大的影響，根據經驗甚至比 MTT 受到的影響還大。而微氣泡的濃度不能無限制地提昇，當微氣泡濃度高時，微氣泡會有聚集並堆積於管壁的現象，故微氣泡的注射濃度必須在一定的範圍內，且必須維持衡定。

此外，微氣泡在流動的過程中，個數可能會隨著時間而逐漸減少，濃度也逐漸降低，使量得的 TI 曲線有一額外的衰減，造成參數分析上的誤差，此效應目前仍難有精確的修正方式。

## 分析技巧

得到 TI 曲線後，後續處理的技巧會造成一定程度的誤差。我們目前的 curve-fitting 是採用 gamma function 的曲線，而 fit 後的曲線和原曲線往往會有特性上的改變，根據經驗，fit 前後的 MTT 值通常可保持接近，但  $\tau$  值則變化較大，顯示雖然 curve-fitting 可以抑制雜訊，卻會對結果造成影響。另外當雜訊較大時，在 TI 區線上選點方式的不同，尤其是選擇何時開始將曲線設零的時間，也會對結果(尤其是 MTT 值)造成不小的影響。

將上述的各項因素做一整理，結果如表(5-1)：

影響因素		$\tau$ 值	MTT 值	備註
流動型態	水平架設 vs. 垂直架設	垂直大	垂直大	
	開口同向 vs. 開口反向	反向大	反向大	MTT 影響較小
濃度 → 強度		變大	變大	待進一步討論
雜訊		變小	變小	
空氣洩漏入系統		變小	不一定	
注射濃度過低		變小	變小	擴散均勻時 $\tau$ 值可能不變
微氣泡衰減		變小	變小	MTT 影響較小

表(5-1) 各種影響參數分析的因素

上表中大部分的情況下 MTT 所受的影響皆比較小，由實驗結果也可看出 MTT 值的確比起  $\tau$  值穩定，且通常較接近理論值，因此我們認為欲將稀釋理論應用於實際狀況時，MTT 值會是一個比  $\tau$  值更值得參考的參數。

## 5.2 Deconvolution 的適用性

目前我們主要針對同一個 mixing chamber 的輸入及輸出端 TI 曲線作 deconvolution，結果如第四章所述，當輸入端 TI 曲線不是大量瞬間注射(bolus injection)時，輸出端 TI 曲線的參數值會受到影響，而經過 deconvolution 後有一定程度的修正效果。我們採用 Wiener filter 來做 deconvolution 的動作，其原理在附錄 B 中有詳細的敘述，基本上必須先假設一足以適當描述輸出端波形的函數，再以此波形計算出 filter 的係數，由於所假設的型式是一個穩定無雜訊的波形，因此 Wiener filter 的好處是結果穩定，可有效地消除雜訊所帶來的極點，得到穩定的波形做進一步分析。然而此類需先假設模型的 deconvolution 方式，最大的缺點在於所假設的模型是否真的合適，當模型和實際資料有特性上的不同時，雖然仍然可以得到穩定的結果，卻未必能真正反應出真實波形的變化，例如我們所採用的 gamma function 是不適合描述有多個峰值的波形的。

在 Wiener filter deconvolution 的架構下，欲改進上述的缺點，可以採用更適合的模型來描述波形，例如高階的多項式函數可能更容易反應出波形的變化；除此之外，可以採用不需假設模型的 deconvolution 方式，在不預設波形形狀的狀況下做 deconvolution，應該較能忠實地反應出原波形的特性，然而此情況下 deconvolution 結果的穩定性勢必降低。在 deconvolution 方式的選擇上，必須在結果的穩定性和正確性之間做一取捨，由於目前我們的實驗資料訊雜比並不高，因此我們採用較穩定的方式，將來若實驗技巧有所進步，或許採用其他方式會有更好的結果。

