



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

以近紅外光譜及類神經網路定量內頸靜脈血氧飽和度變化量

Quantification of Changes in Internal Jugular Vein Oxygen
Saturation by Near Infrared Spectroscopy and Artificial Neural
Network

謝昕原

Hsin-Yuan Hsieh

指導教授：宋孔彬 博士

Advisor: Kung-Bin Sung, Ph.D.

中華民國 111 年 8 月

August, 2022

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

以近紅外光譜及類神經網路定量內頸靜脈血氧飽和
度變化量

Quantification of Changes in Internal Jugular Vein
Oxygen Saturation by Near Infrared Spectroscopy and
Artificial Neural Network

本論文係謝昕原君（學號 R08945021）在國立臺灣大學生醫
電子與資訊學研究所完成之碩士學位論文，於民國 111 年 08 月
09 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：

梁孔彬

（指導教授）

許育年

黃仁宇

所 長：

林致廷

誌謝

能夠完成這篇論文，得之於人者太多，出之於己者太少，要謝的人太多了，不如就謝...，沒有啦!還是要好好的感謝一下這些重要的人事物。首先，感謝我的指導教授宋孔彬老師，感謝老師在每次 meeting 中都很認真的針對報告的內容給予建議，並且經常一針見血的點出在分析問題時沒有想到的細節，也常常對於資料呈現的方法給予建議，讓我獲益良多。感謝口試委員吳峻宇醫師及許富舜醫師，對我的研究內容給予肯定以及臨床上的建議。

感謝 IJV project 的好夥伴逸翔，總是與我討論研究上的各種細節，幫忙建立組織模型，讓我能夠順利完成論文；感謝祐祥對於拍攝 LED 光源發光模式實驗上提供的幫助；感謝國聖總是很熱心地跟我討論資料分析與呈現的方式，更重要的總是在第一時間跟我分享討論玩具的資訊，一起當個稱職的玩具人，為苦悶的研究生生活增加一點樂趣。感謝大神子佳，總是有問必答；感謝文偉和胤甫在硬體上提供的幫助；感謝育汶、千容常常開團揪大家去打球；感謝欽鉉總是跟我分享好看的動畫；感謝浩維後期對 IJV 硬體的付出。謝謝 703 的每一位成員，很高興在我的碩班生活當中能夠遇見大家。

最後，我要感謝我的父母，謝謝你們一路的支持與鼓勵，讓我能沒有後顧之憂，順利的完成論文、完成學業。

中文摘要

本研究主要目標在於以非侵入式的近紅外光量測受試者頸部組織的漫反射光譜，並透過蒙地卡羅演算法及類神經網路的方式來建立預測模型，用以定量內頸靜脈的血氧飽和度的變化量。

量測系統上，使用 LED 光源，選擇 5 個分析波長，分別為 730、760、780、810、850 (nm)，搭配自製的偵測光纖束來對人體進行量測。蒙地卡羅的組織模型則利用超音波影像來輔助建立，使其能夠更接近的真實的組織結構，而獲得更加準確的模擬資料。訓練神經網路所需要的大量模擬光譜則藉由白蒙地卡羅及擾動式蒙地卡羅來進行加速。建立一套能夠分析並定量內頸靜脈血氧飽和度變化量的預測模型。

本研究所建立之模型可預測出內頸靜脈血氧飽和度變化量，誤差小於 4%，但預測模型會受到其他淺層組織的影響，此問題可用增加較短通道的偵測光纖來改善。活體實驗上，以過度換氣的方式來調變受試者的血氧飽和度，並以本研究建立之預測模型分析，其結果與預期吻合，可說明本研究之方法及組織模型是能夠用來預測活體組織的重要生理參數：內頸靜脈血氧飽和度變化量。

關鍵字：漫反射光譜、內頸靜脈、血氧飽和度、蒙地卡羅演算法、擾動式蒙地卡羅、類神經網路

ABSTRACT

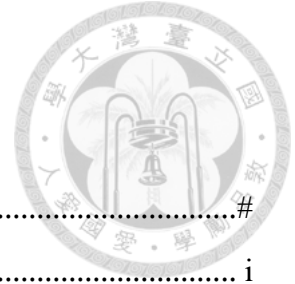
The goal of this study is to measure the diffuse reflectance spectrum (DRS) of the neck tissue of the subject non-invasively, with the Monte Carlo algorithm and neural network to quantify the Changes in blood oxygen saturation in the internal jugular vein (IJV).

On the measurement system, an LED light source with a wavelength range of 550 ~ 1100 (nm) and a center wavelength of 700 nm is used, and a self-made detection fiber bundle is used to measure the human body. Ultrasound imaging is used to aid in the creation of tissue models of Monte Carlo, so that it can be closer to the real tissue structure and obtain more accurate simulation data. The large number of simulated spectra needed to train the neural network is accelerated by white Monte Carlo and perturbed Monte Carlo. To establish a predictive model capable of analyzing and quantifying changes in internal jugular vein oxygen saturation.

The model established in this study can predict the changes in the oxygen saturation of the internal jugular vein with an error of less than 4%, but the prediction model will be affected by other superficial tissues. This problem can be improved by adding a detection fiber with a shorter channel. In the in vivo experiment, hyperventilation was used to modulate the blood oxygen saturation of the subjects, and the prediction model was used to analyze the results. to predict unknown physiological parameters ($\Delta S_{ijv}O_2$) of living tissue.

Keywords: Diffuse Reflectance Spectrum, Internal Jugular Vein, Oxygen Saturation, Monte Carlo Algorithm, Perturbed Monte Carlo, Artificial neural network

目錄



口試委員會審定書	#
誌謝	i
中文摘要	ii
ABSTRACT	iii
目錄	iv
圖目錄	vii
表目錄	xi
Chapter 1 緒論	1
1.1 前言	1
1.2 研究動機	2
1.3 研究問題	3
1.4 文獻回顧	4
Chapter 2 理論與研究背景介紹	6
2.1 組織結構	6
2.2 漫反射光譜	7
2.3 蒙地卡羅演算法	8
2.3.1 蒙地卡羅模擬	8
2.3.2 White Monte Carlo	11
2.3.3 Perturbed Monte Carlo	11
2.4 類神經網路	12
2.4.1 基本原理	12

2.4.2	損失函數及梯度下降法	14
Chapter 3	研究工具與方法	15
3.1	光譜量測系統	15
3.1.1	光源端	15
3.1.2	偵測端	18
3.1.3	系統安全性	20
3.2	順向模擬工具	21
3.2.1	光源	21
3.2.2	組織模型	23
3.3	預測模型	26
3.3.1	訓練資料	26
3.3.2	預測模型之輸入	28
Chapter 4	實驗結果與討論	30
4.1	光學系統分析	30
4.1.1	光源穩定度	30
4.1.2	系統雜訊分析	30
4.2	Perturbed Monte Carlo 之驗證	32
4.3	模擬光譜分析	33
4.3.1	測試光譜之參數設定	35
4.3.2	單一 SDS 之預測模型 (SDS = 20 mm)	36
4.3.3	雙 SDS 預測模型(SDS=15、20 mm) :	40
4.4	活體光譜分析	44

4.4.1	實驗光譜前處理.....	44
4.4.2	過度換氣實驗.....	46
4.4.3	IJV 管徑大小對預測模型之影響	47
4.4.4	不同 SDS 下的訊號變化分析	51
Chapter 5	結論與未來展望	53
5.1	結論	53
5.1.1	模擬驗證.....	53
5.1.2	活體實驗.....	53
5.2	未來展望	53
5.2.1	改善量測系統探頭.....	53
5.2.2	增加波長及通道.....	53
5.2.3	組織模型之改良.....	54
REFERENCE		55



圖目錄



Fig. 1-1	組織的 AC 及 DC 信號[4].....	2
Fig. 2-1	頸部解剖圖[16].....	6
Fig. 2-2	頭頸部靜脈 (right superficial aspect)[17].....	7
Fig. 2-3	蒙地卡羅演算法流程圖	10
Fig. 2-4	Perturbed Monte Carlo 概念圖[24].....	12
Fig. 2-5	(a) 人類大腦神經元 (b) ANN 神經網路示意圖[27].....	13
Fig. 2-6	ANN 架構示意圖	13
Fig. 3-1	量測系統示意圖	15
Fig. 3-2	(a)光源外殼俯視圖，(b)光源外殼截面圖(側視圖).....	16
Fig. 3-3	LED 光源機構外殼 (a.鑲嵌 filter 的外殼, b.固定 LED 的平板).....	17
Fig. 3-4	封裝完成後之光源(左圖與 Fig. 3-2(a) 同一視角).....	17
Fig. 3-5	光源端光譜 (a. 無 filter, b. 加裝 filter)	18
Fig. 3-6	光纖束排列示意圖，(a)光譜儀端，(b)人體偵測端	19
Fig. 3-7	人體偵測端結構示意圖(側視).....	19
Fig. 3-8	偵測端實際照片	20
Fig. 3-9	近紅外光波段之 MPE 值[30]	20
Fig. 3-10	光源強度拍攝示意圖	22
Fig. 3-11	LED 光源強度分布圖	22
Fig. 3-12	MCX 模擬光源強度分布圖	23
Fig. 3-13	光源強度分布比較圖	23

