

國立臺灣大學工學院應用力學研究所
碩士論文

Institute of Applied Mechanics

College of Engineering

National Taiwan University
Master Thesis

使用超音波力學散射統計參數影像指標定量肝纖維化程度
Liver Fibrosis Assessment Using Ultrasound Backscattering
Dynamics Statistical Parametric Imaging Index



莊勝翔
Sheng-Hsiang Chuang

指導教授： 張建成 博士
崔博翔 博士

Advisors: Chien-Cheng Chang, Ph.D.
Po-Hsiang Tsui, Ph.D.

中華民國100年7月
July, 2011

致謝

首先誠摯感謝我的指導教授張建成博士以及崔博翔博士，兩位教授的悉心指導給予我莫大的啟發，且對本論文的研究方向、文章架構與學術態度都提供了嚴謹的建議，在此對兩位指導教授獻上最深的謝意。撰寫論文期間承蒙舒宇辰學長關照，在數學公式及思考邏輯方面惠我良多，尤其對於程式碼演算的幫助更是令我銘感五內。論文口試期間感謝林真真與黃執中老師的鼓勵與指正，使本論文更臻完備，在此謹致謝忱。

感謝臺大醫院何明志醫師提供老鼠實驗以及臨床肝臟診療的資料，還有助理宇心、范伶、茹茵在實驗執行與儀器操作的幫忙。在學期間受到實驗室學長政達、春斐、世霖、世迪、建志、德歡、裕昇、鼎贏的關懷與提攜，以及一同為學業奮鬥的同學倆俠、宇軒、奕傑、俊賢、尹中、凱涵、百廷、維懿，誠心感謝大家的互相幫忙與加油打氣。熱情活潑的學弟峰正、哲銘、運鵬、孜亞、峻瑋、文欽，讓實驗室總是充滿了歡樂的氣氛。這段在應力所鑽研學術知識的時光，將成為永難忘懷的美好記憶。

最重要的得感謝我的父母親，提供我衣食無虞的生活和精神層面上無比的支持，讓我在毫無後顧之憂的情況下盡情地研究並完成這篇論文。謝謝我的妹妹與奶奶，總是關心我的生活與心情，並給予我最真切的鼓勵。還要感謝我的女朋友，除了陪伴我度過無數的煩悶與挫折，也共同譜出許多歡笑與感動的樂章。最後，對於幫助過我的所有朋友以及長輩們，至上由衷的感謝。

中文摘要

本研究致力於探討超音波影像於臨床肝纖維化診斷的應用，主要針對超音波 RF 訊號轉換後的包絡線訊號，探究其正常組織與病變組織統計分佈上的差異。肝硬化幾乎是一個不可逆的過程，且目前尚無有效的方法對已經硬化的肝進行復原。肝硬化形成的機制是肝細胞受到傷害後引發一系列慢性的、長期性的退化，結果導致肝臟內部結構重組。通常肝纖維化與脂肪肝的演發，都有可能促使肝硬化的加劇。侵入式診斷例如肝穿刺切片，會造成病人的痛苦且帶有些微機率的後遺症。所以現在臨牀上希望建立起一套有效且可靠的非侵入式評分方法，期望能預測到早期的肝硬化現象。

超音波 B-Mode 影像存在斑紋現象，屬於一種逆散射訊號隨機干涉造成的結果。文獻中提到，這種斑紋現象在肝臟纖維化或脂肪肝的情況中，且具有某種程度的鑑別程度。斑紋現象的 RF 訊號特性，與該組織散射粒子密度有一定關係，且斑紋所呈現的樣式在健康與疾病組織中也會有所差異。三種分析方法在本研究中被使用：Nakagami-m 參數分析、Yamaguchi 方法分析、ACRA(adaptive criteria-referenced assessment)方法分析。Nakagami-m 參數分析使用 m 值來描述分析區域的訊號分佈情形($m < 1$: pre-Rayleigh, $m = 1$: Rayleigh, $m > 1$: post-Rayleigh)，從文獻中已經證實對乳房腫瘤與眼球白內障有著很好的判斷效果。Yamaguchi 方法分析使用仿體實驗得到的結果所做的參數假設，去判斷該分析區域是否為纖維化組織。ACRA 方法則是本實驗室的原創方法，其特點是能適應各種不同的實驗條件，與自身正常組的標準常模進行差異比較，得到的差異程度可有效反映到肝臟纖維化的病變。

實驗結果顯示，在老鼠肝臟離體實驗中，Nakagami-m 參數與 ACRA 方法在老鼠肝臟離體實驗有效地將正常組與纖維化組老鼠區分開來。本研究利用接受者操作特徵曲線下面積(AUC)來判別評分效果的好壞。在臨床線性陣列探頭實驗中，三種方法在初期纖維化 $F \geq 1$ 分類中的 AUC 表現良好(Nakagami-m: 0.86、Yamaguchi: 0.98、ACRA: 0.95)。在臨床弧形陣列探頭實驗中，三種方法在 $F \geq 1$ 與 $F \geq 2$ 分類中的 AUC 表現良好(Nakagami-m: 0.96, 0.82、Yamaguchi: 0.93, 0.92、ACRA: 0.99, 0.93)。臨床術後肝臟離體掃描實驗中，只有 ACRA 方法能有效區分出 $F \geq 2$ 與 $F = 4$ 的分類情形(0.87、0.93)。ACRA 方法的運作概念還可以延伸到其他的領域，它能適應不同的實驗條件，透過訊號區域性的統計特性，觀察其正常與病變組織的差異程度，反映到病變組織的異常程度，此方法非常具有潛力以及臨床應用價值。

關鍵字：非侵入式評分、Nakagami-m 參數、Yamaguchi 分析方法、ACRA 方法

Abstract

This study is dedicated to the application of liver fibrosis assessment using ultrasound imaging, focusing on the envelope signal converted from RF signal to investigate the differences of the statistical distributions between healthy and disease livers. Liver cirrhosis is considered as an irreversible process that there is almost no effective course of treatment to recover the fibrosis liver. Fibrosis is marked by the gradual replacement of hepatocytes by extracellular collagen, which is a chronic and long-term degeneration of the liver function. Invasive assessment like liver biopsy often accompanied with sequela and is prone to sampling error when small biopsy samples are analyzed. Therefore, there is a clinical need to establish an effective and reliable method for the noninvasive assessment, especially the prediction of early stage liver fibrosis.

Ultrasound speckle in B-mode images, which is the result of a wave interference phenomenon of backscattering signal, has been used for clinical liver fibrosis and steatosis diagnosis. The characteristic of speckle is associated with the density of scatterers in tissue, indicating different patterns among various tissue properties. To analyze the RF signal derived from liver ultrasound, three methods were implemented: Nakagami-m parameter method, Yamaguchi method and ACRA (adaptive criteria-referenced assessment) method. Nakagami-m parameter method uses m-value to describe the distribution within the ROI (region of interest), proved to be a valid approach characterizing breast tumors and cataract lens. Yamaguchi method determines whether the ROI is a fiber area or not based on the assumptive parameters derived from the phantom experiment. ACRA is a method, which was originally developed by our lab and could be adapted to various system conditions; it reflects the degree of fibrosis liver via the unassessed tissues in comparison with a criteria-reference constructed by healthy tissues.

Results showed that Nakagami-m and ACRA method were able to discriminate the degree of fibrosis from livers *in vitro* rat experiment. Area under receiver operating characteristic curve (AUC) was used to judge the performance. In the *in vivo* linear array experiment, three methods performed well in the early stage $F \geq 1$ fibrosis (Nakagami-m: 0.86, Yamaguchi: 0.98, ACRA: 0.95). In the *in vivo* convex array experiment, three methods performed well in the stage $F \geq 1$ and $F \geq 2$ fibrosis (Nakagami-m: 0.96, 0.82, Yamaguchi: 0.93, 0.92, ACRA: 0.99, 0.93). In the *in vitro* operation linear array experiment, only ACRA successfully identified stage $F \geq 2$ and $F=4$. It is concluded that the concept of ACRA could extend to other domains, observing the degree of the difference between tissues to indicate the abnormality. This method possesses clinical potential and application value.

Key Words: Noninvasive assessment, Nakagami-m, Yamaguchi method, ACRA method

目錄

致謝.....	i
中文摘要.....	iii
Abstract.....	v
目錄.....	vii
圖引索.....	xi
表引索.....	xv
1. 緒論.....	1
1.1 前言	1
1.2 研究背景	3
1.3 文獻回顧	4
1.3.1 超音波組織特性辨別方法	4
1.3.2 超音波逆散射統計模型	7
1.3.3 超音波 Q-Q 圖判讀法	8
1.4 研究目的	10
2. 基礎理論.....	11
2.1 超音波原理	11
2.1.1 聲波傳遞的基本原理	11
2.1.2 反射、折射	12
2.1.3 衰減與吸收	14
2.1.4 超音波探頭構造與聲場	15
2.2 超音波成像	18
2.2.1 成像方式	18
2.2.2 超音波影像之軸向解析度	20
2.2.3 超音波影像之側向解析度	20
2.2.4 超音波散射現象	23
2.2.5 斑紋現象	26
2.3 統計方法與模型	29
2.3.1 Rayleigh 統計分佈	29
2.3.2 Rician 統計分佈	30

2.3.3 K 統計分佈	31
2.3.4 Nakagami 統計分佈	32
2.3.5 累積分佈與機率密度函數	34
2.3.6 分位數、四分位數與 Q-Q 圖	36
2.3.7 ROC 曲線	39
2.4 肝纖維化的病理機制	41
2.4.1 肝纖維化成因	41
2.4.2 肝纖維化組織結構	42
2.4.3 臨床檢測方法	44
3. 實驗方法	47
3.1 老鼠肝臟離體實驗	47
3.1.1 老鼠實驗與注射藥物方式	47
3.1.2 超音波系統架構	48
3.1.3 實驗流程	52
3.1.4 病理切片評分	54
3.2 臨床肝臟超音波影像	55
3.2.1 病人資訊與收案方式	55
3.2.2 Terason t3000 超音波設備	56
3.2.3 病理切片評分	57
3.3 RF 訊號視窗大小分析	58
3.3.1 DCDF 分析	58
3.3.2 最適直方圖柱數分析	59
3.3.3 感興趣區域大小分析	65
3.4 Nakagami-m 參數分析	68
3.5 Yamaguchi 方法分析	70
3.6 ACRA 方法分析	73
4. 實驗結果與討論	77
4.1 老鼠肝臟離體實驗結果	78
4.2 臨床線性陣列探頭實驗結果	82
4.3 臨床弧形陣列探頭實驗結果	87

4.4 臨床術後肝臟離體掃描實驗結果	92
4.5 討論	97
5. 結論與未來展望	103
5.1 結論	103
5.2 未來展望	107
參考文獻	109



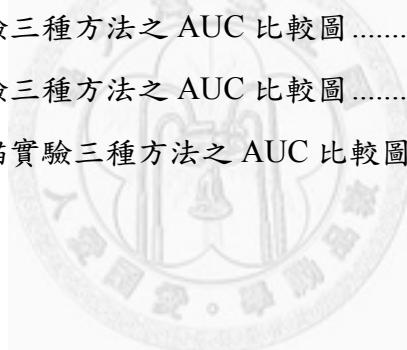
圖引索

圖 1-1	超音波與其他影像使用次數之比較	2
圖 1-2	Yamaguchi 纖維化比例示意圖	9
圖 2-1	聲波頻率的應用範圍	11
圖 2-2	入射波、反射波與折射波	13
圖 2-3	單元建超音波探頭的構造圖	15
圖 2-4	超音波換能器之軸向與側向聲場	16
圖 2-5	脈衝的延遲可改變量測方向	17
圖 2-6	脈衝的延遲可改變聚焦深度	17
圖 2-7	超音波成像流程	19
圖 2-8	模擬兩種不同脈衝長度在頻率域下所對應到的頻寬	21
圖 2-9	超音波音束在聚焦區內的投影至頻率域的現象	21
圖 2-10	超音波音束之側向寬度的示意圖	22
圖 2-11	微觀的散射現象	23
圖 2-12	逆散射訊號之各分量的總和	25
圖 2-13	散射粒子小於最佳解析度時的建設、破壞性干涉	27
圖 2-14	超音波 B-Mode 斑紋現象	28
圖 2-15	組織內含有大量散射子的示意圖	29
圖 2-16	CDF 與 PDF 的關係	35
圖 2-17	CDF 的階梯函數表示與 PDF 的直方圖表示	35
圖 2-18	常態分佈的箱型圖與 PDF	36
圖 2-19	隨機產生常態變數 vs. 理論常態分佈之 Q-Q 圖	37
圖 2-20	Rayleigh 分佈與隨機斑紋的包絡線訊號 Q-Q 圖	38
圖 2-21	混淆矩陣	39
圖 2-22	閥值示意圖	40
圖 2-23	ROC 示意圖	40
圖 2-24	肝臟示意圖	41
圖 2-25	肝臟纖維化示意圖	43
圖 3-1	實驗用大白鼠	47

圖 3-2	老鼠實驗超音波系統硬體架構	49
圖 3-3	探頭掃描方式	50
圖 3-4	程式操作介面	51
圖 3-5	整體實驗設備架構圖	51
圖 3-6	老鼠肝臟照片	52
圖 3-7	放置老鼠肝臟的容器	53
圖 3-8	實驗架構側拍	53
圖 3-9	注射四週 H&E 染色切片	54
圖 3-10	注射四週 Masson's 染色切片	54
圖 3-11	Terason t3000 設備示意圖	56
圖 3-12	臨床術後肝臟切片 Picrosirius red 染色圖	57
圖 3-13	ROI 滑動視窗示意圖	58
圖 3-14	DCDF 示意圖	59
圖 3-15	6、16、30 柱數所對應的 CDF 圖	60
圖 3-16	老鼠實驗：10 種矩形滑動視窗的 DCDF vs. 柱數圖	62
圖 3-17	臨床線性陣列探頭實驗：10 種矩形滑動視窗的 DCDF vs. 柱數圖	63
圖 3-18	臨床弧型陣列探頭實驗：10 種矩形滑動視窗的 DCDF vs. 柱數圖	64
圖 3-19	老鼠實驗：DCDF vs. ROI 視窗大小圖	65
圖 3-20	臨床線性陣列探頭實驗：DCDF vs. ROI 視窗大小圖	66
圖 3-21	臨床弧形陣列探頭實驗：DCDF vs. ROI 視窗大小圖	67
圖 3-22	不同的 m 值所對應的 PDF	69
圖 3-23	模擬包囊或血管的仿體	70
圖 3-24	模擬纖維組織的仿體	70
圖 3-25	6 種模擬包囊或血管的仿體所對應的 Q-Q 圖	71
圖 3-26	6 種模擬纖維組織的仿體所對應的 Q-Q 圖	71
圖 3-27	Yamaguchi 方法的示意圖。其中 $S_h = \tan \theta_h$ ， $S_l = \tan \theta_l$ ， X_c	72
圖 3-28	Metavir=0 各個矩形滑動視窗的 Q-Q 圖	74
圖 3-29	標準常模的 Q-Q 圖	74
圖 3-30	Metavir=4 其中一個矩形滑動視窗的 Q-Q 圖	75
圖 4-1	演算法示意圖	77

圖 4-2	老鼠肝臟離體實驗 ROI 示意圖	78
圖 4-3	老鼠肝臟離體實驗 Nakagami-m 參數正常組	79
圖 4-4	老鼠肝臟離體實驗 Nakagami-m 參數 DMN 組	79
圖 4-5	老鼠肝臟離體實驗 Yamaguchi 纖維化比例正常組	80
圖 4-6	老鼠肝臟離體實驗 Yamaguchi 纖維化比例 DMN 組	80
圖 4-7	老鼠肝臟離體實驗 ACRA 參數正常組	81
圖 4-8	老鼠肝臟離體實驗 ACRA 參數 DMN 組	81
圖 4-9	臨床線性陣列探頭實驗 ROI 示意圖	82
圖 4-10	臨床線性陣列探頭實驗 Nakagami-m 參數箱型圖	83
圖 4-11	臨床線性陣列探頭實驗 Nakagami-m 參數 ROC 曲線	83
圖 4-12	臨床線性陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例圖	84
圖 4-13	臨床線性陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例箱型圖	85
圖 4-14	臨床線性陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例 ROC 曲線	85
圖 4-15	臨床線性陣列探頭實驗 ACRA 參數箱型圖	86
圖 4-16	臨床線性陣列探頭實驗 ACRA 參數 ROC 曲線	86
圖 4-17	臨床弧形陣列探頭實驗 ROI 示意圖	87
圖 4-18	臨床弧形陣列探頭實驗 Nakagami-m 參數箱型圖	88
圖 4-19	臨床弧形陣列探頭實驗 Nakagami-m 參數 ROC 曲線	88
圖 4-20	臨床弧形陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例圖	89
圖 4-21	臨床弧形陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例箱型圖	90
圖 4-22	臨床弧形陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例 ROC 曲線	90
圖 4-23	臨床弧形陣列探頭實驗 ACRA 參數箱型圖	91
圖 4-24	臨床弧形陣列探頭實驗 ACRA 參數 ROC 曲線	91
圖 4-25	臨床術後肝臟離體掃描實驗 ROI 示意圖	92
圖 4-26	臨床術後肝臟離體掃描實驗 Nakagami-m 參數箱型圖	93
圖 4-27	臨床術後肝臟離體掃描實驗 Nakagami-m 參數 ROC 曲線	93
圖 4-28	臨床術後肝臟離體掃描實驗 Yamaguchi 纖維化比例圖	94
圖 4-29	臨床術後肝臟離體掃描實驗 Yamaguchi 纖維化比例箱型圖	95
圖 4-30	臨床術後肝臟離體掃描實驗 Yamaguchi 纖維化比例 ROC 曲線	95
圖 4-31	臨床術後肝臟離體掃描實驗 ACRA 參數箱型圖	96

圖 4-32 臨床術後肝臟離體掃描實驗 ACRA 參數 ROC 曲線.....	96
圖 4-33 老鼠肝臟離體實驗三種分析方法比較圖	97
圖 4-34 臨床線性陣列探頭實驗 $F \geq 1$ 之比較.....	98
圖 4-35 臨床線性陣列探頭實驗 $F \geq 2$ 之比較.....	98
圖 4-36 臨床線性陣列探頭實驗 $F \geq 3$ 之比較.....	99
圖 4-37 臨床線性陣列探頭實驗 $F=4$ 之比較.....	99
圖 4-38 臨床弧形陣列探頭實驗 $F \geq 1$ 之比較.....	100
圖 4-39 臨床弧形陣列探頭實驗 $F \geq 2$ 之比較.....	100
圖 4-40 臨床弧形陣列探頭實驗 $F \geq 3$ 之比較.....	101
圖 4-41 臨床弧形陣列探頭實驗 $F=4$ 之比較.....	101
圖 4-42 臨床術後肝臟離體掃描實驗 $F \geq 2$ 之比較.....	102
圖 4-43 臨床術後肝臟離體掃描實驗 $F=4$ 之比較.....	102
圖 5-1 臨床線性陣列探頭實驗三種方法之 AUC 比較圖	103
圖 5-2 臨床弧形陣列探頭實驗三種方法之 AUC 比較圖	104
圖 5-3 臨床術後肝臟離體掃描實驗三種方法之 AUC 比較圖	105



表引索

表 1-1	各種影像模態的比較	2
表 2-1	常見生物組織的密度、聲度，與聲阻抗	12
表 2-2	生理組織的衰減值	15
表 2-3	Knodell 系統 HAI 評分法	44
表 2-4	Ishak 系統評分法	45
表 2-5	Metavir 系統評分法	46
表 3-1	大白鼠正常肝臟實驗時程	48
表 3-2	大白鼠肝纖維化實驗時程	48
表 3-3	超音波探頭實體規格	49
表 3-4	臨床術後肝臟離體掃描病人資訊	55
表 3-5	臨床線性探頭掃描病人資訊	55
表 3-6	臨床弧形探頭掃描病人資訊	56
表 3-7	Terason t3000 成像模式	57
表 3-8	Terason t3000 臨床探頭	57
表 3-9	柱數分析與 ROI 視窗大小	60
表 3-10	DCDF 分佈之 K-S 檢驗假設表	61
表 3-11	老鼠實驗 10 種矩形滑動視窗假設檢驗表	62
表 3-12	臨床線性陣列探頭實驗 10 種矩形滑動視窗假設檢驗表	63
表 3-13	臨床弧形陣列探頭實驗 10 種矩形滑動視窗假設檢驗表	64
表 3-14	老鼠實驗矩形滑動視窗大小分析	65
表 3-15	臨床線性陣列探頭實驗矩形滑動視窗大小分析	66
表 3-16	臨床弧形陣列探頭實驗矩形滑動視窗大小分析	67
表 3-17	不同散射粒子條件所對應的 Nakagami-m 值	69
表 3-18	三個參數與纖維化程度的對照關係	72
表 4-1	ROC 曲線與結果比較的簡寫說明(肝臟體內掃描)	82
表 4-2	臨床線性陣列探頭實驗 Nakagami-m 參數分類表	83
表 4-3	臨床線性陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例分類表	85
表 4-4	臨床線性陣列探頭實驗 ACRA 參數分類表	86

表 4-5 臨床弧形陣列探頭實驗 Nakagami-m 參數分類表	88
表 4-6 臨床弧形陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例分類表	90
表 4-7 臨床弧形陣列探頭實驗 ACRA 參數分類表	91
表 4-8 ROC 曲線與結果比較的簡寫說明(肝臟術後體外掃描)	92
表 4-9 臨床術後肝臟離體掃描實驗 Nakagami-m 參數分類表	93
表 4-10 臨床術後肝臟離體掃描實驗 Yamaguchi 纖維化比例分類表	95
表 4-11 臨床術後肝臟離體掃描實驗 ACRA 參數分類表	96
表 5-1 三種方法用於四項實驗之評分表現成果	106



1. 緒論

1.1 前言

在過去的十年來，肝硬化(cirrhosis)等慢性肝病造成的死亡率在台灣 10 大死因當中，於男性及女性分居第 6 及第 8 名(行政院衛生署, 2010)，對國人健康影響甚鉅。肝硬化這種疾病的形成是漸進而且緩慢的，在真正發病之前幾乎是毫無症狀，即使是有症狀也經常被輕易地忽略。直到身體出現黃疸、腹部因腹水膨脹、或下肢水腫等症狀，才驚覺肝臟出問題時，往往已經是肝硬化末期了。麻煩的是，肝硬化幾乎是一個不可逆的過程，雖然有研究在尋找慢性肝病的治療方式(Arthur, 2002)，目前尚無有效的方法對已經硬化的肝進行復原。肝硬化形成的機制是肝細胞受到傷害後引發一系列慢性的、長期性的退化，結果導致肝臟內部結構重組。通常肝纖維化(fibrosis)與脂肪肝(steatosis)的演發，都有可能促使肝硬化的加劇。一旦 75%的正常肝組織消失殆盡時，肝硬化於是形成(Bataller & Brenner, 2005)。

肝硬化的診斷，在過去是依據醫師的醫學知識與臨床經驗來做臆測，否則就要做侵入式(invasive)的肝臟穿刺切片(biopsy)，然後透過病理染色去檢查。若醫生要從臨床經驗來判斷，可能的症狀包括：全身無力、疲倦、食慾不振、流鼻血、牙齦出血、皮膚容易瘀青、黃疸、腹脹、下肢水腫、男性女乳症、胸前蜘蛛痣、痔瘡出血、吐血或血便、腹部皮膚靜脈曲張等等，這些都可能是肝硬化的表現。但是這些現象是很普通常見的，在沒有特別情形下做進一步檢查，肝硬化是非常容易被忽略的。所以當臨牀上明顯看出來是肝硬化時，大多是末期的表現，治療上為時已晚。若執行肝切片手術又是高風險的過程，多數病患排斥不做。綜合以上因素，肝硬化的誤診率與死亡率一直居高不下(內政部消防署, 2010)。

侵入式診斷例如：肝穿刺切片、胃鏡檢查、腹腔鏡檢查，都會造成病人的痛苦且帶有些微機率的後遺症。所以臨牀上希望建立起一套有效且可靠的非侵入式(noninvasive)診斷方法，甚至期望能預測到早期的肝硬化現象。一般熟知的非侵入式檢查有抽血檢查，可在肝硬化較嚴重時，表現出一些跡象例如：白蛋白減少、球蛋白增加、膽紅素升高、血小板減少，以及 ALT(Alanine Aminotransferase)及 AST(Aspartate Aminotransferase)等抽血檢驗。另一種診斷方法，則是肝臟影像的診斷。這些影像方法包含超音波、X 光、電腦斷層掃描、核磁共振成像等技術。

在各種影像技術中，我們將其比較列於表 1-1。超音波(ultrasound)影像比起其他影像的優點在於，即時成像、高安全性、完全可攜式、低廉費用，缺點則是解析度較差以及穿透深度較淺。綜合比較起來，最為醫師與病人接受的第一線診斷影像，當屬超音波莫屬。

表 1-1 各種影像模態的比較(Szabo, 2004)

Modality	Ultrasound	X-ray	CT	MRI
What is imaged	Mechanical properties	Mean tissue absorption	Tissue absorption	Biochemistry
Assess	Small window adequate	2 sides needed	Circumferential around body	Circumferential around body
Spatial resolution	Freq. and axially dependant 0.3-3mm	~1mm	~1mm	~1mm
Penetration	Freq. dependant 3-25cm	Excellent	Excellent	Excellent
Safety	Very good	Ionizing radiation	Ionizing radiation	Very good
Speed	100 frames/sec	Minutes	Minutes	10 frames/sec
Portability	Excellent	Good	Poor	Poor
Cost	\$	\$	\$\$\$\$	\$\$\$\$\$\$\$\$

病人因為超音波的診斷，省去了許多原本要進行手術的痛苦。也因為超音波的診斷結果，讓許多人知道自己是否健康以及孕婦體內的孩子是否正常生長。隨著超音波技術與儀器在過去數十年間不斷的成長及發展，已然成為最被大眾所接受的醫學影像之一，與其他影像使用次數的比較可見圖 1-1。以目前的技術，可以做到使用一台筆記型電腦，搭配轉接器與陣列式探頭，就可以隨身攜帶進行超音波掃描，比起其他影像方式，是最方便也最安全的非侵入式診方法。所以本研究將使用超音波影像來進行肝臟纖維化程度的量化評估。

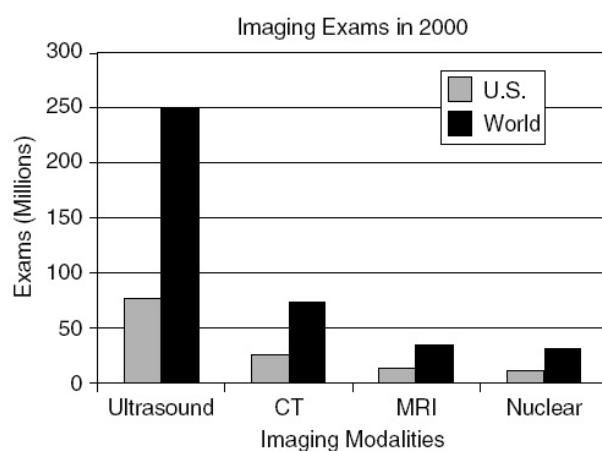


圖 1-1 超音波與其他影像使用次數之比較(Szabo, 2004)

1.2 研究背景

超音波成像方式主要包含 A-Mode、B-Mode、C-Mode、M-Mode 與 Doppler Mode，其中以 B-Mode 最為廣泛被應用在臨床診斷。超音波探頭朝組織傳遞聲波，透過組織內部複雜的散射機制交互作用，形成許多回波(echo)訊號，回到探頭被接收的訊號我們稱之為逆散射訊號(backscattering signal)。接著將這些逆散射訊號經過解調(demodulation)之後成為包絡線(envelope)訊號。以這些包絡線訊號代表的振幅強弱反映在 B-Mode 影像上，成為具有明暗(brightness)、對比(contrast)差異的灰階影像。B-Mode 影像用來描述組織的輪廓和幾何位置有很好的效果，但是依據不同的系統增益、時間增益補償(time gain compensation)、動態範圍(dynamic range)，這些不同條件下的掃描結果的特性有所差異，故較難對此影像做定量的分析。

在軟組織裡，例如肝臟、脾臟，超音波 B-Mode 影像存在一種斑紋現象，詳見本文第 26 頁，屬於一種逆散射訊號隨機干涉造成的結果(Burckhardt, 1978)。文獻中提到，這種斑紋現象在肝臟纖維化或脂肪肝的情況中，具有某種程度的鑑別程度(Palmentieri et al., 2006)。超音波 B-Mode 影像是原始 RF(radio frequency)訊號的後處理結果，文獻說明若使用原始 RF 訊號來做計算處理會有更好的靈敏度(sensitivity)(Yamaguchi et al., 2001)。而且斑紋現象的 RF 訊號特性，與該組織散射粒子密度有一定關係，且斑紋所呈現的樣式在健康與疾病組織中也會有所差異，因此對超音波 RF 訊號做定量的分析，是當前很重要的一項議題。

在此列舉本研究分析超音波 RF 訊號所使用的三種方法：

- (A) Nakagami-m 參數分析：起初 Nakagami 分佈是發展來描述雷達訊號的快速衰落情形。至 2000 年才有學者提出利用 Nakagami-m 參數來描述組織中不同散射粒子濃度所表現的機率密度函數。特別是使用包絡線訊號計算而得的 m 參數，在皮膚、眼睛與乳房等診斷方面，均做出顯著的貢獻。
- (B) Yamaguchi 方法分析：由日本學者 Yamaguchi 所提出，使用特別處理後的 Q-Q 圖以及特定的斜率與交點參數進行肝纖維化區域的判斷。
- (C) ACRA 方法分析：本實驗室所提出，全名「適性型標準參照評分(adaptive criteria-referenced assessment)」一種以 Q-Q 圖建立標準常模，希望適用於各種超音波系統與環境的評分方法。

1.3 文獻回顧

1.3.1 超音波組織特性辨別方法

早期的超音波影像，由於儀器與設備的關係，訊號數據的品質低落，對於超音波影像的分析，容易受到雜訊干擾及探頭頻率較低的影響。所以早期的超音波影像僅限於對組織輪廓的概況描述，在組織特性辨別方面的研究，成果是非常差的(Noble, 2010)。

但近年來，由於科技進步帶來的高品質的儀器，大幅的增加了超音波影像的 SNR(signal-to-noise ratio)與 CNR(contrast-to-noise ratio)值，意即影像品質的提高。因此，以往成效有限的超音波影像切割(segmentation)和組織特性辨別(tissue characterization)，得以繼續順利發展。其中，傳統上超音波影像切割使用的是 B-Mode 影像訊號(經過對數壓縮)，而組織特性辨別常用的則是 RF 訊號(未經過後處理的原始訊號)，這是因為以往的商用超音波儀器，通常只提供了壓縮過後的 B-Mode 影像資訊。其中使用 B-Mode 影像的亮暗程度與對比特性來鑑別肝臟纖維化程度，也有許多文獻做出這方面的貢獻(Nishiura et al., 2005; Orlacchio et al., 2011; Savarymuttu et al., 1986; Yeh et al., 2003; Yeh et al., 2005)。

這裡我們主要回顧「超音波組織特性辨別」，這是藉由超音波和組織之間的交互作用，然後使用數學模型去分析 RF 訊號，以達到區分健康組織與病變組織的目的。雖然超音波組織特性辨別在過去已被充分研究(Waag, 1984)，終極目標是產出一項參數影像(parametric image)來描述組織的特性，但是由於以往的儀器品質，受限在取樣區域不夠大，以及感興趣範圍太小，使得參數影像很難達到理想的解析度。超音波組織特性辨別之所以這麼具挑戰性，就是因為聲波與生物組織之間的交互作用，是在非均質(inhomogeneous)組織中的複雜作用，也因此聲波訊號的數學模型其建立有很大的困難度。其中影響訊號的因素例如：訊號衰減(attenuation)與頻率有關、波束繞射使得波束特性與深度有關，這些因素都會影響到超音波的逆散射訊號。以下將舉出目前被提出的超音波組織特性參數。

綜合逆散射(integrated backscatter, IBS)係數，計算方式如(1.1)：

$$IBS = \sum_{BW} PSD(f) \quad (1.1)$$

是由對超音波 RF 做訊號離散傅利葉轉換得到的功率頻譜密度(power spectral

density, PSD)，在頻寬(bandwidth, BW)範圍內的加總。IBS 提供了組織特性中，逆散射能量大小的估算方法，除了應用在超音波纖特性辨別之外，也常被應用在超音波影像切割(Vered et al., 1989)。

平均中心頻率(mean central frequency, MCF)是功率頻譜中頻寬的第一動差(first moment)，見(1.2)：

$$MCF = \frac{\sum_{BW} f \cdot PSD(f)}{IBS} \quad (1.2)$$

這項參數描述了，隨著頻率增加造成的衰減加劇，會使得頻譜頻率往低頻區衰退(Bridal et al., 1997)。

聲速(speed of sound)的影響，在人體的軟組織中，聲速通常被假設是 1540m/s 且不會有明顯的異動，但研究指出對聲速的估測可以用來區分組織的正常與異常。近期研究發現，使用一種傳輸基準(transmission-based)影像能估測出聲速的彌散(dispersion)程度，進而做為乳癌的診斷標準(Azhari et al., 2007)。其他有潛力的應用甚至包含心臟和骨骼的評斷。

散射粒子大小(scatterer size)參數的出發點是，臨牀上假設疾病組織的散射粒子微結構是不同於健康組織的。早期的研究發現，散射粒子大小可由回波訊號頻譜去做出估測。進一步利用頻譜的預期 SNR 值，可估測出散射粒子的性質。使用逆散射頻譜同時估測衰減程度和散射粒子特性也被研究成功。近期學者 Liu 等人提出，使用電容微加工超音波探頭(capacitive microfabricated ultrasonic transducer)去探討乳房組織纖維性瘤的散射粒子特性，其探頭特性比傳統探頭有著更廣的頻寬(Liu et al., 2008)。

Nakagami-m 參數預測的包絡線訊號分佈，涵蓋了各種散射密度情況，是一個概括性的數學模型，其機率密度函數定義為(1.3)：

$$f(a) = \frac{2m^m a^{2m-1}}{\Gamma(m)\Omega^m} e^{-\frac{m}{\Omega}a^2} U(a) \quad (1.3)$$

其中 $\Gamma(\)$ 和 $U(\)$ 分別是 Gamma 函數與單位步階函數。令 A 為超音波包絡線訊號， $E(\)$ 為統計均值，(1.3)兩參數 m 與 Ω 分別是(1.4)與(1.5)：

$$m = \frac{[E(A^2)]^2}{E(A^2 - E(A^2))^2} \quad (1.4)$$

$$\Omega = E(A^2) \quad (1.5)$$

其中 m 被稱做形狀參數，當 m 從 0~1 變動的時候，包絡線訊號分佈即從 pre-Rayleigh 至 Rayleigh 分佈改變， $m > 1$ 的時候則變成 post-Rayleigh 分佈。相關的應用已經落實在乳房腫瘤(Shankar, Dumane, George, et al., 2003; Tsui & Chang, 2007)與眼睛白內障(Tsui et al., 2007)等領域中。

彈性影像(elastography)是近年來廣為應用的組織特性辨別影像。其基本原理是用一個低頻探頭同時當收發器(emitter and receiver)，對欲量測組織發射出活塞式的瞬時(transient)震動。用很高的取樣頻率去取樣低頻的彈性波，訊號在組織中傳遞所造成的位移經由互相關性(cross-correlation)技術分析後，即得到該組織的彈性(Ophir et al., 1991)。相關文獻中，台灣學者 Yeh 等人曾對 19 例肝臟切除手術的人類肝臟，進行彈性模數與病理切片評分的相關性的研究(Yeh et al., 2002)，說明了彈性影像是可以用在肝臟纖維化程度的判斷(Foucher et al., 2006; Sandrin et al., 2003; Vecchi et al., 2010)。近年來更出現使用超音速剪力波(supersonic shear wave)去做超音波彈性影像的研究內容(Bercoff et al., 2004)。

聲頻輻射力脈衝(acoustic radiation force impulse, ARFI)影像是指聲波在衰減媒介中傳遞，產生稱為聲頻輻射力的現象，利用此機械特性(mechanical properties)所成的影像(Nightingale et al., 2002)。衰減是跟頻率相依的現象，在軟組織中則是被媒介吸收程度所影響。隨著聲波頻率的增加，組織內部壓力反應的速度跟不上而產生相移(out of phase)，這些能量則被寄存在組織中。這股能量則使聲波傳遞過程發生動能轉移，以及組織溫度的提高。這種動能轉移造成組織結構的位移，進而導出組織內部的特性。經由振幅、位置、空間擴展、聲頻輻射力的調整，都可使我們進一步了解組織內部的機械特性(Fahey et al., 2005)。針對小老鼠的誘發肝纖維化實驗，有學者使用 ARFI 影像進行探討，發現其肝臟的彈性係數跟纖維化程度呈正相關(Wang et al., 2009)。近來更有結合彈性影像與 ARFI 影像的原理，對人類的肝臟纖維化程度做出探討(Fierbinteanu-Braticevici et al., 2009)。但也有學者提出質疑，AFRI 影像參數跟人類肝纖維化程度的正相關程度並不可靠(Sagi et al., 2008)。

1.3.2 超音波逆散射統計模型

超音波成像領域裡，為了建立回波包絡線訊號的統計模型，各種不同的統計分佈模型被廣泛的研究。其中很重要的一個層面是，在特定領域的應用條件下，這些統計分佈跟真實資訊的適合度問題。尤其是超音波組織特性辨別的領域中，利用統計分佈來描述不同的組織特性，更是廣為學者們探討。

根據學者 Burckhardt 的研究，若解析單元(resolution cell)中含有大量散射粒子，其逆散射訊號的相位會均勻分佈在 $[0, 2\pi]$ 之間，此時包絡線訊號的機率密度函數(probability density function, PDF) 呈現 Rayleigh 分佈，而且 SNR 為定值 1.91(Burckhardt, 1978)。學者 Tuthill 更利用電腦模擬在不同散射粒子密度，所表現出來的統計參數差異。歸納結果有三項，第一：若散射粒子密度小於 $5\text{sc.}/\Delta T$ (scatterers/pulse width)，其 PDF 呈現 pre-Rayleigh 分佈， $\text{SNR} < 1.91$ 。第二：若散射粒子密度約為 $5\text{sc.}/\Delta T$ ，且散射粒子的間隔為半波長的奇數倍，其 PDF 呈現 Rayleigh 分佈， $\text{SNR} \approx 1.91$ 。第三：若散射粒子密度大於 $5\text{sc.}/\Delta T$ 且具有週期性排列，散射粒子的間隔為波長的整數倍，則 $\text{SNR} > 1.91$ (Tuthill et al., 1988)。

對於高密度且具有週期性排列特性的隨機散射粒子，，通常使用 Rician 分佈來描述(Rice, 1945)。當斑紋現象中引進了同調成分(coherent component)，會在回波訊號中加上一個常量相位(constant phasor)，使得回波訊號的均值產生位移。這個現象會將 Rayleigh 分佈轉換成 Rician 分佈的型態。但是應用到生物組織層面，則因為組織內的散射粒子分佈較不具有上述特性，所以 Rician 分佈在做為包絡線訊號的統計模型上較不具優勢。

K 分佈則是對應到不同密度 α 的隨機散射粒子，且不具任何同調成分，是一種用來描述弱散射粒子的統計分佈。在超音波影像中曾有學者使用 K 分佈來成像，表達彷體中散射粒子密度的分佈情形(Shankar et al., 1993)。其中， α 可被視為每解析單元中具有散射粒子的數量，與掃描的幾何機制與參數之間的關係，也被稱做散射粒子群集(scatterer clustering)參數(Dutt, 1995; Weng et al., 1991)。homodyned K 分佈被提出後，是一個更好的統計模型可來描述弱散射粒子的分佈狀態，其中 K 分佈是 homodyned K 分佈的特例型。而 Rician 分佈則是前兩者在某種限制條件下的型態(Jakeman & Tough, 1987)。

學者 Shankar 提出使用 Nakagami 分佈來描述不同散射粒子密度情況下，超音波包絡線訊號的 PDF 型態，其估算範圍更可涵蓋 pre-Rayleigh 分佈、Rayleigh 分佈、post-Rayleigh 分佈(Nakagami, 1960; Shankar, 2000)。Nakagami 分佈具有兩項統計參數，可被視為 homodyned K 分佈的近似型，同時在特定條件下也是 Rician 分佈和 K 分佈的特例型。其中 Nakagami 分佈還可分為下列三種。第一種，generalized Nakagami 分佈是針對原始 Nakagami 分佈的變數做調整後，進行修正後的結果，對於描述散射粒子密度有更好的效果(Shankar, 2001)。第二種是 Nakagami-gamma 分佈，可視為用 Nakagami 分佈去近似 Rician 分佈的非主體分佈，其中一項參數 Ω 是由 gamma 分佈調校後的結果(Shankar, 2003)。第三種是 Nakagami-generalized inverse Gaussian 分佈，差異在於參數 Ω 是由 generalized inverse Gaussian 分佈去調校而得，其分佈型態涵蓋了以上的 Nakagami 分佈及其特例型，更適合用來做為包絡線訊號的統計模型(Agrawal & Karmeshu, 2007)。但由於 Nakagami 分佈只由兩個參數來估測，所以無法對同調-漫射功率比(coherent-diffuse power ratio)以及散射粒子群集做出適當描述的統計模型。

眾多的統計模型被廣泛的研究與討論(Destrempe & Cloutier, 2010)，上述統計模型都在不同的散射粒子密度情況，達到趨近真實包絡線訊號的目的。但其中 homodyned K 分佈被認為是最具有物理意義的分佈型態，但是這項分佈沒有明確的解析解型式，造成在計算上的困難與高複雜程度。在組織特性辨別的領域中，homodyned K 分佈因其廣泛程度，以及其可以處理到其他分佈所不可及的漫射削減訊號，成為一個優秀的包絡線訊號統計模型。

但是，Nakagami 分佈雖然只使用兩個參數，卻在組織特性辨別的前提下，有著很好的鑑別效果，同時 Nakagami 分佈也被視為 homodyned K 分佈的近似型，其計算方式更簡單直觀(Cloutier & Destrempe, 2011; Noble, 2010; Tsui, Yeh, Chang, & Liao, 2008)。因此本研究將繼續選用 Nakagami 分佈做為統計模型。

1.3.3 超音波 Q-Q 圖判讀法

日本學者 Yamaguchi 與 Hachiya 於 2001 年提出特別的 Q-Q 圖來描述超音波斑紋影像中的訊號分佈特性(Yamaguchi, et al., 2001)，其 Q-Q 圖原理詳見本文第 36 頁。研究指出，正常與患有疾病的肝臟，其機率密度函數與累積密度函數的分佈

是有所差異的，而這個分佈的差異可經由對包絡線訊號作 Q-Q 圖後，由肉眼直接觀測便知其差異。至 2010 年發展出 Yamaguchi 纖維化標示方法，使用量化的方式去診斷肝臟纖維化程度，並透過分析回波訊號來了解組織散射結構的特性與關係。(Yamaguchi & Hachiya, 2010)在研究中，他們用電腦軟體建構了不同散射粒子密度的模擬仿體，參入一些異質散射粒子去產生不同的斑紋影像，藉以分析回波訊號的統計特性。定立一套判斷斜率與轉折交點的參數後，成功做出肝臟纖維化的影像，見圖 1-2，其中紅色像素即代表纖維化區域。

