

國立臺灣大學電機資訊學院

生醫電子與資訊學研究所碩士論文

Graduate Institute of Biomedical Electronics and Bioinformatics College

of Electrical Engineering and Computer Science

National Taiwan University

Master Thesis

肝臟超音波背散射訊號之一階統計值於肝纖維化偵測

的應用

The Detection of Liver Fibrosis based on the First-Order

Statistics of the Backscattered Ultrasonic Signal of Liver Tissue

劉至偉

Liu, Chih-Wei

指導教授：曹建和 博士

Advisor: Tsao, Jen-Ho, Ph.D.

中華民國99年6月

June, 2010

摘要

肝纖維化為慢性肝炎引起的常見症狀，除了會演化成肝硬化外，亦是肝臟受損的歷程記錄，因此肝纖維化的診斷一直是監控慢性肝炎的重要指標。肝纖維化診斷的黃金標準為肝穿刺，但肝穿刺是侵入性手術，因此難以普遍施行，以致肝纖維化第一線的診療儀器還是腹部超音波影像儀器。但肝纖維化於超音波影像的診斷一直難有可靠的準確度且難以量化，因此我們希望利用超音波影像的 RF 訊號於工程層面輔助醫生診斷。

由前人研究知肝臟超音波影像雖為 Speckle 組成的影像，但 Speckle 並非毫無資訊。利用訊號的一階統計參數值，可以推測出散射子的狀態。而由肝纖維化的病理進程，我們發現當重度肝纖維化時，影響肝臟結構的散射特性分為兩個層面：一個是規律性的打亂；而另一個是造成散射截面的不均勻。由前人研究我們得知 Nakagami 分布的參數 m 值，對這兩個特性都能有效描述。因此我們將利用估測此參數值來偵測肝纖維化。

不過於實際肝臟超音波訊號上，訊號的統計有一些難以解決的問題，而造成統計參數估測的困難。我們發展出將影像 ROI 分割成許多小區塊分別做參數統計，並將所得的統計值的統計分布以眾數估測其趨勢。

我們以此方法求得的結果比對肝穿刺的結果，發現由此方法估測出的參數值，將能有效的偵測出重度纖維化。

關鍵字：肝纖維化、肝小葉、腹部超音波、一階統計、Nakagami 分布

Abstract

Liver fibrosis was common symptoms caused by chronic hepatitis, in addition to evolve into liver cirrhosis, is also a course record of the liver damage, so the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis has been key indicators. The gold standard for diagnosis of liver fibrosis is liver biopsy, but liver biopsy is invasive surgery, it is difficult to universal, so that the first-line treatment of liver fibrosis is abdominal ultrasound imaging apparatus equipment. However, ultrasound imaging of liver fibrosis in the diagnosis has been difficult to have reliable accuracy and difficult to quantify, so we want to use the RF signal of ultrasound imaging assisted medical diagnosis.

Know from the previous studies, although liver ultrasonography is composed of speckle, but not without information. Using first-order statistical parameters can be inferred scattering state. By the pathological process of liver fibrosis, we found that the impact of the structure of the scattering characteristics of the severe liver fibrosis is divided into two effect: one is the upset of the regularity; while the other is caused by the uneven cross section. In previous studies we know the value of the parameter m or the parameter of the Nakagami distribution can be effectively described in these two characteristics. Therefore, we will use the estimated value of this parameter to

detect liver fibrosis.

However, in practical there are some difficult issues, which lead to statistical parameter estimation problems of the real liver signal. We developed a method which makes ROI image divided into many smaller blocks were used for parameter statistics, and statistics obtained from the statistical distribution of the trend estimate.

The results obtained in this way we compared the results of liver biopsy and found that this method of estimating the parameter will be able to effectively detect severe fibrosis.



Keywords: liver fibrosis, liver lobule, abdominal ultrasound, first-order statistics,

Nakagami distribution.

目錄

摘要.....	I
Abstract	II
目錄.....	IV
圖目錄.....	VI
表目錄.....	VII
第一章 緒論.....	1
1-1 前言.....	1
1-2 肝臟超音波掃描簡介	1
1-3 肝臟超音波影像與慢性肝病變	2
1-4 研究動機與目的.....	3
第二章 原理介紹	5
2-1 超音波基本特性.....	5
2-1.1 基本原理.....	5
2-1.2 常見聲學效應	6
2-1.2 肝臟超音波訊號簡介及成像原理	7
2-2 超音波 Speckle 訊號之一階統計與散射特性.....	10
2-2.1 散射理論.....	11
2-2.2 Fully-developed Scattering 與 Rayleigh 分布.....	13
2-2.3 Non-Rayleigh 分布的各種散射情況.....	15
2-2.4 常見 Non-Rayleigh 分布模型	16
第三章 模擬研究及統計方法	19
3-1 資料來源與儀器介紹	19
3-2 統計參數與肝纖維化的關係及模擬研究	22
3-2.1 肝小葉結構與肝纖維化	22
3-2.2 統計參數與肝小葉散射特性的關係	25
3-2.3 模擬研究－肝組織規律性與統計參數.....	26
3-2.4 選取統計參數	29
3-3 實際訊號參數統計上的難題	30
3-4 統計方法	31
3-5 統計趨勢的估測與模擬研究	35
3-6 反射訊號的影響以及選取眾數當分布趨勢估測的理由	38
3-7 訊號篩選	40
第四章 實驗結果與討論.....	45
4-1 參數值估測流程.....	45

4-2	資料匯整	46
4-3	實驗結果	47
4-4	肚皮過厚案例的探討	48
4-5	結果討論	49
第五章	未來展望	50
參考文獻	51



圖目錄

圖 2.1 超音波傳送接收示意圖	5
圖 2.2 反射折射示意圖	6
圖 2.3 散射示意圖	6
圖 2.4 聲波的傳播示意圖	7
圖 2.5 背散射示意圖	8
圖 2.6 A-mode 訊號示意圖	9
圖 2.7 B-mode 影像示意圖	10
圖 3.1 超音波影像	20
圖 3.2 超音波訊號	20
圖 3.3 探頭資訊—pulse wave	21
圖 3.4 探頭資訊—pulse wave 之頻譜	22
圖 3.5 肝小葉橫切面示意圖	23
圖 3.6 肝小葉橫切面示意圖	24
圖 3.7 模擬訊號之 SNR 值	28
圖 3.8 模擬訊號之 Nakagami-m 值	28
圖 3.9 F1 之影像及 Nakagami-m 值 histogram	33
圖 3.10 F3 之影像及 Nakagami-m 值 histogram	34
圖 3.11 選取眾數時不適當的組距	35
圖 3.12 選取眾數時適當的組距	36
圖 3.13 Czuber's method 示意圖	36
圖 3.14 模擬—Nakagami-m 值參考值與分布趨勢量值比較	37
圖 3.15 反射訊號於 Nakagami-m 值分布的影響	39
圖 3.16 ROI 的選取	41
圖 3.17 不均勻的影像	42
圖 3.18 中央區域有太多反射介面的影像	43
圖 3.19 肚皮過厚的影像	44
圖 4.1 統計流程圖	46
圖 4.2 肝纖維化偵測結果圖	48

表目錄

表 1 Fibrosis stage 資料匯整	46
表 2 肝纖維化偵測結果表	47
表 3 肚皮過厚案例之肝纖維化偵測	48



第一章 緒論

1-1 前言

肝臟是人體最大的器官，約 1000 至 1500 公克，位於人體的右上腹部，周圍有肋骨保護。其功能相當複雜，除了能量的儲存，膽汁的製造外，還有蛋白質的合成，營養素的代謝，以及解毒排毒等功能等。因此提早診斷發現肝臟病變並且治療，以維持肝臟的健康以及正常機能相當重要。

而慢性肝病、肝硬化（Cirrhosis）及肝癌至今卻仍是國人健康大敵。在衛生署 97 年的死因統計中，慢性肝病及肝硬化排名第八位，而在名列第一的惡性腫瘤中，第二多的癌症即為肝和肝內膽管癌。由此可見慢性肝病在台灣對全民健康造成重大威脅。

在台灣慢性肝病中，以病毒性肝炎危害最大。台灣 B 型肝炎的帶原人數一直居高不下，而 C 型肝炎帶原者也為數不少。這些帶原者很容易發展成慢性肝炎，此外藥物毒物及酒精的長期傷害也會造成慢性肝炎。當肝臟長期慢性發炎，肝細胞將不斷受損，肝臟將會開始纖維化。若繼續放任不管，肝纖維化很可能進展成肝硬化而失去正常功能危及健康，而肝硬化又是肝癌的高危險群。因此慢性肝病的診斷以及監控是維持國人健康非常重要的一環。

一般診斷肝臟的方式有血液檢查（GPT、GOT 等肝功能指數檢查）、肝臟超音波掃描、肝組織切片（Liver biopsy）檢查、與電腦斷層檢查等。其中超音波掃描具有安全、方便、即時、以及低成本等優點，因此越來越普及，成為各大醫院的第一線檢查方式。

1-2 肝臟超音波掃描簡介

肝臟超音波掃描，是由陣列探頭依序發射相鄰的超音波脈衝訊號，打入腹部內的肝臟並接收其回波訊號。這些每條時間一強度的回波訊號稱為 A-line，其中

隱含縱向深度的超音波振幅強度資訊。將這些 A-line 結合成二維資訊，依照灰階將強度顯示出來，即為 B-mode 影像。因此肝臟超音波掃描是以二維平面切面的超音波 B-mode 影像來將肝臟切面視覺化。B-mode 影像呈現出肝臟橫切面的結構分布情形，除了肝臟邊界，及一些大血管、膽管的分布等，畫面最主要呈現出肝臟軟組織的影像。

超音波的特性為頻率越高解析度越高，但當頻率約高時衰減也越明顯。肝臟超音波因為深度的考量，常用的頻率約為 3~5MHz。因此解析度受限，而無法將真實肝臟軟組織的細微結構完整呈現出來。因此在實際超音波 B-mode 影像中肝臟軟組織的部分，呈現於畫面上的往往是由於散射（Scattering）效應所產生的 Speckle 影像。

1-3 肝臟超音波影像與慢性肝病變

由於肝臟軟組織的 B-mode 影像充滿了 Speckle，無法真正知道肝臟軟組織的細微結構。但 Speckle 並非毫無訊息，因為 Speckle 是由散射效應所形成的隨機訊號，當肝臟軟組織的散射特性不同，Speckle 會呈現不同的模式。受過訓練的專業醫生，往往從觀察畫面上軟組織的 Speckle 的紋理（Texture），來診斷肝病。

肝臟軟組織是由稱為肝小葉（Lobule）的組織單元所構成，由橫切面來看肝小葉為近似 6 角形結構，於六角形中間有 Central Vein，而六角形的頂點有 Portal Triad。當肝臟健康時，肝臟結構沒有被破壞，因此肝小葉結構的排列是規律且整齊的；當肝臟慢性病變，肝臟持續受損，則肝小葉的結構會被打亂而變得不規律甚至紊亂。當肝臟內部細微結構規律整齊，於超音波畫面上看的 Speckle 影像，將會是均勻而且細緻的；當肝臟出問題內部細微結構因病變而被打亂，於超音波畫面上看到的 Speckle 影像，則會因為實際結構改變而呈現與健康肝臟不一樣的狀態，而顯得相對不均勻而且粗糙。醫生們利用超音波 Speckle 影像紋理的細緻程度來診斷肝病，即是基由此原理。醫生們將肝臟超音波影像上觀察出肝實質部

分 Speckle 影像不均勻或粗糙的現象通稱肝實質病變，這即是肝臟由於病變造成細微結構上改變而顯現於超音波影像上的結果。

1-4 研究動機與目的

在慢性肝病診斷中，肝纖維化的診斷往往是很重要的一環。肝纖維化係由肝臟細胞因長期慢性發炎後，肝臟自然修復後所增生的膠原蛋白取代原來正常組織所造成的纖維化。當損傷的速度大於恢復的速度，肝就會慢慢纖維化，最終甚至演化成肝硬化而使肝臟失去原本功能。肝纖維化除了會發展成肝硬化外，亦是慢性肝病惡化的重要警訊，代表著肝臟持續受損的紀錄與歷程。因此及早發現肝纖維化一直是監控慢性肝炎的必要手段，尤以台灣病毒型肝炎人數眾多需要長期監控，肝纖維化的診斷就顯得特別重要。

肝纖維化的診斷一直以肝穿刺（Liver biopsy）為黃金標準，肝穿刺乃是利用針筒將針插入腹腔抽取肝臟組織取樣的短暫小型手術。會帶給病患一定程度的恐懼及疼痛，所造成的傷害也有一些的危險性，必須停留在醫院下側躺數小時以防出血並觀察。種種因素造成醫生往往不會貿然的利用肝穿刺來檢測肝纖維化，因此第一線的診斷往往還是透過腹部超音波來達成。

不過肝纖維化在超音波影像上的診斷一直有相當難度。肝纖維化在病理上有一定的歷程，由輕微至嚴重以至於肝硬化，纖維化發展的程度都不相同。當肝纖維化輕微時，增生的纖維於肝組織結構所造成的改變並不大，於超音波影像紋理上造成的「粗糙」情況並不明顯，往往不易診斷出來。且「粗糙」是個程度上的資訊，並無量化的標準，超音波影像的診斷往往因為醫生的能力與經驗不同而結果不同。有經驗的醫生常利用紋理與健康肝臟很像的脾臟影像，與肝組織的影像比對，看肝臟是否粗糙來當作診斷的依據。但實際診斷上還是有困難，會遇到一些不易區分或診斷的情形，因此一直無確切的方法來用超音波影像肯定的診斷出肝纖維化，而需要綜合其他檢查作綜合判讀。

雖然利用超音波影像在肝纖維化診斷上還有難度，但腹部超音波還是最方便安全且便宜的方法。因此我們希望能由肝臟超音波的訊號層面，來研究出量化且能輔助醫生診斷的方法。由過去文獻可知超音波雖無法解析出構成肝組織的細微散射點而產生 Speckle 影像，但超音波回波包絡訊號（The envelope of the ultrasonic echo）之一階統計（First-order statistics）特性與散射點的特性相關，Speckle 並非毫無組織資訊的雜訊，而可由超音波回波包絡訊號的一階統計值來推測散射特性[3]。而我們相信當纖維化發生後，那些增生的纖維將使原本肝臟的散射特性改變。因此本研究冀求從肝臟超音波背散射包絡訊號之一階統計，來找出肝臟結構散射點的特性差異，進而偵測出肝纖維化並協助醫生診斷。但一階統計值在實際肝臟訊號上的統計上有些困難，最主要困難為實際超音波肝臟訊號，會因衰減、機器的 TGC 設定、探頭壓力不均以及血管等特定組織界面等原因影響，使得不同區塊的強度不同，而使得統計值在估測上有些先天上的限制。本研究希望能因應實際超音波訊號的限制，而能發展出有效有鑑別度的估測方法，來將肝臟超音波訊號一階統計值應用於肝纖維化的偵測上。



第二章 原理介紹

本章將先介紹超音波散射以及其回波訊號之一階統計值特性，其次再描述肝組織的結構，以及簡述肝纖維化的病理過程，以求從肝臟及肝纖維化的結構上推測其散射特性以及超音波回波訊號的統計特性。