Fig. 3-14	頸部組織超音波影像 (a) IJV 管徑最大時, (b) IJV 管徑最小時.....	24
Fig. 3-15	MCX 頸部組織模型 (a. IJV 管徑最大時, b. IJV 管徑最小時).....	25
Fig. 3-16	Perturbed Monte Carlo 組織模型	25
Fig. 3-17	實驗光譜	28
Fig. 4-1.	LED 光強隨時間之變化.....	30
Fig. 4-2.	各波長間雜訊分布圖	32
Fig. 4-3.	pMC 計算之 IJV 大管徑下 reflectance 值與直接使用 IJV 大管徑組織模型模擬所得之 reflectance 值之誤差	33
Fig. 4-4.	生理、病理和治療因素可能會影響靜脈血氧飽和度[47].....	34
Fig. 4-5.	測試光譜之散射係數	35
Fig. 4-6.	單 SDS 預測模型不同血氧變化量之誤差 ((a)血氧增加 (b)血氧減少)(圓點為測試資料的原始資料點；箱型圖中線為中位數，上下線為第三四分位數及第一四分位數，上下限表示資料最大值及最小值).....	36
Fig. 4-7.	單 SDS 預測模型不同起始SO ₂ 下之誤差(測試光譜數:50 組)	37
Fig. 4-8.	單 SDS 預測模型不同血氧變化量下之誤差(皮膚血氧改變)(a)血氧增加 (b)血氧減少)	38
Fig. 4-9.	單 SDS 預測模型不同血氧變化量下預測值(皮膚血氧改變)(a)血氧上升 (b)血氧下降)	38
Fig. 4-10.	單 SDS 預測模型不同血氧變化量下之誤差(肌肉血氧改變)(a. 血氧增加 b. 血氧下降).....	39
Fig. 4-11.	單 SDS 預測模型不同血氧變化量下之預測值(肌肉血氧改變)(a. 血氧上升 b. 血氧下降).....	40

Fig. 4-12. 雙 SDS 預測模型不同血氧變化量之誤差(a. 血氧上升 b. 血氧下降) ..41	41
Fig. 4-13. 雙 SDS 預測模型不同起始 SO_2 下之誤差	41
Fig. 4-14. 雙 SDS 預測模型不同血氧變化量下之誤差(皮膚血氧改變)(a. 血氧上升 b. 血氧下降).....	42
Fig. 4-15. 雙 SDS 預測模型不同血氧變化量下之預測值(皮膚血氧改變)(a. 血氧上 升 b. 血氧下降).....	42
Fig. 4-16. 雙 SDS 預測模型不同血氧變化量下之誤差(肌肉血氧改變)(a. 血氧上升 b. 血氧下降).....	43
Fig. 4-17. 雙 SDS 預測模型不同血氧變化量下之預測值(肌肉血氧改變)(a. 血氧上 升 b. 血氧下降).....	43
Fig. 4-18. 單 SDS 模型與雙 SDS 模型誤差之比較(測試資料為肌肉血氧飽和度變 化量=10%，測試光譜 50 筆)	44
Fig. 4-19. 10 秒間的平均光譜(圓點為欲分析波長點之 R_{max} 及 R_{min}).....	45
Fig. 4-20. 實驗光譜與模擬光譜之比較	46
Fig. 4-21. 血氧飽和度隨時間之變化	47
Fig. 4-22. 累積血氧飽和度隨時間之變化	47
Fig. 4-23. 內頸靜脈超音波影像	48
Fig. 4-24. IJV 大小隨時間之變化量	48
Fig. 4-25. 不同管徑下 reflectance 之變動(a.大管徑組織模型，b.小管徑組織模型)	49
Fig. 4-26. 不同管徑下 ANN 輸入($\Delta \ln(R_{min}R_{max})$)-之差異	49
Fig. 4-27. 不同 IJV 管徑大小下預測模型之誤差	50

Fig. 4-28 不同 SDS 下之訊號變化 (a. IJV 深度=12.5 mm b. IJV 深度=15 mm)....52



表目錄



Table. 3-1 元件規格表	15
Table. 3-2. 各波長下散射係數範圍	26
Table. 3-3 各波長下吸收係數範圍	27
Table. 4-1 各波長間雜訊之相關係數	32

Chapter 1 緒論

1.1 前言

血氧飽和濃度 (oxygen saturation) 指的是血液中含氧血紅素與總血紅素的比例[1]。當血氧飽和濃度長期都在相對較低的狀態下，可能會出現容易疲倦、精神不集中等慢性缺氧的狀況，若低於 80%以下可能會損害大腦與心臟等器官功能，因此血氧濃度的量測與監控將成為未來生理特徵指數監控之重要指標。

內頸靜脈(internal jugular vein, IJV)是頸部最大的靜脈[2]，收集從腦部、臉部、頸部器官及肌肉回流的血液。可作為重要的生命徵象指標且已被醫院各科別廣泛應用。目前臨床上大多以靜脈導管進行監測，為一「侵入式」的量測方法。醫護人員能藉此評估病人上半身組織內氧氣的供需平衡情形，並進一步判斷是否有低動脈及組織血氧症、肺內血管分流之血液疾病等[3]。

隨著科技的發展，光學檢測技術逐漸發展成熟。且被當成量測血氧飽和度的手段之一，有非侵入式、反應快速、體積小等優勢。目前被廣泛使用的是脈搏血氧飽和度分析儀(Pulse Oximetry)，就是以光穿透組織的方式測量手指尖、耳垂等身體的周邊組織，即時並連續地監測病人的脈搏血氧飽和度(Pulsed Oxygen Saturation, SpO₂)及心率等資訊。其基本的工作原理為，由於血紅素對不同波長的光有不同的吸收度。而所量測的吸收光譜會隨著血紅素與氧氣的結合度不同而改變。因此使用兩個波長以上的光源能根據特定吸收光譜計算出血液樣本的血氧飽和濃度。但組織中各成分的散射以及其他血液(靜脈、微血管等無脈搏的血)造成的吸收會影響儀器的測量。因此 Pulse Oximetry 會藉由組織中小動脈脈搏造成的血量變化，使吸收會有週期性改變。因此能將整體信號分離出小動脈血液的 AC 信號以及其他無脈搏組織之 DC 信號(Fig. 1-1)，並計算血氧飽和度。



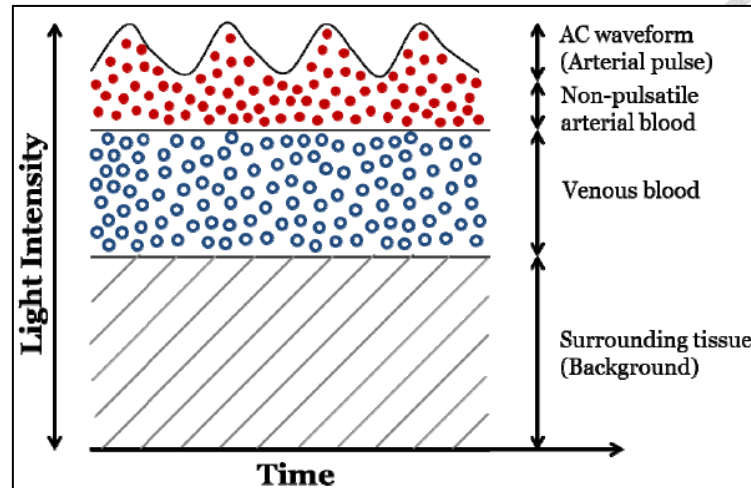


Fig. 1-1 組織的 AC 及 DC 信號[4]

臨床上，以維持患者(如手術患者和急重患者)的器官和組織血氧飽和度為主要目標。目前為止，脈搏血氧儀是最常用的組織血氧監測儀器，但它僅能測量動脈血液的血氧飽和度(Pulsed Oxygen Saturation, SpO_2)。 SpO_2 主要提供的是動脈血是否攜帶足夠氧氣的訊息，不一定能代表著局部組織接受了氧氣或是正常消耗氧氣。而 $ScvO_2$ 代表的則身體耗用氧氣與循環代謝後的結果，若對於周邊血液循環不佳的急重症病人而言 $ScvO_2$ 尤為重要。假若病人因外傷、感染等因素造成嚴重性敗血症(severe sepsis)或敗血性休克(septic shock)，造成周邊組織血液循環不足，Pulse Oximetry 將無法用來準確反映病人的血氧濃度與血液循環等情形。此時，靜脈血氧飽和度就能作為監測此類病人組織耗氧狀態的重要指標[5]。

