

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

總計畫名稱：血液循環的光子量測技術之研究

計畫編號：NSC 90-2213-E-002-138

執行期限：90年8月1日至91年7月31日

主持人：詹國禎 國立台灣大學電資學院電機學系

共同主持人：張璞曾 副教授，國立台灣大學電機學系

王水深 教授，國立台灣大學醫學院外科

摘要

以光子探測技術量測生理參數為目前熱門而重要的研究主軸；血液循環系統內各項血流參數的監測，更是其中重點。本研究針對生醫領域的量測需求，應用光學同調斷層攝影術(Optical coherence tomography, OCT)及光學共焦顯微術(Optical Confocal microscopy, OCM)等技術，研發出數項光子量測系統，並進行仿體及生物體的實驗，驗證系統的解析率及實用性。同時，亦成功開發一，藉由演算法上的創新，有效地提升了量測的靈敏度及線性度。結合顯微及頻譜技術，進而可研發光都卜勒斷層攝影術，拓展其在循環系統方面的應用。

關鍵詞：光子探測演算法、雷射都卜勒流速計、斷層掃描術、顯微攝影術

Abstract

The photon probing techniques have been applied to measure the physiological signal and become as one of the major current research topics; some of them are focusing to the measuring of the blood flow parameters for the circulation system. In this study, we designed and developed as well as set up several photon probing techniques, such as optical coherence tomography (OCT), optical confocal microscopy (OCM) and laser Doppler velocimetric measuring system. These systems have been tested in the phantom simulation and in-vivo experiments. The results shown the system could resolve as high as micrometer scale and could be practically used in the biomedical fields. A laser Doppler velocimeter (LDV) has been developed and the results demonstrated that the sensitivity and linearity were remarkably increased. Combining the OCT (or OCM) and LDV techniques, we can further develop optical Doppler tomography (ODT), which powerfully characterizes the microcirculation of the blood flow.

Keyword: Photon Probe Algorithm, Doppler Velocimeter, Tomography, Micro-imaging

簡介

近年來，循環系統的疾病，如心臟衰竭，腦中風，糖尿病...等，已經躍居人類因病亡故死因的前幾位。如何對心血管疾病進行早期偵測與預防，並進一步降低死亡率，是醫學上的重要課題。而光子探測技術，除提供非侵入式量測外，同時也具備了極高的靈敏度，可成為生理量測上極佳的輔助工具。由於半導體雷射的發展，使得非侵入式的光學量測方法逐漸廣為應用。因此，在生醫工程發展上領先的國家，莫不將應用光子技術為基礎的各式診療儀器系統，列為優先研發的課題。本研究室以光子為探測工具，研發有關顯微影像術如 OCT 與 OCM，以及頻譜術如雷射都卜勒流速計的量測系統，希望在未來能結合兩種技術形成 ODT，而實際應用在循環系統上，觀測血管的結構及血流的參數。

方法與材料

光子探測的方法，主要奠基於傳統的雙光束干涉技術。雷射都卜勒流速儀的量測，是利用雷射光入射到皮膚組織，其中多數光被皮膚表層反射，維持原光源之頻率；少部分，則被血管內運動紅血球散射，產生都卜勒頻率偏移。兩種光形成外差式的干涉信號，並為光偵測器所檢測；利用解調技術，即可取得微血管血流之流速信號。信號再由數位信號處理器經快速傅立葉轉換得到其頻譜訊息，利用矩量權數方法(moment weighting method)去分析並計算其血流速。詳細的方法、系統及參數可參閱本總計畫下的子計畫一的報告(同時發表於2002年生醫工程年會)。半導體雷射光是利用光纖的導光特性去設計及研發所需的雷射都卜勒流速儀的光纖感測器，本研究的方法可參閱子計畫二(發表於本屆生醫工程年會)，而有關以都卜勒流速儀去進行仿體的模擬實驗，以及動物(牛)的實驗方法可參閱子計畫三(同時發表於本屆年會)的論文。

本研究除了設計及研發光纖式及桌上型的雷射都卜勒流速儀外，並進行顯微影像術的設計及研發其量測系統。兩種顯微影像術，OCT 及 OCM，均採用麥克遜干涉術，有關其實驗的系統，量測的方法及參數等細節可參閱參考文獻(2,3)，台大電機系醫工組的九十年度的碩士論文。

結果與討論

雷射都卜勒流速儀

自行研發的光纖都卜勒流速儀，經系統的光電測試，確認功能正常工作後，進行仿體的實驗及軟體的開發，進行線上的即時測試並與商品(Moore Inc.)流速度量的比對。結果本系統所得結果除較傳統演算法有更為優異的靈敏度表現外，所得流速指標更可線性對應至較廣泛之流速範圍，實驗的結果如圖 1(a)與(b) 及表 1。