2-1 超音波基本特性

2-1.1 基本原理

超音波是頻率範圍高於人耳所能聽見的聲波(一般定義為大於 20KHz 以上)，為機械波的一種，因此與電磁波不同，需要介質才能傳遞。在醫療器材上，超音波是利用電流刺激壓電材料，使得壓電材料產生形變而產生的縱波，經由介質的分子振動所造成的密度改變，完成能量的傳遞。超音波在人體軟組織的傳播速度約為 1540m/sec，與在水中速度相近。

醫用超音波是由壓電材料製成的探頭，發射訊號進身體組織並接收其回波。可由發射及接收超音波的時間，計算出身體各個構造的深淺距離，對於距離為 R 的目標物，傳送聲波出去到接收反射聲波所需要的總共傳播時間為 $T = \frac{2R}{C}$ 。其中 C 為在人體中傳遞的聲速（約 1540m/sec）。

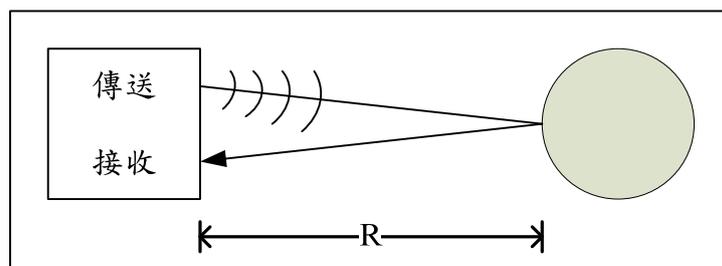


圖 2.1 超音波傳送接收示意圖

2-1.2 常見聲學效應

超音波擁有聲波的許多效應，例如：反射、折射、散射、衰減等效應。當超音波在介質中傳導，遭遇人體組織成分不均勻所形成的界面時，會發生反射折射效應。

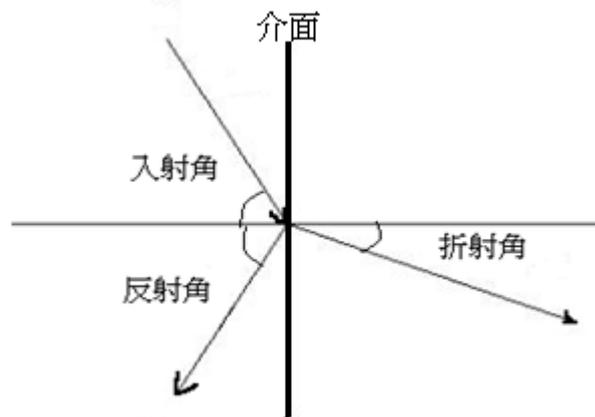


圖 2.2 反射折射示意圖

散射效應是由遠小於波長的微小散射子 (Scatterer) 所造成，這些散射子會將超音波能量以散射波形式呈輻射狀向周圍散逸，此即為散射。在人體軟組織中由微觀即可視為由許多散射子構成，因此散射為超音波在人體均勻軟組織的主要效應。

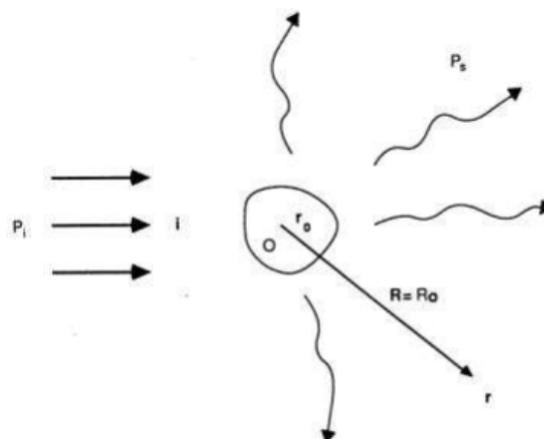


圖 2.3 散射示意圖

衰減則是超音波在介質中傳遞時，由於能量逸失使得強度隨著傳遞距離增加而越來越小的現象。散射效應會造成少量能量逸失，但衰減的主要原因還是為介質振動所產生的熱效應使得能量形成熱而散失，使得訊號強度減小。衰減與頻率有很大的關係，當頻率越高衰減效應越嚴重。腹部超音波考量臟器深度以及解析度，頻率太高則穿透性低，頻率太低解析度不良，因此在腹部超音波影像上常用的頻率約為 2.5~5MHz 之間。

2-1.2 肝臟超音波訊號簡介及成像原理

一般肝臟影像超音波為由探頭發出脈衝聲波（Pulsed acoustic wave）至肝臟組織。在肝組織中若遇到不同的組織的邊界時，將會形成較強的反射訊號。因為各個邊界的深度距離不同，我們將依照傳回時間來決定那些反射界面的距離。以下是其示意圖。

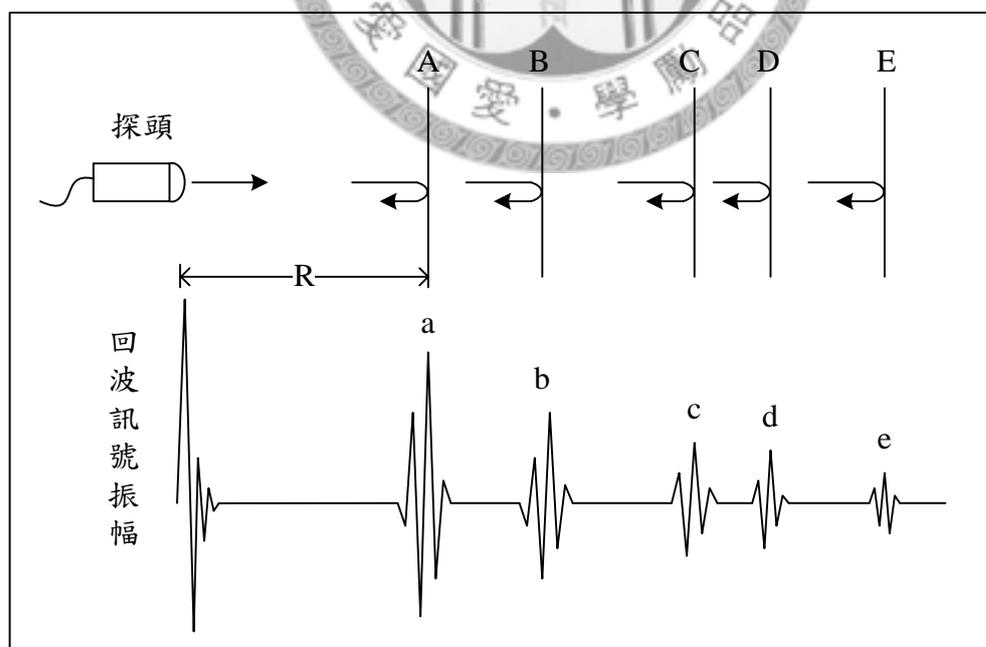


圖 2.4 聲波的傳播示意圖

從示意圖可知當訊號遭遇到不同介質邊界時，會產生較強的反射訊號。因為邊界深度距離不同，所以傳回訊號的時間也由距離決定。當我們知道聲速大小，就可以從接受到回波訊號的時間來推斷深度距離。而隨著深度增加，由於衰減效應的關係，訊號能量耗損而變得越來越小，因此傳回訊號的振幅也會越來越小。

除了示意圖上的反射界面之反射訊號外，訊號在軟組織中傳遞過程，無時無刻會不斷的與軟組織的散射子產生散射效應而向四周散逸，其中部分散射訊號會依照原路徑散射回去，由探頭接收到，此為背散射（Backscattering）訊號。肝臟軟組織的回波訊號，除了特定位置上組織界面產生的反射訊號外，絕大部分軟組織的訊號都是屬於由背散射訊號所產生的 Speckle。Speckle 為散射效應產生的隨機訊號，並無法真正解析出散射點的實際情況，但其訊號的表現，會與隱藏其內的散射特性有相關，並非毫無資訊。

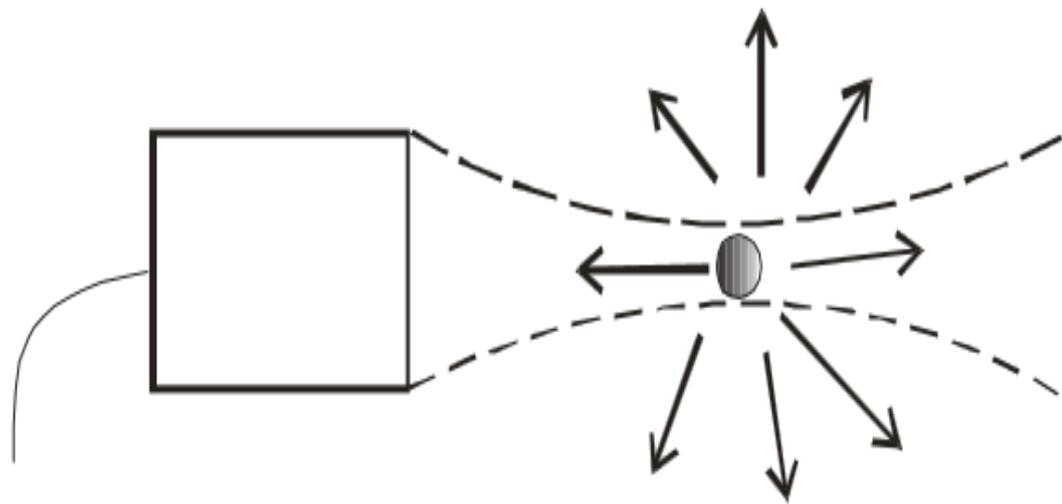


圖 2.5 背散射示意圖

在醫用超音波影像的實際應用上。發射單一訊號接收其不同時間的回波訊號振幅並顯示出來的模式，即為 A-mode 模式（Amplitude mode）。A-line scan 中橫軸表示各個時間點，可由此來推得深度資訊；縱軸則是每個時間接受到的訊號振幅資訊，可得知特定深度組織的資訊，例如特定深度的反射訊號或背散射訊號。

A-mode 顯示方式是一維的，其最大特性是可以知道檢測組織的深度資訊。

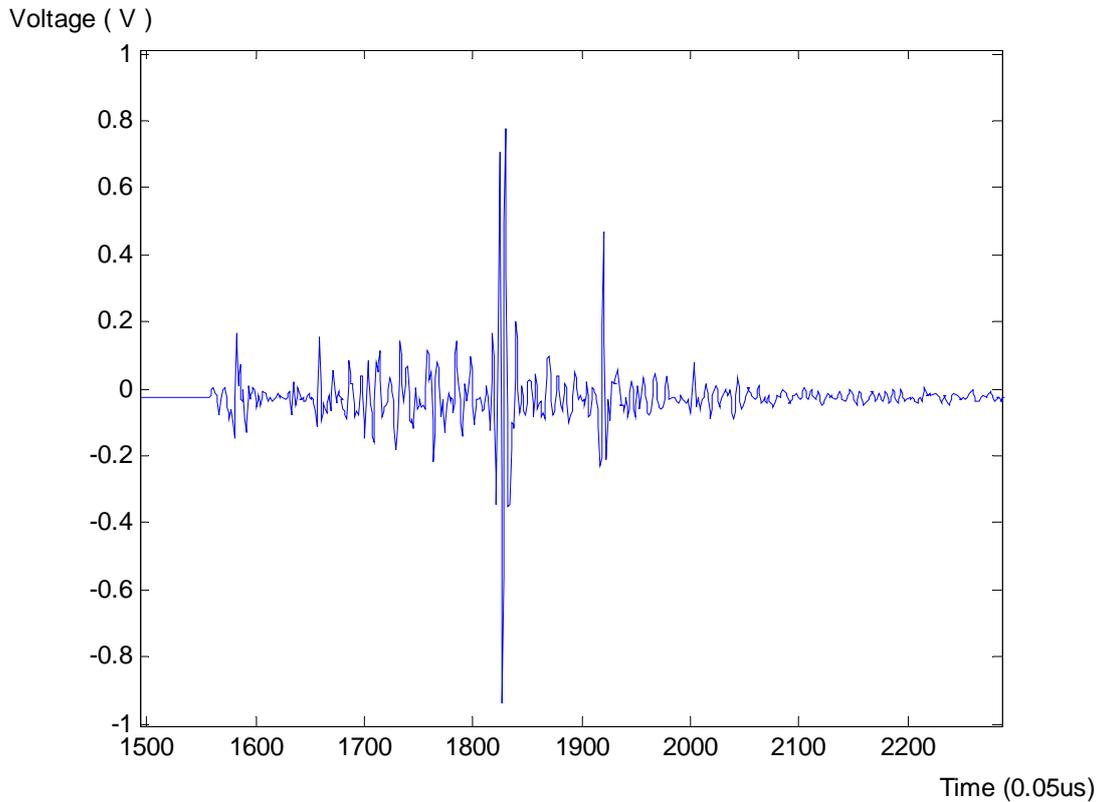


圖 2.6 A-mode 訊號示意圖

在醫用超音波上，目前最普遍的方式是使用陣列探頭，由探頭上依序排列的壓電單元，依序發射 A-line scan 訊號。將許多鄰近的 A-line scan 訊號結合，並將振幅於二維平面上以亮度表示，即為一般常見的 B-mode (Brightness mode) 影像。因為 B-mode 是由許多 A-line 排列組成，因此擁有 A-mode 檢測組織深度的特性，且 B-mode 為將橫向連續 A-line 依序排列組成的二維影像，可以顯示一個平面的超音波影像，因此可由 B-mode 影像觀察組織的剖面。B-mode 影像上，由組織介面所形成的反射訊號，會特別明顯而強烈。因此我們可以用那些明顯的反射訊號來辨識肝臟剖面結構上的分布。而大部分畫面呈現的是肝臟軟組織的 Speckle 訊號，有經驗的醫師將利用軟組織呈現的 Speckle 影像的紋理 (Texture) 的粗細程度，來判斷是否有肝實質病變 (Parenchymal liver disease)。

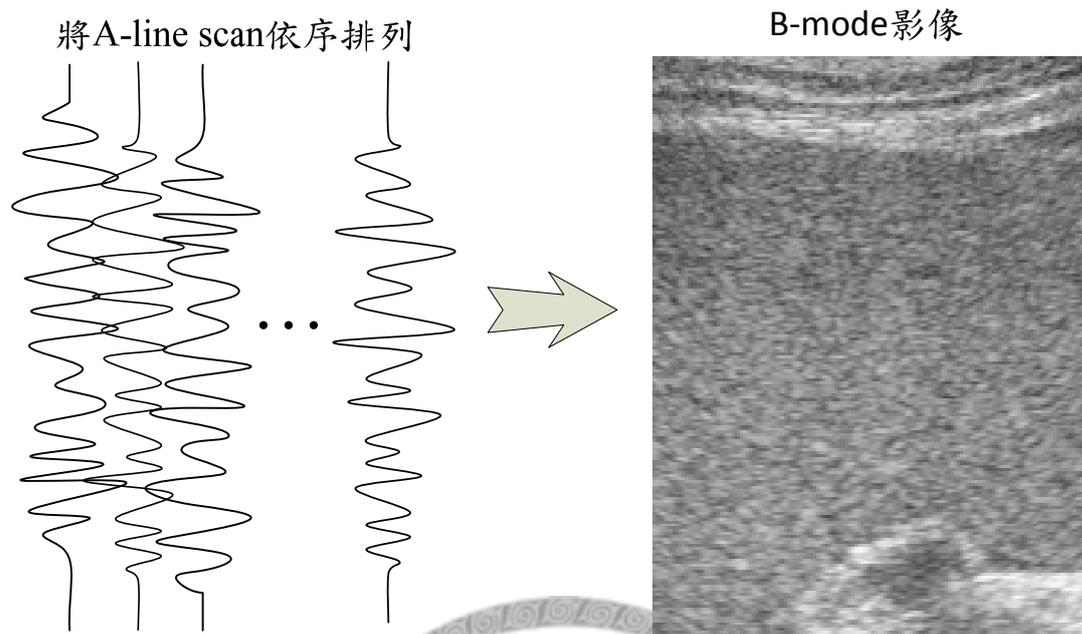


圖 2. 7 B-mode 影像示意圖

B-mode 影像雖是結合 A-line 訊號成像，但從訊號到成像上還需要一些調整。其中最需要克服的因素是衰減效應，當深度越深訊號越微弱。因此若直接從訊號成像，整張影像將十分不均勻，淺的地方因為振幅大會偏亮而深處會偏暗。因此在使用儀器抓取超音波影像時，儀器會提供 TGC (Time Gain Compensation) 調整功能，會將深處訊號的振幅加大而淺處的訊號振幅減小後才成像，使得所得影像在不同深度亮度並不會因為衰減效應而落差太大。但 TGC 調整在臨機操作上並非固定的，而是需要醫生視影像品質而做適當調整。因為探頭壓力，跟脂肪層厚度或反射界面的強弱，每個病患都有所不同，都會影響衰減程度，而使得不同區域的亮度以及其後的訊號強弱有所改變，因此醫生會照各個影像的情況做適當 TGC 的調整使得影像整體看起來清晰均勻。但這些浮動 TGC 的調整，以及不同組織介面的衰減效應不同，還有探頭壓力不均等不定因素，會使得訊號在各個不同的區塊上強度有所不同，而造成訊號在分析上跟統計上的一些困難。