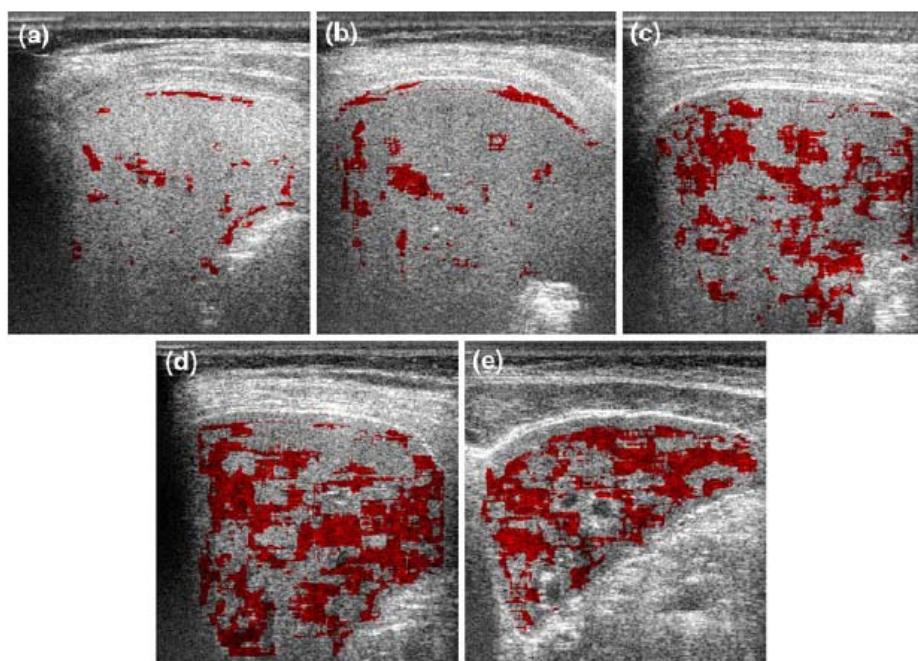


圖 1-2 Yamaguchi 纖維化比例示意圖(a)F0,(b)F1,(c)F2,(d)F3,(e)F4

本研究雖然使用 Yamaguchi 方法做為其中一項分析方法，但也對斜率與轉折交點的參數提出質疑，認為這種參數的定義方式過為主觀，且無法適用於不同的系統條件與生物組織。回顧過去，傳統的統計分佈模型雖然仔細探究訊號的真實分佈情形，用許多參數與公式去描述特定系統環境與區域中的訊號分佈，但越複雜越細節的參數，其計算量與受限條件就越大。所以本研究將跳脫這個觀點，發展出 ACRA 這套演算法。其思考方式是回歸一種反璞歸真的方式，使用累積密度函數配合改良後的 Q-Q 圖，建立起符合物理與數學意義的標準常模，將待評分的組織與其比較。期許建立起一套通用於各種實驗條件與生物組織下的非侵入式超音波評分方法。

1.4 研究目的

肝硬化疾病，是慢性且漸進的過程，以往在超音波檢測發現的肝硬化已屬末期，治療為時已晚。通常肝硬化的臨床診斷方面，穿刺切片檢驗被視為是黃金標準(golden standard)。雖然穿刺切片檢驗的準確性很高，但是它也存在著取樣誤差(Bedossa et al., 2003)，因為穿刺切片所取的組織只占總肝臟體積的 0.002%，而且依據不同的病理師經驗可能會給同一個切片染色不同的評分分數(Yamada et al., 2006)。這種侵入式的診斷方法，有可能會造成病人術後疼痛、傷口感染、大量出血、腹水滲漏等副作用。基於上述理由，發展非侵入式的超音波影像來輔助穿刺切片的診斷結果，是目前廣為學界、醫界所探討的議題。

時至今日，以非侵入式方法對肝纖維化程度做出評估的研究眾多，包含各種抽血檢查、影像分析，但是對於早期肝纖維化的預測效果都不夠顯著(Stibbe et al., 2011)。抽血檢驗例如 APRI、Forns index、Fibro test、Fibro index 較為耗時，且有可能與其他病理機制的病狀重疊。近年流行的影像分析包含瞬態彈性影像(transient elastography)、ARFI 影像、超音速剪力波影像，對於 Metavir 評分 F0 至 F2 分的區分效果並不理想，且需要使用較昂貴的儀器與設備。另有研究是朝著整合以上診斷參數著手，歸納出更具有效的指標，也得到不錯的成果(Ichino et al., 2010)。

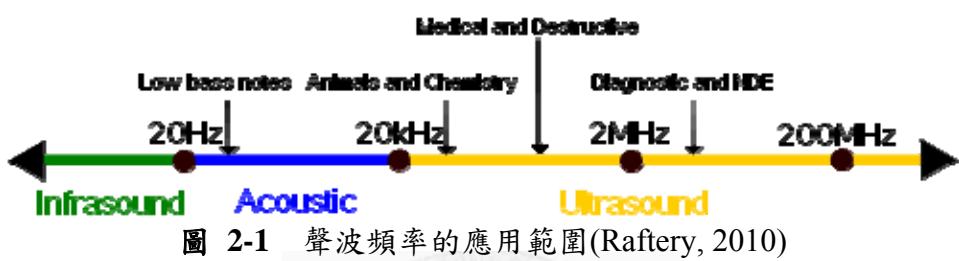
因此本實驗室自 2007 年以來，便致力於研發出適當可靠的數學方法與模型，以期發展出預測早期肝病變的演算法。過去，曾經使用訊息理論熵、紋理分析、Nakagami-m 參數分析(余承霏, 2008; 張家瑋, 2009; 楊偉業, 2010)對仿體、誘發老鼠肝纖維化、誘發老鼠脂肪肝進行實驗與分析。本研究將採納其中 Nakagami-m 參數分析方法、日本學者 Yamaguchi 分析方法以及本實驗室於 2011 年 5 月提出的 ACRA 原創方法，對超音波回波包絡線訊號進行分析。而且，將進一步把觸角延伸到臨床病人肝纖維化的領域，找出預測早期肝纖維化的方法，甚至做出纖維化程度的評分。期望本研究的分析結果在肝硬化的臨床診斷有所貢獻，若成功輔助診斷出早期的肝纖維化情形，將可有效減少需要做穿刺切片的病人數量。

2. 基礎理論

2.1 超音波原理

2.1.1 聲波傳遞的基本原理

人類耳朵能感受到的聲音振動頻率範圍在 20Hz 到 20kHz 之間，頻率低於 20Hz 的聲波稱為超低音頻或次音波(infrasound)，頻率高於 20kHz 的聲波稱為超音波(ultrasound)，聲波的應用範圍可參考圖 2-1。



因為聲波在傳遞過程中需要介質的輔助，故聲波是一種機械波(mechanical wave)或者力學波。聲波在傳遞過程中只傳遞能量，依照波的傳遞方向與介質中粒子的振動方向關係，又可分為二種波。第一種稱為橫波或稱作剪力波，該波的粒子振動方向與波傳遞方向垂直，如擺動的繩子。第二種稱為縱波或稱作疏密波，該波的粒子振動方向與波的傳遞方向平行。但聲波經過一些剛性材質，也可能發生傳遞方向與介質振動方向垂直的現象。

考慮一個有限的小振幅平面波在等向(isotropic)介質中，聲波的傳遞為一個二階微分方程—波動方程式(wave equation)可以描述如下：

$$\frac{\partial^2 U}{\partial z^2} = \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 U}{\partial t^2} \quad (2.1)$$

其中， U 為粒子的位移， z 為沿著波傳方向的位置， t 是時間，而 c 是波的傳遞速度，而 c 又可以表示為：

$$c = \sqrt{\frac{B}{\rho}} \quad (2.2)$$

其中， B 為介質體積模數(bulk modulus)， ρ 為介質密度(density)，可知聲速與介質的彈性與密度有關。(2.1)式的通解為：

$$U(z,t) = U_0 e^{j(\omega t \pm kz)} \quad (2.3)$$

其中， ω 為角頻率， $k = \omega / c$ 為波數。聲壓 P_z (pressure)與粒子振動速度 u_z (particle velocity)有著以下關係：

$$P_z = \pm \rho c u_z \quad (2.4)$$

其中 $u_z = \frac{\partial u}{\partial z}$ 。

聲阻抗 Z (impedance)為一個重要的聲學性質，定義為聲壓與粒子振動速度的比值，可由(2.5)描述之。

$$Z = \frac{P_z}{u_z} = \pm \rho c \quad (2.5)$$

聲阻抗之值與組織的特性有關，表 2-1 為常見生物組織特性。

表 2-1 常見生物組織的密度、聲度，與聲阻抗(Shung et al., 1992)

Material	Density, ρ (kg / m^3)	Speed, c (m / s)	Impedance, z ($10^6 kg / m^2 s$)
Air	1.21	343	0.0004
Blood	1039	1550	1.61
Brain	1030	1505~1612	1.55~1.66
Fat	952	1450	1.38
Liver	1060	1570	1.65
Muscle	1041	1580	1.645
Water	1000	1482.3	1.482

2.1.2 反射、折射

入射波在行經兩種不同介質的介面，會同時產生反射與折射，示意圖見圖 2-2。反射將會滿足入射角等於反射角的條件，即 $\theta_i = \theta_r$ ；折射將會滿足 Snell's Law，見(2.6)：

$$\frac{\sin \theta_i}{\sin \theta_t} = \frac{C_1}{C_2} \quad (2.6)$$

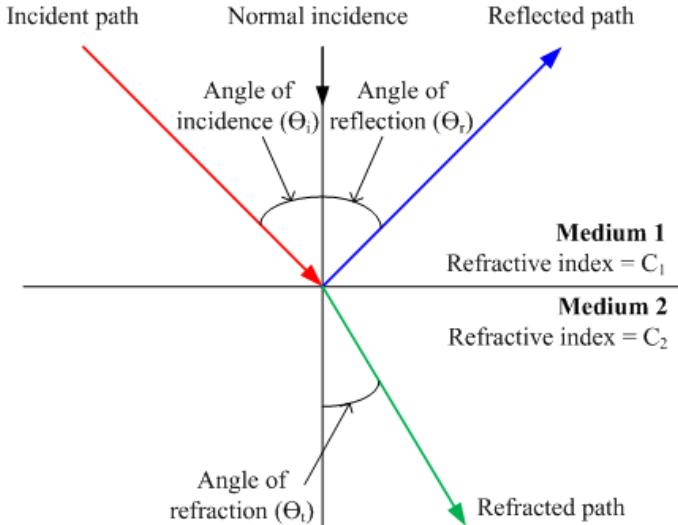


圖 2-2 入射波、反射波與折射波

因為在介面處壓力與波速比須滿足連續的性質，Brekhovshikh 在 1960 年算出壓力反射係數 R (pressure transmission coefficient) 與壓力折射係數 T (pressure transmission) 有以下關係式：

$$R = \frac{p_r}{p_i} = \frac{Z_2 \cos \theta_i - Z_1 \cos \theta_t}{Z_2 \cos \theta_i + Z_1 \cos \theta_t} \quad (2.7)$$

$$T = \frac{p_t}{p_i} = \frac{2Z_2 \cos \theta_i}{Z_2 \cos \theta_i + Z_1 \cos \theta_t} \quad (2.8)$$

若 $\theta_i = 0$ ，則 R 與 T 有以下關係：

$$R = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \quad (2.9)$$

$$T = \frac{2Z_2}{Z_2 + Z_1} \quad (2.10)$$

因為 $I = p_0^2 / 2Z$ ，再由上面之結果，可得以下關係：

$$\frac{I_r}{I_i} = \left(\frac{Z_2 \cos \theta_i - Z_1 \cos \theta_t}{Z_2 \cos \theta_i + Z_1 \cos \theta_t} \right)^2 \quad (2.11)$$

$$\frac{I_t}{I_i} = \frac{4Z_2 Z_1 \cos^2 \theta_i}{(Z_2 \cos \theta_i + Z_1 \cos \theta_t)^2} \quad (2.12)$$

若 $\theta_i = 0$ ，則有以下關係：

$$\frac{I_r}{I_i} = \left(\frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \right)^2 \quad (2.13)$$

$$\frac{I_t}{I_i} = \frac{4Z_2Z_1}{(Z_2 + Z_1)^2} \quad (2.14)$$

如此可知，當波的傳遞經過兩種介質時，可得到兩介質的聲波壓力與強度的變化主要受到兩介質的聲阻抗所影響。在本小節中提到的反射，定義為介面的尺寸大於入射波波長之情況發生，若遇到表面凹凸不平時，則稱為漫反射(diffuse reflection)，反射波會射向四面八方。

2.1.3 衰減與吸收

超音波在介質中的傳遞速度主要與介質特性有直接的關係：

$$c = \sqrt{\frac{1}{\rho_0 K}} \quad (2.15)$$

其中 ρ_0 代表介質的平均密度， K 定義為壓縮性(compressibility)。一般生理組織的聲速，已由表 2-1 所列出。

超音波在組織中傳遞時，由於吸收(absorption) 與散射(scattering) 現象造成其能量衰減，其中以吸收占總衰減量 70% ~ 90% 為衰減之主要因素。當超音波入射至組織時其壓力會隨頻率、傳遞距離與衰減係數而改變，可得：

$$p(z) = p(0) \exp^{-(\beta_0 z + \beta_1 f z)} \quad (2.16)$$

其中 $p(0)$ 代表入射聲波壓力， $p(z)$ 代表 z 位置的聲波壓力， z 為組織深度。 β_0 為頻率不相依 (frequency-independent) 衰減係數， β_1 為頻率相依 (frequency-dependent) 衰減係數。超音波在生理組織內之衰減值，可見表 2-2。

表 2-2 生理組織的衰減值

Tissue	Attenuation(dB / MHz · cm)
Liver	0.6~0.9
Kidney	0.8~1.0
Spleen	0.5~1.0
Fat	1.0~2.0
Blood	0.17~0.24
Plasma	0.01
Bone	16.0~23.0

2.1.4 超音波探頭構造與聲場

將電場施加在特定的天然物質，例如石英，物質結構的晶格因為共振頻率而振動，此現象稱為壓電效應(piezoelectric effect)，而具此特性之物質稱為壓電晶體(piezoelectric crystal)。利用高電壓脈衝產生電訊號施加於壓電晶體材料上，藉由晶體產生迅速的膨脹與收縮來擾動周遭粒子的振動，進而產生疏密相間的超音波。對其晶體的共振頻率計算如(2.17)所示。

$$f_0 = \frac{c_c}{2L_c} \quad (2.17)$$

其中 c_c 為材料之聲速， L_c 為物質厚度。

單元件超音波探頭的構造圖，如圖 2-3 所示。其主要以透鏡(lens)、匹配層(matching layer)、背膠層(backing layer) 與壓電晶體等為主。

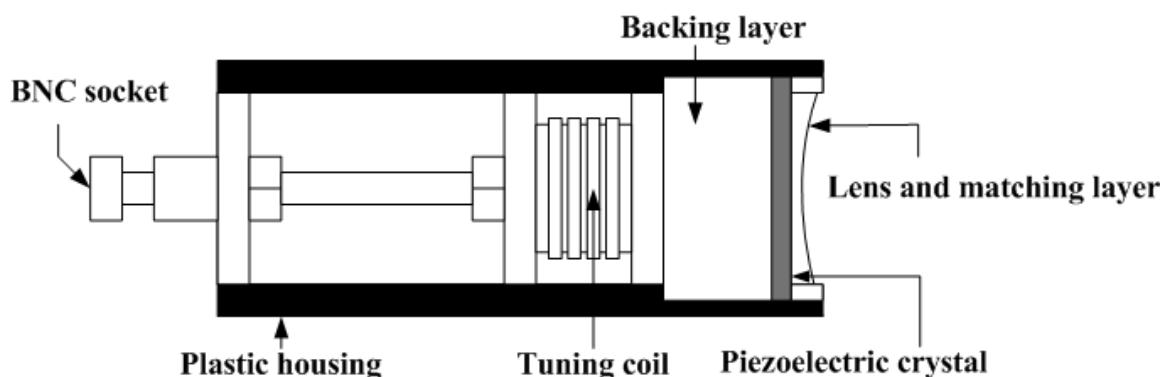


圖 2-3 單元建超音波探頭的構造圖

超音波探頭的表面是由無數個點發射源所組成，各點發射源所產生的球面波在空間中彼此建設性干涉與破壞性干涉，產生一有效輻射範圍稱之為聲場。其聲場在軸向及側向上的聲壓分佈(profile)，如圖 2-4 所示。其中 z_0 表示聲場的聚焦深度，可以做為判定近場與遠場的分界。當 $z < z_0$ 時，稱之為近場(near field or Fresnel zone)，在此範圍內的聲壓會來回震盪。而當 $z > z_0$ 時，則稱之為遠場(far field or Fraunhofer zone)，此區域內的聲壓會隨著 $1/z$ 而緩慢的降低。 z_0 的值可藉由(2.18)計算：

$$z_0 = \frac{r^2}{\lambda} \quad (2.18)$$

其中 r 代表超音波探頭的半徑， λ 則表示超音波探頭所產生的聲波之波長。除此之外，對於超音波的側向聲場分佈，當距離超過聚焦深度時，聲束(beamformer)會以 θ 的角度發散。而 θ 角度依下式求得：

$$\theta = \sin^{-1}(0.61 \frac{\lambda}{r}) \quad (2.19)$$

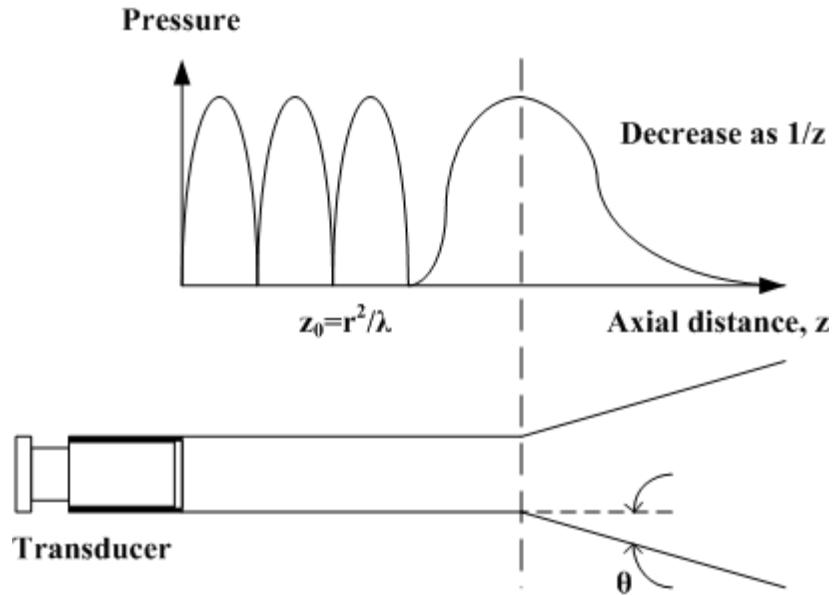


圖 2-4 超音波換能器之軸向與側向聲場

談到超音波探頭的換能器(transducer)，其中一種是陣列式的換能器，換能器裡有數個壓電元件用來量測聲壓，排列方式有：線形、方形，與圓形的排列方式。每一個壓電元件可以延遲發生脈衝波，如此可以改變量測的方向，如圖 2-5；也能改變焦聚深度，如圖 2-6，使組織較深層的影像較為清晰，也較便於使用。另一種是機械式的換能器，即單元件的超音波探頭(single element ultrasound transducer)，一次僅能獲取一條號，所以若想取得組織截面的影像或三維的影像必須進行二維或三維的掃描方式來擷取影像。

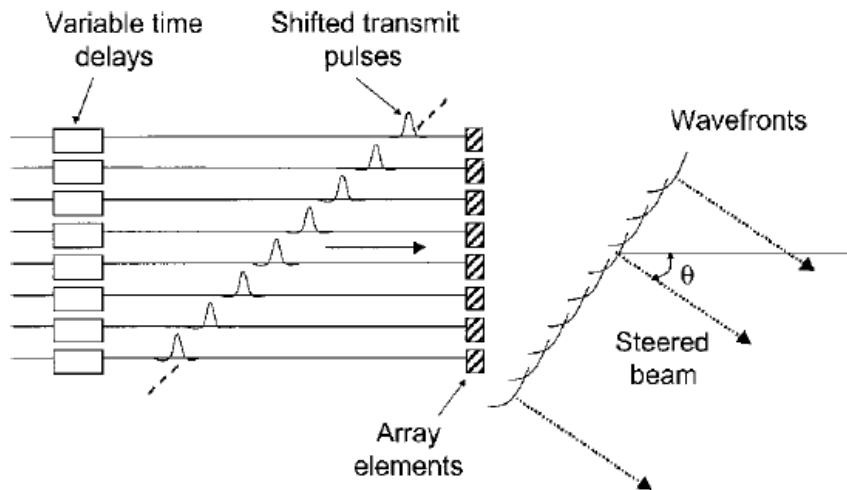


圖 2-5 脈衝的延遲可改變量測方向(Szabo, 2004)

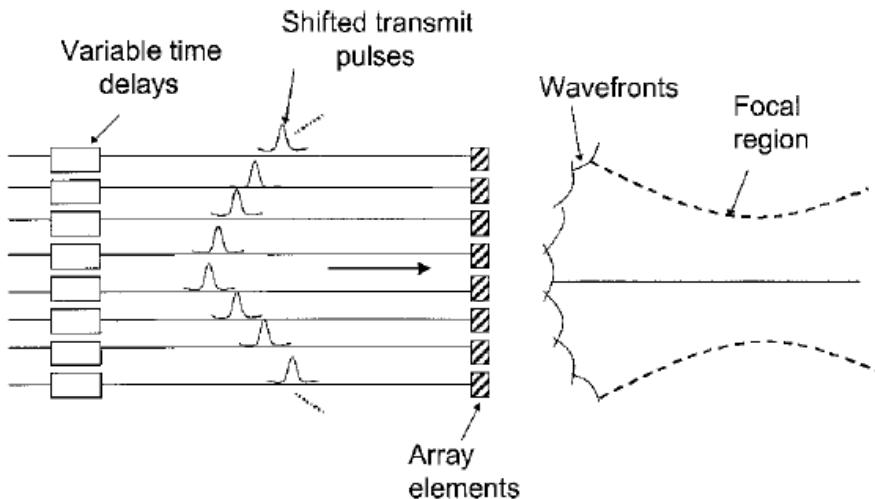


圖 2-6 脈衝的延遲可改變聚焦深度(Szabo, 2004)

2.2 超音波成像

2.2.1 成像方式

這裡我們用一個廣泛的觀點來討論成像(imaging)這件事(Szabo, 2004)，有數個主要影響牽涉其中：波束成型(beam forming)、隨空間變化的點擴散函數(spatially varying point spread function(p.s.f.))、散射物體的大小、波束對物體的傾斜角、影像取樣頻率、影像內插以及呈現方式。

成像是由無數條「聲線(acoustic line)」所建構，排列成一個連續的圖樣。雖然每條聲線轉換成包絡線(envelope)後都看似一條很細的線，但每條線都代表著三維尺度中不同深度的散射波，傳遞過來後隨時間記錄的結果。這些成像步驟列於圖 2-7，以下將逐項解說：

- (A) 一個三維尺度的波包(pulse packet)延波束軸 z 打出，圖中依據不同的 p.s.f. 場特性改變其形狀。
- (B) 聲波傳遞過程被不同深度的物體所散射至不同角度。
- (C) 這些散射回來的訊號被脈衝回波探頭所接收。
- (D) 依據接收探頭的面積，將所有接收到的波積分起來，給予適當的權重和時間延遲，做出聚焦與波束成型的動作。
- (E) 上一步的動作，將三維的散射訊號轉換成一維的時間記錄訊號線。
- (F) 經過分析訊號偵測器(analytic signal detector)，將此訊號轉換成包絡線。
- (G) 包絡線的振幅經過對數壓縮後，此非線性的過程將原本高動態範圍(dynamic range)的超音波訊號，轉換成低動態範圍的訊號。因此，強與弱的振幅才有辦法表現在同一幅影像上。
- (H) 其他的掃描線重複上述步驟(A)~(E)。
- (I) 依據不同的探頭特性，逐步(單元件)或同時(陣列)掃描完整個幾何區域。
- (J) 將所有掃描的包絡線依照幾何位置排列，使用內插法將影像填滿後套上適當的灰階影像，即是我們常見的超音波 B-Mode 影像。

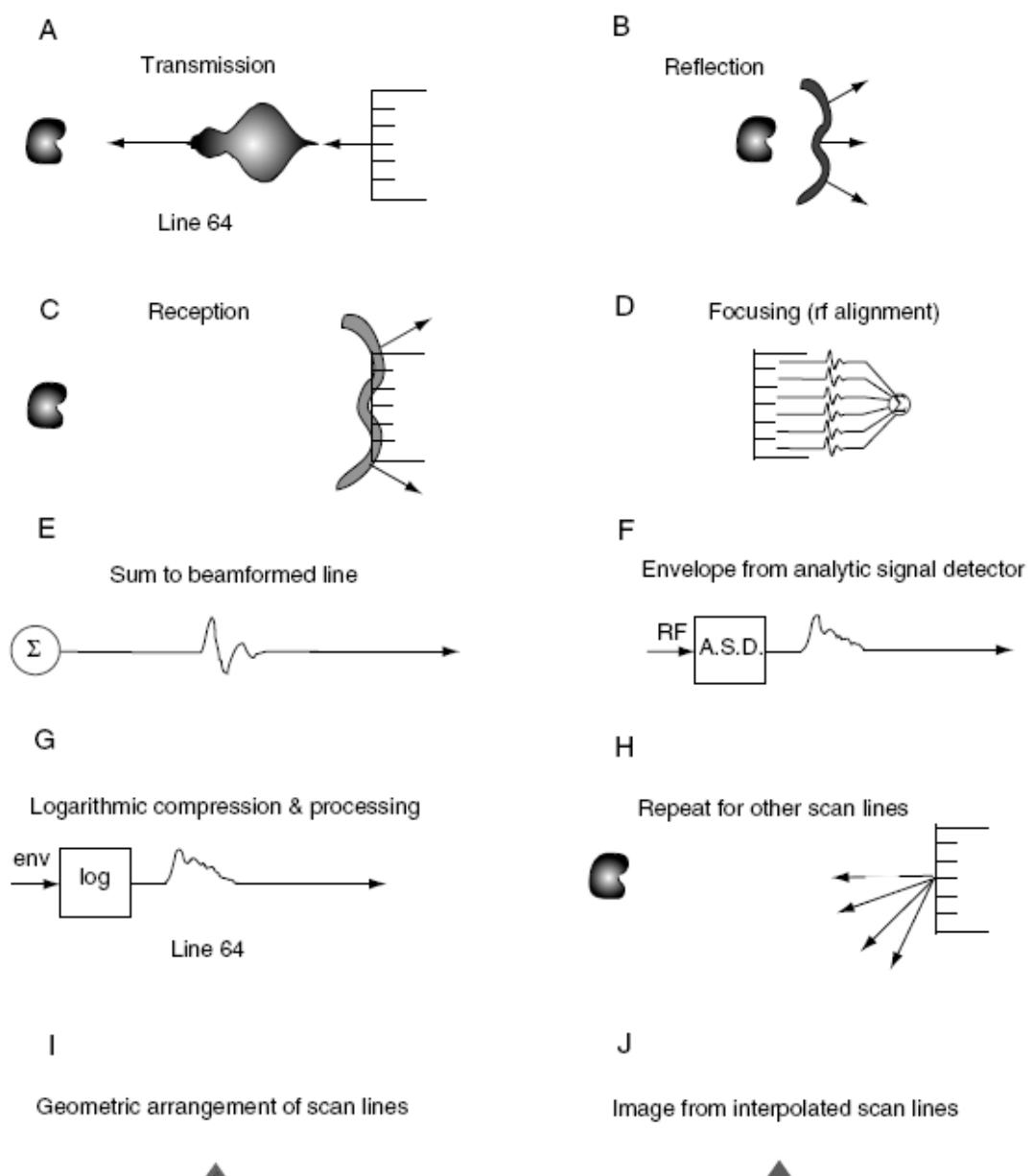


圖 2-7 超音波成像流程(Szabo, 2004)

2.2.2 超音波影像之軸向解析度

探頭發送的脈衝波(pulse wave)主要由數種正弦波(sinuoid)頻率所疊加而成，與組織內的散射子交互作用後產生回波訊號，此物理行為可以模擬為一脈衝函數與組織散射子在時域下(time-domain)做摺積(convolution)：

$$s(t) = x(t) \otimes h(t) \quad (2.20)$$

其中 $s(t)$ 表示接收到的回波訊號，而 $x(t)$ 代表散射子在組織內的分佈情形， $h(t)$ 則代表超音波脈衝對時間的波形函數，對(2.20)做傅立葉轉換(Fourier transform)到頻率域(frequency-domain)，此時回波訊號在頻率域裡轉換為超音波脈衝頻寬與散射子的乘積：

$$S(f) = X(f)H(f) \quad (2.21)$$

其中 $S(f)$ 表示頻率域的回波訊號，而 $X(f)$ 與 $H(f)$ 分別代表頻率域下的組織散射子分佈與脈衝函數，若組織內部散射子的排列順序為固定，形成回波訊號的主要因素與超音波的脈衝頻寬(pulse bandwidth, σ)有關，脈衝頻寬越大，在時域下的脈衝長度(pulse length)就越小，反之；頻寬越狹窄，則脈衝長度則越長，圖 2-8 顯示兩種不同脈衝頻寬下所對應之脈衝長度。

若高斯脈衝函數的長度越短則越近於 Delta 函數，意謂在頻率域的脈衝頻寬近似於無限廣，將脈衝函數與散射子做摺積後可以獲得最佳的回波訊號，對聲波在傳遞方向的散射子之區分能力能有效的提升，在軸向上的散射子與脈衝波交互作用的回波訊號之脈衝長度縮短，組合後所得到的超音波影像就更為清晰，軸向解析度(axial resolution)越好。

2.2.3 超音波影像之側向解析度

超音波在聚焦區內形成音束(beam former, BF)的行為就如同將一個光源打到小孔後，在壁面上產生的繞射現象，其能量分佈情形可用一個 sinc 函數表示，會形成主要能量聚集的主瓣(main lobe)，以及部分能量散逸的側瓣(side lobe)，如圖 2-9 所示。

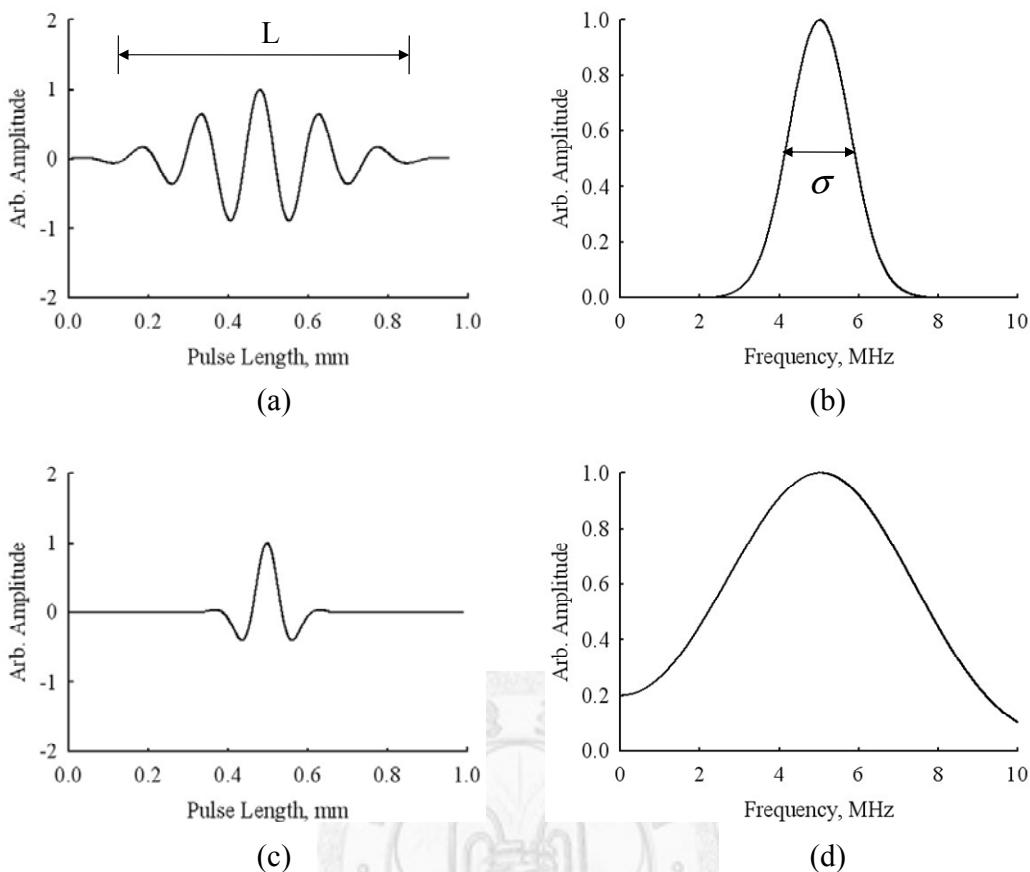


圖 2-8 模擬兩種不同脈衝長度在頻率域下所對應到的頻寬

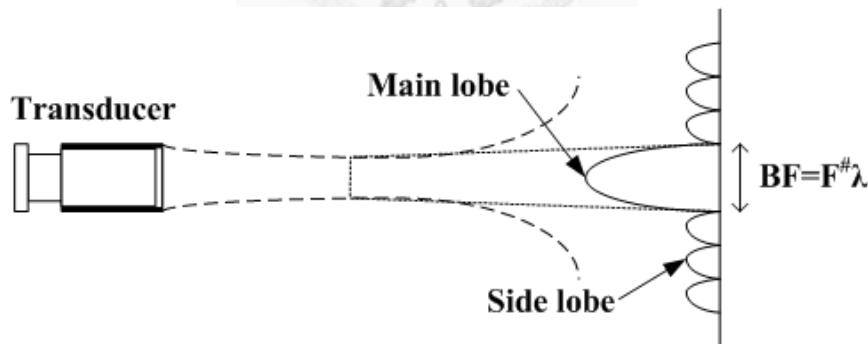


圖 2-9 超音波音束在聚焦區內的投影至頻率域的現象

超音波探頭之頻率與 F-number($F^{\#}$)乃決定側向寬度的主要原因，(2.22)表示 F-number 之定義為探頭的聚焦深度與探頭的直徑之比值，其側向寬度的計算方式由(2.23)所示，與主瓣的寬度成正比，圖 2-10 顯示當主瓣愈窄，表示聲波在聚焦區的音束愈窄，意謂每一條回波訊號彼此的相依(dependent)程度就降低，側向解析度較佳。反之，對寬度較大的音束而言，相鄰的兩條回波訊號，彼此所包含的散

射子會有較多的重疊(overlap)現象發生，容易造成散射子在影像上看起如同過度拉伸後產生模糊的現象。

$$F^\# = \frac{l \text{ (focal-length)}}{d \text{ (aperture-size)}} \quad (2.22)$$

$$BF \text{ width} = F^\# \lambda \quad (2.23)$$

其中 λ 為該探頭中心頻率(central frequency)下所對應的波長，故對單元件超音波探頭而言，若增加探頭的頻率，其側向寬度就變窄，解析度也就跟著提升。



圖 2-10 超音波音束之側向寬度的示意圖

雖然增加超音波掃描頻率可以有效的提升影像之側向解析度(lateral resolution)，但是超音波的衰減效應與脈衝波之頻率成正比關係，且聲波傳遞過程會隨著衰減效應而造成中心頻率位移(frequency down-shift)，如(2.24)所示：

$$f_1 = f_0 - 2\sigma^2 \beta z \quad (2.24)$$

其中 f_1 表示經衰減效應的頻率， f_0 表示脈衝波的中心頻率，而 σ 、 β 與 z 分別表示脈衝頻寬、衰減係數與傳遞的深度。因為高頻脈衝頻寬的衰減比低頻脈衝頻寬嚴重，所以較深的傳遞深度會使得中心頻率下移較多。因為探頭的聚焦波束直徑跟聚焦區長度會依據頻率而有所改變，所以接收到的中心頻率下移會影響聚焦區的形狀。這個現象在傳遞的深度很深時表現得更明顯，所以目標物的深度不可位於太深的位置。

2.2.4 超音波散射現象

由於組織聲阻抗(acoustic impedance)不匹配，音波入射到組織內，若是散射子的形狀大於入射波的波長(λ)，則造成反射回波；反之若小於波長，則造成音波散射發生，如圖 2-11 顯示。接收到的反射波能量遠小於入射波，約略在-20dB 到-50dB 間，換句話說，絕大多數的能量被組織給吸收。值得注意的是，雖然散射訊號非常的微弱(甚至比表面反射還要微弱)，其重要性在於隱含許多微小組織內部結構的特性(Dutt, 1995)。

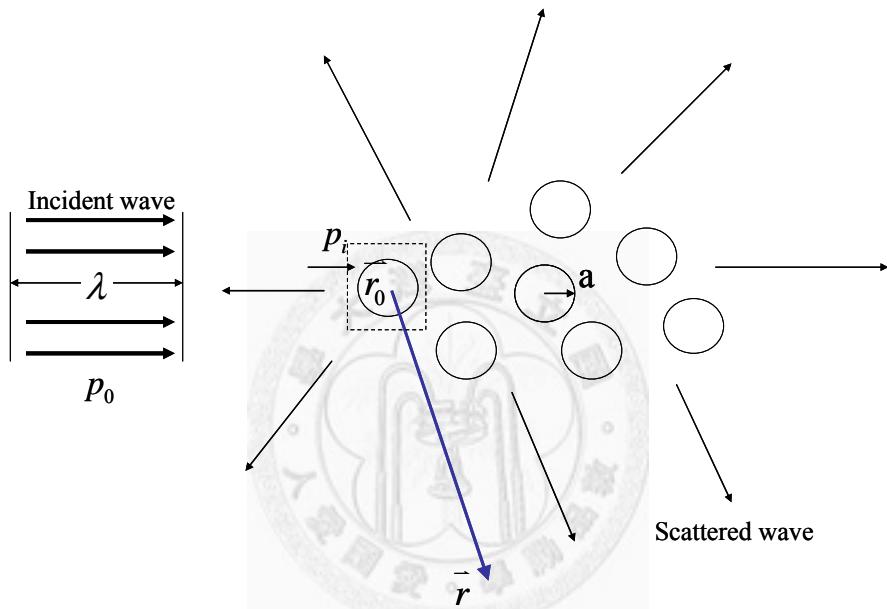


圖 2-11 微觀的散射現象

(A) 分析單一散射子之散射現象：

在圖 2-11 中，某個獨立散射子位於 \bar{r}_0 處入射波之聲壓為 p_i ，如(2.25)所示，其中 p_0 代表探頭發射出的聲壓，而 $\bar{k} = k\bar{i}$ 為波數向量(wave number vector)。假設散射子對入射波而言均可視為聲波的等向性(isotropic)輻射體，且觀察者的位置與散射子之間距離非常遠，散射聲壓在自由空間下位於 \bar{r} 處的格林函數為 p_s ，如(2.26)所示：

$$p_i(\bar{r}_0) = p_0 e^{-j\bar{k}\bar{r}_0} \quad (2.25)$$

$$p_s(\bar{r}) = f(\bar{o}, \bar{i}) \frac{e^{j\bar{k}\bar{r}}}{R} p_i(\bar{r}_0) \quad (2.26)$$

其中 \vec{i} 與 \vec{o} 分別為聲波的入射向量與觀測向量，而 $R = |\vec{r} - \vec{r}_0|$ ， $f(\vec{o}, \vec{i})$ 稱為散射振幅函數(scattering amplitude function)，可用來描述粒子狀的散射特性，入射波的強度可經由(2.27)式求得， Z 代表波傳遞的深度；而散射的強度則利用(2.28)與(2.29)示之：

$$I_i = \frac{|P_i|^2}{2Z} \quad (2.27)$$

$$I_s = \frac{|P_s|^2}{2Z} \quad (2.28)$$

$$I_s = \left(\frac{|f(\vec{o}, \vec{i})|^2}{R^2} \right) I_i \quad (2.29)$$

同時，定義一些參數將散射現象量化，包含了：(1) 微分散射截面積(differential scattering cross-section, $\sigma_d(\vec{o}, \vec{i})$)的定義為在單位入射波強度、立體角(solid angle)時，在 \vec{o} 方向的散射能量，如(2.30)所示。(2) 散射截面積(scattering cross-section, σ_s)的定義為單一散射子的散射總功率與入射波能量的比值，如(2.31)所示。

$$\sigma_d(\vec{o}, \vec{i}) = \left| f(\vec{o}, \vec{i}) \right|^2 \quad (2.30)$$

$$\sigma_s = \int_{4\pi} \sigma_d d\Omega = \int_{4\pi} \left| f(\vec{o}, \vec{i}) \right|^2 d\Omega \quad (2.31)$$

$d\Omega$: Differential solid angle

英國物理學家 Rayleigh 提出，在 Rayleigh 散射的區域內，散射子的半徑(a)遠小於探頭和其他散射子間距離，此時散射子可視為圓球狀，與散射截面積(σ_s)之間為正相關，如(2.32)所示，與波數 4 次方成正比，散射子半徑 6 次方成正比。

$$\sigma_s \propto k^4 a^6 \quad (2.32)$$

(B) 分析多散射子之散射現象：

在真實情形下，超音波探頭的解析體中包含數個散射子以上，假設解析體內具有 N 個散射子，且每個散射子在入射角頻率為 ω_0 的時間分量下，產生的散射訊號之相位(θ_k)與振幅(a_k)為隨機且獨立變數，此時接收到的逆散射訊號總和用圖 2-12 與(2.33)以複數向量形式表示之，其正規化形式為(2.34)所示：

$$S = Ae^{j\phi} = \sum_{i=0}^{N-1} a_i e^{j\theta_i} \quad (2.33)$$

$$S = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{i=0}^{N-1} \xi_i e^{j\theta_i} \quad (2.34)$$

此時 $\xi_k = a_k / \sqrt{N}$ 為 a_k 的正規化。忽略的時間變化分量 $\exp(j2\pi\omega_0 t)$ 並不影響統計結果。

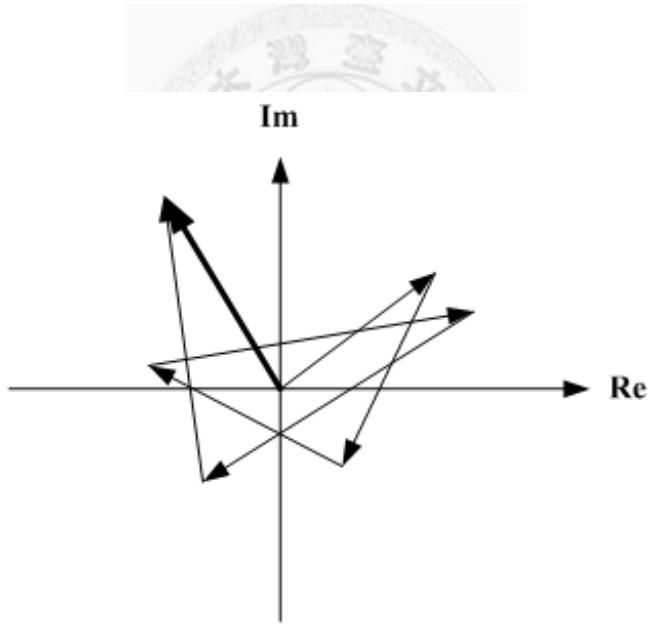


圖 2-12 逆散射訊號之各分量的總和

其中 A 代表逆散射訊號總和的複數振幅， A_r 與 A_i 分別表示振幅的實數與虛數部份，取其平均值如(2.35)與(2.36)所示：

$$E(A_r) = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{i=1}^{N-1} E(\xi_i) E(\cos \theta_i) \quad (2.35)$$

$$E(A_i) = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{i=1}^{N-1} E(\xi_i) E(\sin \theta_i) \quad (2.36)$$

若 θ_k 均勻分佈在 $[-\pi, \pi]$ ，則 $E(A_r)$ 與 $E(A_i)$ 均等於零。

同樣地，取 S 的實數與虛數部之二階動差，如(2.37)與(2.38)所示：

$$E(A_r^2) = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{i,j=1}^{N-1} E(\xi_i \xi_j) E(\cos \theta_i \cos \theta_j) \quad (2.37)$$

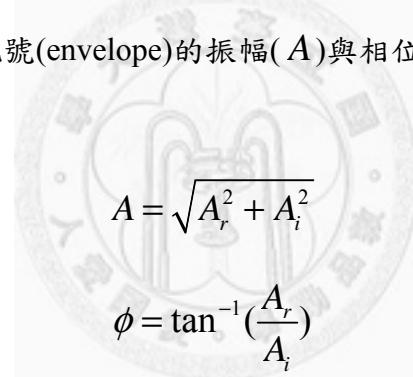
$$E(A_i^2) = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{i,j=1}^{N-1} E(\xi_i \xi_j) E(\sin \theta_i \sin \theta_j) \quad (2.38)$$