1.2 研究動機

重症醫學中，通常會使用中央靜脈的血氧飽和度來監測病人的狀態，當病患處於低血氧濃度時可能會損害器官功能，而長時間處在低血氧水平更可能導致呼吸或心臟驟停。因此，在重症醫學即時監看病患的血氧濃度是有其必要性的。然而中央靜脈血氧飽和度的測量程序複雜且目前臨床上只能以侵入性方式來量測。最常見的方式為使用中央靜脈導管(Central Venous Catheterization, CVC)置入內頸靜脈、鎖骨下靜脈或下腔靜脈等大靜脈，再每隔一段時間直接抽血檢驗；或將光纖探頭經由 CVC 置入人體，以光學的方式連續監測。此技術雖是醫師公認的量測標準，但

置放期間卻可能會產生併發症，例如：局部血腫(hematoma)、氣胸(pneumothorax)、血胸(hemothorax)、血栓(thrombus)、血管受損、血腫造成的呼吸道壓迫、臂神經叢損傷、心律不整，嚴重者甚至會導致死亡。其中最常見的為傷口感染併發症，風險會隨 CVC 放置時間越久而上升[6]。因此若能利用光學的漫反射光譜來定量血氧飽和度，即可解決上述所提到產生併發症等地問題，因該方法屬於非侵入式的量測，相對侵入式測量方法較安全，風險也較低。

1.3 研究問題

利用分析漫反射光譜而得的資訊來定量各層組織(如皮膚、肌肉等等)的生理參數已是常見的方法，然而應用於內頸靜脈上仍會面臨許多挑戰。以下列出本研究中欲解決的問題：

(一) 輕量化現有光譜量測系統

本研究採用近紅外光譜系統，搭配 LED 光源與偵測光纖製成的探頭。量測時需將探頭貼附於內頸靜脈上方的體表頸部位置並接收漫反射光譜訊號。為了使系統能夠使用在其他場所，如：臨床現場等，在實驗室先前研究所建立的光譜系統基礎上，進一步改良，使其更加輕量化且確保其能夠完整地接收來自內頸靜脈的光譜資訊。

(二) 確立量測方法並測量血氧變化

頸部的皮膚、肌肉的厚度、內頸靜脈(Internal Jugular Vein, IJV)大小及深度等組織結構會因人而異。使用超音波於頸部掃描便能得知包含 IJV 的組織結構資訊。IJV 為高順應性(compliance)，靜脈管徑之大小會因中心靜脈壓(Central Venous Pressure, CVP)而改變，量測時能觀察到光譜受此影響而有週期性的強度變化。本研究以此為依據驗證是否量測到包含 IJV 訊號之光譜。另外會進行血氧調變實驗以改變人體的血氧飽和濃度，驗證系統是否能定性量出 IJV 血氧飽和濃度的變化。

(三) 建立神經網路模型以預測組織中 IJV 之血氧飽和度變化

建立 IJV 組織模型，配合白蒙地卡羅及擾動蒙地卡羅模擬來產生訓練資料。並使用機器學習的演算法訓練神經網路來估計組織中 IJV 之血氧飽和度變化量，也是本篇論文的核心目標。

1.4 文獻回顧

早期量測中央靜脈血氧飽和度的方式，主要可以分成兩個方式。一種是以 Blood Gas、CO-Oximeter 等儀器做氣體檢驗，是一種 *in vitro* 的檢驗方式，採集血液樣本時，須將導管導入人體的內頸靜脈。另一種則是將光纖導管直接植入人體的內頸靜脈，再以光學的方式量測血液[7-9]。雖上述兩種方式都能監測血氧飽和濃度，但卻具有傷口感染及血栓等侵入性的風險。此外，導管與靜脈之間的連接與位移也會影響量測的準確性[10]。

近幾年來陸續有研究團隊嘗試以非侵入性的方式來量測中央靜脈血氧飽和度。如 Ting Li [11]製作了空間解析(spatially-resolved)近紅外光譜系統，將兩個偵測端，與三個波長 735、805、850 nm 之 LED 光源製作成探頭，光源與偵測器間距分別為 2.4 cm 及 2.7 cm，配合使用超音波定位內頸靜脈，並以靜脈導管採血的周邊區域組織為目標量測 25 位病人的組織血氧飽和度(tissue oxygen saturation, StO_2)，監測病人的休克狀況。由其結果來看 StO_2 與 $ScvO_2$ 之間具有高度線性關係，其相關係數 r 為 0.843、 $p < 0.001$ 。然而，此方法無法直接得知靜脈內的 $ScvO_2$ ，若病人情況發生變化，導致靜脈周邊組織的血氧飽和度與靜脈內部的血氧飽和度關係發生改變，上述的方式可能因而量測不準確。

Ruan ZS 等人則[12]接續 Ting Li 的研究方法，對裝有中央靜脈導管的高齡重症患者(13 位受試者, 79.92 ± 7.49 歲)，進行內頸靜脈周邊組織的光譜量測。在光譜量測結束後立即抽取內頸靜脈的血液作為比對的標準。其量測系統有兩個偵測器；光源與偵測器間距分別為 2.3 cm 及 2.5 cm。其研究結果顯示，組織血氧的預測結果與中央靜脈血氧間有 13.2 % ~ -7.2 % 的誤差。此外，其研究顯示相關係數為 0.906，顯示 StO_2 與 $ScvO_2$ 之間高度線性關係。

內頸靜脈($S_{ijv}O_2$)血氧儀的發展與開發是具有臨床意義的。 $S_{ijv}O_2$ 在解剖學上更接近 $ScvO_2$ ，且與腦血氧相關[13]。這為監測組織灌注(tissue perfusion)提供了有價值的臨床資訊。放置內頸靜脈導管會引起一些嚴重的風險，包括氣胸(pneumothorax)、血胸(hemothorax)、感染(infection)、心律失常(arrhythmia)[14]，而且臨床上進行心肺復蘇也很耗時。因此，非侵入性量測 $S_{ijv}O_2$ 的系統可以快速應用於不同的患者，以監測組織灌注及腦血氧，在本研究中，預計利用光譜系統，以非侵入性的方式直接量測內頸靜脈的血氧飽和度。

另外，針對深層組織的光譜量測，亦有研究團隊採用近紅外光波段的發光二極體(light emitting diode, LED)[13]，該團隊對 40 名進行心臟手術的病患進行量測，這些患者會被放置靜脈導管，並在光譜量測完畢後立即抽取靜脈血液進行氣體檢驗(blood gas analysis)。該團隊亦使用儀器量測前額的光譜(大腦血氧)。其結果顯示靜脈氣體分析和 NIRS 之間的平均偏差分別為 10.8% ($\text{NIRS}_{\text{forehead}}$)和 2.0% (NIRS_{IJV})。另外，該團隊的研究結果亦顯示 $\text{S}_{\text{IJV}}\text{O}_2$ 不僅在解剖學上更接近 $\text{S}_{\text{cv}}\text{O}_2$ ，而且是與腦血氧相關的。

相較可見光波段，此波段(近紅外光)的光因為低散射的特性，在組織中擁有較佳的穿透深度，血紅素在此波段的吸收也有顯著的特徵。然而，單顆 LED 在近紅外光波段的頻寬相當有限，因此許多研究團隊會採用多顆不同波長的 LED 作為光源供應，此作法除了能夠簡化分析，由於不需依靠光譜儀進行分光，具有平價優勢且能夠有效將系統微小化。

最後，Mespere LifeSciences[15]公司也有推出商品化的靜脈血氧儀。該產品將兩個貼片貼於受測者左側頸部或右側頸部，用以量測受測者內頸靜脈(internal jugular vein)或外頸靜脈(external jugular vein)，根據其對產品的描述，為非侵入式的量測，並可連續監測患者的 $\text{S}_{\text{IJV}}\text{O}_2$ ，準確度達到 $\pm 2\%$ 。

Chapter 2 理論與研究背景介紹

2.1 組織結構

如圖(Fig. 2-1)，人體頭頸部解剖結構複雜。頸部位於頭部、胸部和上肢之間，後方以頸椎為界。由前方的舌骨上、下肌群、外側的胸鎖乳突肌，後方(頸椎的前方)的椎前肌和斜角肌群所圍成。內有呼吸道、消化道的頸段及其兩側的大血管、神經和淋巴結等。根部還有胸膜頂及肺尖等自胸廓上口突入。在這些結構之間有疏鬆結締組織填充，並於肌肉、器官與血管、神經周圍形成筋膜和筋膜間隙。以本研究關注的內頸靜脈周邊組織而言，可以將組織由外而內大致分為皮膚、淺筋膜(superficial fascia)、肌肉以及血管。淺筋膜又稱皮下組織(Subcutaneous Tissue)，富含脂肪。血管的部分可再分為內頸靜脈(Interior Jugular Vein, IJV)及總頸動脈(Common Carotid Artery, CCA)。