2-2 超音波 Speckle 訊號之一階統計與散射特性

肝臟軟組織的超音波影像是 Speckle 影像，並無法解析肝臟軟組織的細微結構。但在臨床上有經驗的醫生往往利用肝臟軟組織的 Speckle 影像之紋理的粗細程度來診斷肝病。健康的肝臟組織其內結構排列整齊，因此 Speckle 影像的紋理較為細緻均勻 (Homogeneous)；而肝纖維化甚至肝硬化的肝組織其內結構紊亂，則其 Speckle 影像將呈現相對粗糙且不均勻 (Inhomogeneous) 的狀態。而從訊號統計面來看，由前人研究得知 Speckle 雖然是由散射效應造成的隨機訊號，但其內並非毫無資訊。其 Speckle 訊號的一階統計分布與其背後的散射特性息息相關[3]。因此從超音波訊號的一階統計推測其散射特性，與醫生在臨床上觀察肝組織之 Speckle 影像紋理以診斷肝臟病變，兩者是不謀而合的。本節將探討常見一階統計模型與其散射特性的關係。

2-2.1 散射理論

當超音波入射到粗糙面或是半徑遠小於波長的微小粒子時，少部分能量會以散射波形式輻射狀向四周散逸，此時介質稱為散射子。我們可以利用接收探頭將散射波接收獲得散射訊號。醫用超音波檢測發射跟接收大都是使用同一個探頭，此時只會接收到散射點背向傳回的散射波訊號，此接收到的訊號稱為背散射 (Backscattering) 訊號。

超音波入射到散射點時，並非所有能量都散射出去，大部分都被吸收或繼續傳遞下去而只有少部分形成散射；散射訊號中接收探頭能接受到訊號又只有所有向四周散逸的散射波中的特定角度訊號。因此收到的散射訊號只有發射訊號的極小一部分。散射子在不同的位置，大小等的情況下，其散射波對接收到散射訊號的貢獻都不同。一般用散射截面 (δ_s , Scattering cross-section) 這個參數來描述這個狀況。

Scattering cross-section, δ_s ：其定義為入射超音波能量為單位強度時所接受

到散射訊號的總功率。

實際情況要求散射子的散射截面是極其困難的，因此在 1872 年，Rayleigh 提出 Rayleigh 散射理論，假設當散射子遠小於訊號源至散射子間的距離實，散射點可視為圓形且將散射截面 δ_s 簡化成以下公式：

$$\delta_s = \frac{4\pi k^4 a^6}{9} \left(\left| \frac{G_e - G}{G} \right|^2 + \frac{1}{3} \left| \frac{3\rho_e - 3\rho}{2\rho_e + \rho} \right|^2 \right)$$

k ：波數， $k=\omega/c=2\pi/\lambda$

a ：散射半徑

G_e ：散射子壓縮率（Compressibility）

G ：周圍介質的壓縮率

ρ_e ：散射子密度

ρ ：介質密度

由以上公式可得知，單一散射子的訊號功率與散射子大小非常相關，與半徑的六次方成正比，也與頻率有關為頻率的四次方正比。考量實際有許多散射子的情況，若散射子大小均勻，則散射截面均勻。若散射子彼此大小不一，則散射截面的差距會十分大，而越大越強的散射子對背散射訊號的貢獻也越大。

在實際散射情況下，超音波背散射訊號是由超音波 resolution cell 內所有散射子的散射波，依其不同振幅不同相位以及不同的散射截面加代之後的結果，公式如下：

$$s(t) = \text{Re}[A \exp(i2\pi f_0 t)]$$

Re 為取實部， A 為回波訊號的複數振幅，是由各散射子貢獻加代之而成，可以表示為：

$$A = A_r + iA_i = A \exp(i\theta) = \sum_{j=1}^N a_j$$

其中 a_j 為第 j 個散射子的複數回波振幅。

A 與 a_j 都是複數。因此訊號的包絡 (envelope) 振幅 R 可表示為：

$$R = \sqrt{A_r^2 + A_i^2}$$

因此散射訊號是由各個散射子所造成的不同相位、不同振幅所加成的結果。可由散射訊號來推測散射子的分布狀態，如濃度、數量、大小、規律性等等。為了去除相位的變動，超音波散射訊號的一階統計通常以包絡訊號 (envelope signal) 來做統計。

2-2.2 Fully-developed Scattering 與 Rayleigh 分布

當超音波 resolution cell 內有大量散射子 (一般定義為 resolution cell 內的散射子數量大於 32 個以上)，散射子的位置為隨機分布，且散射截面為均勻 (homogeneous) 時，此時稱之為 fully-developed scattering。

當滿足 fully-developed scattering 的條件時，根據中央及限定理 (center limitation theorem) 其訊號將可表示成：

$$s(t) = x(t) \cos(\omega t) - y(t) \sin(\omega t)$$

其中 $x(t)$ 為實數振幅， $y(t)$ 為虛數振幅。且 $x(t)$ 、 $y(t)$ 之機率密度函數 (probability density function, PDF) 為互相獨立且相同 (i.i.d.) 平均為 0 的高斯分布 (Gaussian distribution)。

其包絡訊號：

$$R(t) = \sqrt{x(t)^2 + y(t)^2}$$

或由其 Hilbert transform $\hat{s}(t)$ 表示為：

$$R(t) = |s(t) + j\hat{s}(t)|$$

則包絡訊號機率密度函數 $p(R)$ 將會成為 Rayleigh 分布：


$$p(R) = \frac{R}{\sigma^2} \exp\left(-\frac{R^2}{2\sigma^2}\right)$$

其中 σ^2 為 $x(t)$ 與 $y(t)$ 之變異數。

而其相位 ϕ 將為均勻分布：

$$p(\phi) = \frac{1}{2\pi}, \quad 0 < \phi < 2\pi$$

在包絡訊號 R 之 PDF 為 Rayleigh 分布下，SNR 值 (signal-to-noise) 為：

$$\text{SNR} = \frac{\langle R \rangle}{\sigma_R} = 1.913$$

其中 $\langle R \rangle$ 為 R 之平均值， σ_R 為 R 之標準差。

綜合以上數學式我們可以得到，當散射子是 fully-developed scattering 的特殊

情況時，其包絡訊號的機率分布將會呈現 Rayleigh 分布而其 SNR 值為 1.913 的結論[1][2][3][4]。

但在真實人體超音波訊號中，組織往往會有特殊結構，因此其散射點將不是隨機且均勻分布的狀態，而不會滿足 fully-developed scattering 的條件。因此實際訊號中，幾乎不會有 Rayleigh 分布的訊號，一般將人體訊號所得到的非 Rayleigh 分布通稱 non-Rayleigh 分布。但由於人體組織其結構非常細微，其訊號分布與 Rayleigh 分布還是有些類似，因此 Rayleigh 分布可以作為各種不同組織其訊號 non-Rayleigh 分布的參考。

2-2.3 Non-Rayleigh 分布的各種散射情況

由於在真實人體訊號中很難找到 Rayleigh 分布而呈現各種 non-Rayleigh 的分布情況，1988 年 Tuthill 將各種分布以 Rayleigh 分布當基準依散射特性粗略的分為 pre-Rayleigh、Rayleigh、與 post-Rayleigh 三大類。

pre-Rayleigh 發生在當 resolution cell 內散射子數量不夠多（一般以散射子於 resolution cell 內個數不足 32 個為標準），使得散射不足以形成 fully-developed scattering 時，則其包絡訊號的機率分布，分布形狀將會比 Rayleigh 分布略為左偏而 $SNR < 1.913$ 。

post-Rayleigh 則是類似前人提出的 Rician 分布。包絡訊號為 Rician 分布的成因是，在 fully-developed scattering 的散射點外，還多出規律或有結構性的強散射子，這些規律的強散射子會使原來的隨機訊號中再產生額外的 coherent 訊號，使得整體訊號實部與虛部平均值不再為 0，如下所示：

$$s(t) = x(t) \cos(\omega t) - y(t) \sin(\omega t) + z(t) \cos(\omega t + \varphi_z(t))$$

其中 $z(t)$ 與 $\varphi_z(t)$ 分別為 coherent 訊號的振幅與相位。

則其包絡訊號機率密度函數為 Rician 分布：

$$p(R) = \frac{R}{\sigma^2} \exp\left(-\frac{\mu^2 + R^2}{2\sigma^2}\right) I_0\left(\frac{R\mu}{\sigma^2}\right)$$

其中 μ 為 $z(t)$ 的平均值， $I_0(\cdot)$ 為零階修正 Bessel 函數。

此時由於包絡訊號 R 內多了 coherent 訊號的成分，因此其統計分布將會比 Rayleigh 分布略為右偏且其 $SNR > 1.913$ 。

這三種大略的分類可以將散射模式粗分為三種：當軟組織內的結構稀疏雜亂時，其包絡訊號的一階統計會為符合 pre-Rayleigh 的情況；當組織內的結構細緻均勻時其包絡訊號一階統計將會近似 Rayleigh 分布；當組織內有緊密規則的排列而使散射訊號產生 coherent 時，其包絡訊號的一階統計將會呈現 post-Rayleigh 也就是 Rician-like 的分布[2]。

2-2.4 常見 Non-Rayleigh 分布模型

除了將真實生理包絡訊號的 non-Rayleigh 分布現象，以 Rayleigh 當基準分為 pre-Rayleigh、Rayleigh、與 post-Rayleigh 外，持續有許多研究希望能找出更適合的統計分布模型，來描述超音波生理訊號的 non-Rayleigh 分布。

在 1993 年 Shankar 等學者提出 K-distribution，以及其重要參數 M ：有效粒子散射個數，來描述當散射子特性[4]。此參數除了考慮散射子個數外且考慮到了散射截面均勻與否的特性。k 分布之 PDF 及重要參數如下：

$$p(R) = \frac{2c}{\Gamma(M)} \left(\frac{cR}{2}\right)^M K_{M-1}(cR), M > 0$$

$$M = N(1 + \nu), 0 > \nu > -1$$

其中 M 為有效粒子散射個數、而 ν 為描述散射截面均勻性的參數，當散射截

面越均勻 ν 趨近於 0，當散射截面極度不均勻 ν 趨近於 -1、 N 為 resolution cell 內實際散射粒子數、 $K_{M-1}(\cdot)$ 為 $M-1$ 階 Bessel 修正函數、 c 為與 R 之變異數 σ^2 有關的常數。

並且提出包絡訊號 R 之四階與六階正規化動差 r_4 與 r_6 ，與有效粒子散數個數 M 之間的關係：

$$r_4 = \frac{\langle R^4 \rangle}{\langle R^2 \rangle^2} = 2 \left(1 + \frac{1}{M} \right)$$

$$r_6 = \frac{\langle R^6 \rangle}{\langle R^2 \rangle^3} = 6 \left(1 + \frac{1}{M} \right) \left(1 + \frac{2}{M} \right)$$

當 Rayleigh 分布時 r_4 、 r_6 的值分別為：

$$r_{4\text{Rayleigh}} = 2$$

$$r_{6\text{Rayleigh}} = 6$$

由上述式子我們可觀察出有效粒子散數個數 M 的涵義。散射特性不完全由散射粒子個數 N 多寡來決定，也與散射截面均勻程度有高度相關。當散射截面均勻時， ν 趨近於 0， M 將會趨近於 N ；當散射截面極度不均勻使得 ν 趨近於 -1 時， M 將遠小於 N 。而僅有在 M 值很大時（即散射點數量夠多且散射截面相當均勻時），才能使 r_4 與 r_6 分別趨近於 Rayleigh 分布時的 $r_4=2$ 與 $r_6=6$ 。當 M 值很大時代表散射粒子夠多且散射截面均勻而使得散射特性符合 fully-developed scattering 的狀況；當散射粒子數太少或散射截面不均勻，都會使得 M 值偏小，而此時偏低的 M 值即可描述散射特性遠離 fully-developed scattering 的情形。

這意味著 K-distribution 與其參數 M ，在分布為 pre-Rayleigh 時，有著可同時描述其散射粒子個數以及散射截面均勻與否的優點。Shankar 也用模擬訊號以及假體實驗證實了 M 比 SNR 值更能有效區分出散射截面不均勻的情況[1]。

但 M 值的缺點是無法描述當組織中有緊密規律的結構，使得包絡訊號分布

呈現 post-Rayleigh 時的情形。而這個情形在實際組織訊號也是可能發生的，因此 k-distribution 以及其參數 M 在使用上受到限制。

因此 Shankar 又在 2000 年提出 Nakagami 分布與其參數 m 來描述散射特性。Nakagami 分布之參數 m 比 k-distribution 有著更廣泛的適用範圍，其用模擬與假體成功驗證參數 m 對於散射粒子數、散射截面均勻與否、以及週期性排列之散射子所造成的干涉情形使得訊號分布偏向 post-Rayleigh 等散射特性都能有效描述。[1]

Nakagami 分布之 PDF 為：

$$p(R) = \frac{2m^m R^{2m-1}}{\Gamma(m)\Omega^m} \exp\left(-\frac{m}{\Omega} R^2\right)$$

其中 m 為 Nakagami 參數而 Ω 為 scaling 參數：

$$m = \frac{\langle R^2 \rangle^2}{\langle R^2 - \langle R^2 \rangle \rangle^2}$$

$$\Omega = \langle R^2 \rangle$$

當散射子特性為 fully-developed scattering 時， $m=1$ 。當 $m>1$ 時為類似 Rician 分布之 post-Rayleigh 分布，而當 $m<1$ 時為 pre-Rayleigh 分布。當隨機散射粒子數少或散射截面不均勻時皆會使 m 值降低。而出現緊密取規律排列的強散射子時，散射子間因干涉現象而產生 coherent 訊號而使得分布偏向 Rician 分布使得 m 值升高。

