

國立臺灣大學電資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

以參數光譜性質建立由漫反射光譜提取粘膜組織參數之方法

A Hybrid Method to Extract Mucosal Tissue Parameters from Reflectance Spectra: Exploiting Spectral Properties of Parameters

謝弘柏

Hong-Po Hsieh

指導教授：宋孔彬 博士

Advisor : Kung-Bin Sung, Ph. D.

中華民國 103 年 11 月
November 2014



致謝

本論文中的研究及論文撰寫歷時兩年三個月完成，其間接受許多人及相關單位的幫助。首先感謝中華民國科技部與台灣大學分子影像中心對於本研究的經費補助，也同時感謝中華民國科技部於103年4月對於本人赴比利時布魯塞爾參與SPIE Photonics Europe國際會議的經費補助，使本研究得以於國際舞台發表，接受國際學者們的指教。

感謝宋孔彬老師兩年多來的指導。在這兩年多的時光中，老師對於本研究的方向與細節均給予適時且重要的指點，使本研究的進行更加順利。同時感謝宋孔彬老師對本論文撰寫的指導，以及孫家偉教授、李宜家醫師在論文口試時的建議，使得本論文的品質與面向得以提升。

最後感謝台灣大學生醫光譜與影響實驗室諸位研究夥伴對於本研究給予的幫助，以及父母與各位長輩一路上的支持、鼓勵及建議。諸位的努力均是我完成此論文不可或缺的助力。



摘要

遞迴式曲線擬合是一常用於由漫反射光譜反推組織光學參數的方法。本研究旨在改進使用傳統遞迴式曲線擬合演算法所常出現的萃取參數值不穩定性以及運算時間過長的問題。首先，根據推測過去作法存在此些缺失的原因來自於比較光譜誤差以制定參數調整策略的方式效率不佳。傳統遞迴式擬合以整體光譜的方均根誤差或方均根百分誤差作為調整組織參數的唯一依據，這樣的做法可能某些方面掩蓋了光譜中能反映個別參數量值的局部特性。因此本研究希望能藉由探討漫反射光譜在各種光纖角度、偵測位置以及波長與各種組織參數間的關係，並以此設計出更適用於雙層組織模型的漫反射光譜組織參數萃取方法。

由於組織各種光學與結構參數間交互作用複雜，光譜對單一參數的敏感度易受其它參數量值影響而變動，相異於許多先前研究中將漫反射光譜對各組織參數的靈敏度作精確的分析，本研究對組織參數的量值判斷採取由粗略至精細的策略。在第一階段的研究中，縮放式蒙地卡羅程式被用來模擬各參數個別變動下各種光纖角度及偵測位置漫反射光譜隨之變化的情形，以及分析各參數對漫反射強度的影響幅度，希望觀察出光譜在各種參數組合下反映特定參數量值變化的普遍性行為，同時探討在各偵測光纖及位置的光譜中各參數間的相對關係。兩層組織的散射係數在漫反射量值的變動中佔有主導的地位，其量值不僅直接左右所有光纖偵測位置的漫反射強度，也間接影響了光譜對包括上皮層厚度以及血紅濃度量值變動的敏感程度。上皮層厚度與光譜變動的相關性決定於兩層組織散射係數間的相對關係。兩散射係數的量值差異放大了上皮層厚度對漫反射強度的影響，兩者強弱關係的反轉也在大部分波段造成光譜對上皮層厚度的增加有完全相反的變動方向。基質層組織的吸收來自於血紅素，其影響波長不超過 700nm。血氧飽和度影響吸收光譜的形狀，為最具有明顯特色的組織參數，其影響最彰顯於 410~440nm 間的吸收峰位置以及 540~580nm 波段的光譜形狀。血紅素濃度的增加與影響波段漫反射強度呈負相關，光譜對其敏感度與組織的散射係數及上皮層厚度亦息息相關。另外，漫反射光譜大部分波段與組織散射係數、上皮層厚度以及血紅素濃度的變動關係之間都有不錯的線性關係。



第二階段的研究中我們根據在第一階段歸納出各組織參數的光譜特性設計出一套萃取組織參數的複合式方法。此方法根據先粗略再精確的策略，以散射係數比對表格與血紅素濃度的縮放擬合與 410~440nm 波段吸收峰位置大致推測兩層組織散射係數、上皮層厚度、血紅素濃度以及血氧飽和度量值，再以融合線性代數精神的矩陣方法，由總體光譜誤差推測參數組合偏差進行參數量值的修正。這些方法在使用隨機參數模擬光譜的個別試驗中被證明對於參數量值的判斷具有優異的效果，並且與傳統遞迴式擬合方法相比，在效率上大幅提升。未來，我們將對以矩陣方法的參數修正步驟綱領進行更細部的規範，以確保修正過程的效率及穩定性，並在隨後將此套方法實際應用於活體量測漫反射光譜的組織參數判斷。

Abstract



Iterative curve fitting is a commonly used method to extract optic-related tissue parameters from diffused reflectance spectra. The goal of the study was to solve the two problems of the iterative curve fitting method: ambiguity of extracted parameters and time consumption. We reckoned that the root of the two problems was the index used in measuring spectra similarity, the root-mean-square error or the root-mean-square percentage error, which caused some information shown in spectra to be overlooked. In this study, our aim was to identify the property of each parameter in spectra from different fiber probe geometry and source-detection separation in different wavelengths, and create a new parameter-extraction method with higher efficiency and accuracy.

Considering the complexity of spectral sensitivity distribution associated with parameter value combinations, a rough-to-accurate parameter value estimation strategy was adopted. In the first part of the research, the relations between spectra and parameters were investigated by comparing simulated spectra corresponding to different parameter sets. Of all the interested parameters, the scattering coefficients of both epithelium and stroma dominated. Not only were they highly correlated to the intensity of reflectance but they also influenced the spectral sensitivities to the concentration of hemoglobin and the thickness of epithelium. The spectral sensitivity to the epithelial thickness was related to the relative quantities of the two scattering coefficients. The magnitude of the difference of the two coefficients amplified the importance of epithelial thickness, while the significance decided if the influence is positive. The epithelial absorption influenced light with wavelengths shorter than 700nm and was related to two parameters. The oxygen saturation had an unique influence on spectral

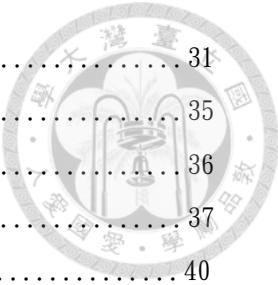
shape, and the influence was most obvious in the 410~440nm and the 540~580nm regions. The concentration of hemoglobin had a negative influence on reflectance intensities for most wavelengths, and the spectral sensitivity was related to the value of the scattering coefficients and the epithelial thickness. The spectral variation showed high linearity to value changes for most parameters.

In the second part, a hybrid parameter extraction method was proposed based on the result of the previous part. Sticking to the rough-to-accurate strategy, values of scattering coefficients, epithelial thickness, oxygen saturation and the concentration of hemoglobin were roughly estimated by scattering-coefficient-estimation table, peak-StO₂ relation curve, as well as the Hb-concentration fitting and epithelial thickness classification, and was followed by value correction with the proposed matrix-approach. The proposed methods were tested with simulated spectra and were proven to be effective in enhancing parameter extraction accuracy and efficiency compared to the recursive-curve-fitting method. In the future, the proposed methods will be applied to reflectance spectra measured *in vivo* after some minor revisions.



目錄

口試委員審定書.....	I
致謝.....	II
摘要.....	III
Abstract.....	V
第一章 緒論.....	1
1.1 研究動機.....	1
1.2 論文架構.....	3
第二章 理論基礎.....	5
2.1 漫反射理論.....	5
2.2 蒙地卡羅演算法.....	6
2.3 縮放式蒙地卡羅.....	11
2.4 組織及組織模型.....	13
2.5 順向模型與反向模型.....	15
2.6 垂直光纖與斜角光纖.....	17
第三章 第一階段—漫反射光譜與組織光學參數關係探討.....	19
3.1 研究方法.....	19
3.2 模擬參數設定.....	21
3.2.1 組織光學參數.....	21
3.2.2 蒙地卡羅模擬參數設定.....	21
3.3 結果與討論.....	22
3.3.1 基質層散射係數.....	22
3.3.2 上皮層散射係數.....	23
3.3.3 上皮層厚度.....	25
3.3.4 基質層吸收.....	27
3.3.5 光譜變動範圍分析.....	29
第四章 第二階段—新型反向模型之建立.....	31
4.1 研究方法及參數萃取模型設計.....	31



4.1.1 散射係數及上皮層厚度初步判讀.....	31
4.1.2 血氧飽和度判讀.....	35
4.1.3 血紅素濃度初步判讀.....	36
4.1.4 參數量值修正.....	37
4.2 結果與討論.....	40
4.2.1 散射係數及上皮層厚度之初步判讀.....	40
4.2.2 血氧飽和度判讀.....	43
4.2.3 血紅素濃度之初步判讀.....	46
4.2.4 參數量值修正.....	49
4.2.5 整體效率.....	54
第五章 結論與未來展望.....	56
參考文獻.....	59
附錄.....	61



圖 目 錄

圖 2.1 光子於介質間運動示意圖.....	6
圖 2.2 縮放式蒙地卡羅示意圖.....	12
圖 2.3 雙層組織模型示意圖.....	14
圖 2.4 順向蒙地卡羅模擬示意圖.....	16
圖 2.5 反向模型示意圖.....	17
圖 2.6 光纖探頭形態示意圖.....	18
圖 3.1 光譜變動範圍分析方法示意圖.....	20
圖 3.2 常見漫反射光譜對基質層散射係數敏感度比較情形.....	22
圖 3.3 常見漫反射光譜對上皮層散射係數敏感度比較情形.....	24
圖 3.4 漫反射光譜對上皮層厚度敏感度隨上皮—基質層散射係數關係變化情形.....	26
圖 3.5 上皮層厚度—光譜變動線性度情形.....	26
圖 3.6 光譜形狀與血氧飽和度關係圖.....	27
圖 3.7 常見漫反射光譜對血紅素濃度變化敏感度比較情形.....	28
圖 3.8 血紅素濃度—光譜變動線性度情形.....	28
圖 3.9 光譜變動範圍分析結果.....	29
圖 4.1 利用不同光纖偵測位置相異敏感度擬合散射係數概念圖.....	33
圖 4.2 透迴式散射係數擬合方法參數調整演算法.....	33
圖 4.3 散射係數比對表格判斷誤差累積樣本比例圖.....	41
圖 4.4 樣本散射係數、厚度群組歸屬與散射係數判斷誤差關係圖.....	42
圖 4.5 吸收峰位置—血氧飽和度訓練資料(Training Data)及迴歸曲線圖.....	44
圖 4.6 血氧飽和濃度判斷結果誤差圖.....	45
圖 4.7 造成血紅素濃度判斷失準的三種可能成因圖.....	48
圖 4.8 各參數實際誤差與以矩陣解法所得之參數調整量值圖.....	50
圖 4.9 參數調整後各參數方均根百分誤差/百分誤差變化圖.....	52
圖 4.10 參數調整路徑圖.....	53
圖 5.1 新參數萃取方法流程圖.....	67



表目錄

表 3.1 本階段研究模擬參數範圍設定.....	21
表 3.2 各種光纖與偵測位置處光譜隨基質層散射係數變動之平均線性度.....	23
表 3.3 各種光纖與偵測位置處光譜隨上皮層散射係數變動之平均線性度.....	24
表 4.1 本階段研究參數範圍設定.....	31
表 4.2 散射係數比對表格格點設定.....	34
表 4.3 各項因素與血氧飽和度判斷誤差關係係數.....	45
表 4.4 血紅素濃度判斷結果誤差.....	46
表 4.5 上皮層厚度群組歸屬判斷結果.....	49
表 4.6 參數修正方向錯誤樣本各參數原始估計誤差.....	51
表 4.7 新參數萃取方法與遞迴式擬合法運算資源需求比較.....	55



第一章 緒論

1.1 研究動機

惡性腫瘤是現代人健康的一大威脅。根據衛生署 101 年的統計，癌症連續 31 年高居國人十大死因第一名。去年台灣死於癌症的人數有 43665 人，佔全國死亡人數的 28.4%。而其中，口腔癌及食道癌分列第五名及第九名，合計將近癌症死亡人數的 10%[1]。

癌症發現得越早，根治或存活的機率越高。報告[2]顯示台灣口腔癌的五年存活率(Five year survival rate)分別為第一期 82.4%、第二期 73.3%、第三期 58.9%以及第四期 38.5%，可見其早期診斷的重要性。目前臨床上口腔癌的診斷以視診為主，並在疑似病變的位置進行局部切片檢查；食道癌的診斷更是需要配合以內視鏡及高解析度的攝影機。但是，視診相當仰賴醫生的個人經驗以及主觀判斷，缺乏一個比較客觀的標準，並且由於病變初期的組織在外表形態上比較沒有明顯的表現，因而限制了早期發現與治療的機率。切片檢查用於辨認病變的種類與進程，然而其步驟繁雜且耗時，侵入式檢查易造成病患的不適，且檢查範圍僅限於切片部位，因此目前臨床上在口腔癌或食道癌的診斷上尚缺乏一個即時且精準的診斷方法。

近年來光學技術在臨床醫療領域應用越來越廣，常見的光學檢查包含利用高能量光成像的 X 光(X-ray)及正子發射斷層掃描(PET, Positron Emission Tomography)、利用光學干涉特性的光學相干斷層掃描(OCT, Optical Coherence Tomography)、利用螢光的螢光血管造影術(Flourescein Angiography)以及利用血紅素光譜吸收特性的血氧濃度計(Oximetry)等等。光學量測技術具有快速、靈敏、非侵入的特性，配合近年來發展成熟的內視鏡光纖技術，對於建立口腔、食



道、子宮頸等體內表層皮膜組織快速、大範圍且精準的篩檢方法有極高的潛力與可行性。

口腔、食道及子宮頸粘膜的表層結構包含複數鱗狀上皮 (Stratified squamous epithelium)，由多層特化的扁平狀皮膜細胞組成，並以基底膜 (basement membrane) 連結其下的基質 (stroma)。基質的組成主要包含膠原蛋白網絡以及穿梭其中的血管。這類組織的早期病變包括上皮細胞細胞核形狀大小的改變、核質比的變化、基質層血管增生以及膠原蛋白網狀組織結構與細胞骨架的崩解等等 [3~12]。這些早期的變化在病變發生初期難以用肉眼判斷，然而，這些組織形態上的變化會對組織的散射或吸收性質有所影響。若能利用這些特性，我們可能在症狀惡化至肉眼足以觀察病徵以前及早發現，爭取治療時間。

目前使用於觀測淺層組織特性的技術眾多，漫反射光譜是一種具有潛力的選項。漫反射光譜對於組織中的觀測標的較不具專一性，適用於觀察表層組織的散射及吸收特性。當光子進入組織，將與該組織內各種物質進行一系列包含散射、折射、反射以及吸收等等的交互作用，最終經由同一組織面離開該組織的光即為漫反射光 (Diffused Reflectance)。組織的漫反射特性決定於該組織的吸收係數 (absorption coefficient)、散射係數 (scattering coefficient)、折射率 (refraction index) 與散射相位函數 (scattering phase function) 等光學參數。這些光學參數與組織的密度、細胞型態、血紅蛋白濃度、血氧飽和度等生理特性密切關聯。藉由適當的組織模型，配合以機率模型為基礎的蒙地卡羅演算法，可以由組織參數模擬出漫反射光譜。在臨床應用上，由組織量測漫反射光譜推測組織光學參數，進而回推組織生理狀態，可提供臨床醫師諸多有用的診斷資訊。藉由歸納正常組織與病變組織的光學性質 [8, 13]，針對此類病變篩檢的可量化基準將可望被建立。

以漫反射光譜回推組織參數，目前最被廣泛使用的方法為遞迴式曲線擬合 (Iterative curve fitting) [14~17]。此法計算模擬光譜與量測光譜的誤差，利用非線性迴歸演算法制定參數的調整方向及幅度，以遞迴方式逼近組織量測光譜。



然而，遞迴式曲線擬合相當耗時，過程中往往需要進行數十至上百次的蒙地卡羅模擬，花費數十小時至數日。此外，經由此法萃取的光學參數會有模棱兩可的情形發生，亦即針對同一組織量測光譜的遞迴式擬合，在相同的收斂條件下，獲得相異甚遠的萃取參數。這些問題的存在，造成此技術的即時性及萃取參數的穩定性不佳，限制了其在臨床應用上的發展進度。

根據推測[18]，這些問題的根源來自於擬合過程中所使用的光譜相似度判斷基準。在許多研究中，方均根誤差(RMSE, root-mean-square error)，或是方均根百分誤差(RMSPE, root-mean-square percentage error)被當做判斷兩光譜相似度的指標。然而許多研究指出，組織介質光學參數相關的各種資訊會顯現在漫反射光譜的強度、形狀等特徵中[8, 13, 19, 20]，隨著光纖設計與光源—偵測間隔距離(source-detector separation)的變化，漫反射光譜會對個別光學參數以各種方式表現出不同的敏感度[32]。因此，在僅考慮整體光譜方均根誤差的做法下，許多光譜中隱含與個別參數相關聯的資訊將被忽視，造成搜尋效率與精準度不佳。事實上，除了單一光譜的特徵之外，前人的研究指出在與光源的不同相對位置或是利用不同光纖角度的量測，漫反射光譜都對各種參數有不同的靈敏度[21]。本研究希望針對個別組織光學參數，在光譜、空間與光纖角度等三種變化維度下，找出對應的特性，以直接或間接的方式判斷其量值，建立一套更有效率且精準的參數萃取方法。

1.2 論文架構

本論文共分五章，內容涵蓋本研究進行的動機、理論背景、兩階段的研究以及最終的結論。在本節中將對各章節的內容進行概述性的介紹。

第一章中首先簡介與此診斷技術相關病症的臨床背景以說明此診斷技術發展的目的及其重要性。隨後在此技術內容的介紹中說明目前此技術發展中所面臨的難題，以定義出主要的研究問題以及所採取的策略，以此建立出讀者對於此論文內容的宏觀視野。

第二章主要針對第一章中所提到的技術細節進行介紹及相關研究與文獻的回顧與討論，以加深讀者對技術細節及背景的瞭解。

第三章描述本研究的初步實驗，包含實驗設計及結果討論。本階段研究屬於對研究標的行為的探勘，目的在於廣泛且概略性的歸納出各參數的個別行為及彼此相互關係。

第四章為針對研究問題的解決方法建立。此階段研究利用前一章初步研究中所歸納出的參數特性，建立出一套試用於此組織模型架構的參數量值擷取方法，並以隨機產生之樣本對該方法各步驟進行測試及評估。

第五章為結論。此章總結經由實驗所歸納出各技術細節選項之利弊，並將之連貫為完整之技術流程。並在本章的最後提出此方法在未來可能的改進方向及規劃後續研究的步驟與目標。



第二章 理論基礎

2.1 漫反射理論

漫反射(diffuse reflection)是描述一種光在物質表面的反射現象。有別於鏡面反射(specular reflection)中光沿著入射光之於法線的對稱方向反射，漫反射光會在光線於介質表面的入射位置周圍沿著多個角度射出。事實上，除了金屬以外，大部分介質表面產生的反射現象來自於漫反射。漫反射使得非主動發光的物質呈現其顏色，構成我們眼前所見的世界。

漫反射發生於不均勻的介質，例如不完美的晶體，或是細胞及纖維組成的有機物等等。漫反射發生時，光與介質的交互作用並不只限於表面。在這個過程中，大部分入射介質表面的光進入了該介質，並與介質中的微結構發生交互作用。當在介質中傳遞的光子遭遇介質中的顆粒或是晶格時，光子可能發生散射而改變傳遞的方向。在有些情況中，介質中可能存在一些可吸收光子的物質，稱為吸收子，例如生物體中的蛋白質。當傳遞中的光子遭遇吸收子，其有一定的比例被吸收而結束其介質中傳遞的旅程。光子在介質中被散射或吸收的機率與該介質本身的特性有關，在光學上定義散射係數(μ_s)及吸收係數(μ_a)分別描述光在一介質中傳遞時單位路徑中被散射及吸收的機率，並以散射相位函數(scattering phase function)描述光子散射角度的機率分佈。一般而言，生物組織中的散射係數遠大於吸收係數。這意味著在此介質中，傳遞中的光子被散射的機率遠大於被吸收的機率。因此通常一光子在被吸收以前，平均在組織介質中會經歷數十至數百次的散射。

若光子在被介質吸收以前經由多次散射而由入射面離開介質，則形成漫反射。由於經歷多次散射，漫反射光可能由介質入射點的周圍朝向任意方向射出，其離開介質的位置及方向決定於光子在介質中傳遞路徑及散射角度的累加。其中，不

同波長的光在同一介質中具有不同的散射及吸收係數，造成各自相異的漫反射行為。在本研究中，我們使用光源光纖將寬頻光源導引至介質表面，並在光源光纖的周圍一段距離放置偵測光纖。此段距離，我們稱之為光源-偵測間隔距離 (source-detection separation, SDS)，在該偵測處收集的各波長漫反射光總和即為漫反射光譜。

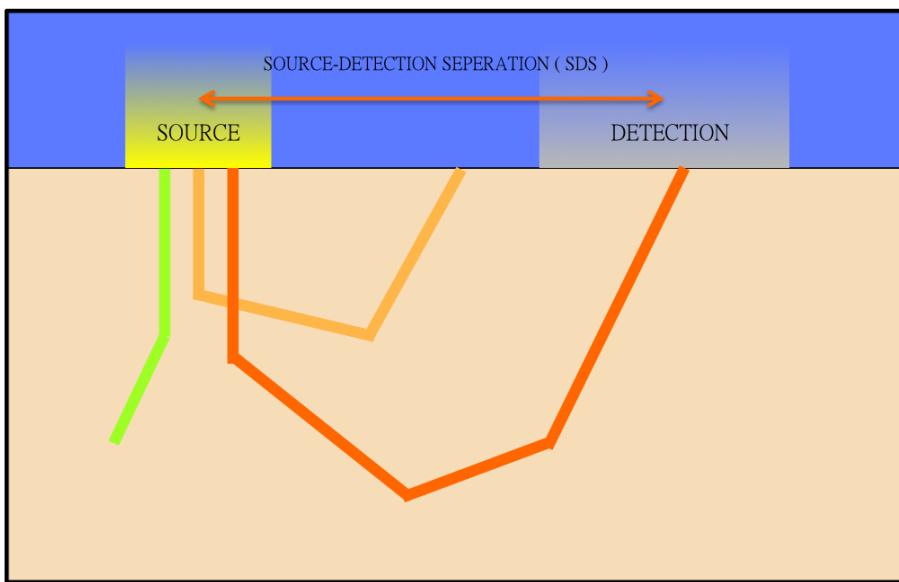


圖 2.1 光子於介質間運動示意圖

圖中光子的旅程始於光源處，在介質中經歷一連串的散射事件。最後，光子可能在一連串的射後返回介質表面，或是在介質間遭遇吸收事件而消失。在所有返回組織表面的光子中，只有最終落於偵測區域的光子會被偵測及記錄。圖中紅、綠、橙三條線代表三顆光子軌跡。光源與偵測區域中心的間距稱作光源—偵測間距(Source -detection Separation, SDS) 。

2.2 蒙地卡羅演算法

蒙地卡羅演算法[22]為一種利用大量隨機取樣以模擬複雜系統現象或結果的方法。此方法由 John von Neumann, Stanislaw Ulam 和 Nicholas Metropolis 等人在 1940 年代核子武器計畫中為研究中子與原子核的交互作用所發明。在預測交互作用複雜的系統時，時常不存在確定性演算法 (Deterministic algorithms)，透過蒙地卡羅演算法，配合系統中所有可能交互作用的適當機率模型，其綜合性的結果將可以被準確預測。在光學的研究中，蒙地卡羅法在光子



傳遞行為的模擬上是一個具彈性卻嚴謹的演算法，可同時考慮光子與組織交互作用中各種可能的變數，並且可避免傳統輻射傳導方程式(radiative transfer equation)難以獲得解析解而必須以近似形式計算的問題，以獲得更加精準的預測結果。