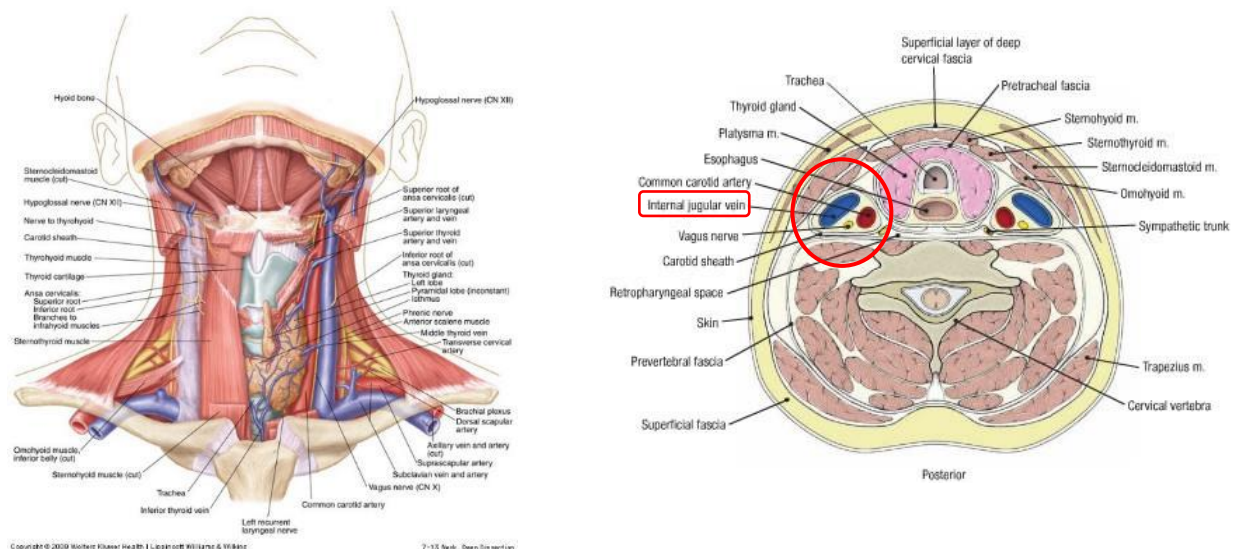


Fig. 2-1 頸部解剖圖[16]

頸靜脈為人體頭部血液回流心臟的主要路線，其匯集來自大腦、顏面的靜脈血。該處主要的血管有外頸靜脈(External jugular vein)及內頸靜脈(Internal jugular vein)。外頸靜脈主要接收來自頸部、顱骨外側以及顏面深層組織的血液。內頸靜脈則是接收自頸部、大腦以及顏面組織的血液。如圖(Fig. 2-2)所示。由於內頸靜脈會匯集大腦的血液，因此其血氧飽和度可代表大腦耗用氧氣與循環代謝後的結果。

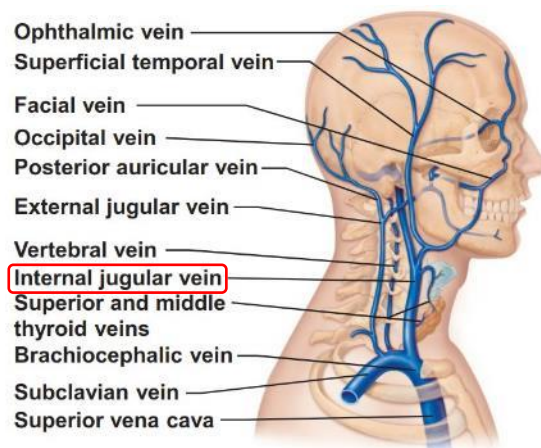


Fig. 2-2 頭頸部靜脈 (right superficial aspect)[17]

2.2 漫反射光譜

漫反射光譜學於生醫光學領域有廣泛的應用。若基於合適的理論模型，漫反射光譜系統可快速地將量測訊號轉為人體生理參數量測。除了可用於動脈血氧比例量測，也有許多團隊用於開發光學穿戴式裝置來量測血糖、血壓等設備。

由於光具有粒子特性，當大量的光子由光源入射組織後，會在組織中不斷發生吸收(absorption)事件及散射(scattering)事件，吸收事件會使光源光束的總能量隨著傳播距離漸遠而逐漸減少，散射事件則會改變光子的行進方向。當入射光在組織內經由多次吸收與散射後，會再由組織表面反射回來，此現象稱為漫反射(diffuse reflectance)。

漫反射光譜(Diffuse Reflectance Spectrum, DRS)反映了利用光能量偵測器(Detector)接收經由組織漫反射後、不同波長下的光能量。光源與光能量偵測器之間的距離稱為光源與偵測器間距(source-detection separation, SDS)，透過不同的 SDS，就能夠分析不同深度組織的散射與吸收特性。因此漫反射光譜技術，具有無創(noninvasive)、即時且可連續監控生理參數的特性。

為了量化上述過程，吸收與散射兩種光學特性分別被定義為吸收係數 μ_a (absorption coefficient)和散射係數 μ_s (scattering coefficient)。一般來講，有兩種方式較常被用來量化光子在組織中傳遞的能量分佈與漫反射比例，一為解析解形式的擴散近似法(diffuse approximation)，而另一方式則為運用數值解析方式的蒙地卡羅演算法(Monte Carlo algorithm)。在本研究中，使用蒙地卡羅演算法進行光子漫反射



的組織模型模擬與分析。並參考脈搏血氧飽和度分析儀(Pulse Oximetry)的工作原理(可參考 1.1)，對量測到原始光譜進行訊號分析，以擷取出具有內頸靜脈(IJV)訊號的光譜資訊。

2.3 蒙地卡羅演算法

2.3.1 蒙地卡羅模擬

蒙地卡羅演算法(Monte Carlo algorithm)是一種應用廣泛的隨機演算法，其透過電腦多次生成隨機亂數來推估感興趣的統計量。此方法是 1940 年代，以數學家 John von Neumann 為首，及 Stanislaw Ulam、Nicholas Metropolis 等人為了進行與核子武器研究相關的曼哈頓計畫時，需模擬核反應時中子擴散的情況所發明[18]。爾後，隨著電腦計算能力的提升，此概念被廣泛運用於應用於許多領域；如物理學粒子計算、金融經濟學、生物醫學等。1988 年時首次被應用於光子在混亂介質中傳遞的模擬計算[19]，之後便逐漸發展用於生物組織中光子傳遞模型建立的研究上。

在光學系統的模擬中，假設光是由很多顆光子所組成，而光子與介質之間會有反射、折射、吸收、散射等交互作用。基於光學的知識，可以計算出光子路徑長、散射角度等等的機率分佈函數。以此在程式中建立出光子物件，並設計光子要進入的組織環境，接著大量取樣，用多次的計算來模擬大量光子入射組織環境的行為，最後在適當的距離，也就是光源偵測器距離（Source Detector Separation, SDS）紀錄離開組織的光子訊號。當光子進入組織後，其行進路徑會受到吸收係數(μ_a)及散射係數(μ_s)的影響。藉由產生數值均勻分布在區間[0,1]的隨機變數，來模擬光子在組織中的行為。

另外，由於組織為非等向性物質，光子發生散射後會導致行進方向改變，會以散射相位函數(scattering phase function)決定來決定其偏轉角度為 θ 。最常見的為 Henyey-Greenstein phase function[20] (Eq 2.1)

$$P_{HG}(\cos \theta) = 1 - \frac{g}{2(1 - g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}} \quad \text{Eq 2.1}$$

光子進入組織前，每個光子會被賦予完整的能量權重(weight, $W=1$)。當光子進入組織後每走一步將同時發生吸收與散射事件，此時光子權重也會隨之改變。光子的能量權重會因為吸收事件而減少，而剩餘權重($W-\Delta W$)經散射後會改變方

向，繼續於組織中行進。最後，當光子離開組織時，即可停止對該光子的追蹤。
以下為蒙地卡羅演算法模擬光子於組織中傳遞的流程圖(Fig. 2-3)