在兩個以上 mixing chamber 的實驗方面，除了 4.3.2 節所描述的實驗外，我們也曾嘗試過以透析管來進行同樣的實驗，然而結果都

不盡理想。其可能的原因除了上節中所提到的各項因素外，在兩個以上 mixing chamber 的實驗中，所討論的是不同 mixing chamber 間的比較，因此在兩個 mixing chamber 輸出端做量測時，必須是完全相同的條件，除了兩端的量測系統要有一樣的訊雜比等較易控制的條件外，較難控制的是微氣泡不能有隨著時間衰減的現象，亦即通過兩 mixing chamber 微氣泡的量必須是相同的，微氣泡流動的過程中，破裂、黏著、卡住或是堆積於管壁等現象都不能發生，使得較微弱部分的訊號在第二顆球輸出端不因微氣泡減少而消失，如此狀況下將兩波形做 deconvolution 才能得到較合理的結果。然而，根據我們的經驗，由於氣泡傾向於向上漂浮且具黏著性，經過數次的實驗後，在 mixing chamber 的內面上方都會看見許多黏著的氣泡，可能是影響參數分析結果的原因之一；此外，相較於第一個 mixing chamber 的輸出端，微氣泡濃度在第二個 mixing chamber 輸出端處的濃度已低了很多，因此此處的 TI 曲線可能有較多的成分會被 baseline 所掩蓋掉，使得分析結果不盡理想。目前雖然我們並未能很清楚地解釋 deconvolution 較果不佳的原因，但我們認為我們的實驗架構很可能不會是線性非時變(LTI, linear time invariant)的系統，系統的 impulse response 會隨著輸入端波形的改變而改變，而這是 deconvolution 結果不佳的最主要因素，而我們在實驗室中所遇到的問題，相信在實際的組織或器官中也一樣會遇到，甚至更加嚴重。目前我們仍試著討論此一問題，可能從微氣泡配製方式、注射濃度及 mixing chamber 的架設等方面來嚐試解決。

## 5.3 結論

在本論文中，我們詳細地討論了稀釋理論在實際系統上的適用情形，有哪些因素會對理論的應用造成較大的影響，除了欲建立可印證理論的實驗系統外，也希望能對稀釋理論應用於人體時可能會遇到的困難提供幫助。

由於稀釋理論十分簡化了實際的情況，在大部分狀況下適用性都不好，我們認為 mixing chamber 中流體的流動狀況是最重要的因素，如果散射子在 mixing chamber 中的擴散均勻，則計算所得的參數值即可以做到十分接近理論推導，而惟有在許多實驗條件都在精確地控制之下，均勻擴散的條件才會成立，包括 mixing chamber 的開口方向、體積大小、微氣泡的種類等都會對擴散情形造成一定程度的影響。然而，在各項實驗條件控制得宜的狀況下，原則上我們還是認為稀釋理論能夠成功地套用在空心球體及透析管的系統中，得到定量的分析結果；且在血液透析管的實驗中，由於系統複雜且雜訊較大，適當的 curve-fitting 對分析結果有很大的幫助。

在參數的分析上，結果顯示 MTT 值在正確性及穩定性上皆優於  $\tau$  值，較為適合應用於實際人體系統的分析；相對流量及體積等參數可由實驗得到合理的結果，但受到系統不穩定性的影響很大，且流量的誤差會加倍反應在體積的計算上；其他的參數方面，PW、HT 及 DS 等也都能得到合理的結果，而其適用情形及影響因素有待進一步的研究分析。

由於實驗系統中仍有一些難以精確控制的條件，因此 deconvolution 部分的實驗結果並不完全符合預期，在這些因素未能完全掌控的情況下，mixing chamber 並非是一個線性非時變的系統，而這些在實驗室中所遇到的問題，在真實的組織或器官中也同樣會發生，因而稀釋理論對於線性系統的假設可能難以套用於真實的系統中。

## 5.4 未來工作

本研究目前已架設了一套穩定的實驗系統，參數分析的技巧及程式撰寫也大致完成，未來工作包括再調整各項實驗條件，以獲得可以做出理想 deconvolution 結果的實驗資料；參數分析上也需要尋找更合適的模型來描述波形，並探討是否有更適合的 deconvolution 方式。

本實驗室目前已購置一套可以控制流量波形的流體實驗系統，我們將以這套系統來觀察 pulsatile 流量下參數分析是否會受到影響，以模擬人體脈衝式血流的現象；由於人體的組織或器官通常都不是單一輸出 / 單一輸入的系統，因此設計多輸入 / 輸出的實驗系統，並探討對比劑注射位置、輸出輸入端探頭觀測點對參數分析的影響也是十分值得研究的課題；最後希望以人體實驗印證我們的結果，由於實際情況較難有兩個探頭可同時進行量測，我們可能取頸部超音波影像中頸動脈及頸靜脈區域的訊號進行分析，來探討稀釋理論的適用情形。