在 2.1 中描述光子與介質的作用包含吸收與散射等光學事件。當一束光子進入介質，它會經歷一連串散射與反射事件，不斷改變其行徑方向，最後以被吸收、離開介質表面或是消逝在介質深處三種結果收場。吾人所觀察到的漫反射現象，即由所有離開介質表面的光子所構成。在蒙地卡羅的模擬中，我們把單一光子路徑看作一連串隨機長度步及其隨之而來的事件所組成。

A. 隨機步的長度

在一特定介質中，光子在兩光學事件之間的平均行徑距離與其散射係數(μ_s)及吸收係數(μ_a)有關。其單一路徑事件長由機率決定，我們稱之為隨機步。若用 s 表示隨機步長度，其機率密度 $p(s)$ 可被描述為：

$$p(s) = \mu_t e^{-\mu_t s} \quad (2.1)$$

其中 $\mu_t = \mu_s + \mu_a$ ，是為此介質的衰減係數。

在軟體的實作上，我們需要將系統提供的均勻隨機變數(uniform distribution)映射至此機率分佈函數以產生在此機率分佈函數下的隨機亂數。在此我們使用其機率累積分佈函數(cumulative distribution function)：

$$c(s) = \int_0^s p(x) dx = 1 - e^{-\mu_t s} \quad (2.2)$$

對於任何機率分佈函數，其機率累積分佈函數值域皆為 $[0, 1]$ ，正好可以映射至系統中範圍 $[0, 1]$ 的均勻隨機變數。設在系統中取得的隨機亂數值為 ξ ，則可令：

$$\xi = c(s) = 1 - e^{-\mu_t s} \quad (2.3)$$



經移項後可得其隨機路徑長 s 為：

$$s = -\frac{\ln(1-\xi)}{\mu_i} \quad (2.4)$$

在每一段隨機路徑的終點，光子可能面臨吸收或散射兩種事件，抑或在行徑中遭遇介質交界面而造成折射或反射。這些事件，影響著該光子的存亡及行進方向。接下來將敘述蒙地卡羅模擬中對於此些光子狀態的描述。

B. 光子傳播方向

光子在介質中的傳遞俱有三個自由度。在以入射光源為原點的三維空間介質模擬中，我們定義其方向向量 $[\mu_x, \mu_y, \mu_z]$ 。在光子傳遞的過程中，可能造成其傳遞方向改變的因素包含散射、反射及折射。

I. 散射事件

當光子的散射事件發生時，其散射方位角及偏折角由機率決定。散射方位角 ψ 在各方向機率密度相等，可將其描述為值域在 $[0, 2\pi]$ 的均勻散佈函數，由系統均勻隨機亂數 ξ 線性轉換而得：

$$\psi = 2\pi \cdot \xi \quad (2.5)$$

描述散射偏折角機率分佈的函數稱作散射相位函數 (scattering ‘phase function)。類似於光子隨機步長度的亂數產生方法，在蒙地卡羅的實作上使用相位函數的累積機率分佈

$$c_{ang}(\theta) = \int_0^\theta p_{ang}(\phi) d\phi \quad (2.6)$$

對應到系統中值域 $[0, 1]$ 的均勻隨機亂數 ξ ：

$$\xi = c_{ang}(\theta) \quad (2.7)$$



則可得均勻隨機變數 ξ 與偏折角隨機變數 θ 的轉換函數 $F(\xi)$ ：

$$\theta = F(\xi) = c_{ang}^{-1}(\xi) \quad (2.8)$$

在本研究中使用 Henyey-Greenstein 相位函數及由 Kortun 等人利用時域有限差分法(finite-difference time-domain)配合細胞模型所推得的組織相位函數[23]。當隨機方位角及偏折角產生後，可計算出新的光子傳遞方向向量 $[\mu'_x, \mu'_y, \mu'_z]$ ：

$$\begin{cases} \mu'_x = \frac{\sin\theta}{\sqrt{1-\mu_z^2}} (\mu_x \mu_z \cos\psi - \mu_y \sin\psi) + \mu_x \cos\theta \\ \mu'_y = \frac{\sin\theta}{\sqrt{1-\mu_z^2}} (\mu_y \mu_z \cos\psi - \mu_x \sin\psi) + \mu_y \cos\theta \\ \mu'_z = -\sin\theta \cos\psi \sqrt{1-\mu_z^2} + \mu_z \cos\theta \end{cases} \quad (2.9)$$

其中 $[\mu_x, \mu_y, \mu_z]$ 代表原光子傳遞方向向量。

II. 折射與反射

除跟隨著隨機步後的散射事件，若一光子在其行進隨機步過程中遭遇介質界面，則會發生折射或反射，造成光子行進方向的改變。當一光子由折射率 n_1 介質入射其與折射率 n_2 介質的交界面，若 $n_1 > n_2$ ，且其入射角大於臨界角 φ ：

$$\varphi = \sin^{-1} \frac{n_2}{n_1} \quad (2.10)$$

則發生全反射。光子的新方向向量 $[\mu'_x, \mu'_y, \mu'_z] = [\mu_x, \mu_y, -\mu_z]$ 。

在其他狀況下，光子可能發生折射或反射。根據 Fresnel Equations，垂直(R_s) 與平行(R_p)入射平面的兩種極化光發生反射的光子比例分別為：

$$R_s = \left| \frac{n_1 \cos\theta_i - n_2 \sqrt{1 - (\frac{n_1}{n_2} \sin\theta_i)^2}}{n_1 \cos\theta_i + n_2 \sqrt{1 - (\frac{n_1}{n_2} \sin\theta_i)^2}} \right|^2, R_p = \left| \frac{n_1 \sqrt{1 - (\frac{n_1}{n_2} \sin\theta_i)^2} - n_2 \cos\theta_i}{n_1 \sqrt{1 - (\frac{n_1}{n_2} \sin\theta_i)^2} + n_2 \cos\theta_i} \right|^2 \quad (2.11)$$



其中， θ_1 為該折射事件的入射角， n_1 及 n_2 分別為兩介質的折射率。針對為非極化光，其反射率可視為兩者的平均：

$$R = \frac{R_s + R_p}{2} \quad (2.12)$$

在此情況下，一光子的反射與否可由系統中值域為 $[0, 1]$ 的均勻隨機亂數 ξ 決定：若 $\xi < R$ ，則該光子遭到反射，其反射後之方向向量同於全反射；若 $\xi > R$ ，則該光子進入介質 2 且發生折射，其折射後的方向向量與原方向向量的關係式為：

$$[\mu'_x, \mu'_y, \mu'_z] = \left[\frac{n_1}{n_2} \mu_x, \frac{n_1}{n_2} \mu_y, \frac{\mu_z}{|\mu_z|} \cos(\theta_1) \right] \quad (2.13)$$

C. 光子權重

一顆光子在介質的傳遞過程中，有一定的機率因為被吸收而消失。在一個隨機步結束後，一光子因被吸收而消失的機率為 $\mu_a / (\mu_s + \mu_a)$ 。在蒙地卡羅的模擬中採用了替代性的做法來描述這種現象：光子在隨機步結束之後並不因單次的吸收而整顆消失，而是在每一顆光子初始時賦予其一生命權重 w ，並在往後每一個隨機步固定因吸收而損失部分的權重 Δw ：

$$\Delta W = \frac{\mu_a}{\mu_s + \mu_a} W \quad (2.14)$$

若光子在此衰減過程中權重低於某一特定量值 W_{th} ，則僅有 $1/m$ 的機率存活。其命運交由在此處被稱作俄羅斯輪盤(Russian roulette)的均勻隨機亂數 ξ 決定：

$$W = \begin{cases} mW & \dots \dots \dots \xi \leq 1/m \\ 0 & \dots \dots \dots \xi > 1/m \end{cases} \quad (2.15)$$

其中為維持系統中光子整體權重不變，在使用俄羅斯輪盤後存活的光子，其權重被重新設為 mW 。這樣的過程持續至光子離開該介質而終止。



2.3 縮放式蒙地卡羅

傳統蒙地卡羅對於預測光子與複雜介質系統的交互作用是一種強大且具有彈性的工具。針對不同的模擬條件，使用者可調整其光子波長、介質光學參數數、介質幾何結構等等諸多特徵以預測不同條件下的結果。然而蒙地卡羅法具有相當大的運算需求，針對需要不斷變動介質參數的應用而言，重複的模擬是相當大的負擔。

Graaff 等人在 1993 年發表的文章[24]提出每筆光子路徑和其衰減係數成反比的重要關係，Liu 和 Ramanujan 等人在 2007 年進一步提出可應用在多層組織的縮放式蒙地卡羅(Scaling Monte Carlo)演算法[25]。在 2.2 中式(2.4)可看出，光子在介質中的任一段隨機步長度與該介質的衰減係數 μ_t 成反比。因此，光子在任一組光學參數的傳遞路徑，均可由光子在另一介質中的已知路徑經適當比例的縮放而得。此外，光子權重在一個隨機步中的衰減與 μ_a / μ_t 成正比。縮放式蒙地卡羅即利用此特性，將一組基礎介質中所有光子路徑進行縮放，將結果推廣至各種介質參數組合中。

縮放式蒙地卡羅的初步模擬在被稱為基礎介質(Baseline medium)的均勻介質設定下進行。在此過程中，光子的每一段隨機步長度及其散射點座標被記錄，如圖 2.2(a)中的白線路徑所示。這些座標將在往後多層介質模型被引入之後作為判斷該散射點所屬介質層的依據。

由式(2.4)可知，一光子隨機步距離 s 與其衰減係數 μ_t 成反比：

$$\mu_1 s_1 = \mu_2 s_2 \quad (2.16)$$

此現象可解讀為光子在衰減係數 μ_{t1} 的介質中傳遞的距離 d 等效於在衰減係數 μ_{t2} 介質中傳遞 $(\mu_{t1} / \mu_{t2})d$ 的距離。此原則可更進一步推廣至兩均勻介質中的任一段距離皆含有此縮放特性。因此，若今有一衰減係數 μ_{tx} 厚度 d_x 的均勻介質，則其在衰減係數為 μ_{t0} 的基礎介質中具有的等效厚度為 $(\mu_{tx} / \mu_{t0})d_x$ 。

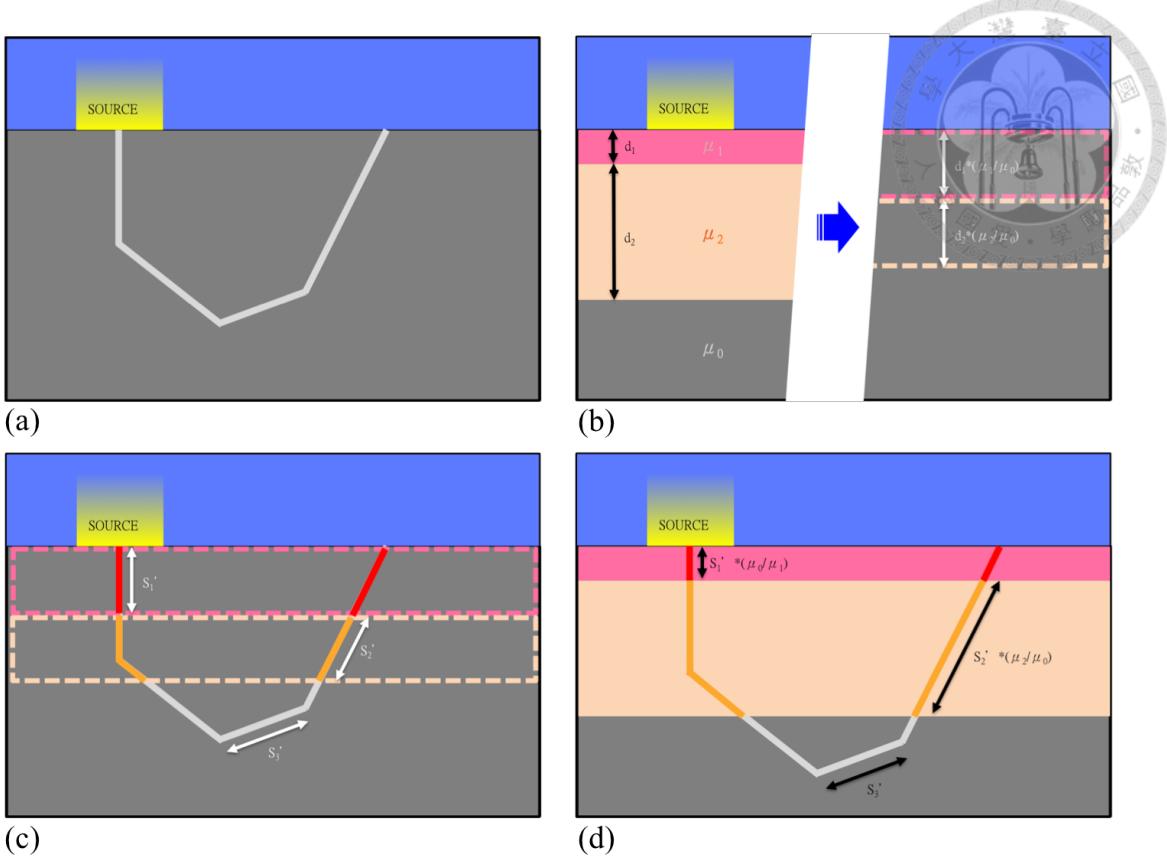


圖 2.2 縮放式蒙地卡羅示意圖

以縮放式蒙地卡羅模擬光子在多層介質模型的過程包含(a)在均質的基礎介質(Baseline medium)中描繪出光子各隨機步及散射點，(b)依各介質層的光學參數及邊界設定在基礎介質中劃分等效邊界，(c)以在基礎介質層中的等效邊界劃分各段光子路徑的介質層歸屬，及(d)依各介質層衰減係數量值對各段光子路徑進行縮放，以描繪出完整的光子路徑。

根據以上原則，我們可以針對多層介質計算其個別介質層在基礎介質中的等效厚度，並在基礎介質中依等效厚度劃分其假想邊界(Pseudo boundaries)，如圖 2.2(b)。配合原先在此介質中以蒙地卡羅法模擬出的個別路徑，我們可以依假想邊界決定每一段光子路徑的介質層歸屬，如圖 2.2(c)。針對每一段被劃分後的光子路徑，我們根據其所屬的介質層衰減係數進行縮放以獲得該段路徑的真實長度，並將其相接以拼湊出該光子在多層介質中的真實完整路徑，如圖 2.2(d)。

然而，漫反射光譜的模擬目的在於獲得目標區域(ROI, region of interest)的漫反射光。在縮放的過程中，某些不可能到達介質表面的光子路徑將不被考慮。針對其他可能落於目標區域的光子，其離開介質的位置及光子權重將被計算且記錄，最後落於目標區域的各波長光子比例組成即為所求之漫反射光譜，



2.4 組織及組織模型

在組織學中，人體的上皮組織依據其細胞形態劃分為鱗狀上皮、立方上皮、柱狀上皮等等。此外，依其細胞生長的分層又可分為單層、多層以及偽複層。本研究專注於含有多層扁平細胞的多層鱗狀上皮 (Stratified squamous epithelium)。多層鱗狀上皮包含數十層扁平至立方狀的上皮細胞彼此相連，其下以約 1~2 微米厚的基底膜(basal membrane)與下層基質(stroma)相連，基質中包含以膠原蛋白網絡組成的結締組織，以及穿梭其間的血管。此類上皮組織主要分佈於皮膚、口腔粘膜、食道、肛門以及女性的陰道和子宮頸等部位。

病理學中，此類組織的病變進程分為非典型增生(dysplasia)、原位癌(carcinoma in situ)以及浸潤癌(invasive carcinoma)等階段。其中，非典型增生被稱作癌前病變(pre-cancer)，為腫瘤發展的初期階段。在此階段，不成熟的上皮細胞大量增生而取代成熟的上皮細胞。大量的非典型增生最終可能形成原位癌。原位癌是一種前惡性瘤(premalignant neoplasm)，由於基底膜的作用被限制在上皮層中，尚不具太強的侵略性。隨著時間的演進，部分原位癌可能演變形成浸潤癌，正式成為癌症(cancer)。此時病變的腫瘤細胞突破基底膜的封鎖，開始與下層的血管接觸，具侵略性及擴散性。

一般而言上皮層中不具有血管，上皮細胞生長所需要的養份由穿梭於基質的血管提供。然而腫瘤細胞的增生需要大量的養分。當腫瘤細胞大量增生，原本以擴散交換養分的形式將無法滿足其劇烈的代謝需求。因此在癌症形成之前，病變的細胞即開始釋出血管生長因子，促使血管的增生(angiogenesis)，最終突破基底膜的限制進入腫瘤。根據文獻[26]指出，血管增生的過程起始於原位癌或是更早的非典型增生階段。在這過程中，微血管的新生會伴隨著基質中膠原蛋白網路的崩解，組織的血紅素濃度也會隨著血管的增生而增加。

在傳統的病理學切片檢查中，上皮層的細胞形態以及基質層的血管增生都是觀察組織病變的重要指標，而這些特性在組織中也各自影響了不同的組織光學性



質。在上皮層中，大量的細胞分裂會伴隨著染色質的大量聚集、細胞核大小與形狀的變化以及核質比的增加，造成上皮層厚度及散射的增加[4~6]。在基質中，膠原蛋白網路的崩解可能造成散射的減少[7, 11, 12]，而血管新生伴隨的血紅素濃度增加影響了可見光大部分波段的吸收[7~10]。這些生理變化與組織光學特性的連結，使得以光學方法監測組織病變成為可能的選項。

在 2.1 中提到，一介質的漫反射光譜受到該介質散射及吸收係數的影響。因此由介質表面所量測的漫反射光譜中攜帶有介質光學參數資訊。蒙地卡羅法提供了模擬漫反射光譜的有力工具。奠基於適當的組織模型，蒙地卡羅法能依據不同的光學參數模擬出相對應的漫反射光譜。根據統計，多層鱗狀上皮的厚度範圍為 200~600 μm ，而本研究使用的波長範圍(400~800nm)在組織中的穿透深度大約為 1~2mm。這意味著此波段光源的入射光子傳遞範圍包含了上皮層以及其下基質組織，因此所收集到的漫反射訊號攜帶有此二層組織的光學參數資訊。

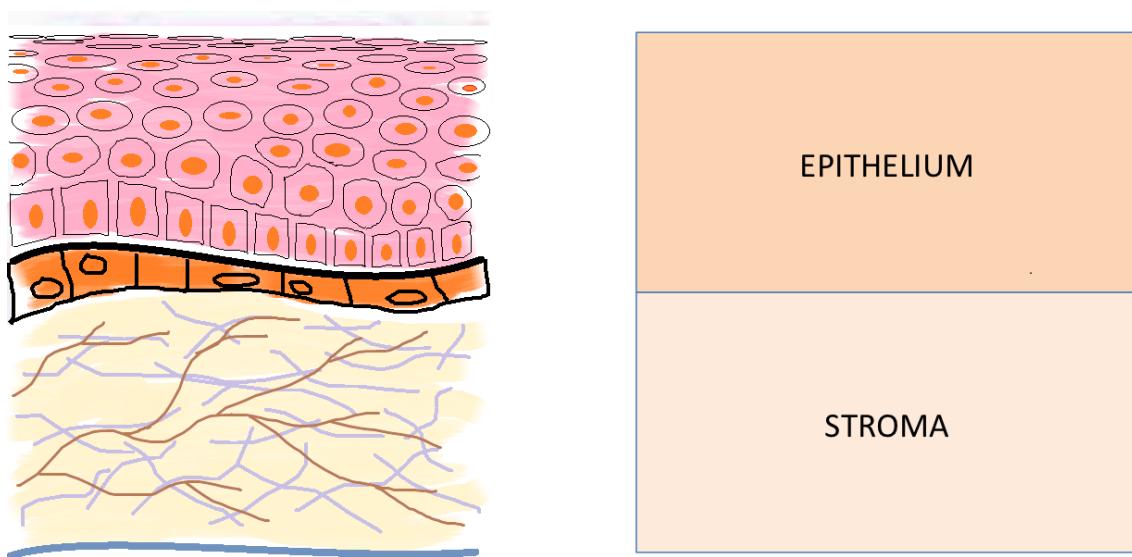


圖 2.3 雙層組織模型示意圖

本研究在蒙地卡羅模擬中以雙層均質介質模型模擬可見光波段光子可穿透的雙層組織場景。

為描述此介質環境，本研究採用雙層組織模型作為蒙地卡羅的模擬場景。如圖 2.3 所示，上下兩層被假設為均勻的介質分別代表上皮以及基質組織。在此模



型中，上層介質擁有一可變動的厚度 d ，下層介質厚度由於遠超過穿透深度，可被視為無窮厚。光學參數方面，上下兩層介質皆含有獨立的吸收及散射係數。參考前人的研究[13, 27]，組織介質的散射特性使用簡化散射係數 μ_s' ：

$$\mu_s'(\lambda) = A\lambda^{-k} \quad (2.17)$$

其中 λ 代表波長(nm)， A 及 k 為常數。

至於吸收係數，由於兩層介質的主要吸收子不同，兩者的吸收係數以截然不同的形式定義：基質組織中主要的吸收物質為血紅素。人體中同時含有充氧及缺氧兩種血紅素，兩者的吸收特性截然不同。其中，基質組織的吸收係數 $\mu_a(\lambda)$ 被定義為：

$$\mu_a(\lambda) = \ln(10)c_{Hb} \times [\alpha \varepsilon_a^{oxy}(\lambda) + (1 - \alpha)\varepsilon_a^{deoxy}(\lambda)] \quad (2.18)$$

其中 c_{Hb} 代表血紅素濃度(g/L)， α 代表血氧飽和度(%)， $\varepsilon_a^{oxy}(\lambda)$ 及 $\varepsilon_a^{deoxy}(\lambda)$ 分別代表充氧與缺氧血紅素的消光係數(extinction coefficient)。上皮細胞層不含有微血管，其吸收子主要為細胞中的蛋白質。本研究中上皮層的吸收係數採用 Qu 等人在支氣管組織的量測結果[28]。

2.5 順向模型與反向模型

利用蒙地卡羅法配合適當的組織模型，我們可以模擬任一組織光學參數組合下的漫反射光譜。由於能量差異及組織中吸收子的光學特性，不同波長的光在相同介質中具有彼此相異的散射係數及吸收係數。在 2.3 中提到，本研究使用波長範圍為 400nm 至 750nm。使用縮放式蒙地卡羅模擬可使我們依據各波長光學特性調整光子路徑，以快速模擬出此波長範圍內的漫反射光譜。這種以各種光學及組織參數為輸入，配合蒙地卡羅與組織模型模擬出漫反射光譜的系統，我們稱為順向模型(forward model)，如圖 2.4 所示。順向模型在光學參數已知的情況下是重要的漫反射光譜預測工具。在臨床實用上，組織參數通常與組織的生理狀態息



息相關，因此可以被作為診斷組織健康狀態的依據。然而在活體中，組織參數往往難以被直接量測，但若這些組織參數與其漫反射光譜間存在著對應關係，則我們可以其漫反射光譜反向推得其組織參數，我們將這樣的逆向系統稱為反向模型 (inverse model)。

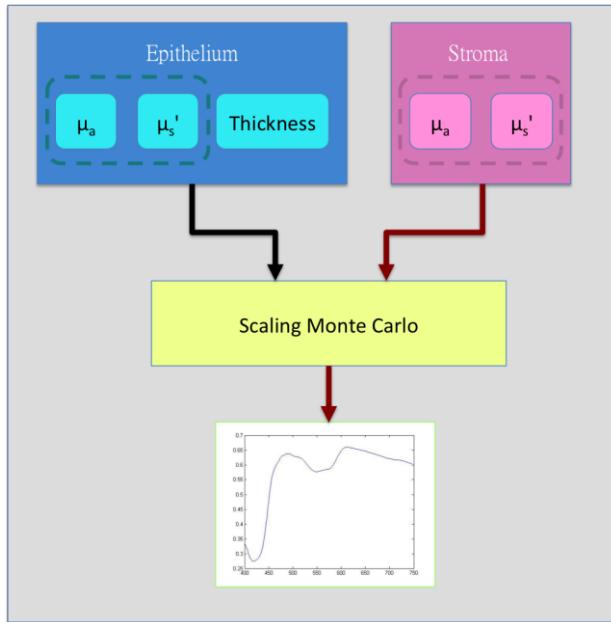


圖 2.4 順向蒙地卡羅模擬示意圖

透過蒙地卡羅模擬，我們可以由組織的各種光學及結構參數模擬出相應的漫反射光譜，這樣的過程稱為順向模型。

目前並不存在一個簡潔直接的反向模型系統。在許多研究中 [13, 14, 16, 29]，反向模型採用遞迴式擬合演算法來達成。圖 2.5 為使用遞迴式擬合演算法的反向模型流程示意圖。此流程開始於一組初始參數，在每一回合中，由輸入參數組經順向模型模擬出的漫反射光譜與目標量測光譜進行比較，遞迴式擬合演算法隨即根據此二光譜誤差進行運算得到參數的調整量值，並將調整後的參數作為下一回合的輸入參數。隨著模擬光譜逼近目標光譜，輸入參數的調整幅度亦隨之減小。如此的過程一直持續至參數的調幅小於所設定的門檻值而達成收斂，最終的收斂參數即為此擬合過程的輸出組織參數。