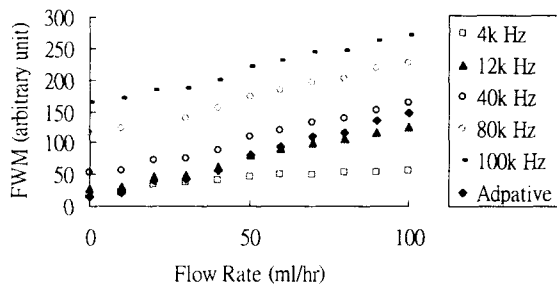


圖 1(a). 不同處理頻寬下，FWM 演算法所得流速指標之變化。(流量範圍: 0~100 ml/hr)

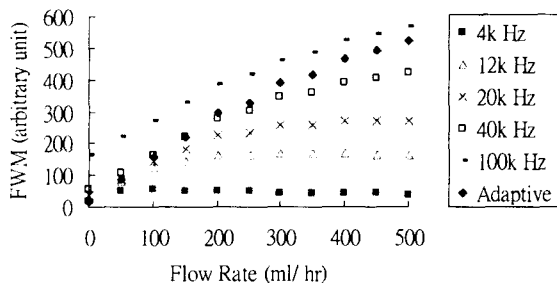


圖 1(b). 不同處理頻寬下，FWM 演算法所得流速指標之變化。(流量範圍: 0~500 ml/hr)

圖 1(a)所示為流量範圍在 0~100 ml/hr 時，採用各固定處理頻寬與主動頻寬調適模式所得之 FWM

指標變化情形。在此流量範圍內，除處理頻寬設在 4kHz 時量測結果線性度較差外，FWM 流速指標皆可線性對應流量的變化。在採取高處理頻寬時，由於高頻成分背景雜訊被計入，造成 FWM 指標有較高之基準值，相對地較不敏感。而在圖 1(b)中，流速範圍為 0~500 ml/hr。當流量在 200 ml/hr 以上時，若採 40k Hz 以下的處理頻寬，則所得流速指標無法線性對應至流量的變化。這是由於信號存在之頻率範圍已超出預設之處理頻寬，高頻信號成份未被考慮造成流速的低估。

比較表一中各處理頻寬與對應流量範圍的關係，採高處理頻寬可確保 FWM 指標線性對應至實際流量。以 100k Hz 為例，在 0~100 ml/hr 及 0~500 ml/hr 流量區間的相關係數分別為 0.9894 與 0.9749。但相對地，指標對流量變化的靈敏度卻未必最佳(分別為 1.1371 及 0.8049)。而使用低處理頻帶時，由於未能涵蓋完整頻譜，結果可能成高度非線性。相較之下，主動頻寬調適架構下所得之 FWM 指標，在各流量範圍皆有極高之線性度，相關係數分別為 0.9901 與 0.9789;而靈敏度也較採固定頻寬方式提升約 20%，分別為 1.38 與 1.0102。

表 1. 在不同處理頻寬下與 FWM 流速指標對應各流速範圍之線性相關度與靈敏度。其中，靈敏度定義為單位流速改變所造成流速指標的變化，為任意單位。

0.3658	0.8963	0.0048	0.0048
1.0431	0.9885	0.2195	0.6241
1.1524	0.9895	0.4545	0.8387
1.1586	0.9895	0.7416	0.956
1.1435	0.9893	0.7958	0.9723
1.1371	0.9894	0.8049	0.9749
1.38	0.9901	1.0102	0.9789

有關牛體的臨床實驗也以都卜勒流速器去量測左心室輔助器(LVAD)的血流速及血流量，並以侵入式的血流量測方法去進行比對，確認其可靠度。利用本法所量測的結果，對於 LVAD 所過度抽血或血液逆流提供了很好的指標，如圖 2 所示，其結果也發表於國際期刊論文上(4,5)。

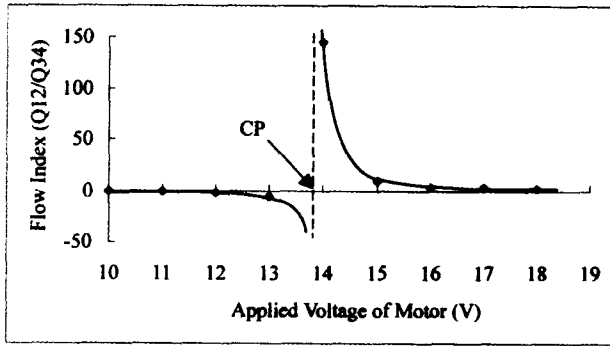


圖 2. 馬達外加電壓 V_m 與流量指標 Q_{12}/Q_{34} 的關係

定義流量指標 $Q_{12}/Q_{34} = (Q_1+Q_2)/(Q_3+Q_4)$ ，在 V_m 電壓為 13.8V 時，其流量指標的大小趨近於無窮大，將此點訂為一個重要轉折點(critical point, CP)，當 V_m 低於 CP 時，心室將會產生嚴重的回流，而當 V_m 的值大於 CP 時將會造成過抽的效應而破壞血球。因此，指標 Q_{12}/Q_{34} 對於幫浦轉速的控制，會是一個良好的指示器。