## 參考資料

- [1] B. B. Goldberg, "**The Beginnings of Ultrasound Contrast**", Ultrasound Contrast Agents, P1-8, 1997
- [2] Gramiak R. Shah PM. Kramer DH, "**Ultrasound Cardiography Contrast Studies in Anatomy and Function**", Radiology 92, 939-948, 1969
- [3] J. Ophir, K. J. Parker, "**Contrast Agents in Diagnostic Ultrasound**", Ultrasound in Med. & Biol., Vol.15, No. 4, pp. 319-333, 1989
- [4] 周定遠, "超音波對比劑簡介", 中華民國超音波學會  
<http://www.sumroc.org.tw/sumroc/book/echo5-6.html>
- [5] F. Forsberg, "**Physics of Ultrasound Contrast Agents**", Ultrasound Contrast Agents, P9-20, 1997
- [6] F. Forsberg, B. B. Goldberg, "**New Imaging techniques with Ultrasound Contrast Agents**", Ultrasound Contrast Agents, P178-192, 1997
- [7] de Jong N, "**Improvements in Ultrasound Contrast Agents**", IEEE Engineering in Medicine and Biology, P72-82, Nov./Dec. 1996
- [8] P. Toertoli, D. Bagnai, and D. Righi, "**Quantitative Analysis of Doppler Spectrum Modifications Yielded by Contrast Agents Insonified at High Pressure**", IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, Vol. 46 ,No 1, January 1999
- [9] P. Tortoli, M. Pratesi, V. Michelassi, "**Doppler Spectra from Contrast Agents Crossing an Ultrasound Field**", IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, VOL. 47, NO. 3, MAY 2000
- [10] L. M. Wang, K. K. Shung, "**Contrast Medium Assisted Fluid Flow Measurement**", IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, Vol. 42, NO. 2, March 1995
- [11] K. K. Shung and R. R. Flenniken, "**Time-Domain Ultrasonic Contrast Blood Flowmetry**", Ultrasound in Med. & Biol., Vol. 21, No. 1, pp. 71-78, 1995
- [12] F. S. Grodins, "**Basic Concepts in the Determination of Vascular Volumes by Indicator-Dilution Methods**", Circulation Research, Vol. X, March 1962
- [13] A. N. Demaria, W. Bommer, O. L. Kwan, K. Riggs, M. Smith, J. Waters, "**In Vivo Correlation of Thermodilution Cardiac Output and Videodensitometric Indicator-Dilution Curves Obtained From Contrast Two-Dimensional Echocardiograms**", American College of Cardiology, Vol. 3. No. 4, April 1984:999-1004
- [14] S. Kaul, P. Kelly, J. D. Oliner, W. P. Glasheen, M. W. Leller, D. D. Watson, "**Assessment of Regional Myocardial Blood Flow With Myocardial Contrast**

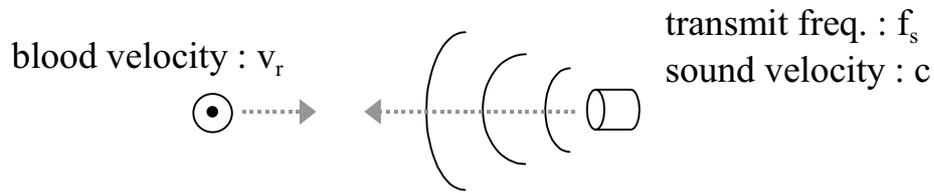
- Two-Dimensional Echocardiography**”, JACC Vol. 13 No. 2, February 1989:468-82
- [15] D Rovai., S. Nissen, J. Elion, M Smith., A. L’abbate, O. L. Kwan, A. N. Demaria, “**Contrast Echo Washout Curves From the Left Ventricle: Application of Basic Principles of Indicator-Dilution Theory and Calculation of Ejection Fraction**”, JACC Vol. 10 No. 1, July 1987:125-34
- [16] T. R. Porter, A. D’sa, C. Turner, L. A. Jones, A. J Minisi, P. K. Mohanty, G. W. Vetrovec, J. V. Nixon, “**Myocardial Contrast Echocardiography for the Assessment of Coronary Blood Flow Reverse: Validation in Humans**”, JACC Vol. 21 No. 2, February 1993:349-55
- [17] X. Chen, K. Q. Schwarz, D. Phillips, S. D. Steinmetz, and R. Schief, ”**A Mathematical Model for the Assessment of Hemodynamic Parameters Using Quantitative Contrast Echocardiography**”, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, VOL. 45, NO. 6, June 1998
- [18] D. O. Cooney, "**Biomedical Engineering Principles**", Marcel Dekker, INC. New York and Basel, 1976
- [19] A. D’ Sa, “**Acoustic Densitometry**”, white paper of Hewlett-Packard Company
- [20] J.H.T. Bates, "**Deconvolution of Tracer and Dilution Data Using the Wiener Filter**", IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 38. No. 12, December 1991
- [21] W. K. Mark, G. William, T. Kuldeep, G. Adrian, K. Sanjiv, "**Myocardial Contrast Echocardiography Without Significant Hemodynamic Effects or Reactive Hyperemia: A Major Advantage in the Imaging of Regional Myocardial Perfusion**", JACC Vol. 12, No. 4, October 1988:1039-47
- [22] B. Schrope, V. L. Newhouse, and V. Uhlendorf, “**Simulated Capillary Blood Flow Measurement Using A Nonlinear Ultrasonic Contrast Agent**”, Ultrasonic Imaging 14, 134-158, 1992
- [23] J. Hindle, A. C. Perkins, "**A Perfusion Phantom for the Evaluation of Ultrasound Contrast Agents**", Ultrasound in Med. & Biol., Vol. 20 No. 3, pp. 309-314, 1994
- [24] S. L. Bridal, O. Lucidarme, J-M. Correas, P. N. Burns, J-F. Moreau, G. Berger, “**Quantification of Ultrasound Contrast Agent in an In Vitro Perfusion Phantom**”, IEEE Ultrasonics Symposium, 1999
- [25] L. Axel, "**Cerebral Blood Flow Determination by Rapid-Sequence Computed Tomography**", Radiology 137:679-686, Dec. 1980
- [26] H. Medwin, "**Counting bubbles acoustically: A review**", Ultrasonics, vol. 15, pp. 7-13, 1977
- [27] A. T. Kerr and J. W. Hunt, “**A Method for Computer Simulation of**