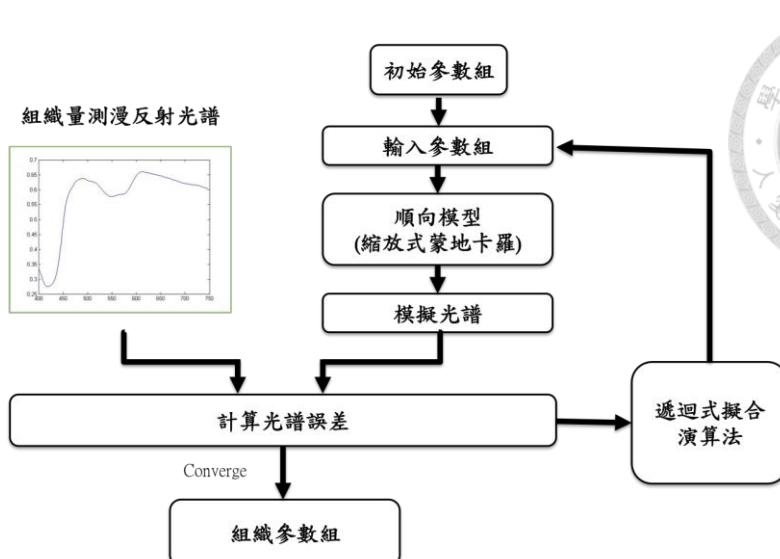


圖 2.5 反向模型示意圖

由漫反射光譜反推組織光學與結構參數的過程稱為反向模型。在許多研究中，這樣的過程由遞迴式擬合達成。在遞迴式擬合的過程中，參數根據模擬光譜與量測光譜間的誤差進行修正，這樣的過程持續至兩光譜極為相近後達成收斂。

2.6 垂直光纖與斜角光纖

本研究所發展的技術適用的組織遍佈人體多處。我們可以使用光纖探頭接觸量測這些組織的漫反射訊號。這樣的漫反射訊號在光纖中傳遞時，僅會有很小比例的能量損失，因此可以確保優良的訊號品質。

光纖與組織接觸的角度影響光子入射組織的方向以及光纖接收漫反射光子的角度。近年來有些研究開始探討光纖探頭與光子在組織中傳遞路徑的關係 [15, 30, 31]。傳統光纖不論光源或是接收端皆以垂直方向接觸組織，然而由於組織上皮層厚度極薄，大部分以垂直入射組織的光子很容易進入下層的基質組織 (>99%)[32]，使其在基質組織中的傳遞路徑遠大於其在上皮組織中的行進路徑。這樣的光子路徑使得漫反射訊號中有關上皮組織的資訊容易被大量的基質組織訊號所埋沒，造成漫反射光譜對上皮組織的光學參數推算往往有較大的誤差。因此，有些團隊開始使用光纖與組織傾斜接觸的探頭設計 [15, 30, 31, 33, 34]，如圖 2.6(b)。在這樣的設計中，傾斜的入射光源拉長光子在上皮組織內的行進距離。同時由於光纖較易接收沿其中心軸方向行進的光子，傾斜的接收光纖將更有利於

接收來自淺層組織的光子。此二項因素使得漫反射光中含有較高的上皮組織資訊比例，提高了漫反射光譜對於淺層組織特性的敏感度。

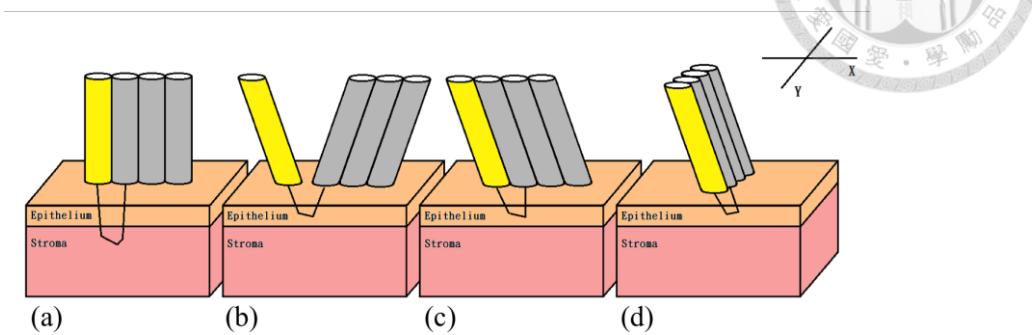


圖 2.6 光纖探頭形態示意圖

本研究中提及的幾種光纖排列設計，包含(a)光源與接收光纖垂直組織排列、(b)光源光纖與接收光纖相互傾斜以與光源和偵測光纖沿 x 軸(c)及 y 軸(d)平行排列等四種。

雖然光源與接收光纖相互傾斜的斜角光纖被證明對於上皮層組織狀態具有較佳的敏感性，其形狀卻難以製作成精簡方便的光纖探頭。基於實際製作考量，Sung 等人在先前的研究[15]中將光源及接收光纖的相對關係從相互傾斜修改為相同的傾斜方向，並提出兩種可能的光纖排列關係(如圖 2.6(c)及(d))。在該研究中證明，縱然如此的光纖設計對光子的接收效率不如相互傾斜的光纖排列，卻仍然對上皮層組織有較傳統垂直光纖更高的靈敏度。目前這樣的設計已在本團隊架設的光學系統中被採用。



第三章 第一階段—漫反射光譜與組織光學參數關係探討

3.1 研究方法

本階段研究旨在探討各組織光學參數對於整體漫反射光譜之影響。利用縮放式蒙地卡羅模擬程式分別對垂直光纖與沿 x 及 y 軸排列的斜角光纖圖(2.6(c)及(d)))中不同光源—偵測距離所收集到的光譜進行模擬，我們可同時觀察這些位置的漫反射光譜隨著不同組織光學參數的改變會如何變化。由於組織中的漫反射是相當複雜的系統，可以預期組織參數間具有各種不同的交互作用，造成光譜對應單一光學參數的變化亦會隨著其它參數的不同而有所變化。因此，本階段研究並不針對參數局部變化對光譜的影響作太過精細的分析，而是著眼於歸納光譜粗略但普遍性的變化趨勢，以找出適用於各種參數組合的參數行為法則。

為了分析個別參數對整體光譜的影響，我們計算光譜敏感度(Sensitivity)以及變化線性度(Linearity)，以量化光譜隨個別參數變化的行為。其中，我們將光纖 X 的漫反射光譜 R 相對於參數 P 變化的敏感度 $S_{P,X}$ 定義為：

$$S_{P,X} = \frac{R}{\frac{R}{P}} \quad (3.1)$$

其中 R 及 P 分別代表漫反射及參數的量值， ΔR 及 ΔP 分別代表此二量值的變化量。式中對於漫反射量值以及參數的正規化使得來自不同光纖及偵測位置的數據可以互相進行比較，有助於瞭解參數變動時對於各處光譜變化的影響。對於漫反射量值隨參數變化線性度的評估，我們使用決定係數(coefficient of determination, R^2)作為指標，其定義為：



$$R^2 = 1 - \frac{SS_{tot} - SS_{reg}}{SS_{tot}} \quad (3.2)$$

其中 SS_{tot} (total sum)代表該資料點的真實量值， SS_{reg} (regression sum)則代表由迴歸線所決定的該點量值。 SS_{tot} 與 SS_{reg} 的相減即代表該點實際值與預測值之間的誤差，因此決定係數越趨近於 1 的線性迴歸線即代表其對該組資料有越高的預測準確值。

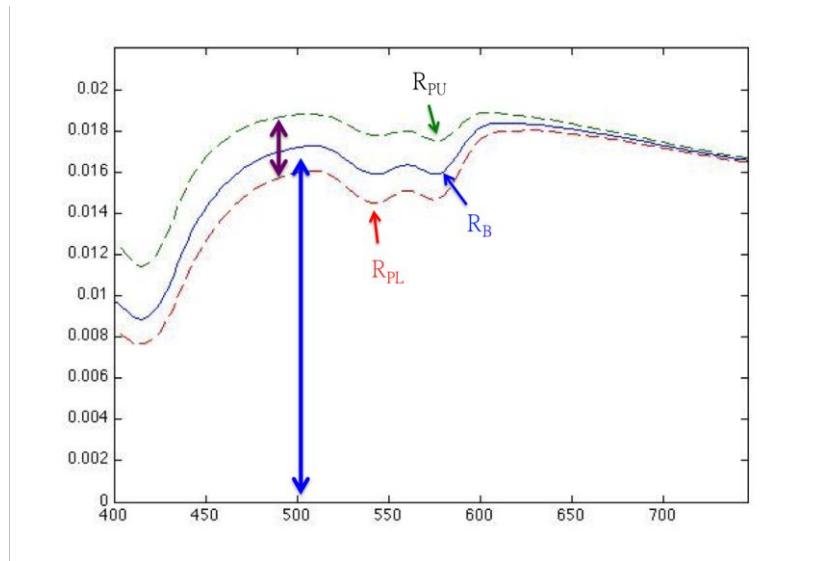


圖 3.1 光譜變動範圍分析方法示意圖
光譜變動範圍分析計算在基礎參數組合下，將單一參數調整至其設定範圍中的最大值及最小值之光譜差異($R_{PU} - R_{PL}$)佔原始基礎參數組合光譜(R_B)的比例，以分析各參數對漫反射強度影響的大小。

除了個別參數的影響，本階段研究也希望針對各參數設定範圍對整體光譜影響程度進行了解，因此進行光譜變動範圍分析(Spectral Variation Range Analysis)，其定義如圖 3.1 所示。我們選定一組基準參數(baseline parameter set)，定義其漫反射量值為基準漫反射強度(R_B)，並分別定義對應於該參數 P 在本階段研究設定範圍之最大及最小值的漫反射量值為 R_{PU} 及 R_{PL} 。根據此定義，我們將漫反射量值相應於參數 P 的變動範圍 VR_P 表示為：

$$VR_P = \frac{|R_{PU} - R_{PL}|}{R_B} \times 100\% \quad (3.3)$$



即其參數上下界漫反射強度差距除以基準漫反射量值。藉由這個分析，我們不僅可以比較相同光纖偵測位置下各參數對漫反射量值的整體影響比例，也可以間接瞭解在不同光纖及偵測位置下的漫反射量值對單一參數的敏感程度。

3.2 模擬參數設定

3.2.1 組織光學參數

在章節 2.3 中提及，我們採用雙層組織模型以模擬上皮以及基質組織。其中，我們將兩層組織各自的散射、基質組織的吸收以及上皮組織的厚度設定為可變動的光學參數。如式(2.17)及(2.18)所示，組織的散射係數以及基質層的吸收係數進一步可分別以常數 A 、 K 以及血紅素濃度(C_{Hb})與血氧飽和度(α)等組織參數描述。參考本團隊先前研究[15, 35]，本階段研究組織參數設定範圍如表 3.1。

表 3.1 本階段研究模擬參數範圍設定

Epithelium			Stroma			
$A(\text{cm}^{-1})$	K	Thickness (μm)	$A(\text{cm}^{-1})$	K	α (%)	C_{Hb} (g/L)
5100~5600	0.8~1.2	100~700	5100~5600	0.8~1.2	0~100	0.5~1.5

3.2.2 蒙地卡羅場景模擬設定

本階段研究使用縮放式蒙地卡羅模擬垂直及兩種斜角光纖(圖 2.6(c)及(d))各四種偵測位置所接收的漫反射光譜。在垂直光譜中，使用環狀區域收集漫反射光子，四個偵測位置與光源的距離分別為 300、400、600 與 $800\mu\text{m}$ ，環形區域寬度第一偵測區域為 $100\mu\text{m}$ ，其餘皆為 $200\mu\text{m}$ 。斜角光纖設定傾斜角度為 45 度，偵測區域設定為長軸 $200 \text{ sec}(\pi/4)$ 、短軸 $200\mu\text{m}$ 的橢圓形（第一針測區域為長軸 $100 \text{ sec}(\pi/4)$ 、短軸 $100\mu\text{m}$ 之橢圓形）。與光源距離在沿 Y 軸排列光纖維持 300、400、600 與 $800\mu\text{m}$ 。但在沿 X 軸排列光纖中，因為排列方向與傾斜方向一致，四個偵測距離變為 $300 \text{ sec}(\pi/4)$ 、 $400 \text{ sec}(\pi/4)$ 、 $600 \text{ sec}(\pi/4)$ 與 $800 \text{ sec}(\pi/4)\mu\text{m}$ 。在其他設定方面，縮放式蒙地卡羅使用一千萬顆光子模擬波長範圍 400 至 800nm 的光譜。所有光纖具有 0.4 的數值孔徑(numerical aperture)。



3.3 結果與討論

3.3.1 基質層散射係數

在本研究所使用的三種光纖架構中，基質層散射係數的增加對整體漫反射量值有增強的效果。其中，垂直光纖針對基質散射係數變化的敏感度明顯優於斜角光纖，且不論何種光纖，漫反射光譜在距離光源較遠的偵測位置以及較長的波長均對基質層散射係數有較高的敏感度。這樣的結果與先前的研究[15, 30]所報告的結果不謀而合。基質層散射係數的增加有助於透入基質組織的光子經由多次散射改變行進方向而返回組織表面，進而在偵測位置被收集。在所有被收集的光子中，若有越多的光子到達較深層的基質組織，則會在漫反射光譜中更明顯的反應其組織光學特性。在先前的研究中證明[30]，在垂直光纖所收集到的光子中，因光子入射方向的影響，有較多比例的光子會進入位於下層的基質組織。此外，距離光源較遠的偵測位置與較近的偵測位置相比，在相同光子行進角度之下，有更多的空間讓光子進入深層組織並再度返回組織表面，因此收集到的光子進入下層組織的比例較高[20]。

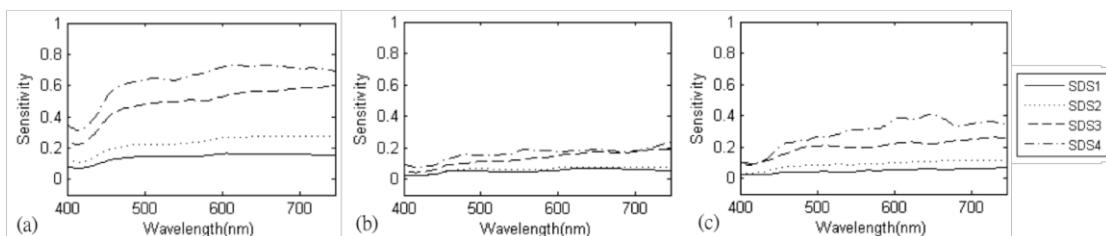


圖 3.2 常見漫反射光譜對基質層散射係數敏感度比較情形

圖中(a)、(b)、(c)分別代表垂直光纖、沿 X 軸排列以及沿 Y 軸排列斜角光纖的敏感度情形。一般而言，漫反射強度與基質層散射係數呈現正相關，且光譜在垂直光纖、較大的 SDS 以及波長較長的波段對基質層散射係數有較高的敏感度。

然而先前的研究鮮少提及參數組合中其它參數量值對光譜針對單一光學參數敏感度的影響。當上皮層組織厚度以及散射係數較大時，漫反射光譜對於基質層散射係數變化的敏感度以及不同波長對於基質散射係數變化敏感度的差異明顯下降。此二現象可被解釋為由於上皮層散射以及厚度的增加，造成被收集到的光子在上皮層中即因散射而返回表面的比例增加，造成進入深層組織的光子比例減少，



且進入基質組織的光子即使透過散射返回上皮層組織，也有更多的機率在上皮組織中被吸收或是被散射而再度返回基質組織中，整體而言造成足以反映基質層組織狀況的光子比例明顯減少，因而降低整體光譜對基質組織散射的敏感度。

另外，在其它參數固定的條件之下，漫反射光譜跟隨基質層散射係數變動在不同光纖架構與偵測位置都有相當高的線性度，其各波長線性度平均值結果如表 3.2 所示。

表 3.2 各種光纖與偵測位置處光譜隨基質層散射係數變動之平均線性度

Stromal Scattering		SDS1	SDS2	SDS3	SDS4
Perpendicular Fibers	MEAN	0.9991	0.9992	0.9996	0.9986
	STDEV	0.0003	0.0002	0.0002	0.0006
Oblique Fibers (alone y-axis)	MEAN	0.9857	0.9985	0.9934	0.9769
	STDEV	0.0083	0.0013	0.0036	0.0113
Oblique Fibers (alone x-axis)	MEAN	0.9888	0.9966	0.9976	0.9942
	STDEV	0.0066	0.0014	0.0017	0.0031

3.3.2 上皮層散射係數

相同於基質層散射係數，上皮層散射係數增加對於整體漫反射強度的增加有正面的影響。然而，不同於基質層散射係數，漫反射光譜在短波長對上皮層散射係數有較高的敏感度。此些現象的成因與前述光譜在較長之波長對基質層散射係數有較高敏感度的成因實為一體之兩面。根據式 2.17 對散射係數的描述可知，在相同的介質情況中，短波長的光具有相對大的散射係數，因而比較容易在深入組織前即被反射至組織表面，因而通常帶有較高比例淺層組織的資訊。與之相比，長波長的較能深入組織，因而攜帶較高比例深層組織資訊，卻也同時稀釋了淺層組織的資訊。

相對於先前提及使用垂直光纖時漫反射光譜對基質層散射係數變動的敏感度明顯大於使用斜角光纖量測的光譜，對於上皮層散射係數的敏感度以使用斜角光纖者略高。其中，若仔細觀察兩種不同斜角光纖的排列方式所收集到的漫反射光譜，沿著光纖傾斜角度排列（沿 X 軸排列）偵測光纖所測量到的光譜似乎在反映



基質層血紅素吸收光譜的形狀上較為不明顯（如圖 3.3 所示），尤其在離光源較近的偵測位置上。這樣的現象可能正意味著沿 X 軸排列的光纖所收集到的光子中，有更高比例的光子並未進入深層的基質組織。

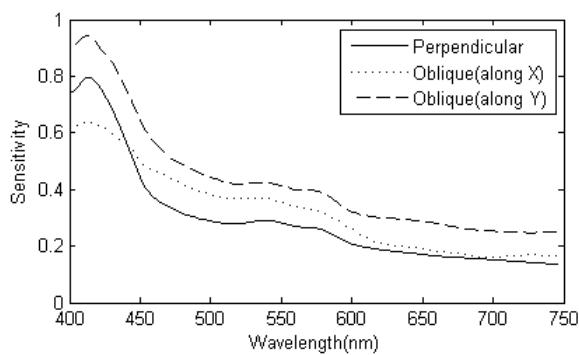


圖 3.3 常見漫反射光譜對上皮層散射係數敏感度比較情形

上皮層散射係數與漫反射強度呈現正相關，且漫反射光譜對上皮層散射在短波長具較高的敏感度。

在其它參數改變的情況下，各漫反射光譜對上皮層散射係數的敏感度也會有所變化。上皮層厚度的增加以及基質層散射係數的減少都會使漫反射量值對上皮層散射係數的改變更為敏感。其中，當上皮層厚度增加，光子在上皮組織中的路徑增長，使得在整體光子所攜帶的資訊中有關於上皮層組織的成分提高，進而造成對其敏感度增加。然而若在相同的上皮層組織特性下減少基質層的散射，則會有較少進入基質組織的光子反射回組織表面，因而也造成被收集到的漫反射光子中關於上皮層組織的資訊含量較高，同樣造成對上皮散射係數敏感度的提高。

類似於基質層散射係數，漫反射量值對應於上皮層散射係數的變化也有相當高的線性程度。其結果如表 3.3 所示。

表 3.3 各種光纖與偵測位置處光譜隨上皮層散射係數變動之平均線性度

Epithelial scattering		SDS1	SDS2	SDS3	SDS4
Perpendicular Fibers	MEAN	0.9565	0.9347	0.8901	0.9986
	STDEV	0.0141	0.0238	0.0527	0.0006
Oblique Fibers (alone y-axis)	MEAN	0.9904	0.9870	0.9282	0.9769
	STDEV	0.0043	0.0054	0.0579	0.0113
Oblique Fibers (alone x-axis)	MEAN	0.9942	0.9877	0.9782	0.9942
	STDEV	0.0020	0.0064	0.0110	0.0031



3.3.3 上皮層厚度

上皮層厚度的增加並不如兩層組織的散射係數與漫反射量值呈現在任何情況下均呈現正相關，其與漫反射光譜的關係和其它參數的量值息息相關，尤其是兩層散射係數量值的相對關係。圖 3.4 所示為雙層組織不同散射係數組合下，光譜對上皮層厚度變動的敏感度情形。在此圖中可以發現，在大多數波長中，當上皮、基質兩層組織散射係數相同時，上皮層厚度的變動幾乎不會對漫反射強度造成影響，而當兩者的差距漸大，上皮層厚度對漫反射強度的影響即漸趨顯著。另外，兩散射係數的強弱關係決定了漫反射強度與上皮層厚度相關性的正負關係。當上皮層散射大於基質層散射，上皮層厚度的增加對整體漫反射強度有正面的影響，反之若基質層散射強度較大，上皮層厚度的增加則會使整體漫反射強度減弱。若不考慮組織對於光的吸收，當兩層組織散射係數幾乎相同時，則近似於兩層相同的組織彼此相疊，因此組織厚度的變動並不會對漫反射光譜造成任何影響。當上皮層散射較大時，則其厚度的增加使得高散射組織的範圍增加，造成整體漫反射的增加，這樣的現象在對深層組織較敏感的遠離光源的偵測位置尤其明顯。若基質組織散射較大時，則主要依靠較淺層組織散射光子訊號的較近偵測位置，將會因散射較弱的上皮組織厚度增加而損失更多來自於基質組織散射而來的光子，造成整體漫反射訊號的下降。這樣的現象在距離光源較遠的偵測位置比較不明顯，且依據如此的趨勢，若將偵測位置移至離光源更遠的位置，在光子訊號充足的狀況下，極有可能發生如 Arifler 在[21]中所提到敏感度量值發生反轉的情形。

在本研究使用的光子數之下，上皮層厚度的增加與漫反射量值的變化在垂直光纖的各偵測位置呈現不錯的線性度($R^2 > 0.9$)。斜角光纖可能由於其傾斜角度的關係，使收集到的光子數比例較少，造成其在此模擬光子數目的條件下，收集到的光子仍顯示出隨機性，進而造成其線性度不佳。