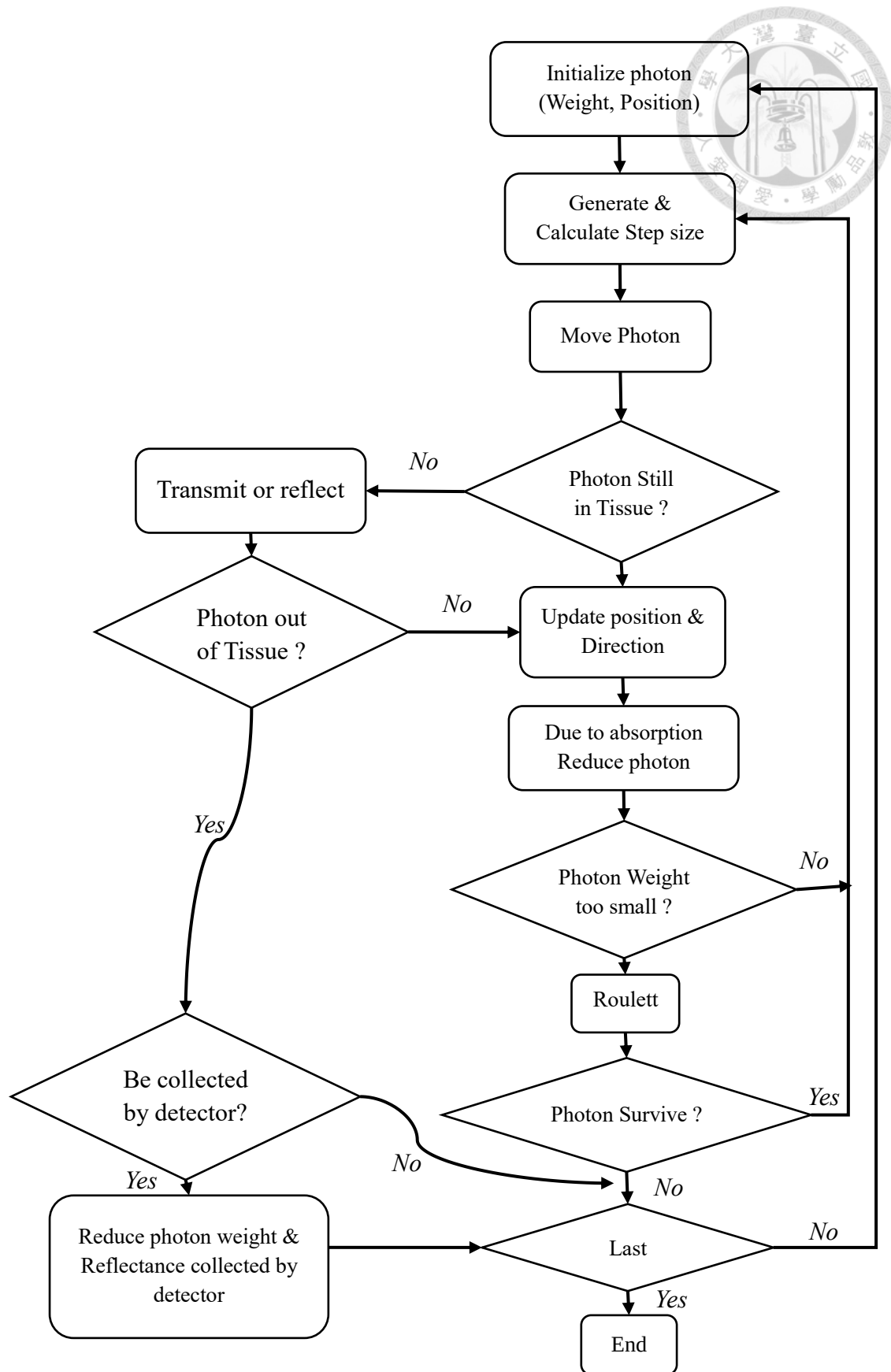


Fig. 2-3 蒙地卡羅演算法流程圖

2.3.2 White Monte Carlo

儘管現今大多的研究團隊都以圖形處理器(Graphics Processing Unit, GPU)進行平行運算版本的蒙地卡羅模擬，但對於複雜的組織來說，要模擬出穩定的光譜仍需要大量的時間。因此，除了硬體的加速之外，亦有許多加速的方法不斷被提出。其中，可以只進行一次模擬並儲存每顆光子路徑長，接著代入不同的吸收係數便可得到相應結果的白蒙地卡羅法(White Monte Carlo, WMC)[21]就是為了解決這個問題而提出。根據 microscopic Beer-Lambert law[22]，光子行進的路徑長不會受到吸收係數的影響，因此在模擬時可將吸收係數設為 0，此時每一步的路徑長 S 為

$$S = -\frac{\ln(r.n.)}{\mu_s} \quad \text{Eq 2.2}$$

在白蒙地卡羅演算法中，漫反射光子到達偵測光纖時，並非儲存其衰減後的光子權重，而是儲存其路徑長資訊，接著透過 Eq 2.3 來計算該光子抵達偵測器時的權重 w 。

$$w = \exp\left(-\int_{\Gamma} \mu_a(\xi) d\xi\right) \quad \text{Eq 2.3}$$

其中 Γ 為光子全部路徑長， ξ 為每一小段路徑長， $\mu_a(\xi)$ 為該段路徑長內的吸收係數。

透過這種方式，不需要針對不同組合的吸收係數重新進行順向模擬，而僅需要一次的順向模擬，接著進行矩陣運算便能得到不同吸收情況下的光譜。因此，本研究採用 White Monte Carlo 演算法來加速模擬的進行。

2.3.3 Perturbed Monte Carlo

Perturbed Monte Carlo (pMC) 演算法可用來預測系統光學特性產生變化後的訊號。系統中的微小變化稱之為擾動(Perturbations)。因此，當系統中存在擾動時，就可以藉由 pMC 演算法來快速計算系統擾動後的訊號，而不需要進行兩次獨立的模擬，藉此來增加效率。換句話說，只需進行一次 background 狀態的模擬，並取得計算所需的資訊，即可單純藉由計算的方式獲得另一狀態下的訊號，而不需要再進行模擬。可免去分別執行兩次獨立的模擬並計算的過程。

藉由 Perturbed Monte Carlo (pMC) 來計算系統擾動後的光子權重，可達到加速的效果。只需進行一次 background 狀態的模擬，取得其 perturbed region(Fig. 2-4) 中光子路徑長(path length of photon)及散射次數後，即可根據 Eq 2.4 [23] 計算

perturbed 狀態下的光子權重。

$$\hat{w} = w \cdot \left(\frac{\hat{\mu}_s / \hat{\mu}_t}{\mu_s / \mu_t} \right)^j \left(\frac{\hat{\mu}_t}{\mu_t} \right)^j e^{-(\hat{\mu}_t - \mu_t)S}$$

Eq 2.4

其中， $\hat{w}$ 為 perturbed 後的光子權重， w 為 background 的光子權重， $\hat{\mu}_t$ 、 $\hat{\mu}_s$ 為 perturbed region 中的光學參數， μ_t 、 μ_s 為 background 的參數， j 為 perturbed region 內的光子散射次數， S 為 perturbed region 內的光子路徑長。

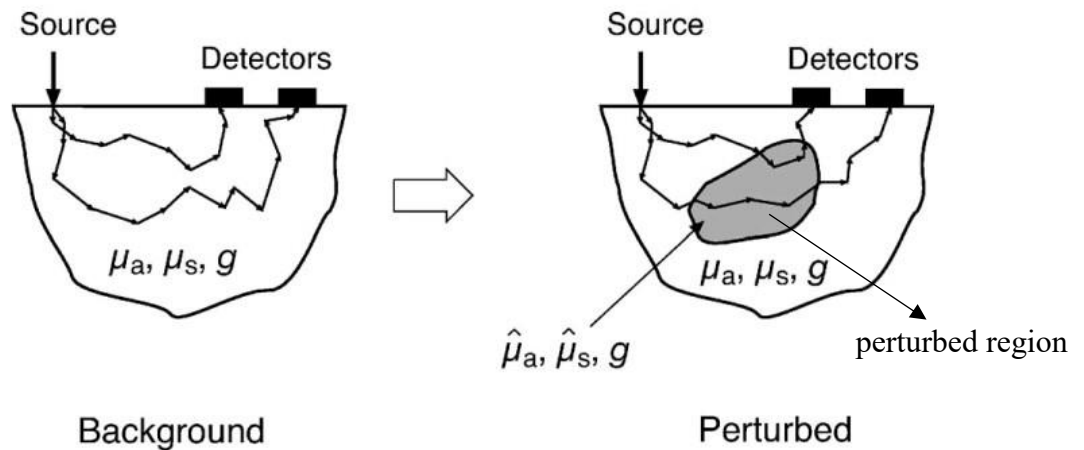


Fig. 2-4 Perturbed Monte Carlo 概念圖[24]

在本研究中，由於需要取得內頸靜脈管徑最大與管徑最小時的模擬資料，若以傳統的蒙地卡羅順向模擬需耗費大量時間，因此使用 pMC 的方式，將最大管徑與最小管徑之間的區域定義為 perturbed region，接著進行 pMC 的計算。經由此作法，即可以只進行一個管徑大小的順向模擬再藉由計算的方式來獲得另一管徑下的光子權重，進而達到節省運算時間的目的。

2.4 類神經網路

2.4.1 基本原理

人工神經網路(Artificial Neural Network, ANN)是現今常見並廣泛被運用的建模工具[25]，為機器學習(machine learning, ML)範疇下的一種技術[26]，其設計思想是基於模擬生物神經傳導的機制，由許多層的神經元(Neuron)互相連結而形成神經網絡來找出輸入與輸出間的非線性關係，處理許多以傳統線性分類難以解決的問

題。經過訓練 ANN 能對與訓練資料相仿，但卻不完全一樣、且不曾出現在訓練資料集的資料，做出預測。如此來達到節省人力、自動化、輔助決定等目的。ANN 已在許多領域有成功的應用，例如電腦視覺、自然語言處理等。