綜合本節，我們可知超音波包絡訊號之一階統計，有前人研究的各種分布以及參數來描述散射子特性，而可能利用參數將不同特性的散射情況區分開來。而肝纖維化將會造成肝臟組織結構上的改變而使散射情況不同。因此只要充分了解肝臟組織以及肝纖維化於肝組織結構上的改變，推測肝纖維化的肝組織與正常肝組織兩者散射特性的差異，即有可能利用其超音波背散射包絡訊號的統計值將兩者區分開來而達到偵測肝纖維化的效果。

第三章 模擬研究及統計方法

由上一章可知一階統計參數可以推測出散射子的特性，在本章我們想將統計參數應用到實際肝臟訊號上，冀求以超音波訊號的統計參數辨別出健康肝臟以及肝纖維化的肝臟的散射特性，以達到偵測肝纖維化的功效。

我們將以超音波儀器由專業醫師所擷取的 B-mode 影像之 RF 訊號來當研究來源，因此本章開始將先介紹所用探頭資訊及影像跟訊號的資訊。之後將探討肝組織散射特性與統計參數的關係並做模擬研究，來選取所使用的統計參數。確定統計參數後，我們將考量實際訊號的情形並發展出統計方法來估測參數值，並以模擬驗證其可行性。最後確立方法的流程以偵測臨床人體訊號的肝纖維化。

3-1 資料來源與儀器介紹

本研究的影像及訊號皆是於台大醫院於專業醫師所擷取的，使用儀器為 Terason Ultrasound System 7L3，為一筆記型電腦連接探頭的系統。一部分影像是於超音波室在超音波檢查同時，順便利用我們所使用的儀器取得的，此部分的影像訊號主要用於方法的研究上；另一部分的影像，則是於台大病房，於肝穿刺手術執行前先取得的，之後再取得肝穿刺報告中肝纖維化結果。此部分的訊號用以評估我們發展的方法的效能。

探頭為頻率範圍 3 到 7MHz 的 linear array，共有 128 條 A-line，訊號取樣率為 20MHz。抓取影像時會同時在螢幕上顯示並儲存，其內有內建程式可將影像 RF 訊號轉換成 Matlab 可用的 ROW DATA。本研究均使用其內內建特定模式，影像深度約為 10cm，焦距為 5.5cm。在此模式下 frame rate 為 47~48Hz，一張 frame 點數的資料量為 128×2596 點。

每個病患約取三次肝臟影像，每次約取三秒的影像，約為連續 143 張 frame。以下為所取得的影像及訊號：

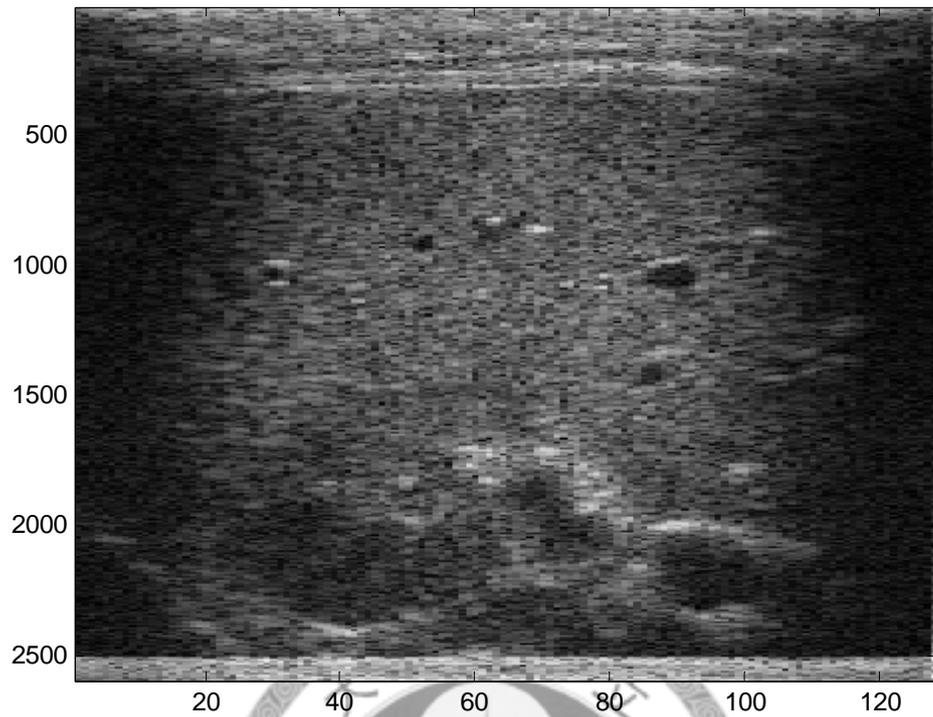


圖 3.1 超音波影像

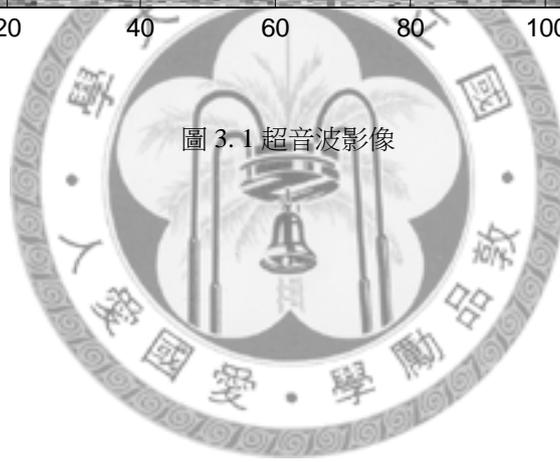


圖 3.2 超音波訊號

由圖可觀察出，兩側的訊號模糊灰暗，應是探頭邊緣壓力較微弱所造成。而上下肝組織邊界有強烈反射訊號，較無用的近場訊號被截掉置於訊號最尾端。由此張圖及訊號可觀察出肝組織訊號約從 300 點至 1700 點的位置。一張 B-mode frame 是由 128 條訊號所組成的。

此模式下探頭所發出的 pulse wave 訊號資訊，無法於廠商提供的操作手冊等資料取得，因此我們以鐵板訊號來分析其發射訊號的資訊。以下為打鐵板後所得的訊號以及頻譜：

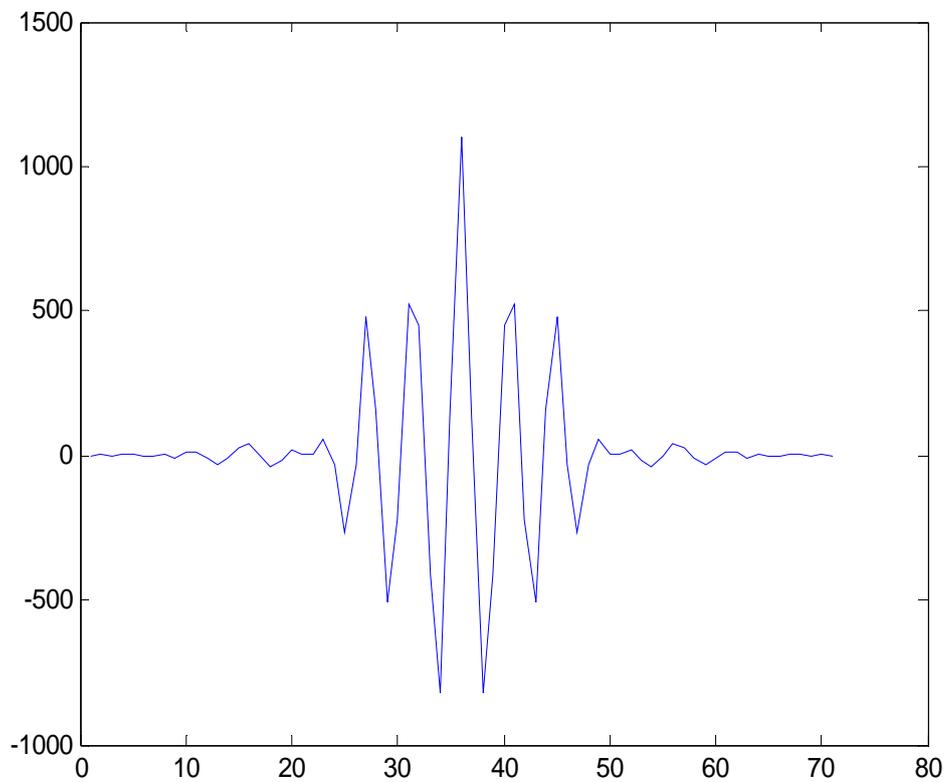


圖 3.3 探頭資訊—pulse wave

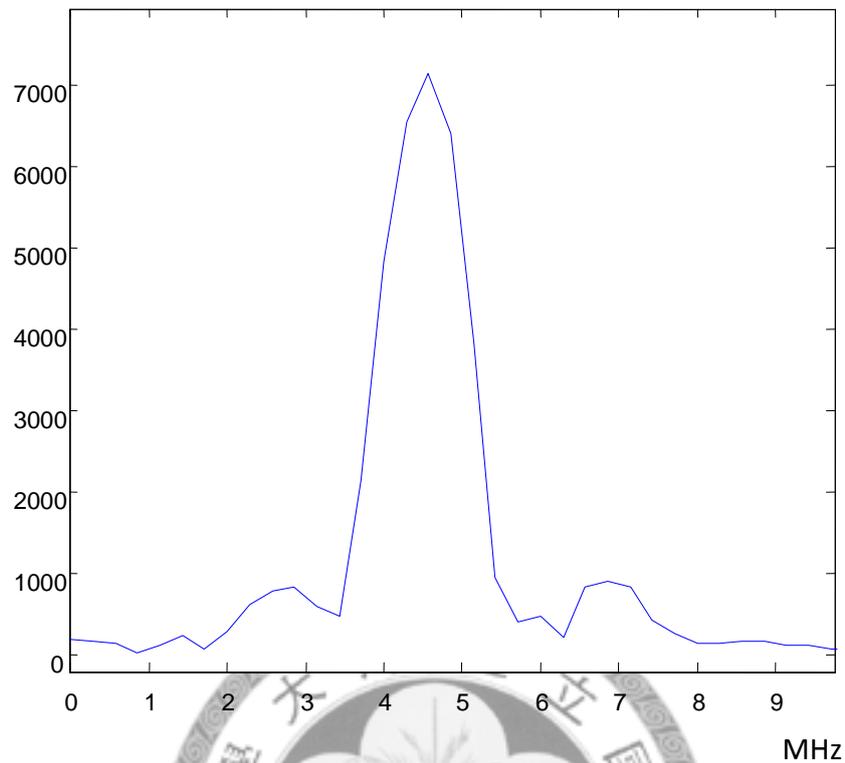


圖 3.4 探頭資訊—pulse wave 之頻譜

因此我們可得到此探頭在 10cm 深度的模式下發射訊號中心頻約為 4.5MHz，而頻寬約為 30%。

3-2 統計參數與肝纖維化的關係及模擬研究

本節我們將探討第二章所介紹的統計參數與肝小葉組織的關係，並推論肝纖維化生成後對統計參數的影響及做模擬驗證，以來選取本研究所要使用的統計參數值。

3-2.1 肝小葉結構與肝纖維化

肝臟是由稱之為肝小葉 (liver lobule) 的單元所組成，肝小葉有特定的結構。

而當肝纖維化進展時，其增生的纖維將會造成肝小葉結構上的改變。本節將探討正常肝小葉的結構與肝纖維化的病理進程，以推測其肝纖維化後散射特性與正常肝組織的差異，以利之後以超音波包絡訊號的一階統計值來區分兩者。

肝臟軟組織是由肝小葉的單元所組成，肝小葉為近似六角柱的結構。由橫切面來看，為近似六角形的結構，半徑約為 2mm，由特定的結蒂組織分割而成。豬的肝小葉結構與人類相近亦為六角形，但差別在於豬的肝小葉於六角形的邊上，有由結締組織所構成明顯的邊界。而人類幾乎沒有明顯的邊界，只有在六角形的頂點有 portal triads 與六角形中心有 central veins 的特殊結構。以下為肝小葉示意圖。

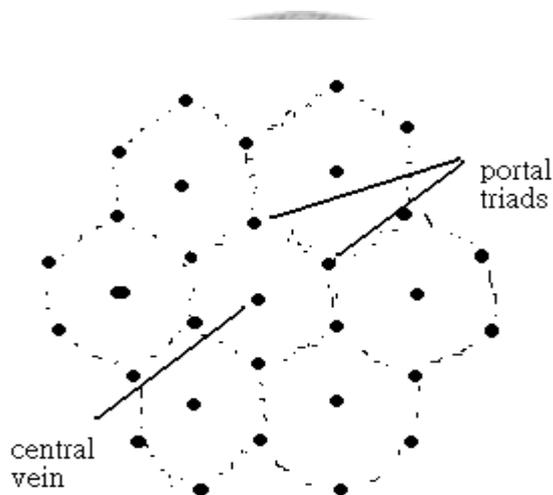


圖 3.5 肝小葉橫切面示意圖

由示意圖知，因 central veins 與 portal triads 為血管等結締組織構成且可明顯辨識，因此這些特定的結構將形成較強的散射點，有固定的規則排列。由於肝小葉寬度約為 2mm，所以這些強散射點的間隔約為 1mm。

所以由散射特性上我們可視肝小葉結構中 portal triads 與 central veins 的特殊結構為間距約為 1mm 的強散射子；而肝小葉內的肝細胞，以及血竇等較為細微且柔軟的組織，為近似 fully-developed scattering 背景散射子。因此我們可將肝小葉的散射特性簡化成由這兩大類散射子所構成。

肝纖維化 (liver fibrosis) 為肝臟持續發炎受損，肝細胞的損害速度大於復原

速度時，增生的膠原蛋白形成纖維填補了正常的肝臟組織的進程。當肝臟情況持續惡化，肝纖維化將循序漸進越來越嚴重以至於肝硬化。一般最常見的分級是以 Metavir Score 將肝纖維化依進展的嚴重程度由健康至肝硬化分為 F0、F1、F2、F3、與 F4 五個 stage。

F0：無纖維化。

F1：輕度肝纖維化。

F2：中度肝纖維化。

F3：重度肝纖維化。

F4：肝硬化。

當肝纖維化為 F1 時，纖維開始由 portal 周圍生成；當肝纖維化進展到 F2 時，於 portal 周圍增生的纖維開始蔓延，甚至開始於 portal 間相連，形成少數 portal 間的隔板(portal-portal septa)；當為重度纖維化的 F3 時，portal 間出現大量 septa，纖維也開始在 portal 與 central 間形成連結，但尚未形成結節 (nodules)；F4 為肝硬化，在肝小葉中生成許多結節(nodules)[6]。以下為其 4 個 stage 的示意圖：

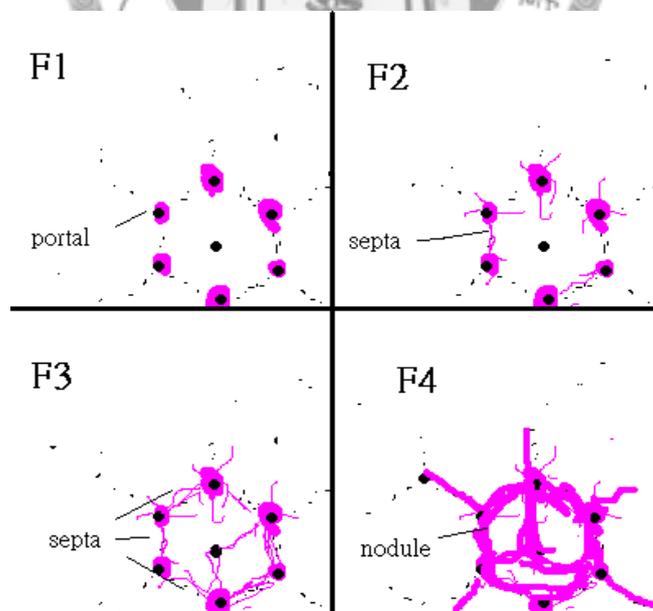


圖 3.6 肝小葉橫切面示意圖

由示意圖可觀察出，當 F1 時，纖維只在 portal 周圍增生。由散射結構來看，那些增生的纖維還是在原本 portal 的位置，因此並不會明顯影響肝小葉的散射結