在 θ_k 的條件下，且 ξ_k 彼此獨立，結果如(2.39)表示：

$$E(A_r^2) = E(A_i^2) = \frac{E(a^2)}{2} = \sigma^2 \quad (2.39)$$

其中 σ^2 為 A_r 與 A_i 的變異數。同理，實數與虛數部彼此不相關， $E(A_r A_i) = 0$ 。

此時逆散射包絡線訊號(envelope)的振幅(A)與相位角(ϕ)計算如(2.40)與(2.41)表示：



$$A = \sqrt{A_r^2 + A_i^2} \quad (2.40)$$

$$\phi = \tan^{-1} \left(\frac{A_r}{A_i} \right) \quad (2.41)$$

2.2.5 斑紋現象

在超音波影像中，不同於大型的組織結構那般明顯意見，有一種看似在組織上不同的材質重疊，形成的粒狀材質(granular texture)，一般稱之為「斑紋(Speckle)」。多年來，超音波使用者認為斑紋現象可以代表某種程度上的診療意義，也就是他們假設斑紋現象跟組織的微結構是有關連的。但有文獻指出，影響斑紋現象的主要原因是量測的系統，而不一定是組織的結構所造成(Thijssen & Oosterveld, 1987; Wells & Halliwell, 1981)。斑紋現象會降低影像的對比，也會使得組織的邊界模糊。

為了瞭解斑紋現象，我們視一個均勻介質中充滿若干弱散射粒子(weak scatterers)，且不包含任何較大的結構。這些弱散射粒子提供了微小的散射值，其大小均小於探頭的最佳解析度，見圖 2-13。

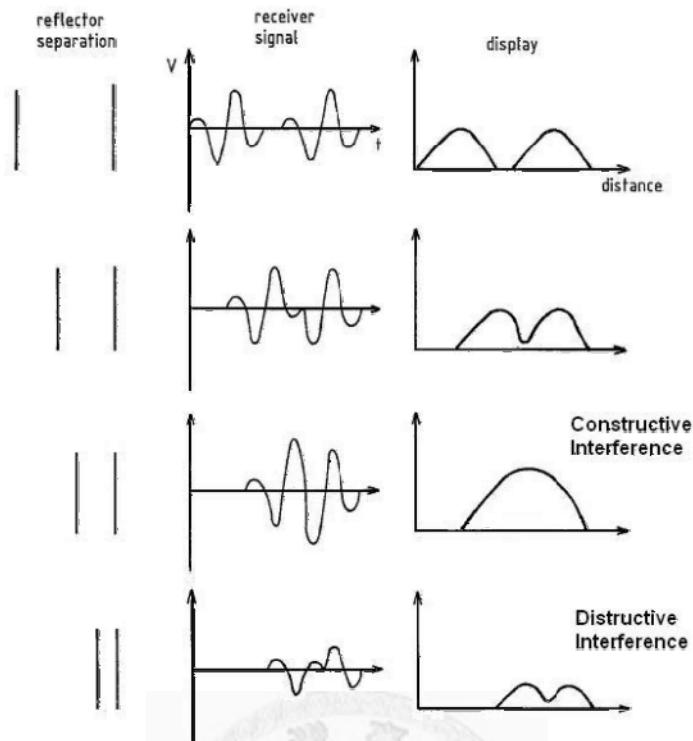


圖 2-13 散射粒子小於最佳解析度時的建設、破壞性干涉(Fish, 1990)

假設兩個弱散射粒子分別位於 z_1, z_2 ，兩者的相距時長 $\Delta\tau$ 即為(2.42)

$$\Delta\tau = \tau_2 - \tau_1 = \frac{2z_2 - 2z_1}{c} \quad (2.42)$$

其中， $\Delta\tau$ 若小於超音波探頭的脈衝時長 T_{pd} (pulse duration)，兩個弱散射粒子間距過小，則出現圖 2-13 下兩圖的情形，收到的訊號產生隨機的建設、破壞性干涉。在臨床影像上，即是次解析度(sub-resolution)的組織散射粒子在空間位置上，所形成的隨機建設、破壞性干涉。

接續上個小節的推導，為了計算散射包絡線的密度函數， A 從直角坐標轉換到極座標， $A = \sqrt{A_r^2 + A_i^2}$ ， $\phi = \tan^{-1}(A_r / A_i)$ ，所以極座標的密度函數為：

$$p_{A\phi}(A, \phi) = \frac{A}{2\pi\sigma^2} e^{-\frac{A^2}{2\sigma^2}} \quad (2.43)$$

所以振幅的機率分佈即為邊緣密度(marginal density)，

$$p_A(A) = \int_{-\pi}^{\pi} p_{A\phi}(A, \phi) d\phi \quad (2.44)$$

計算後得到

$$p_A(A) = \frac{A}{\sigma^2} e^{-\frac{A^2}{2\sigma^2}} \quad (2.45)$$

這個分佈函數就是 Rayleigh 分佈函數。人類的肝臟軟組織即屬於這種特性，經超音波掃描後主要的圖像為斑紋，其機率密度函數呈現 Rayleigh 分佈(Yamada, et al., 2006)。

歸納超音波的斑紋現象，是由均勻介質中充滿若干弱散射粒子所散射的許多波峰的互相干涉，形成的一種隨機結果。而斑紋的大小大約是超音波影像的軸向、側像解析度大小(Burckhardt, 1978)。圖 2-14 是臨床弧形陣列探頭的 B-Mode 影像，可明顯看出肝臟區域充滿了顆粒狀的斑紋現象。



圖 2-14 超音波 B-Mode 斑紋現象

2.3 統計方法與模型

2.3.1 Rayleigh 統計分佈

在真實的超音波診斷上，探頭接收到的逆散射訊號，也是俗稱的射頻(radio frequency, RF)訊號，主要由解析體內的散射子產生的逆散射訊號加總，絕大多數的散射子尺寸均少於 $100\mu\text{m}$ ，而探頭的解析體屬於 mm 的級數，解析體範圍內通常都含有大量散射子，如圖 2-15 所示。

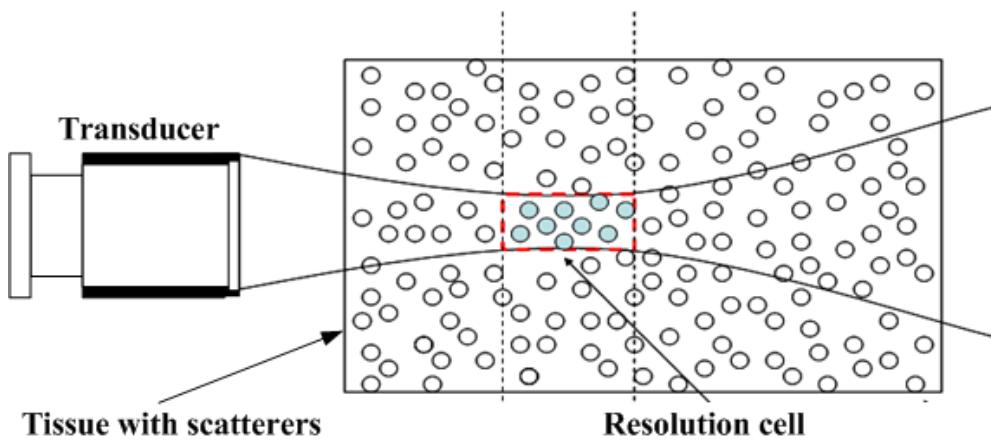


圖 2-15 組織內含有大量散射子的示意圖

由前一小節得知，探頭接收到的 RF 訊號為所有的散射訊號加成，由(2.46)表示：

$$S(t) = A_r(t) \cos(\omega_0 t) + A_i(t) \sin(\omega_0 t) \quad (2.46)$$

當 N 趨近於無窮大，在完全發展(fully developed)的條件下，依據中央極限定理(central limit theorem)， $A_r(t)$ 與 $A_i(t)$ 的聯合密度函數(joint density function)會呈現高斯分佈，表示彼此無相關性，如(2.47)表示：

$$p(A_r, A_i) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-\frac{A_r^2 + A_i^2}{2\sigma^2}} \quad (2.47)$$

其中， $\sigma^2 = 2E\{\sqrt{A_r^2 + A_i^2}\}/\pi$ 。由(2.40)與(2.41)，可推導極座標形式，如(2.48)所示：

$$p(A, \phi) = \frac{A}{2\pi\sigma^2} e^{-\frac{A^2}{2\sigma^2}} \quad A \geq 0 \quad (2.48)$$

$$\int_0^\infty p(A)dA = 1 \quad (2.49)$$

對所有均勻分佈的相位角做積分後，得到逆散射包絡訊號的 PDF 會呈現 Rayleigh 分佈，如(2.50)所示：

$$p(A) = \frac{A}{\sigma^2} e^{-\frac{A^2}{2\sigma^2}} \quad (2.50)$$

此時包絡訊號值的 SNR 為定值 1.91，定義為平均與標準差的比值，如(2.51)所示：

$$SNR = \frac{E(A)}{\sqrt{E(A^2) - E^2(A)}} = \frac{\sqrt{\pi/2}}{\sqrt{2 - \pi/2\sigma}} = 1.91 \quad (2.51)$$

2.3.2 Rician 統計分佈

若是解析體範圍內的散射子為完全發展，且含有其他強散射子存在，此時接收到的逆散射訊號的實部 A_r 或是虛部 A_i 之平均值均不再為零，則可在(2.46)外加一個同調(coherent)訊號，如(2.52)所示：

$$S = \mu + \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{i=0}^{N-1} \xi_i e^{j\theta_i} \quad (2.52)$$

其逆散射訊號的實部與虛部之聯合密度函數如(2.53)所示：

$$p(A_r, A_i) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-\frac{(A_r + \mu)^2 + A_i^2}{2\sigma^2}} \quad (2.53)$$

使用零階修正型 Bessel 函數($I_0(x)$)定義可得到 PDF 呈現 Rician 分佈(Rice, 1945)，如(2.54)所示：

$$p(A) = \frac{A}{\sigma^2} e^{-\frac{A^2 + \mu^2}{2\sigma^2}} I_0\left(\frac{\mu A}{\sigma^2}\right) \quad A \geq 0 \quad (2.54)$$

2.3.3 K 統計分佈

絕大部分的人體組織都不符合完全發展的條件，以致於 Rayleigh 分佈能夠使用的範圍就不足以用來描述各種散射子分佈，所以發展了許多應用在組織特性化上的 non-Rayleigh 數學統計模型。其中有學者(Jakeman & Tough, 1987; Weng, et al., 1991)提出利用 K 統計模型來描述不滿足完全發展條件下的散射子分佈，此時逆散射包絡線訊號的 PDF 如下所示：

$$p(A) = \frac{2c}{\Gamma(M)} \left(\frac{cA}{2}\right)^M K_{M-1}(cA) \quad A \geq 0, M > 0 \quad (2.55)$$

$$c = 2 \sqrt{\frac{M}{E(A^2)}} \quad (2.56)$$

$$M = N(1+\nu) \quad \nu > -1 \quad (2.57)$$

其中：

$\Gamma(\cdot)$: Gamma 函數

K_{M-1} : $(M-1)$ 階修正型 Bessel 函數

N : 解析體範圍內的實際散射子個數

M : 解析體範圍內的有效散射子個數

ν : 描述散射截面積(σ_s)均勻性的參數

$E(A^2)$: 包絡訊號的振幅之二階動差

若散射子屬於以下四種情況下，則完全發展的條件不成立：(1) 解析體內的散射子數過低，中央極限定理無法成立下，此時逆散射包絡訊號的 PDF 會呈現 pre-Rayleigh，在式(2.55)中的以實際散射子個數 N 描述。(2) 散射子呈現週期排列。(3) 解析體內含有強散射子。(4) 散射子有群集(cluster)的現象。

若散射子發生在(2)、(3)或(4)的情況下，無論散射子的密度再高，散射子截面積仍存在不均勻的現象，利用式(2.57)中的 ν 來描述，當散射截面積變化越大，則 ν 值將會趨近於 -1。

2.3.4 Nakagami 統計分佈

起初，Nakagami 統計分佈(Nakagami, 1960)是發展來處理訊號傳遞在游離層(ionosphere)和平流層(stratosphere)的快速衰落過程(fast fading process)。快速衰落過程發生在訊號傳遞時，由於基本的波傳現象像是繞射、散射、反射和吸收，使得傳遞波在連續體中漫射而形成分波(partial wave)，夾帶著不同的振幅與相位。結果是，傳遞波依據傳遞環境的特性，發生衰減(attenuation)和失真(distorted)現象。

為了描述這種現象，Nakagami 從實驗量測的數據出發，以一個普遍的數學複變數(complex variable)條件來分析這些量測數據。不過要注意的是，這只是一個對於分佈確解的近似解。發展出來的 Nakagami 統計分佈也被發現適用於行動無線通道的應用中(Suzuki, 1977)。以下舉出 Nakagami 分佈的推導過程(Braun & Dersch, 1991)。

我們從振幅分佈的數學型式出發(2.58)：

$$p(a) = \langle \delta(a - \xi) \rangle_{\xi} \quad (2.58)$$

其中 $\xi = \xi(E_1 e^{i\phi_1}, \dots, E_n e^{i\phi_n})$ 是 n 個複隨機變數向量的正定函數， $\langle \rangle_{\xi}$ 是對於隨機變數的平均值。此處對於這個二維變數的分佈沒有做額外的特別假設。(2.58)中的 δ 函數可用 Hankel 轉換表示：

$$\delta(a - \xi) = a^{\nu+1} \int_0^\infty \lambda \frac{J_\nu(\lambda a) J_\nu(\lambda \xi)}{\xi^\nu} d\lambda \quad (2.59)$$

其中 J_ν 是任意 ν 階複數的 Bessel 函數， $\text{Re}(\nu) \geq -1/2$ ，所以得(2.60)：

$$p(a) = \frac{r^{\nu+1}}{2^\nu \Gamma(\nu+1)} \int_0^\infty \lambda^{\nu+1} J_\nu(\lambda a) B_\nu(\lambda) d\lambda \quad (2.60)$$

其中 $B_\nu(\lambda)$ 為(2.61)：

$$B_\nu(\lambda) = 2^\nu \Gamma(\nu+1) \left\langle \frac{J_\nu(\lambda \xi)}{\lambda^\nu \xi^\nu} \right\rangle_{\xi} \quad (2.61)$$

對做 $\lambda \xi$ 幂次展開，得(2.62)：

$$B_\nu(\lambda) = \Gamma(\nu+1) \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k \left(\frac{\lambda}{2}\right)^{2k} \langle \xi^{2k} \rangle_\xi}{k! \Gamma(\nu+k+1)} \quad (2.62)$$

Nakagami 使用兩個相依二階動差 $\langle \xi^2 \rangle$ 、四階動差 $\langle \xi^4 \rangle$ 的參數去近似 $B_\nu(\lambda)$ ，兩參數如下式(2.63)：

$$m = \frac{\langle \xi^2 \rangle^2}{\langle (\xi^2 - \langle \xi^2 \rangle)^2 \rangle}, \quad \Omega = \langle \xi^2 \rangle \quad (2.63)$$

在此對高於 4 階的動差提出去耦近似(decoupling approximation)，將 Lyapunov 不等式 $\langle \xi^{2k+4\ell} \rangle \geq \langle \xi^{2k} \rangle \langle \xi^{4\ell} \rangle$ 替換成等式，使這些高階項由 $\langle \xi^2 \rangle$ 與 $\langle \xi^4 \rangle$ 來表示。令(2.59)中的 ν 滿足 $\nu = m-1$ ，得(2.64)：

$$B_\nu(\lambda) \approx e^{(-\Omega\lambda^2/4m)} \quad (2.64)$$

將此式代入(2.60)，得(2.65)：

$$\begin{aligned} p(a) &\approx \frac{a^m}{2^{m-1} \Gamma(m)} \int_0^\infty \lambda^m J_{m-1}(\lambda a) e^{-\left(\frac{\Omega\lambda^2}{4m}\right)} d\lambda \\ &= \frac{2m^m a^{2m-1}}{\Gamma(m) \Omega^m} e^{-\left(\frac{m}{\Omega}\right)a^2} \end{aligned} \quad (2.65)$$

即為 Nakagami 分佈，包含兩參數 m 與 Ω 。其中 m 參數的估測方法，亦有學者提出更有效的無偏整數動差(unbiased integer-moment)方式來計算(Cheng & Beaulieu, 2002)。

隨後由學者 Shankar 提出 Nakagami 分佈於超音波訊號的應用(Shankar, 2000, 2001)，更進一步與 K 分佈做結合做出其他組織辨別的應用(Shankar, 2004; Shankar et al., 2005)。Nakagami 分佈體現於超音波訊號的表現方式詳見本文第 68 頁

2.3.5 累積分佈與機率密度函數

以下將介紹兩個函數，分別是累積分佈函數(cumulative distribution function)，以下簡稱 CDF，以及機率密度函數(probability density function)，以下簡稱 PDF。在機率理論或統計學中(Papoulis & Pillai, 2002)，累積分佈函數描述一個實隨機變數 X 的機率分佈，其小於等於 x 的值出現機率的合。對於所有實數 x ，從 $-\infty$ 到 ∞ ，實隨機變數 X 的累積分佈函數定義如(2.66)：

$$F_x(x) = \Pr(X \leq x) \quad (2.66)$$

其中公式右手邊代表當實隨機變數 X 小於等於 x 時所出現的機率。 $F_x(x)$ 最小值為 0，最大值為 1。因此 X 在區間 $(a, b]$ ， $a < b$ ，出現的機率為(2.67)：

$$\Pr(a < X \leq b) = F_x(b) - F_x(a) \quad (2.67)$$

其中 $(a, b]$ 表示一個半封閉的區間。傳統習慣上使用大寫 F 代表 CDF，小寫 f 或 p 代表 PDF，不過不同的 PDF 型式也有各自的傳統習慣表示法。對於一個連續的隨機變數 X ，我們可將 CDF 以 PDF 的型式以下式表示之(2.68)：

$$F(x) = \int_{-\infty}^x f(t)dt \quad (2.68)$$

將(2.68)對 x 微分得：

$$f(x) = \frac{d}{dx} F(x) \quad (2.69)$$

上式(2.69)即為隨機變數 X 的 PDF 表示。直覺的解釋就是， $f(x)dx$ 是隨機變數 X 落在區間 $[x, x+dx]$ 的機率。而且，PDF 積分的總面積為 1。CDF 與 PDF 的關係可參考圖 2-16，在 CDF 圖中任意點 x 發生的機率，就剛好等於 PDF 圖中於 x 點之前的積分面積。

假設收取的數據有 n 筆， x_1, \dots, x_n ，將其排列於 x 軸上形成階梯(staircase)函數 $F_n(x)$ ，且 $F_n(x) = 0$ 當 $x < x_{\min}$ ，用直方圖將函數分割為 h 等分，寬度為 $1/h$ 。以此建立的 $F_n(x)$ 稱為經驗累積分佈函數 (empirical cumulative distribution function)。以直方圖建立的 $f_n(x)$ 則稱為經驗機率密度函數，見圖 2-17。

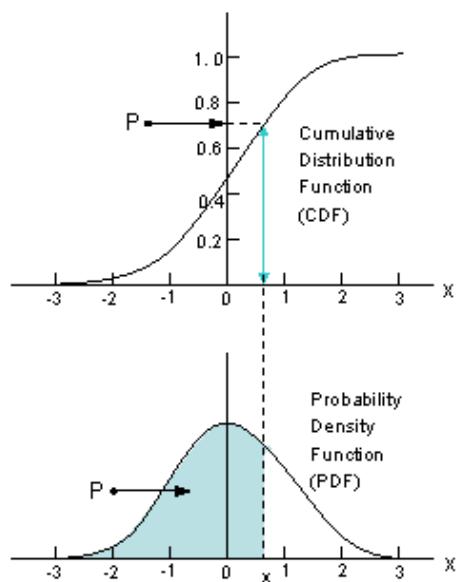


圖 2-16 CDF 與 PDF 的關係(Arsham, 1994)

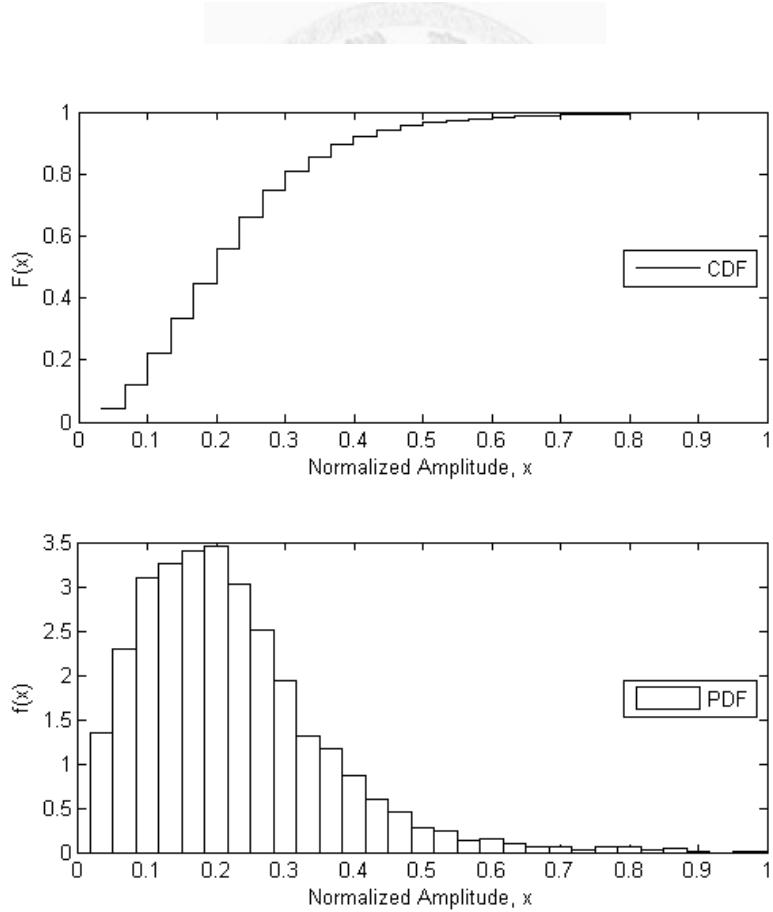


圖 2-17 CDF 的階梯函數表示與 PDF 的直方圖表示

2.3.6 分位數、四分位數與 Q-Q 圖

分位數(quantile)是在隨機變數的觀察值中，把一系列觀察值從小向大排列，將這些觀察值分成一定比例的那些數值，即稱分位數。其他重要的順序統計數是四分位數(quartiles)，十分位數(deciles)和百分位數(percentiles)，分別把觀察值分為四等份、十等份和一百等份。

其中四分位數，將觀察值分為四等份是生物實驗中常見的數據表示法，繪圖使用箱型圖表示，如圖 2-18 的上圖。圖中 Q1 代表「第一四分位數」，截在數據值從小到大排列第 25% 的位置。Q3 表「第三分位數」，截在數據值從小到大排列第 75% 的位置。圖中紅線代表 Q2 即「第二四分位數」，也稱中位數，截在數據值從小到大排列第 50% 的位置。Q1 與 Q3 所包含的區域稱為四分位距(inter quartile range)，包含了數據值中間 50% 的量。兩端的細線則是其餘 49.3% 的數據量。這種表示法的好處是，可以展現所有數據的分佈位置，且用箱型及中位數來凸顯 50% 的數據量，能直觀的排除生物實驗上的個體差異性所存在的極大、極小值。那些超出(2.70)範圍的數據，則稱為離群值，或者極端值(outliers)，在本文中以紅色星號標示之。

$$\begin{aligned} \text{Lowerfence} &= Q1 - 1.5(\text{IQR}) \\ \text{Upperfence} &= Q3 + 1.5(\text{IQR}) \end{aligned} \quad (2.70)$$

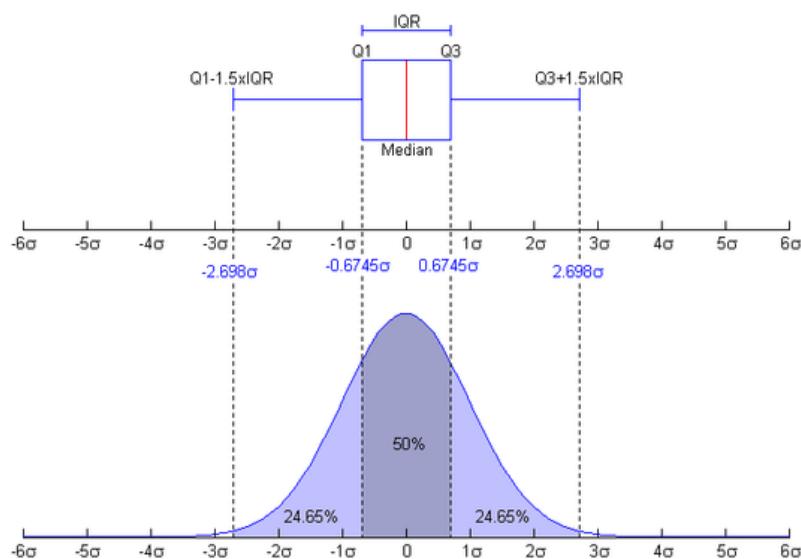


圖 2-18 常態分佈的箱型圖與 PDF(Jhguch, 2009)

Q-Q 圖(quantile-quantile plot)則是一種畫出分位數來比較兩個機率分佈的圖形方法(Wilk & Gnanades.R, 1968)，提供一個圖形化的觀感來判斷兩分佈之間的位置、尺度、偏度(skewness)差異。Q-Q 圖比起直方圖，更能有效地比較兩樣本之間的分佈差異，但也需要更好的解讀技巧。Q-Q 圖常被用來做為實驗數據與理論數據的比較。

我們討論 Q-Q 圖的特性，假設 x 和 y 是完全一樣的變數分佈，則繪出 x -分位數與 y -分位數的圖，就是一條斜率為 1 且指向原點的直線。如果 y 是相依於 x 的線性函數，則繪出的 Q-Q 圖將是一條位置或斜率改變的直線。就是這種線性不變性(linear invariance)的特性使得 Q-Q 圖非常具有價值。在此舉一個例子，見圖 2-19，於 x 軸標示理論常態分佈之分位數，對照到 y 軸隨機產生的常態變數之分位數，可發現兩者呈現斜率為 1 的直線分佈，代表此隨機變數的確是常態分佈。

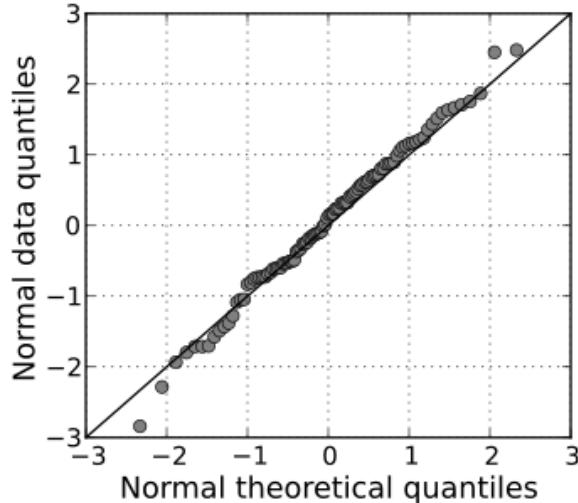


圖 2-19 隨機產生常態變數 vs. 理論常態分佈之 Q-Q 圖(Skbekkas, 2009)

本研究使用的 Q-Q 圖其概念出自於 Q-Q 圖的線性特性，針對超音波包絡線訊號所做處理後，可直接看出該訊號與 Rayleigh 分佈之間的差異情形。根據文獻所示，正常臨床病人超音波影像的斑紋訊號，呈現 Rayleigh 分佈的情形(Yamada, et al., 2006)。所以在此主要以 Rayleigh 分佈為基準來進行比較，將包絡線訊號 A 正規化(normalized)之後，其分佈如下：

$$p(A) = \frac{A}{\sigma^2} e^{-\frac{A^2}{2\sigma^2}} \quad (2.71)$$

計算(2.71)之 CDF，得(2.72)：

$$F(A) = \int_0^A p(A)dA = 1 - e^{-(A^2/2\sigma^2)} \quad (2.72)$$

調換位置後，對公式兩端取自然對數得(2.73)：

$$\ln[1 - F(A)] = A^2 / 2\sigma^2 \quad (2.73)$$

再取一次自然對數得(2.74)：

$$\ln[-\ln[1 - F(A)]] = 2[\ln(A) - \ln(\sqrt{2}\sigma)] \quad (2.74)$$

我們令 X 與 Y 分別代表：

$$\begin{aligned} Y &= \ln[-\ln[1 - F(A)]] \\ X &= \ln(A) \end{aligned} \quad (2.75)$$

所以(2.74)可以表示如下：

$$Y = 2[X - \ln(\sqrt{2}\sigma)] \quad (2.76)$$

因此，若符合 Rayleigh 分佈的包絡線訊號 A 經過(2.76)的轉換後，就是一條斜率為 2，且與 x 軸交點為 $\ln(\sqrt{2}\sigma)$ 的直線。如圖 2-20 就是一張超音波影像隨機斑紋的包絡線訊號做的 Q-Q 圖，另有 Rayleigh 分佈的虛線供比較，可發現此包絡線訊號的分佈情形很接近 Rayleigh 分佈。

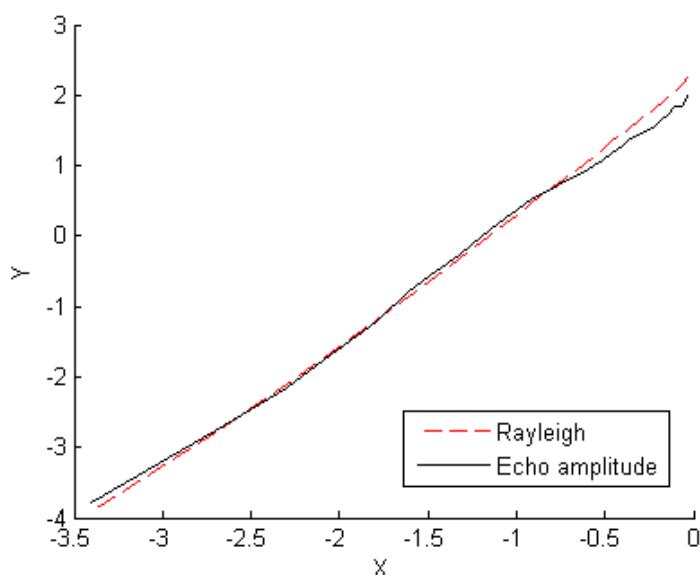


圖 2-20 Rayleigh 分佈與隨機斑紋的包絡線訊號 Q-Q 圖

2.3.7 ROC 曲線

在信號檢測理論當中，接收者操作特徵曲線(receiver operating characteristic)，以下簡稱 ROC，是一種對於檢測的靈敏度進行描述的圖像(Metz, 1978; Shung, et al., 1992; Zhou et al., 2011)。一般是以真陽性率(true positive rate, TPR)以及假陽性率(false positive rate, FPR)來表現，透過比較兩個操作特徵(TPR,FPR)來顯示檢驗的準確程度，也稱做相關操作特徵曲線。目前 ROC 曲線被廣泛的應用在醫學、無線電領域當中，而且也在機器學習、數據挖掘等其他領域發揮很好的效用。

一般使用混淆矩陣(confusion matrix)來做分類器(classifier)的依據，將欲辨別的實例投射到一個的特定分類，混淆矩陣見圖 2-21。常用的雙分類器中的兩類預測問題，輸出結果為兩種：假設判斷為陽性(P)、假設判斷為陰性(N)。然後透過真實值(true class)與輸出預測(hypothesized class)的辨別，若輸出預測是 P，真實值是 p，那這項結果就稱為真陽性(TP)；但真實值是 n，則稱為假陽性(FP)。反過來看，若輸出預測是 N，真實值是 n，那這項結果稱為真陰性(TN)；但真實值是 p，則稱為假陰性(FN)。

通常在臨床上的應用，就是辨別病人是否有病。假陽性的例子，就是判斷病人有這種病，但實際上他卻沒病的情形。假陰性就是病人被判斷為健康，但實際上他卻有病的情形。

		True class	
		p	n
Hypothesized class	P	True Positives (TP)	False Positives (FP)
	N	False Negatives (FN)	True Negatives (TN)

圖 2-21 混淆矩陣

有幾個重要的定義如下(Fawcett, 2006)：

$$\text{accuracy} = (\text{TP} + \text{TN}) / (\text{P} + \text{N}) \quad (2.77)$$

$$\text{TPR}(\text{sensitivity}) = \text{TP} / \text{P} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN}) \quad (2.78)$$

$$\text{FPR} = \text{FP} / \text{N} = \text{FP} / (\text{FP} + \text{TN}) \quad (2.79)$$

$$\text{specificity} = \text{TN} / \text{N} = \text{TN} / (\text{FP} + \text{TN}) = 1 - \text{FPR} \quad (2.80)$$

$$\text{positive predictive value (PPV)} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FP}) \quad (2.81)$$

$$\text{negative predictive value (NPV)} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FN}) \quad (2.82)$$

通常，被分類器處理的都是連續的隨機變數，例如一組臨床判斷的結果數據。舉例來說，健康的病人與帶有疾病的病人，他們的血液蛋白指數呈常態分布，均值分別為 2g/dL 與 1g/dL。在醫療檢驗時會去分類高於某閥值(threshold)或稱標準值(criterion value)的血液蛋白指數被歸類到「有病」，我們可以調整閥值的大小，進而影響 FPR 的值。增加閥值(右移)會使得 FPR 降低，意即在 ROC 上向左移。此 ROC 的型狀，取決於兩種數據分佈的重疊程度而定，見圖 2-22。

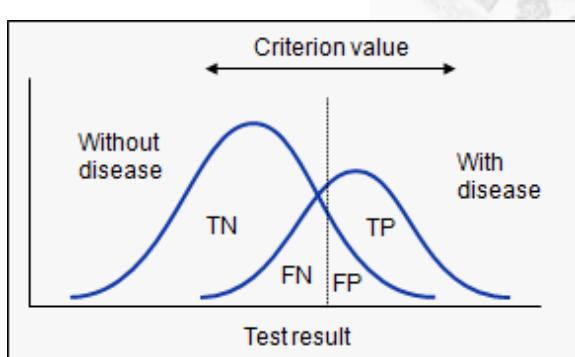


圖 2-22 閥值示意圖(MedCalc, 1993)

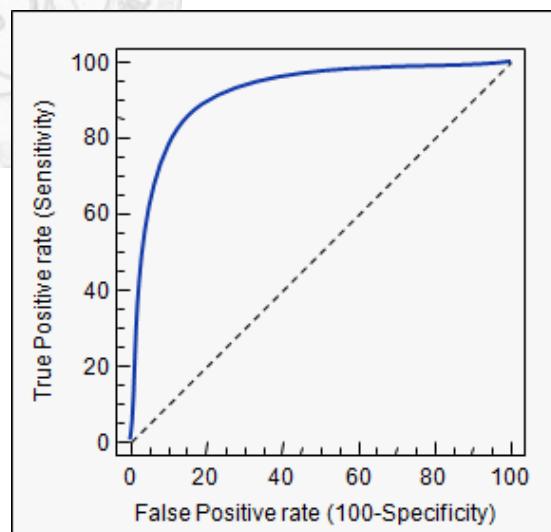


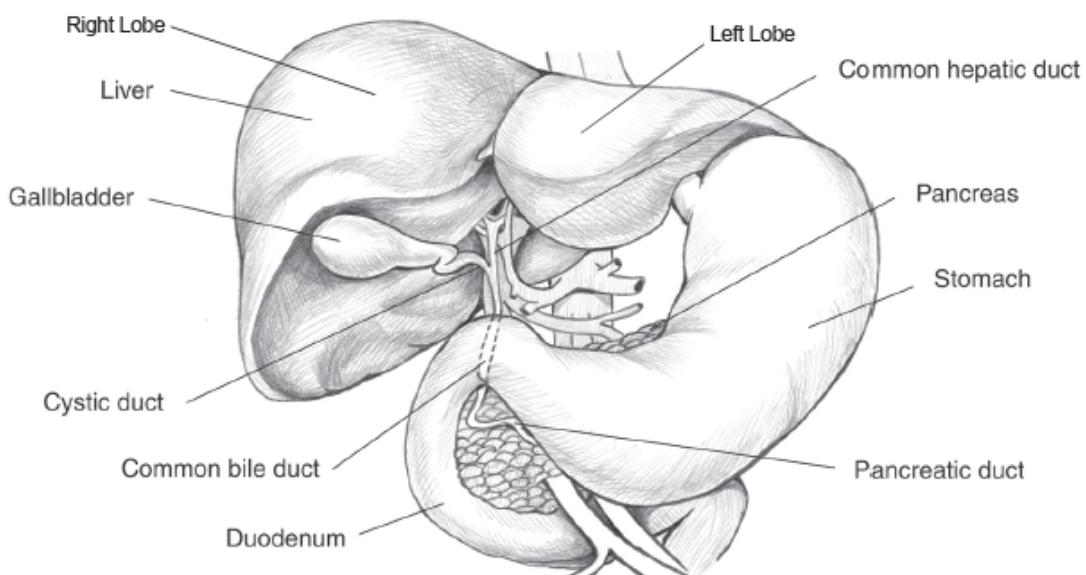
圖 2-23 ROC 示意圖

在 ROC 曲線中，(1-特異度)置於 x 軸，靈敏度置於 y 軸，依據不同的閥值去畫出一條曲線。線上每個點，都是對應到特定閥值時的(1-特異度)與靈敏度。一個具有越好辨別程度的試驗，其 ROC 會往左上角靠近。ROC 下的總面積，通常稱為曲線下面積(area under curve, AUC)。意即這個面積 (大於 0，小於 1 的一個數字) 代表「強迫二選一」的情形下，判斷工具猜對有病者、無病者的機率。

2.4 肝纖維化的病理機制

2.4.1 肝纖維化成因

從文獻中(Tina, 2008)我們可知，肝臟是人體最大的器官，佔人體總重的 2.5%，形狀如圖 2-24。肝臟被分為左葉、右葉，右葉的體積較大且被右肋骨包覆住。除了兩片大葉之外，還有肝尾葉、肝方葉。這些部分由纖維韌帶所區隔開來，且全部都表現同種功能，整個肝組織被肝囊(Glisson's capsule)所包覆。



*Courtesy of National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

圖 2-24 肝臟示意圖

肝纖維化可能的成因如下：

- (1) 病毒性肝炎是指肝炎患者由於病毒的持續性存在，反覆或持續的炎症浸潤，最終導致肝臟實質發生炎症、壞死等病理變化，致使肝臟持續不斷的纖維增生而逐漸形成肝纖維化。
- (2) 脂肪肝患者由於脂肪在肝內過度累積，造成肝臟的持續性損傷，導致肝細胞的脂肪變性、脂質代謝的紊亂，進而促進肝臟纖維化的發展。
- (3) 酗酒是我們較為熟悉的成因，將導致酒精肝病情，且對肝臟產生的氧化反應和脂質過氧化損傷，進而誘發肝臟代謝紊亂，促使肝纖維化的發生。
- (4) 臨床上像自身免疫性肝炎或是膽管細胞的原發性膽汁性肝硬化和原發性硬化性膽管炎，其患者自身的免疫系統會攻擊肝臟，進而形成肝纖維化。

2.4.2 肝纖維化組織結構

肝臟纖維化起因於對肝臟的慢性持續傷害造成細胞外基質蛋白質的過度沈積，是一種纖維增生(fibrogenesis, 細胞外基質合成增加)和纖維分解(fibrolysis, 細胞外基質降解)不平衡的結果。纖維增生是肝臟對於外來損傷的一種修復反應，一旦有害因素去除，細胞外基質成份恢復正常則纖維增生停止。所以一急性或過性肝病患者即使病情嚴重也不會導致肝纖維化，但若是由各種病因所致反覆或持續的慢性肝實質炎症、壞死，便會導致肝臟持續不斷的纖維增生而形成纖維化。造成肝纖維化主要原因包括慢性病毒型肝炎、酒精濫用引起的酒精性肝炎以及非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis)。而肝臟纖維化後，細胞外基質的堆積繼續發展形成纖維狀結痂，破壞了肝小葉的結構隨後產生小結節(nodule)，謂之肝硬化(cirrhosis)。肝硬化會導致肝功能失調和肝臟血管內的血流阻力增加，進而造成門脈高壓(portal hypertension)，更甚者引發肝衰竭(liver failure)。從肝硬化的病理學定義來看，僅有彌漫性肝纖維化而無結節形成（如先天性肝纖維化、心力衰竭所致的肝腺泡第三區纖維化）不能稱為肝硬化；僅有結節形成而無彌漫性肝纖維化（如局灶性結節性肝細胞增生，結節性肝細胞再生性增生）也不是肝硬化。但是從許多慢性肝病，特別是慢性病毒性肝炎的臨床及病理演變來看，肝纖維化和肝硬化是連續的發展過程，二者難以截然分開(Bataller & Brenner, 2005)。

在肝纖維化的過程中，凋亡的肝細胞被細胞外基質所取代，其主要成份包括膠原蛋白(collagens type I, III, and IV)、纖維連結蛋白素(fibronectin)、粗纖維調節素(undlin)、彈性蛋白(elastin)、層黏連蛋白(laminin)、玻尿酸脂(hyaluronan)、蛋白醣(proteoglycans, 為結締組織成份)。而這些纖維物質的分佈情形和造成肝損傷的病因有關，在慢性病毒性肝炎和慢性膽汁鬱積(cholestatis)所引發的纖維化中，纖維組織大多分佈在門脈週邊(portal tract)，而酒精性肝炎則是沿著肝小葉的中心周圍(pericentral)和竇狀隙鄰近處(perisinusoidal)。當纖維化更進一步，膠原纖維擴展形成門脈至門脈或中央至門脈的橋狀纖維化，連結部份繼續發展產生結節，便形成了肝硬化。

和正常肝臟相比，纖維化末期的肝臟約產生了六倍的細胞外基質，其機制歸因於分解細胞外基質的基質金屬蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)減少，MMPs 的抑制劑(tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, TIMPs)增加，造成纖維

增生能力上升，纖維分解能力下降，形成細胞外基質的堆積。而肝星狀細胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝臟受損時主要產生細胞外基質的細胞。在正常的肝臟中，肝星狀細胞存在於迪氏腔(space of Disse)，如圖 2-25 所示，它是維他命 A 的主要儲存細胞，然而一旦受到慢性肝損傷刺激，肝星狀細胞便會活化或是轉化成類似肌纖維母細胞(myofibroblast)的一種，活化的肝星狀細胞具有致發炎及致纖維化的特性，它會移動到受損部位進行修復工作，產生大量的細胞外基質，並且抑制細胞外基質的分解，促使纖維化的形成。