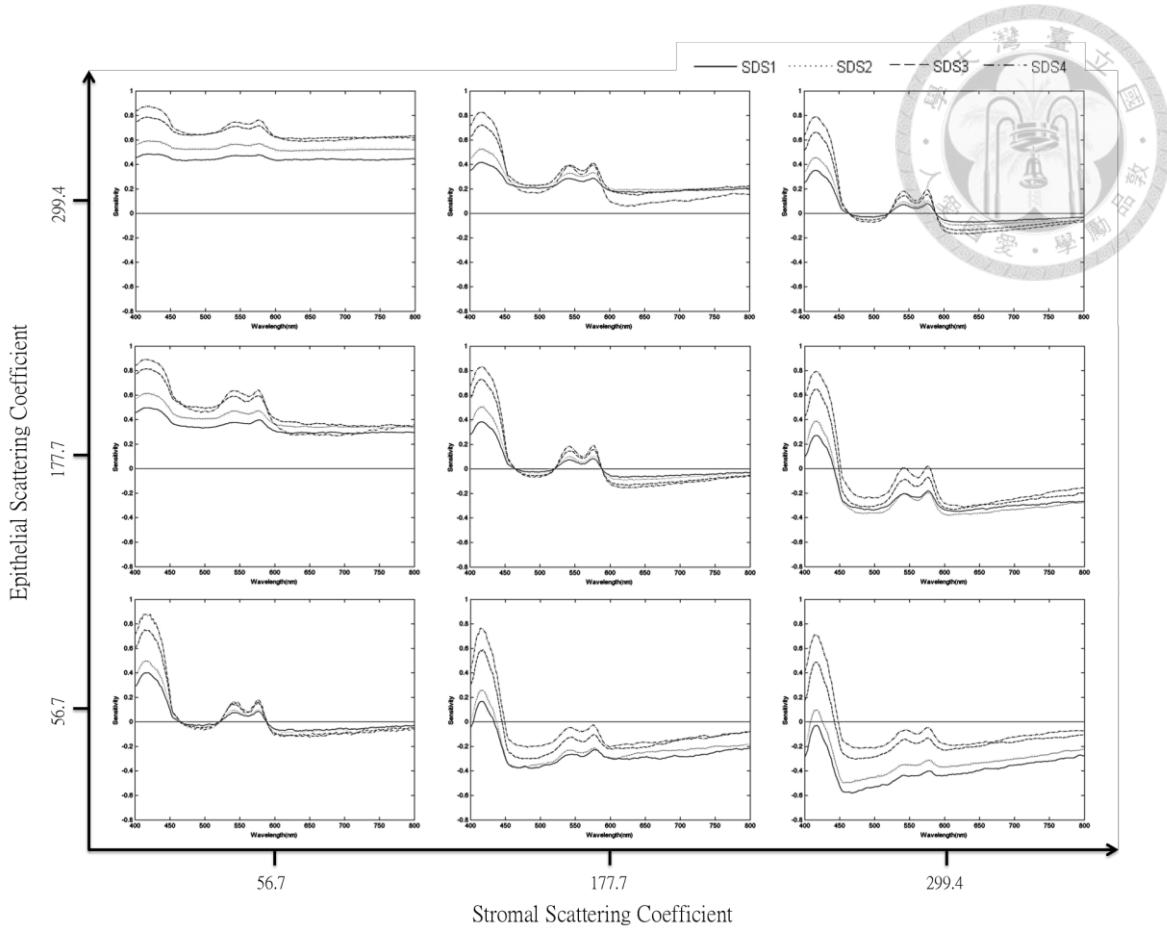


圖 3.4 漫反射光譜對上皮層厚度敏感度隨著上皮—基質層散射係數關係變化情形

漫反射光譜上皮層厚度的敏感度隨著參數組合的不同而改變，其中決定性的因素為上皮層與基質層的散射係數比例。圖中所示為九種不同雙層組織散射係數組合情況下光譜對上皮層厚度的敏感度情形。當兩散射係數量值相近時，大部分波長漫反射強度幾乎不受上皮層厚度影響，而當兩散射係數差距漸大，上皮層厚度的影響漸趨明顯。此外，兩散射係數的強弱關係也決定了漫反射強度與上皮層厚度相關性的正負關係。

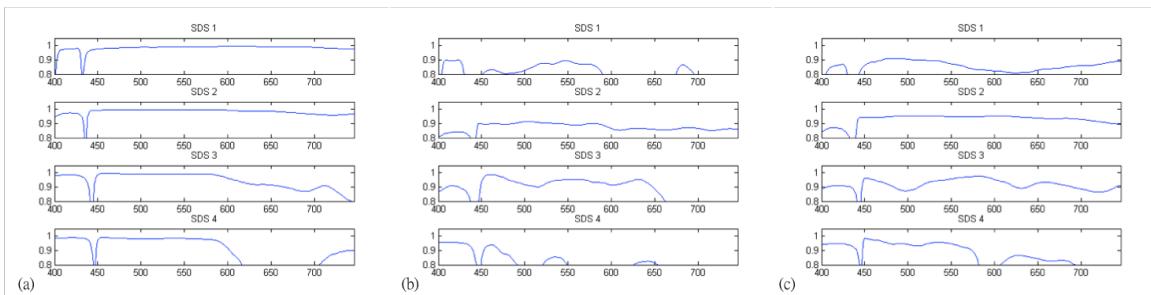


圖 3.5 上皮層厚度—光譜變動線性度情形

圖中(a)、(b)、(c)分別為垂直光纖、斜角光纖(沿 X 軸)及斜角光纖(沿 Y 軸)在本研究中所顯示漫反射光譜隨上皮層厚度變化的線性度情形。整體而言垂直光纖光譜對上皮層厚度有較高的敏感度。



3.3.4 基質層吸收

根據式 2.18 可知，基質層血紅素的吸收決定於兩個組織參數—血氧飽和度以及血紅素濃度。其中，血氧飽和度的高低影響整體漫反射光譜的形狀。圖 3.6 所示為在其它參數固定的情況下，調整血氧飽和度所造成的漫反射光譜差異。圖中可見血氧飽和度改變造成最明顯的差異在於波長 410 至 440nm 間的吸收峰值位置。當血氧飽和度趨近於 100% 時，該波段吸收峰值的位置大約落在 415nm 附近；隨著血氧飽和度的減少，此波段的吸收峰值會攀升至大約 435nm 的位置。另外一個能反映血氧飽和度的明顯特徵為波長 550nm 附近波段的光譜形狀。在血氧飽和度由 0% 變化至 100% 的過程中，此波段的形狀會由位於 555nm 附近的單吸收峰演變為具有 520nm 及 578nm 峰值的雙吸收峰。追本溯源，這些反映在光譜形狀上的變化來自於缺氧與充氧血紅素的吸收光譜差異。在介於 0% 至 100% 中間的血氧飽和度均為此二種血紅色素比例的組合，因此造就此在所有參數中最明顯的光譜特徵。然而，在其它參數改變造成整體光譜斜率產生變化時，或是上皮層散射明顯大於基質層散射而造成血紅素吸收不明顯時，可能造成吸收形狀的模糊或者吸收峰值的偏移。

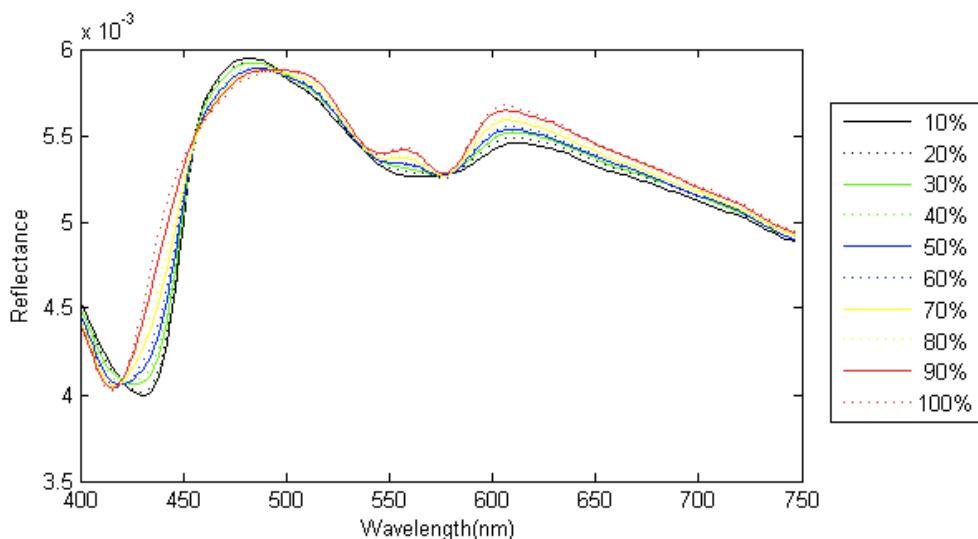


圖 3.6 光譜形狀與血氧飽和度關係圖

血氧飽和度為特徵最明顯的組織參數，其量值影響整體光譜的形狀。其對光譜的影響在 410 ~440nm 吸收峰位置及 550nm 附近的光譜形狀有最明顯的特徵。

血紅素濃度的增加在其吸收波長範圍內對整體漫反射強度具有負影響。不同於前面討論的三種參數對全波段均可能造成影響，血紅素的吸收並不會影響到 700nm 以上的波長。其影響的波長範圍決定於血氧飽和度。相似於對基質層散射係數敏感度的特性，漫反射光譜在垂直光纖以及離光源較遠的偵測位置對血紅素濃度的改變有較高的敏感度。在其它參數變動的情況下，上皮層散射以及厚度的增加會減少光子進入基質組織或是由基質組織反射回組織表面的光子比例，進而造成敏感度的下降；相反的，基質層散射的增加會使得進入基質層的光子返回組織表面的機率增加，造成所收集到的光子中能反映基質層組織狀態的比例增加，因而提高了光譜對血紅素濃度的敏感度。另外，在所設定的模擬光子數條件下，所有光纖偵測位置的漫反射光譜對血紅素濃度的變動都有相當好的線性度。然而，在垂直光纖最靠近光源的偵測位置，以及所有的斜角光纖，在波長 600nm 以上對血紅素濃度的敏感度過低而顯示出些許蒙地卡羅模擬的隨機性，可能是造成該波段線性度下降的主要原因。

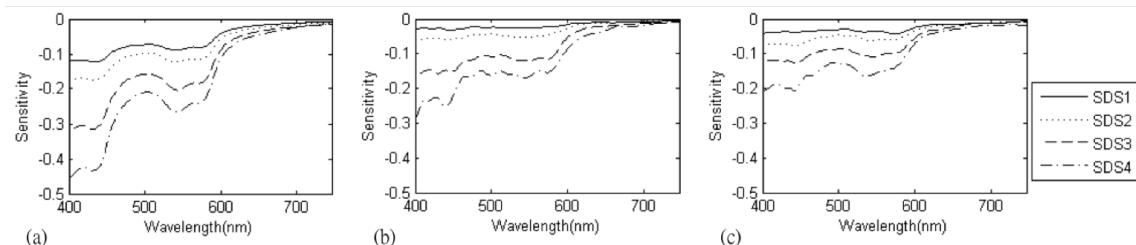


圖 3.7 常見漫反射光譜對血紅素濃度變化敏感度比較情形

圖中(a)、(b)、(c)分別為垂直光纖、斜角光纖(沿 X 軸)及斜角光纖(沿 Y 軸)。通常垂直光纖及各種光纖的 SDS4 對血紅素濃度變化有較高的敏感度

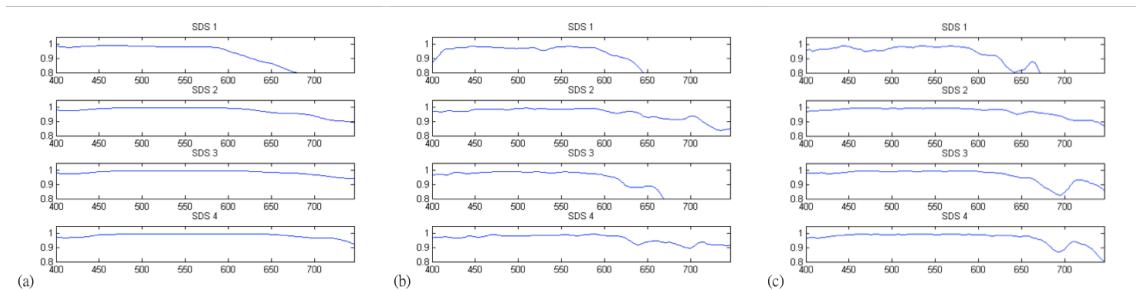


圖 3.8 血紅素濃度—光譜變動線性度情形

圖中(a)、(b)、(c)分別為垂直光纖、斜角光纖(沿 X 軸)及斜角光纖(沿 Y 軸)在本研究中所顯示漫反射光譜隨血紅素濃度變化的線性度情形。在光譜受血紅素吸收影響較大的波段(<600nm)，漫反射光譜對血紅素濃度的變化呈現較高的線性度。

3.3.5 光譜變動範圍分析

圖 3.9 顯示三種光纖的光譜變動範圍分析結果，圖中所示量值為所有波長的平均。其中，比較同一偵測位置各參數的變動範圍量值可得知本研究所設定參數範圍所影響漫反射光譜變動的幅度關係，以利往後設計萃取參數方法之參考。根據圖中所示結果，在所有的光纖中對光譜變動具有最大影響的參數設定為上皮層或基質層的散射係數，其大小相對關係隨不同的偵測位置而有所變動。

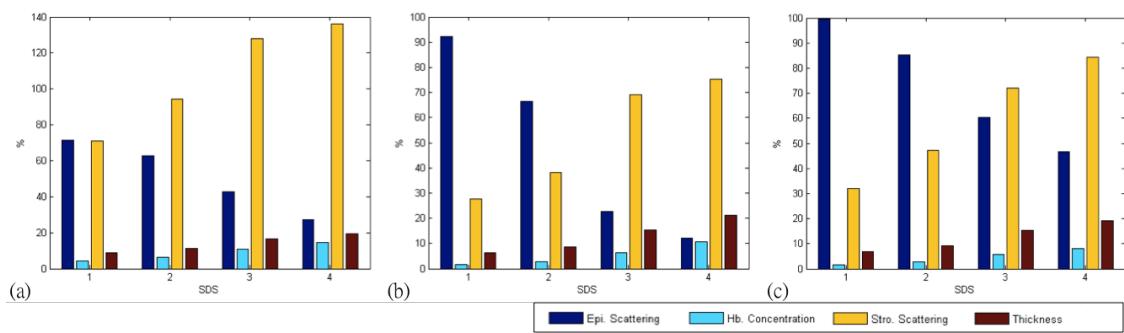


圖 3.9 光譜變動範圍分析結果

(a)、(b)、(c)分別為垂直光纖、斜角光纖(沿 X 軸)及斜角光纖(沿 Y 軸)的光譜變動範圍分析情形。圖中可觀察同一光纖偵測位置中各參數最大可能影響該處光譜變動的大小，或是比較光譜對個別參數在不同光纖與偵測位置敏感度的差異。在所有光纖偵測位置中，兩層組織的散射係數對整體漫反射強度有最大的影響。

事實上，由於上皮層與基質層散射係數的變動範圍設定相同，不同偵測位置的光譜變動範圍可以同義於整體光譜在該處對該參數的平均敏感度關係。在此，不僅光譜對兩層組織散射係數敏感度隨偵測距離的變動可與 3.3.1 與 3.3.2 所討論之結果相呼應，同時也顯示出光譜對兩層組織散射係數敏感度的相對關係。在垂直光纖的光譜中，SDS1 的光譜對於上下層散射係數的敏感度幾乎一致。兩者的差距隨著 SDS 的增加而愈漸懸殊。在距離光源最遠的 SDS4 中，基質層散射係數主宰了整個光譜的變動。另一方面，在斜角光纖中，兩種偵測光纖排列方式所得對兩層組織散射係數的趨勢極為相似。在最近光源的偵測位置，光譜對上皮層散射係數敏感度二至三倍於對基質層散射係數敏感度。然而隨著偵測位置遠離光源，兩者此消彼長。在 SDS2 與 SDS3 中間的某個距離，光譜對基質層散射係數的敏感度超越了其對上皮層散射的敏感度。在最遙遠的 SDS4，基質層的散射係數已經主宰了整體光譜的變動。兩種斜角光纖的差異主要在於對上皮層散射的敏感度。若仔細比較兩斜角光纖排列方式可以發現，兩光纖對大部分的參數平均的敏感度



大致相同，惟沿 Y 軸排列的光纖對上皮層散射係數明顯擁有較佳的敏感度。此現象在兩光纖距光源最遠的偵測位置尤其明顯：在沿 Y 軸排列的斜角光纖的 SDS4 中，光譜對上皮層散射係數的敏感度仍超過對基質層散射係數敏感度的一半，兩者同時居於主宰光譜變動的領導地位；然而在沿 X 軸排列的斜角光纖的 SDS4 中，光譜對上皮層散射係數的敏感度約為對基質層散射係數敏感度的五分之一，對整體光譜變動的影響力明顯較低。

相異於前面數節針對單一參數與光譜關係的探討，光譜變動分析提供了我們對參數間相對關係的認識。這樣的資訊對往後建立新參數截取方法中光纖的選用、光源—偵測距離的設定以及參數截取順序地安排策略提供了重要的參考。



第四章 第二階段—新型反向模型之建立

4.1 研究方法及參數萃取模型設計

本階段研究希望根據前一階段研究所歸納各種光纖與光源—偵測距離之漫反射光譜和各組織參數的關係，建立出一套可以解決舊有遞迴式擬合方法過度耗時且具有收斂參數不確定性等兩種主要缺點的組織光學參數擷取方法。此方法將依據各參數對光譜的影響範圍設計參數判讀步驟，以提高其效率及減少光譜收斂於局部性極值的情形，並且盡可能善用不同波段及偵測位置的資訊，以對各參數的量值作出較全面的判斷。

表 4.1 本階段研究參數範圍設定

Epithelium			Stroma			
A(cm^{-1})	K	Thickness (μm)	A (cm^{-1})	K	α (%)	C_{Hb} (g/L)
5100~5600	0.8~1.2	100~700	5100~5600	0.8~1.2	0~100	0.5~3.5

此階段研究中參數的設定範圍與前一階段大致相同。然而為了更加符合生理上實際可能存在的血紅素濃度情況，我們增加了血紅素濃度的變動範圍，變動後的組織參數範圍設定如表 4.1。為了對本階段研究中建立的方法表現有客觀地衡量，在此建立的所有參數之萃取方法將以隨機參數模擬出之漫反射樣本光譜進行試驗，樣本光譜共分 A、B、C 三組，分別包含不同數量與不同參數組合之模擬光譜。在測試過程中將依不同需要選擇適當的樣本群組。各樣本群組之參數設定列於附錄中。

4.1.1 散射係數及上皮層厚度初步判讀

根據第一階段研究光譜變動範圍分析的結果可知，在本研究設定的參數範圍之下，兩層組織的散射係數在所有光纖偵測位置均有決定性的影響。此外，由個



別參數的敏感度探討中可知，兩層組織的散射係數量值也同時影響了光譜對其它參數的敏感度。因此，若能率先判定兩層組織散射係數之量值，除了能大致判定其餘參數的敏感度量值，同時減少光譜誤差收斂於局部極小值(local minimum)的情形。

在本研究初步階段的論文中[18]，我們根據兩層組織散射係數在不同光纖偵測位置的敏感度差異提出一套遞迴式的雙層散射係數逼近方法，如圖 4.1，若已知兩偵測位置之光譜對兩層組織之散射係數有明顯之敏感度差異，則在調整參數的過程中可依據兩偵測位置當時光譜與目標光譜的差異決定出下一回合的參數調整方向，其調整方式示意圖可見圖 4.2。根據如此的構想，在經過數次參數調整達成收斂之後，模擬漫反射強度會在目標區域趨近目標光譜。在實際的驗證中，由於波長 700~800nm 的波段不受血紅素吸收的影響，減少了可能產生的強度誤差，因此被採用作為散射係數的擬合波段，以去除基質層吸收所造成的影響。經過試驗，這樣的光譜擬合策略效果甚佳，幾乎所有的光譜都可以被逼近並得到大致的散射係數值。然而由於上皮層厚度對光譜的影響波段與散射係數重疊，擬合過程中上皮層厚度預設值與實際上皮層厚度量值的誤差所造成的漫反射強度偏差會影響散射係數的判斷敏感度，尤其是在兩層組織散射係數量值相差甚遠的參數組合下。除此之外，此散射係數擬合的過程大約需要進行十至二十次參數調整，每一回合參數調整後即須重新進行一次光譜模擬，雖然次數小於遞迴式擬合所需的五十至上百次蒙地卡羅模擬，卻仍需數小時的運算時間。這樣的參數萃取精準度與效率仍有提升的空間。

事實上，此方法為了實作上的方便，所有參數的搜尋起始值與每回合調整的幅度均為固定的值。因此在調整過程中可能出現的參數量值也有限。根據這些特性，若將搜尋過程中所有可能出現的散射係數量值事先模擬出光譜，則我們可將耗時的模擬過程替代為純粹的光譜比對過程。根據這樣的概念，我建立了「粗略散射係數比對表格」。表格包含各種上皮、基質層散射係數組和資料點，每一個資料點包含由該參數組合所模擬出的漫反射光譜。此表格目的在於初步判定雙

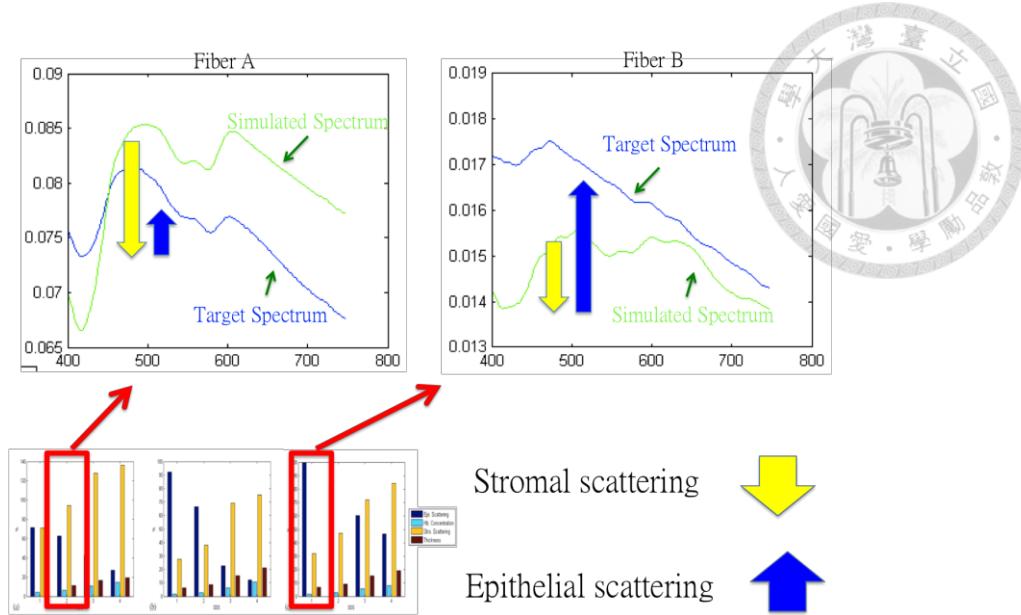


圖 4.1 利用不同光纖偵測位置相異敏感度擬合散射係數概念圖

利用不同偵測位置對兩散射係數敏感度強弱關係的不同，兩散射係數量值各自的調整方向可以被確立。在此圖的例子中，當前參數組合在兩偵測位置所模擬的光譜強度分別高於(A)及低於(B)目標光譜。在這樣的情況下，若我們對上皮/基質層散射係數做同樣幅度的向上/下調整，則兩偵測位置的模擬光譜即會因為對兩散射係數敏感度的不同，朝不同的方向修正，而各自逼近其目標光譜。