OCM 及 OCT 顯微影像

使用光源波長為 632.8 nm 的雷射，40X 數值孔徑 0.65 的物鏡作為系統的光學探頭，則依據瑞利準則所得到系統橫向解析能力最小可至

$$0.61 \frac{\lambda}{\sin \alpha} = 0.59 \mu\text{m}$$

利用標準解析力測試片，其條狀樣本之間最小的間距為 4.4 μm ，掃瞄結果如圖 3 所示。圖 3 (左) 為解析力測試片中第四到第七類的範圍，總掃瞄範圍為 900 \times 850 μm 。將第七類第六個條狀樣本取出放大，可以看見在解析力測試片中第七類的六個條狀樣本依然清楚可見，表示系統的橫向解析力有達到 4.4 μm 以下的的能力。而 OCT 的空間解析率的仿體實驗結果，如圖 4(a)所示。該圖為量測洋蔥的細胞壁結構，最上方是洋蔥表皮與空氣的介面，下方由於反射信號漸弱而逐漸模糊。影像對比約 70dB，表面訊雜比約 65dB，細胞壁約 40~60dB。經縱向信號分析，細胞厚度約 67 微米，細胞壁厚度在 10 微米以下，超過系統可解析範圍而無法計算。如圖 4 (b)所示，為經過 30 次限制性疊代還原法之結果。在有著混雜反射信號的樣品裡，逆捲積演算法在還原過程中，會形成許多小點，因此還原影像是否真實呈現樣品結構，無法如前述雙蓋玻片仿體般確定。不過，演算法將邊緣銳利化，整體形狀架構還原已經呈現初步的成果。

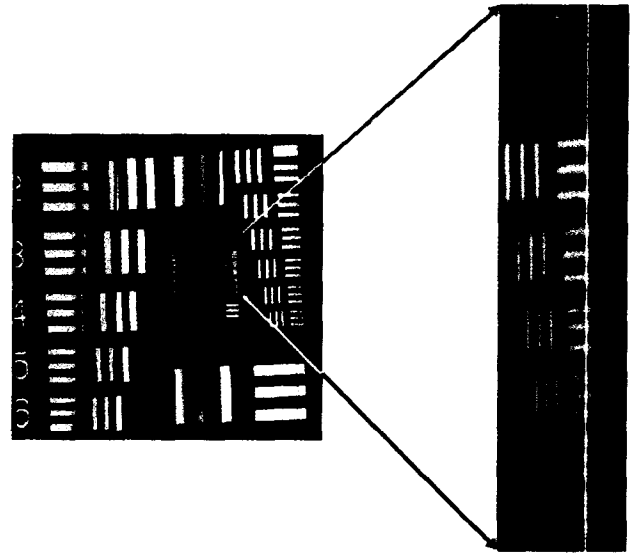


圖 3. 解析力測試片掃瞄結果與部分放大圖

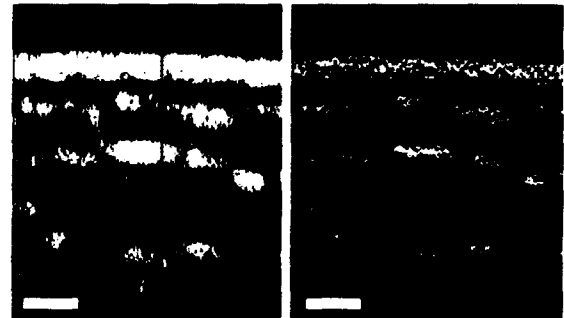


圖 4 (a) 洋蔥樣品掃瞄 (b) 經 30 次疊代還原圖

結語

本研發已成功地開發出一套光纖式雷射都卜勒流速儀。經仿體實驗，確實由於使用可適性濾波器配合矩量權數去計算散射液體流速指標，其結果發現其靈敏度與線性度呈現大幅度的提升。另一方面，利用都卜勒流速計去量測牛體上左心室輔助器的泵出血流速及流量，運用心電圖同步之分析，得到監測 LVAD 過度抽血或血液回流，提供很好的指標。初步完成 OCM 及 OCT 的系統裝置也驗證了其空間解析率達到微米級，未來可望往 ODT 更進一步發展。

參考文獻

- [1] Zhongping Chen, Yonghua Zhao, Shyam M. Srinivas, J. Stuart Nelson, Neal Prakash, and Ron D.

Frostig," Optical Doppler Tomography", IEEE
Journal of Selected Topics in Quantum Electronics,
Vol. 5, No. 4, 1999.

- [2] 陳柏菁, "共焦顯微鏡系統之設計與裝置", 台灣
大學電機工程學研究所碩士論文, June 2002.
- [3] 邱至軒, "以逆捲積法處理光學同調斷層攝影術
影像之研究", 台灣大學電機工程學研究所碩士
論文, June 2002.
- [4] Chou NK, Wang SS, Lin YH, Shyu JJ, Hsieh KH,
Jen GJ, Chu SH. 2001. "Development of a totally
implantable pulsatile centrifugal pump as
ventricular assist device". *Artif Org* 25(8): 603-606.
- [5] Chou NK, Wang SS, Chu SH, Chen YS, Lin YH,
Chang CJ, Shyu JJ, Jan GJ. 2001, "Physiological
analysis of cardiac cycle in an implantable impeller
centrifugal left ventricular assist device". *Artif Org*
25(8): 613-616.