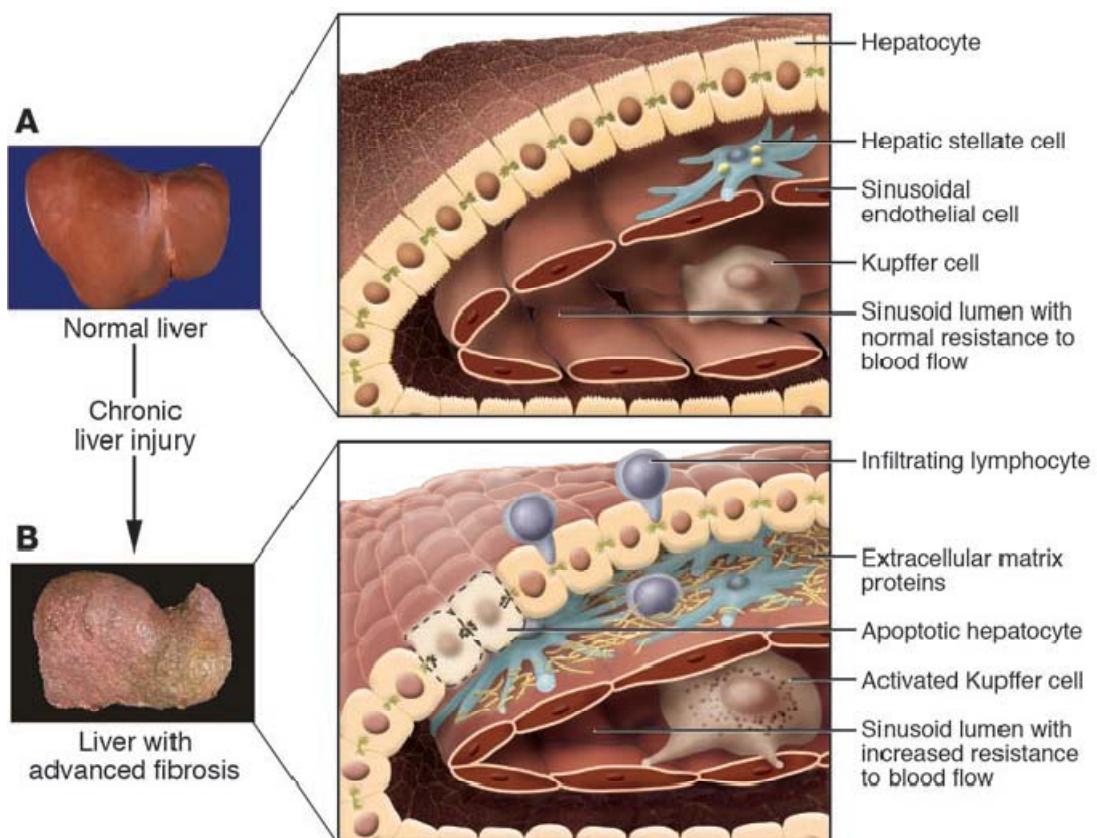


圖 2-25 肝臟纖維化示意圖(Bataller & Brenner, 2005)

由於肝纖維化之病理特徵包括肝實質細胞的崩解以及正常肝細胞凋亡後被纖維組織所取代，因此過去認為肝纖維化是一不可逆的病理變化。然而最近研究指出，纖維化事實上是一可逆過程(Arthur, 2002)。在人體內一旦有效消除病因後，肝纖維化便可能產生自發性緩解(spontaneous resolution)。而肝纖維化的反轉機制和膠原分解的能力增加有關，膠原蛋白(type I, III)被組織間的基質金屬蛋白酶(包括 MMP-1、MMP-8 和 MMP-13)所分解，在纖維化緩解的過程中，活化肝星狀細胞逐漸凋亡，並且抑制劑(TIMP-1)急速的減少導致 MMPs 的活性增加，促使纖維化肝臟回復為正常的肝臟。

2.4.3 臨床檢測方法

活體穿刺切片檢查法(biopsy)是目前評斷肝臟纖維化的標準(Afdhal & Nunes, 2004)。透過病理切片可以鑑定病因，也可以更進一步評估肝細胞發炎壞死的程度(necroinflammatory grade)以及纖維化階段(stage of fibrosis)。透過對細胞外基質蛋白質的特殊染色，可以判定纖維化的等級。

美國最常用的分級法有三種：Knodell、和 Ishak 和 Metavir。

Knodell 評分系統(Knodell et al., 1981)：

第一個被建立來評分慢性肝炎(發炎、纖維化)的系統。於 1981 年被提出且一直是最廣泛使用的切片評分機制。此系統使用三個類別去評判發炎程度以及細胞死亡程度，用第四個類別去評判纖維化程度(0~4 分)，見表 2-3。

Ishak 評分系統(Ishak et al., 1995)：

Ishak 系統是 Knodell 系統的修正版本，比起原本的 HAI 評分法有著更精準、更敏感的評判纖維化能力。評分纖維化程度為 0~6 分，見表 2-4。Ishak 系統通常被應用在臨床研究，因為其提供更為細節的資訊。

Metavir 評分系統(Bedossa & Poynard, 1996)：

Metavir 系統是一個法國研究團隊於 1996 年提出。比起 Ishak 系統，Metavir 系統提供更簡單的判斷方法，也更易於使用。但這同時也是其缺點，簡單的評判方法，可能會忽略了一些細節的資訊。其對發炎程度評分為 0~4 分，評分纖維化程度為 0~4 分，見表 2-5。台大醫院目前使用的即是 Metavir 評分系統。

表 2-3 Knodell 系統 HAI 評分法(Brunt, 2000)

IV. Fibrosis	Score
A. No fibrosis	0
B. Fibrous portal expansion	1
C. Bridging fibrosis	3
D. Cirrhosis	4

表 2-4 Ishak 系統評分法(Brunt, 2000)

Modified HAI Grading: Necroinflammatory Scores*	Score
A. Periportal or periseptal interface hepatitis (piecemeal necrosis)	
Absent	0
Mild (focal, few portal areas)	1
Mild/moderate (focal, most portal areas)	2
Moderate (continuous around <50% of tracts or septa)	3
Severe (continuous around >50% of tracts or septa)	4
B. Confluent necrosis	
Absent	0
Focal confluent necrosis	1
Zone 3 necrosis in some areas	2
Zone 3 necrosis in most areas	3
Zone 3 necrosis + occasional portal-central (P-C) bridging	4
Zone 3 necrosis + multiple P-C bridging	5
Panacinar or multiacinar necrosis	6
C. Focal (spotty) lytic necrosis, apoptosis and focal inflammation†	
Absent	0
One focus or less per 10× objective	1
Two to four foci per 10× objective	2
Five to ten foci per 10× objective	3
More than ten foci per 10× objective	4
D. Portal inflammation	
None	0
Mild, some or all portal areas	1
Moderate, some or all portal areas	2
Moderate/marked, all portal areas	3
Marked, all portal areas	4
Maximum possible score for grading	18
Modified Staging: Architectural Changes, Fibrosis, and Cirrhosis‡	
Change	Score
No fibrosis	0
Fibrous expansion of some portal areas, with or without short fibrous septa	1
Fibrous expansion of most portal areas, with or without short fibrous septa	2
Fibrous expansion of most portal areas with occasional portal to portal (P-P) bridging	3
Fibrous expansion of portal areas with marked bridging (P-P) as well as portal-central (P-C)	4
Marked bridging (P-P and/or P-C) with occasional nodules (incomplete cirrhosis)	5
Cirrhosis, probable or definite	6
Maximum possible score	6

表 2-5 Metavir 系統評分法(Brunt, 2000)

Algorithm for Evaluation of Histological Activity*				
Piecemeal Necrosis	+	Lobular Necrosis	=	Histological Activity Score
0 (none)		0 (none or mild)		0 (none)
0		1 (moderate)		1 (mild)
0		2 (severe)		2 (moderate)
1 (mild)		0, 1		1
1		2		2
2 (moderate)		0, 1		2
2		2		3 (severe)
3 (severe)		0, 1, 2		3

Fibrosis Scoring†	
Score	Description
0	No fibrosis
1	Stellate enlargement of portal tract but without septa formation
2	Enlargement of portal tract with rare septa formation
3	Numerous septa without cirrhosis
4	Cirrhosis

*Modified and reprinted with permission.⁴

†Modified and reprinted with permission.³

雖然穿刺切片檢驗的準確性很高，但它也存在著取樣誤差(Bedossa, et al., 2003)。通常穿刺切片所取的組織只占總肝臟體積的 0.002%，而且依據不同的病理師經驗可能會給同一個切片染色不同的評分分數。因此很有可能取樣到肝臟中纖維化最嚴重的區域，或者是取樣到最不嚴重的區域。而且它是一種侵入式的診斷方法，有可能會造成病人術後疼痛、傷口感染、大量出血、腹水滲漏等副作用。基於上述理由，發展非侵入式的超音波影像來輔助穿刺切片的診斷結果，是目前廣為學界、醫界所探討的議題。

3. 實驗方法

3.1 老鼠肝臟離體實驗

3.1.1 老鼠實驗與注射藥物方式

實驗對象為自台大醫院附屬動物中心領回來之六週大白鼠，如圖 3-1 所示。每隻體重約在 210~230 公克。領回後正常飼養一個禮拜以適應周遭環境，老鼠七週大時開始注射藥物。所有動物實驗的步驟都經過台大醫院實驗動物倫理委員會的核准。



圖 3-1 實驗用大白鼠

兩組大鼠分別為正常和以 dimethylnitrosamine (DMN) 藥物誘發大鼠肝纖維化實驗，實驗時程分別見表 3-1、表 3-2：

正常組：

不施打任何藥物，在實驗週數達到後犧牲。每週大鼠各三隻，共 21 隻。

DMN 組：

採用注射 0.5% 濃度的 DMN 藥物誘發大鼠肝纖維化，在注射前一天會讓大鼠禁食 24 小時，注射前先測量大鼠的體重，此時體重為大鼠之淨體重，並以此換算該隻大鼠所要注射的劑量，換算方式為 DMN ml/kg，之後便以此劑量為標準，不再隨體重更改。在注射當週連續三天(星期一、二和三)都會注射 DMN，之後四天休息，這樣為一週循環。在犧牲大鼠前會再休息兩週，然後進行犧牲。過程中有些大鼠承受不住病情，在未到犧牲日前就死亡，因此每週大鼠數量並不相同，共 22 隻大鼠。

表 3-1 大白鼠正常肝臟實驗時程

實驗週數	編號	老鼠隻數
1	N1	3
2	N2	3
3	N3	3
4	N4	3
5	N5	3
6	N6	3
7	N7	3

表 3-2 大白鼠肝纖維化實驗時程

注射 DMN 週數	編號	老鼠隻數
0	T1	3
1	T2	4
2	T3	4
3	T4	3
4	T5	3
5	T6	2
6	T7	3

3.1.2 超音波系統架構

超音波影像掃描系統(余承霏, 2008; 張家瑋, 2009; 楊偉業, 2010), 建構超音波掃瞄平台, 整合馬達控制卡、脈衝產生接收器與高速示波器之間的控制流程, 達到同時驅動壓電馬達與超音波探頭, 連續擷取不同截面的逆散射訊號。基於實驗需求與功能性考量, 故進行超音波影像掃描系統之建構。系統由下面設備所組成：

- (1) 超音波探頭(實體規格由表 3-3 所示 – OLYMPUS, JP)
- (2) 脈衝產生接收器(Model 5072PR, PANAMETRICS-NDT, USA)
- (3) 高速示波器卡(PXI-5152, NATIONAL INSTRUMENTS, USA)
- (4) 四軸馬達控制卡(DMC-1842, Galil, USA)
- (5) 單軸壓電馬達(HR8, NANOMOTION, USA)

實驗架構整合如圖 3-2 所示, 目前掃描影像解析度最高可支援聚焦寬度 50 μm , 足以支援 5、10 與 15MHz 的探頭之聚焦寬度；本實驗所採用的高速示波器訊號擷取卡最高取樣率(sample rate)可達到 2GHz, 目前整體掃描系統可同時控制 X、Y 與 Z 三軸移動, 滿足目前以及未來所規劃的實驗項目。

表 3-3 超音波探頭實體規格

探頭編號	V310
中心頻率(MHz)	5
探頭種類	Single Element
聚焦／非聚焦	Focal
探頭直徑(mm)	6.35
聚焦深度(mm)	10.90
聚焦寬度(mm)	0.53
帶寬(-6dB)	3.65~8.93

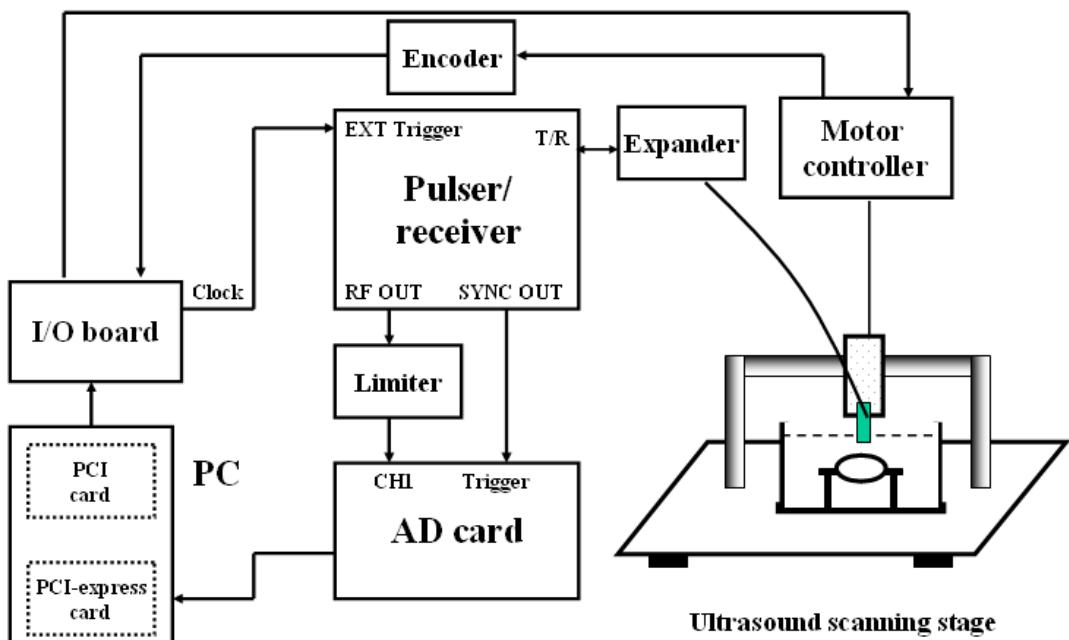


圖 3-2 老鼠實驗超音波系統硬體架構

本實驗馬達掃描方式採二維掃描，需先行於操作介面上設定欲擷取之 X 方向感興趣範圍以及影像解析度(resolution Δx , μm)，則所接收之逆散射訊號條數(A-line number)如(3.1)所示。探頭來回一次為一張影像，設定所需的張數(frame number)與每張之間的間隔(Δy , μm)便可決定 Y 方向範圍，而深度定義為 Z 方向。馬達移動是採掃掠式掃描，且單方向擷取訊號，從起點開始移動，待到達定位後馬達即快速返回原位，起點可自行決定，此時 Y 方向移動一個間隔 Δy ，繼續掃描下一張影像，直到完成全部張數，如圖 3-3 所示。超音波探頭的聚焦區寬度約為 0.5mm，本實驗之 Δx 設為 0.1mm，因此每個超音波束的聚焦區皆會互相重疊到，確保整張影像的資訊都能被描述到。

$$A\text{-line Number} = \frac{\text{Width of ROI(mm)}}{\text{Resolution } (\Delta X, \mu\text{m})} \quad (3.1)$$

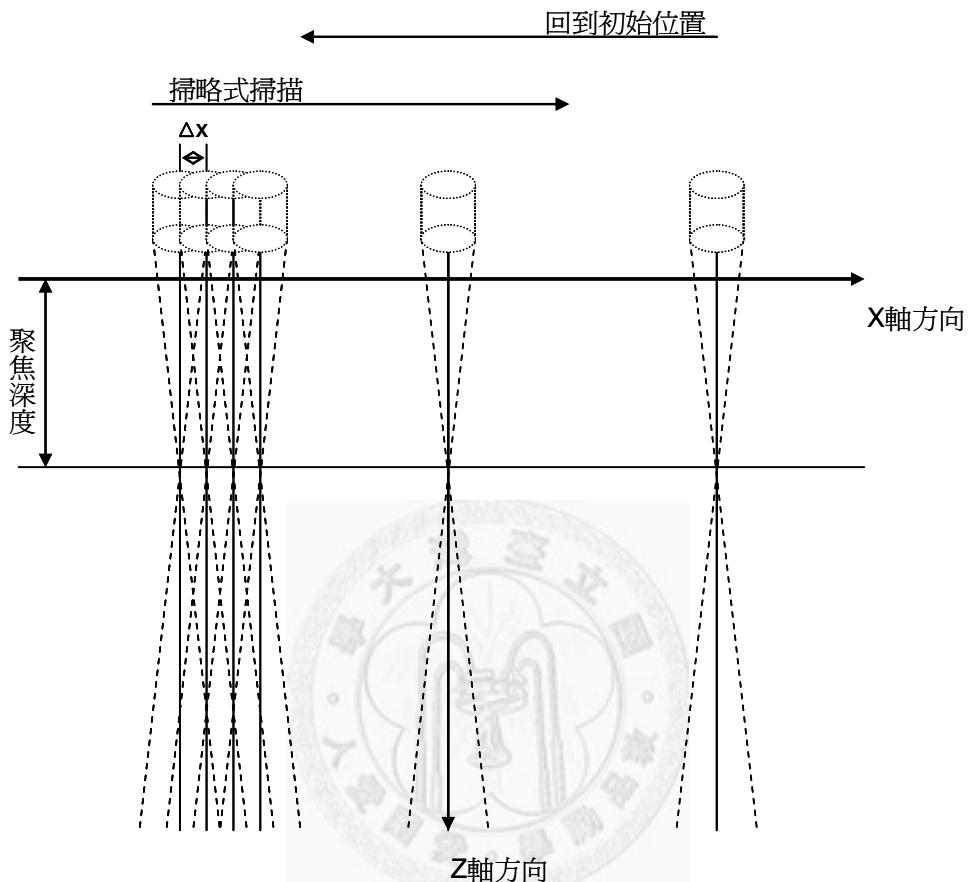


圖 3-3 探頭掃描方式

在馬達控制軟體撰寫方面採用國家儀器公司(National Instruments, NI)出版的 LabVIEW 8.0 版，程式採用平行迴圈設計概念，可同時控制 PXI-5152 示波器與 GAIL 的馬達控制 Toolkit。在馬達方面，首先將馬達移至待測物體的初始位置，設定移動參數後，等待動作指令，在移動的過程裡，編碼器會回傳訊號給馬達控制器，再發送一個脈衝訊號給脈衝接受器。另一方面，示波器在同時間內完成初始化以及參數設定後，等待接收到的資料進來，當脈衝接受器發送訊號後，同時接收回來 RF 訊號，此時示波器設定為外部觸發狀態，與脈衝接收發送器為同步，故在程式上不需加以控制。當訊號接收完畢則會自動儲存資料，自動關閉馬達和示波器，完成整個流程。圖 3-4 為實際軟體操作介面，包括了示波器的設定參數、馬達控制介面參數等，圖 3-5 顯示整體實驗架構的實體照。

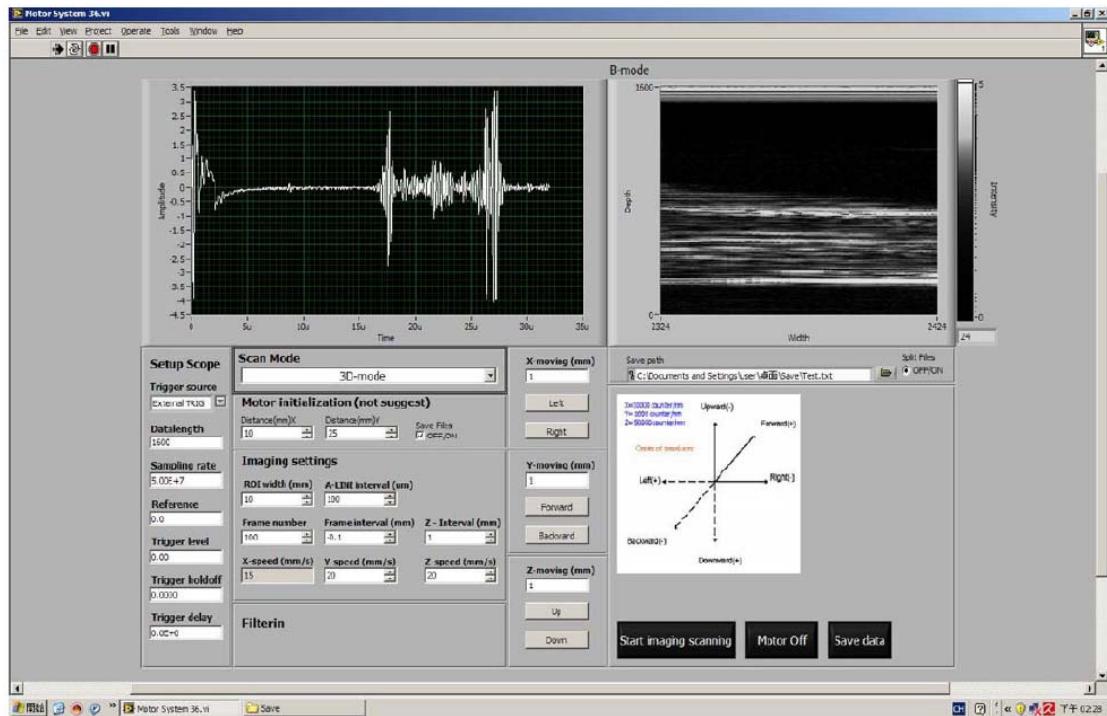


圖 3-4 程式操作介面

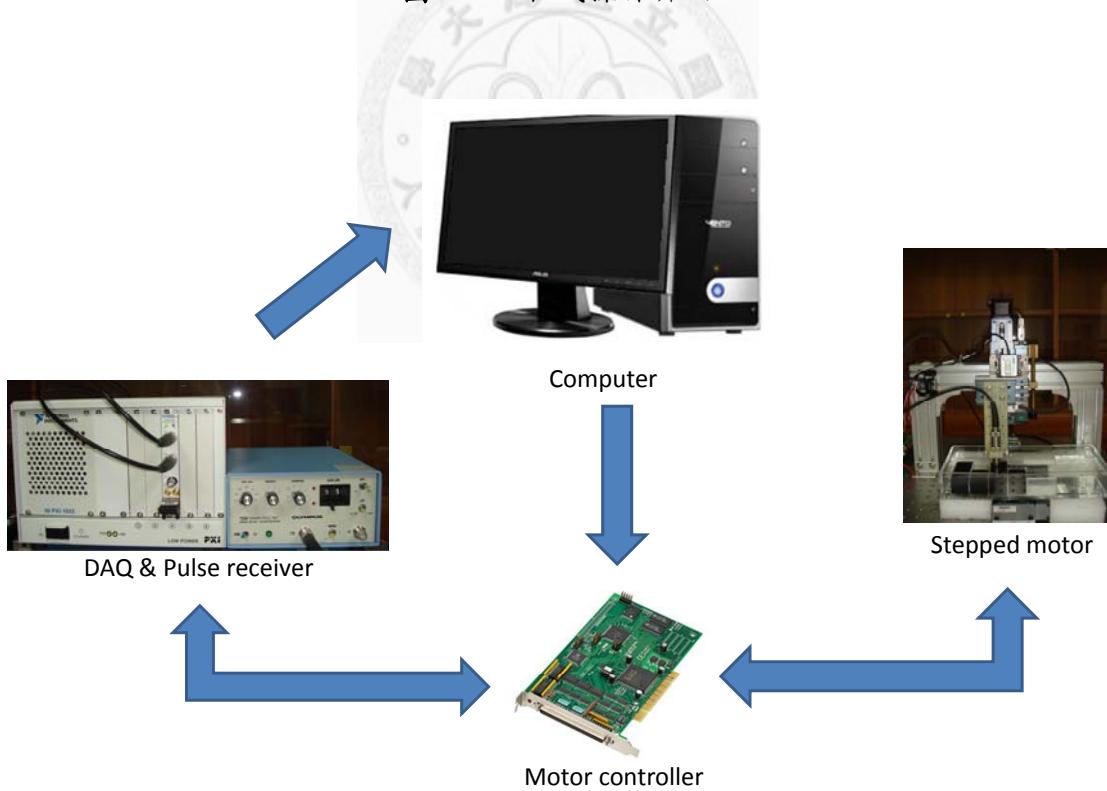


圖 3-5 整體實驗設備架構圖

3.1.3 實驗流程

在台大醫院內進行麻醉、犧牲後取出大鼠肝臟放入填充生理食鹽水的試管裡，外面再以冰存的方式放入冰桶內保溫，當天帶回實驗室進行超音波掃描。由於大鼠肝臟分為左、中、右三葉，為了實驗需求統一採用體積最大之左葉，如圖 3-6 所示。

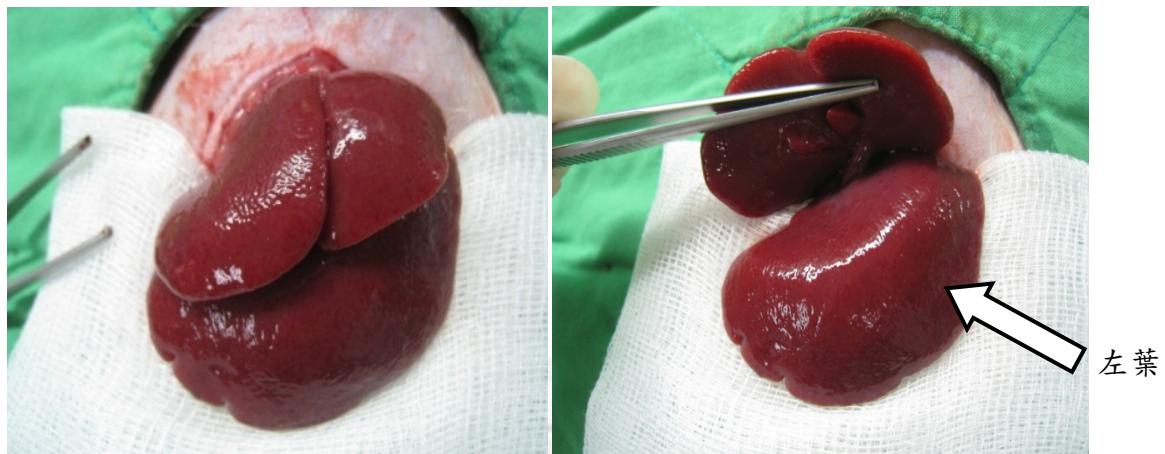


圖 3-6 老鼠肝臟照片

老鼠肝臟離體掃描的實驗步驟如下：

- (1) 將肝組織從試管中取出，放置在壓克力盒內的洋菜凍上，洋菜凍能避免容器底部產生強反射干擾訊號接收，並浸以生理食鹽水，當作探頭與肝臟間傳導超音波之介質，且設法將食鹽水裡的氣泡擠掉，以免造成訊號失真。
- (2) 將硬體設備開啓並正確地連接線路，把探頭放置在固定夾具上如圖 3-7，並旋緊螺絲確保探頭在掃描期間不會鬆落，要求探頭表面必須浸至液面下，掃描前去除聚集在表面的氣泡。
- (3) 在觸發接收器與 LabVIEW 程式介面裡設定好參數，掃描範圍為 10mm、掃描間隔為 0.1mm、掃描張數為 100 張、張與張之間的間隔為 0.1mm、取樣頻率為 50MHz 為探頭中心頻率 5MHz 的十倍、截取資料長度 1000 點(正常組)和 1600 點(注射 DMN 纖維化組)。
- (4) 掃描前先將觸發接收器調為內部觸發的模式用來確保在之後的掃描區域是否為我們所要的區域，進行三維的調整，要求探頭的聚焦深度(約為 10.92cm)落在肝組織的表面。

- (5) 以上述動作完作後便可開始進行掃描，掃描完成後確認資料有無錯誤；因為探頭在連接觸發器時若曝露於空氣會因為阻抗造成探頭的損壞，務必先關掉觸發接收器再取下探頭，實驗架構如圖 3-8。
- (6) 若還有其它肝組織待掃描則重覆上面步驟(1)~(5)。
- (7) 掃描結束後，關閉所有設備電源，擦拭探頭保持乾淨。

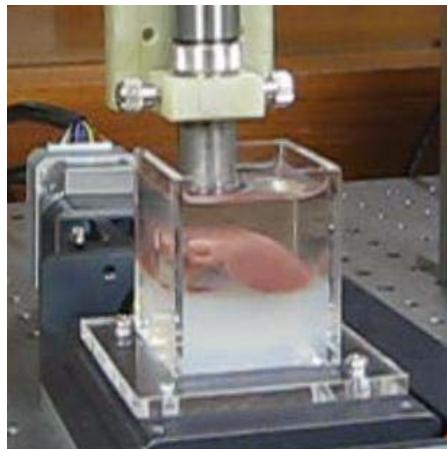


圖 3-7 放置老鼠肝臟的容器

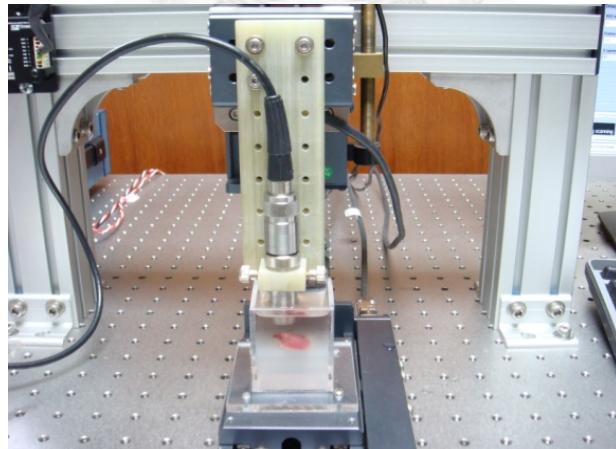


圖 3-8 實驗架構側拍

3.1.4 病理切片評分

切片檢查法在臨牀上是一種準確性高的方法但此法也是一種侵入式的診斷方法，對生物體有一定的傷害。在進行動物實驗的同時，我們也將犧牲的大鼠肝臟的中葉和右葉進行切片檢查法，以便確認在隨著藥物施打週數或天數愈多時，病情是否隨之加重。

切片後的肝臟組織將由病理科醫師對肝纖維化有不同的切片染色法與評分標準。所用的染色方式為一般常用的 H&E 染色。H&E 染色全名為蘇木紫—伊紅染色法(hematoxylin and eosin stain)，為最廣泛使用於病理組織之化學染色，一般都先判讀蘇木紫—伊紅染色之切片後，視需要而定才會在選用其他的特殊染色方式。此法包含了兩種染色方式，它可將嗜鹼性組織染成藍紫色，嗜酸性組織染成深淺不一的粉紅色，而一般嗜鹼性組織指的是含有核酸的細胞核，嗜酸性組織則是由細胞外基質蛋白質所構成。因此對一纖維化切片做 H&E 染色可看出增生的細胞外基質蛋白質之多寡，配合使用 Metavir 評分系統可替切片評分纖維化階段，便得到病理切片分數。

除此之外，我們也將切片作 Masson's 三色染色，此法特別針對纖維化部份作染色，以供後續研究比較之用。Masson's 三色染色法主要用於區別膠原纖維與其他組織，常用於如肝硬化等實驗動物模式。此染色法可將組織區分為三種顏色，含有膠原纖維的連結組織為藍色，細胞核為深紅或深紫色，細胞質則為紅色或粉紅色。圖 3-9 為 H&E 染色的顯微鏡下放大圖，倍率為 100 倍，而 Masson's 染色則如圖 3-10 所示。而病理切片分數是由兩位病理學家觀察染色情形後所作的評估，採用的是 Metavir 評分系統。

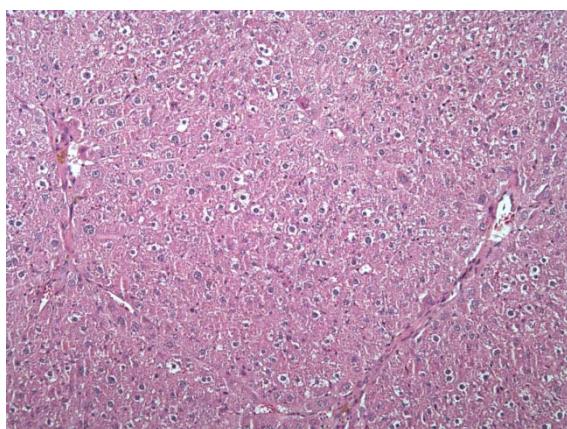


圖 3-9 注射四週 H&E 染色切片

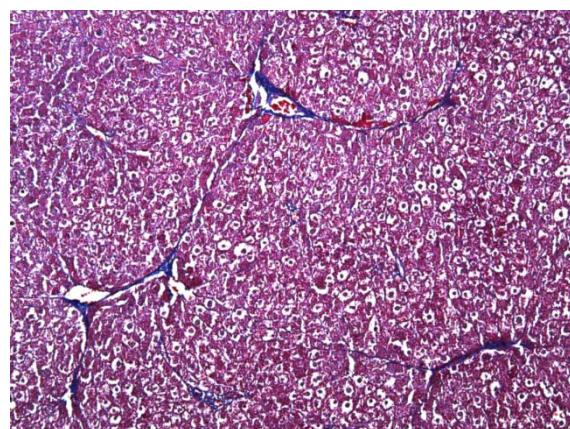


圖 3-10 注射四週 Masson's 染色切片

3.2 臨床肝臟超音波影像

3.2.1 病人資訊與收案方式

本研究的臨床超音波影像，由台大醫院提供，所有病人收案皆符合「人體試驗委員會(IRB)人體試驗同意書」。臨床超音波影像由超音波掃描助理操作取得。共收取三種超音波影像，分別是：臨床術後肝臟離體掃描、臨床線性陣列探頭掃描、臨床弧形陣列探頭掃描。詳細的掃描敘述與病人資訊如下：

(A) 臨床術後肝臟離體掃描：

所謂肝臟離體掃描，指的是醫師進行肝臟腫瘤摘除、肝臟移植手術後，取下小部分的肝臟組織，配合 Terason t3000 超音波設備(Teratech, 2010)，採用 12L5 線性探頭進行掃描。超音波掃描的截面會利用儀器擷取下同一個肝臟組織截面，另外再進行病理染色圖以供影像對照。病人資訊見表 3-4：

表 3-4 臨床術後肝臟離體掃描病人資訊

Assessment	Male	Female	Total	Age
Metavir 0	1	0	1	36.0 ± 0.00
Metavir 1	-	-	-	-
Metavir 2	2	0	2	71.0 ± 9.90
Metavir 3	-	-	-	-
Metavir 4	1	2	3	65.3 ± 4.93
No score	-	-	-	-
Total	4	2	6	Mean \pm SD

(B) 臨床線性陣列探頭掃描：

由兩位助理使用 Terason t3000 的 12L5 線性陣列探頭替病人進行體外臨床掃描，病人資訊見表 3-5：

表 3-5 臨床線性探頭掃描病人資訊

Assessment	Male	Female	Total	Age
Metavir 0	1	0	1	36.0 ± 0.00
Metavir 1	2	0	2	53.0 ± 22.63
Metavir 2	6	0	6	63.5 ± 13.93
Metavir 3	2	1	3	60.0 ± 10.15
Metavir 4	4	5	9	64.2 ± 9.38
No score	3	3	6	53.8 ± 17.88
Total	18	9	27	Mean \pm SD

(C)臨床弧形陣列探頭掃描：

由兩位助理使用 Terason t3000 的 5C2 弧形陣列探頭替病人進行體外臨床掃描，病人資訊見表 3-6：

表 3-6 臨床弧形探頭掃描病人資訊

Assessment	Male	Female	Total	Age
Metavir 0	1	0	1	57.0 ± 0.00
Metavir 1	1	0	1	57.0 ± 0.00
Metavir 2	1	0	1	73.0 ± 0.00
Metavir 3	4	3	7	66.1 ± 6.94
Metavir 4	4	5	11	67.1 ± 14.77
No score	10	4	14	60.5 ± 13.05
Total	21	12	35	Mean \pm SD

3.2.2 Terason t3000 超音波設備

Terason t3000 比起以往的攜帶式超音波系統，有更好的影像品質、運算能力、操作優勢。透過 Fusion 中央處理器，Terason t3000 架設在筆記型電腦上有著頂級的效能。操作介面類似於 Windows 視窗的使用者介面，使用起來具有直覺化和簡易性的優點。內建的處理軟體 Teratech Architecture 優化了 Fusion 中央處理器與後段的訊號處理，同時也提供了系統整合的功能，可結合其他的軟體技術來擴展後端的訊號處理結果(Teratech, 2010)。Terason t3000 設備外觀如圖 3-11。



圖 3-11 Terason t3000 設備示意圖

正因為如此的便利性，對於醫院方面這是個性價比很高的攜帶式超音波系統。Terason t3000 具有多種成像模式，見表 3-7：

表 3-7 Terason t3000 成像模式

Imaging Modes
2D/B-Mode, Fundamental and Harmonic Imaging
M-Mode
Power Doppler/Directional Power Doppler /Color Doppler
Pulsed Wave and Continuous Wave Spectral Doppler
Duplex Display (Simultaneous, Real-Time 2D, and Spectral Doppler)
Triplex Display (Simultaneous, Real-Time 2D, and Spectral Doppler)
ECG trace

本研究得利於，Terason t3000 系統提供的 RF 訊號，也就是最原始完全無處理過的原始訊號，可經自己撰寫的程式碼後處理再計算及成像。臨床影像使用兩種陣列探頭收取，見表 3-8：

表 3-8 Terason t3000 臨床探頭

Case name	Transducer	Frequency	Imaging Depth
臨床線性陣列探頭	12L5	5~12MHz	4cm
臨床弧形陣列探頭	5C2	2~5MHz	10cm

3.2.3 病理切片評分

除了由台大醫院病理科醫師進行 Metavir 評分之外，我們將臨床術後肝臟切片使用 Picosirius red 染色後，與計算的參數影像做為對照。組織中的膠原纖維在染色下可見到紅色的染色情形，如圖 3-12。其對膠原纖維之分辨較傳統的 Masson's 三色染色法更為靈敏，對於正常或疾病發生時膠原纖維的變化可有效呈現。

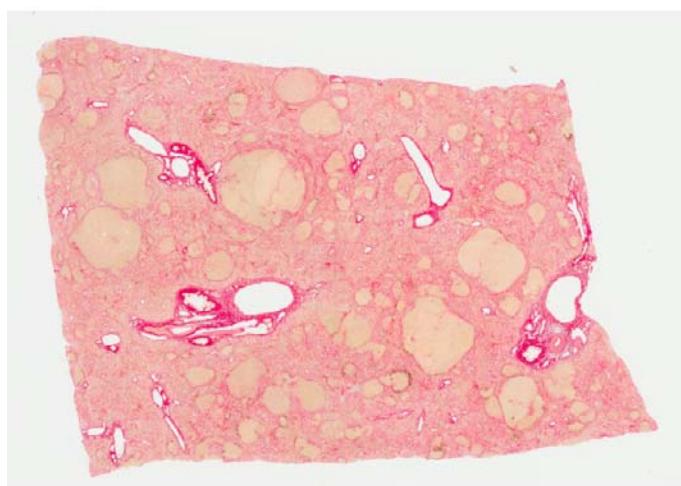


圖 3-12 臨床術後肝臟切片 Picosirius red 染色圖

3.3 RF 訊號視窗大小分析

3.3.1 DCDF 分析

本研究在處理超音波 RF 訊號時，主要是針對影像中的「肝臟區域」。我們將選取的肝臟區域的稱為大感興區域(region of interest)，以下簡稱大 ROI。在這個大 ROI 中，使用若干的矩形滑動視窗去分別計算，以 1 個像素點(pixel)為間距做滑動視窗(sliding window)計算完整個大 ROI，見圖 3-13。所計算的值均標示於矩形滑動視窗正中央的像素點上。然而如何選取一個最恰當的矩形滑動視窗大小，便是很重要的一個環節。我們要選取一個適當的視窗大小，大到足以使矩形滑動視窗計算的值趨近整體性(globally)的穩定；但同時也希望矩形滑動視窗不至於太大，否則將失去其用來判斷一些區域性(locally)的特性。

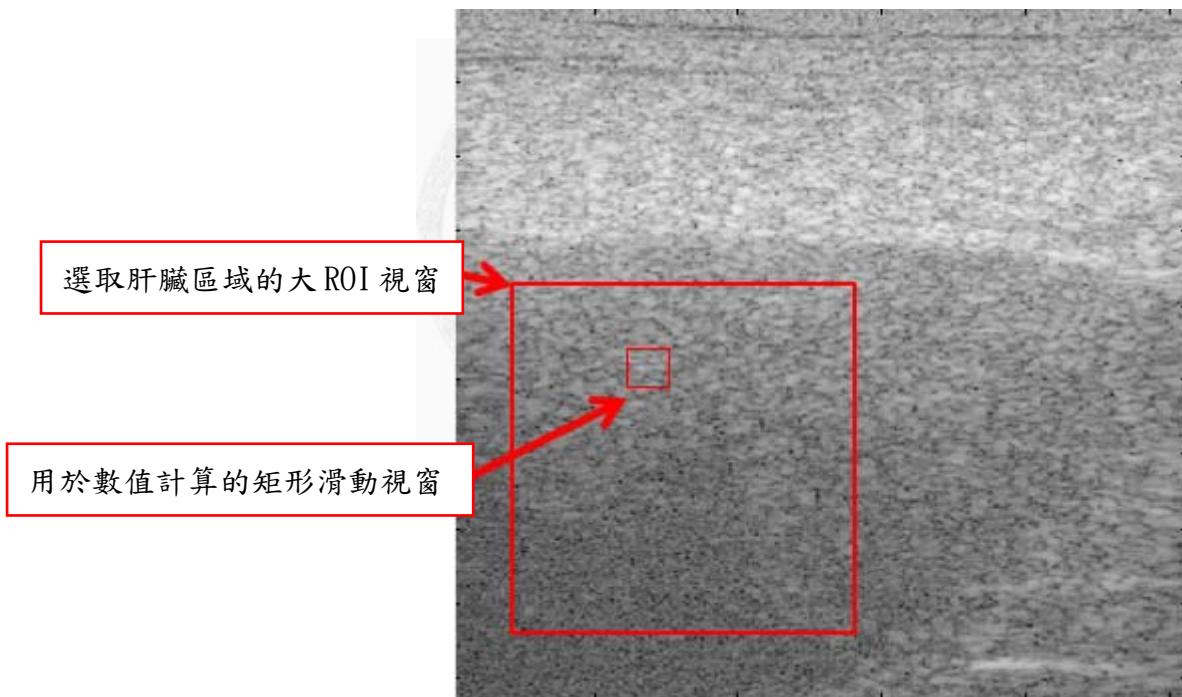


圖 3-13 ROI 滑動視窗示意圖

從文獻回顧中(Yamaguchi & Hachiya, 1998, 1999; Yamaguchi, et al., 2001)，在理論和實驗上都證明了在解析單元中含有很多散射粒子時（例如正常的人類肝臟組織），回波訊號的振幅分佈是呈現 Rayleigh 分佈。依此論點，我們計算矩形滑動視窗回波訊號分佈的累積密度函數，然後與 Rayleigh 分佈的累積密度函數進行比較。這項比較由累積密度差 DCDF (difference of cumulative distribution function) 來做定義，如式(3.2)。

$$DCDF = \int_0^{\#Bin} |F_{echo}(x) - F_{Ray}(x)| dx \quad (3.2)$$

其中 $F(x)_{echo}$ 是回波訊號的 CDF， $F(x)_{Ray}$ 則是 Rayleigh 分佈 CDF。因此，當 DCDF 越小的時候，代表著回波訊號與 Rayleigh 分佈 CDF 越相近，反之亦然(Wilk & Gnanades.R, 1968)。較為直觀的回波訊號 CDF 與 Rayleigh 分佈 CDF 分別繪於圖 3-14。