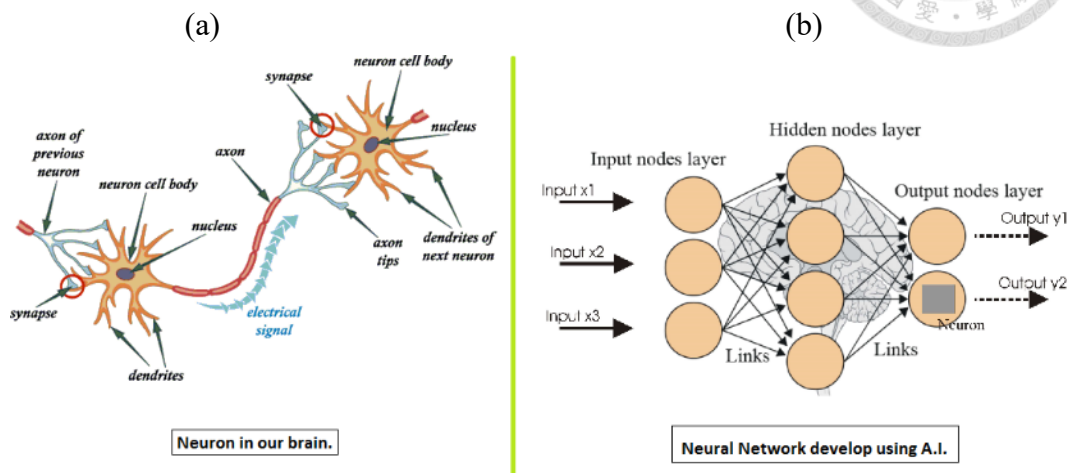


Fig. 2-5 (a) 人類大腦神經元 (b) ANN 神經網路示意圖[27]

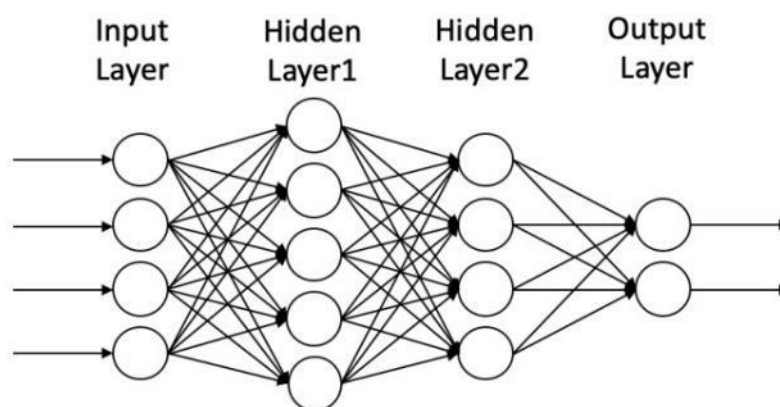


Fig. 2-6 ANN 架構示意圖

如 Fig. 2-6，ANN 是由多層、多個神經元(neuron)所組成。通常每一個神經元會接收上層神經元的輸出，乘上各自的權重(weight)後，再加上偏差值(bias)，作為神經元的輸出(Eq 2.5)。

$$y = wx + b \quad \text{Eq 2.5}$$

然而，僅僅是線性的運算難以有效的產生複雜的輸出，如果訓練資料的輸入及輸出間的關係較複雜時，線性的模型通常無法滿足需求，因此最常見的做法是在神經元的輸出之前再加入一個非線性函數 σ ，稱作激勵函數(activation function)。

$$y = \sigma(wx + b) \quad \text{Eq 2.6}$$

常見的激勵函數有 ReLU、tanh 等[28]。在 的動作稱之為訓練。常見的監督是學

習(supervised learning)需準備已知答案的訓練資料，該資料中每筆輸入的特徵值都有其對應的正確答案。在訓練時將這些訓練資料輸入 ANN，並使用當下權重來計算輸出值，在與正確答案比較、計算誤差。此誤差即為要最小化的損失函數(loss function)。

2.4.2 損失函數及梯度下降法

在訓練 ANN 的過程中是其參數(Eq 2.5 中的 w 和 b)是不斷地被更新的。因此會設定一個損失函數(loss function)來評量模型輸出結果的好壞，接著透過最佳化演算法去更新每一個神經元的參數。可以讓訓練過程中的損失函數愈來愈低，換句話說，就是使 ANN 的輸出愈來愈接近正確答案。設計合適的損失函數在 ANN 的訓練中非常重要，因為模型會單純地以損失函數小來直接代表好的結果，然而實際上並不一定，所以常常會再加入一些限制項來讓模型預測的結果和預期的結果更加一致。其中，最廣泛被使用的最佳化演算法為梯度下降法(gradient descent)[29]。

$$a_{i+1} = a_i - \gamma \nabla L(a_i) \quad \text{Eq 2.7}$$

其中 a_i 為神經元在第 i 次迭代時的參數， L 為損失函數， γ 為一控制更新速度的常數，稱為學習率(learning rate)。透過這樣的更新，可以確保每一次更新參數時，ANN 參數的都往使損失函數變小的方向更新，但由於更新時計算的梯度僅代表參數空間中 a_i 附近的值，因此參數只會做微量改變，就再次計算梯度，以確保每次更新都確實往損失函數減少的方向。若學習率(γ)過大，導致參數更新太多反而會造成損失函數上升。梯度的計算是從最接近輸出的神經元開始計算，然後利用微積分的連鎖率(chain rule)往回推算梯度，藉此更新每一層神經元之參數，此過程稱作背向傳遞(back propagation)。

由於需要計算梯度，因此梯度下降法有一個限制就是選擇的損失函數必須可微分。另外，如果計算輸入到輸出之間不單只是神經元的計算，還有其他不可微分的運算參與其中，則背向傳遞也無法更新參數，會導致 ANN 無法訓練。主流的損失函數如方均根差(Root mean square error, RMSE)、交叉熵(cross entropy)等都可微分，而一般常見的 ANN 亦是由完整的神經元組成，所以不會有這些問題，但如遇到所需要的損失函數不可微分、整個輸入到輸出之間牽涉到無法背向傳遞的運算，則會選擇其他的機器學習演算法來達成最佳化的目的。



Chapter 3 研究工具與方法

3.1 光譜量測系統

考量長波長對組織的穿透，以及水在 900 nm 以上的波段吸收顯著上升造成分析血紅素吸收的困難，許多研究會採用 600 nm - 900 nm 的近紅外光譜進行深層組織(例如：大腦)的光譜研究。本研究在漫反射光譜的原理基礎上，建立一套近紅外光光譜量測系統。下圖(Fig. 3-1)為本系統之架構示意圖，利用一探頭與人體接觸，探頭可分成光源端及偵測端。下表(Table. 3-1)為系統中所使用的主要元件型號。

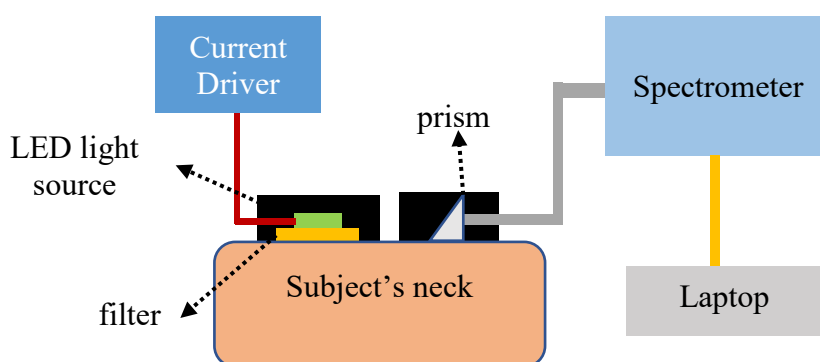


Fig. 3-1 量測系統示意圖

Table. 3-1 元件規格表

元件名稱	型號/製造商
電流驅動器 (Current driver)	LEDD1B-T-Cube LED Driver /Thorlabs
LED 光源 (LED light source)	LUXEON IR ONYX / Lumileds
濾光片(Filter)	High Performance Long pass Filter , OD = 4/ Edmund Optics
稜鏡(Prism)	PS910/ Thorlabs
光纖(Fiber)	FG050LGA/ Thorlabs
微型光譜儀(Spectrometer)	QEPRO /Ocean Optics

3.1.1 光源端

在光源端，主要利用寬頻的 LED (LUXEON IR ONYX, Lumileds) 為光源，波

長範圍為 550 ~ 1100 (nm)，中心波長 700 nm，搭配鋁基板為底座，作為散熱及電流的導通。並使用 Thorlabs 的 LEDD1B-T-Cube LED Driver 作為 LED 的電流供應器，能夠限制電流輸出的流量，避免 LED 因電流過大而損壞，或是在量測時造成光源強度不穩的情形。為了將 LED 光源製作成一可方便黏貼於人體皮膚表面之探頭，以 3D 列印的方式自行設計一黑色的機構外殼(Housing)，材質為聚乳酸 (Polylactic Acid, PLA)，是一種廣泛應用在生物醫學工程上的材料(如手術縫合線、骨釘和骨板等)，有容易列印、重量輕盈等優點，並將 LED 與一個 2mm 厚的濾光片(Filter)(High Performance Longpass Filter，OD = 4, Edmund Optics)固定在其中，製作成可方便使用的探頭。整體外觀約為 2.8×2.8×1.2 (cm³)的長方形盒子，重量約為 8.45 (g)。加裝該濾光片為的目的是濾除波長 550 nm 以下的光，避免光譜儀的二階效應影響量測，其相對位置可參考 Fig. 3-2 (b)，濾光片會位於 LED 光源的上方，以濾除濾除波長 550 nm 以下的光。