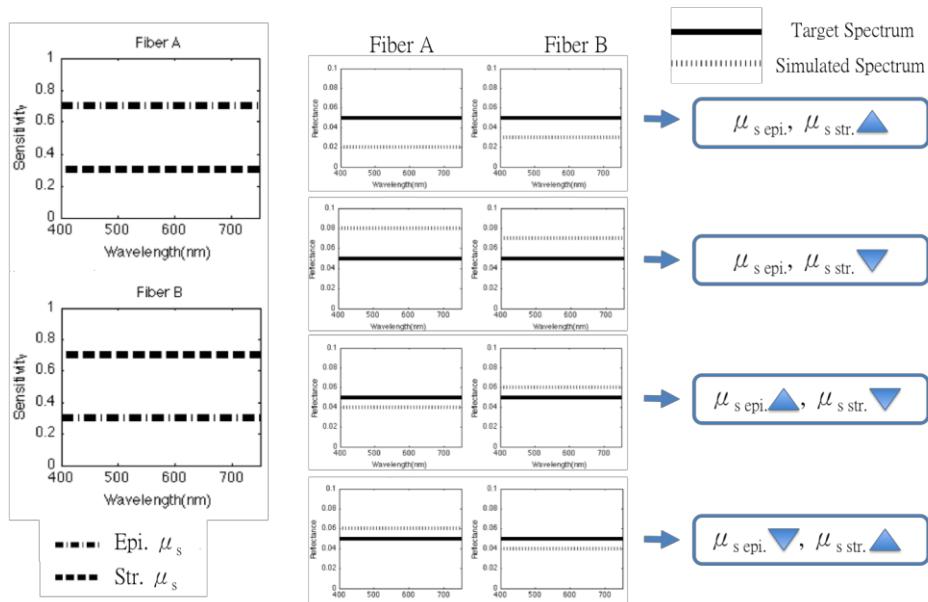


圖 4.2 遞迴式散射係數擬合方法參數調整演算法

在針對各組織參數與光譜的關係研究[18]中，根據不同光纖偵測位置對兩層組織散射係數的敏感度差異所提出的參數擬合演算法。

層組織之散射係數量值，並以此組散射係數量值為基準，以求出漫反射光譜對其它參數在各波長之大致敏感度。考量此階段擬合以大致定位散射係數量值為目標，最初的表格設定以散射係數量值之 5%為一格點，因此包含 21×21 (上皮層散射係數格點數 \times 基質層散射係數格點數)共 441 格資料點，每個資料點包含垂直及兩斜角光纖分別四個偵測位置的漫反射光譜以供比對。這樣的表格設定使得兩相鄰格點之間的參數量值差距一致，然而若考量到目前對於參數精準度的衡量基準使用百分誤差，這樣的格點設定可能對此存在著缺陷，使得在低散射區域格點間距造成的百分誤差偏高。因此在後來的版本中對格點的間距作出調整，分別對上皮層與基質層的散射係數各增加了七個補充格點。所有格點的量值資訊見於表 4.2。另外，前面提及若只利用變動兩層組織散射係數以擬合波長 700~800nm 波段強度，則可能在預設上皮組織厚度與實際量值相差較大時出現較大誤差。為了減少上皮層厚度設定不同所造成的誤差，搜尋表格從原本的單一預設上皮層厚度增加為包含了多種厚度的版本。理想中，上皮層厚度預設值越接近實際厚度的表格，受到厚度偏差而影響光譜強度的程度越小，因此搜尋到的散射係數應越接近於正確量值。依此原則，當一筆待測光譜與所有厚度設定的表格比對之後，可能得到各不相同的散射係數最佳解。若我們能在其中判斷出最接近實際上皮層厚度的設定值，則能找出最接近實際值的散射係數組合。

表 4.2 散射係數比對表格格點設定

此表格中散射係數根據式 2.17 的定義而設定，其中 A 值固定為 5.35，K 值則包含 21 個原始格點及 8 個補充格點(由底色標注)。

0.8	0.8074	0.8152	0.8235	0.8321	0.8413	0.851
0.8614	0.8725	0.8844	0.8974	0.9114	0.9269	0.944
0.9632	0.9851	1.0105	1.0326	1.0408	1.068	1.0783
1.1051	1.1228	1.1277	1.1596	1.1784	1.1998	1.2

在此階段的實作當中，比對表格中所有格點的垂直與斜角光譜使用五百萬顆光子之縮放式蒙蒂卡羅模擬。另外，針對本研究設定上皮層厚度範圍 (0.01~0.07cm)，初步表格包含了分別為 0.02、0.04、0.06cm 等三種上皮層厚度以涵蓋其範圍。隨後為了更加降低使用本表格比對所得到的散射係數誤差，另外增加 0.03 及 0.05cm 兩種厚度而建立出五種厚度的表格。兩者相比，較多厚度的

表格雖然可以減少厚度誤差所造成的漫反射強度差異，卻不一定就是較佳的方案。在需要後續處理的情況下，更多厚度選項即意味著需要更多的運算時間，這對整體效率而言為一不利因素。因此，在此階段方法的測試中，我們比較了利用三種厚度與五種厚度所建立出之表格的表現情形。以利往後需要在精準度與整體效率間進行取捨時能有所依據。

4.1.2 血氧飽和度判讀

由前一階段的研究結果可知，基質層組織血氧飽和度的量值反映於漫反射光譜 700nm 以下波段的整體形狀，其中又以 410~440nm 間的吸收峰值以及 500~600nm 的吸收光譜形狀為較明顯的特徵。因為具有此二項非常明確的光譜特徵，基質層的血氧濃度是本研究所考慮的所有組織參數中，最有機會以簡單的方法判讀其量值的參數。

以判斷程式實作的角度而言，使用 410~440nm 波段預期會較佔有優勢。由於 500~600nm 波段隨血氧濃度的變化主要顯現於光譜形狀，在程式實行上較使用 410~440nm 波段單純判斷吸收峰值的做法更為複雜。此外，相較而言，500~600nm 波段光譜強度變化的起伏幅度較小，可能造成其對抗雜訊的效果較差。因此，在判斷血氧飽和度的環節選用 410~440nm 波段可能為較佳的選擇。

根據缺氧及充氧血紅素的消光係數(extinction coefficient)圖形推測，在波長 414~432nm 波段中，隨血氧飽和度由 0% 變化至 100%，吸收峰值會由大約 432nm 向 414nm 移動，若我們能描繪出此對應關係圖形，則面對一組血氧飽和度未知的光譜，我們即可以其吸收峰波長讀值推測其血氧飽和度量值。為了得到血氧飽和度及吸收峰值的對應關係圖，我們以 B 群組樣本光譜之吸收峰波長讀值以及其真實血氧飽和度量值進行多項式迴歸，找出理想的方程式係數組合。考慮到在此對應關係中，吸收峰波長讀值與血氧飽和度量值呈現負相關，多項式迴歸選用線性以及三次方函數。所得的對應關係多項式以 C 群組的垂直光纖樣本光譜進行測試。



4.1.3 血紅素濃度初步判讀

除了血氧飽和度外，另一與基質層血紅素吸收相關的參數為血紅素濃度。在前一階段研究對於基質層吸收的敏感度分析結果討論中提到，血紅素濃度的增加會造成基質層對波長 700nm 以下波段光子的吸收增加，而使該波段於組織表面所接收到的漫反射量值減少。據此原則，在已擬合不受吸收影響的波長 700~800nm 波段之漫反射強度後，我們可以藉由調整血紅素濃度控制模擬漫反射光譜在波長 700nm 以下波段的強度以擬合樣本光譜。在其它參數都接近於正確量值的情況下，選用 700nm 以下的任何波段進行擬合理論上均能得到類似的收斂值，並皆能達到整體光譜的吻合。然而事實上，在使用散射係數比對表格所估算出的散射係數以及上皮層厚度，並不一定接能達到非常高的精準度。在前一階段的研究結果中可知，在不同的參數組合下，漫反射光譜對單一參數變化在各波長的敏感度各不相同。因此在其它參數與實際值存在誤差的情況下，各波長漫反射量值隨血紅素濃度改變的幅度比例會受到影響，因此可能不存在一血紅素濃度量值足以使各波長皆能完美吻合。

這樣的特性雖然使得利用不同波段擬合所定量出的血紅素濃度結果無法達到一致，卻可以作為其它參數量值準確度的指標。從過去的經驗中可知，在越相似的參數組合下，單一參數改變所造成的漫反射光譜形狀改變越為相近。據此推測，當使用任一波段擬合血紅素濃度量值之後，模擬光譜參數組合與實際參數量值越相近的模擬光譜會在未被選用的波段與目標光譜存在著較小的誤差。因此調整血紅素濃度以擬合受基質層吸收影響的波段不僅可以估算血紅素濃度的量值，也可以作為挑選與實際參數最接近之參數組合的可行做法。

事實上，我在利用多種厚度設定的散射係數比對表格估算樣本光譜原始的散射係數時正遭遇了一項關鍵性的問題：在分別以多種預設上皮厚度的表格選定一組散射係數之後，如何決定選用哪種厚度的結果？在選用散射係數擬合波段同時受上皮層厚度影響的情況下，越接近正確上皮層厚度的預設厚度含有較少厚度誤差所造成的漫反射強度誤差，因此所估算出的散射係數也會較接近實際值。面對



如此的難題，前述的這種做法正可作為一種可能的解決方案。對於諸多的候選參數組合，我們僅需選定一吸收波段，分別調整血紅素濃度量值以擬合該波段漫反射強度，其中在其餘吸收波段具有最小誤差者，即可判定為最佳之參數組合。

在波長 400~700nm 間受吸收影響的範圍依據其吸收強度大致可以劃分為 400~440nm、440~520nm、520~590nm 及 590~700nm 四個波段。其中，漫反射光譜在第一及第三波段對血紅素吸收有較高的敏感度。兩者相比，第三波段光譜的高低起伏較為和緩，便於以簡單的方法擬合其強度，因此更為適宜作為用以擬合血紅素濃度的波段。在實作中，我們使用簡便的方法將整波段平均作為該波段光譜強度的代表。為降低波段平均值受光譜中強度變化較劇烈區域的影響，針對波段範圍設定上做了些許調整。在這裡我們捨棄了對血紅素濃度敏感度較低的第四波段，並將前三波段範圍分別修改為 400~440nm、470~510nm、534~590nm，以使其波段範圍內沒有較劇烈的光譜強度變化。

此方法的測試採用 A 群組的垂直光纖漫反射光譜樣本。針對每一組樣本，處理的過程包含三個步驟：

1. 使用三厚度散射係數比對表格進行散射係數之估計。
2. 針對三個厚度表格的散射係數判讀結果分別進行血紅素濃度量值的擬合（使用 534~590nm 波段進行擬合）。
3. 以其他吸收波段（400~440nm 及 470~510nm 波段）的誤差量值在三種厚度之散射係數表格中選擇最接近之參數組合。

4.1.4 參數量值修正

自 4.1.1 至 4.1.3，我們根據第三章所歸納的參數反映於漫反射光譜之特性，針對包含雙層組織散射係數、血氧飽和度以及血紅素濃度等參數設計出對該參數量值的估計方法。然而，這些方法的設計上多採取概略式的作法，實際上並未仔

細評估其它參數誤差對該參數讀值準確性的影響。因此，在許多的例子中，使用以上方法所判讀之參數量值誤差必定尚有改善的空間。

事實上若在此處以傳統的遞迴式擬合方法接手參數擬合，與傳統方法相比已經足以大大縮短所花費的時間，同時避免了許多擬合過程收斂於局部極值的機會。然而，根據我們使用的 Matlab 擋合工具' lscurvefit' 的做法，使用傳統遞迴式擬合至少仍需要十幾至數十次的高精準度蒙地卡羅模擬，相當耗費時間。因此發展足以依據光譜局部特性微調參數的替代性方法仍有其必要性。

欲發展微調各參數以使擬合參數及光譜更加精準的演算法，我們必須瞭解在面對當前參數所模擬出的光譜與目標光譜間種種可能發生的誤差所隱含的意義及對應的調校方法，然而，光譜間的誤差可能發生於任何波段，也可能在不同偵測位置的漫反射光譜中各有相異的誤差量值。由前一階段研究探測各參數與漫反射光譜的關係研究中可知，所有光譜波段的漫反射量值都受兩個或更多的參數影響。在大多數的參數中，目前並沒有找到足夠特別的光譜特性，以至於尚無法以光譜上的簡單指標作為單獨調整個別參數量值的線索。因此若欲針對各種可能遭遇的誤差情形制定相應的參數調整策略，當前可能的做法為統計各種參數組合之下，變動任一參數可能造成的光譜變動，並將之建置成為資料庫。如此一來，在擬合光譜的過程中，以當前的參數組合及光譜誤差與該資料庫比對，即可依在該參數組合下各參數與光譜變動的關係，制定出參數的調整方向。

類似於散射係數比對表格，這樣的資料庫可以以表格的方式實現。表格包含上皮、基質層的散射係數、上皮層厚度以及血紅素濃度等四個對漫反射光譜影響波段彼此互相重疊的參數，每個參數包含有限數量的格點。在每一個格點上，資料庫提供在此參數組合下，某一參數 P_i 的一個變動 ΔP_i ，所造成的光譜變動 $\Delta R_{P_i}(\lambda)$ 。另外對於並未落於參數格點上之參數組合，基於前一階段所驗證各參數與光譜變動具有相當的線性度關係，我們可以假設在該參數組合下光譜對各參數的敏感度與其鄰近格點的參數組合具有相同量值。在這樣的假設之下，不需過密的格點設定，我們即可以精簡的表格涵蓋設定範圍內所有可能出現的參數組合。



若令目標漫反射光譜為 $R_{Target}(\lambda)$ 、經由前述散射係數比對表格、血氧飽和度判讀以及血紅素濃度擬合等步驟所得的參數組合 $P-set0$ 所對應的漫反射光譜為 $R_{P-set0}(\lambda)$ ，我們可以計算出兩者誤差 $\Delta R(\lambda)$ 為：

$$\Delta R(\lambda) = R_{Target}(\lambda) - R_{P-set0}(\lambda) \quad (4.1)$$

在假設參數組合微小的變動並不影響光譜對個別參數的敏感度的情形下，我們可以將光譜的總和誤差 $\Delta R(\lambda)$ 定義為個別參數造成光譜變動 $\Delta R_{Pi}(\lambda)$ 的線性組合：

$$\Delta R(\lambda) = x_1 \Delta R_{P1}(\lambda) + x_2 \Delta R_{P2}(\lambda) + x_3 \Delta R_{P3}(\lambda) + x_4 \Delta R_{P4}(\lambda) \quad (4.2)$$

根據線性代數的原則，若四個參數彼此獨立，我們可以由矩陣運算由四個光譜位置的誤差值 ($\Delta R(\lambda_1)$, $\Delta R(\lambda_2)$, $\Delta R(\lambda_3)$, $\Delta R(\lambda_4)$) 解出對應的參數修正向量組合 (x_1 , x_2 , x_3 , x_4)。理論上， λ_1 至 λ_4 各自僅需選擇特性明確且彼此獨立的單一波長。然而由於實際的光譜往往包含一定程度的雜訊，僅考慮單一波長容易遭受雜訊的嚴重影響。若使用多個波長或數十個波長組成的波段，則可以平均某些種類的雜訊，降低其影響。在此論文中，以 Λ_1 至 Λ_4 表示用以進行矩陣運算的四個漫反射波段。這些波段的選擇除了必須具有各自獨立的特性之外，也同時必須避免跨越光譜中變動劇烈的區段，以防止此波段光譜的局部特性在該波段的處理中被模糊。

在本論文中此資料庫表格的實作中，在上皮、基質層的散射係數及上皮層厚度等三個參數採用與散射係數比對表格相同的參數格點，並以該表格中相鄰格點參數差值與漫反射光譜之差作為參數變動 ΔP_i 與對應的光譜變動 $\Delta R_{Pi}(\lambda)$ 量值。血紅素濃度則選擇其擬合路徑上的兩個資料點的參數與光譜差作為 ΔP_i 以及 $\Delta R_{Pi}(\lambda)$ 。如此一來，不僅節省另外建製資料庫的時間，也節省了儲存資料庫的空間。另外， Λ_1 至 Λ_4 分別使用 400~440nm、470~490nm、534~590nm 以及 620~750nm 四個波段，各為本研究光譜範圍中最具獨立特色的四組範圍中的代表



波段，同時具有平滑且變動緩和的性質。在本論文中的初步試驗採用各波段光譜的簡單平均作為各波段光譜的強度代表，並以之套入矩陣運算。

本方法使用 A 群組 30 組樣本光譜進行試驗。針對此 30 組光譜，前置處理包含進行散射係數表格的比對以及血紅素濃度的初步擬合，經由此些步驟獲得參數組合概略量值以及該參數組合下的光譜以計算與目標光譜的差 $\Delta R(\lambda)$ 。最後以此 $\Delta R(\lambda)$ 配合由資料庫取得此參數組合下光譜反應各參數變動的漫反射量值變動 $\Delta R_{Pi}(\lambda)$ ，套入矩陣運算而推算出建議的參數修正量值。

4.2 結果與討論

4.2.1 散射係數及上皮層厚度之初步判讀

使用 B 群組共 100 組隨機模擬參數的光譜測試散射係數判讀表格的結果顯示，絕大多數的樣本經由此方法初步判斷出的散射係數與實際值誤差表現差強人意 ($RMSE < 50\%$)，且僅有少數的樣本出現誤差大於 100%的情形。若統計所有樣本判斷結果誤差量值的分佈比例，其累積分佈(cumulative distribution)圖形示於圖 4.3。其中，(a)(b)分別代表使用此方法判斷出的上皮層及基質層誤差結果，圖中所示六條曲線中三種顏色分別代表單獨使用垂直、斜角光纖漫反射光譜，以及共同使用兩者進行比對的結果；實線及虛線則分別代表使用三厚度表格與五厚度表格進行比對之結果。總體而言，在此系統與參數設定下，比對表格對基質層散射係數的判斷精準度較對上皮層散射係數的判斷佳。其中，對基質層散射係數判斷表現較差的斜角光纖，幾乎 90%的樣本被判斷出的基質散射係數誤差低於 20%；表現較佳的垂直以及綜合光纖，90%的樣本被判斷出的基質層散射係數誤差更是低於 10%。另一方面，對上皮層散射係數的判斷雖然誤差較大，表現較佳的斜角及綜合光纖 90%的樣本誤差小於 40%，表現較差的垂直光纖 90%的樣本也有低於 60%的誤差。觀察圖中的趨勢，不論使用何種光纖，樣本都在低誤差的區域快速累積，顯示此方法在超過半數的樣本中有非常優秀($RMSE < 10\%$)的表現。

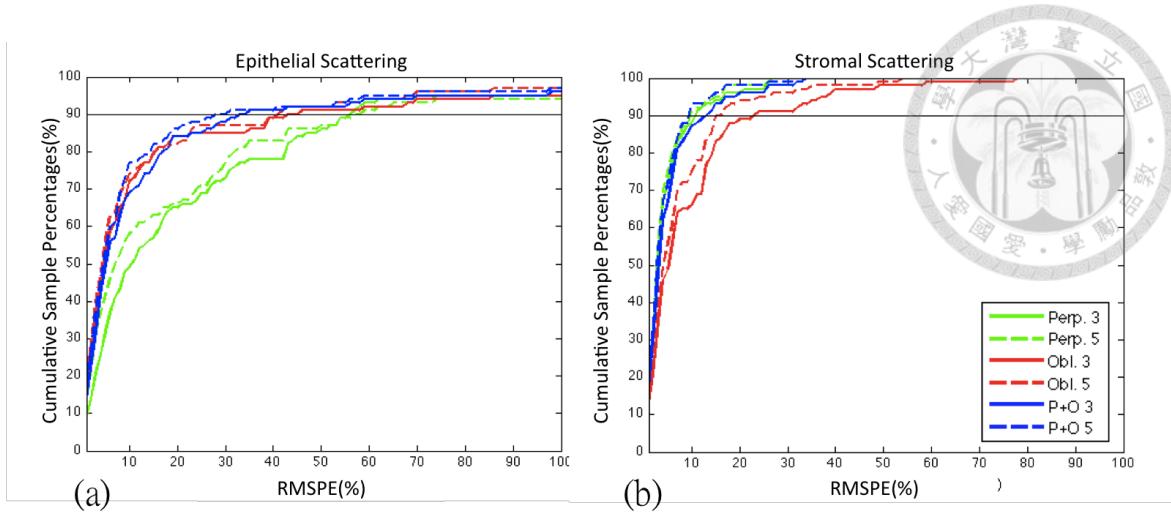


圖 4.3 散射係數比對表格判斷誤差累積樣本比例圖

(a)(b)分別為使用散射係數比對表格判斷群組 B 共 100 組樣本光譜上皮層以及基質層散射係數的判斷誤差累積樣本比例圖。圖中三種顏色的曲線分別代表使用垂直光纖、斜角光纖光譜或兩者共同使用的判斷結果。實線及虛線分別代表使用三厚度或五厚度設定表格的判斷結果。

圖 4.4 所示為所有測試樣本的散射係數、上皮層厚度區段歸屬以及判斷散射係數的偏差關係，(a)(b)(c)分別為使用垂直、斜角以及綜合光纖五厚度表格的判斷結果。此圖中鮮虹、洋紅、綠、藍、黑五種顏色分別用於標示上皮厚度歸屬為 0.02、0.03、0.04、0.05 以及 0.06 的五個類別，箭頭的起始代表該筆光譜的散射係數量值，箭頭的 X、Y 分量則分別為兩層散射係數判斷的偏移量值。圖中可見最嚴重的偏差主要出現於上皮層厚度非常薄的情況，且大部分集中於圖的左上區域，也就是上皮層散射係數明顯低於基質層散射係數的情況。當基質層散射係數明顯高於上皮層時，上皮層散射所造成的漫反射資訊容易被來自基質層的強烈漫反射訊號所淹沒，造成系統對兩者的敏感程度有明顯的差距，因此些微的基質層散射係數誤差所造成的漫反射量值偏差即會造成系統敏感度較低的上皮層散射係數需要以更大的偏移量來彌補，因而造成較大的誤差。另外除了散射係數本身強度的差距造成的敏感度差異，上皮層厚度造成的影響可能更為巨大。圖中所示散射係數具有巨大誤差的例子幾乎都歸屬於最薄的 0.02cm 群組。與散射係數差距所造成的敏感度差異的原因相似，較薄的上皮層同樣造成漫反射光譜中關於上皮層的資訊比例較少，使光譜對其敏感度偏低。上述兩項因素的加成結果，造成測試樣本中極少數超過 100% 的散射係數誤差。

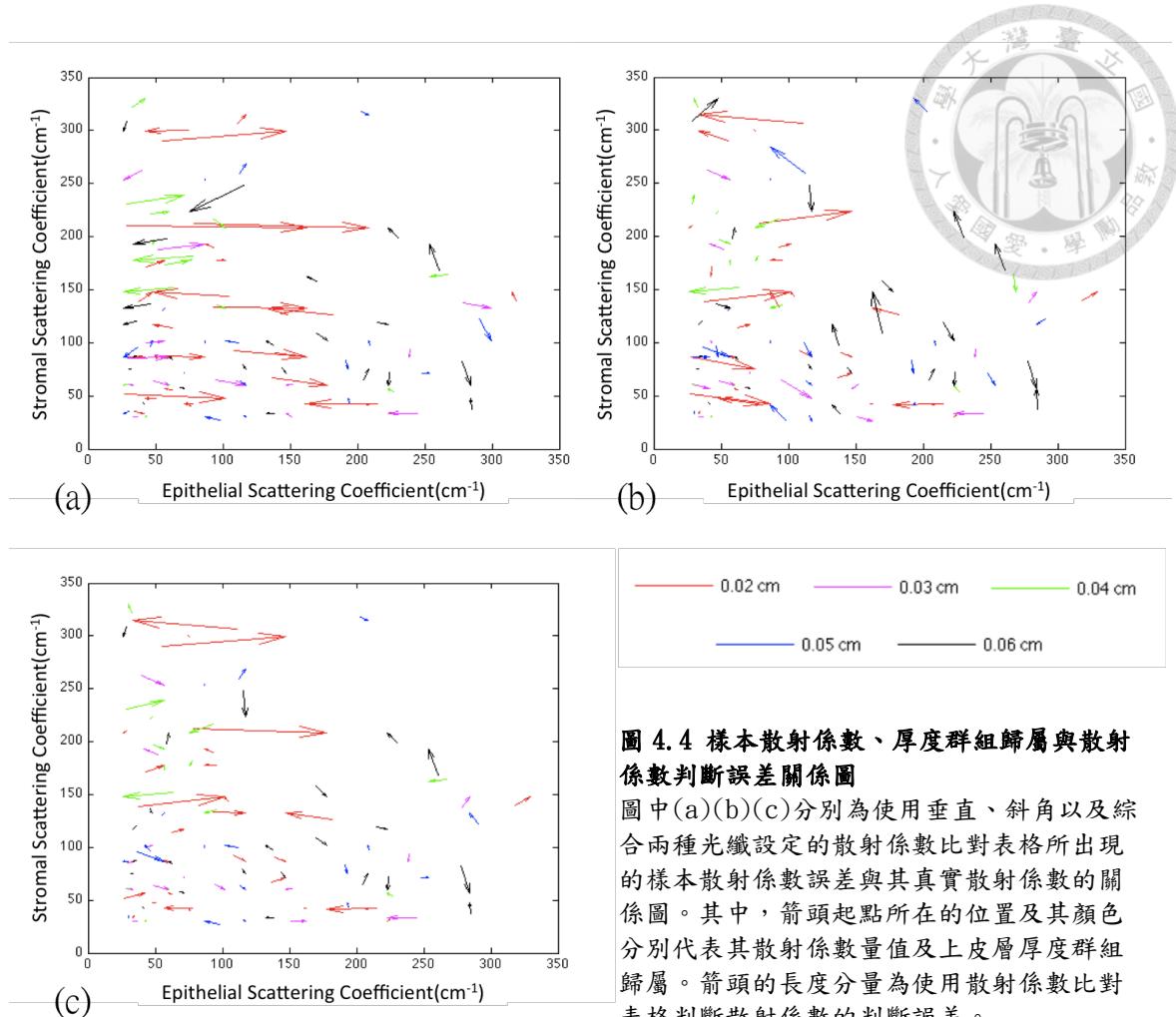


圖 4.4 樣本散射係數、厚度群組歸屬與散射係數判斷誤差關係圖

圖中(a)(b)(c)分別為使用垂直、斜角以及綜合兩種光纖設定的散射係數比對表格所出現的樣本散射係數誤差與其真實散射係數的關係圖。其中，箭頭起點所在的位置及其顏色分別代表其散射係數量值及上皮層厚度群組歸屬。箭頭的長度分量為使用散射係數比對表格判斷散射係數的判斷誤差。