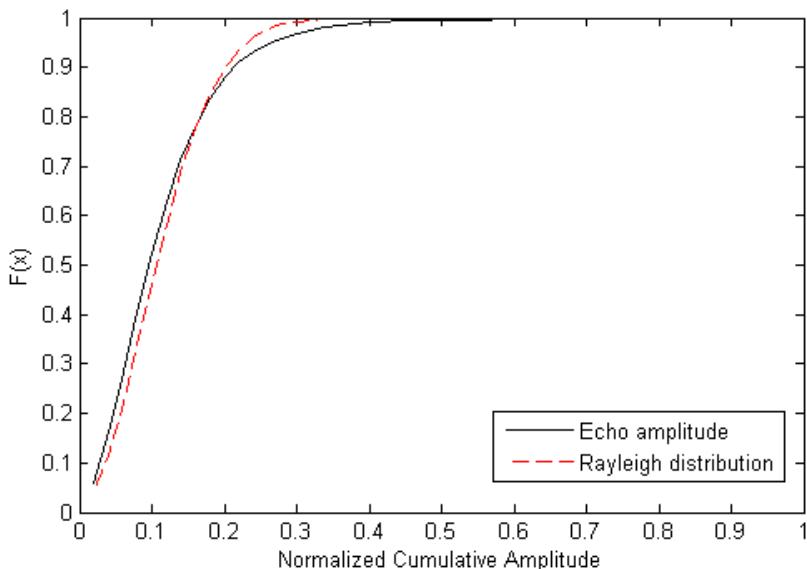


圖 3-14 DCDF 示意圖

3.3.2 最適直方圖柱數分析

分析矩形滑動視窗內的回波訊號 CDF 時，我們需要將 RF 訊號做直方圖(histogram)，然後再將其正規化(normalize)成 PDF 的型式，積分後得 CDF 以進行與 Rayleigh 分佈的比較。此時選擇的直方圖柱數(bin number)會決定此 CDF 的形狀與詳細程度。選取太少柱數，會造成 CDF 形狀過於粗糙；選取太多柱數，雖然 CDF 形狀較為平滑，但資料量會變的較為龐大影響計算速度。所以我們只要選取一個適當的柱數，使得計算結果穩定即可。不同的柱數如圖 3-15 所示。

分別針對老鼠肝臟離體實驗的「正常對照組第一週」與臨床線性陣列探頭、臨床弧形陣列探頭「Metavir=0」的超音波回波訊號，做最適直方圖柱數的分析。各取 10 種由小至大的 ROI 視窗大小，分別對 14 種柱數(4,6,8...30)計算其 DCDF，欲得到一個穩定的 DCDF 分佈以代表此柱數適合用來做後續的計算標準。測試條件如表 3-9 所示：

表 3-9 柱數分析與 ROI 視窗大小

#Bin	Number of bins for 10 small ROIs									
	4	6	8	10	24	26	28	30
Rat experiment RF data size: 100×1000 pixels										
Transversal	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Longitudinal	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240
ROI pixels	360	640	1000	1440	1960	2560	3240	4000	4840	5760
Terason t3000 Linear Array RF data size: 256×1859 pixels										
Transversal	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25
Longitudinal	49	63	77	91	105	119	133	147	161	175
ROI pixels	343	567	847	1183	1575	2023	2527	3087	3703	4375
Terason t3000 Convex Array RF data size: 128×1558 pixels										
Transversal	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25
Longitudinal	84	108	132	156	180	204	228	252	276	300
ROI pixels	588	972	1452	2028	2700	3468	4332	5292	6348	7500

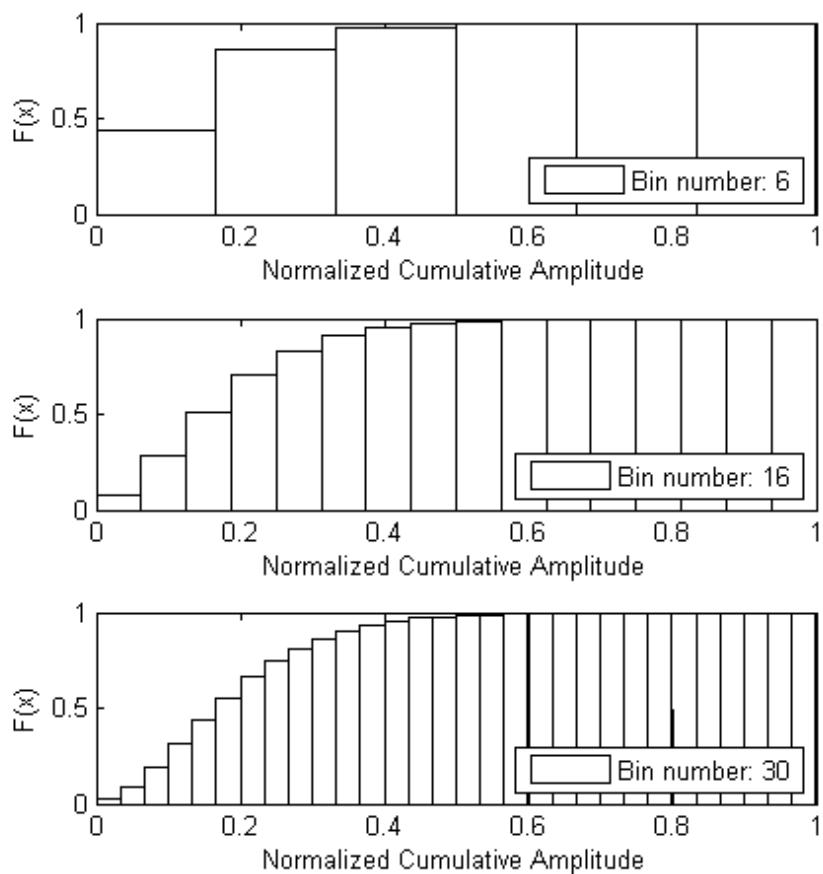


圖 3-15 6、16、30 柱數所對應的 CDF 圖

用以判斷 DCDF 分佈是否達到穩定的統計檢驗方法，在此選用雙樣本數 Kolmogorov–Smirnov test 來計算其 p-value，以下簡稱 K-S 檢驗。這是針對兩組機率分佈的數據，判斷其分佈是否相同所做的檢驗(Papoulis & Pillai, 2002)。K-S 檢驗的統計量如(3.3)所示：

$$D_{n,n'} = \sup_x |F_{1,n}(x) - F_{2,n'}(x)| \quad (3.3)$$

其中 \sup_x 代表上確界(supremum)， $F_{1,n}(x)$ 、 $F_{2,n'}(x)$ 分別是兩實驗數據之分佈函數。

虛無假設在顯著程度 α 被拒絕：

$$\sqrt{\frac{nn'}{n+n'}} D_{n,n'} > K_\alpha \quad (3.4)$$

其中 K_α 為：

$$\Pr(K \leq K_\alpha) = 1 - \alpha \quad (3.5)$$

檢驗可知兩組數據的分佈是否相同，得其 p-value 後用以判斷取樣的 DCDF 分佈是否顯著相同，意即計算結果趨近穩定。此檢驗的假設條件如表 3-10：

表 3-10 DCDF 分佈之 K-S 檢驗假設表

K-S t-test hypothesis

-
- | |
|---|
| (1)虛無假設(null hypothesis, H0)：兩組取樣 DCDF 為「相同」分佈 |
| (2)對立假設(alternative hypothesis, H1)：兩組取樣 DCDF 為「不同」分佈 |
| (3)顯著性(significance, α)：0.05 |
| (4)屬雙尾檢驗(two-tailed test) |
-

最適直方圖柱數分析中，若 $p > 0.05$ 表示兩組柱數之 DCDF 分佈顯著相同， $p < 0.05$ 表示該兩組柱數之 DCDF 分佈顯著不同。感興趣區域大小分析中，也使用同樣的檢驗方式判斷何種視窗大小，可達到 DCDF 分佈穩定的計算區域。

(A) 老鼠實驗：

老鼠實驗 10 種矩形滑動視窗的 DCDF vs. 柱數計算如圖 3-16。每個矩形滑動視窗都分別使用 K-S test 來檢驗兩兩柱數之 DCDF 分佈的關係(例:4vs6 柱數、6vs8 柱數...以此類推)。檢驗假設為表 3-10，其結果如表 3-11。

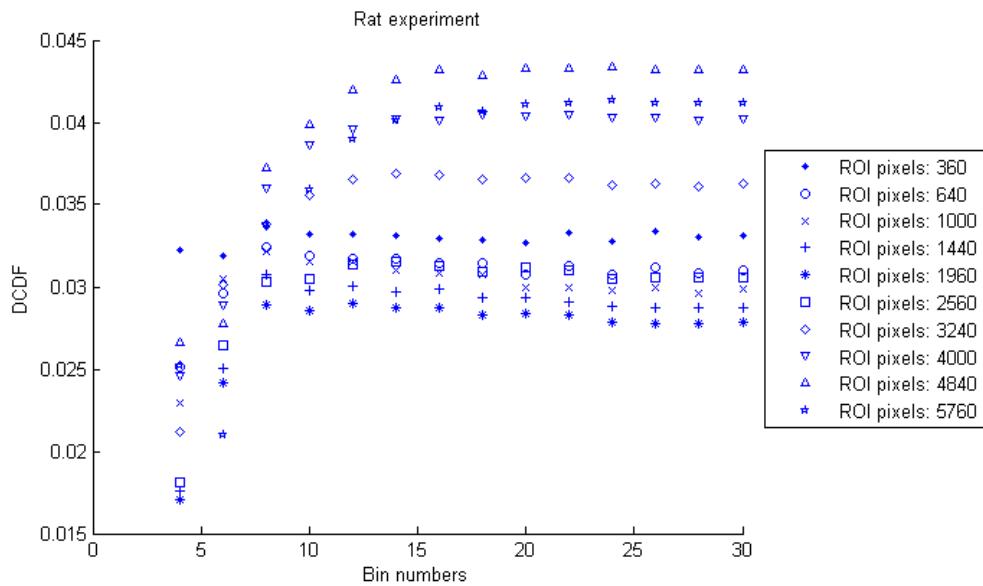


圖 3-16 老鼠實驗：10 種矩形滑動視窗的 DCDF vs. 柱數圖

表 3-11 老鼠實驗 10 種矩形滑動視窗假設檢驗表

#Bin	4vs6	6vs8	8vs10	10vs12	12vs14	14vs16	16vs18	18vs20	20vs22	24vs...
Pixels						p				
360	0.200	0.537	0.537	0.760	0.760	0.011	0.002	0.011	0.026	0.997
640	0.342	0.760	0.936	0.936	0.936	1.000	0.997	0.997	1.000	1.000
1000	0.011	0.342	0.936	0.760	0.936	1.000	0.997	0.936	0.997	0.997
1440	0.000	0.342	0.760	0.760	0.936	0.997	0.997	0.997	0.936	0.997
1960	0.005	0.342	0.537	0.936	0.936	0.537	0.936	1.000	0.997	1.000
2560	0.000	0.342	0.537	0.936	0.997	0.936	0.997	0.997	0.936	0.936
3240	0.000	0.109	0.537	0.760	1.000	0.936	0.997	0.936	0.760	0.997
4000	0.000	0.002	0.011	0.997	0.936	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997
4840	0.000	0.000	0.109	0.200	0.342	0.936	0.200	0.997	0.936	0.760
5760	0.000	0.000	0.936	0.002	0.997	0.342	0.936	0.760	0.936	0.936

註： $p > 0.05$ 表示兩組柱數之 DCDF 分佈顯著相同， $p < 0.05$ 表示該兩組柱數之 DCDF 分佈顯著不同。

表 3-11 中，除了 360 像素的 ROI 於 14~22 柱數之間分佈顯著不同外($p < 0.05$)，其餘柱數大於「12vs14」之後的檢驗結果皆為 $p > 0.05$ ，代表在此柱數之後的選擇都使得 DCDF 分佈顯著相同，達到一個穩定的 ROI 視窗計算大小。此時除了 360 像素的 ROI，其餘選取 14 柱以上，即符合統計意義上 DCDF 皆屬於一穩定分佈。

(B) 臨床線性陣列探頭實驗：

臨床線性陣列探頭實驗 10 種矩形滑動視窗的 DCDF vs. 柱數計算如圖 3-17。每個矩形滑動視窗都分別使用 K-S test 來檢驗兩兩柱數之 DCDF 分佈的關係(例：4vs6 柱數、6vs8 柱數...以此類推)。檢驗假設為表 3-10，其檢驗結果見表 3-12。

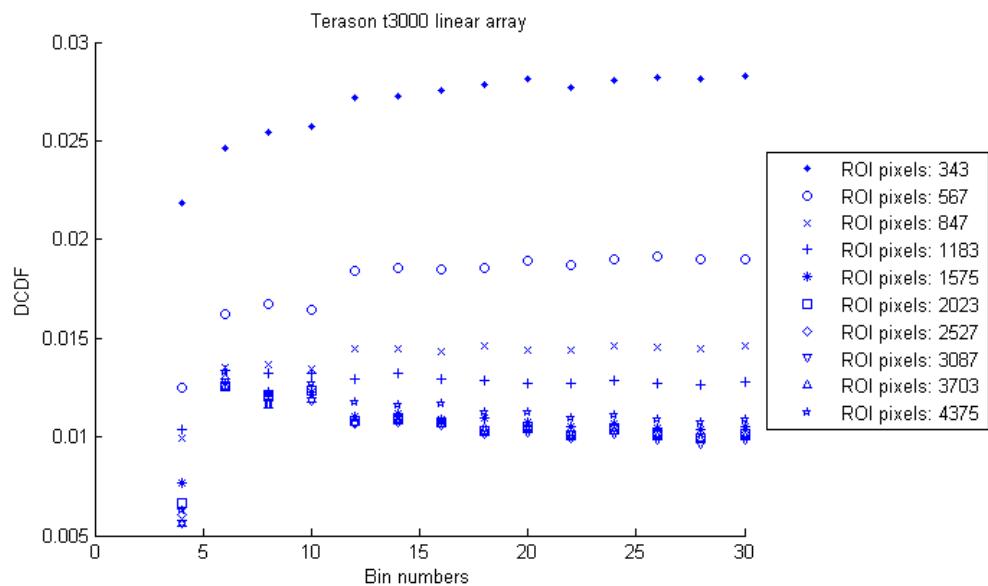


圖 3-17 臨床線性陣列探頭實驗：10 種矩形滑動視窗的 DCDF vs. 柱數圖

表 3-12 臨床線性陣列探頭實驗 10 種矩形滑動視窗假設檢驗表

#Bin	4vs6	6vs8	8vs10	10vs12	12vs14	14vs16	16vs18	18vs20	20vs22	24vs...
343	0.000	0.002	0.342	0.004	0.760	0.342	0.200	0.200	0.537	0.997
567	0.004	0.342	0.342	0.342	0.936	0.936	0.936	0.936	0.760	0.997
847	0.011	0.537	0.760	0.537	0.936	0.936	0.997	0.936	0.997	0.997
1183	0.026	0.760	0.936	0.760	0.997	0.936	0.936	0.936	1.000	0.997
1575	0.000	0.109	0.342	0.200	0.936	0.760	0.936	0.936	0.936	0.997
2023	0.000	0.055	0.055	0.001	0.936	0.537	0.537	0.997	0.760	0.936
2527	0.000	0.342	0.342	0.200	0.342	0.760	0.936	0.936	0.936	0.997
3087	0.000	0.055	0.342	0.109	0.760	0.760	0.342	0.537	0.760	0.936
3703	0.000	0.109	0.537	0.055	0.537	0.997	0.936	0.997	0.760	0.997
4375	0.000	0.026	0.026	0.026	0.200	0.936	0.760	0.936	0.342	0.537

註： $p > 0.05$ 表示兩組柱數之 DCDF 分佈顯著相同， $p < 0.05$ 表示該兩組柱數之 DCDF 分佈顯著不同。

表 3-12 中，柱數大於「12vs14」之後的檢驗結果皆為 $p > 0.05$ ，代表在此柱數之後的選擇都使得 DCDF 分佈顯著相同，達到一個穩定的 ROI 視窗計算大小。此時選取 14 柱以上，即符合統計意義上 DCDF 皆屬於一穩定分佈。

(C) 臨床弧形陣列探頭實驗：

臨床弧形陣列探頭實驗 10 種矩形滑動視窗的 DCDF vs. 柱數計算如圖 3-18。每個矩形滑動視窗都分別使用 K-S test 來檢驗兩兩柱數之 DCDF 分佈的關係(例：4vs6 柱數、6vs8 柱數...以此類推)。檢驗假設為表 3-10，其檢驗結果見表 3-13。

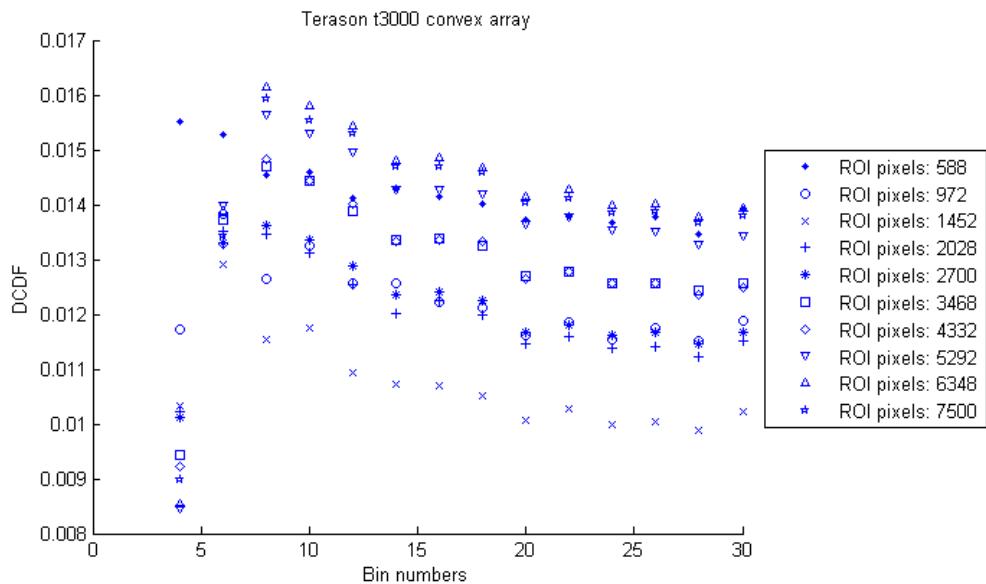


圖 3-18 臨床弧形陣列探頭實驗：10 種矩形滑動視窗的 DCDF vs. 柱數圖

表 3-13 臨床弧形陣列探頭實驗 10 種矩形滑動視窗假設檢驗表

#Bin	4vs6	6vs8	8vs10	10vs12	12vs14	14vs16	16vs18	18vs20	20vs22	24vs...
588	0.760	0.342	0.760	0.760	0.109	0.342	0.026	0.026	0.537	0.997
972	0.055	0.537	0.760	0.760	0.997	0.997	0.997	0.997	0.997	0.936
1452	0.055	0.200	0.997	0.760	0.997	0.997	0.997	0.936	0.997	0.997
2028	0.004	0.936	0.936	0.936	0.936	0.997	0.997	0.936	0.997	0.997
2700	0.002	0.537	0.936	0.936	0.936	0.936	0.936	0.760	0.997	0.997
3468	0.000	0.537	0.760	0.537	0.760	0.997	0.936	0.342	0.997	0.997
4332	0.000	0.200	0.342	0.936	0.537	0.936	0.997	0.109	0.936	0.936
5292	0.000	0.109	0.109	0.537	0.055	0.760	0.936	0.055	0.537	0.200
6348	0.000	0.026	0.109	0.760	0.342	1.000	0.936	0.342	0.936	0.760
7500	0.000	0.004	0.109	0.537	0.109	0.997	0.342	0.200	0.936	0.2003

註： $p > 0.05$ 表示兩組柱數之 DCDF 分佈顯著相同， $p < 0.05$ 表示該兩組柱數之 DCDF 分佈顯著不同。

表 3-13 中，除了 588 像素的 ROI 於 16~20 柱數之間分佈顯著不同外($p < 0.05$)，其餘柱數大於「8vs10」之後的檢驗結果皆為 $p > 0.05$ ，代表在此柱數之後的選擇都使得 DCDF 分佈顯著相同，達到一個穩定的 ROI 視窗計算大小。此時除了 588 像素的 ROI，其餘選取 10 柱以上，即符合統計意義上 DCDF 皆屬於一穩定分佈。

綜合以上的分析結果，大於 24 柱後的 DCDF 分佈趨近穩定，考量到，本研究選取「24 柱」做為每個 ROI 視窗的最適柱數。

3.3.3 感興趣區域大小分析

感興趣區域(ROI)之分析，經直方圖柱數分析決定柱數為 14 柱之後，對三種實驗條件，分別使用表 3-9 之 10 種由小至大的 ROI 視窗，進行 DCDF 的計算，以求出三種實驗條件分別使用何種大小的 ROI 視窗最適合。

(A)老鼠實驗：

使用老鼠肝臟離體實驗的「正常對照組第一週」的三隻老鼠數據(15 筆)做分析，得 DCDF vs. ROI 視窗大小關係如圖 3-19。分析其 DCDF 之穩定由檢驗假設表 3-10，其結果見表 3-14。可發現當 ROI 越來越大時，DCDF 反而上升，此現象說明了老鼠肝臟的回波訊號分佈，其實不趨近 Rayleigh 分佈。故我們取前段 DCDF 分佈穩定的區域做為計算，即「視窗像素 640(8×80)，真實尺度 $0.8mm \times 0.8mm$ 」。

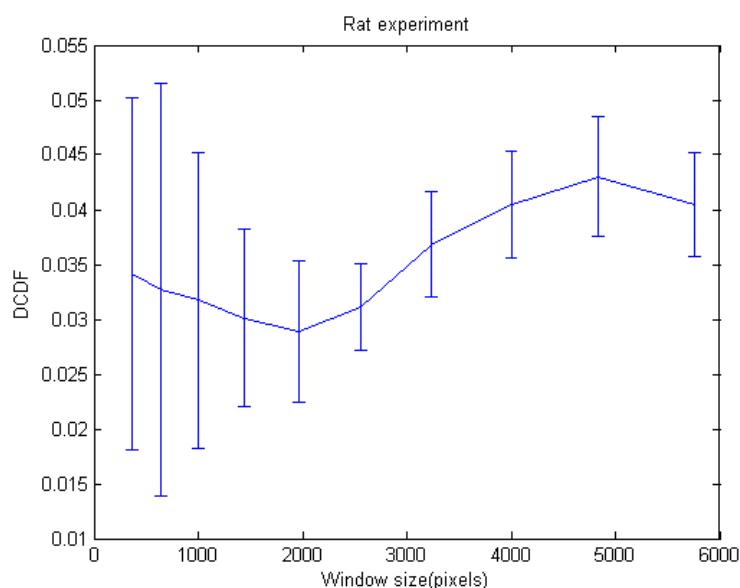


圖 3-19 老鼠實驗：DCDF vs. ROI 視窗大小圖

表 3-14 老鼠實驗矩形滑動視窗大小分析

#Bin = 24		
Window size	H	p-value
360-640	0	0.200
640-1000	0	0.342
1000-1440	0	0.342
1440-1960	1	0.036
1960-2560	1	0.001
2560-3240	1	0.001
3240-4000	0	0.055
4000-4840	0	0.055
4840-5760	0	0.200

(B)臨床線性陣列探頭實驗：

使用臨床線性陣列探頭實驗的「Metavir=0」一位病人數據(3 筆)做分析，得 DCDF vs. ROI 視窗大小關係如圖 3-20。分析其 DCDF 之穩定由檢驗假設表 3-10，其結果見表 3-15。可發現當 ROI 越來越大時，DCDF 下降，此現象說明了人類肝臟的回波訊號分佈，趨近 Rayleigh 分佈。故我們取 DCDF 分佈穩定的區域做為計算，即「視窗像素 847(11×77)」，真實尺度 $1.7mm \times 1.8mm$ 」。

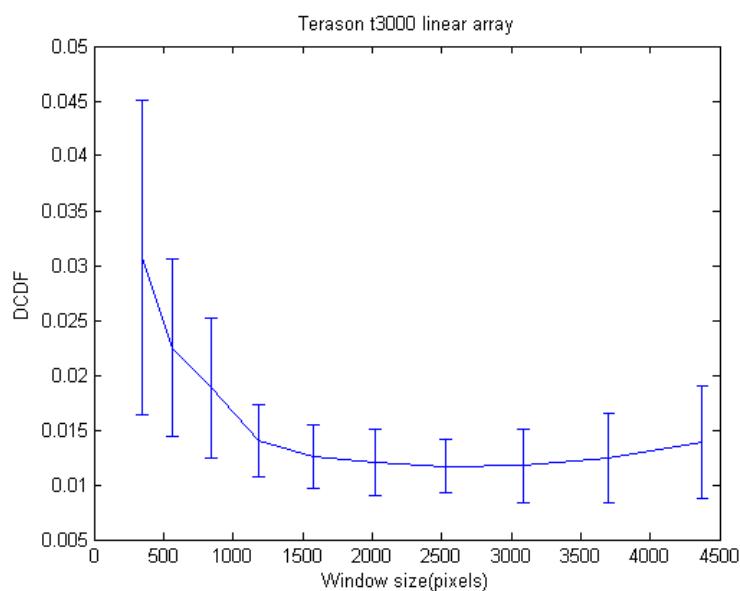


圖 3-20 臨床線性陣列探頭實驗：DCDF vs. ROI 視窗大小圖

表 3-15 臨床線性陣列探頭實驗矩形滑動視窗大小分析

#Bin = 24		
Window size	H	p-value
343 -567	1	0.004
567-847	1	0.029
847-1183	0	0.109
1183-1575	0	0.200
1575-2023	0	0.342
2023-2527	0	0.760
2527-3087	0	0.343
3087-3703	0	0.200
3703-4375	0	0.109

(C)臨床弧形陣列探頭實驗：

使用臨床弧形陣列探頭實驗的「Metavir=0」一位病人數據(3 筆)做分析，得 DCDF vs. ROI 視窗大小關係如圖 3-21。分析其 DCDF 之穩定由檢驗假設表 3-10，其結果見表 3-16。可發現當 ROI 越來越大時，DCDF 下降，此現象說明了人類肝臟的回波訊號分佈，趨近 Rayleigh 分佈。故我們取 DCDF 分佈穩定的區域做為計算，即「視窗像素 972(9×132)，真實尺度為依深度改變的扇形面積」。

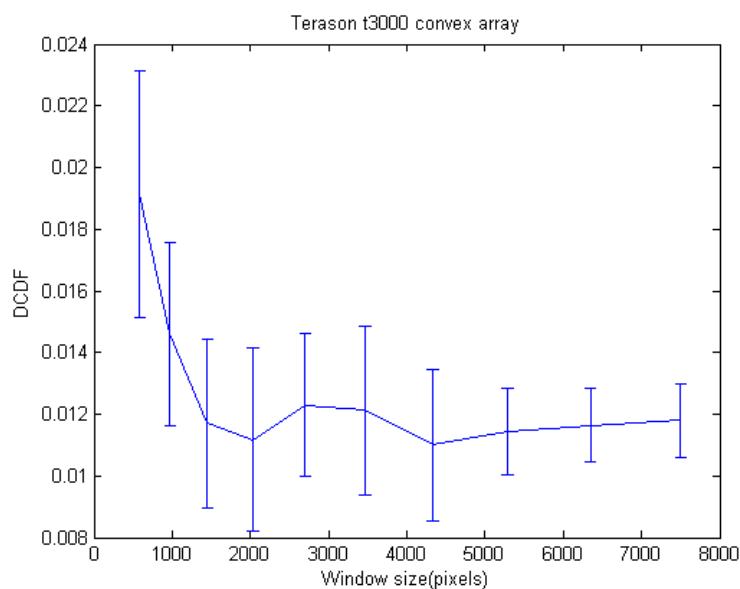


圖 3-21 臨床弧形陣列探頭實驗：DCDF vs. ROI 視窗大小圖

表 3-16 臨床弧形陣列探頭實驗矩形滑動視窗大小分析

#Bin = 24		
Window size	H	p-value
588-972	1	0.000
972-1452	1	0.011
1452-2025	0	0.936
2025-2700	0	0.200
2700-3468	0	0.200
3468-4332	0	0.340
4332-5292	0	0.340
5292-6348	0	0.340
6348-7500	0	0.340

3.4 Nakagami-m 參數分析

在辨別組織特性的方法中，近年來興起的一項統計分佈方法 Nakagami-m，被廣泛的研究。此方法首先由學者 Shankar 提出(Shankar, 2000)，使用 Nakagami 分佈來分析超音波的包絡線訊號。其主要的概念是，使用包絡線訊號計算得到 m 值，透過不同散射粒子密度的仿體實驗，得到 m 值與散射粒子密度的正相關。相較於其他的統計分佈模型，其計算簡單且適用範圍較廣泛，是一項具有潛力用來估算組織特性的參數。此後 Shankar 仍不斷發展(Shankar, 2001, 2004)較為複雜的分佈模型，以符合各種散射粒子密度的情形。

Nakagami-m 參數用於分析乳房腫瘤有很好的表現(Shankar, et al., 2003; Shankar et al., 2002; Shankar, Dumane, Piccoli, et al., 2003; Shankar et al., 2001)，國內崔博翔學者於這方面的研究也做出許多貢獻(Tsui & Chang, 2007; Tsui et al., 2009; Tsui & Wang, 2004; Tsui, et al., 2008; Tsui et al., 2010)。研究結果顯示，在適當的 SNR 條件下(Tsui, Yeh, & Chang, 2008)，可以有效鑑別不同程度的散射粒子密度。另外在心臟超音波(KOLÁŘ et al., 2004)、白內障超音波(Tsui, et al., 2007)方面也都有相關的應用。

本研究採用崔學者的演算概念(Tsui, Yeh, Chang, & Chen, 2008; 崔博翔, 2005)來做 m 值的計算與分析。Nakagami 分佈的 PDF 經由超音波逆散射訊號計算而得，見(3.6)：

$$f(a) = \frac{2m^m a^{2m-1}}{\Gamma(m)\Omega^m} e^{-\frac{m}{\Omega}a^2} U(a) \quad (3.6)$$

其中 A 是包絡線訊號， m 與 Ω 分別為 Nakagami 參數與 Scaling 參數。 m 值是由包絡線訊號的二階和四階動差計算而得，可表現不同的包絡線訊號分佈情形。 Ω 值是包絡線訊號的平均能量(power)。兩者由(3.7)、(3.8)計算而得(Cheng & Beaulieu, 2002; Zhang, 2002)：

$$m = \frac{\left[E(A^2) \right]^2}{E(A^4) - E(A^2)^2} \quad (3.7)$$

$$\Omega = E(A^2) \quad (3.8)$$

計算得不同的 m 值直接對應到 Nakagami 分佈如圖 3-22。

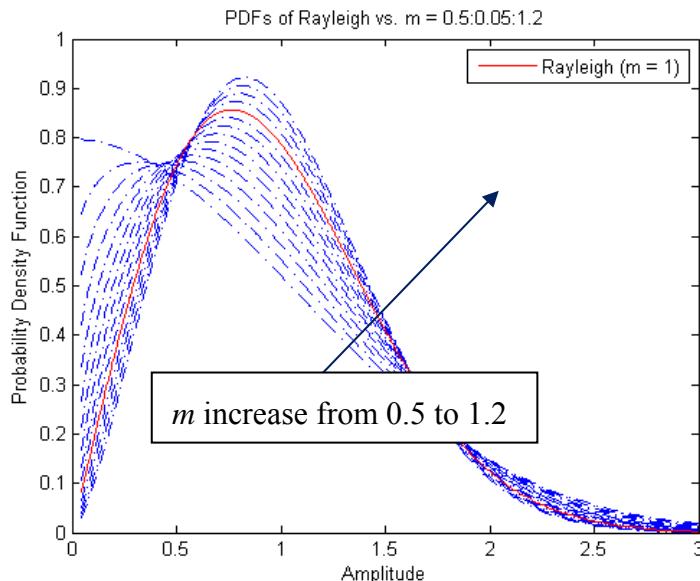


圖 3-22 不同的 m 值所對應的 PDF

可發現 m 值對應到的分佈，可涵蓋很廣的範圍，從 0~1 代表由 pre-Rayleigh 至 Rayleigh 分佈。大於 1 代表 post-Rayleigh 分佈，也可稱 Rician 分佈。針對不同的組織中不同的散射粒子濃度、截面與間距， m 值能有效地將其區分開來，見表 3-17。雖然 K 分佈在某些條件下比 Nakagami 分佈有更好的趨近表現，但基於計算的簡便程度和其分佈的廣泛性考量，選擇 Nakagami 分佈做為超音波組織特性的分析是較為適合的(Dumane, 2002; Shankar, 2001)。

本研究計算矩形滑動視窗中包絡線訊號的 m 值，使用滑動視窗如圖 3-13 的方式計算完整片肝臟 ROI 區域，得 m 值影像後算其像素的 m 值之平均值。

表 3-17 不同散射粒子條件所對應的 Nakagami- m 值(余承霏, 2008)

Envelope designation	Tissue characterization	Range of m	Statistic
pre-Rayleigh	Fewer scatterers	$0 < m < 0.5$	Uniform
pre-Rayleigh	Scatterers are randomly located but have random scattering cross section	$0.5 < m < 1$	Uniform
Rayleigh	Large number of scatterers	$m = 1$	Uniform
Generalized-Rician	Sub-resolvable periodic alignment of scatterers and collection of randomly located scatterers($\lambda/4$ or lower)	$0.5 < m < 1$	Non-uniform
post-Rayleigh(Rician)	Sub-resolvable periodic alignment of scatterers and collection of randomly located scatterers($\lambda/4$ or lower)	$m > 1$	Non-uniform

3.5 Yamaguchi 方法分析

此方法由日本學者 Yamaguchi 所提出(Yamaguchi & Hachiya, 2010)，旨在用量化的方式去診斷肝臟纖維化程度。透過分析回波訊號(echo signal)來了解組織散射結構的特性與關係。在研究中，他們用電腦軟體建構了不同散射粒子密度的模擬仿體，參入一些異質散射粒子去產生不同的斑紋影像，藉以分析回波訊號的統計特性。圖 3-23 與圖 3-24 是兩種進行模擬的仿體，模擬包囊或血管的仿體其散射粒子密度較低，模擬纖維組織的仿體其散射粒子密度較高。其中散射粒子密度的表示方式為：每個解析單元(resolution cell)所含有的散射粒子數 (sc/p.s.f.)。

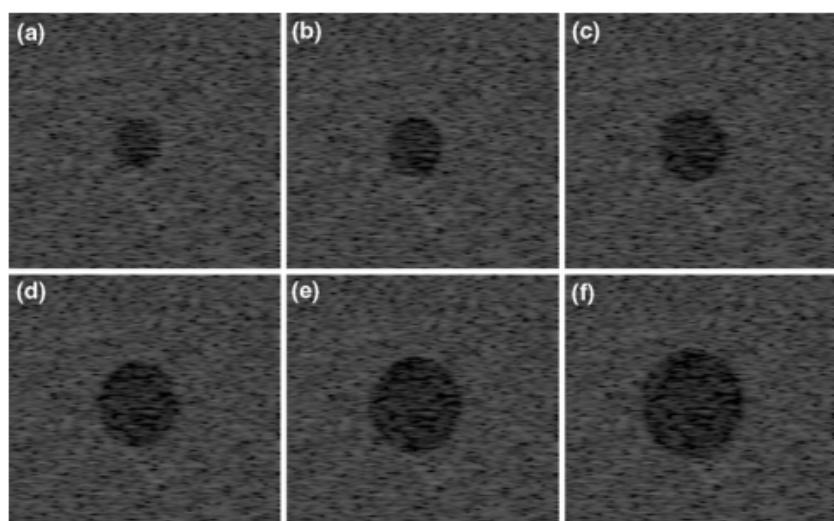


圖 3-23 模擬包囊或血管的仿體。中央柱狀散射粒子密度為 1 sc/p.s.f.。柱狀體積占總 ROI 的百分比：(a)8%，(b)12%，(c)18%，(d)24%，(e)30%，(f)40%。

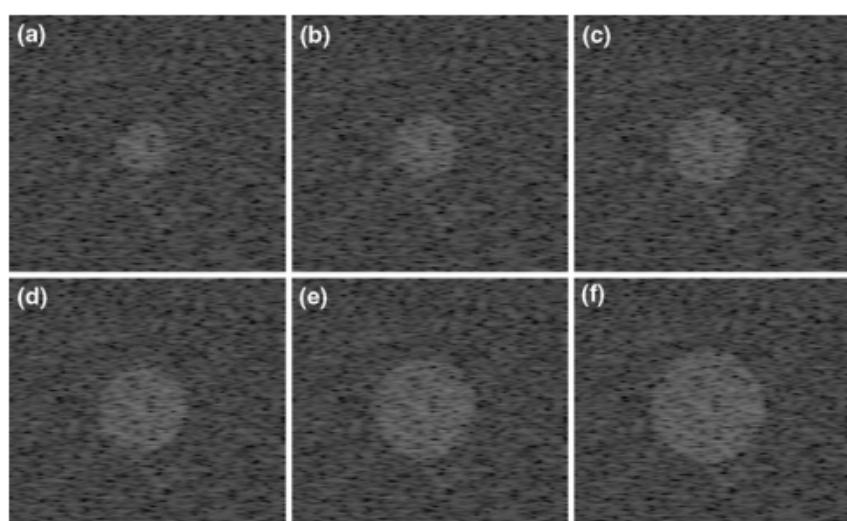


圖 3-24 模擬纖維組織的仿體。中央柱狀散射粒子密度為 60 sc/p.s.f.。柱狀體積占總 ROI 的百分比：(a)8%，(b)12%，(c)18%，(d)24%，(e)30%，(f)40%。

將回波訊號的包絡線做 Q-Q 圖之後，得到圖 3-25 與圖 3-26 的結果。可發現代表低散射粒子密度的種模擬包囊或血管的仿體，其 Q-Q 圖隨著低散射粒子密度區域的增加，斜率逐漸均勻的降低。而代表高散射粒子密度的種模擬纖維組織的仿體，其 Q-Q 圖隨著高散射粒子密度區域的增加，在低振幅的地方斜率維持不變，在高振幅的地方斜率出現轉折降低的情形。針對這兩個明顯的差別，定出了一個方法，來判別正常組織、包囊或血管組織、纖維化組織的回波訊號特性。

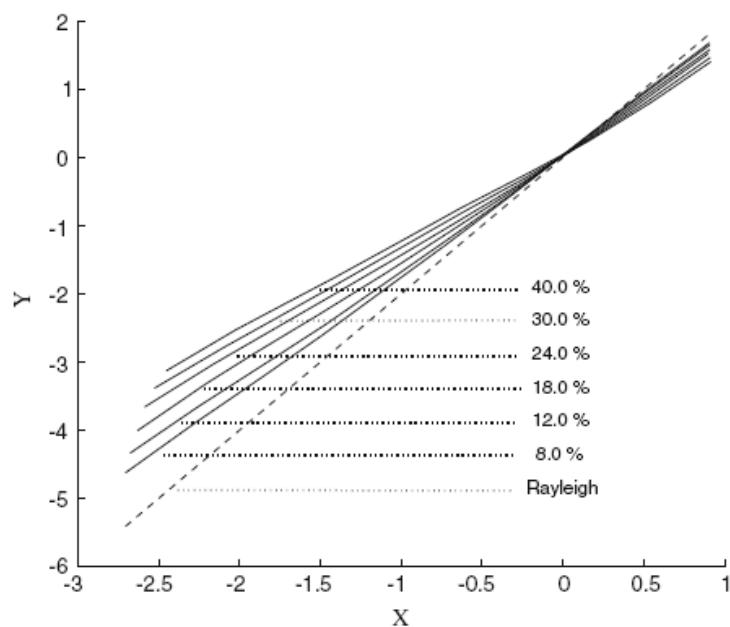


圖 3-25 6 種模擬包囊或血管的仿體所對應的 Q-Q 圖

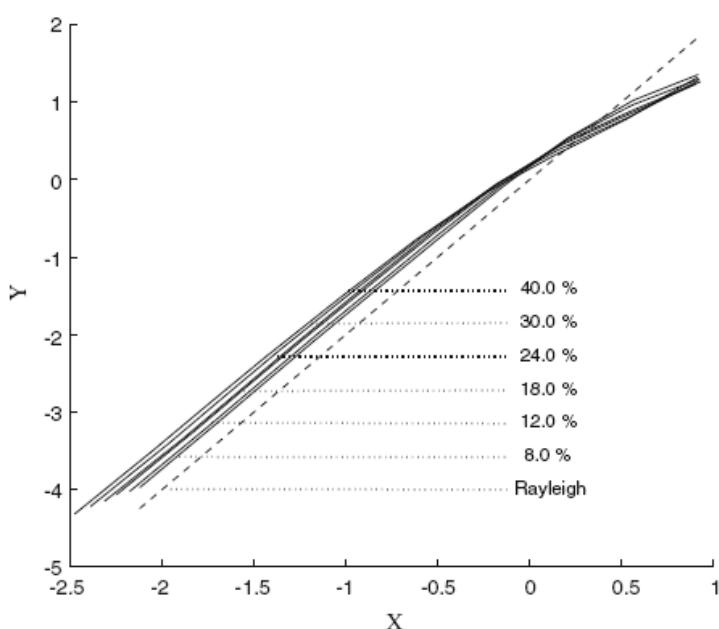


圖 3-26 6 種模擬纖維組織的仿體所對應的 Q-Q 圖

圖 3-27 是 Yamaguchi 方法的示意圖，主要將回波訊號的 Q-Q 圖拆成高振幅與低振幅兩部分，分別用最小平方法畫出兩條斜率(S_h ， S_l)，再將這兩條線的交點處找出(X_c)(Erdem, 2010)，用這三個新定義的參數，來做出肝臟纖化的評斷指標，見表 3-18。因此，三參數同時符合(3.9)時定義該 ROI 為纖維化區域（標示為紅色像素）。

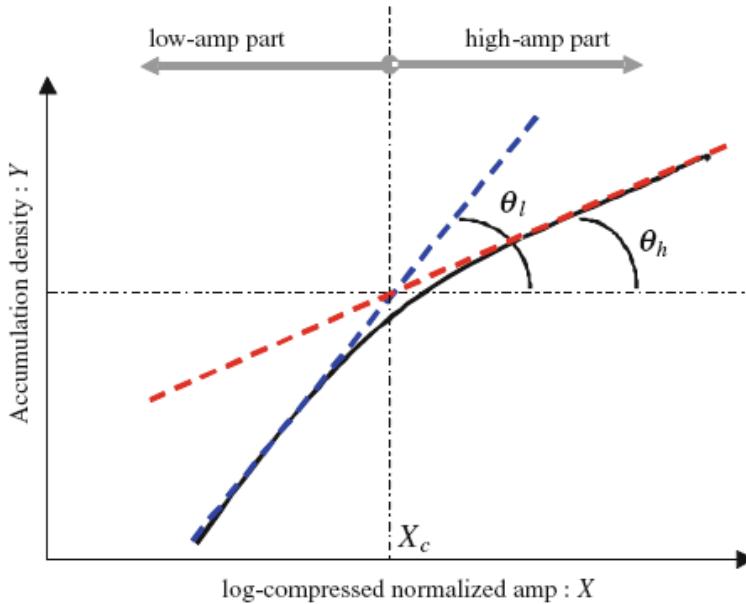


圖 3-27 Yamaguchi 方法的示意圖。其中 $S_h = \tan \theta_h$ ， $S_l = \tan \theta_l$ ， X_c 。

表 3-18 三個參數與纖維化程度的對照關係

ROI 回波訊號組成	纖維化程度	各參數的值
斑紋現象為主	正常肝臟	S_h 與 S_l 接近 2， X_c 接近觀測到的平均振幅值
少數的高振幅回波訊號參雜其中	早期纖維化	S_l 接近 2， S_h 低於 2， X_c 值較高
少於一半面積的高振幅回波訊號參雜其中	中度纖維化、嚴重纖維化	S_l 接近 2， S_h 低於 2， X_c 非常高
遠高於一半面積的高振幅回波訊號參雜其中	腫瘤、管壁、隔膜	S_l 高於 2， S_h 接近 2， X_c 接近觀測到的平均振幅值

$$\begin{cases} 1.5 \leq S_l \leq 2.0 \\ 0.5 \leq S_h \leq 1.3 \\ 0.2 \leq X_c \leq 0.7 \end{cases} \quad (3.9)$$

3.6 ACRA 方法分析

ACRA(Adaptive Criteria-Referenced Assessment)，又稱「適性型標準參照評分」，是由本實驗室於 2011 年 5 月所提出的原創方法。主要的概念，是鑑於各種不同超音波系統（探頭中心頻率、探頭陣列型式）、收訊條件（增益、補償）、目標組織的周圍環境（介質特性）、目標組織結構（老鼠肝臟、人類肝臟…等），皆影響儀器所收取的 RF 訊號特性。所以針對不同的情況，我們難以用一個固定的統計模型或參數去定量其組織特性。