- Ultrasound Doppler Color Flow Images - I. Theory and Numerical Method**",  
Ultrasound in Medicine & Biology, vol(18), No. 10, 1992.
- [28] J. A. Jensen, "**Estimation of Blood Velocity Using Ultrasound**", Cambridge University Press, 1996.
- [29] Rsmussen K, "**Review: Methodological problems related to measurement of quantitative blood flow with the ultrasound doppler technique**", Scand J Clin & Lab Invest. 47(4): 303-9,1987.
- [30] P. N. Burns, C. C. Jaffe, "**Quantitative flow measurements with Doppler ultrasound: techniques, accuracy, and limitations**", Radiologic Clinics of North America, 23(4):641-57, 1985 Dec.
- [31] M. Casty, D. P. Giddens, "**25 + 1 channel pulsed ultrasound Doppler velocity meter for quantitative flow measurements and turbulence analysis**", Ultrasound in Medicine & Biology, 10(2):161-72, 1984.
- [32] 李百祺, "**醫用超音波原理**", Chapter 8 , 73-76, 1999

## 附錄 A 傳統 Doppler 模式的方法及限制

### Doppler 方法簡述<sup>[32]</sup>

考慮圖(A-1)的情況，超音波探頭以  $f_s$  的頻率發射超音波，聲波波速為  $c$ ，在波的傳遞方向上有一紅血球反射超音波訊號，且此紅血球正以  $v_r$  的速率朝向探頭移動。



圖(A-1) Doppler 效應示意圖

若在紅血球位置處做觀察，由於紅血球正朝著探頭移動，在固定時間  $T$  內所經歷的聲波個數會由  $cT/\lambda$  增加為  $cT/\lambda + v_r T/\lambda$ ，因此，觀察者會認為探頭所發射的超音波頻率  $f$  為  $(cT/\lambda + v_r T/\lambda)/T = (c + v_r)/\lambda$ ，則此時的都卜勒頻率偏移為

$$f_d = f - f_s = \frac{v_r}{c} f_s \quad \text{式(A-1)}$$

當紅血球朝向探頭移動時，此頻率偏移為正；反之，則為負的頻率偏移。

由於只有在聲波傳遞方向上的速度才會造成都卜勒頻率偏移，因此當聲波傳遞方向和血球移動方向(即血流流動方向)有  $\theta$  的夾角時，式(A-1)必須乘上  $\cos\theta$  來加以修正；此外，臨床上是由超音波探頭髮射及接收訊號，在探頭處作觀察時由於聲波經過來回傳遞，此時的頻率偏移會加倍，因此常見的都卜勒頻率偏移公式為

$$f_d = \frac{2v_r}{c} f_s \times \cos\theta \quad \text{式(A-2)}$$

其中 $\theta$ 稱為都卜勒角(Doppler angle)，惟有當血流流向在聲波傳遞方向上有分量時，都卜勒方法才能計算出血流速。

都卜勒的方式可用來偵測血流量或流速，其方法是以都卜勒原理量得血流平均流速後，以血管平均截面積乘上血流速，再修正聲波波束和血管間的夾角(即都卜勒角)來求得。然而，都卜勒模式的診斷有許多本質上難以克服的限制，使得在許多情況下其結果往往有很大的誤差。以下針對都卜勒方式的幾個主要問題做介紹：