同樣的道理，基質層散射係數較大的誤差出現在上皮層散射係數明顯較大且上皮層厚度較厚的樣本。然而，基質層散射係數的判定較少出現巨大的誤差。在此推測原因有二：首先若檢視前一階段光譜變動範圍分析的結果可知，不論使用垂直或斜角光纖，其中必有對基質層散射係數段相當高的偵測位置。然而，對於上皮層散射，垂直光纖對其最佳的敏感度出現於 SDS1，其敏感度量值卻仍略低於垂直光纖對基質層的最低偵測位置的敏感度，因此，對上皮層散射係數的敏感度在垂直光纖中明顯佔於弱勢。如此的不利因素卻不存在於斜角光纖對基質層的敏感程度中。在斜角光纖中，光譜分別的不同偵測位置對上皮、基質層散射係數具有高敏感度，因此較不易出現前述某一參數些微偏差卻需要另一參數巨大偏移量來彌補的情況。另一方面，本研究中參考實際上皮組織的可能厚度範圍，將上皮厚度的最大值設定為 0.07cm。也許在這樣的厚度之下，仍有相當比例的光子能進



入基質層組織並返回組織表面，造成基質層組織的散射資訊並不易被上皮層組織資訊所掩蓋，維持住系統對深層組織特性的敏感度。因而限制了對基質層散射強度判斷所能發生的誤差量值。

雖然此方法對上皮層散射遠小於基質層散射且上皮層厚度極薄的樣本容易產生參數量值判斷上較大的誤差，然而如此極端的情況很少出現於真實的複層鱗狀上皮組織中。此外，利用表格判定散射量值的方法在原本的設定中旨在初步判定散射量值，以減少往後的參數擬合過程收斂於局部極值的情況，同時大致確定光譜對各參數的靈敏度。因此具有些誤差範圍是可以被接受的。這些誤差也可望在往後更精確的擬合過程中漸漸減小。因此由測試結果判斷，利用表格初步判讀散射係數的方法能相當稱職的達到此階段的目標。

在此研究使用的三種光纖類型中，垂直與斜角綜合的使用對散射係數的判斷具有最好的表現。然而考量實際情況，如非特製光纖，同時量測垂直與斜角光譜的情況較難以實現。垂直與斜角光纖的使用選擇則須考量對參數精準度的需求以及配合後續的擬合步驟。另外，由圖 4.3 可知，使用五種厚度比對表格在判斷參數量值精準度的表現略高於使用三種厚度的比對表格。然而使用更多比對表格，在往後的過程中隨之而來的可能是更多的後處理，且其中可能包含蒙地卡羅的模擬過程，意味著更多的耗時。因此，雖然使用較多厚度的比對表格可能提升此階段對於射係數量值判斷的精準度，卻未必是較佳的選擇。這其中的取捨，也將是未來使用此方法需考量的問題。

4.2.2 血氧飽和度判讀

B 群組中一共包含 100 組參數各自獨立的樣本光譜，為了減少光譜吸收不明顯的樣本對建立吸收峰波長—血氧飽和度模型曲線所造成的偏差，我們在其中捨棄了 21 組光譜。圖 4.5 所示為被選用的 79 組光譜的吸收峰波長—血氧飽和度對應關係圖以及使用多項式迴歸所得到的一次方及三次方程式圖形。兩者的方程式分別為：



$$y = 0.0403x + 17.5739 \quad (4.3)$$

$$y = -0.00036x^3 + 0.4578x^2 - 194.16x + 27452 \quad (4.4)$$

其中， x 代表 414~432nm 波段吸收峰值所在位置， y 則代表對應的血氧飽和度。兩者的決定係數(coefficient of determination, R^2)分別為 0.817 以及 0.797，相去不遠的值代表兩種圖形對於原始的訓練資料(training data)具有類似的解釋能力。

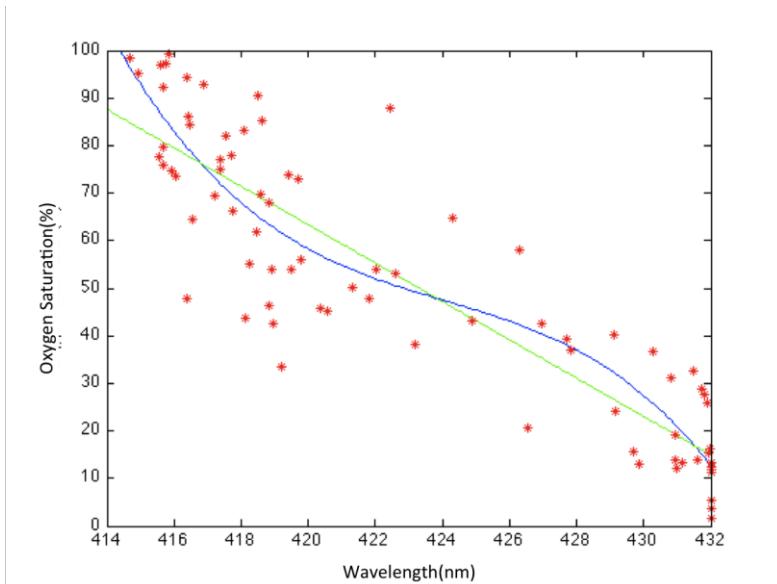


圖 4.5 吸收峰位置—血氧飽和度訓練資料(Training Data)及迴歸曲線圖
訓練樣本包含光譜樣本群組 B 中去除吸收峰不明顯的樣本的 79 組光譜。圖中綠、藍兩線分別為此資料組合的一次、三次多項式迴歸曲線結果

針對使用樣本群組 B 所擬合出的吸收峰—血氧飽和度關係方程式，我們分別使用樣本群組 C 的 50 組垂直光纖光譜進行測試，其測試結果顯示於圖 4.6。圖中橫軸代表其樣本編號，縱軸則表示使用兩關係方程式預測之血氧飽和度與實際血氧飽和度值的誤差絕對值。大致而言，相應於在訓練資料中所顯示兩者對資料具有類似的解釋能力，兩者對於預測測試樣本血氧濃度的表現也相當類似，平均而言對血氧飽和度分別具有 11.60% 及 11.08% 的預測絕對誤差。這些誤差的來源可能來自上皮散射過強或厚度過大所造成的吸收峰的不明顯，或是整體光譜斜率所造成的吸收峰偏移。

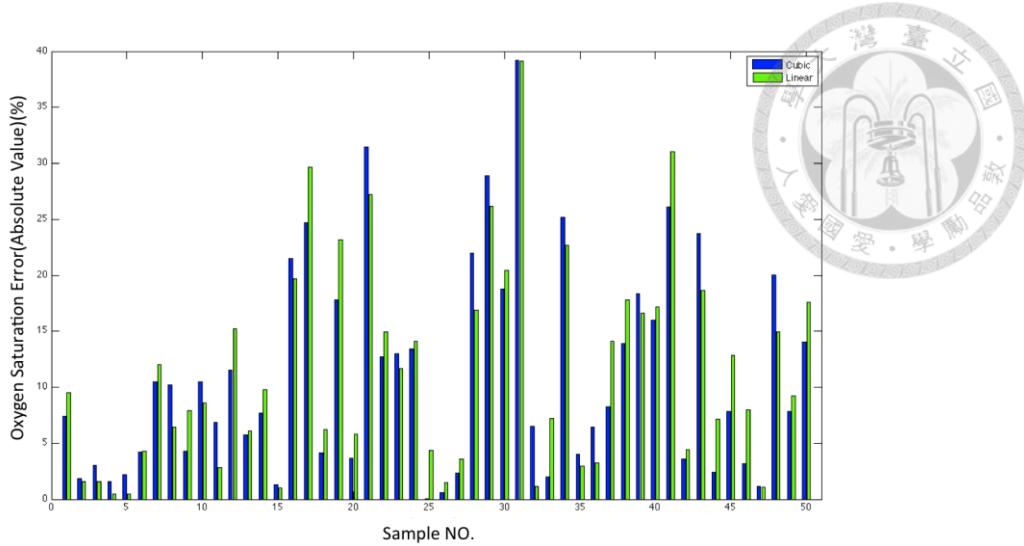


圖 4.6 血氧飽和濃度判斷結果誤差圖

以 400~440 吸收峰位置判斷樣本群組 C 中 50 組樣本光譜血氧飽和度的測試結果。圖中綠、藍兩種長條分別代表使用一次及三次多項式的判斷誤差結果

表 4.3 中所列為經觀察及推測可能影響以吸收峰波長判斷血氧飽和度的因素，與血氧飽和度判斷誤差的相關係數量值（由 50 筆測試資料計算而得）。其中，光譜的整體斜率以不受血紅素吸收影響的 650~750nm 波段平均斜率為代表，並以上皮與基質組織的平均散射係數相減以代表兩者散射強度的差異。由表中我們可以發現，在目前考慮的因素中沒有任何一種指標與血氧飽和度判斷誤差有主導性的關係，因此雖然我們能藉由觀察個別光譜推測其吸收峰偏移的原因，卻沒有辦法找到一個比較統一的標準來作修正。因此不論使用線性或三次方程式的預測方法，仍然無法避免地有某些程度上的誤差。

表 4.3 各項因素與血氧飽和度判斷誤差關係係數

	St _{O₂}	Slope	$\mu_{\text{Epi.}} - \mu_{\text{Str.}}$	Epi. Thickness
Linear	0.5402	-0.3545	0.2628	0.1605
Cubic	0.5607	-0.3883	0.2675	0.1466

然而在此階段判斷血氧飽和度的主要目的並非為達到精確的血氧飽和度量值，而是為了在後續處理中使用血紅素吸收波段時，降低因光譜形狀不同所造成的光譜誤差。事實上，觀察圖 3.6 可以發現，血氧飽和度誤差在 30% 以內對光譜強度誤差的影響相當有限，因此以此簡單方式得到大多數血氧飽和度誤差小於 20% 確



實已經足夠，並且幾乎沒有耗費寶貴的時間成本。若需更精確的血氧飽和度量值以佐臨床診斷，待其它參數量值範圍縮小時，可再依此波段峰值位置及形狀進行微調。

4.2.3 血紅素濃度之初步判讀

表 4.4 所示為針對樣本群組 A 中 30 組模擬垂直光譜測試血紅素濃度擬合方法的測試結果。每一組分別列出使用離光源較近(SDS2)及較遠(SDS4)的偵測位置之光譜擬合的結果。其中，使用 SDS2 及 SDS4 擬合出的結果與實際血紅素濃度量值的平均絕對誤差分別為 20.56% 及 10.76%，誤差小於 20% 的樣本分別佔全部樣本的 70% 及 90%。整體而言，使用 SDS4 對血紅素濃度的判斷有較佳的精準度。

表 4.4 血紅素濃度判斷結果誤差

在血紅素濃度擬合的測試中，垂直光鮮的兩偵測位置 SDS2 及 SDS4 被選用以試驗不同光譜偵測位置的血紅素濃度擬合準確度差異。整體而言，使用距光源較遠的 SDS4 偵測位置光譜進行血紅素濃度擬合的準確度較佳，平均絕對誤差達到 10.8%。

Sample (Group A)	Hemo-C (SDS2)(%)	Hemo-C (SDS4)(%)	Sample (Group A)	Hemo-C (SDS2)(%)	Hemo-C (SDS4)(%)	Sample (Group A)	Hemo-C (SDS2)(%)	Hemo-C (SDS4)(%)
1	-35.25	-9.08	11	-15.40	-7.16	21	-51.41	-18.83
2	17.49	1.95	12	34.08	11.56	22	5.79	-6.45
3	6.19	-3.84	13	-64.37	-15.77	23	-7.74	-12.34
4	-4.48	-5.61	14	-16.31	0.67	24	0.47	-2.57
5	12.53	13.48	15	-2.58	-0.39	25	17.25	10.44
6	29.65	7.38	16	7.92	33.08	26	31.14	-16.94
7	-12.11	-22.67	17	-1.14	0.54	27	1.24	-16.50
8	-3.84	0.77	18	-16.50	-6.78	28	25.30	15.36
9	-9.03	0.77	19	-8.64	-7.87	29	5.54	-2.62
10	-70.76	-19.82	20	-97.69	-49.19	30	-5.02	-2.46

這樣的結果正與漫反射光譜及各參數關係的研究結果相互呼應。回顧前一階段研究，不論在光譜變動範圍分析或是光譜對血紅素濃度敏感度分析中皆顯示，距光源較遠的偵測位置對基質層組織的吸收有較高的敏感度，因此，相同的血紅素濃度變化會在此處的光譜中引起更劇烈的強度變化，自然在擬合的過程中容易得到較精確的參數讀值。另外，由散射係數比對表格的測試結果可知，經由表格比對出的結果通常在上皮層的散射判讀中容易產生較大誤差，同時由表格厚度間



隔設定可知，使用三厚度比對表格，在上皮層厚度組別歸屬判斷正確的情況下，厚度的誤差最大可能達 50%。然而由前階段研究結果可知，離光源較遠的偵測位置相對而言對此二項參數具有較低的敏感度，因此受其判斷誤差影響較小。考量此二項因素，使用 SDS4 漫反射光譜判斷血紅素濃度為較佳選擇。

根據觀察，使用此方法擬合血紅素濃度出現較大誤差的可能原因有三：光譜吸收不明顯、散射係數比對波段光譜擬合不佳以及參數組合誤差過大。圖 4.7(a)(b)(c) 中分別為三種情況的典型代表。在圖 4.7(a) 中明顯可見，漫反射光譜全波段幾乎維持固定斜率，並無明顯血紅素吸收所造成的凹陷，因此判定其光譜反映血紅素吸收不明顯。光譜吸收不明顯的主要原因除了基質層中血紅素含量低外，也可能源於上皮層厚度太厚或散射太強，造成基質組織的漫反射訊號不易顯現，這樣的情況在距光源較近的 SDS2 中尤其明顯，因此選用距光源較遠的 SDS4 進行血紅素濃度擬合可能得以改善。另外，由圖 4.7(b) 中明顯可見，在 620nm 以上波段目標光譜與擬合光譜光譜誤差較大，造成進行血紅素濃度縮放擬合的基準具有出發點的偏差。此波段擬合不佳的成因源自於散射係數比對表格所先天存在的問題：為了使散射係數比對結果有更佳的精準度，在散射係數表格的比對中會盡可能地使用所有偵測位置的光譜。然而由於比對表格的厚度及散射係數的組數有限，無可避免地在有些樣本的比對中無法找到在所有光譜都能完美吻合的參數。當遭遇這樣的例子，目前的做法為盡可能降低所有光譜的平均誤差。因此在某些例子中，誤差可能集中在被選用進行血紅素濃度擬合的光譜，連帶造成血紅素濃度的判斷失準。面對這樣的問題，可能的解決做法為在比對光譜的實作中增加被選用以擬合血紅素濃度光譜之誤差權重，以盡量降低該光纖在散射係數比對波段的誤差，而使血紅素濃度的擬合始於較佳的基準。至於圖 4.7(c) 中散射係數比對波段擬合程度相當高，且血紅素吸收所造成的光譜凹陷也相當明顯，但波長 500nm 以下波段卻存在相當大的誤差。此類例子的誤差成因主要為包含散射係數及上皮層厚度的參數組合與實際參數的誤差過大。在前面章節曾經提到，這樣的誤差會造成在血紅素濃度改變時，漫反射光譜形狀的改變不同，因而在以 520~590nm 波段擬合光譜強度之後，其它波段仍會存在相當大的誤差。這樣的例



子，其背後的問題來自於使用散射係數比對表格判斷所存在的誤差。在散射係數比對表格的結果與討論中可以知道，某些散射係數組合或上皮層厚度，由於訊號比重的懸殊或者表格的設定因素，先天性的容易在判斷上產生較大誤差，這樣的誤差在目前的階段較難以解決，因此必須仰賴往後的步驟中對其進行修正。

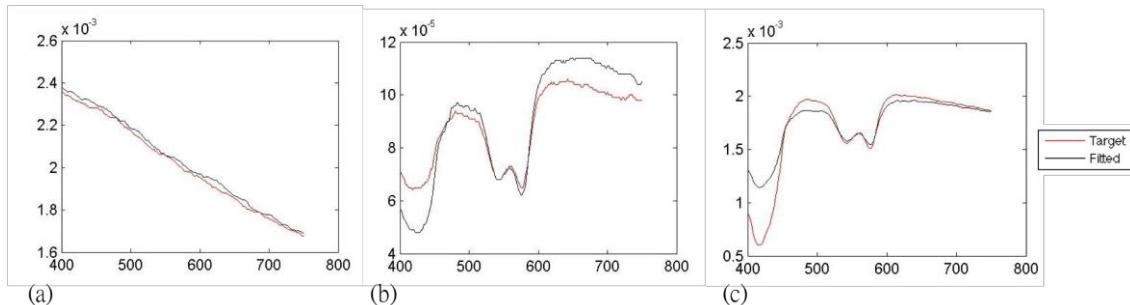


圖 4.7 造成血紅素濃度判斷失準的三種可能成因

圖中列出血紅素濃度誤差判斷較大的三種可能成因。包含(a)光譜吸收不明顯、(b)散射係數擬合波段擬合不佳以及(c)初步參數組合判斷誤差過大。

表 4.5 中列出所有測試樣本在調整血紅素濃度擬合 520~590nm 波段光譜之後，以 400~440nm 與 470~510nm 兩波段誤差大小選擇上皮層厚度組別歸屬的表現情形。在此表中，厚度類別 1、2、3 分別代表該樣本的上皮層厚度在三厚度比對表格中可能被歸類的 100~300 μm 、300~500 μm 以及 500~700 μm 三種厚度類別。三十組測試樣本中，使用 SDS2 及 SDS4 光譜做判斷的結果分別僅有 3 組及 2 組樣本的判斷錯誤，判斷正確率分別達 90% 及 93.33%。然而若觀察發生判斷厚度歸屬不同於實際歸屬的樣本，值得注意的個案為使用 SDS2 及 SDS4 光譜皆判斷錯誤的測試樣本 6。此樣本光譜上皮層厚度實際設定為 328.94 μm ，而利用此方法所選擇的厚度類別 1 的代表厚度為 200 μm ，與之有 39.2% 的誤差，幾乎兩倍於與厚度類別 2 代表厚度 400 μm 的 21.6% 誤差。然而，若檢視整體參數組合的判斷結果誤差，使用厚度類別 2 表格的上皮層與基質層散射係數判斷誤差分別為 431.66% 及 12.4%，數倍於使用厚度類別 1 的結果 185.69% 及 3.03%。依此可見，雖然使用此方法在對 A6 樣本的上皮層厚度類別歸屬判斷錯誤，但在此處的例子當中，距離正確厚度稍遠的厚度設定，卻在稍早的步驟中對其它參數作了較接近的估計。因此雖然有些樣本經由此方法的判斷後被歸類在錯誤的厚度群組，然而就選擇參數組合的角度而言，卻仍然成功作了最佳的選擇，整體參數組合相較正確厚度類別



中的參數組合更接近實際的參數組合。這樣的例子可能更容易出現於實際上皮層厚度接近厚度類別劃分邊界的樣本中。至於仍然存在的參數誤差，仍有待後續的步驟對其進行修正。

表 4.5 上皮層厚度群組歸屬判斷結果

樣本群組 A 中 30 組樣本上皮層厚度及其在三厚度分類中的群組歸屬。表格中分別列出使用 SDS2 及 SDS4 漫反射光譜進行血紅素濃度擬合後所判斷的上皮層厚度群組歸屬，並以灰底標注厚度群組判斷錯誤之樣本

Sample No.	Thickness (μm)	Thickness Class	SDS2 Fit	SDS4 Fit	Sample No.	Thickness (μm)	Thickness Class	SDS2 Fit	SDS4 Fit
1	682.36	3	3	3	16	576.54	3	3	3
2	649.44	3	3	3	17	492.45	2	2	2
3	660.4	3	3	3	18	648	3	3	3
4	202.71	1	1	1	19	365.61	2	2	2
5	594.07	3	3	3	20	621.22	3	2	3
6	328.94	2	1	1	21	646.39	3	3	3
7	487.79	2	2	2	22	447.82	2	2	2
8	197.57	1	1	1	23	407.95	2	2	2
9	234.29	1	1	1	24	243.97	1	1	1
10	675.57	3	2	3	25	393.55	2	2	2
11	252.57	1	1	1	26	333.84	2	2	1
12	250.65	1	1	1	27	673.68	3	3	3
13	429.83	2	2	2	28	109.24	1	1	1
14	440.69	2	2	2	29	370.55	2	2	2
15	177.94	1	1	1	30	210.11	1	1	1

4.2.4 參數量值修正

圖 4.8 為群組 A 中 30 筆垂直光纖樣本光譜經由散射係數表格比對以及血紅素濃度擬合後所得到的參數與實際參數值的誤差，以及經由光譜誤差矩陣運算所得到的修正值，(a)(b)(c)(d)分別為上皮、基質層散射係數、上皮層厚度以及血紅素濃度四個參數的結果。結果顯示，此方法對所有參數都能在大部分的樣本中判斷出正確的修正方向，四個參數的結果中修正方向判斷錯誤的樣本數分別有上皮散射 8 例、基質散射 4 例、上皮厚度 3 例以及血紅素濃度 3 例。在所有有出現參數修正方向錯誤的樣本中，除了第 15 以及第 27 樣本分別存在三個及兩個修正方向錯誤的參數，絕大多數的樣本僅出現一個參數修正方向錯誤。值得觀察的是，此方法對原始誤差相對明顯的參數幾乎都能判斷出正確的修正方向，這對於修正



前面散射係數比對或是上皮層厚度判斷偶而出現的較大誤差的情況是個有利的消息，可以使得使用本系統方法所作出的參數判斷穩定性大幅增加，降低出現參數判斷大幅偏差的可能性。

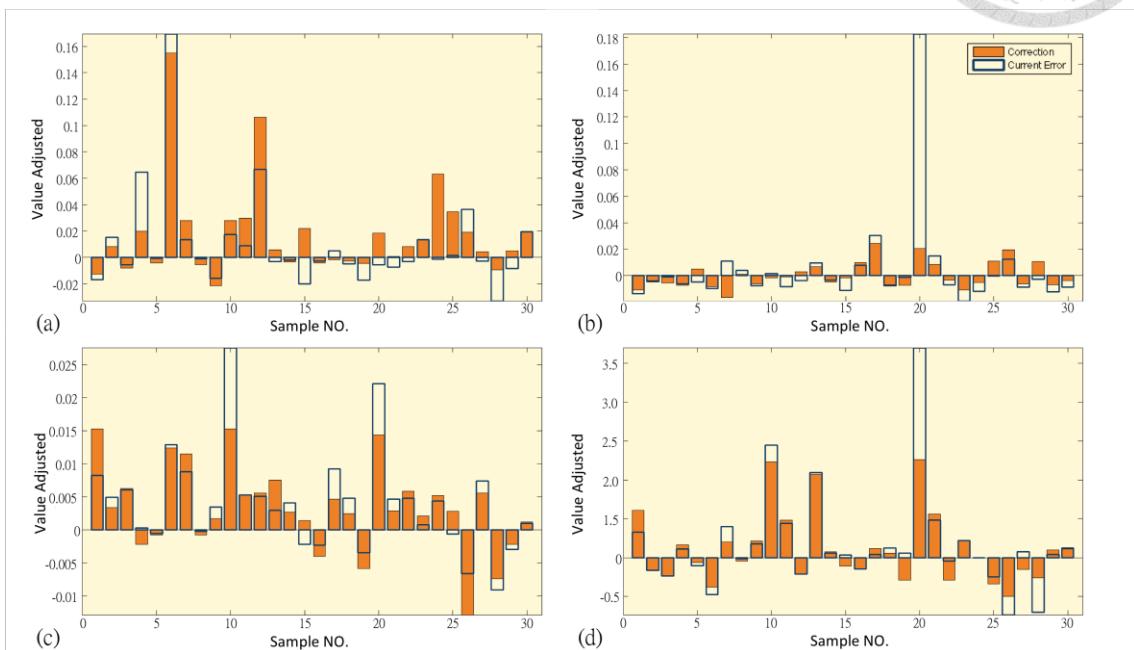


圖 4.8 各參數實際誤差與以矩陣解法所得之參數調整量值

圖中(a)(b)(c)(d)分別為A群組30組樣本光譜進行第一次參數量值修正所計算出上皮、基質層散射係數、上皮層厚度及血紅素濃度的參數修正表現。圖中深藍色邊框描繪該參數所應修正的量值，橘色長條則代表經計算所得該參數的修正量。圖中可見大部分樣本都能由此方法計算出正確的參數修正方向。