因此，考慮到上述情況，且回歸到問題的本身，我們的目的是要診斷出「肝臟纖維化的程度」，或更總的來說，「組織的異常程度」。既然各種不同的條件下有不同特性的包絡線訊號，與其使用單一統計模型去預測組織結構，倒不如歸納出一個方法，鑑別出「正常」與「異常」的區域即可。

所以我們提出一個方法來判別病變組織的異常程度，以下是主要流程：

- (1) 假設「正常組織」與「異常組織」的超音波斑紋包絡線訊號特性存在差異
- (2) 針對不同條件的實驗，蒐集多組「正常組織」的超音波包絡線訊號(Adaptive)
- (3) 使用這組包絡線訊號建立一個「標準常模」(Criteria-Referenced)
- (4) 將欲比較組織的包絡線訊號，與標準常模進行異常程度比較(Assessment)

優點：無論實驗條件為何，都可以依據正常組織的訊號建立起一組標準常模，將對收訊系統、收訊相關參數、不同組織特性的依賴性降到最低。

缺點：若「正常組織」與「異常組織」的超音波包絡線訊號特性不存在差異，或是差異極小，此方法將會面臨失敗。

以下介紹如何使用正常組織的超音波斑紋包絡線訊號建立一個標準常模。這個例子使用臨床線性陣列探頭實驗的 Metavir=0(肝臟正常無纖維化)案例做為標準常模的依據。先選取肝臟的分析 ROI，對每個矩形滑動視窗做出包絡線訊號的 Q-Q 圖。然後把所有正常影像中所有矩形滑動視窗各自的 Q-Q 圖線段全部記錄起來，見圖 3-28。找出下四分位數線 Q1(25%)，以及上四分位數線 Q3(75%)，這兩條線即是臨床線性陣列探頭實驗的「標準常模」，見圖 3-29。

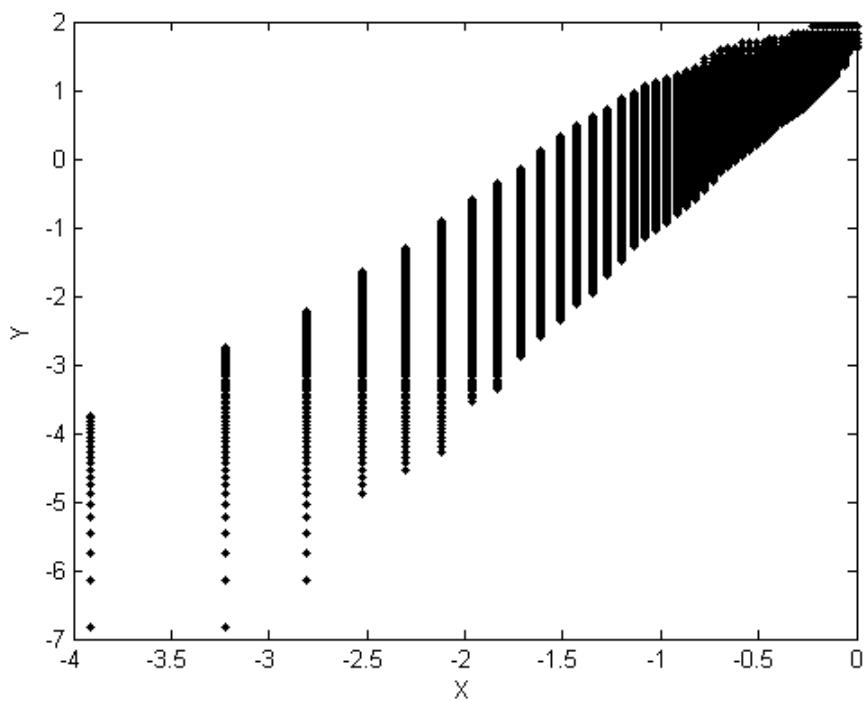


圖 3-28 Metavir=0 各個矩形滑動視窗的 Q-Q 圖

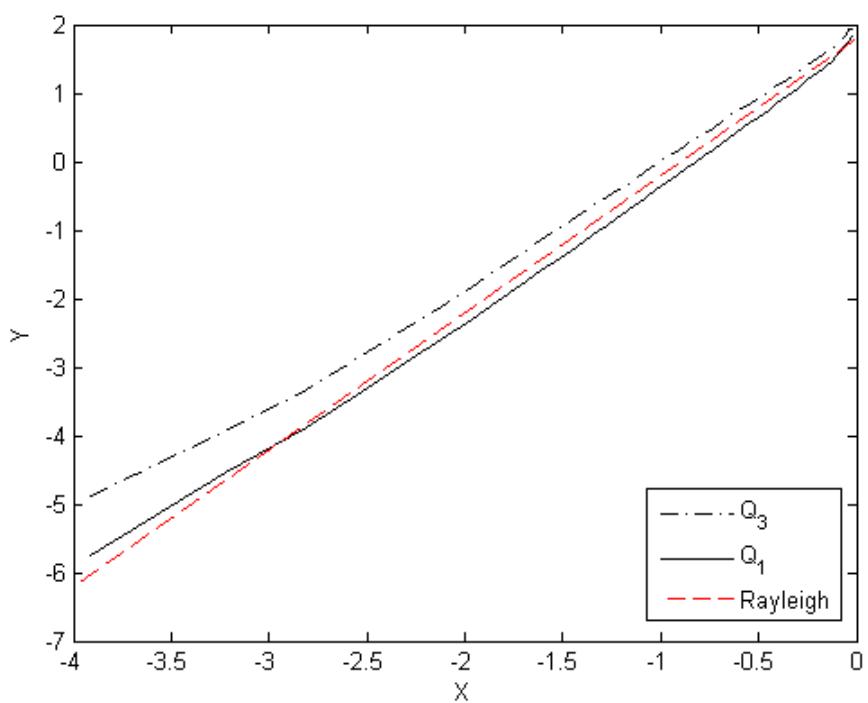


圖 3-29 標準常模的 Q-Q 圖

從圖 3-29 我們可以發現一個有趣的現象，臨床病人肝臟的斑紋包絡線訊號在 Q-Q 圖上的分佈，其四分位距，意即包絡線訊號 50% 的分佈區域，正好符合虛線斜率為 2 的 Rayleigh 分佈，跟文獻中的歸納結果一致(Tuthill, et al., 1988; Yamada, et al., 2006; Yamaguchi, et al., 2001)。

接著示範如何計算一個矩形滑動視窗中的 ACRA 值。使用臨床線性陣列探頭實驗的 Metavir=4 (肝臟硬化) 案例，取其中一個矩形滑動視窗做 Q-Q 圖，見圖 3-30。ACRA 值計算方式即(3.10)。

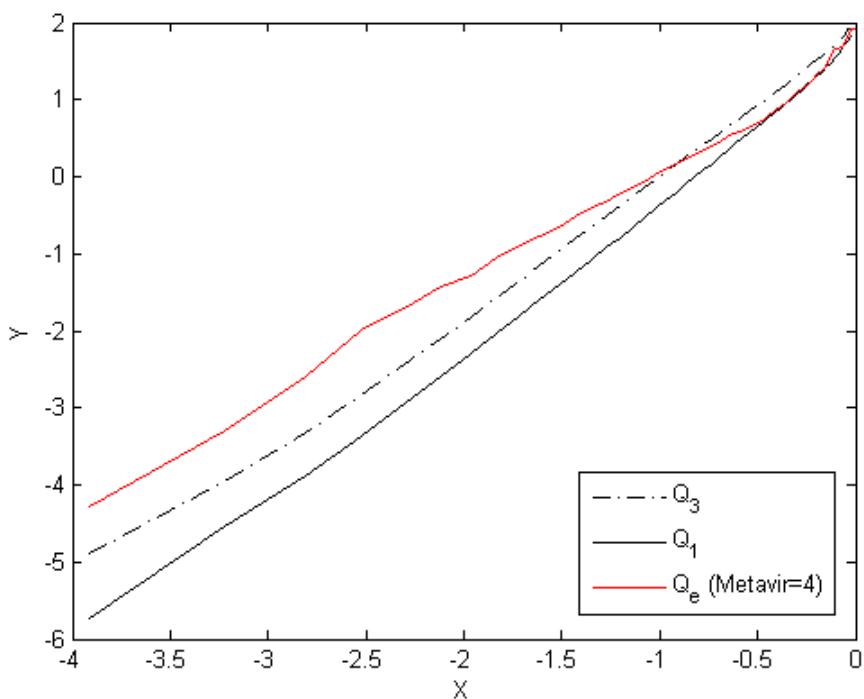


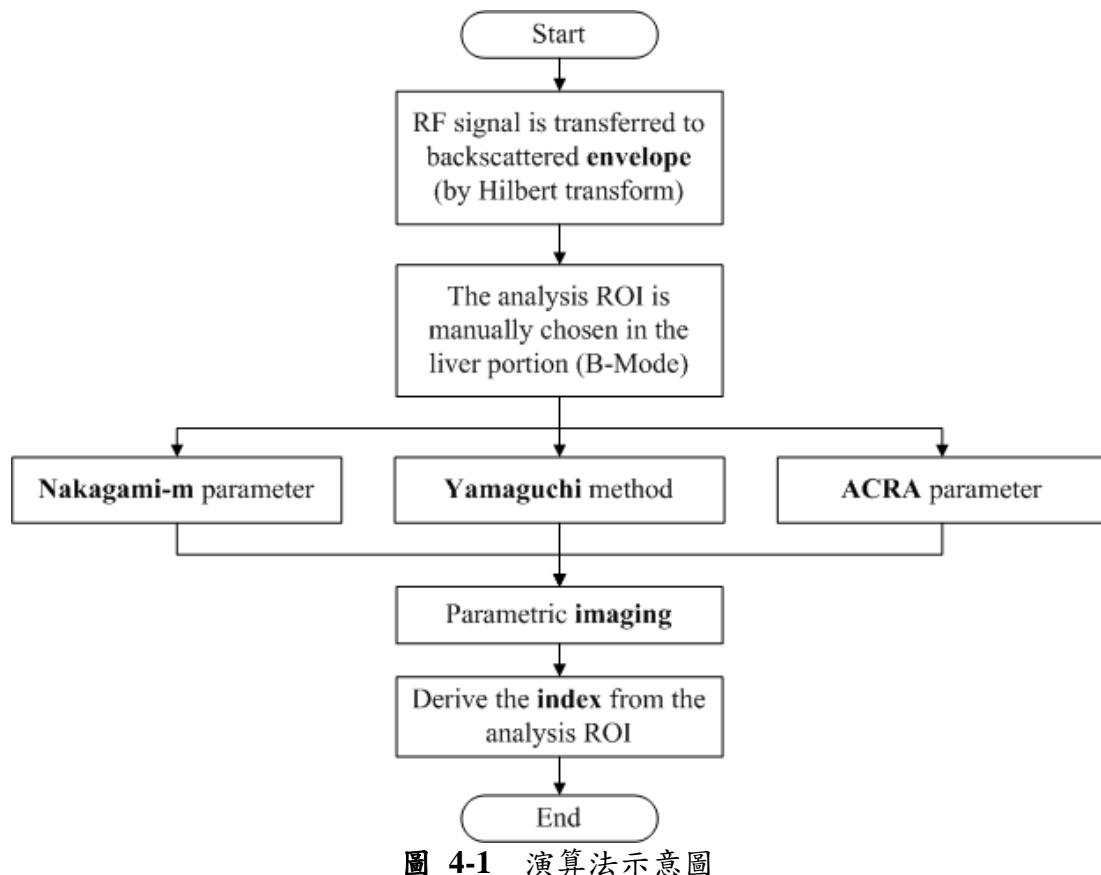
圖 3-30 Metavir=4 其中一個矩形滑動視窗的 Q-Q 圖

$$ACRA = \sum_{i=3:23}^{\#Bin} \log\left(\frac{i+1}{i}\right) \cdot \left(1 - \delta_{Q_1(i) < Q_e(i) < Q_3(i)}\right) \cdot \min\{|Q_e(i) - Q_1(i)|, |Q_e(i) - Q_3(i)|\} \quad (3.10)$$

其中 i 去掉前頭兩筆小振幅的雜訊，以及尾端因為 $\ln(0)$ 為無意義項而截掉一筆。因此，ACRA 值越大，代表該區域越異常。在臨床探頭實驗中，用於比較的是「Metavir=0(肝臟正常無纖維化)」的 ACRA 值；在老鼠實驗中，用於比較的則是「正常對照組第一週」老鼠肝臟的 ACRA 值。

4. 實驗結果與討論

針對三種分析方法，我們透過計算矩型滑動視窗內的包絡線訊號，分別建立參數影像指標。演算法的流程示意圖見圖 4-1，首先將 RF 訊號轉換成包絡線訊號，然後從 B-Mode 影像中，圈選出肝臟範圍內的分析 ROI。依據不同實驗條件，使用最適大小的矩型滑動視窗(詳見第 65 頁)，分別以三種分析方法計算矩形滑動視窗內的包絡線訊號。計算所得參數表示於矩形滑動視窗的中央像素，重複計算完所有包絡線訊號後，繪製成參數影像(parametric image)。選取肝臟範圍內的分析 ROI 參數之平均值，做為該分析方法的指標(index)。



本研究使用 Pentium Dual-Core E5400 @ 2.70GHz 的個人電腦進行運算，計算軟體為 MATLAB(MathWorks)，各分析方法指標之間由箱型圖(Massart et al., 2005)、ROC 曲線(Cardillo, 2008)進行比較(Chapra, 2008; Pascal, 2009)。

4.1 老鼠肝臟離體實驗結果

分析結果分成兩組，供對照的「正常組」與「DMN 組」。老鼠的生長條件與藥物注射方式詳見第 47 頁。以下使用三種分析方法進行計算，可得 Nakagami-m 參數、Yamaguchi 纖維化比例、ACRA 參數三種方法的參數比較。老鼠肝臟離體實驗的超音波影像，選擇的分析 ROI 區域見圖 4-2。圖中肝臟區域的圈選範圍稱做分析 ROI，左上小的圈選範圍稱為計算矩形滑動視窗。

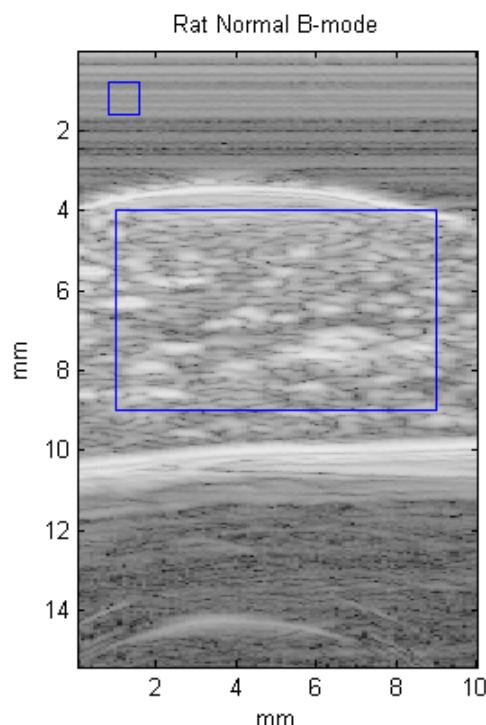


圖 4-2 老鼠肝臟離體實驗 ROI 示意圖

選擇的依據為超音波影像中的肝臟內區域，盡量避開壁面與底層的洋菜凍，計算此分析 ROI 中的 RF 訊號。

我們用於比較分析結果的作圖，採用箱型圖(box plot)，詳見圖 2-18。箱型圖的優點是，在箱型範圍內的區域代表著 50% 的參數分佈範圍，意即 Q1 至 Q3 的範圍。其餘落在 $Q1 - 1.5 \cdot IQR$ 與 $Q3 + 1.5 \cdot IQR$ 之間的參數用虛線表示。若有不在此範圍內的參數值則稱為離群值，或者極端值，在本文中以紅色星號標示之。在臨床上或生物科學的領域中，常用箱型圖來表現數據的分佈，因此可較為直觀的排除極端值。

Nakagami-m 參數分析：

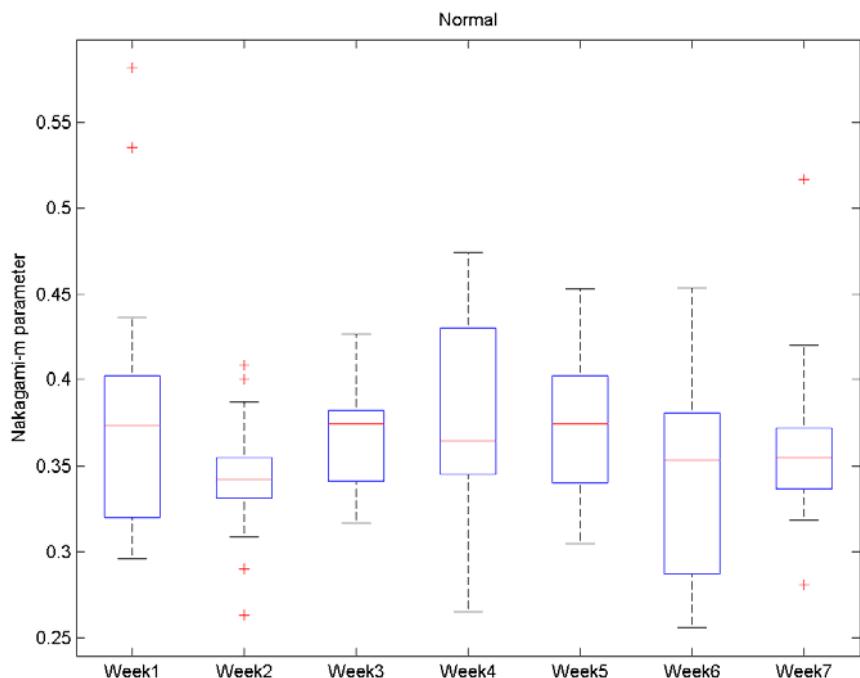


圖 4-3 老鼠肝臟離體實驗 Nakagami-m 參數正常組

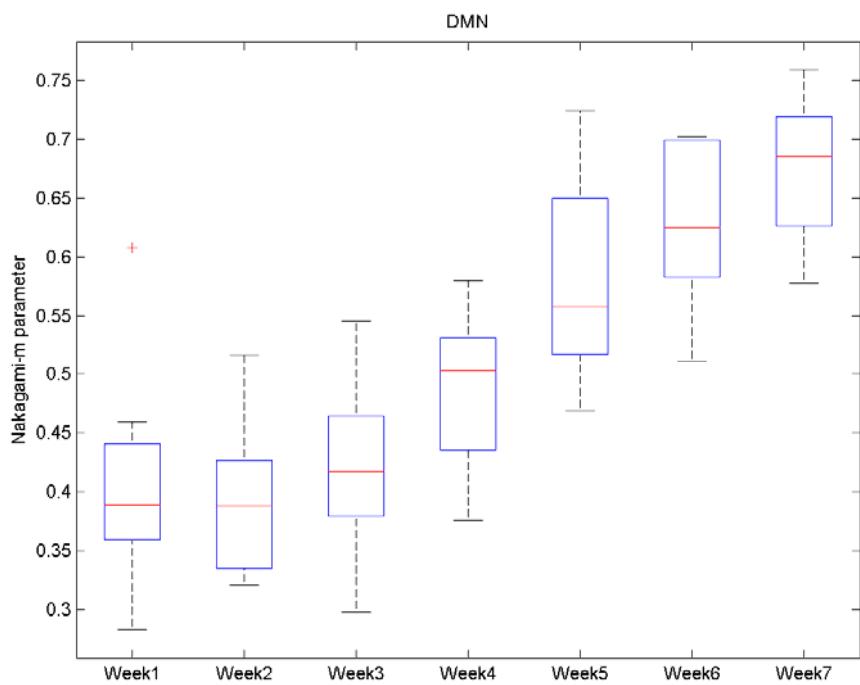


圖 4-4 老鼠肝臟離體實驗 Nakagami-m 參數 DMN 組

Yamaguchi 方法分析：

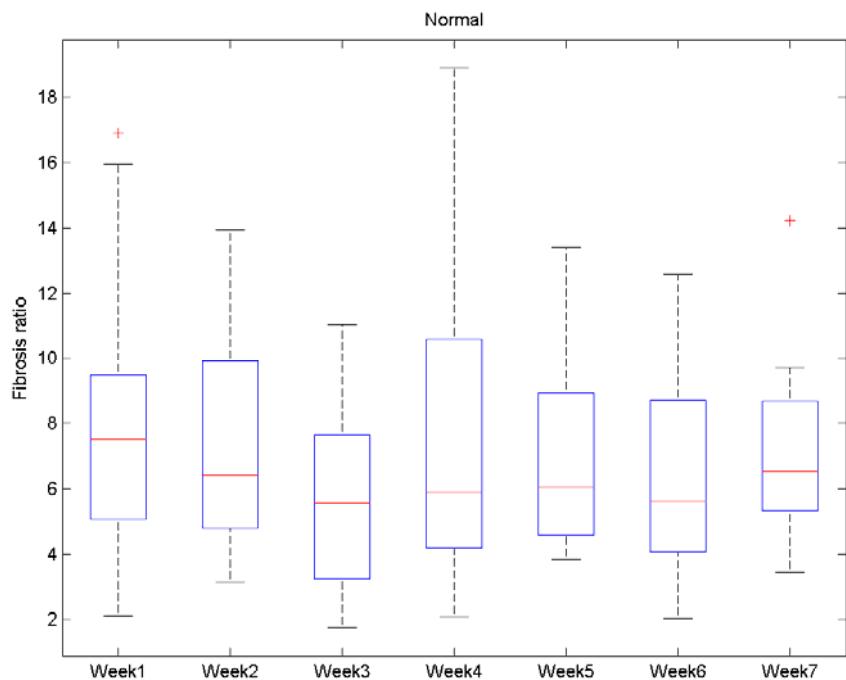


圖 4-5 老鼠肝臟離體實驗 Yamaguchi 纖維化比例正常組

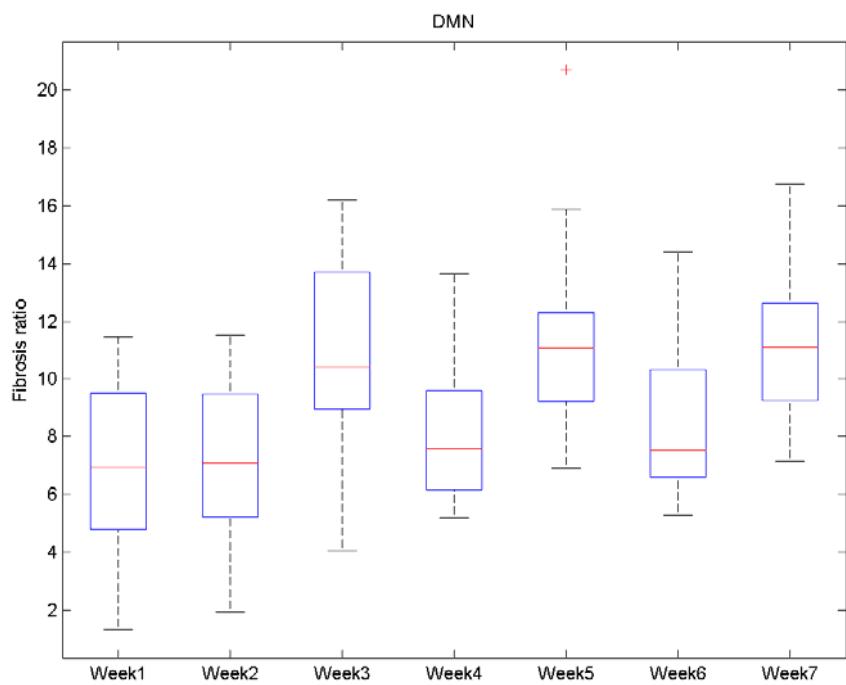


圖 4-6 老鼠肝臟離體實驗 Yamaguchi 纖維化比例 DMN 組

ACRA 方法分析：

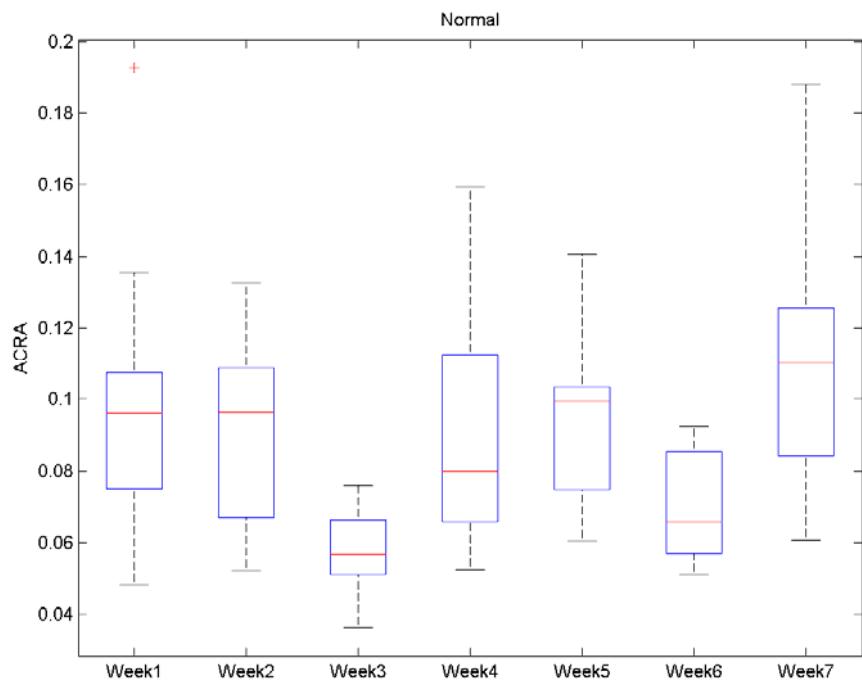


圖 4-7 老鼠肝臟離體實驗 ACRA 參數正常組

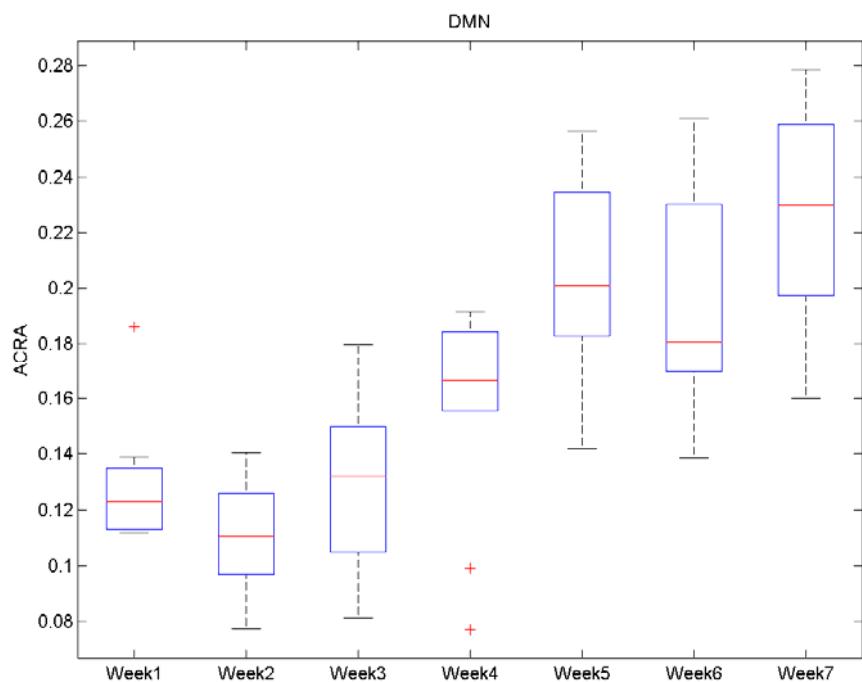


圖 4-8 老鼠肝臟離體實驗 ACRA 參數 DMN 組

4.2 臨床線性陣列探頭實驗結果

分析結果以台大醫院病理科的「Metavir 評分」做為分類，分別從 F0 無纖維化跡象至 F4 肝硬化。臨床病人的收案方式詳見第 55 頁。以下使用三種分析方法進行計算，可得 Nakagami-m 參數、Yamaguchi 纖維化比例、ACRA 參數三種方法的參數比較。臨床線性陣列探頭實驗的超音波影像，選擇的分析 ROI 區域見圖 4-9。圖中肝臟區域的圈選範圍稱做分析 ROI，左上小的圈選範圍稱為計算矩形滑動視窗。

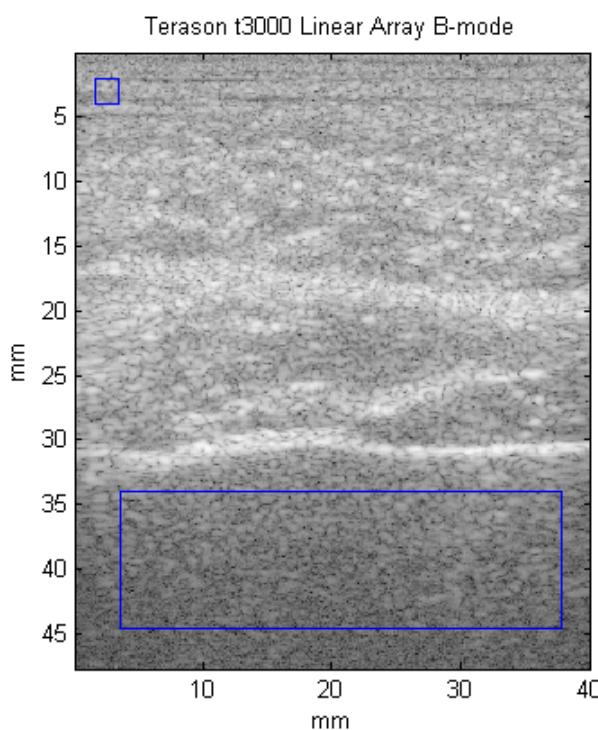


圖 4-9 臨床線性陣列探頭實驗 ROI 示意圖

用於比較分析結果的作圖，除採用箱型圖外，還使用 ROC 曲線觀察不同評分類別之間的分析參數，圖表中的簡寫見表 4-1。

表 4-1 ROC 曲線與結果比較的簡寫說明(肝臟體內掃描)

Abbreviation	Full name
$F \geq 1$	F0 vs. F1-2-3-4
$F \geq 2$	F0-1 vs. F2-3-4
$F \geq 3$	F0-1-2 vs. F3-4
$F = 4$	F0-1-2-3 vs. F4
CI	Confidence interval
PPV	Positive predictive value
NPV	Negative predictive value

Nakagami-m 參數分析：

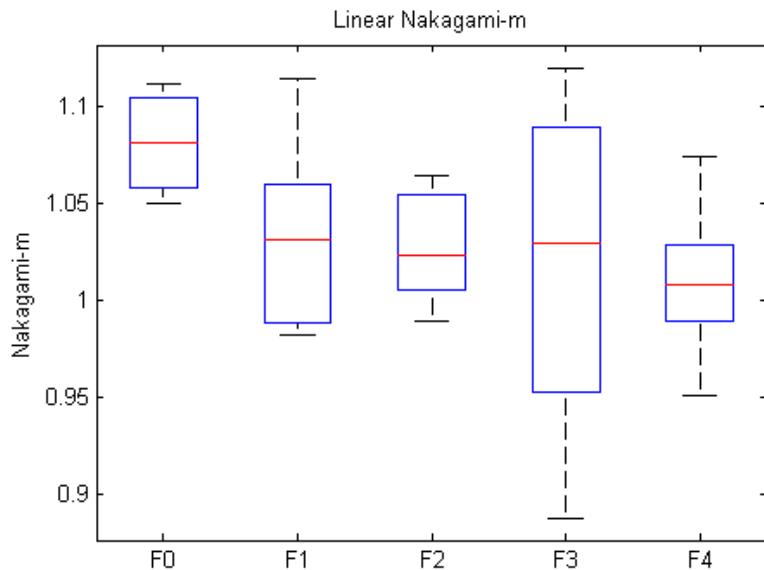


圖 4-10 臨床線性陣列探頭實驗 Nakagami-m 參數箱型圖

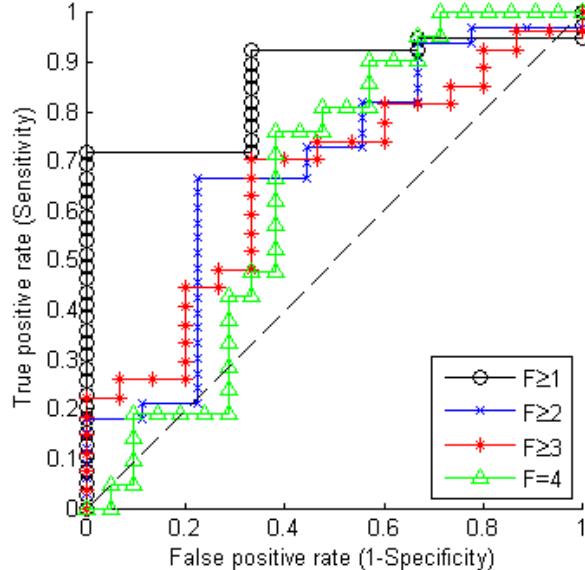


圖 4-11 臨床線性陣列探頭實驗 Nakagami-m 參數 ROC 曲線

表 4-2 臨床線性陣列探頭實驗 Nakagami-m 參數分類表

Case	AUC (95% CI)	Optimal cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)
F≥1	0.86(0.70-1.00)	1.05	71.79	100.00	73.81	100.00	21.43
F≥2	0.68(0.50-0.87)	1.03	66.67	77.75	69.05	91.67	38.89
F≥3	0.66(0.49-0.83)	1.03	70.37	66.67	69.05	79.17	55.56
F=4	0.65(0.48-0.82)	1.03	76.19	61.90	69.05	66.67	72.22

Yamaguchi 方法分析：

以 Yamaguchi 方法分析，得到如圖 4-12 的結果，影像的位置、Metavir 評分、纖維化比例分別列於下表。

	Metavir 2 Ratio: 4.65%
Metavir 0 Ratio: 2.95%	Metavir 3 Ratio: 10.95%
Metavir 1 Ratio: 4.32%	Metavir 4 Ratio: 8.69%

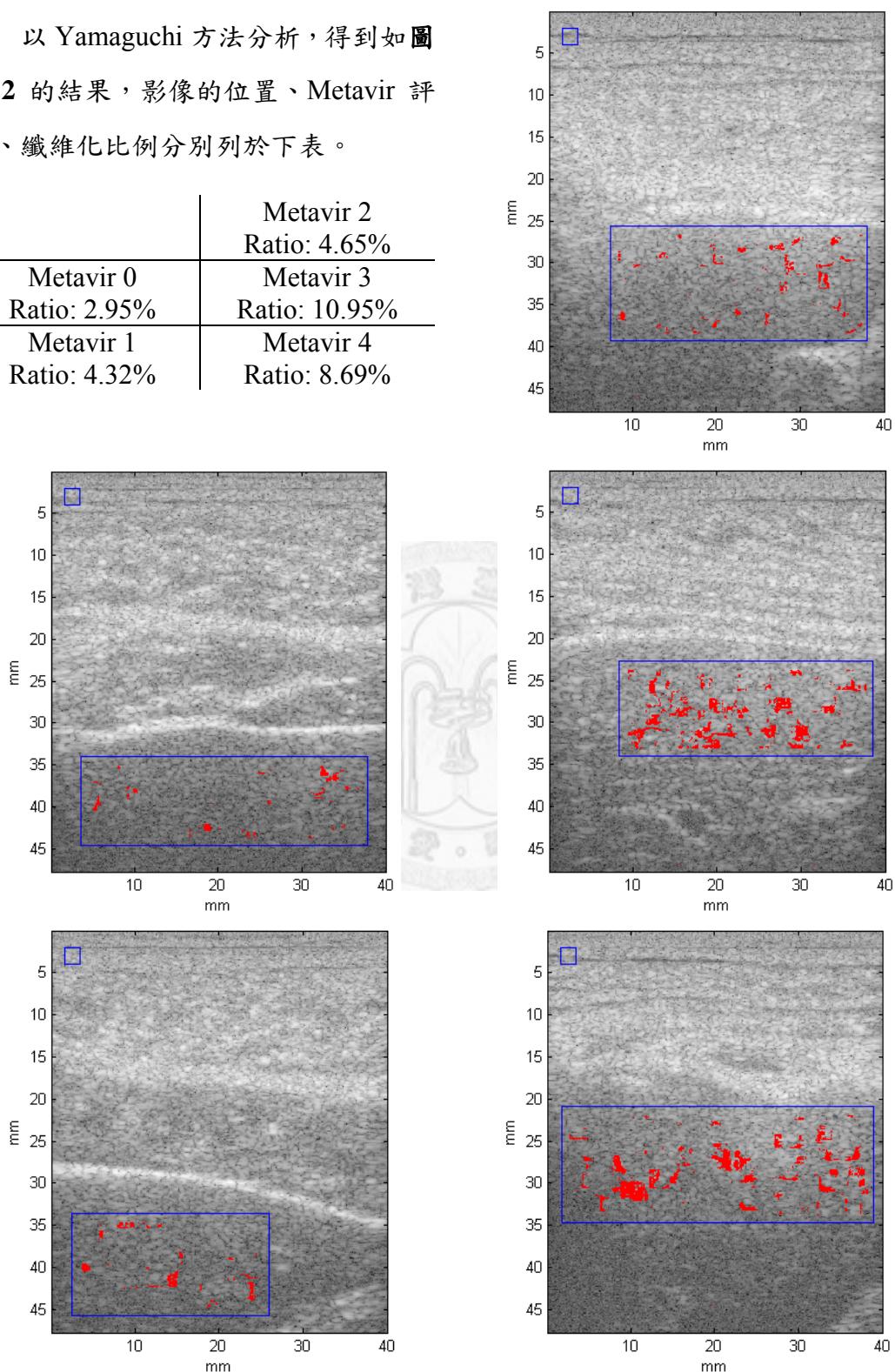


圖 4-12 臨床線性陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例圖

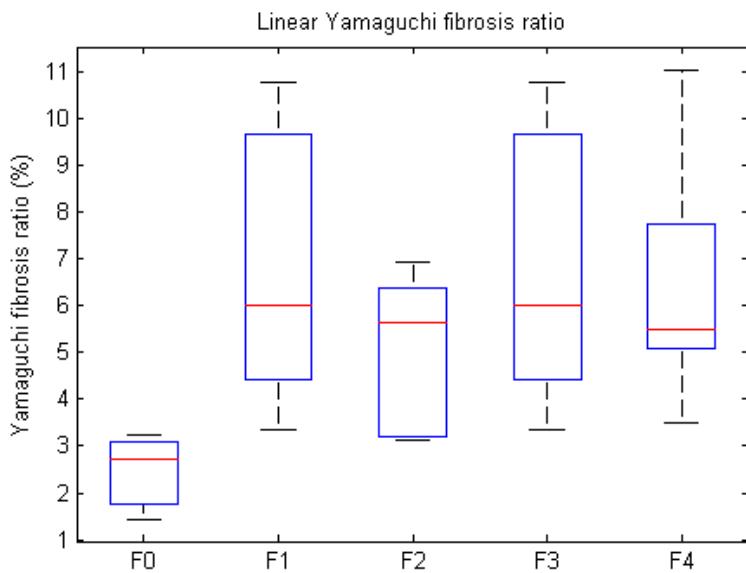


圖 4-13 臨床線性陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例箱型圖

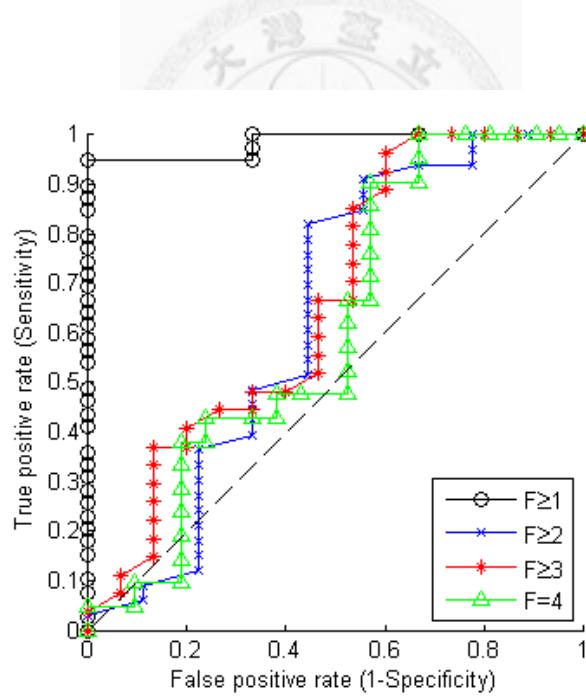


圖 4-14 臨床線性陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例 ROC 曲線

表 4-3 臨床線性陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例分類表

Case	AUC (95% CI)	Optimal cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)
F≥1	0.98(0.94-1.00)	3.22	94.87	100.00	95.24	100.00	60.00
F≥2	0.64(0.44-0.83)	4.42	81.82	55.56	76.19	87.10	45.45
F≥3	0.66(0.49-0.83)	4.42	85.19	46.67	71.43	74.19	63.64
F=4	0.61(0.44-0.78)	4.42	90.48	42.86	66.67	61.29	81.82

ACRA 方法分析：

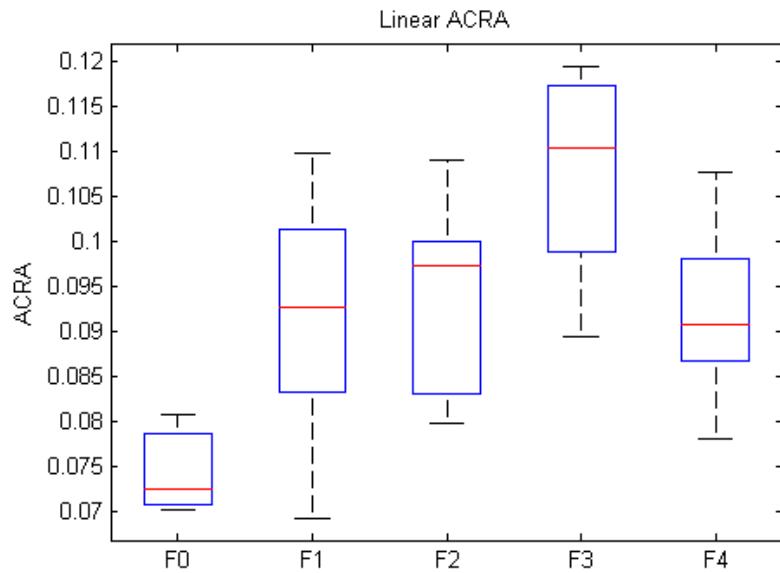


圖 4-15 臨床線性陣列探頭實驗 ACRA 參數箱型圖

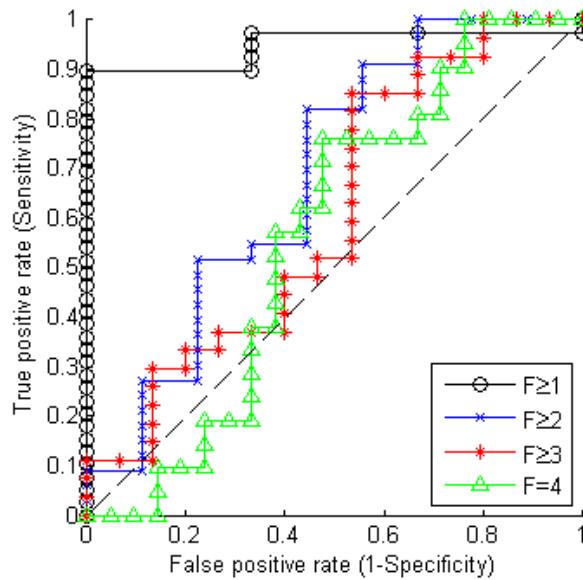


圖 4-16 臨床線性陣列探頭實驗 ACRA 參數 ROC 曲線

表 4-4 臨床線性陣列探頭實驗 ACRA 參數分類表

Case	AUC (95% CI)	Optimal cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)
F≥1	0.95(0.87-1.00)	0.081	87.74	100.00	90.48	100.00	42.86
F≥2	0.68(0.50-0.87)	0.083	81.82	55.56	76.19	87.10	45.45
F≥3	0.61(0.43-0.79)	0.083	85.19	46.67	71.43	74.19	63.64
F=4	0.57(0.39-0.74)	0.097	76.19	52.38	64.29	61.54	68.75