構。但當發展到 F2 甚至 F3 時，那些蔓延的纖維以及 septa 將形成新增加的隨機強散射子，而打亂原有只由六角形 portal 與 central 結構形成的強散射點的規律性。此外增生的纖維為新的組織，散射截面將與原來軟組織結構有所不同，也將造成散射截面的不均勻度增加。而 F4 大量形成結節已經嚴重改變肝小葉的散射特性了。

因此從 Fibrosis stage F2 以上，增生纖維將會明顯改變原有肝小葉的結構。於散射特性上可造成打亂原有規律性以即使得散射截面不均勻兩種影響。因此 F2 以上的肝纖維化，將可能有機會由一階統計參數偵測出來。

3-2.2 統計參數與肝小葉散射特性的關係

1988 年 Tuthill 由肝小葉有特定結構的角度，使用一維散射訊號模擬，將各種不同模式的強散射點，分別混雜 fully-developed scattering 弱散射點，觀察其各種不同強散射點模式下回波包絡訊號 SNR 值的變化。其研究以超音波訊號中心頻率為 2.5MHz，-6dB 頻寬為 0.94MHz 的條件模擬。他發現當強散射點完全規律且間距為不可解析（Subresolvable, 間距小於二倍波長）或恰可解析（Resolvable, 間距約二倍波長至數倍波長間）時，因為規律的強散射點夠靠近而足以產生明顯干涉時，將使得其包絡訊號振幅分布為 post-Rayleigh，而 $SNR > 1.913$ 。當強散射點稀疏至可解析（Sparse, 間距大於四倍波長以上）時，強散射點將無法造成明顯干涉現象，其包絡訊號振幅分布將為 pre-Rayleigh 分布而其 SNR 值將小於 1.913[2]。

我們可由以上研究得知，當有特殊性質的強散點與以 fully-developed scattering 的弱散射點混雜。因背景已是 fully-developed scattering 且強度較弱。因此其背散射包絡訊號的分布為 pre-Rayleigh 或 post-Rayleigh 將取決於強散射點的特性。而這個模擬情況與有特定結構當強散射點的肝小葉結構十分相近。且肝

小葉有一定程度的規律性排列。因此我們可預見在正常肝小葉中，其強散射點雖然不夠多不足為 fully-developed scattering，但 SNR 值並不會因此下降而偏離 1.913 太多，而會因為其結構上的規律性，使訊號產生建設性干涉而使 SNR 值升高甚至大於 1.913。

但 Tuthill 的研究只告訴我們當強散射點夠緊密且規律排列，使得散射點的回波訊號間產生建設性干涉時，將會使 SNR 值有升高的趨勢，可是實際肝小葉的散射情況卻更為複雜。首先肝小葉內的強散射點因為屬於生物組織，因此不可能如同模擬般的完全規律；再者，其研究中強散射點間距為可解析、恰可解析與稀疏間的界定很模糊，是否會讓 SNR 值明顯升高應該還是得取決於間隔排列的散射點是否能造成明顯的建設性干涉。干涉現象明顯與否，應該是與間隔的距離，訊號的波長以及訊號的頻寬皆有關係，不能以特定波長間距當標準而一概而論。且依肝小葉強散射點間距 1mm 粗估，其散射點間超音波路徑長將為 2mm 左右（間隔為 1mm 則背散射訊號來回需走 2mm 的長度），而腹部超音波探頭的頻率約為 3~5MHz，則肝小葉結構中強散射點間的超音波路徑長將為 4~6 倍波長，已為 Tuthill 定義的 Sparse 的情況了。因此肝小葉結構的規律性是否真能因建設性干涉而使統計參數值偏高還需特別探究。另外我們也想觀察以上規律性對 Nakagami 參數 m 值的影響。因此我們決定仿照 Tuthill 的模擬實驗做進一步的模擬。

3-2.3 模擬研究－肝組織規律性與統計參數

我們想要從模擬驗證，來檢視本研究所使用的超音波探頭之訊號特性，有無辦法利用一階統計偵測出當強散射點為 1mm 間距的規律性。研究所使用的超音波儀器，其中心頻率約為 4.5MHz，頻寬約為 30%。而肝小葉強散射點的間距為 1mm 左右，則其強散射點間的超音波路徑長將約為 2mm，此路徑將約為 5 倍波

長以上。在此頻寬的條件下，我們很好奇間隔 1mm 的強散射點，是否能造成足夠的干涉現象而使得統計參數值升高。

再者我們想探究當散射點為有一定程度規律性但不完全規律時，是否也會使得統計參數升高，這個情況應該是比較近似真實人體正常肝小葉的情況。而我們也想知道當纖維化嚴重時，增生的隨機纖維對參數值的影響，因此我們增加了不規則隨機出現的強散射點，觀察那些多出來得隨機散射點對統計參數值有哪些變化。最後以強散射點為完全隨機的分布情況來與上述情況比較。

依照上述的情況，我們將以四種模式的強散射點混雜 fully-developed scattering 的背景弱散射點。以中心頻為 4.5MHz，頻寬為 30% 的 Gaussian pulse 模擬發射訊號。強散射點的模式我們將以以下四種 case 來實現：

Case1：間隔為完全規律的強散射點，間距為 1mm。以此極端情況探討 1mm 的間隔對統計參數值的影響。

Case2：間隔為有一定程度規律性的強散射點，兩點間的間距為高斯分布，其平均為 1mm，標準差為 0.25mm。欲以此來描述近似真實肝小葉的散射情況。

Case3：於 Case2 的強散射點外，額外的增加隨機的強散射點，其參雜密度為 1 個/mm。以此情況來模擬當肝纖維化嚴重時，除了原本的結構外又額外增生隨機出現的纖維的強散射點。

Case4：強散射點完全隨機，其參雜密度為 1 個/mm。以此極端情況與以上情況參照。

我們將模擬發射訊號與上述散射特性做散射模擬後，將所得的回波訊號做包絡，取其大量點數的包絡訊號（取 100000 點訊號，訊號取樣率為 20MHz）來分別做 SNR 值以及 Nakagami 值的統計。結果如下：

SNR 值的結果：

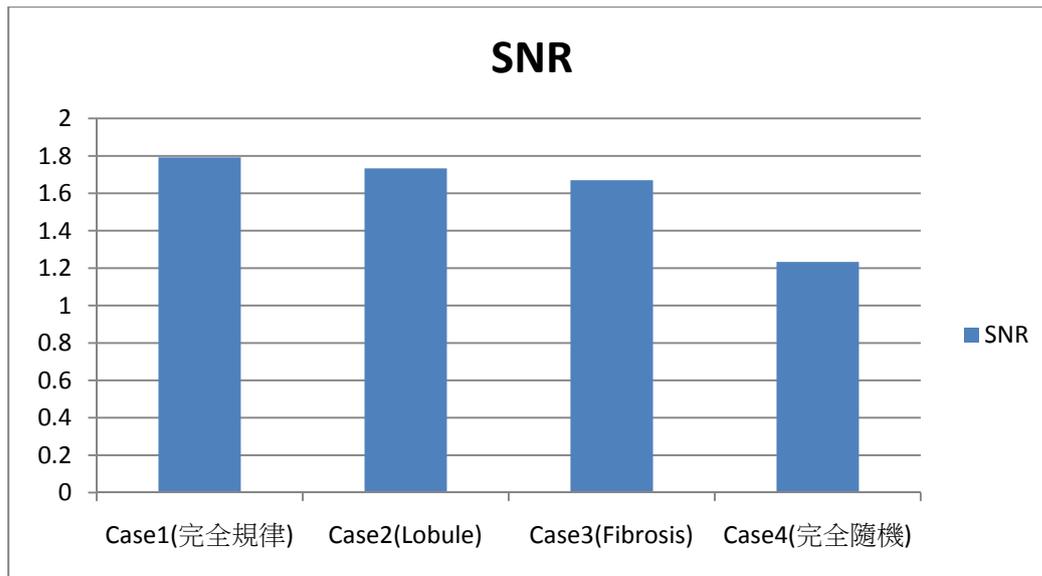


圖 3.7 模擬訊號之 SNR 值

Nakagami-m 值的結果：

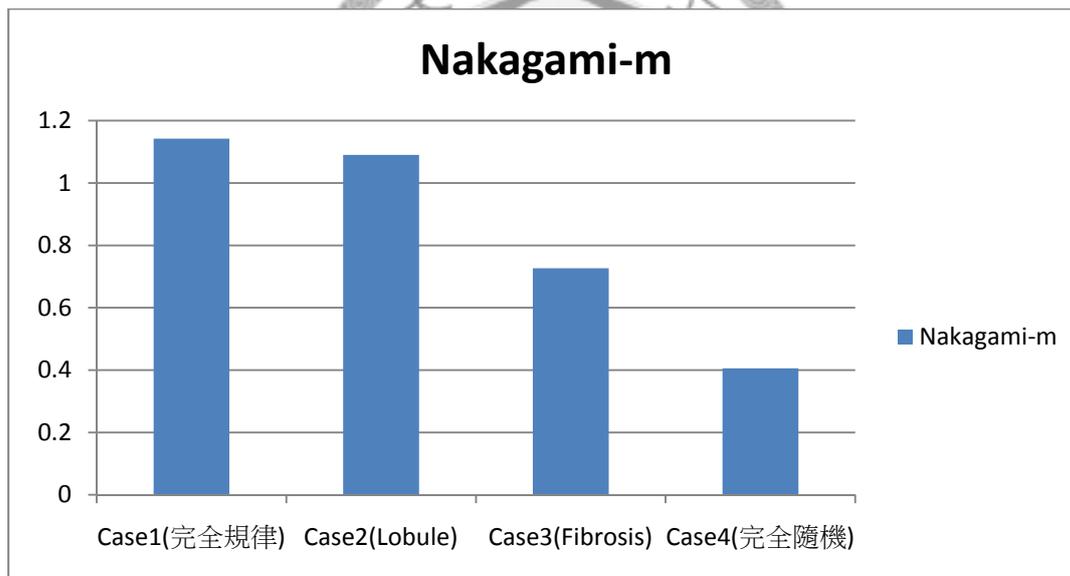


圖 3.8 模擬訊號之 Nakagami-m 值

由上述結果，我們發現在我們所設的模擬環境下，1mm 左右的間距無論完全規律或只有一定程度的規律性 (case1 與 case2)，Nakagami-m 值與 SNR 值皆遠比 case4 時完全無規律的強散射點還高，因此 1mm 的規律性是可被上述兩種參數偵測出來的。但 Nakagami-m 值對 1mm 的規律性有較好的描述，由 Case1 之結果可知當散射點間隔為 1mm 完全規律時，並無法使 SNR 值大於 Rayleigh 分布時的 1.913，但可使 Nakagami-m 的值大於 Rayleigh 分布時的 1。而比較 case2 與

case3，當 case3 比 case2 額外增加了隨機得強散射點後，Nakagami-m 值的下降程度比 SNR 值顯著。因此我們可得到就肝組織的規律性而言，Nakagami-m 值比 SNR 值更能偵測出健康肝組織 lobule 強散射點的規律性。此外當額外隨機的纖維生成時，Nakagami-m 的下降較為顯著，因此對於偵測肝纖維化而言，Nakagami-m 的效果應該比較好。

且於 Shankar 於 2000 年的研究中[1]，他成功用模擬驗證出 Nakagami-m 值對於散射子的散射截面不均勻程度能有效描述。散射截面不均勻將使得 Nakagami-m 值下降。

3-2.4 選取統計參數

由於肝小葉結構以及肝纖維化進程，加上統計參數的性質，我們發現肝纖維化改變散射特性近而影響統計參數有兩個層面：1.生成的纖維使得原本肝小葉內由 portal 與 central 上的強散射點形成的規律性被打亂。2.生成的的纖維將會使散射截面更不均勻。

由第二章所介紹的 SNR 值、K-distribution 的有效散射粒子數 M 以及 Nakagami-distribution m value 來看，K-distribution 的有效散射粒子數 M 並無法描述規律性所造成的干涉現象進而產生 coherent 訊號的情況，因此可能對肝組織的規律性改變比較無法偵測出來因此不採用。而 SNR 值由前節模擬可驗證 SNR 對 1mm 的規律性不如 Nakagami-m 值敏感。因此採用 Nakagami-m 值可能是較好的選擇。

我們可以預見 Nakagami-m 參數在中重度纖維化時，因為增生的纖維打亂原有結構的規律性，將使得 Nakagami-m 值下降，且增生纖維也會造成散射截面不均勻的現象，此特性亦會造成 Nakagami-m 值的下降，因此在中重度肝纖維化時，Nakagami-m 值應會明顯比 1 還要來的低；而健康的肝臟保持著較好的規律性以

及較均勻的散射截面，因此 Nakagami-m 值會較高而接近甚至超過 Rayleigh 分布時的 1 而有較高的值。因此本研究將以 Nakagami 分布的參數 m 值，來當偵測中重度肝纖維化的工具。

3-3 實際訊號參數統計上的難題

雖然我們推論利用 Nakagami-m 參數估測可能將重度肝纖維化與健康的肝組織區分出來，但在實際應用面上確有一些先天的限制使得正確統計參數值的估測並不容易。

在統計參數的估測上，選取的訊號點數越多，則估測出來的統計值將越接近實際參數值而越準確。但在以陣列探頭所取得的實際超音波影像的 RF 訊號上，不同位置的訊號，卻因為衰減、探頭 TGC 調整、以及陣列探頭壓力不均等因素，使得不同位置的訊號彼此間強度不一樣。此現象會造成統計參數的估測上很大的難題。

以最簡單的 fully-developed scattering 以及衰減效應為例。當不考慮衰減效應，包絡訊號 R 的 PDF 為

$$p(R) = \frac{R}{\sigma^2} \exp\left(-\frac{R^2}{2\sigma^2}\right)$$

其中 σ^2 為 R 的變異數為定值。但當我們考慮衰減效應以及訊號深度 Z 時，則訊號強度 R 之期望值將隨深度 Z 改變，則 σ^2 將不再為常數而為亦為 Z 的函數，則考慮深度及衰減效應後，真實包絡訊號 R 的 PDF 則需改寫為

$$p(R) = \int_z \frac{R}{\sigma^2(z)} \exp\left(-\frac{R^2}{2\sigma^2(z)}\right) dz$$

將不再是 Rayleigh 分布。而使得我們無法藉由包絡訊號的一階統計來測得其 fully developed scattering 的散射特性[5]。

若光只有簡單的衰減特性，我們將可利用數學將衰減效應造成的強度衰減補

償回去。但由陣列探頭所取得的實際超音波肝臟影像的 RF 訊號情況遠比單一衰減效應複雜。探頭壓力不均也會使每條 A-line 的強度有所不同，而真實人體的組織差異，如脂肪、肋骨、氣泡、血管等組織的衰減效應都不盡相同，難以簡單準確的將衰減效應補償回去，且臨機操作的 TGC 調整更會使得所收到的訊號強度不可預期而更難以還原補償會去。因此在實際超音波影像的訊號上，要將各個區域強度不均的現象補償回去將有極大難度。