光源機構外殼的設計上分為兩部分，分別為固定濾光片的上蓋(Fig. 3-3 a)與固定 LED 的平板(Fig. 3-3 b)。封裝完成後，光源及鋁基板會被密封於外殼中(Fig. 3-4)，並確認電線或其他元件皆無外漏。此外，光源於長時間開啟後，與皮膚表面接觸面的溫度約為 30 ~ 35 °C，不會有燙傷受測者的疑慮。

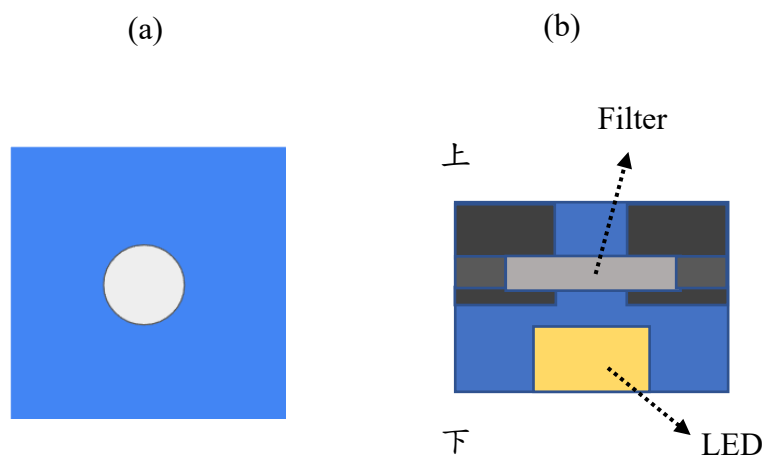


Fig. 3-2 (a)光源外殼俯視圖，(b)光源外殼截面圖(側視圖)

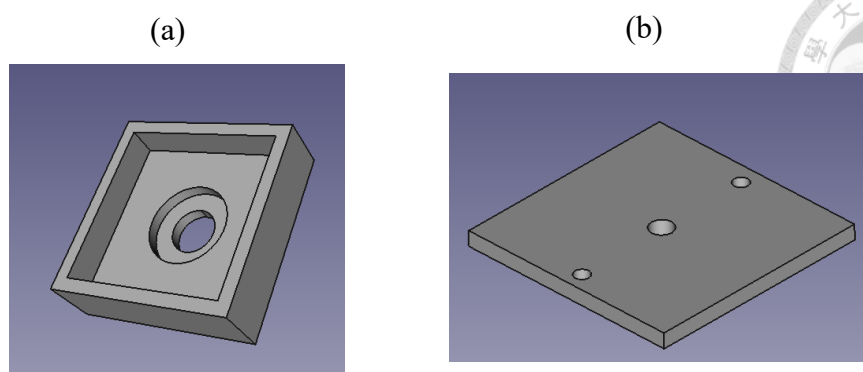


Fig. 3-3 LED 光源機構外殼 (a.鑲嵌 filter 的外殼, b.固定 LED 的平板)

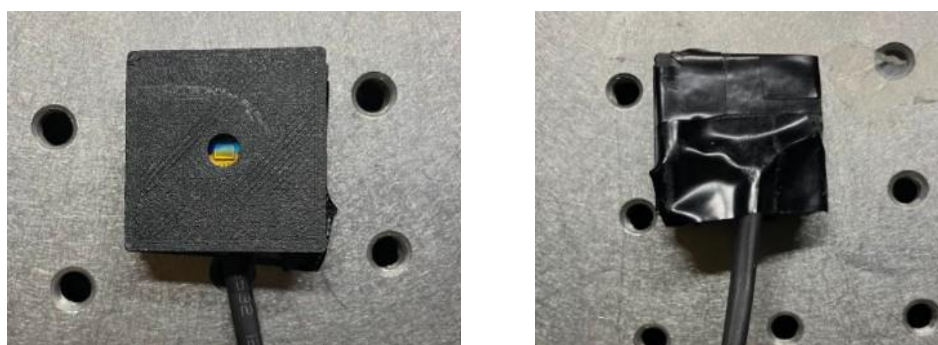
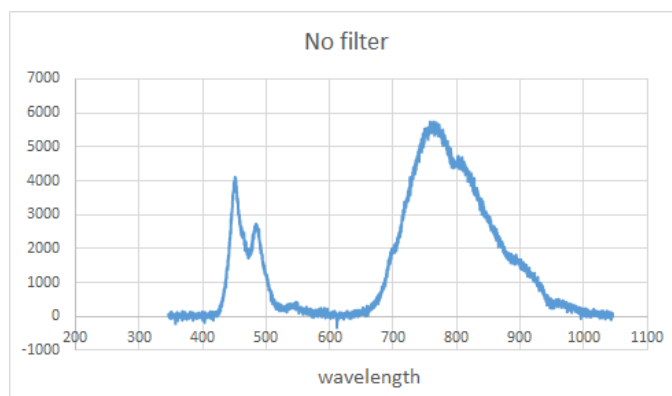
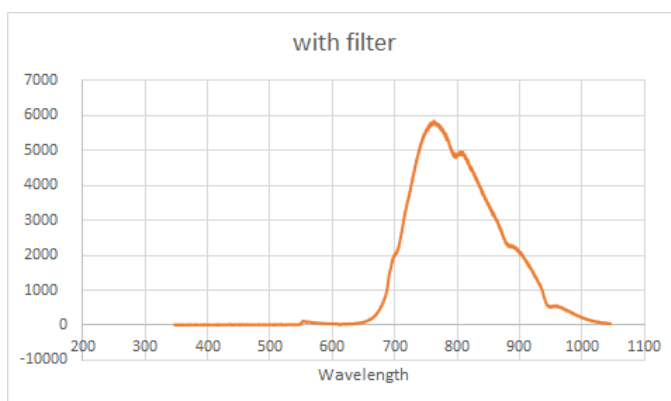


Fig. 3-4 封裝完成後之光源(左圖與 Fig. 3-2(a) 同一視角)



(a)



(b)

Fig. 3-5 光源端光譜 (a. 無 filter, b. 加裝 filter)

如 Fig. 3-5，明顯可看到加裝 filter 前後的差異。藉由此組光譜可以驗證加裝上去 filter 是有達到預期效果的，並且可以確認整個光源在封裝完後是沒有漏光的情形。

3.1.2 偵測端

在偵測端的部分，由於 QEPRO 光譜儀的影像感測器(image sensor)大小為 $1.392 \text{ (mm)} \times 24.576 \text{ (mm)}$ ，狹縫寬度為 $1.392 \text{ (mm)} \times 0.2 \text{ (mm)}$ 。因此利用 7 條光纖(光纖 $\text{NA}=0.22$)併在一起成為光纖束，用來接收組織表面的漫反射光，每條光纖直徑(cladding diameter)為 $220 \text{ }\mu\text{m}$ ，光纖 NA 值為 0.22，可以有效減少光纖束的重量，又不會犧牲過多的光強，排列方式可參考 Fig. 3-6。在人體端，將光纖排列為圓形，以增加每一條光纖間的接觸面積，捆為光纖束時能更加穩固不易脫落。光譜儀端，通常光譜儀的影像感測器水平方向為色散(分光)的方向，而光纖排列方向應與之垂直。因此，將 7 跟光纖做直線排列。

另外，光纖束外會以一層鐵氟龍(Teflon)套管固定並強化硬度，末端為了增加探頭與體表的接觸面積，並提升接觸的穩定度，會將光纖末端先與一稜鏡(PS910, Thorlabs)接合，稜鏡的材質為玻璃，以稜鏡另一表面與組織接觸，穿出組織的漫反射光進入稜鏡後轉 90°再進入光纖，如 Fig. 3-7 所示。安裝稜鏡並與光纖接合的黑色外殼以 3D 列印的方式製作，外殼材質亦為聚乳酸(PLA)。整體外觀為一 $1.4 \times 1.2 \times 0.5$ (cm³)的長方形盒子，重量約為 0.85 (g)，照片如 Fig. 3-8 所示。光纖束將組織漫反射光導入微型光譜儀(QEPRO, Ocean Optics)，其內部的感光晶片(S7031-1006S, HAMAMATSU)能將光柵分光後的光轉成電訊號再以數位方式輸出光譜，最後透過 USB 傳輸線將光譜傳至電腦儲存。