表4.6中列出在圖4.8所顯示的結果中所有出現參數修正方向錯誤的樣本及其各參數在使用矩陣運算修正前所具有的誤差大小。在此我們可以看出，修正方向錯誤的參數其原始誤差值大多相當小，多介於1%至7%之間。除此之外，該樣本的其它參數中存在一至數個明顯誤差較大的參數。因此可以推測，由於誤差較大的參數主宰了光譜的偏差，且參數變動範圍較大造成參數—光譜變動的線性度關係下降，進而造成以線性代數的矩陣方法預測參數的偏移量精準度下降。當一參數變動造成光譜偏移量關係具有偏差時，其預期的光譜修正量與實際所需的光譜修正量之間的誤差，則必須以其它參數的額外偏差補足，因而在使用矩陣運算所得各參數的修正量值組合中造成影響，使得其它參數承受不必要的修正量。



表 4.6 參數修正方向錯誤樣本各參數原始估計誤差

樣本群組 A 中 30 組垂直光纖光譜樣本在經矩陣運算所得參數調整建議值中出現參數調整方向錯誤的樣本原始參數判斷誤差情形。表中被底色標注者代表修正方向錯誤之參數

Sample	Epi. μ_s RMSPE (%)	Str. μ_s RMSPE (%)	Thickness Percentage Error (%)	Hemo-C Percentage Error (%)	Sample	Epi. μ_s RMSPE (%)	Str. μ_s RMSPE (%)	Thickness Percentage Error (%)	Hemo-C Percentage Error (%)
4	48.37	5.73	-1.34	-4.48	19	5.70	3.46	9.41	-8.64
5	1.75	3.28	1.00	12.53	20	2.03	202.18	-35.61	-97.69
7	6.57	4.53	-18.00	-12.11	21	1.09	12.11	-7.18	-51.41
10	9.39	4.69	-40.79	-70.76	22	2.64	0.73	-10.68	5.79
12	47.92	1.38	-20.21	34.08	25	2.85	6.04	1.64	17.25
13	2.43	7.48	-6.94	-64.37	27	2.22	3.32	-10.94	1.24
15	6.63	0.85	12.40	-2.58	29	1.02	2.97	7.95	5.54
17	6.34	21.66	-18.77	-1.14					

圖 4.9 所示為所有測試樣本經由矩陣運算的結果對各參數進行修正之後，各參數量值與其實際值誤差的改變量。其中，散射係數採用所有波長的方均根誤差，上皮層厚度及血紅素吸收則以誤差的絕對值表示。由圖中可見，各參數經修正後在大多數的樣本中整體方均根誤差/誤差絕對值成負成長，代表這些樣本不論參數過矯或欠矯，此參數的預測值都與實際值更為接近。在 30 組樣本的測試結果中，上皮、基質層散射、上皮層厚度以及血紅素濃度之方均根誤差/誤差絕對值平均分別降低了 7.04%、3.18%、8.80% 以及 8.94%，各為修正前誤差 14.84%、11.20%、15.20% 以及 16.62% 的 47%、28%、58% 以及 54%，顯示出顯著的修正效果。至於各參數中少數經調整後誤差不減反增的案例，經由比對圖 4.8 中參數方均根誤差/誤差絕對值增大的樣本與圖 4.9 中該參數的偏差/修正情形可以發現，造成參數修正後誤差反而增加的原因除了參數的修正方向錯誤之外，另一可能的因素為參數的嚴重過矯。當參數修正方向正確，然其修正幅度達原始偏差值的兩倍以上，則該參數的方均根誤差/誤差絕對值可能超越原始的誤差值。與修正方向相反的情況相同，這樣的案例好發於原始誤差較小的樣本參數中。

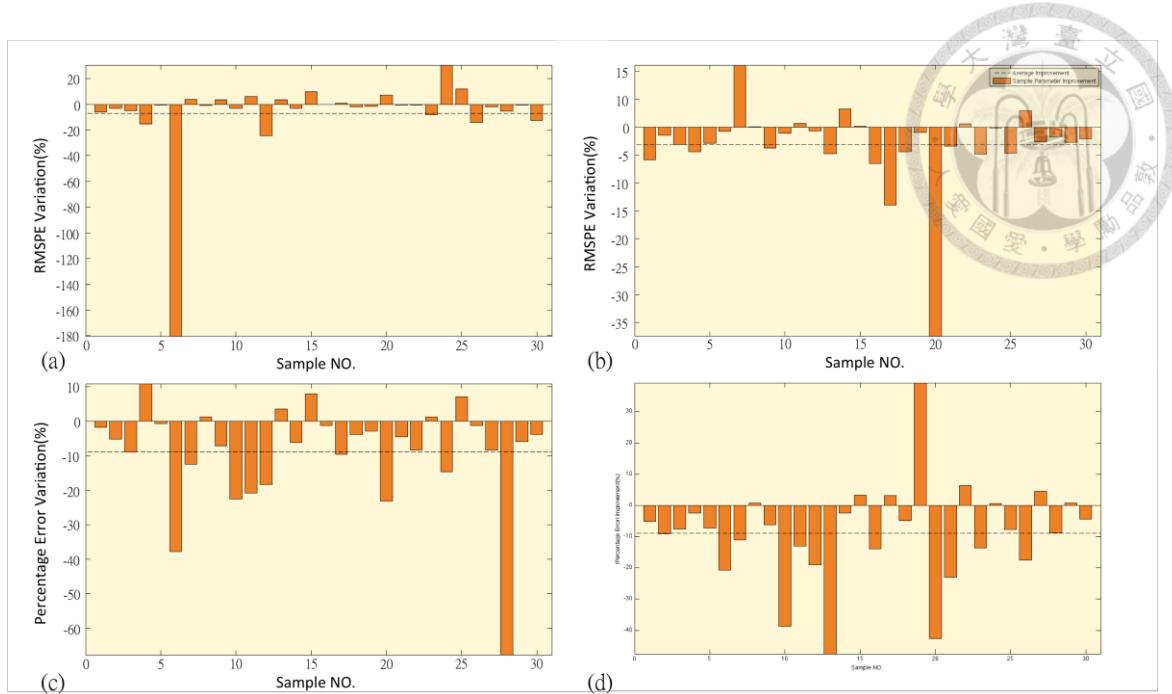


圖 4.9 參數調整後各參數方均根百分誤差/百分誤差變化圖

圖中(a)(b)(c)(d)所示分別為樣本群組 A 中 30 組樣本經參數修正後上皮、基質層散射係數、上皮層厚度以及血紅素濃度等參數方均根誤差/誤差絕對值變化結果。變化值為正代表誤差增大，反之則誤差減小。其中散射係數使用方均根誤差，其它二參數則計算誤差絕對值。

經過一次的參數調整，每個參數在所有樣本中的平均方均根誤差/誤差絕對值約落在 6%至 8%的之間，算是理想的誤差範圍。然而，若檢視單一樣本，則仍有少數樣本中存在大於 30%的參數誤差。若漫反射對該參數的敏感度足夠，這樣的誤差會反映於光譜，則我們可能經由更多次的修正，逐步減少參數誤差。圖 4.10 為對測試樣本 A6、A10 以及 A20 參數組合進行連續三次調整的結果。此三個樣本在利用血紅素濃度擬合結果判斷上皮層厚度群組歸屬的環節遭遇錯誤，造成初步判斷之上皮層厚度存在大幅偏差。同時由於上皮層厚度的誤差，造成樣本 A6 及樣本 A20 分別在上皮及基質層的散射係數判斷上存在較大偏差。由圖 4.10 中可以發現，大部分的參數在多次修正的過程中均能朝向該參數的正確值修正。尤其原本存在較大誤差的上皮層厚度以及樣本 A6 的上皮層散射，在經過三次的修正後，參數誤差均大幅縮減而趨近於正確值。此外，在 A6 與 A20 的血紅素濃度以及 A10 的兩層組織散射係數修正軌跡中可以發現，雖然有些參數在修正的過程中偶而遭遇修正方向錯誤抑或是過度修正的問題，在多次調整的過程中，這樣的偏差可望在隨後的步驟中修正回來。

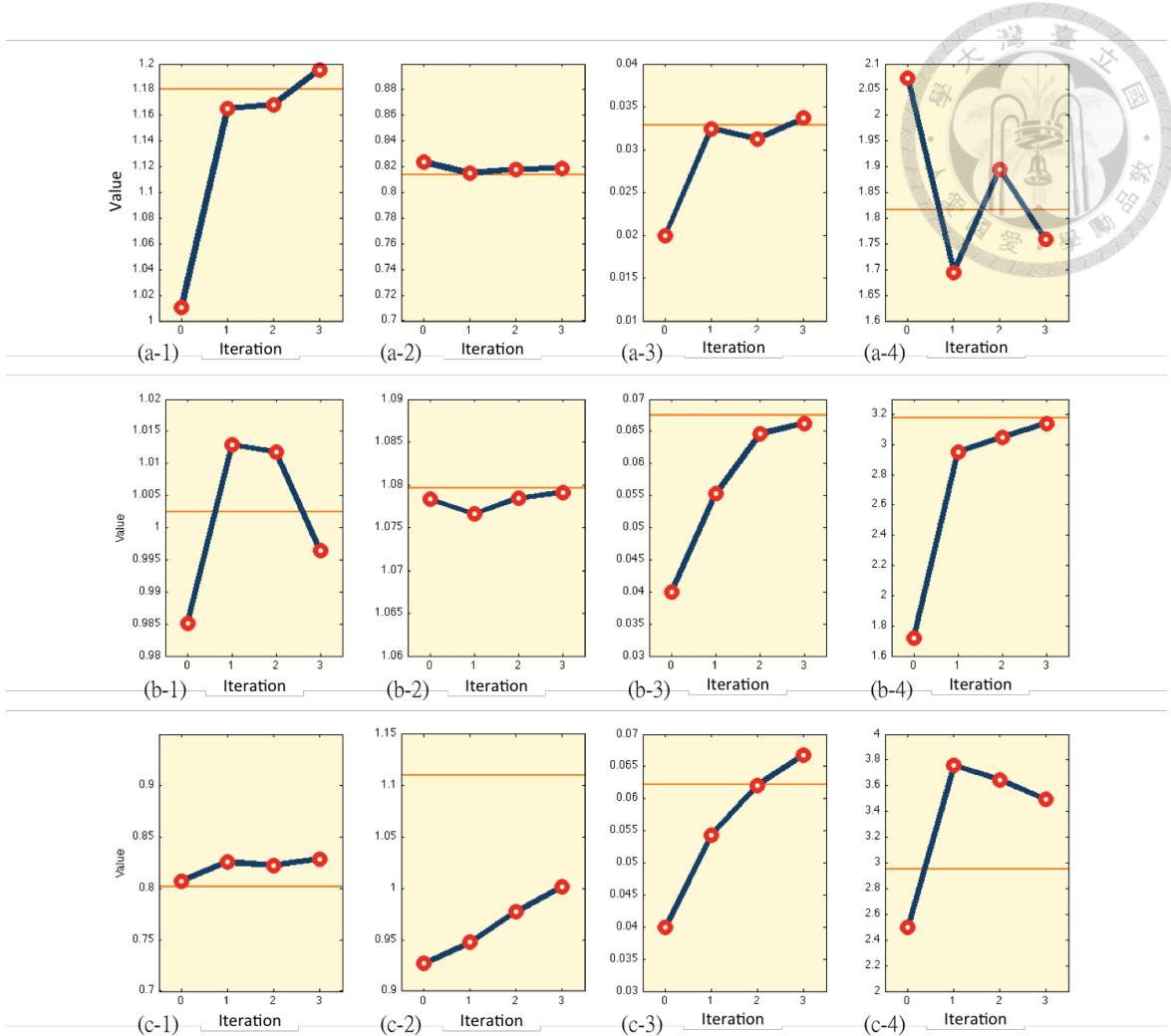


圖 4.10 參數調整路徑圖

本圖描述樣本群組 A 在初步參數估計中，上皮層厚度判斷誤差最大的三個樣本的四個參數在連續三次參數調整的量值變動路徑。其中，(a)(b)(c)分別代表樣本 A6、A10 以及 A20 各參數量值變化情形。(1)(2)(3)(4)則分別為個別樣本的上皮、基質層散射係數、上皮層厚度以及血紅素濃度調整路徑。圖中可見，原始誤差較大的參數(包含各樣本的上皮層厚度及 A6 的上皮層散射)，在經由三次修正後誤差值皆大幅減低。另外，對於首次過度修正(a-4、b-1 及 c-4)或修正方向錯誤(b-2)的參數，此方法在持續修正的過程中都有更正錯誤的能力。

經由以上的研究結果可以證明，使用各參數—光譜變動關係配合矩陣運算，的確可以由光譜誤差推算各參數的修正量。在面對較大的參數誤差或參數嚴重過矯及修正方向錯誤的問題時，多次的修正對其有解決的潛力。然而，為提升此方法的效率及避免少數出現參數無解或者發散的可能性，對參數調整的範圍以及收斂條件的規範有其必要性。這些措施可能包含限制單次參數調整的幅度，以減少因調幅過大造成線性預測光譜變動的失準，進而連帶影響其它參數精準度。面對單一參數來回振盪的調整路徑(如圖 4.10 (a-4))，可依據其振盪次數增加而縮小



其最大調整幅度，以增快參數的收斂。另外，光譜中的某些誤差成分來自於蒙地卡羅模擬的隨機性，因此在方法的設定上必須能分辨這樣的情況，適時停止參數的修正過程，以避免無謂的步驟，同時避免光譜的隨機誤差誤導參數的調整方向。這些措施的制定細節有賴未來更多的實驗與測試。

4.2.5 整體效率

除了組織參數萃取的精準度，對於光譜樣本分析效率的提升是本研究的另一個重點。在本研究所建立的參數萃取流程中，包含光譜比對、吸收峰波長判斷及其他種種的運算所需花費的資源因遠小於蒙地卡羅模擬所需的耗費而皆可予以忽略，因此本節中關於計算效率的探討僅考慮蒙地卡羅模擬的資源消耗。表 4.7 中將傳統遞迴式擬合與本研究中提出的新參數萃取方法所耗費的運算資源進行比較。其中為了簡化比較，我們假設單次蒙地卡羅模擬所耗費的運算成本與使用的光子數成正比，將進行一百萬顆光子模擬所需花費的運算資源單位稱作「百萬光子單位」。在本研究所建立的參數萃取方法中，僅有血紅素濃度擬合及參數量值修正兩部分需進行蒙地卡羅模擬。其中，血紅素濃度擬合過程中對每個厚度比對表格參數組合的處理大約需 4~5 次蒙地卡羅模擬，每次模擬使用一百至兩百萬光子。參數量值修正的運算需求視所進行的修正次數而定。由於對於光譜強度分佈精準度需求較高，此階段的蒙地卡羅模擬需使用兩百至五百萬顆或更多光子數。若以每筆光譜樣本進行 0~3 次參數量值修正來計算，此新參數萃取方法需 27~37.5 百萬光子單位的運算資源，約為遞迴式擬合需求的 7%~10%。換言之，若以相同的運算能力進行兩種模擬，新萃取方法僅需遞迴式擬合法十分之一以下的運算時間，在效率方面是大幅的提升。

事實上，若論時效，新萃取方法尚有提升的空間。在血紅素濃度擬合的環節，由於三個厚度表格參數組合的處理彼此沒有相依性，因此能輕易地達成平行處理。若平行處理不會因記憶體或運算資源的負擔而影響單一模擬的處理速度，新萃取方法的運算時間可進一步減少至遞迴式擬合的 2%~5%。根據經驗上使用遞迴式擬

合所花費的數小時以上運算時間計算，本研究中所提出的方法可將光譜參數萃取過程所短至數分鐘。



表 4.7 新參數萃取方法與遞迴式擬合法運算資源需求比較

此表中比較使用新參數萃取方法與傳統遞迴式擬合分析單一光譜樣本所需花費的運算資源。這裡的運算資源可以是運算所花費的時間成本或是佔用的記憶體。兩者相比，新方法所需資源僅為傳統遞迴式擬合法的 7%~10%。

	遞迴式擬合法	新參數萃取方法
蒙地卡羅需求	500 萬顆以上光子/50~100 次	200 萬顆光子/12~15 次 (血紅素濃度擬合) + 200~500 萬顆光子/N 次 (參數量值修正)
平均運算資源需求	375 百萬光子單位	$27 + 3.5N$ 百萬光子單位

*註 1：N 代表參數量值修正次數
*註 2：百萬光子單位是在本研究中假定進行單次蒙地卡羅模擬耗費資源與使用光子數成正比的前提下，進行一百萬光子模擬所需花費的運算資源



第五章 結論與未來展望

本研究目的在於搜尋各種組織參數在漫反射光譜中顯現的特性並將之應用於建構組織參數的萃取方法。根據第一階段研究的結果，上皮及基質層散射係數的量值對漫反射光譜強度有最大的影響，同時也影響漫反射光譜對其它參數變化的敏感度，為首要的參數量值判斷目標。散射係數比對表格為針對本研究散射係數範圍設計，配合多種上皮層厚度設定所建立的光譜量值比對表格，主要目的在於對散射係數量值作概略性的判定。依據使用光譜的不同，散射係數比對表格的表現隨使用的光纖設計（垂直、斜角或者兩者共同使用）以及上皮層厚度設定精細度而各有不同。其中，上皮、基質散射係數的平均判斷誤差（方均根百分誤差）範圍分別在 13%~29% 以及 4%~10% 之間，接近於使用傳統遞迴式曲線擬合判斷散射係數的平均水準，也符合所設定判斷概略散射係數量值的目標。波長 410~440nm 之間的吸收峰位置為血氧飽和度比較明顯的判斷依據。吸收峰位置與血氧飽和度之間的對應關係曲線可由樣本光譜迴歸取得。不論使用一次方或是三次方多項式的迴歸曲線，血氧飽和度的平均判斷誤差約為 12%（絕對誤差），在降低後續光譜處理中血氧飽和度所造成之光譜誤差的目標上已然足夠。血紅素濃度與 700nm 以下的光譜吸收深度呈現正相關，且光譜中各波長對血紅素濃度變化的敏感度分佈隨參數組合不同而變動。本研究中以這樣的特性設計出可同時用以擬合血紅素濃度量值以及判斷上皮層厚度區段歸屬的方法。此方法在垂直光纖 SDS4 位置光譜中實現的效果優於在 SDS2 光譜的表現，在平均血紅素判斷誤差（百分誤差絕對值）及上皮層群組歸屬判斷準確率分別達到 10.8% 以及 93.3%。至此，所有組織參數都依照其光譜特性被大略估計，參數平均誤差均可達到低於 20% 的水準。

由於本方法避免了傳統遞迴式擬合可能收斂於局部極值的情況，對於參數判斷的精準度有更加提升的能力。藉由選取適當的波段，我們可以將當前的光譜誤差及光譜對各參數的敏感度，簡化為一常見的多變數聯立方程式，並以簡單的矩

陣運算解出各參數的修正量。這樣的做法被證明擁有卓著的參數修正效果，經過一次修正後所有參數平均誤差可降低原始誤差的 28%~58%，使所有參數平均誤差均低於 10%，相比於傳統遞迴式擬合 5%~20%的平均誤差有與之匹敵甚至超越的能力。另外，對於原始誤差較大的樣本，多次的參數量值修正被證明對誤差有持續降低的能力。這對於系統判斷參數量值的穩定性有重大的意義。

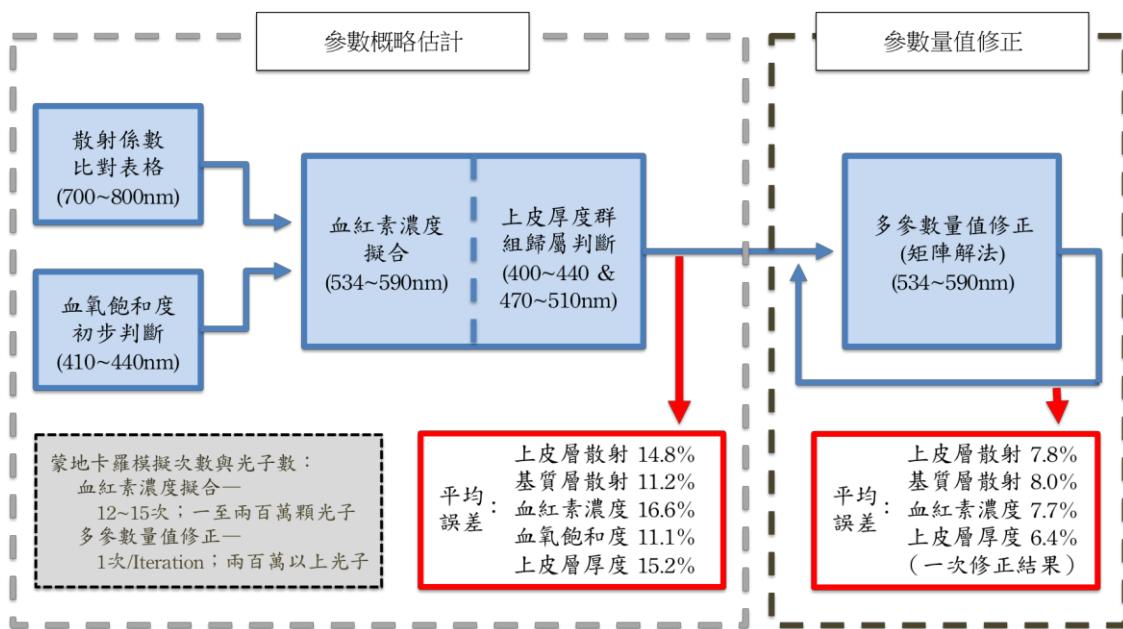


圖 5.1 新參數萃取方法流程圖

此流程圖顯示在本研究中所建立各參數萃取方法流程圖。此流程包含兩個部分：其一為各參數的概略估算部分，其二為為提升參數精確度的量值修正步驟。在這個流程中，使用者可以依據需求插入其它參數判斷步驟，並可依據對參數精確度的需求選擇進行多參數量值修正的次數。在參數修正環節所顯示的誤差為經過一次修正的結果，在經過更多次修正後，參數精準度可望更加提升。

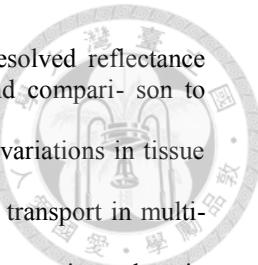
效率的進步是本參數萃取方法相對於傳統遞迴式擬合法最大的突破。在第一章中曾經提到，根據過去的經驗，以遞迴式曲線擬合進行一光譜參數的分析約需數小時的時間。本研究中所提出的方法在適當的平行化處理下可將運算時間縮短為原所需時間的 2%~5%甚至更低，因此可能在一小時內完成單一光譜的分析。雖然尚無法達到即時的診斷，這樣的速率已足以處理臨床每日的樣本，且病患將有機會在短暫的等待後即獲得檢驗結果。這些進展在臨床技術的實用層面具有重要意義，