此外反射訊號的強度比散射訊號強許多，明顯的反射訊號可用肉眼避開，但還是有些反射訊號會混雜在 Speckle 內而無法由肉眼挑出。當所選取的訊號範圍太大，其內非常容易藏有肝組織內反射介面的訊號。此時若將反射訊號一起納入統計來估測散射特性，則反射訊號將會被視為極強的散射點，使得整體散射截面非常不均，而使得 Nakagami-m 參數值大為降低，而錯估應有的散射特性。

因此雖然我們希望一次選取夠多訊號量來估測出準確的統計參數值，但礙於上述超音波訊號的特性以及人體組織的變異，在實際的統計上將會迫使我們一次所選取的訊號沒有辦法太多，而使得參數估測不準確。因此我們必須找出有效的方法來準確的估測出 Nakagami-m 值或其趨勢。

3-4 統計方法

在實際訊號的參數統計上，一般的方法是選取 ROI (Region of interest) 後，由 ROI 內的訊號點做統計求得參數。但由於上一節提到的種種因素，如區域間強度不均以及反射訊號等，會大大的干擾參數的估測。我們研究發現 ROI 只要稍大，強度不均以及反射訊號等因素，將會大大的影響參數值。因為強度不均及反射訊號混入等之因素無法控制，而使得同一個病患 ROI 挑選區域只要稍有不同，參數值的差距就非常大，而無法就各個病患估測出有代表性的 Nakagami-m 值。光是同一個病患就無法估測出有參考性的參數值了，更遑論能在不同的病患間偵測出肝纖維化與否的情況。

但那些因素由上節所述，強度不均現象的補償因為受到太多因素影響，因此實際於補償運作上並不是那麼的容易，補償了也不一定正確；而混雜在 speckle 內的反射訊號並非由肉眼挑選 ROI 可以完全剔除的。因此這些問題要解決困難重重。

所以我們只好改採取將欲求 ROI 切割成許多小 block，再由每個 block 去算得 Nakagami-m 參數的方案。因為 Block 選取越小，一次參與參數統計的區域越小，強度不同的效應就能減低甚至忽略；但 block 太小也造成了統計點數不夠使得參數估計失準。因此 block 大小的選取需要依經驗去做 trade off。本研究依經驗採取一個 block 為橫向 3 點縱向 130 點訊號的矩形，即為臨近三條深度約 5mm 的訊號。橫向上只取 3 點比較不受探頭壓力不均的影響，而縱向只取 5mm 也將衰減的因素減到極小。

但一次運算的 block 因為其範圍太小其內資料量不夠，對於參數估計失準的影響是無法避免的。因此我們無法用數個 Block 所求得的參數值即代表此肝臟的統計參數值。因此需要大量 block 所求出的參數值，將那些參數值的分布做 histogram 圖統計，再觀察其分布趨勢，才是比較可行且客觀的方法。

我們將避開超音波圖形上兩側訊號模糊的部分，也避開上下肝臟邊界的影響，而選取中央大範圍區域當 ROI 於其內切割成許多 3×130 的小 block。為了增加 block 的數量使 histogram 的統計趨勢完整我們運用一些技巧：一次選取連續 10 張 frame 的訊號，選取其中間區域當 ROI，以及每個 Block 間做適當的 overlap。

我們分別選取一個 F1 stage 及 F3 stage 的影像做分析，觀察其 Nakagami-m 值 histogram 的分布情形：

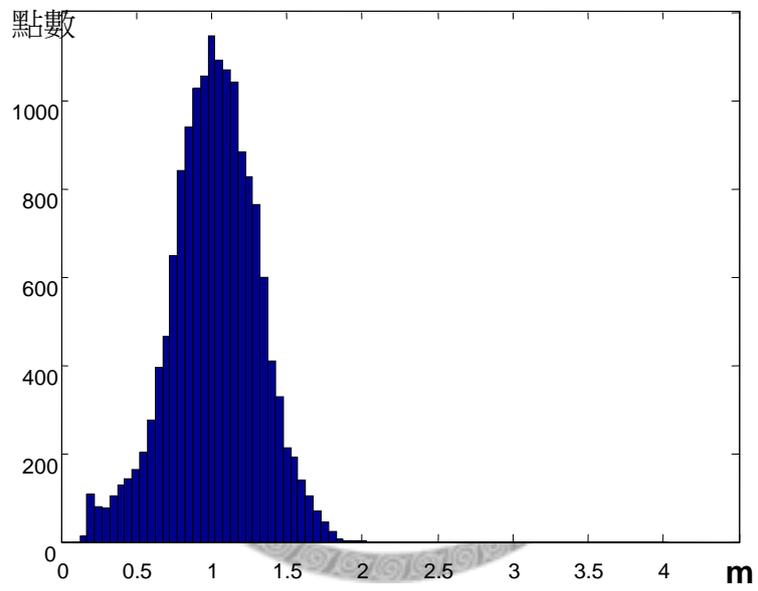
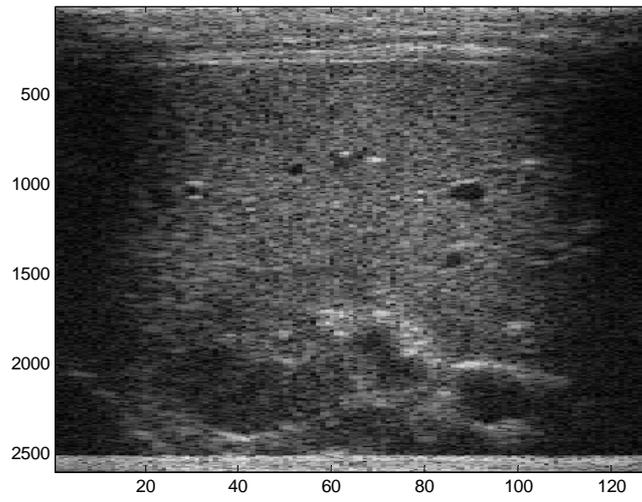


圖 3.9 F1 之影像及 Nakagami-m 值 histogram

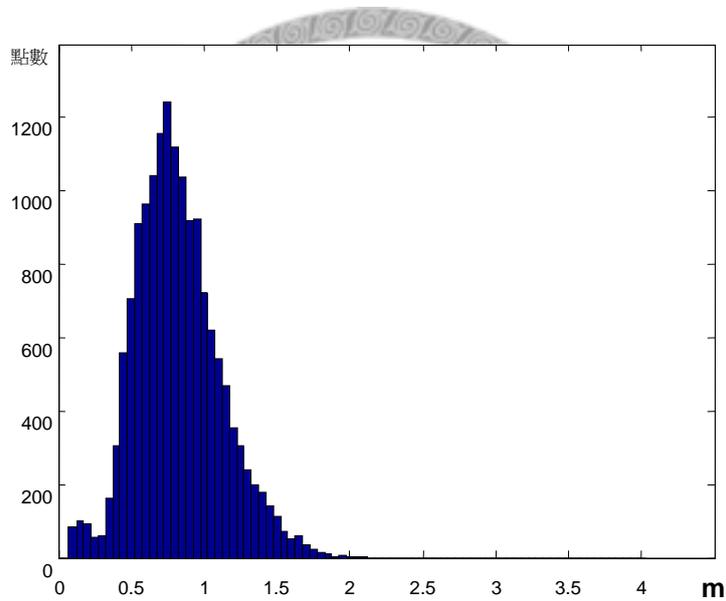
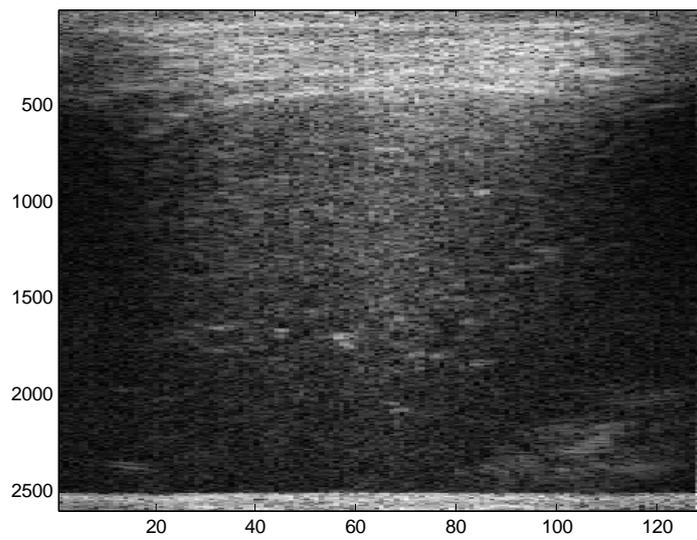


圖 3.10 F3 之影像及 Nakagami-m 值 histogram

比照 F1 與 F3 的 Nakagami-m 值 histogram，我們發現令人振奮的結果。F1 的 histogram 趨勢明顯右偏，代表 Nakagami-m 值有偏高的趨勢，而且主要在 1 附近；而 F3 的 histogram 相對明顯偏左而值普遍偏低約在 0.7~0.8 左右。這與我們之前 3-2 節的模擬與推論是十分接近的。

3-5 統計趨勢的估測與模擬研究

雖然上節得出良好結論，但在實際應用上我們不可能每個病患都跑出其統計 histogram 分布由人的判斷來看其分布差異，這樣不僅耗費人力，也難有量化的準則。而一般觀察分布的趨勢，常用而且直覺上不外乎眾數 (Mode)、中位數 (Median)、以及平均值 (Mean) 這三種。以中位數及平均值最為普遍而好算，但眾數最直觀，即 histogram 分布最顯著的 peak 所在之處。

眾數在估測有相當的困難，取決於組距，當組距不同，眾數會有些微的差異。當組距越小眾數越準確，但當組距太小而使得分布不平滑有上下起伏時，眾數則沒有參考的價值。真正的選取需要依經驗，讓組距越小越好卻又不破壞其平滑性。不適當的組距以及適當的組距如下圖所示：

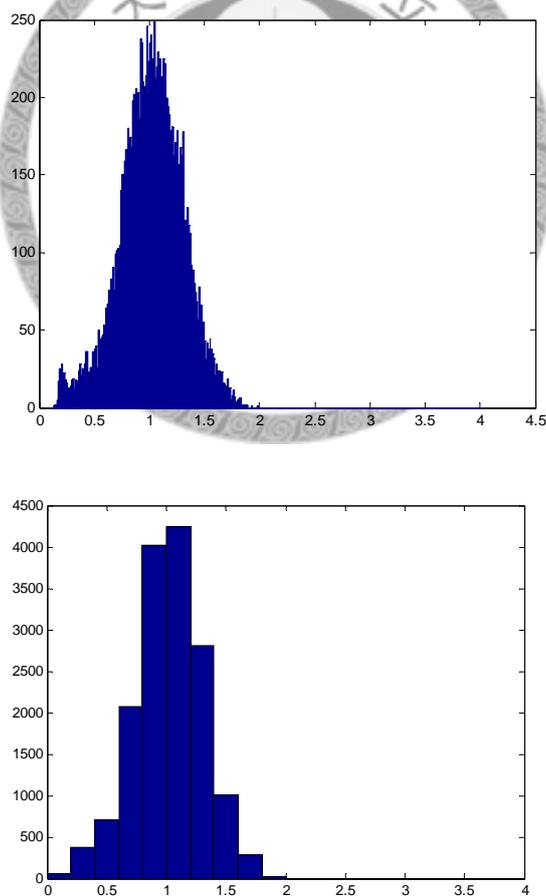


圖 3.11 選取眾數時不適當的組距

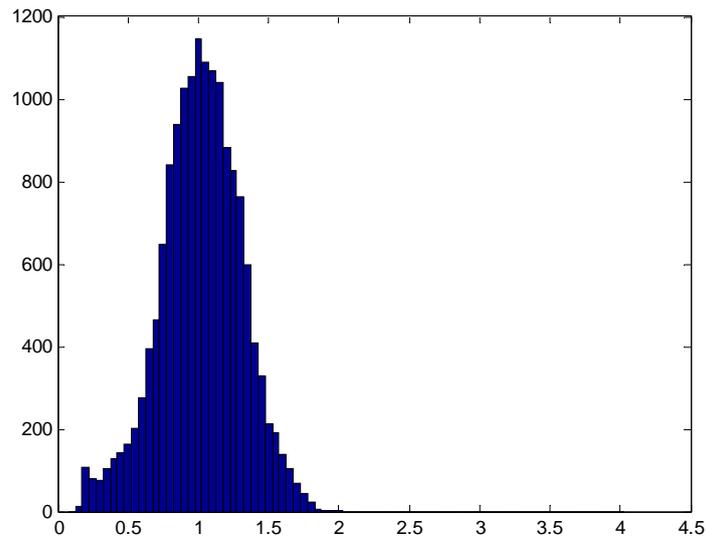


圖 3.12 選取眾數時適當的組距

本研究依經驗，對於所求出來的 nakagami-m 值 histogram 分布情形，發現以 0.05 為組距時分布夠穩定且能夠準確到估測出有鑑別度的 nakagami-m 值之眾數。此外眾數估測並非直接挑取最顯著的 peak 值當估測值，因為組距是固定的，若值皆挑最顯著的 peak 值當眾數，則不同的分布可能有一模一樣的眾數值。因此我們採用 Czuber's method 來估計眾數值。這個方法除了挑選最顯著的 peak 外還挑選臨近兩旁的高度做參考，利用幾何原理，將中間 peak 與兩旁高度形成的對角線交點當成是眾數的估計值。如下圖所示：

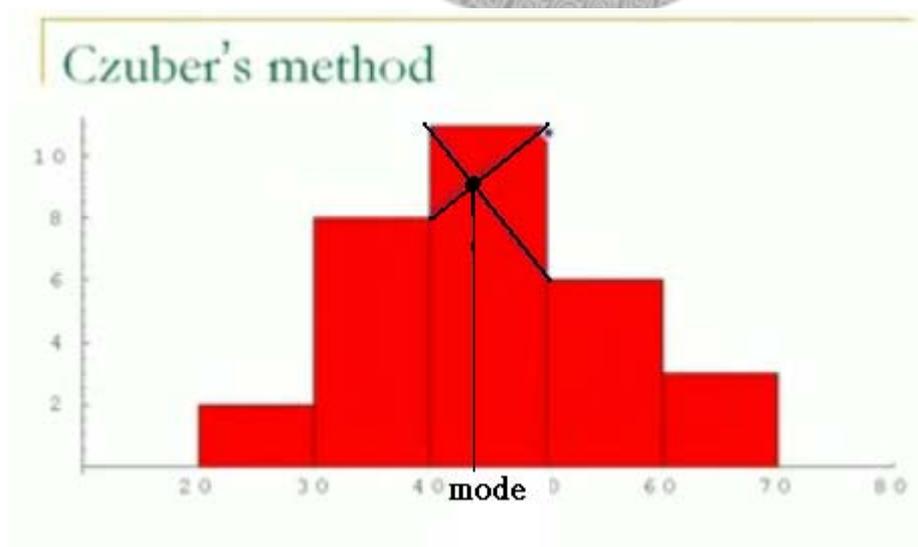


圖 3.13 Czuber's method 示意圖

眾數 M_0 其公式為：

$$M_0 = L + \frac{\Delta_1}{\Delta_1 + \Delta_2} \times d$$

L：眾數所在組下限

d：組距

Δ_1 ：眾數所在組次數與其下限的鄰組次數之差

Δ_2 ：眾數所在組次數與其上限的鄰組次數之差

我們將嘗試以眾數，中位數，以及平均數的方法來估測 nakagami-m 值 histogram 分布情形，但我們對其準確性還有所存疑。因為當我們切割成小 block 做參數統計時已經有偏差過一次了，之後又就其分布估計眾數，中位數，平均數。所估計出來的值是否有跟實際的參數值有良好的相關性，是值得我們探討的。