4.3 臨床弧形陣列探頭實驗結果

分析結果以台大醫院病理科的「Metavir 評分」做為分類，分別從 F0 無纖維化跡象至 F4 肝硬化。臨床病人的收案方式詳見第 55 頁。以下使用三種分析方法進行計算，可得 Nakagami-m 參數、Yamaguchi 纖維化比例、ACRA 參數三種方法的參數比較。臨床弧形陣列探頭實驗的超音波影像，選擇的分析 ROI 區域見圖 4-17。圖中肝臟區域的圈選範圍稱做分析 ROI，左上小的圈選範圍稱為計算矩形滑動視窗。

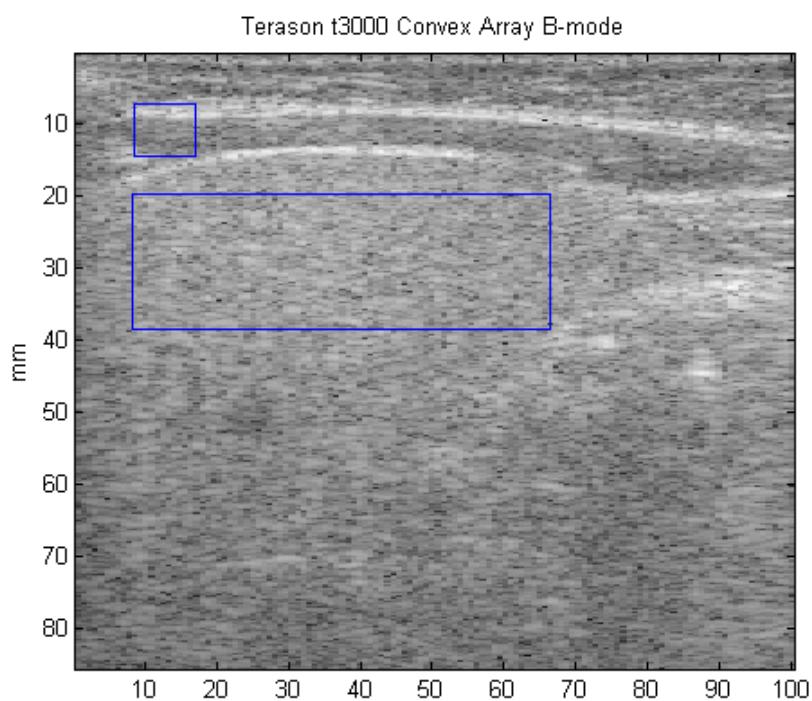


圖 4-17 臨床弧形陣列探頭實驗 ROI 示意圖

我們可見弧形陣列探頭(圖 4-17)的矩形滑動視窗較線性陣列探頭(圖 4-9)來的大，這是因為弧形陣列探頭的解析度較低的緣故。但是弧形陣列探頭可掃描到較深的組織區域，一般情況下可涵蓋整個肝臟的截面。反觀線性陣列探頭的掃描深度是在肝臟邊緣的 1~2 公分處。

用於比較分析結果的作圖，除採用箱型圖外，還使用 ROC 曲線觀察不同評分類別之間的分析參數，其分析的準確度以及最佳截點...等，圖表中的簡寫見表 4-1。

Nakagami-m 參數分析：

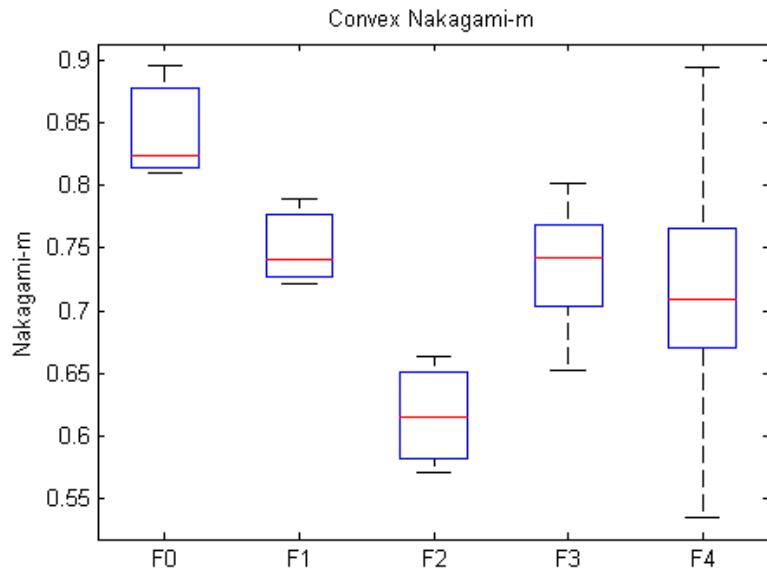


圖 4-18 臨床弧形陣列探頭實驗 Nakagami-m 參數箱型圖

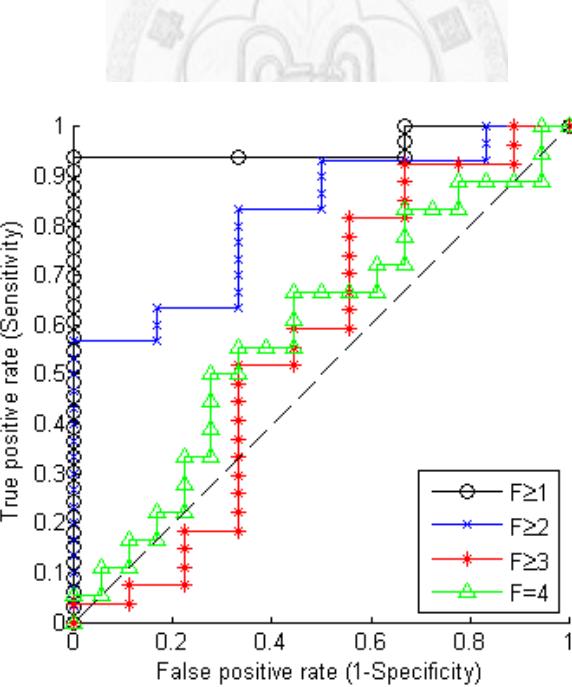


圖 4-19 臨床弧形陣列探頭實驗 Nakagami-m 參數 ROC 曲線

表 4-5 臨床弧形陣列探頭實驗 Nakagami-m 參數分類表

Case	AUC (95% CI)	Optimal cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)
F \geq 1	0.96(0.89-1.00)	0.810	93.94	100.00	94.44	100.00	60.00
F \geq 2	0.82(0.66-0.97)	0.789	83.33	66.67	80.56	92.59	44.44
F \geq 3	0.56(0.35-0.78)	0.722	51.85	66.67	55.56	82.35	31.58
F=4	0.59(0.40-0.77)	0.715	55.56	66.67	61.11	62.50	60.00

Yamaguchi 方法分析：

以 Yamaguchi 方法分析，得到如圖 4-20 的結果，影像的位置、Metavir 評分、纖維化比例分別列於下表。

	Metavir 2 Ratio: 18.59%
Metavir 0 Ratio: 4.56%	Metavir 3 Ratio: 22.96%
Metavir 1 Ratio: 13.68%	Metavir 4 Ratio: 14.14%

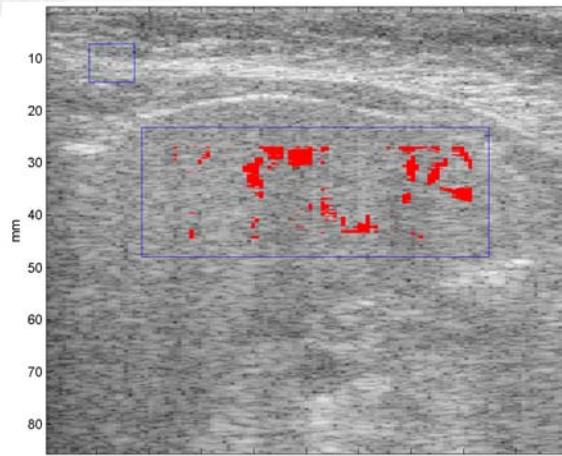
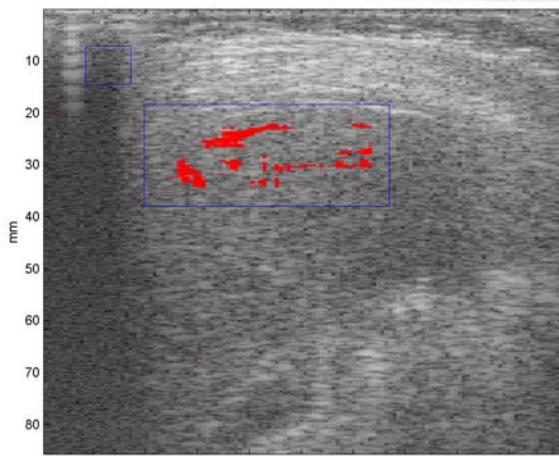
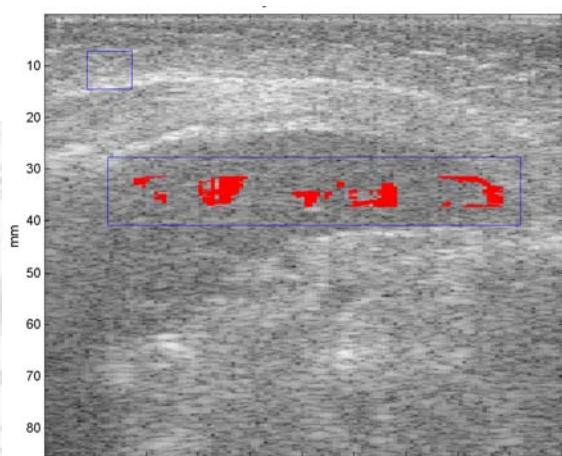
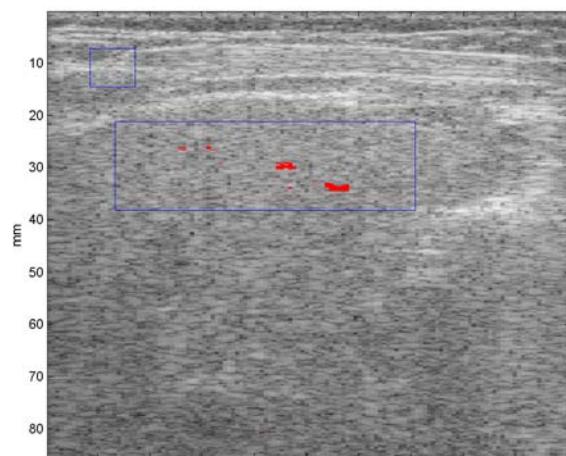
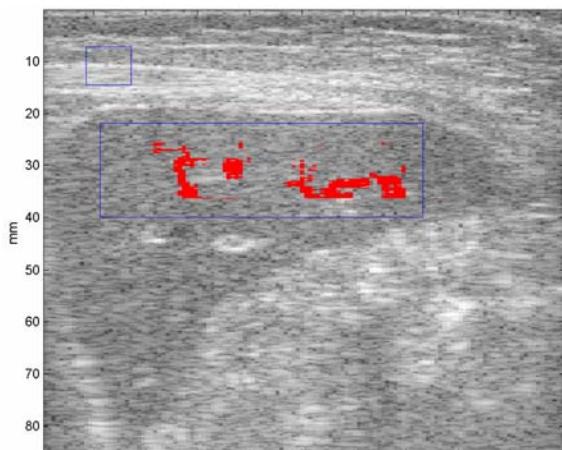


圖 4-20 臨床弧形陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例圖

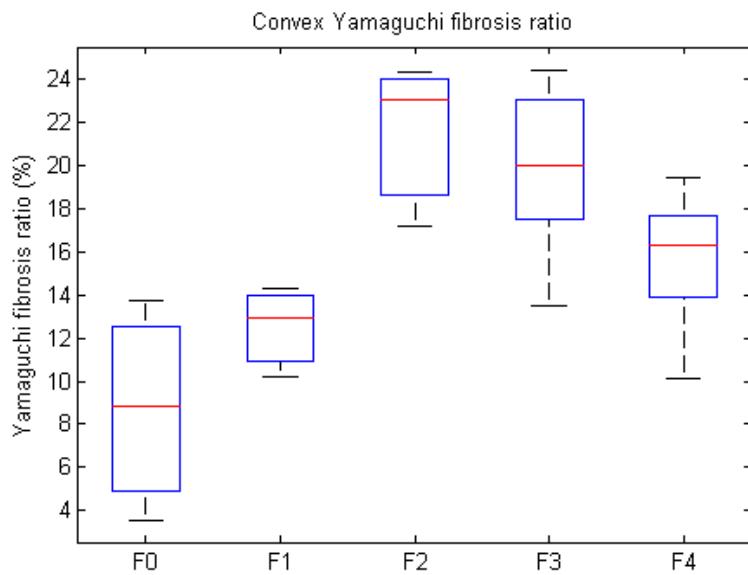


圖 4-21 臨床弧形陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例箱型圖

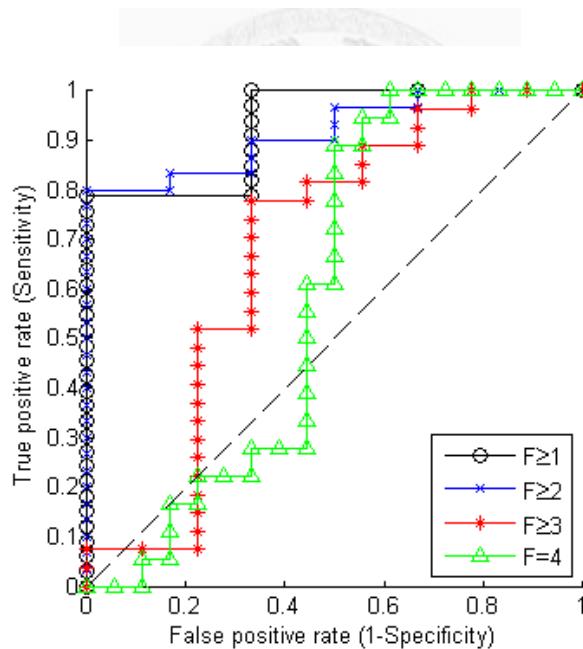


圖 4-22 臨床弧形陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例 ROC 曲線

表 4-6 臨床弧形陣列探頭實驗 Yamaguchi 纖維化比例分類表

Case	AUC (95% CI)	Optimal cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)
F \geq 1	0.93(0.83-1.00)	13.78	78.79	100.00	80.56	100.00	30.00
F \geq 2	0.92(0.82-1.00)	14.33	80.80	100.00	83.33	100.00	50.00
F \geq 3	0.68(0.49-0.87)	14.33	77.78	66.67	75.00	87.50	50.00
F=4	0.59(0.41-0.78)	18.32	88.89	50.00	69.44	64.00	81.82

ACRA 方法分析：

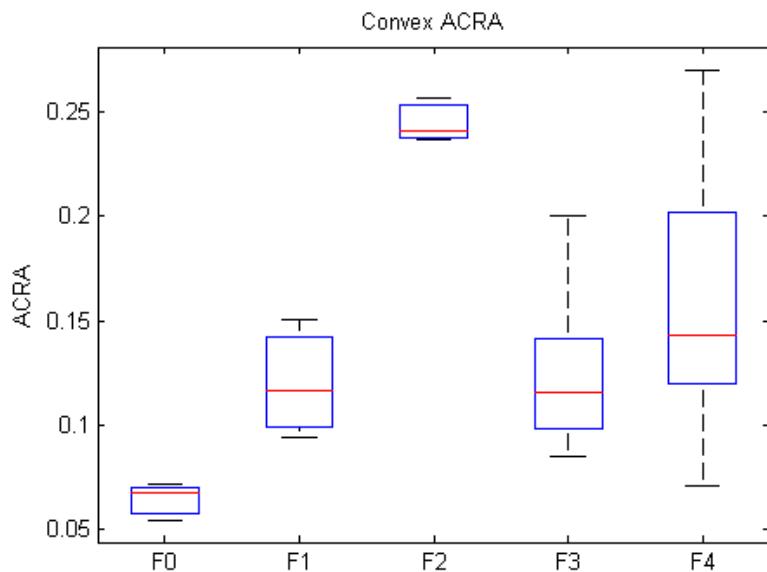


圖 4-23 臨床弧形陣列探頭實驗 ACRA 參數箱型圖

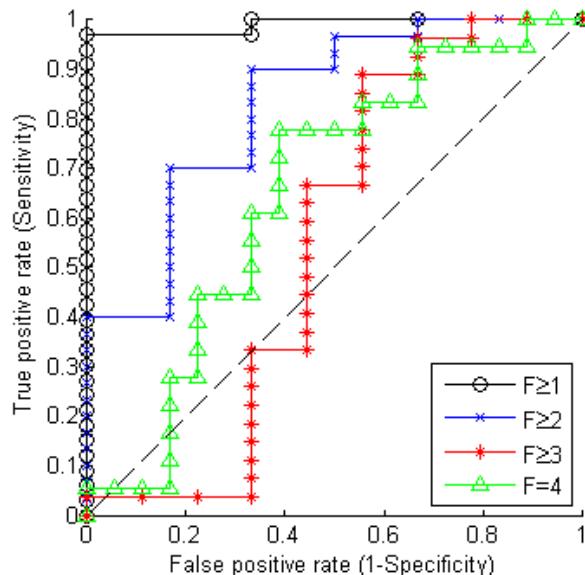


圖 4-24 臨床弧形陣列探頭實驗 ACRA 參數 ROC 曲線

表 4-7 臨床弧形陣列探頭實驗 ACRA 參數分類表

Case	AUC (95% CI)	Optimal cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)
F≥1	0.99(0.96-1.00)	0.071	96.97	100.00	97.22	100.00	75.00
F≥2	0.83(0.68-0.98)	0.116	70.00	83.33	72.22	95.45	35.71
F≥3	0.55(0.34-0.77)	0.117	66.67	55.56	63.89	81.82	35.71
F=4	0.65(0.47-0.83)	0.117	77.78	61.11	69.44	66.67	73.33

4.4 臨床術後肝臟離體掃描實驗結果

分析結果以台大醫院病理科的「Metavir 評分」做為分類，分別從 F0 正常肝臟(進行肝移植手術)、F2 中度纖維化(切除肝臟腫瘤)以及 F4 肝硬化。臨床病人的收案方式詳見第 55 頁。以下使用三種分析方法進行計算，可得 Nakagami-m 參數、Yamaguchi 纖維化比例、ACRA 參數三種方法的參數比較。臨床術後肝臟離體掃描實驗的超音波影像，選擇的分析 ROI 區域見圖 4-25。圖中肝臟區域的圈選範圍稱做分析 ROI，左上小的圈選範圍稱為計算矩形滑動視窗。

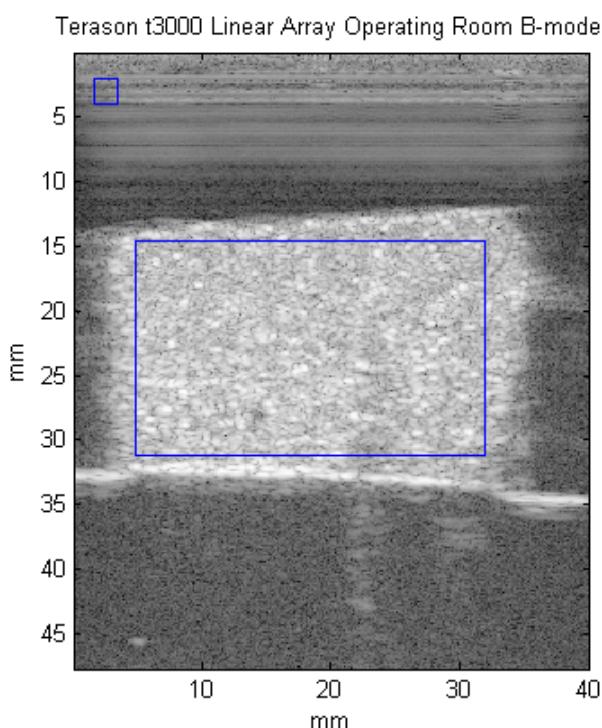


圖 4-25 臨床術後肝臟離體掃描實驗 ROI 示意圖

用於比較分析結果的作圖，除採用箱型圖外，還使用 ROC 曲線觀察不同評分類別之間的分析參數，圖表中的簡寫見表 4-8。

表 4-8 ROC 曲線與結果比較的簡寫說明(肝臟術後體外掃描)

Abbreviation	Full name
$F \geq 2$	F0 vs. F2-4
$F=4$	F0-2 vs. F4
CI	Confidence interval
PPV	Positive predictive value
NPV	Negative predictive value

Nakagami-m 參數分析：

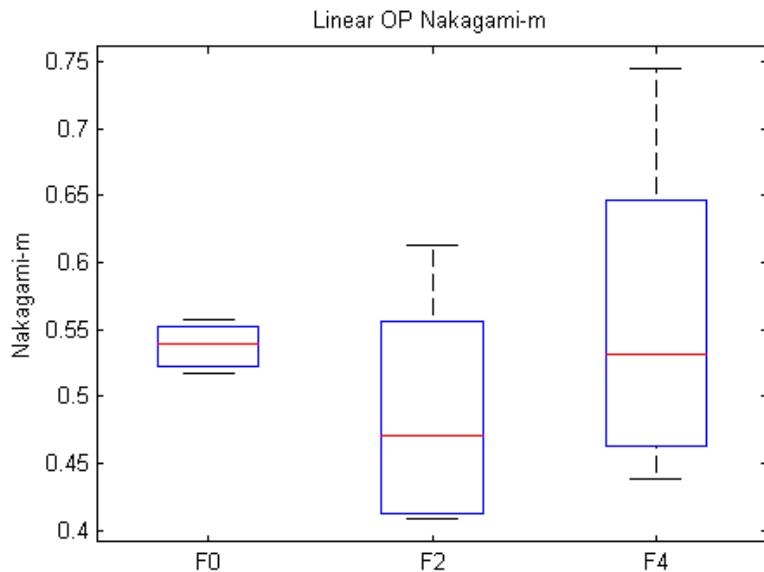


圖 4-26 臨床術後肝臟離體掃描實驗 Nakagami-m 參數箱型圖

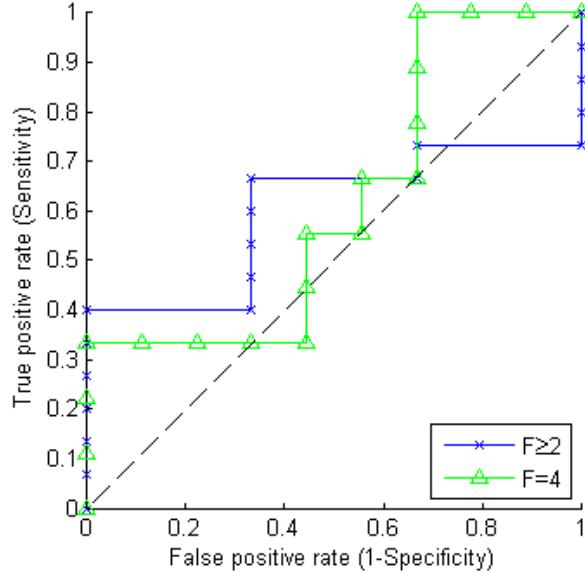


圖 4-27 臨床術後肝臟離體掃描實驗 Nakagami-m 參數 ROC 曲線

表 4-9 臨床術後肝臟離體掃描實驗 Nakagami-m 參數分類表

Case	AUC (95% CI)	Optimal cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)
F≥2	0.60(0.26-0.94)	0.54	66.67	66.67	66.67	90.91	28.57
F=4	0.62(0.35-0.88)	0.53	55.56	55.56	55.56	55.56	55.56

Yamaguchi 方法分析：

以 Yamaguchi 方法分析，得到如圖 4-28 的結果，影像的位置、Metavir 評分、纖維化比例分別列於下表。

	Metavir 2 Ratio: 13.64%
Metavir 0 Ratio: 22.32%	Metavir 4 Ratio: 17.81%

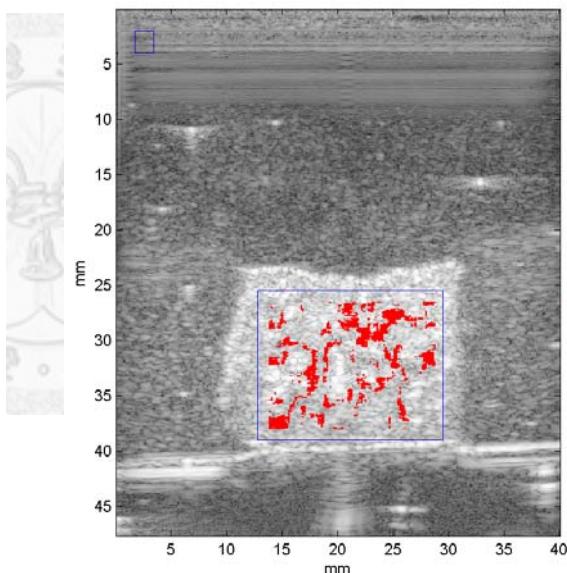
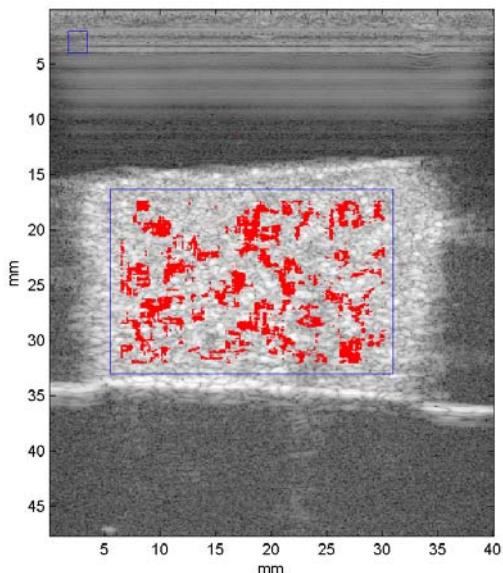
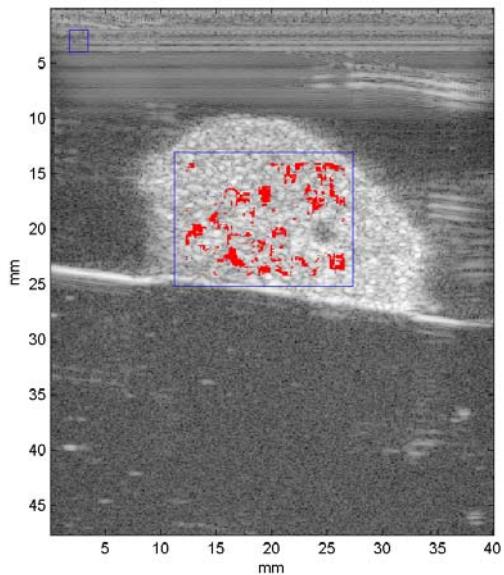


圖 4-28 臨床術後肝臟離體掃描實驗 Yamaguchi 纖維化比例圖

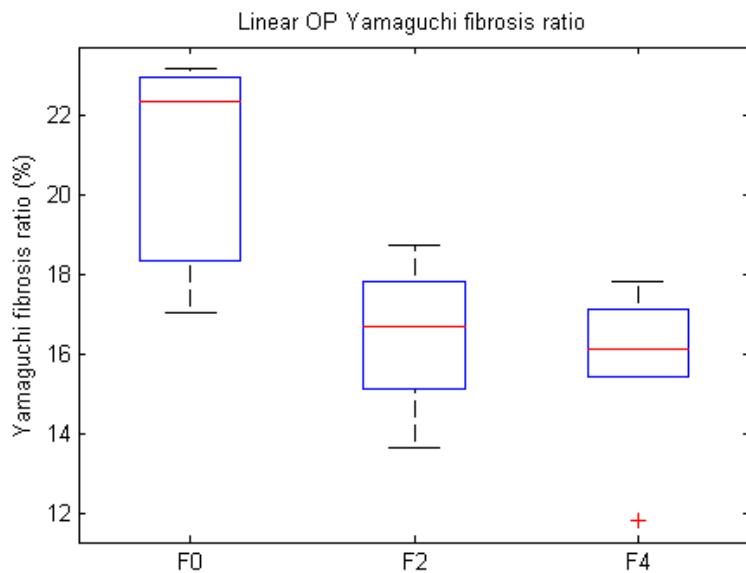


圖 4-29 臨床術後肝臟離體掃描實驗 Yamaguchi 纖維化比例箱型圖

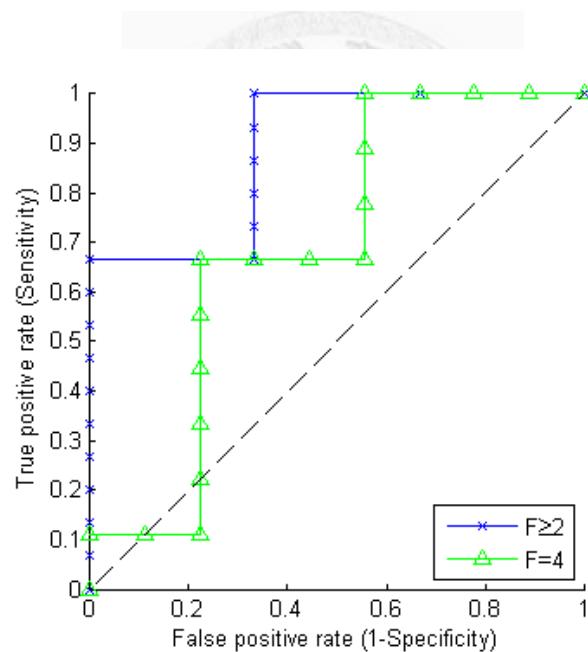


圖 4-30 臨床術後肝臟離體掃描實驗 Yamaguchi 纖維化比例 ROC 曲線

表 4-10 臨床術後肝臟離體掃描實驗 Yamaguchi 纖維化比例分類表

Case	AUC (95% CI)	Optimal cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)
F≥2	0.89(0.72-1.00)	17.02	66.67	100.00	72.22	100.00	37.50
F=4	0.69(0.44-0.94)	16.61	66.67	77.78	72.22	75.00	70.00

ACRA 方法分析：

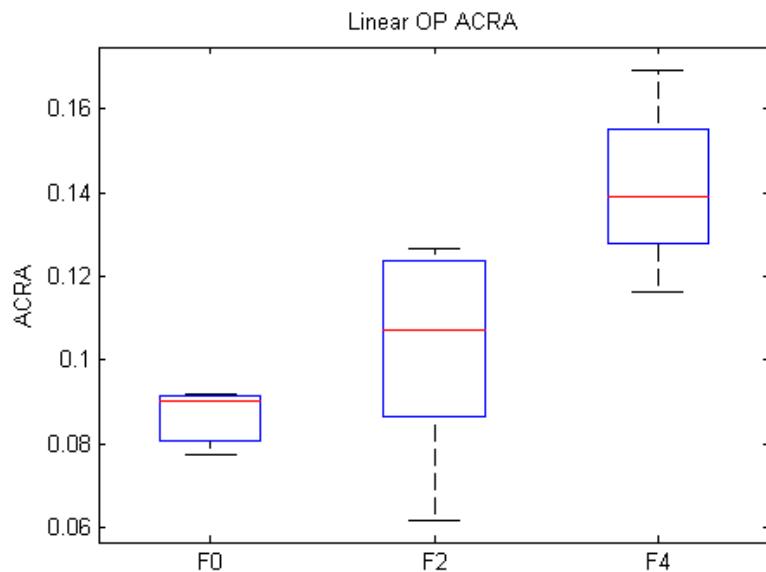


圖 4-31 臨床術後肝臟離體掃描實驗 ACRA 參數箱型圖

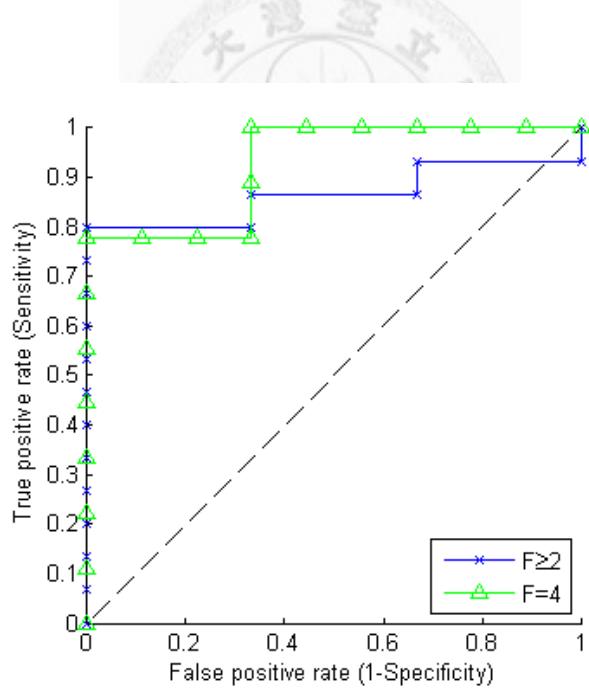


圖 4-32 臨床術後肝臟離體掃描實驗 ACRA 參數 ROC 曲線

表 4-11 臨床術後肝臟離體掃描實驗 ACRA 參數分類表

Case	AUC (95% CI)	Optimal cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)
F≥2	0.87(0.68-1.00)	0.092	80.00	100.00	83.33	100.00	50.00
F=4	0.93(0.79-1.00)	0.127	77.78	100.00	88.89	100.00	81.82

4.5 討論

老鼠肝臟離體實驗結果：

老鼠肝臟離體實驗所顯示出來的結果，在此將同一種分析方法的兩組數據繪於同張圖上，見圖 4-33。Nakagami-m 參數分析方法中，誘發纖維化的 DMN 組， m 值隨注射 DMN 週數增加，其值呈現越來越高的趨勢($m \approx 0.4 \sim 0.7$)；反觀正常組的 m 值隨週數增加卻無明顯變動($m < 0.4$)。Yamaguchi 方法分析的結果，雖然 DMN 組的纖維化比例稍微高於正常組，但是呈現一個鋸齒狀的情形，並無法隨注射 DMN 週數增加而有效區分出纖維化的嚴重程度。ACRA 方法分析，ACRA 值隨注射 DMN 週數增加，其值呈現越來越高的趨勢($ACRA \approx 0.4 \sim 1.0$)；反觀正常組的 ACRA 值隨週數增加卻無明顯變動($ACRA < 0.3$)。

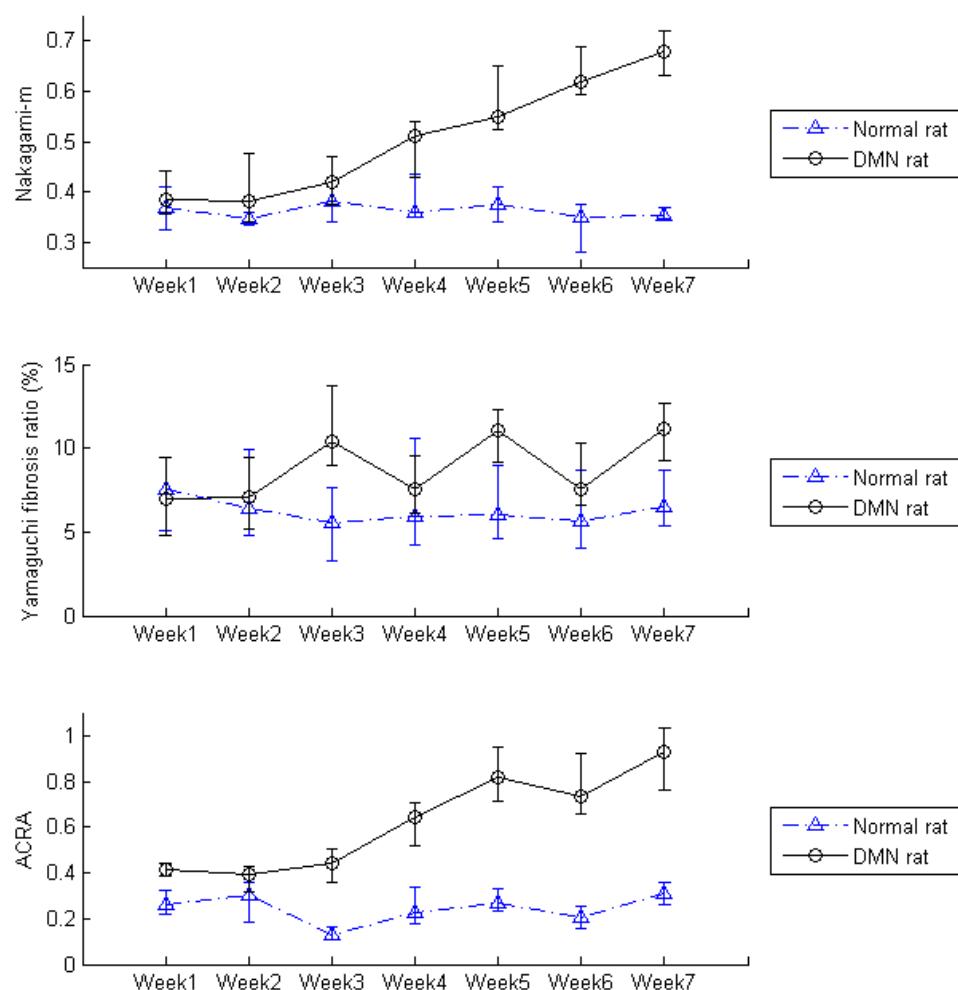


圖 4-33 老鼠肝臟離體實驗三種分析方法比較圖
(圖中三角型與圓形代表中位數 Q2，上、下橫條分別代表 Q3、Q4)

臨床線性陣列探頭實驗結果：

將三種分析方法使用表 4-1 的方式，對四種評分的分類去做 ROC 表現比較。在 $F \geq 1$ 分類中，三種分析方法都有很好的 AUC 表現，而且靈敏度與特異度都很高，見圖 4-34。表示這三種方法在線性陣列探頭的掃描下，能有效區分最初期的肝纖維化情況。但是在 $F \geq 2$ 的分類中，三種方法的 AUC 都掉到 0.68 以下，已經難以將 $F=01$ 與 $F=234$ 的纖維化情形區分開來，見圖 4-35。

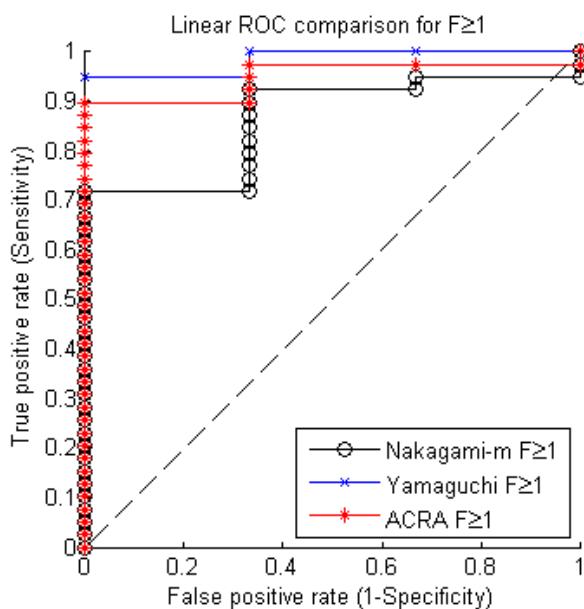


圖 4-34 臨床線性陣列探頭實驗 $F \geq 1$ 之比較

Nakagami-m	
AUC	0.86
Sensitivity (%)	71.79
Specificity (%)	100.00
Yamaguchi fibrosis ratio	
AUC	0.98
Sensitivity (%)	94.87
Specificity (%)	100.00
ACRA	
AUC	0.95
Sensitivity (%)	87.74
Specificity (%)	100.00

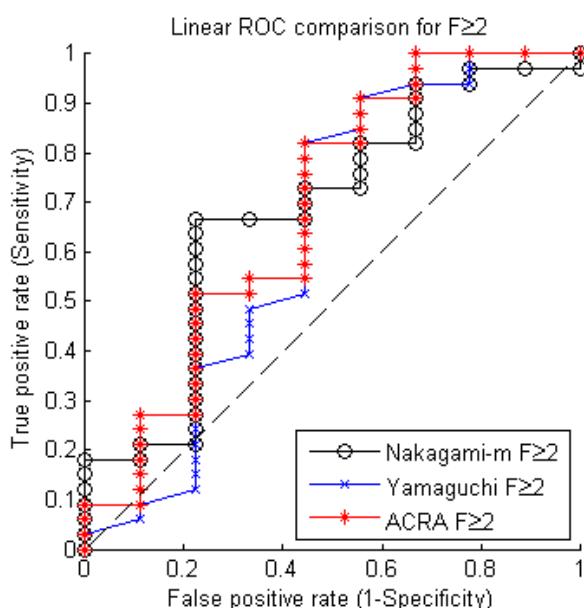


圖 4-35 臨床線性陣列探頭實驗 $F \geq 2$ 之比較

Nakagami-m	
AUC	0.68
Sensitivity (%)	66.67
Specificity (%)	70.75
Yamaguchi fibrosis ratio	
AUC	0.64
Sensitivity (%)	81.82
Specificity (%)	55.56
ACRA	
AUC	0.68
Sensitivity (%)	81.82
Specificity (%)	55.56

AUC 表現不佳的情形，同樣出現在區分 $F \geq 3$ 與 $F=4$ 的時候，見圖 4-36、圖 4-37。此時的 AUC 表現均降至 0.66 以下，特異度也幾乎低於五成。這個現象說明了，以目前的這三種分析方法，尚無法對 $F=3$ 與 $F=4$ 的肝臟纖維程度做有效的鑑別。

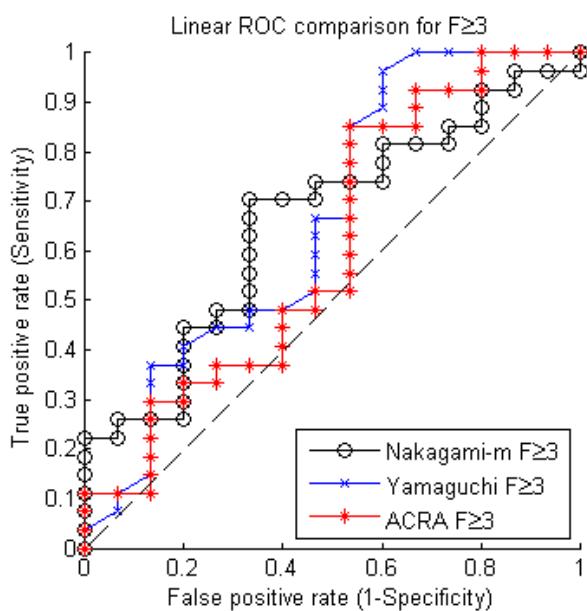


圖 4-36 臨床線性陣列探頭實驗 $F \geq 3$ 之比較

Nakagami-m	
AUC	0.66
Sensitivity (%)	70.37
Specificity (%)	66.67
Yamaguchi fibrosis ratio	
AUC	0.66
Sensitivity (%)	85.19
Specificity (%)	46.67
ACRA	
AUC	0.61
Sensitivity (%)	85.19
Specificity (%)	46.67

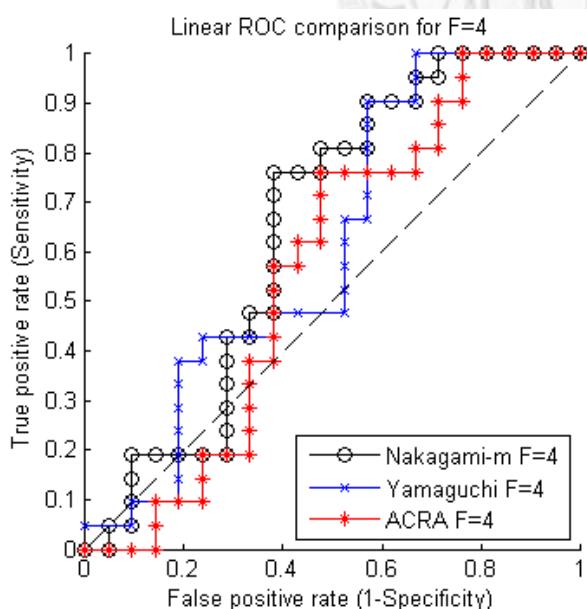


圖 4-37 臨床線性陣列探頭實驗 $F=4$ 之比較

Nakagami-m	
AUC	0.65
Sensitivity (%)	76.19
Specificity (%)	61.90
Yamaguchi fibrosis ratio	
AUC	0.61
Sensitivity (%)	90.48
Specificity (%)	42.86
ACRA	
AUC	0.57
Sensitivity (%)	76.19
Specificity (%)	52.38