### **血管平均內徑的量測：**

因為血管的切面面積與血管內直徑的平方呈正比，因此量測出正確的血管內徑對於通過血管切面的血流量估計有很大的影響，以4mm及8mm的血管內徑而言，若量測的誤差值為0.5mm，則所測得之血流量的誤差為25%及12%；要測量血管內徑必須假設血管的切面形狀是圓形，由於人體中有些靜脈為橢圓形，會造成量測血流量時的誤差<sup>[27][28]</sup>，因此須以動脈為量測對象較為準確。此外，有許多因素會影響血管內徑的量測，如必須扣除的血管本身管壁(vessel wall)厚度估計的困難；又如超音波在常溫下波速為1540m/sec，相對於人體溫度37度下為1580m/sec，所測得的血管內徑會有0.12到0.22mm<sup>[29]</sup>的誤差等；另外在人體心跳週期當中，動脈血管的直徑會有20%的變動，因此在測量時必須以平均的方式來估計血管的內徑，因而造成一定的誤差。

### **超音波波束(beam)和血流方向夾角的估計**

以都卜勒方式所測量之流速為實際速度在聲波傳遞方向之投影，故若無適當的角度修正，實際速度的量測會有很大的誤差。目前角度修正大部分是以人為的方式，利用灰階影像所顯示之血管位

置將此投影角標出，然而此類方法使用上並不方便，且易有人為標示之誤差。相對於人為標示的方式，已有許多研究團體提出都卜勒角度的自動測量方法，這些方法之工作原理雖有所不同，但它們皆須使用複雜之計算，或需大幅修改現有系統架構，故實用性甚低。

一般以都卜勒方式量測血流時，都卜勒角須小於  $50^\circ$ ，隨著角度的減少量測血流量的誤差也越大，研究顯示若量測角度少  $5^\circ$ ，則血流量的誤差為 8.5%，若量測角度多  $5^\circ$ ，血流量誤差為 9.9%<sup>[29]</sup>。許多研究提出量測角度正確度在  $\pm 5^\circ$  內的方法<sup>[29][30]</sup>。有些研究用固定量測角度的方式來降低角度的量測誤差<sup>[31]</sup>，方法為利用二至三個超音波探頭固定量測波束與血管的角度，使得都卜勒訊號與角度互相獨立，但是這種方法在實際上較困難實現，而且臨床上的價值也不高。

### 血流速的估計

為了消除由組織或血管壁所產生的低頻反射信號，都卜勒系統中有一高通濾波器(即 wall filter)來濾除低頻的都卜勒訊號，但是在濾除低頻信號的同時，也可能將血流部分的訊號濾除，因此如何設計此濾波器會對血流速的量測有很大的影響。

此外，取樣空間的選取對於流速量測有重要的影響，散射體通過取樣空間的時間稱為轉移時間(transit time)，許多研究指出選取長寬比例較大的取樣空間，或是較小的 PRI 時間間格，所得到的都卜勒訊號才能完整描述紅血球的散射情況。當超音波發射出的波束和血流方向的夾角越小時，散射體所須要的轉移時間也就越長，要如何判斷到底散射體是否通過取樣空間是目前許多研究所要探討的問題。

## 附錄 B Wiener filter 公式推導<sup>[20]</sup>

對一脈衝響應為  $h(t)$  的系統而言，若以  $y(t)$  表輸出、 $x(t)$  表輸入、 $n(t)$  表輸出端雜訊，則輸出端訊號  $z(t)$  為

$$\begin{aligned} z(t) &= y(t) + n(t) \\ &= x(t) \otimes h(t) + n(t) \end{aligned} \quad \text{式(A-1)}$$

式(A-1)中  $\otimes$  表示 convolution 的運算。以 Fourier transform 將式(A-1)轉換至頻域，可得

$$\begin{aligned} Z(\omega) &= Y(\omega) + N(\omega) \\ &= X(\omega)H(\omega) + N(\omega) \end{aligned} \quad \text{式(A-2)}$$