但因為真實訊號的實際參數值無法求出，所以我們以 3-2.3 小節所做的模擬來驗證。3-2.3 小節我們共分為 4 個 case，其參數值皆是以大量點數運算出來的結果。因此我們把當時求出來的參數值當參考值。而我們將當初模擬的訊號用相同的方法切割成小 block 求其參數分布後，分別以眾數，中位數，平均值來估測，並比較其與參考值的差異。

模擬結果如下：

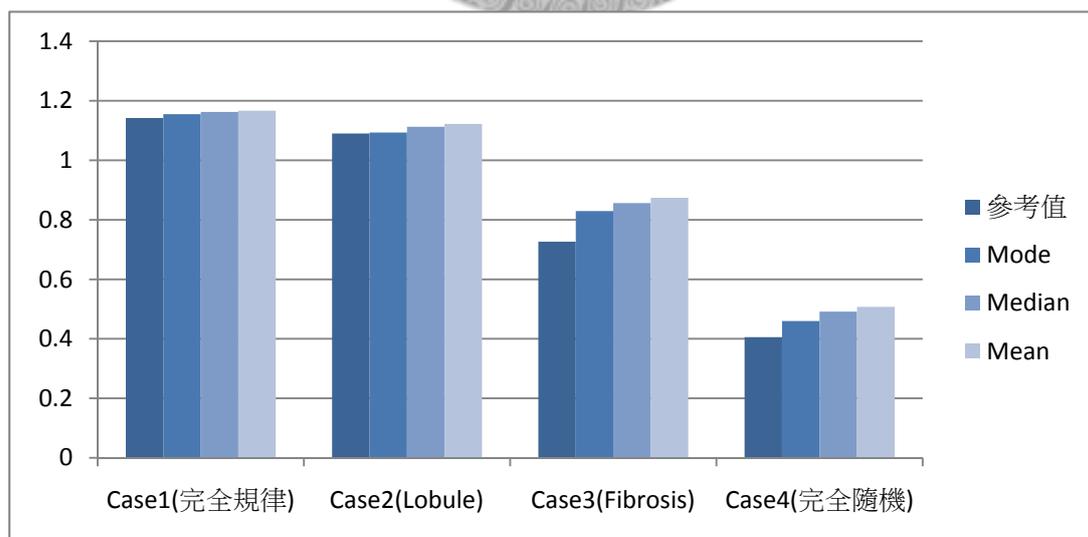


圖 3.14 模擬－Nakagami-m 值參考值與分布趨勢量值比較

我們發現將訊號切割成小 **Block** 分別做統計後，其分布之眾數，中位數，平均數這三個趨勢量值，與實際參考值有些微差異，皆稍微偏高，而以眾數最為接近參考值。雖然皆稍微偏高，但其各個 **case** 間的趨勢我們還是可以明顯區分出來。至於 **case3** 與 **case4** 有較大的偏差，我們猜測是因為裡面有隨機出現的散射子，當我們切成小塊 **block** 做統計時，每塊取樣到的散射訊號其散射特性，可能會因隨機出現散射點的隨機出現導致的濃度不同而有所偏差，因此有比較明顯的差異。但這個並沒有影響到四個 **case** 的趨勢，且這個情況也是真實訊號可能會遇到的。

因此我們覺得雖然切成小塊 **block** 之後算出參數值再去其分布統計，再由眾數，中位數，平均值等統計趨勢量數來估測，這個方案雖然屬折衷方案，但在準確性上可以接受，而且解決了超音波訊號強度不均上的先天問題。

3-6 反射訊號的影響以及選取眾數當分布趨勢估測的理由

反射訊號在選取 **ROI** 的統計上，一直是很大的問題，雖然肉眼可以避開許多明顯的強反射，卻依舊有許多較纖細界面所形成的微弱的反射訊號混雜在 **Speckle** 影像中而使得肉眼無法變試出來挑除；而我們也知道若將反射訊號誤判成散射訊號來做一階統計參數值估測，那其訊號較強的特性會使統計值誤以為是訊號遇到了散射截面極度不均勻的散射子，而使得統計參數於散射特性估測上失準而無法預測出我們真正關切的肝組織細微結構的散射特性。

我們將訊號切成小 **block** 做統計，解決了各個區塊超音波訊號強度不均的問題，但卻無法真正解決反射訊號混雜在散射訊號理的問題。那些反射訊號還是藏在散射訊號的 **speckle** 內而大大影響參數值。但我們發現此方法可以一定程度的將混雜反射訊號的 **block** 區分出來，如下圖表示：

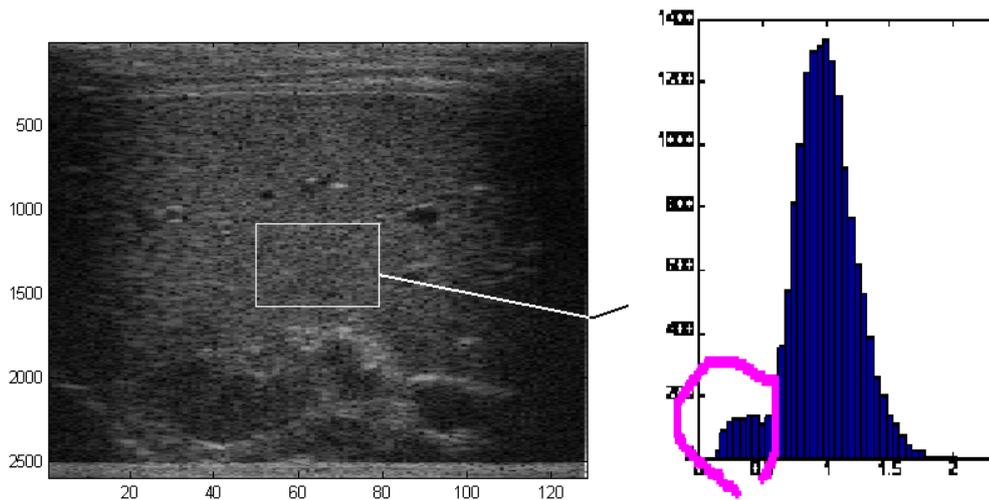


圖 3.15 反射訊號於 Nakagami-m 值分布的影響

由圖所示，即使我們盡量挑選了細緻均勻而看似無反射訊號的 speckle 影像之訊號做參數統計。在當切成小塊 block 做 Nakagami 趨勢統計時，還是有少數的反射訊號造成 block 參數值大大降低。

但這情況不見得完全不好，從另一個角度來看，挑選小塊 block 會有將混雜反射訊號與純粹散射訊號的 block 由參數統計區分開來的效果。當我們 block 選取得夠小，大部分沒有混雜到反射訊號的 block 其參數統計出來將呈現正常的分布；而少數混雜到反射訊號的 block 其所求得的參數值將會大大降低而自成偏低分布，而因此區分開來。

但我們很難以武斷的以一個特定的閾值來區分兩者。因為有反射訊號的參數值與純粹散射訊號的參數值，兩者皆呈現分布狀態，並且互相 overlap。但含有反射訊號的參數值分布我們幾乎無法控制其大小，因為即便我們用肉眼盡力剔除，反射訊號還是存在，表示反射訊號的量我們並不能完全控制。因此在判斷肝組織 nakagami-m 值分布的趨勢量數時，反射訊號還是會參與影響，當我們武斷的以特定閾值區分兩者時，那散射訊號得分布也會一起受到影響而干擾判斷，尤其以中位數與平均值顯得最為嚴重。

而我們認為眾數對反射訊號的容忍度是非常好的。當反射訊號的分布夠小，明顯可以看出其對眾數的影響是微乎其微的。也許當反射訊號分布太大會些微的

影響主分布（散射訊號的統計分布）的眾數，但影響也很小，而且當我們資料有篩選過避開大範圍的反射訊號時，反射訊號幾乎可以被我們控制到不會過大。甚至由我們研究的經驗來看，只要選取的 ROI 內反射訊號不要太多，對於眾數的影響是微乎其微的，即使有少數可辨識的反射訊號在其中，我們甚至可以不用避開他們而值皆由趨勢分布的眾數來估測出有效的統計值。

因此我們幾乎可以確定，在 ROI 內切割成小塊 block 做參數統計，解決了超音波訊號不同空間區域強度不均的問題；而我們可從各個 block 求出的參數分布的 histogram 趨勢量數來估測出有效的參數統計值；當我們趨勢量數採用眾數時，我們相信這個方法將能有效的容忍反射訊號所帶來的影響。

3-7 訊號篩選

我們確立了統計方法後，覺得利用此統計方式應該可以做出不錯的估測。但由於我們所用的訊號是人體 B-mode 影像的 RF 訊號，訊號品質跟病患的狀況，以及醫生的人為操作很有關係。所以我們必須以影像品質來判斷訊號品質，來確保我們之後所做的分析是有效的。

就影像品質及訊號品質方面，關於單張影像，我們認為中央區域是比較好的。因為兩側會因處於探頭邊緣而訊號模糊，而影像的上端為肚皮與皮下脂肪等，要一段距離後才會進入肝臟。而肝臟與肚皮的界面附近會有些微反射訊號的影響。而影像下端則是肝臟的邊緣，有繫帶或肝臟邊界等結締組織的反射介面，而且到了一定的深度後因為衰減效應而訊號微弱。因此我們通常僅取超音波影像中央部分當所分析的訊號。因為眾數對反射訊號的容忍度很高，因此若無特別明顯且大範圍的反射介面於中央區域內，我們一般的處理方式是即把中間區域當成 ROI 並做分割統計處理。

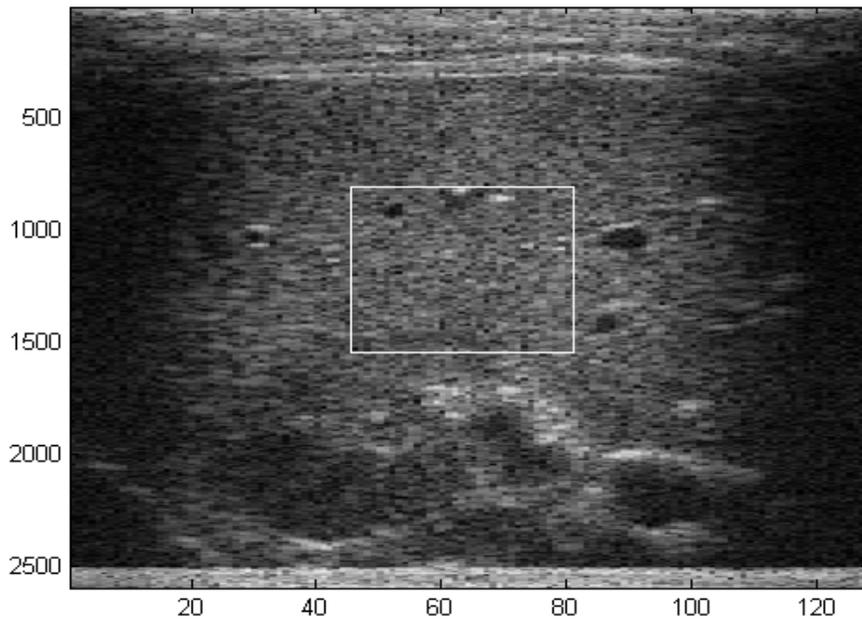


圖 3.16 ROI 的選取

有時候整張影像的中央區域影像品質並不那麼良好，但我們又需要大範圍的 ROI 將之切割成 Block 作訊號統計，才能使 Block 的數量夠多形成完整的分布，以利我們做眾數的分析。因此當中央區塊訊號品質不良的影像，我們只能將之淘汰掉。以下是一些例子：

訊號不均勻的影像：

超音波本來就會有訊號強度不均勻的特性，但是強度的變化通常是漸進式的，而使得我們切割成小塊 block 時其內訊號強度相對均勻。但有時訊號截取時會因探頭壓力不均、探頭貼不夠緊、或照射超音波前於腹部表皮的 Jelly 塗的不均勻、或甚至是病患其內的組織差異過大、或訊號被肋骨擋到等，都會使影像明顯不均勻。這種肉眼即可辨識的不均勻程度，會使我們即使 block 很小但裡面訊號還是相當不均勻而使得統計估測失準，這些是必須排除的。如下圖：

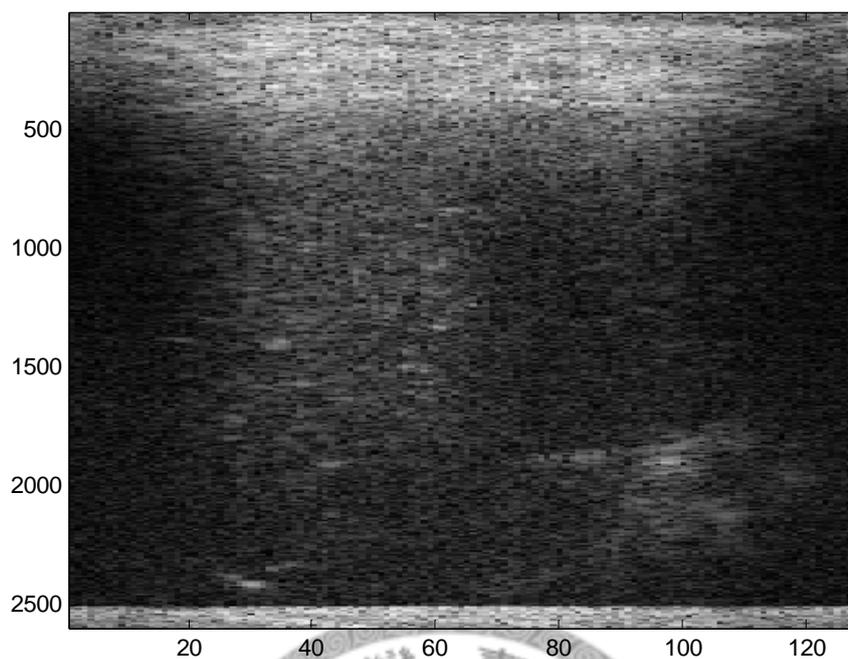


圖 3.17 不均勻的影像

中間區域反射介面太多太強烈：

雖然眾數對反射訊號有很大的容忍度，但還是得保持我們所選的區塊大部分是軟組織散射訊號的條件。當我們所要選取的中央區塊有著特殊組織介面使的反射訊號太多時，就無法用眾數來估測軟組織散射特性了。因此這類影像也必須要排除掉，如下圖：