本研究中所建立的方法根據雙層組織模型所考量的組織參數特性所設計，其中由於各參數的光譜特性迥異，因此在參數擬合流程中包含多種不同的參數量值估計方法。誠如在研究初期所設定的策略，此方法的流程中對於參數的判定採由粗略而精確的架構，一方面提高參數的搜尋效率，同時可依據應用的需求而具有彈性。使用者可依據對參數精確度的需求決定所需的修正步驟與次數，抑或是依據新增的組織參數而在現有的流程中安插其它參數的判斷步驟。最重要的，本方法大幅縮減分析樣本光譜所需的時間，且有機會徹底解決參數萃取結果收斂至局部極值的問題。如此包含效率的大幅提升以及參數萃取穩定性的鞏固，大幅解決此技術在臨床發展上長期的困境。在未來，我們將針對方法中的細節進行微調及最佳化，並將之與本團隊光學系統結合，實際應用於活體量測光譜的組織參數判斷。若能在此獲得成功，則使用漫反射光譜萃取組織參數的效率及準確度可望更加提升，增加了此項技術在臨床應用的可行性與競爭力。

參考文獻



1. 衛生福利部，101年國人主要死因統計結果(2013)
2. 國民健康局，101年診療標準學習研討會5年觀察存活率(2012)
3. J.Q. Brown, K. Vishwanath, G.M. Palmer, N. Ramanujam, “Advances in quantitative UV-visible spectroscopy for clinical and pre-clinical application in cancer”, *Curr Opin Biotechnol.*, , 20(1), 119-131 (2009).
4. T. Collier et al., “Sources of scattering in cervical tissue: determination of the scattering coefficient by confocal microscopy”, *Appl. Opt.* 44(11), 2072–2081 (2005).
5. R. Drezek et al., “Light scattering from cervical cells throughout neo- plastic progression: influence of nuclear morphology, DNA content, and chromatin texture,” *J Biomed. Opt.* 8(1), 7–16 (2003).
6. D. Arifler et al., “Light scattering from normal and dysplastic cervical cells at different epithelial depths: finite-difference time-domain modeling with a perfectly matched layer boundary condition”, *J. Biomed. Opt.* 8(3), 484–494 (2003).
7. I. Georgakoudi et al., “Trimodal spectroscopy for the detection and characterization of cervical precancers *in vivo*”, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 186(3), 374–382 (2002).
8. V. T. C. Chang et al., “Visible light optical spectroscopy is sensitive to neovascularization in the dysplastic cervix,” *J. Biomed. Opt.* 15(5), 057006 (2010).
9. S. McGee et al., “Anatomy-based algorithms for detecting oral cancer using reflectance and fluorescence spectroscopy”, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 118(11), 817–826 (2009).
10. A. Amelink et al., “Non-invasive measurement of the microvascular properties of non-dysplastic and dysplastic oral leukoplakias by use of optical spectroscopy”, *Oral Oncol.* 47(12), 1165–1170 (2011).
11. V. T. C. Chang et al., “Quantitative physiology of the precancerous cervix *in vivo* through optical spectroscopy”, *Neoplasia* 11(4), 325–332 (2009).
12. D. Arifler et al., “Light scattering from collagen fiber networks: micro- optical properties of normal and neoplastic stroma”, *Biophys. J.* 92(9), 3260–3274 (2007).
13. S. McGee et al., “Model-based spectroscopic analysis of the oral cavity: impact of anatomy”, *J. Biomed. Opt.* 13(6), 064034 (2008).
14. G.M. Palmer, N. Ramanujam, “Monte Carlo-based inverse model for calculating tissue optical properties. Part I: Theory and validation on synthetic phantoms”, *Appl Opt.* 45(5):1062-1071(2006).
15. K.B. Sung, H.H.Chen. “Enhancing the sensitivity to scattering coefficient of the epithelium in a two-layered tissue model by oblique optical fibers: Monte Carlo study”, *J. Biomed. Opt.* 17(10), 107003 (2012)
16. K.B. Sung et al, “Accurate extraction of optical properties and top layer thickness of two-layered mucosal tissue phantoms from spatially resolved reflectance spectra”, *J. Biomed. Opt.* 200819(7), 077002 (2014)
17. Q. Liu and N. Ramanujam, “Sequential estimation of optical properties of a two-layered epithelial tissue model from depth-resolved ultraviolet- visible diffuse reflectance spectra”, *Appl. Opt.* 45(19), 4776–4790 (2006).
18. H.P. Hsieh, K.B. Sung, F.W. Hsu, “Construct a new method accurately extracting parameters associate with absorption and scattering coefficients of epithelium and stroma: using perpendicular and oblique fiber bundle probes”, *Proc. SPIE* 9129, *Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care IV*, 91291S (2014)
19. F. Hu et al., “Rapid determination of oxygen saturation and vascularity for cancer detection,” *PLoS One* 8(12), e82977 (2013).



20. D. Arifler, C. MacAulay, M. Follen, and R. Richards-Kortum, "Spatially resolved reflectance spectroscopy for diagnosis of cervical precancer: Monte Carlo modeling and comparison to clinical measurements", *J Biomed Opt* 11, 064027(2006)
21. D. Arifler, "Sensitivity of spatially resolved reflectance signals to coincident variations in tissue optical properties", *Appl. Opt.*, Vol. 49, No. 22 (2010)
22. L. Wang, S.L. Jacques, L. Zheng , "MCML—Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues", *Comput. Meth. Prog. Bio.* 47(2):131-146(1995).
23. C. Kortun, Y.R. Hijazi, D. Arifler, "Combined Monte Carlo and finite-difference time-domain modeling for biophotonic analysis: implications on reflectance-based diagnosis of epithelial precancer", *J. Biomed. Opt.* 13,3,(2008)
24. R. Graaff et al., "Condensed Monte-Carlo simulations for the description of light transport", *Appl. Opt.* 32(4), 426–434 (1993).
25. Q. Liu, N. Ramanujam, "Scaling method for fast Monte Carlo simulation of diffuse reflectance spectra from multilayered turbid media", *J Opt Soc Am A* 24(4):1011-1025 (2007).
26. G. Bergers et al, "Effects of Angiogenesis Inhibitors on Multistage Carcinogenesis in Mice", *Science* 284, 808 (1999);
27. G. Zonios, L. T. Perelman, V. M. Backman, R. Manoharan, M. Fitzmaurice, J. Van Dam, and M. S. Feld, "Diffuse reflectance spectroscopy of human adenomatous colon polyps *in vivo*", *Appl. Opt.* 38(31), 6628–6637 (1999).
28. J. Qu, C. MacAulay, S. Lam, and B. Palcic, "Optical properties of normal and carcinomatous bronchial tissue," *Appl. Opt.* 33, 7397– 7405 (1994)
29. M. Sharma et al., "Verification of a two-layer inverse Monte Carlo absorption model using multiple source-detector separation diffuse reflectance spectroscopy", *J. Biomed. Opt. Express* 5(1), 40–53 (2014).
30. D. Arifler, R.A. Schwarz, S.K. Chang, R. Richards-Kortum, "Reflectance spectroscopy for diagnosis of epithelial precancer: model-based analysis of fiber-optic probe designs to resolve spectral information from epithelium and stroma", *Appl Opt* 2005, 44(20):4291-4305.
31. A. M. J. Wang et al., "Depth-sensitive reflectance measurements using obliquely oriented fiber probes", *J. Biomed. Opt.* 10(4), 044017 (2005).
32. D. L. Heintzelman, U. Utzinger, H. Fuchs, A. Zuluaga, K. Gossage, A. M. Gillenwater, R. Jacob, B. Kemp, and R. R. Richards-Kortum, "Optimal excitation wavelengths for *in vivo* detection of oral neoplasia using fluorescence spectroscopy," *Photochem. Photobiol.* 72(1), 103–113 (2000).
33. L. Nieman, A. Myakov, J. Aaron, and K. Sokolov, "Optical sectioning using a fiber probe with an angled illumination-collection geometry: evaluation in engineered tissue phantoms," *Appl. Opt.* 43, 1308– 1319 (2004).
34. C. Zhu, Q. Liu, and N. Ramanujam, "Effect of fiber optic probe geometry on depth-resolved fluorescence measurements from epithelial tissues: a Monte Carlo simulation," *J. Biomed. Opt.* 8(2), 237– 247 (2003)
35. 陳錫勳. 利用斜角光纖定量組織的光學參數. 國立台灣大學碩士論文(2012)
36. D. C. G. de Veld, M. Skurichina, M. J. H. Witjes, R. P. W. Duin, H. J. C. M. Sterenborg, and J. L. N. Roodenburg, "Clinical study for classification of benign, dysplastic, and malignant oral lesions using autofluorescence spectroscopy", *J. Biomed. Opt.* 9(5), 940–950 (2004).
37. G. S. Nayak, S. Kamath, K. M. Pai, A. Sarkar, S. Ray, J. Kurien, L.D'Almeida, B. R. Krishnanand, C. Santhosh, V. B. Kartha, and K. K. Mahato, "Principal component analysis and artificial neural network analysis of oral tissue fluorescence spectra: Classification of normal premalignant and malignant pathological conditions," *Biopolymers* 82(2), 152–166 (2006).
38. M. G. Muller, T. A. Valdez, I. Georgakoudi, V. Backman, C. Fuentes, S. Kabani, N. Laver, Z. M. Wang, C. W. Boone, R. R. Dasari, S. M. Shapshay, and M. S. Feld, "Spectroscopic detection and evaluation of morphologic and biochemical changes in early human oral carcinoma," *Cancer (N.Y.)* 97(7), 1681–1692 (2003).
39. N. Subhash, J. R. Mallia, S. S. Thomas, A. Mathews, and P. Sebastian, "Oral cancer detection using diffuse reflectance spectral ratio R540/R575 of oxygenated hemoglobin bands," *J. Biomed. Opt.* 11(1), 014018 (2006).
40. I. Pavlova, C.R. Weber, R.A. Schwarz, M. Williams, A. El-Naggar, A. Gillenwater, R. Richards-Kortum, "Monte Carlo model to describe depth selective fluorescence spectra of epithelial tissue: applications for diagnosis of oral precancer", *J. Biomed. Opt.* 13(6):064012 (2008)



附錄

本研究在新型反向模型建立中，使用 A、B、C 三群組由蒙地卡羅模擬產生之樣本光譜進行各組織參數萃取模型的建立或測試。其中，各組光譜的產生考量組織參數包含上皮層的厚度、散射係數以及基質層的散射係數與血紅素吸收係數。各群組光譜樣本參數組合列於本附錄中。

減縮散射係數(Reduced Scattering Coefficient)：

$$\mu_s'(\lambda) = A\lambda^{-k}$$

血紅素吸收係數：

$$\mu_a(\lambda) = \ln(10)c_{Hb} \times [\alpha\varepsilon_a^{oxy}(\lambda) + (1-\alpha)\varepsilon_a^{deoxy}(\lambda)]$$

樣本群組 A

此群組包含 30 組樣本光譜。各樣本參數組合中血氧飽和度(α)被設為 75%，其餘參數在其設定範圍內由電腦程式隨機產生。每組樣本包含垂直及斜角光纖光譜。

Sample Group A Parameter List

Epithelium			Stroma				
	A(cm^{-1})	K	Thickness (μm)	A (cm^{-1})	K	C_{Hb} (g/L)	α (%)
1	5.17	1.18	682.36	5.33	1.19	0.97	75
2	5.57	1.12	649.44	5.29	0.86	1.77	75
3	5.48	1.06	660.40	5.58	0.81	3.05	75
4	5.41	1.10	202.71	5.45	0.96	2.47	75
5	5.42	0.91	594.07	5.02	0.82	0.79	75
6	5.42	1.18	328.94	5.19	0.81	1.82	75
7	5.46	0.87	487.79	5.48	1.00	1.84	75
8	5.43	0.91	197.57	5.45	1.07	2.47	75
9	5.07	1.18	234.29	5.30	0.94	2.26	75
10	5.45	1.00	675.57	5.15	1.08	3.17	75
11	5.33	0.86	252.57	5.08	0.90	3.02	75

12	5.49	1.17	250.65	5.15	0.94	1.09	75
13	5.37	0.94	429.83	5.28	1.13	2.26	75
14	5.55	1.10	440.69	5.17	1.10	1.64	75
15	5.05	1.01	177.94	5.03	1.11	3.30	75
16	5.34	0.80	576.57	5.28	0.93	0.99	75
17	5.19	0.87	492.45	5.32	1.04	1.29	75
18	5.41	0.98	648.00	5.45	0.83	1.19	75
19	5.09	1.02	365.61	5.50	1.20	0.73	75
20	5.06	0.80	621.22	5.58	1.11	2.95	75
21	5.05	0.90	646.39	5.24	1.12	1.79	75
22	5.11	0.86	447.82	5.16	0.85	3.11	75
23	5.33	1.14	407.95	5.09	1.05	1.55	75
24	5.24	0.90	243.97	5.05	0.85	1.05	75
25	5.25	1.16	393.55	5.03	1.18	1.97	75
26	5.20	0.95	333.84	5.54	0.84	2.84	75
27	5.15	0.84	673.68	5.24	0.85	3.33	75
28	5.35	0.89	109.24	5.04	0.94	2.96	75
29	5.03	1.06	370.55	5.10	1.09	2.44	75
30	5.33	1.10	210.11	5.18	0.88	2.56	75

樣本群組 B

此群組包含 100 組樣本光譜。各樣本參數組合中所有參數在其設定範圍內由電腦程式隨機產生。
每組樣本包含垂直及斜角光纖光譜。

Sample Group B Parameter List

Epithelium			Stroma				
	A(cm^{-1})	K	Thickness (μm)	A (cm^{-1})	K	C_{ab} (g/L)	α (%)
1	5.49	0.85	267.10	5.54	1.17	0.79	63.24
2	5.33	1.19	391.23	5.57	0.86	3.37	97.06
3	5.48	0.97	493.44	5.09	1.17	3.38	79.22
4	5.02	1.17	335.34	5.51	1.07	2.73	75.77
5	5.39	1.08	158.28	5.10	0.81	0.64	27.69
6	5.49	0.93	328.94	5.42	1.18	1.82	3.44
7	5.46	0.87	525.62	5.48	1.00	2.44	44.56
8	5.45	1.07	399.02	5.17	1.06	0.86	16.26
9	5.58	1.03	403.57	5.20	0.89	1.27	75.13
10	5.42	1.18	254.50	5.53	1.02	0.95	13.86
11	5.50	1.13	217.96	5.15	0.90	1.55	92.93
12	5.15	0.99	429.83	5.37	0.94	2.26	83.08
13	5.55	1.10	145.51	5.17	1.10	2.20	38.04
14	5.03	1.11	381.63	5.32	1.17	2.21	12.99
15	5.01	0.86	199.39	5.20	1.12	2.09	31.12

16	5.36	1.06	150.29	5.16	1.08	1.85	74.82
17	5.14	0.86	146.91	5.55	1.13	3.49	53.83
18	5.27	1.18	621.22	5.06	0.80	2.95	77.49
19	5.05	0.90	209.11	5.24	1.12	3.23	43.14
20	5.16	0.85	186.97	5.09	1.15	2.15	57.97
21	5.51	0.94	243.95	5.37	1.01	0.73	40.18
22	5.07	0.90	666.87	5.11	0.97	3.21	4.97
23	5.29	0.94	568.15	5.29	1.16	0.83	36.92
24	5.23	0.96	673.68	5.15	0.84	3.33	13.20
25	5.35	0.89	125.81	5.04	0.94	0.55	82.12
26	5.10	1.09	277.79	5.39	1.06	2.14	45.09
27	5.45	1.07	568.14	5.11	0.87	2.38	36.85
28	5.05	1.11	283.81	5.56	0.99	1.84	43.59
29	5.31	1.13	586.95	5.31	1.12	1.64	64.43
30	5.32	1.18	452.23	5.21	1.15	2.37	55.02
31	5.12	0.99	235.55	5.18	0.89	1.08	84.43
32	5.10	0.97	210.89	5.14	0.92	1.79	92.34
33	5.54	0.98	456.94	5.59	0.84	1.73	25.81
34	5.16	1.08	291.27	5.36	0.89	1.39	11.74
35	5.25	0.83	657.31	5.30	0.90	0.59	80.10
36	5.44	1.03	428.08	5.29	0.89	3.39	45.88
37	5.31	1.00	320.46	5.14	1.05	1.69	67.91
38	5.59	1.15	257.12	5.02	1.17	0.80	79.62
39	5.20	0.85	396.50	5.41	1.09	2.46	10.68
40	5.47	1.16	218.69	5.43	1.16	2.60	33.42
41	5.02	1.00	470.60	5.45	0.99	2.33	90.47
42	5.52	1.03	117.20	5.48	0.87	3.16	23.99
43	5.29	1.19	135.77	5.10	1.09	1.91	50.05
44	5.41	0.83	590.53	5.03	1.01	2.95	9.67
45	5.43	1.06	580.20	5.09	1.01	2.45	97.30
46	5.27	1.13	334.56	5.26	0.83	1.02	13.32
47	5.50	0.82	494.12	5.48	0.96	1.75	52.69
48	5.38	0.97	163.73	5.18	0.81	1.00	98.41
49	5.22	1.00	131.61	5.12	0.94	3.26	95.16
50	5.44	0.97	689.83	5.16	1.02	1.75	94.27
51	5.18	1.07	206.88	5.42	1.02	2.50	69.81
52	5.08	0.87	501.51	5.60	0.81	3.15	56.12
53	5.11	0.98	486.86	5.22	1.19	3.07	15.64
54	5.23	0.97	235.71	5.11	0.99	2.27	12.06
55	5.23	0.90	594.63	5.35	0.92	1.30	61.71
56	5.59	0.94	627.79	5.44	1.03	3.22	10.78
57	5.49	1.04	196.89	5.16	0.81	1.44	42.53
58	5.11	0.84	519.93	5.25	1.04	2.59	47.09

59	5.38	0.83	344.57	5.02	0.93	2.46	53.09
60	5.49	1.19	466.58	5.43	1.01	0.82	32.51
61	5.47	0.84	364.05	5.25	0.91	1.34	15.37
62	5.32	1.15	674.62	5.27	1.01	2.41	94.36
63	5.14	0.92	252.87	5.41	1.07	0.70	69.51
64	5.13	1.14	104.03	5.40	0.94	2.53	78.05
65	5.36	1.17	376.55	5.23	0.80	1.77	46.24
66	5.46	1.11	533.05	5.19	0.99	1.03	3.58
67	5.28	0.94	245.71	5.09	1.04	2.72	19.17
68	5.55	1.11	445.73	5.16	0.88	0.77	28.75
69	5.41	0.97	481.47	5.33	1.06	2.54	64.76
70	5.57	1.08	370.08	5.13	0.89	2.32	11.94
71	5.28	1.11	605.16	5.40	0.94	1.75	66.20
72	5.50	1.05	258.87	5.15	1.03	3.11	54.07
73	5.19	1.18	426.83	5.07	1.06	2.42	47.95
74	5.39	1.09	163.48	5.33	1.01	1.16	99.37
75	5.07	0.96	476.74	5.04	0.98	2.79	36.58
76	5.46	1.19	156.29	5.56	0.88	2.59	13.89
77	5.32	1.14	544.75	5.32	0.99	2.51	39.35
78	5.31	0.86	552.96	5.21	1.03	0.63	26.21
79	5.15	1.08	510.05	5.27	0.94	1.68	73.63
80	5.42	0.81	218.23	5.27	0.93	1.31	42.43
81	5.49	1.16	585.11	5.26	0.96	1.69	76.91
82	5.45	0.89	502.76	5.23	1.12	1.48	94.93
83	5.26	1.11	408.65	5.50	0.87	3.47	86.20
84	5.53	0.86	595.35	5.35	0.88	2.75	40.70
85	5.47	1.01	507.19	5.19	0.84	0.91	11.17
86	5.30	1.00	436.34	5.11	0.86	3.05	5.50
87	5.56	1.03	100.31	5.42	1.13	3.47	87.90
88	5.52	1.20	236.71	5.37	1.01	2.90	47.95
89	5.30	1.03	248.04	5.54	1.14	2.26	73.86
90	5.40	1.05	689.38	5.05	1.06	3.17	72.98
91	5.46	1.17	617.63	5.35	1.03	0.86	1.70
92	5.29	0.88	468.83	5.51	1.02	0.60	62.99
93	5.22	1.00	187.91	5.03	0.88	1.12	12.31
94	5.11	1.05	399.47	5.03	0.91	2.59	53.86
95	5.32	0.85	262.18	5.27	1.00	3.12	85.30
96	5.13	1.06	149.24	5.34	0.97	3.34	20.60
97	5.06	0.87	658.72	5.09	1.05	0.66	57.37
98	5.44	0.83	615.36	5.44	1.14	3.45	93.44
99	5.47	0.87	663.49	5.31	0.96	0.59	13.39
100	5.18	0.93	605.32	5.18	0.99	0.58	64.82



樣本群組 C

此群組包含 50 組樣本光譜。各樣本參數組合中所有參數在其設定範圍內由電腦程式隨機產生。每組樣本包含一組垂直光纖光譜。

Sample Group C Parameter List

Epithelium			Stroma				
	A(cm^{-1})	K	Thickness (μm)	A (cm^{-1})	K	C_{Hb} (g/L)	α (%)
1	5.34	0.94	497.68	5.51	0.98	1.03	5.42
2	5.20	0.85	699.69	5.54	1.20	2.62	54.00
3	5.17	0.99	206.87	5.25	1.11	0.80	81.82
4	5.22	1.01	643.09	5.03	0.93	1.13	17.57
5	5.41	1.16	437.12	5.28	0.84	2.71	74.55
6	5.11	0.92	142.87	5.36	0.85	3.18	21.26
7	5.15	0.98	156.02	5.03	0.81	1.09	89.72
8	5.18	0.84	137.23	5.27	1.20	1.39	33.21
9	5.18	1.00	148.52	5.03	1.10	0.77	63.11
10	5.47	1.01	276.38	5.54	0.84	1.51	82.58
11	5.45	0.82	537.83	5.01	1.07	2.08	60.35
12	5.42	0.92	136.95	5.47	1.08	1.69	55.67
13	5.47	1.04	429.72	5.20	1.10	0.88	10.48
14	5.29	1.12	153.12	5.53	1.09	0.72	5.13
15	5.48	1.07	170.5	5.57	0.85	0.83	72.27
16	5.38	1.06	240.9	5.20	1.10	2.72	58.32
17	5.44	1.15	511.02	5.58	0.83	1.61	36.64
18	5.36	0.95	223.4	5.47	0.88	2.82	8.67
19	5.23	0.89	569.16	5.33	1.06	0.96	48.45
20	5.06	0.89	162.91	5.18	1.01	1.72	9.15
21	5.07	0.92	516.85	5.47	1.04	1.80	96.44
22	5.45	1.06	259.71	5.26	0.84	1.06	93.38
23	5.48	1.11	503.98	5.29	0.96	0.61	27.29
24	5.26	1.04	517.86	5.27	0.82	2.82	31.58
25	5.08	0.84	533.75	5.08	0.80	2.47	42.31
26	5.32	1.05	185.22	5.07	0.85	0.80	13.43
27	5.10	0.93	635.75	5.12	0.93	1.25	21.76
28	5.42	0.87	524.03	5.33	0.88	3.24	7.73
29	5.33	0.87	254.68	5.19	1.05	1.01	98.79
30	5.24	1.07	472.4	5.04	0.96	1.71	98.28
31	5.09	0.86	511.32	5.23	1.10	1.55	87.11
32	5.18	1.13	371.56	5.32	1.04	1.40	33.53
33	5.25	1.02	174.92	5.22	1.10	1.79	42.43
34	5.01	0.93	374.73	5.17	1.06	3.31	95.69
35	5.14	1.10	508.94	5.46	1.10	0.82	74.37
36	5.28	0.84	499.59	5.13	1.13	0.99	17.50
37	5.54	1.08	507.84	5.31	0.86	2.12	95.35

38	5.02	1.10	427.87	5.49	0.85	1.48	52.50
39	5.24	0.87	492.22	5.25	0.90	3.27	2.05
40	5.56	1.17	254.57	5.10	1.12	1.82	57.74
41	5.45	0.83	485.24	5.14	1.11	2.65	67.12
42	5.25	1.13	611.36	5.23	0.93	2.87	81.45
43	5.30	1.18	478.71	5.38	0.98	3.10	6.00
44	5.21	0.89	185.31	5.60	1.06	1.66	60.50
45	5.02	0.87	540.54	5.25	1.09	3.02	37.04
46	5.34	1.18	324.14	5.11	0.91	1.17	92.46
47	5.05	0.87	496.37	5.38	0.82	1.54	72.32
48	5.23	0.81	587.87	5.38	1.16	2.74	80.06
49	5.23	1.03	370.98	5.37	1.01	1.25	27.51
50	5.14	1.19	581.25	5.48	0.81	0.76	53.57