臨床弧形陣列探頭實驗結果：

在此將三種分析方法使用表 4-1 的方式，對四種評分的分類去做 ROC 表現比較。在 $F \geq 1$ 的分類中，三種分析方法都有很好的 AUC 表現，而且靈敏度與特異度都很高，見圖 4-34。尤其是 ACRA 方法，更是達到了 $AUG=0.99$ 的表現。在 $F \geq 2$ 的分類中，Yamaguchi 方法的 AUC 維持在 0.92，其他兩種分析方法也有很好的 AUC 表現，分別是 Nakagami-m 的 0.82 與 ACRA 的 0.83，見圖 4-35。

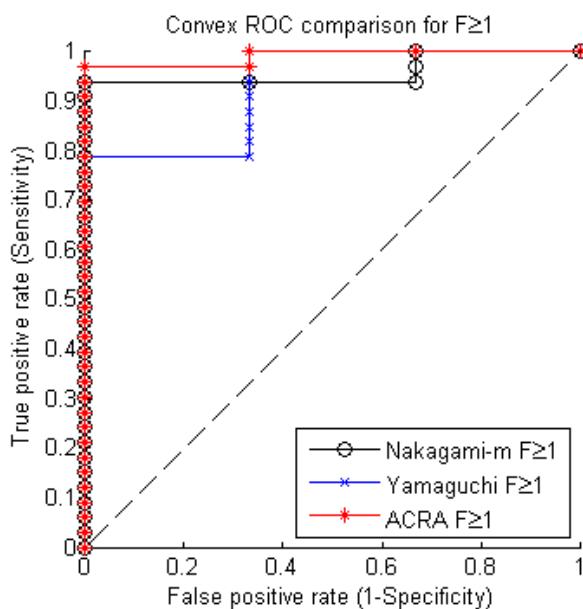


圖 4-38 臨床弧形陣列探頭實驗 $F \geq 1$ 之比較

Nakagami-m	
AUC	0.96
Sensitivity (%)	93.94
Specificity (%)	100.00
Yamaguchi fibrosis ratio	
AUC	0.93
Sensitivity (%)	78.79
Specificity (%)	100.00
ACRA	
AUC	0.99
Sensitivity (%)	96.67
Specificity (%)	100.00

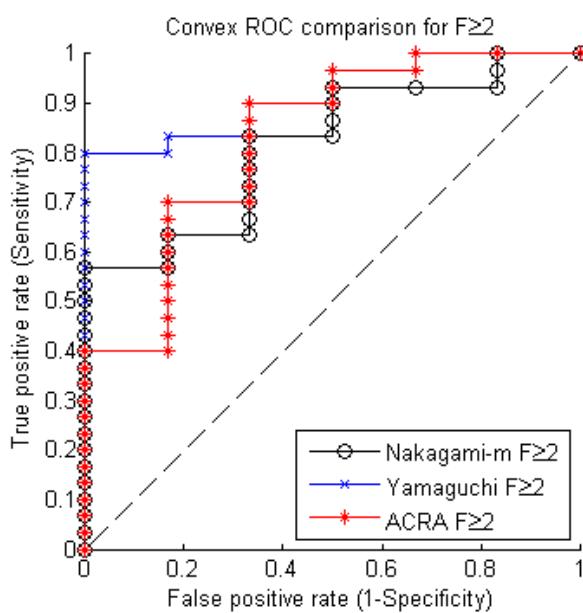


圖 4-39 臨床弧形陣列探頭實驗 $F \geq 2$ 之比較

Nakagami-m	
AUC	0.82
Sensitivity (%)	83.33
Specificity (%)	66.67
Yamaguchi fibrosis ratio	
AUC	0.92
Sensitivity (%)	80.80
Specificity (%)	100.00
ACRA	
AUC	0.83
Sensitivity (%)	70.00
Specificity (%)	83.33

雖然三種方法在 $F \geq 1$ 與 $F \geq 2$ 的分類中，都有著很高的 AUC、靈敏度以及特異度，但是在辨別 $F \geq 3$ 與 $F=4$ 的纖維化程度時，三種方法的 AUC 都大幅下降，其值落在 0.55~0.68 之間，靈敏度與特異度的表現比起前面兩個分類也大幅下降，見圖 4-40、圖 4-41。綜合臨床線性陣列探頭與臨床弧形陣列探頭的實驗結果看來，超音波掃描透過腹壁後造成的效果，使得肝纖維化較嚴重的程度無法有效的辨別。

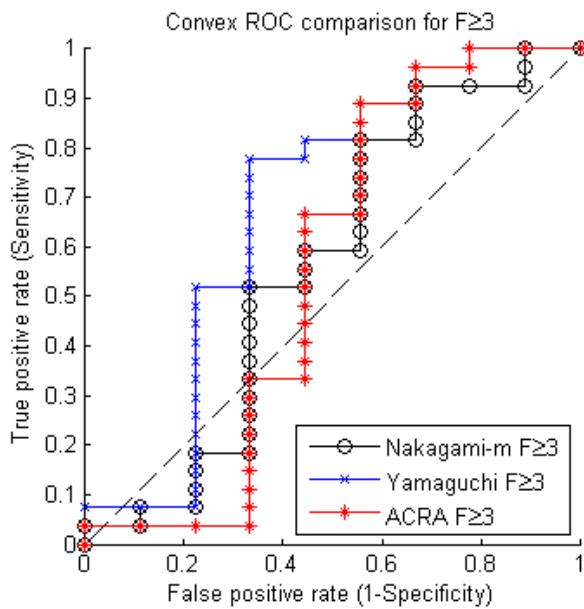


圖 4-40 臨床弧形陣列探頭實驗 $F \geq 3$ 之比較

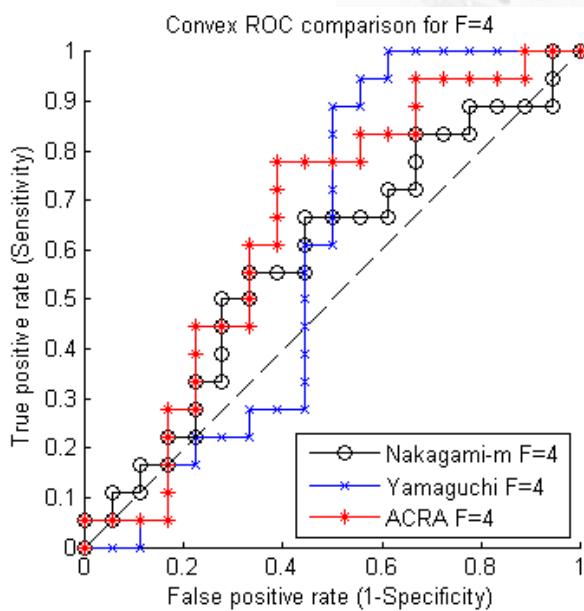


圖 4-41 臨床弧形陣列探頭實驗 $F=4$ 之比較

臨床術後肝臟離體掃描實驗結果：

在此將三種分析方法使用表 4-8 的方式，對四種評分的分類去做 ROC 表現比較。在 $F \geq 1$ 的分類中，Nakagami-m 已無法鑑別，其 AUC 為 0.60。而 Yamaguchi 與 ACRA 方法，分別達到 AUG 為 0.89 與 0.87 的表現，見圖 4-42。然而在 $F \geq 2$ 的分類中，Yamaguchi 方法的 AUC 下降到 0.69，ACRA 方法反而提高到了 0.93。值得注意的是，Yamaguchi 纖維化比例在術後肝臟離體掃描中，隨纖維化程度提高，纖維化比例卻呈現下降的情形。

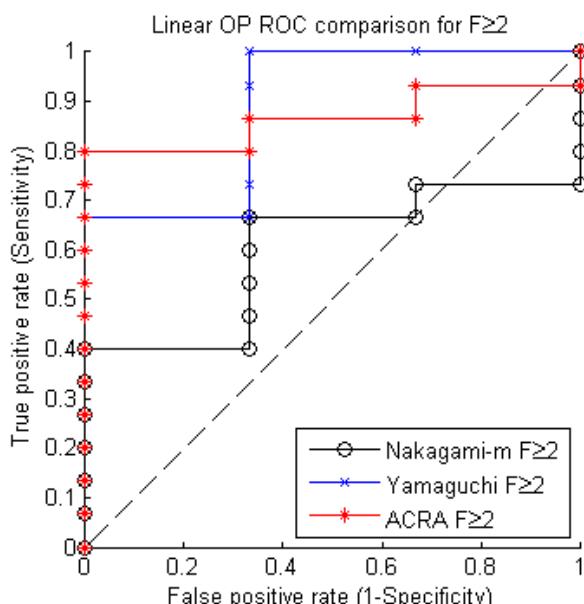


圖 4-42 臨床術後肝臟離體掃描實驗 $F \geq 2$ 之比較

Nakagami-m	
AUC	0.60
Sensitivity (%)	66.67
Specificity (%)	55.56
Yamaguchi fibrosis ratio	
AUC	0.89
Sensitivity (%)	66.67
Specificity (%)	100.00
ACRA	
AUC	0.87
Sensitivity (%)	80.00
Specificity (%)	100.00

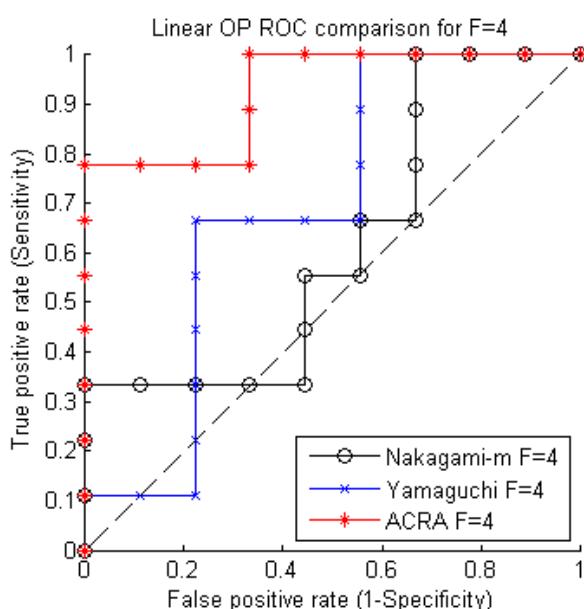


圖 4-43 臨床術後肝臟離體掃描實驗 $F = 4$ 之比較

5. 結論與未來展望

5.1 結論

觀察老鼠肝臟離體實驗的結果可發現，詳見圖 4-33，Nakagami-m 參數與 ACRA 方法都能有效的鑑別出，隨著 DMN 注射週數增加導致纖維化程度越趨嚴重的趨勢。其中 Nakagami-m 參數逐漸增加，因為一開始在正常組織中散射粒子密度較低，Nakagami-m 參數反映出較低的數值；當 DMN 注射週數增加造成纖維化程度提高時，Nakagami-m 參數逐漸往 1 提高，表示越趨近 Rayleigh 分佈，意即散射粒子密度提高。ACRA 方法則是使用正常第一週的老鼠當作標準常模，發現正常組的老鼠在往後七週 ACRA 值無明顯變化；DMN 注射組則是依據週數增加，ACRA 值逐漸提高，代表了 ACRA 值反映了纖維化嚴重的程度。然而 Yamaguchi 方法在此幾乎不起作用，其方法判斷的纖維化比例在兩組老鼠之間並無顯著的差異。

觀察臨床線性陣列探頭實驗結果，詳見圖 5-1，發現三種方法在 $F \geq 1$ 分類中的 AUC 表現都很好(Nakagami-m: 0.86、Yamaguchi: 0.98、ACRA: 0.95)，能有效辨別初期的肝臟纖維化情形。但在 $F \geq 2$ 、 $F \geq 3$ 與 $F=4$ 三個分類中卻都沒有良好的 AUC 表現。

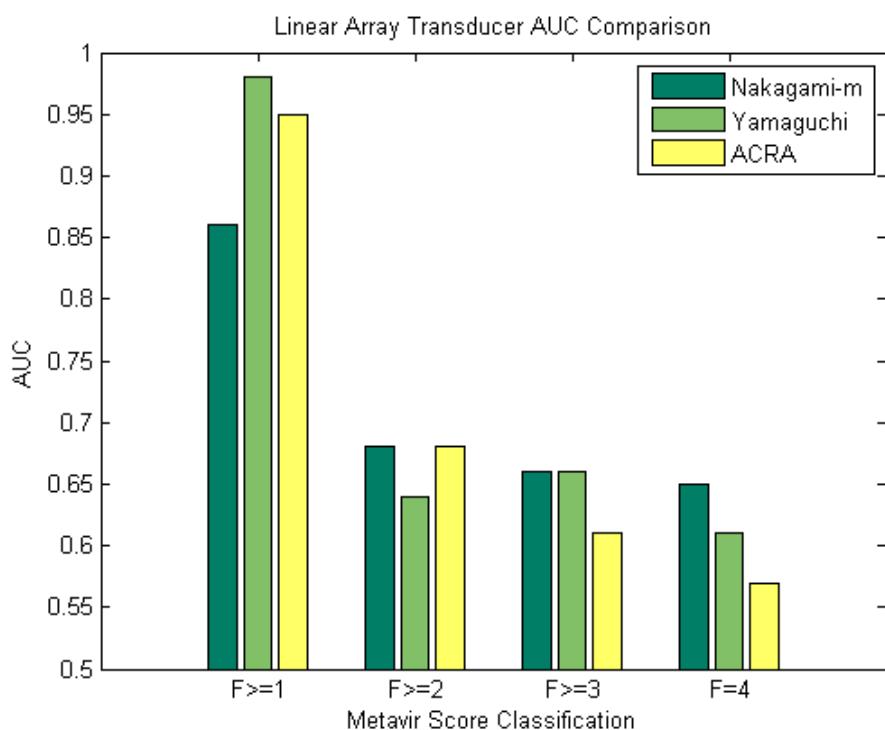


圖 5-1 臨床線性陣列探頭實驗三種方法之 AUC 比較圖

觀察臨床弧形陣列探頭實驗結果，詳見圖 5-2，發現三種方法在 $F \geq 1$ 分類中的 AUC 表現良好(Nakagami-m: 0.96、Yamaguchi: 0.93、ACRA: 0.99)，而且在 $F \geq 2$ 分類中也保持很好的表現(Nakagami-m: 0.82、Yamaguchi: 0.92、ACRA: 0.83)。但在 $F \geq 3$ 與 $F=4$ 兩個分類中卻都沒有良好的 AUC 表現。表示目前這三種方法的分析結果，還無法對較嚴重的纖維化程度做出有效的辨別。這邊值得注意的是，Nakagami-m 參數所呈現的結果與老鼠實驗截然不同。在老鼠肝臟離體實驗中 Nakagami-m 參數「上升」反映到纖維化程度的提高；臨床線性陣列探頭實驗中，Nakagami-m 參數「下降」卻反映到纖維化程度的提高。以文獻中提到的正常人體臨床肝臟掃描，應呈現 Rayleigh 分佈的觀點看來，代表著肝臟纖維化所造成的影响會使 Nakagami-m 參數下降，以至於越來越偏離正常的 Rayleigh 分佈。在老鼠離體實驗與人類臨床超音波實驗之間，其訊號透過人體腹壁的傳遞而造成的影响，甚至是老鼠肝臟與人類肝臟結構本身就有所差異造成超音波掃描的不同，都需要更進一步的釐清。

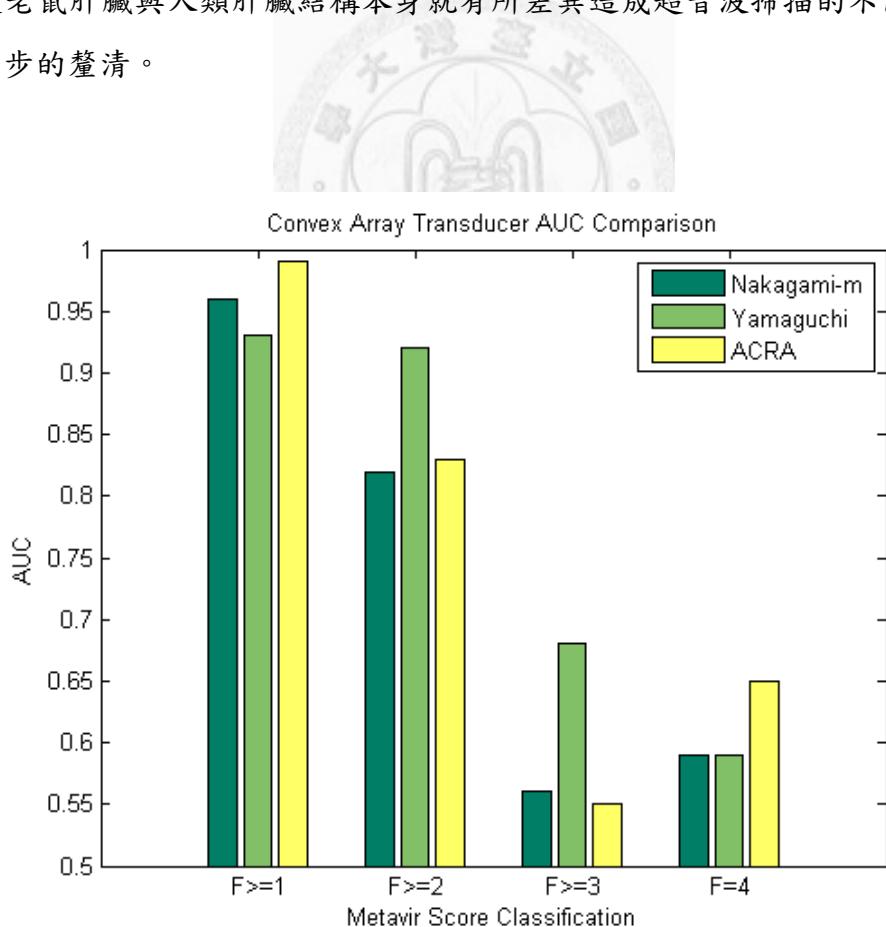


圖 5-2 臨床弧形陣列探頭實驗三種方法之 AUC 比較圖

觀察臨床術後肝臟離體掃描實驗結果，詳見圖 5-3，發現在 $F \geq 2$ 的分類中，Nakagami-m 參數已經無法鑑別(AUC=0.60)，只有 Yamaguchi 方法與 ACRA 方法能提供良好的 AUC 表現，分別是 0.89 與 0.87。而在 $F=4$ 的分類中，只剩下 ACRA 方法的 AUC 表現不減反增，達到了 0.93。在此項實驗中，唯透過 ACRA 方法能非常有效的辨別出每組不同纖維化程度的肝臟。期待將來收案能補足剩餘的肝纖維化評分，即 $F=1$ 與 $F=3$ 的兩種案例，使這項離體掃描實驗的結果更趨完整。

此處也觀察到一個有趣的現象，隨著纖維化程度提高，Yamaguchi 纖維化比例反而是越趨下降的，這與臨床體內肝臟實驗的結果截然不同。除了體外掃描實驗的歧異結果之外，在老鼠實驗方面 Yamaguchi 也得不到很好的成效，這代表著學者 Yamaguchi 所假設的正常肝臟之參數條件，在不同的超音波掃描環境下，甚至是不同的生物組織內，就變得完全不可行了。

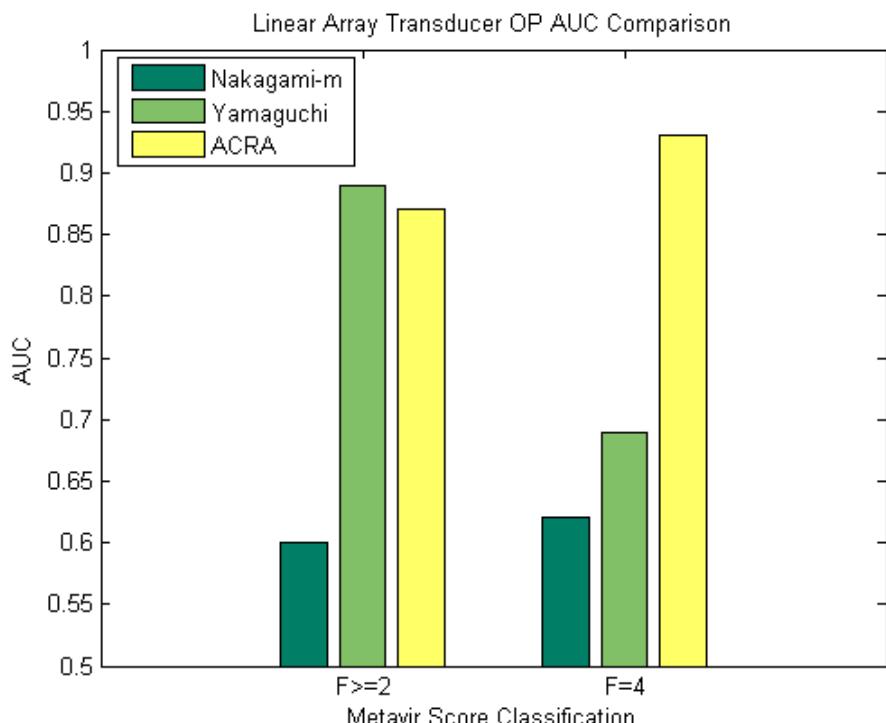


圖 5-3 臨床術後肝臟離體掃描實驗三種方法之 AUC 比較圖

綜合以上的實驗結果與討論，整理出本研究所推薦的各分析方法適用於何種實驗條件的表格，詳見表 5-1。我們發現 Nakagami-m 參數與 Yamaguchi 方法在不同的實驗條件下，所受的影響非常大，其結果甚至會發生逆轉的情形。尤其是臨床術後肝臟離體掃描實驗，用 Nakagami-m 參數與 Yamaguchi 方法分析均出現逆

轉的結果，其可能的原因為臨床術後肝臟離體掃描實驗的超音波影像其訊號較為飽和，甚至可能某些區域達到「過飽和」的情形，見圖 4-25。所以在這種情形下，訊號所夾帶的資訊，透過 Nakagami-m 參數與 Yamaguchi 方法分析後便偏離了遠本的物理意義。時至今日，以非侵入式方法對肝纖維化程度做出評分的研究眾多，包含各種抽血檢查、影像分析，但是對於早期肝纖維化的預測效果都不夠顯著。本研究之實驗結果雖然在 $F \geq 3$ 與 $F=4$ 的表現不佳，卻對初期 $F \geq 1$ 與 $F \geq 2$ 的肝臟纖維化病變做出很好的預測，與其他的研究成果可達到一個互補的作用。

表 5-1 三種方法用於四項實驗之評分表現成果

	Rat in vitro	Linear in vivo	Convex in vivo	Linear OP in vitro
Nakagami-m	適用	前期診斷	前期診斷	不適用
Yamaguchi	不適用	前期診斷	前期診斷	不適用
ACRA	適用	前期診斷	前期診斷	適用

Nakagami-m 參數與 Yamaguchi 方法基本上屬於用絕對標準的方式，去定量分析組織的特性。傳統的統計分佈模型雖然仔細探究訊號的真實分佈情形，用許多參數與公式去描述特定系統環境與區域中的訊號分佈，但越複雜越細節的參數，其計算量與受限條件就越大。所以本研究跳脫這個觀點，發展出 ACRA 這套演算法。其思考方式是回歸一種反璞歸真的方式，使用累積密度函數配合改良後的 Q-Q 圖，建立起符合物理與數學意義的標準常模，將待評分的組織與其比較。研究成果證實此方法有效地克服了不同超音波系統、生物組織、腹壁影響，成功地做到了每種實驗條件下的纖維化程度區分。

研究成果顯示，Nakagami-m 參數與 ACRA 方法適合用於老鼠肝臟的體外掃描實驗，而三種分析方法都能在臨床肝臟體內掃描提供初期診斷的資訊，在目前設定的臨床肝臟體外掃描只有 ACRA 可成功辨別。

最後，ACRA 方法的這個概念還可以延伸到其他的領域，透過訊號區域性的統計特性，觀察其正常與病變組織的差異程度，反映到病變組織的異常程度。而且依據不同的系統、環境、收訊條件、組織結構，使用適當的方法建立起標準常模，再與待測物進行差異比較，就可馬上得知該待測物的異常程度，所以此方法非常具有潛力以及臨床應用價值。

5.2 未來展望

目前的實驗仍有長足的進步空間。列舉以下之未來展望：

- (A) 在臨床方面的收案，無論是線性或弧形陣列探頭的病例數，都需要繼續累積。尤其是 Metavir 評分 $F=0$ 、 $F=1$ 與 $F=2$ 的初期纖維化案例數較少，使的目前實驗結果的樣本數偏少，將來案例數增多後，其計算的結果可信度與生物組織間的歧異程度造成的誤差，相信都能獲得有效的改善。
- (B) 臨床術後肝臟離體掃描實驗，目前透過台大醫院的截面儀器，只獲得一組切片染色圖，見圖 3-12，而且其評分未知。本研究所計算之參數影像，其最終目的是成為一項醫療影像，可與組織的切片染色圖做完全符合的比對。意即，經過影像最佳化程序與最適閾值之檢定後，標示纖維化程度與纖維化區域的位置，可與切片染色圖顯示的位置完全符合，達到臨床應用上的最高價值。因此期許更多的切片染色圖與超音波影像能繼續累積，進而替往後的超音波影像提供更紮實可靠的基礎。
- (C) 目前的 ACRA 方法之標準常模，使用的是本研究中提出的 Q1 與 Q3 做為評斷的上下標準。這項概念的提出與實做，已發現能與老鼠實驗、臨床體內掃描實驗、臨床術後離體掃描實驗做出有效的判斷價值。往後期望對標準常模引進訓練(training)的概念，加入 ACRA 的「方向性」判斷，意即在 Q3 以上或者 Q1 以下可分別對應到不同的生理組織意義。使用適當的演算法與足量的正常組織資料庫，讓電腦計算出最適合代表正常組織的統計分佈，以利更進一步的 ACRA 差異程度比較，最終提出完善的標準常模以及 ACRA 值的計算方法。
- (D) ACRA 的概念還可以引進到臨床上的應用，例如乳房腫瘤、眼球白內障、組織良惡性腫瘤判斷之研究中，可有效適應各種診斷機制的系統環境，期望在將來成為一個通用的疾病診斷方式。

參考文獻

- Afdhal, N. H., & Nunes, D. (2004). Evaluation of liver fibrosis: A concise review. *American Journal of Gastroenterology*, 99(6), 1160-1174.
- Agrawal, R., & Karmeshu. (2007). Ultrasonic backscattering in tissue: characterization through Nakagami-generalized inverse Gaussian distribution. *Computers in Biology and Medicine*, 37(2), 166-172.
- Arsham, H. (1994). Dr. Arsham's Statistic Site. 9th. from <http://home.ubalt.edu/ntsbarsh/Business-stat/opre504.htm>
- Arthur, M. J. P. (2002). Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology*, 122(5), 1525-1528.
- Azhari, H., Levy, Y., & Agnon, Y. (2007). Ultrasonic speed of sound dispersion imaging. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 33(5), 762-767.
- Bataller, R., & Brenner, D. A. (2005). Liver fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, 115(2), 209-218.
- Bedossa, P., Dargere, D., & Paradis, V. (2003). Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38(6), 1449-1457.
- Bedossa, P., & Poynard, T. (1996). An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 24(2), 289-293.
- Bercoff, J., Tanter, M., & Fink, M. (2004). Supersonic shear imaging: A new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 51(4), 396-409.
- Braun, W. R., & Dersch, U. (1991). A Physical Mobile Radio Channel Model. *IEEE Transactions on Vehicular Technology*, 40(2), 472-482.
- Bridal, S. L., Fornes, P., Bruneval, P., & Berger, G. (1997). Parametric (integrated backscatter and attenuation) images constructed using backscattered radio frequency signals (25-56 MHz) from human aortae in vitro. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 23(2), 215-229.
- Brunt, E. M. (2000). Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis. The Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology*, 31(1), 241-246.
- Burckhardt, C. B. (1978). Speckle in Ultrasound B-Mode Scans. *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics*, 25(1), 1-6.
- Cardillo, G. (2008). ROC curve: compute a Receiver Operating Characteristics curve.
- Chapra, S. C. (2008). *Applied numerical methods with MATLAB for engineers and scientists* (2nd ed.). Boston: McGraw-Hill Higher Education.
- Cheng, J., & Beaulieu, N. C. (2002). Generalized moment estimators for

- the Nakagami fading parameter. *IEEE Communications Letters*, 6(4), 144-146.
- Cloutier, G., & Destrempe, F. (2011). Response to the Letter to the Editor-in-Chief on Manuscript Entitled: "a Critical Review and Uniformized Representation of Statistical Distributions Modeling the Ultrasound Echo Envelope". *Ultrasound in Medicine and Biology*, 37(4), 675-676.
- Destrempe, F., & Cloutier, G. (2010). A Critical Review and Uniformized Representation of Statistical Distributions Modeling the Ultrasound Echo Envelope. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 36(7), 1037-1051.
- Dumane, V. A. (2002). *Diversity and Compounding for Enhanced Discrimination of Breast Masses in Ultrasonic B-Scan Images*. Drexel University.
- Dutt, V. (1995). *Statistical Analysis Of Ultrasound Echo Envelope*. Unpublished Doctoral Dissertation, Mayo Graduate School.
- Erdem, U. (2010). Intersections of line segments.
- Fahey, B. J., Nightingale, K. R., Nelson, R. C., Palmeri, M. L., & Trahey, G. E. (2005). Acoustic radiation force impulse imaging of the abdomen: Demonstration of feasibility and utility. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 31(9), 1185-1198.
- Fawcett, T. (2006). An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*, 27(8), 861-874.
- Fierbinteanu-Braticevici, C., Andronescu, D., Usvat, R., Cretoiu, D., Baicus, C., & Marinoschi, G. (2009). Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*, 15(44), 5525-5532.
- Fish, P. (1990). *Physics and instrumentation of diagnostic medical ultrasound*. Chichester ; New York: Wiley.
- Foucher, J., Chanteloup, E., Vergniol, J., Castera, L., Le Bail, B., Adhoute, X., et al. (2006). Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*, 55(3), 403-408.
- Ichino, N., Osakabe, K., Nishikawa, T., Sugiyama, H., Kato, M., Kitahara, S., et al. (2010). A new index for non-invasive assessment of liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*, 16(38), 4809-4816.
- Jakeman, E., & Tough, R. J. A. (1987). Generalized K-Distribution - a Statistical-Model for Weak Scattering. *Journal of the Optical Society of America a-Optics Image Science and Vision*, 4(9), 1764-1772.
- Jhguch. (2009). Boxplot and a probability density function of a Normal N Population.
- KOLÁŘ, R., JIŘÍK, R., & JAN, J. (2004). Estimator Comparison of the Nakagami-m Parameter and Its Application in Echocardiography. *Radioengineering*, 13, 8-12.

- Liu, W., Zagzebski, J. A., Hall, T. J., Madsen, E. L., Varghese, T., Kliewer, M. A., et al. (2008). Acoustic backscatter and effective scatterer size estimates using a 2D CMUT transducer. *Physics in Medicine and Biology*, 53(15), 4169-4183.
- Massart, D. L., Smeyers-Verbeke, J., Capron, X., & Schlesier, K. (2005). Visual presentation of data by means of box plots. *Lc Gc Europe*, 18(4), 215-218.
- MathWorks. MATLAB (Version R2008a). Natick, MA: The MathWorks Inc.
- MedCalc. (1993). MedCalc. from <http://www.medcalc.org/>
- Metz, C. E. (1978). Basic Principles of Roc Analysis. *Seminars in Nuclear Medicine*, 8(4), 283-298.
- Nakagami, M. (1960). The m-Distribution, a general formula of intensity distribution of rapid fading. In W. C. Hoffman (Ed.), *Statistical Methods in Radio Wave Propagation* (pp. 3-36). New York: Permagon Press.
- Nightingale, K., Soo, M. S., Nightingale, R., & Trahey, G. (2002). Acoustic radiation force impulse imaging: In vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 28(2), 227-235.
- Nishiura, T., Watanabe, H., Ito, M., Matsuoka, Y., Yano, K., Daikoku, M., et al. (2005). Ultrasound evaluation of the fibrosis stage in chronic liver disease by the simultaneous use of low and high frequency probes. *British Journal of Radiology*, 78(927), 189-197.
- Noble, J. A. (2010). Ultrasound image segmentation and tissue characterization. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H-Journal of Engineering in Medicine*, 224(H2), 307-316.
- Ophir, J., Cespedes, I., Ponnekanti, H., Yazdi, Y., & Li, X. (1991). Elastography - a Quantitative Method for Imaging the Elasticity of Biological Tissues. *Ultrasonic Imaging*, 13(2), 111-134.
- Orlacchio, A., Bolacchi, F., Petrella, M. C., Pastorelli, D., Bazzocchi, G., Angelico, M., et al. (2011). Liver Contrast Enhanced Ultrasound Perfusion Imaging in the Evaluation of Chronic Hepatitis C Fibrosis: Preliminary Results. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 37(1), 1-6.
- Palmentieri, B., de Sio, I., La Mura, V., Masarone, M., Vecchione, R., Bruno, S., et al. (2006). The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Digestive and Liver Disease*, 38(7), 485-489.
- Papoulis, A., & Pillai, S. U. (2002). *Probability, random variables, and stochastic processes* (4th ed.). Boston: McGraw-Hill.
- Pascal, G. (2009). Writing Fast MATLAB Code.

- Raftery, H. (2010). Rough diagram of sound frequency scale.
- Rice, S. O. (1945). Mathematical Analysis of Random Noise. *Bell System Technical Journal*, 24(1), 46-156.
- Sagi, S., Guturu, P., Soloway, R., Snyder, N., & Xiao, S. Y. (2008). Standard ultrasound examination of the liver does not correlate with APRI score or histological level of fibrosis in a population with hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 103, S130-S130.
- Sandrin, L., Fourquet, B., Hasquenoph, J. M., Yon, S., Fournier, C., Mal, F., et al. (2003). Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 29(12), 1705-1713.
- Saverymuttu, S. H., Joseph, A. E. A., & Maxwell, J. D. (1986). Ultrasound Scanning in the Detection of Hepatic-Fibrosis and Steatosis. *British Medical Journal*, 292(6512), 13-15.
- Shankar, P. M. (2000). A general statistical model for ultrasonic backscattering from tissues. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 47(3), 727-736.
- Shankar, P. M. (2001). Ultrasonic tissue characterization using a generalized Nakagami model. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 48(6), 1716-1720.
- Shankar, P. M. (2003). A compound scattering pdf for the ultrasonic echo envelope and its relationship to K and Nakagami distributions. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 50(3), 339-343.
- Shankar, P. M. (2004). The use of the compound probability density function in ultrasonic tissue characterization. *Physics in Medicine and Biology*, 49(6), 1007-1015.
- Shankar, P. M., Dumane, V. A., George, T., Piccoli, C. W., Reid, J. M., Forsberg, F., et al. (2003). Classification of breast masses in ultrasonic B scans using Nakagami and K distributions. *Physics in Medicine and Biology*, 48(14), 2229-2240.
- Shankar, P. M., Dumane, V. A., Piccoli, C. W., Reid, J. M., Forsberg, F., & Goldberg, B. B. (2002). Classification of breast masses in ultrasonic B-MODE images using a compounding technique in the Nakagami distribution domain. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 28(10), 1295-1300.
- Shankar, P. M., Dumane, V. A., Piccoli, C. W., Reid, J. M., Forsberg, F., & Goldberg, B. B. (2003). Computer-aided classification of breast masses in ultrasonic B-scans using a multiparameter approach. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 50(8), 1002-1009.
- Shankar, P. M., Dumane, V. A., Reid, J. M., Genis, V., Forsberg, F., Piccoli, C. W., et al. (2001). Classification of ultrasonic B-mode

- images of breast masses using Nakagami distribution. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 48(2), 569-580.
- Shankar, P. M., Piccoli, C. W., Reid, J. M., Forsberg, J., & Goldberg, B. B. (2005). Application of the compound probability density function for characterization of breast masses in ultrasound B scans. *Physics in Medicine and Biology*, 50(10), 2241-2248.
- Shankar, P. M., Reid, J. M., Ortega, H., Piccoli, C. W., & Goldberg, B. B. (1993). Use of Non-Rayleigh Statistics for the Identification of Tumors in Ultrasonic B-Scans of the Breast. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 12(4), 687-692.
- Shung, K. K., Smith, M. B., & Tsui, B. M. W. (1992). *Principles of medical imaging*. San Diego: Academic Press.
- Skbkekas. (2009). Normal quantile plot of a sample of 100 independent data values following a standard normal distribution.
- Stibbe, K. J., Verveer, C., Francke, J., Hansen, B. E., Zondervan, P. E., Kuipers, E. J., et al. (2011). Comparison of non-invasive assessment to diagnose liver fibrosis in chronic hepatitis B and C patients. *Scand J Gastroenterol*.
- Suzuki, H. (1977). A Statistical Model for Urban Radio Propagation. *Communications, IEEE Transactions on*, 25(7), 673-680.
- Szabo, T. L. (2004). *Diagnostic ultrasound imaging : inside out*. Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press.
- Teratech. (2010). Terason t3000 Data Sheet. In T. Division (Ed.) (16-3161 Rev 3 ed.). Burlington MA.
- Thijssen, J. M., & Oosterveld, B. J. (1987). Speckle and Texture in Echography - Artifact or Clinical Information. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 34(3), 387-387.
- Tina, M. L., S. (2008). *Hepatitis C Choices*: Caring Ambassadors Program, Inc.
- Tsui, P. H., & Chang, C. C. (2007). Imaging local scatterer concentrations by the Nakagami statistical model. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 33(4), 608-619.
- Tsui, P. H., Chang, C. C., Ho, M. C., Lee, Y. H., Chen, Y. S., Chang, C. C., et al. (2009). Use of Nakagami Statistics and Empirical Mode Decomposition for Ultrasound Tissue Characterization by a Nonfocused Transducer. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 35(12), 2055-2068.
- Tsui, P. H., Huang, C. C., Chang, C. C., Wang, S. H., & Shung, K. K. (2007). Feasibility study of using high-frequency ultrasonic Nakagami imaging for characterizing the cataract lens in vitro. *Physics in Medicine and Biology*, 52(21), 6413-6425.
- Tsui, P. H., & Wang, S. H. (2004). The effect of transducer characteristics

- on the estimation of Nakagami parameter as a function of scatterer concentration. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 30(10), 1345-1353.
- Tsui, P. H., Yeh, C. K., & Chang, C. C. (2008). Noise Effect on the Performance of Nakagami Image in Ultrasound Tissue Characterization. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 28(4), 197-202.
- Tsui, P. H., Yeh, C. K., Chang, C. C., & Chen, W. S. (2008). Performance evaluation of ultrasonic Nakagami image in tissue characterization. *Ultrasonic Imaging*, 30(2), 78-94.
- Tsui, P. H., Yeh, C. K., Chang, C. C., & Liao, Y. Y. (2008). Classification of breast masses by ultrasonic Nakagami imaging: a feasibility study. *Physics in Medicine and Biology*, 53(21), 6027-6044.
- Tsui, P. H., Yeh, C. K., Liao, Y. Y., Chang, C. C., Kuo, W. H., Chang, K. J., et al. (2010). Ultrasonic Nakagami Imaging: A Strategy to Visualize the Scatterer Properties of Benign and Malignant Breast Tumors. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 36(2), 209-217.
- Tuthill, T. A., Sperry, R. H., & Parker, K. J. (1988). Deviations from Rayleigh Statistics in Ultrasonic Speckle. *Ultrasonic Imaging*, 10(2), 81-89.
- Vecchi, V. L., Soresi, M., Colomba, C., Mazzola, G., Colletti, P., Mineo, M., et al. (2010). Transient elastography: A non-invasive tool for assessing liver fibrosis in HIV/HCV patients. *World Journal of Gastroenterology*, 16(41), 5225-5232.
- Vered, Z., Mohr, G. A., Barzilai, B., Gessler, C. J., Wickline, S. A., Wear, K. A., et al. (1989). Ultrasound Integrated Backscatter Tissue Characterization of Remote Myocardial-Infarction in Human-Subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, 13(1), 84-91.
- Waag, R. C. (1984). A Review of Tissue Characterization from Ultrasonic Scattering. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 31(12), 884-893.
- Wang, M. H., Palmeri, M. L., Guy, C. D., Yang, L., Hedlund, L. W., Diehl, A. M., et al. (2009). In Vivo Quantification of Liver Stiffness in a Rat Model of Hepatic Fibrosis with Acoustic Radiation Force. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 35(10), 1709-1721.
- Wells, P. N. T., & Halliwell, M. (1981). Speckle in Ultrasonic-Imaging. *Ultrasonics*, 19(5), 225-229.
- Weng, L., Reid, J. M., Shankar, P. M., & Soetanto, K. (1991). Ultrasound Speckle Analysis Based on the K-Distribution. *Journal of the Acoustical Society of America*, 89(6), 2992-2995.
- Wilk, M. B., & Gnanades.R. (1968). Probability Plotting Methods for Analysis of Data. *Biometrika*, 55(1), 1-8.

- Yamada, H., Ebara, M., Yamaguchi, T., Okabe, S., Fukuda, H., Yoshikawa, M., et al. (2006). A pilot approach for quantitative assessment of liver fibrosis using ultrasound: preliminary results in 79 cases. *Journal of Hepatology*, 44(1), 68-75.
- Yamaguchi, T., & Hachiya, H. (1998). Estimation of the scatterer distribution of the cirrhotic liver using ultrasonic image. *Japanese Journal of Applied Physics Part 1-Regular Papers Short Notes & Review Papers*, 37(5B), 3093-3096.
- Yamaguchi, T., & Hachiya, H. (1999). Modeling of the cirrhotic liver considering the liver lobule structure. *Japanese Journal of Applied Physics Part 1-Regular Papers Short Notes & Review Papers*, 38(5B), 3388-3392.
- Yamaguchi, T., & Hachiya, H. (2010). Proposal of a parametric imaging method for quantitative diagnosis of liver fibrosis. *Journal of Medical Ultrasonics*, 37(4), 155-166.
- Yamaguchi, T., Hachiya, H., Kamiyama, N., Ikeda, K., & Moriyasu, N. (2001). Estimation of characteristics of echo envelope using RF echo signal from the liver. *Japanese Journal of Applied Physics Part 1-Regular Papers Short Notes & Review Papers*, 40(5B), 3900-3904.
- Yeh, W. C., Huang, S. W., & Li, P. C. (2003). Liver fibrosis grade classification with B-mode ultrasound. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 29(9), 1229-1235.
- Yeh, W. C., Jeng, Y. M., Li, C. H., Lee, P. H., & Li, P. C. (2005). Liver steatosis classification using high-frequency ultrasound. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 31(5), 599-605.
- Yeh, W. C., Li, P. C., Jeng, Y. M., Hsu, H. C., Kuo, P. L., Li, M. L., et al. (2002). Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 28(4), 467-474.
- Zhang, Q. T. (2002). A note on the estimation of Nakagami-m fading parameter. *IEEE Communications Letters*, 6(6), 237-238.
- Zhou, X.-h., McClish, D. K., & Obuchowski, N. A. (2011). *Statistical methods in diagnostic medicine* (2nd ed.). Hoboken, N.J.: Wiley.
- 余承霏. (2008). 使用超音波訊息理論熵定量生物組織特性. 國立臺灣大學.
- 崔博翔. (2005). 研發超音波逆散射統計參數以應用於組織特性識別的相關考量. 中原大學, 桃園縣.
- 張家瑋. (2009). 使用超音波參數影像與紋理分析評分肝臟纖維化程度. 國立臺灣大學.
- 楊偉業. (2010). 以超音波 Nakagami 影像與組織基頻諧波能量比定量生物組織散射子與介質特性. 國立臺灣大學.