其中  $x(t)$  及  $z(t)$  為量測求得，由於而雜訊大小未可知，若未使用任何 deconvolution 的技巧，由  $x(t)$  及  $z(t)$  所求得  $h(t)$  的頻率響應為：

$$\tilde{H}(\omega) = H(\omega) + N(\omega)/X(\omega) \quad \text{式(A-3)}$$

由於雜訊的影響，式(A-3)的結果往往十分不穩定，故須採用一些技巧降低雜訊的影響。Wiener filter 的精神在於讓將輸出端訊號  $z(t)$  通過此濾波器後，會使得式(A-3)中的誤差有最小值，將誤差  $J$  定義為：

$$J = \int_{-\infty}^{\infty} |\tilde{H}(\omega) - H(\omega)|^2 d\omega \quad \text{式(A-4)}$$

$$\text{其中 } \tilde{H}(\omega) = Z(\omega)W(\omega)/X(\omega)$$

由式(A-4)，可知當

$$I = \left[ \frac{W(\omega)(Y(\omega) + N(\omega))}{X(\omega)} - H(\omega) \right]^* \left[ \frac{W(\omega)(Y(\omega) + N(\omega))}{X(\omega)} - H(\omega) \right] \quad \text{式(A-5)}$$

有最小值時的  $H(\omega)$  即為所求。

若不限定解的形式，由式(A-5)可求得 Wiener filter 的一般解

$$W_1(\omega) = \frac{Y(\omega)}{Y(\omega) + N(\omega)} \quad \text{式(A-6)}$$

由式(A-6)所求得的  $W_1(\omega)$  為複數的形式，若限定解為實數，則式(A-5)的解為

$$W_2(\omega) = \frac{|Y(\omega)|^2 + (Y(\omega)^* N(\omega) + Y(\omega) N(\omega)^*)/2}{|Y(\omega) + N(\omega)|^2} \quad \text{式(A-7)}$$

若再假設雜訊和訊號間沒有相關性，則可得

$$W_3(\omega) = \frac{|Y(\omega)|^2}{|Y(\omega)|^2 + |N(\omega)|^2} \quad \text{式(A-8)}$$

在式(A-6)、式(A-7)及式(A-8)中皆假設  $Y(\omega)$  及  $N(\omega)$  為已知，然而實際情況下並不可能完全知道真實的雜訊及訊號。在 Wiener filter 的使用過程中，必須先由輸出端量得的訊號假設出輸出端訊號，而以量測訊號減去假設的輸出端訊號為雜訊，以  $\tilde{Y}(\omega)$  表示假設的輸出端訊號，則：

$$\tilde{N}(\omega) = Z(\omega) - \tilde{Y}(\omega) \quad \text{式(A-9)}$$

若以  $D(\omega)$  表示假設的誤差，即：

$$\begin{aligned} \tilde{Y}(\omega) &= Y(\omega) + D(\omega) \\ \tilde{N}(\omega) &= N(\omega) - D(\omega) \end{aligned} \quad \text{式(A-10)}$$

則帶入式(A-6)分別分析三個型式 Wiener filter 的誤差，可得

$$\tilde{H}_1(\omega) = H(\omega) + \frac{D(\omega)}{X(\omega)} \quad \text{式(A-11)}$$

$$\tilde{H}_2(\omega) = H(\omega) + \frac{R\{(Y(\omega) + N(\omega))D(\omega)^*\} + I\{(Y(\omega) + N(\omega))^* N(\omega)\}}{X(\omega)(Y(\omega) + N(\omega))^*} \quad \text{式(A-12)}$$

$$\begin{aligned}
\tilde{H}(\omega)_3 = & H(\omega)_3 \\
& + \frac{N(\omega)}{X(\omega)} \left( \frac{1}{1 + |N(\omega) - D(\omega)|^2 / |Y(\omega) + D(\omega)|^2} \right) \\
& - H(\omega) \left( \frac{1}{1 + |Y(\omega) + D(\omega)|^2 / |N(\omega) - D(\omega)|^2} \right)
\end{aligned} \tag{A-13}$$

當一開始所假設的訊號和真正的訊號相差不多時， $W_1(\omega)$ 的誤差會最小，隨著雜訊變大，假設的訊號和真實訊號差距加大，則  $W_1(\omega)$  誤差漸大， $W_2(\omega)$ 、 $W_3(\omega)$ 的誤差有可能變得比  $W_1(\omega)$ 還小。在我們的分析過程中，三個型式的 Wiener filter 都做應用，再選擇 deconvolution 結果最好的 filter 做進一步的參數分析。