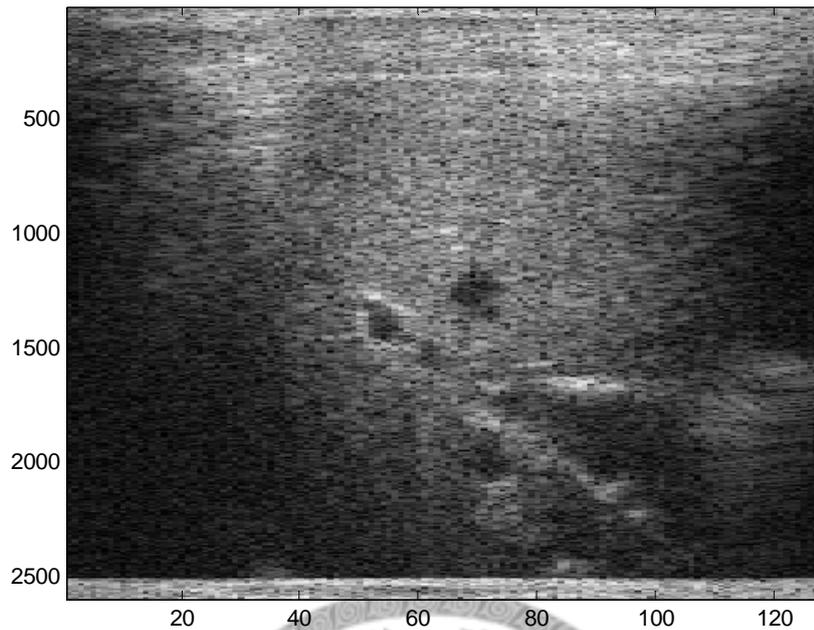


圖 3.18 中央區域有太多反射介面的影像

脂肪太厚的影像：

此類影像，在實際統計上一直造成我們的困擾。因為其影像尚稱清晰，但在做訊號統計運算後往往不如預期，後來發現這些影像有共通點就是訊號要深到超過兩公分以上才進入肝臟，所以我們覺得應該是皮下脂肪太厚的影響。由於我們的儀器是連接筆電的探頭，功率很小。所以我們猜測可能是因為脂肪層太厚導致訊號衰減及反射的太劇烈而使得其後訊號失真。此部分影像我們將特別歸類討論。

如下圖：

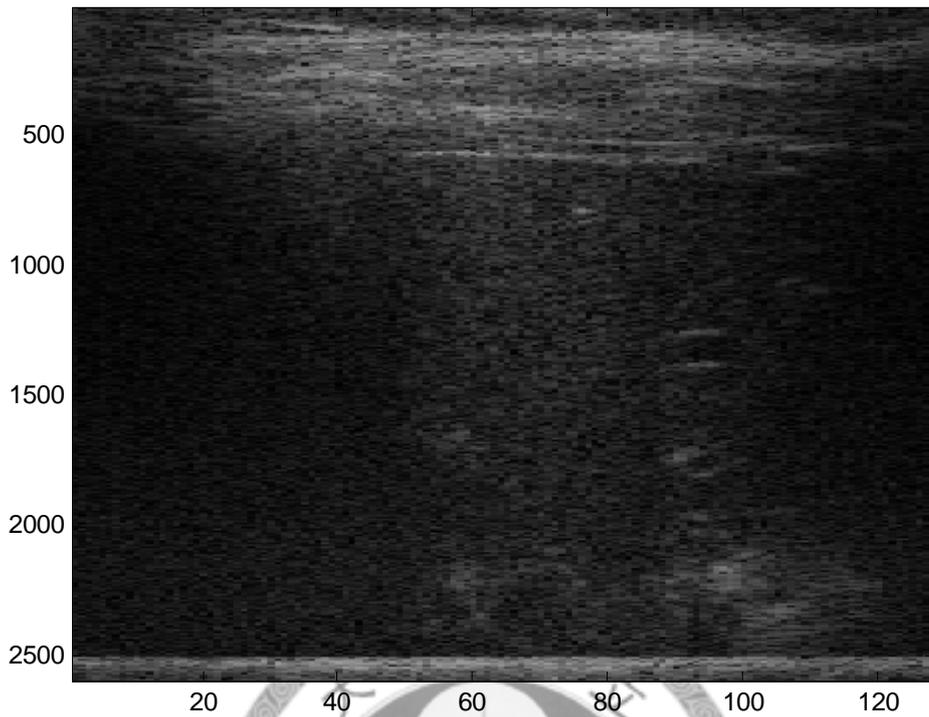


圖 3.19 肚皮過厚的影像

因此我們在做訊號分析前，會將影像不均勻或品質不良的影像，以及反射介面過多的影像先行剔除，而肚皮過厚的影像則另外歸類討論。

第四章 實驗結果與討論

本章，我們將以於台大病房肝穿刺手術前取的影像，經過我們參數值估測後，與肝穿刺的報告比對，來測試本研究的方法於偵測肝纖維化的效能。

4-1 參數值估測流程

綜合上章，我們可以確立統計流程。統計流程如下：

- 一、篩選病患的影像，剔除不良影像，選取三次擷取的影像中最好的影像。
若三次影像皆被剔除則排除此病患。此細節詳述於 3-7 節。
- 二、將所選取的影像訊號作包絡 (Envelope)，即將原始振幅訊號轉換成包絡訊號。可參見 2-2.1 小節。
- 三、選取影像中央區域適當大小當 ROI，並分割 ROI 成許多小 block，於每個 block 作 Nakagami-m 參數統計，以得到所有 block 所求得 m 值的 histogram。詳述於 3-4 節。
- 四、將 Nakagami-m 參數的 histogram 取眾數作集中趨勢統計。眾數取法參見 3-5 節。
- 五、將所得的眾數與 Fibrosis stage 做比對。



圖 4.1 統計流程圖

4-2 資料匯整

本研究所擷取的資料是於 2008 年 5 月至 6 月間，於台大病房肝穿刺手術前取得的。總共得到 25 位病患的影像資料，但扣除掉肝穿刺報告無明確肝纖維化級數資訊的病患，以及所選取影像不堪用的案例，最終可比對統計參數以及肝纖維化及數的人數共 21 人。其中 Fibrosis Stage 為 F0 的有 1 人，F1 的有 8 人，F2 的案例數為 0，F3 的有 10 人，F4 的有 2 人。

我們將區分肚皮厚度正常與肚皮過厚的兩大類分開討論，分界標準為由訊號上觀察肚皮總厚度是否超過兩公分。其中肚皮厚度正常類別的人數共有 14 人，F0 無案例，F1 有 7 人，F3 有 6 人，F4 有 1 人。

肚皮過厚類別共有 7 人，F0 有 1 人，F1 有 1 人，F3 有 4 人，F4 有 1 人。

如下表：

	F0	F1	F2	F3	F4	總計
總人數	1	8	0	10	2	21
肚皮厚度正常	0	7	0	6	1	14
肚皮過厚	1	1	0	4	1	7

表 1 Fibrosis stage 資料匯整

4-3 實驗結果

我們對於脂肪層的影響以及儀器的功率等的影響尚未完全明白，因此肚皮厚度正常的案例是我們比較能掌握而且預期結果的。我們將以肚皮厚度正常的案例當主要結果。

在肚皮厚度正常的 case 中，Fibrosis Stage 與我們所求得的 Nakagami-m 估測值對照表如下：

	m value						
F1	0.9094	0.983	0.9797	0.9453	0.9108	0.9517	1.078
F3	0.7455	0.8153	0.7257	0.7119	0.7773	0.7886	
F4	0.7476						

表 2 肝纖維化偵測結果表

我們發現此研究將輕度纖維化 (F0) 以及重度纖維化 (F3) 完全區分開來。

以圖形表示會更清楚：

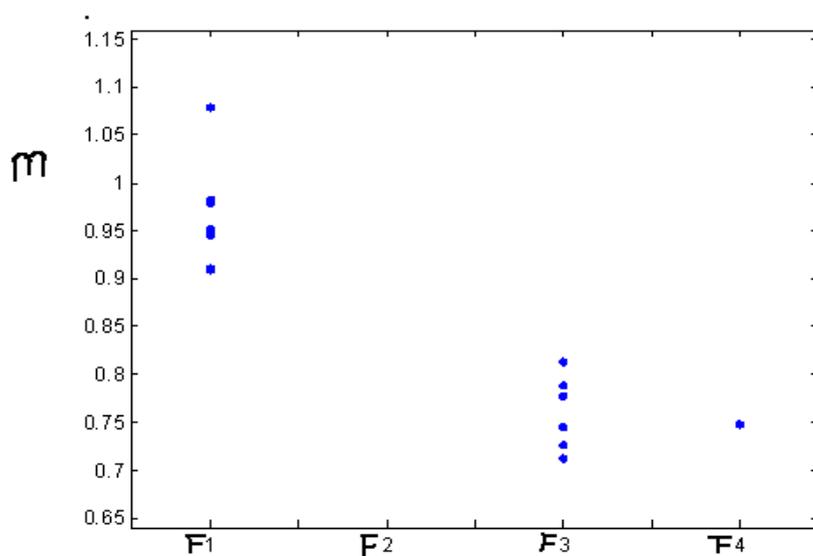


圖 4.2 肝纖維化偵測結果圖

如圖所示，輕度肝纖維化與重度肝纖維化完全區分開來，並且有一段差距(F1 之值 0.9 以上而 F3 之值 0.85 以下)，應該是可以清楚的完全區分兩者；無法判斷此方法能不能將 F2 的案例區別出來；至於 F4 由於案例太少，但可以推測其與 F3 的區分成度應該不會太顯著。

4-4 肚皮過厚案例的探討

肚皮過厚的案例，我們在研究方法的發展階段即發現其問題。我們發現肚皮偏厚的案例無論有無重度肝纖維化以上，其值均普遍偏高，而使我們幾乎無法偵測出重度肝纖維化。其結果如下：

m value				
F0	1.0045			
F1	0.9686			
F3	0.9816	0.8988	0.9965	0.9196
F4	0.9099			

表 3 肚皮過厚案例之肝纖維化偵測

我們發現當肚皮過厚時不管 F3 或 F4 其 Nakagami-m 值都明顯偏高而與 F1

差不多，幾乎無法偵測出重度肝纖維化。

4-5 結果討論

最終我們發現，若不考慮肚皮過厚的案例，輕度肝纖維化（F1）與重度肝纖維化（F3）是可以完全區分開來的。我們可以把 F0 與 F1 視為無肝纖維化或肝纖維化極輕微，而 F3 與 F4 分為重度肝纖維化或肝硬化。則雖然可靠案例尚不多只有 14 個，但以所研究的案例區分都非常顯著來看，我們的 Nakagami-m 值估測方法，長期研究下去效果將會有一定的顯著程度。

此成果與我們第三章的假設符合。當肝臟健康或肝纖維化初期肝臟結構並無顯著改變時（F0 與 F1 時），因為強散射點具有約 1mm 規律性的關係，Nakagami-m 值應該會接近 1，而當重度肝纖維化，蔓延的纖維，除了造成原本規律結構的改變，並且造成散射截面的不均勻，使得 Nakagami-m 值大幅下降。此外此研究成果也驗證了我們的統計方法—「將 ROI 切成小 Block 分別做參數統計，並用眾數值去估測其趨勢分布。」—這個方法，有一定的可靠度。

至於 F2 是否能偵測出來，尚未明朗，因為 F2 的案例在臨床上非常少，但是以 F1 與 F3 之 Nakagami-m 值的顯著差異，以及 F2 在病理上已經有增生纖維開始蔓延的情況下，可能有偵測出 F2 案例的機會。

至於 F4（肝硬化）與 F3（重度肝纖維化）之間的辨別，也尚未明朗，但由極少數的案例來看並無如同 F1 與 F3 之間的顯著差異，因此可能在辨別上尚有難度。有可能是因為重度肝纖維化對肝組織改變的差異已經相當嚴重，即使演變成肝硬化，對於參數值的影響也不會太大，而無法將 F3 與 F4 明顯區分開來。

而我們確切知道肚皮過厚，對統計參數將會有很大的影響，會使統計參數值不論肝纖維化與否都顯著升高。其影響的效應還要再探究，但初步猜測可能是由於脂肪層的反射及衰減效應，讓之後的訊號品質不好而產生估計錯誤。

第五章 未來展望

我們希望能收集更多可靠案例來繼續做統計參數以及肝纖維化程度的研究，來更確定此方法的可行性及可靠度。也希望發展出一套更固定更客觀的流程及標準，來篩檢訊號品質以求第一時間就能確保訊號的可靠度。

至於肚皮厚度的影響還要再更深入探究找出其原因，看是否是脂肪層影響到訊號功率的關係。

也希望此方法能在 F2 的偵測上，或 F3 與肝硬化的區別上，能有所貢獻，或者是能配合其他方法或參數一起來做診斷。

若確定此方法準確且可行，可能需要將此方法寫成軟體或假設硬體來實現。以求更廣泛且更方便的應用。



參考文獻

- [1] P. M. Shankar, Senior Member, "A General Statistical Model for Ultrasonic Backscattering from Tissues," *IEEE trans. on Ultrason. Ferr. Freq. Cont.*, 47:727-736, 2000
- [2] T. A. Tuthill, R. H. Sperry, and K. J. Parker, "Deviation from Rayleigh Statistical in Ultrasonic Speckle," *Ultrason. Imag.*, 10:81-89, 1988.
- [3] Robert F. Wagner, Stephen W. Smith, John M. Sandrik and Hector Lopez, "Statistics of Speckle in Ultrasound B-Scans," *IEEE trans. on Sonics and Ultrasonics*, Vol.30, No.3, May 1983, pp.156-163
- [4] R.C. Molthen, P. M. Shankar, J.M. Reid, "Characterization of Ultrasonic B-scans Using Non-Rayleigh Statistics," *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 21No. 2, pp. 161-167, 1995
- [5] Yasutomo FUJII · Nobuyuki TANIGUCHI · Yi WANG, etc." Clinical Application of a new Method that Segments the Region of Interest into Multiple Layers for RF Amplitude Histogram Analysis in the Cirrhotic Liver," *J. Med. Ultrasonics* 31:91-98, 2004
- [6] Kenneth P. Batts, and Jurgen Ludwig, "Chronic Hepatitis an Update on Terminology and Reporting" *The American Journal of Surgical Pathology* 19:1409-1417, 1995
- [7] V. M. Narayanan, P. M. Shankar, and J. M. Reid, "Non-Rayleigh statistics of ultrasonic back scattered signals," *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.*, vol. 41, no. 6, pp. 845-852, Nov. 1994.
- [8] L. C. Gillman, "First order statistics of pulsed-sinusoid backscatter from

random media: Basic elements of an exact treatment," *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.*, vol. 44, no. 4, pp. 798–804, Jul. 1997.

[9] P. M. Shankar, "A model for ultrasonic scattering from tissues based on K-distribution," *Phys. Med. Biol.*, vol. 40, pp. 1633–1649, 1995.

[10] V. Dutt and J. F. Greenleaf, "Ultrasound echo envelope analysis using a homodyned K distribution signal model," *Ultrason. Imag.*, vol. 16, pp. 265–287, 1994.

[11] V. M. Narayanan, R. C. Molthen, P. M. Shankar, L. Vergara, and J. M. Reid, "Studies on ultrasonic scattering from quasi-periodic structures," *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.*, vol. 44, pp. 114–124, Jan. 1997.

[12] J. W. Hunt, A. E. Worthington, and A. T. Kerr, "The subtleties of ultrasound images of an ensemble of cells: Simulation from regular and more random distributions of scatterers," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 21, no. 3, pp. 329–341, 1995.

[13] C. B. Burckhardt, "Speckle in ultrasound B-mode scans," *IEEE Trans. Son. Ultrason.*, vol. SU-25, no. 1, pp. 1-6, Jan. 1978.