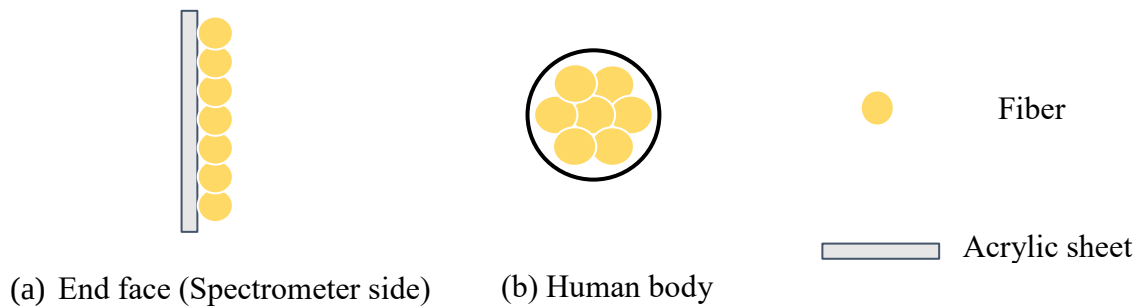


Fig. 3-6 光纖束排列示意圖，(a)光譜儀端，(b)人體偵測端

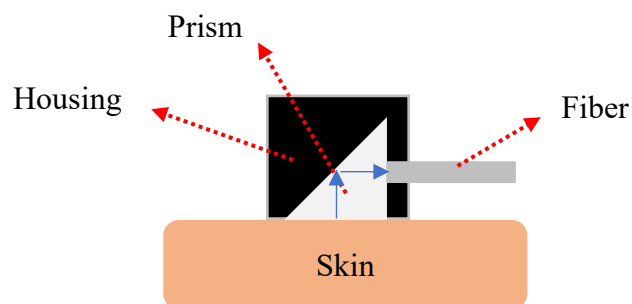


Fig. 3-7 人體偵測端結構示意圖(側視)



Fig. 3-8 偵測端實際照片

3.1.3 系統安全性

本系統使用連續波光源，漫反射光譜使用近紅外光波段(700 ~ 910 nm)的發光二極體光源。根據美國國家標準協會 American National Standards Institute (ANSI)所訂定雷射應用於人體的標準規範(Safe Use of Lasers ANSI Z136.1-2007)，對於皮膚組織計算的最大容許曝光量(Maximum Permissible Exposure, MPE)如下：(照射於組織之面積約為 0.2 cm^2)

在波長 700 nm 至 900 nm 之間(漫反射光譜)，ANSI 制定的 MPE 為 $200 \times 10^{0.002(\lambda-700)} (\text{mW}/\text{cm}^2)$ (Fig. 3-9)。以波長 700 nm 為例， $\text{MPE} = 200 \text{ mW}/\text{cm}^2$ ，依據本系統之照射面積所計算之照射功率約為 40 mW。

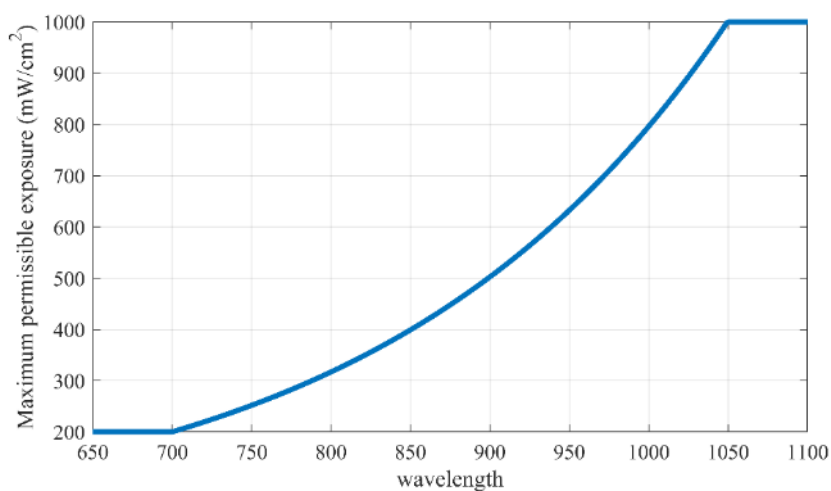


Fig. 3-9 近紅外光波段之 MPE 值[30]

本系統照射到人體上的近紅外光功率約為 7.5 mW，遠低於 ANSI 建議的最大容許曝光量所對應之功率(40 mW)，且在健康受試者的測試過程中，測量中受試者對於光源是否照射皮膚感覺上沒有任何差別，測量後受試者沒有任何不適，且測量前後皮膚外觀無任何變化。本研究的測量位置為頸部。另外在每位受試者進行光譜測量前，探頭表面會經過消毒程序，以符合器械重複使用之相關規範。

3.2 順向模擬工具

漫反射光譜及蒙地卡羅演算法的原理已於第二章中說明。若要模擬大量光子入射組織的情形，只要設定好組織的吸收、散射等光學參數，程式便能使光子在組織中經過一連串的散射與吸收事件，最後反射離開組織時由光纖等偵測器接收，此結果便是漫反射光譜。

「順向」模擬的意思是，先設定好組織的光學參數與幾何結構等環境，再利用蒙地卡羅演算法模擬大量光子與組織的互相作用後，在特定位置計算得到一組漫反射光譜的過程。在本研究中主要會使用模擬的方式來取得大量的訓練資料集，並用其來訓練可預測 IJV 血氧飽和度的神經網路。

在本研究中使用一個被廣泛使用的開源工具—Monte Carlo Extreme(MCX)[31] 是一套 voxel-based 的蒙地卡羅模擬工具。以下將會解釋在模擬時光源以及組織模型是如何設定的。

3.2.1 光源

在光源的設定上，除了大小形狀符合量測系統所使用的 LED 光源(LUXEON IR ONYX, Lumileds)實際尺寸外，亦參考其 datasheet 來設計模擬光源之發光模式，盡量使模擬端的光強分布能夠符合實際情況，使模擬能更加貼近真實的情境。

為了確定設計之模擬端光源與實際情況相符合，因此設計實驗來驗證之。用相機拍攝 LED 光源的強度分布，並與模擬光源的強度分布做比較。拍攝 LED 光源強度分布的方式如下：將 LED holder 直接貼附於白紙上，模仿 LED 照射至皮膚的情境，如下圖(Fig. 3-10)。同時利用位於白紙後方的相機拍攝光源強度分佈，並與 MCX 做比較。

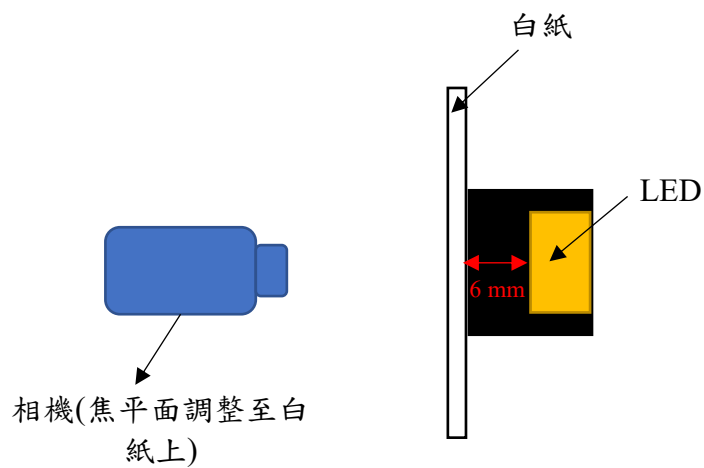


Fig. 3-10 光源強度拍攝示意圖

架設完畢後，將 LED 光強調整至活體實驗的照射強度，使用相機連續拍攝光源強度分佈。接著再比較實驗測量(Fig. 3-11)與 MCX 模擬 (Fig. 3-12)的強度分佈 (intensity profile)是否相符。

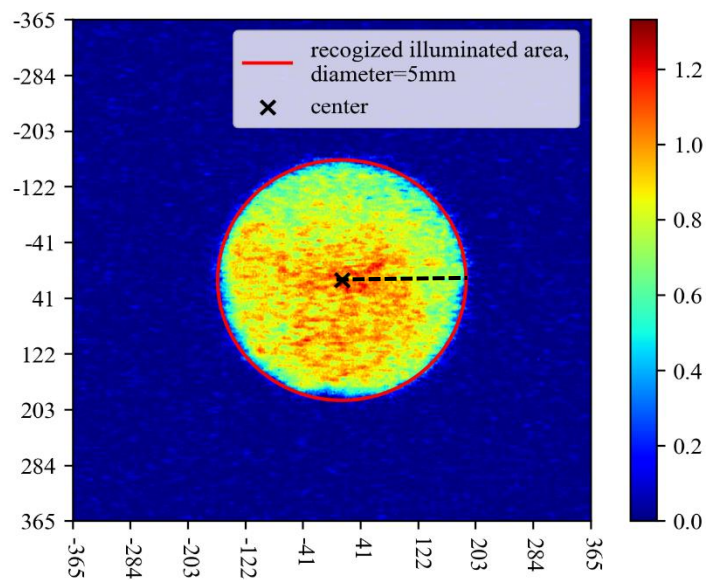


Fig. 3-11 LED 光源強度分布圖

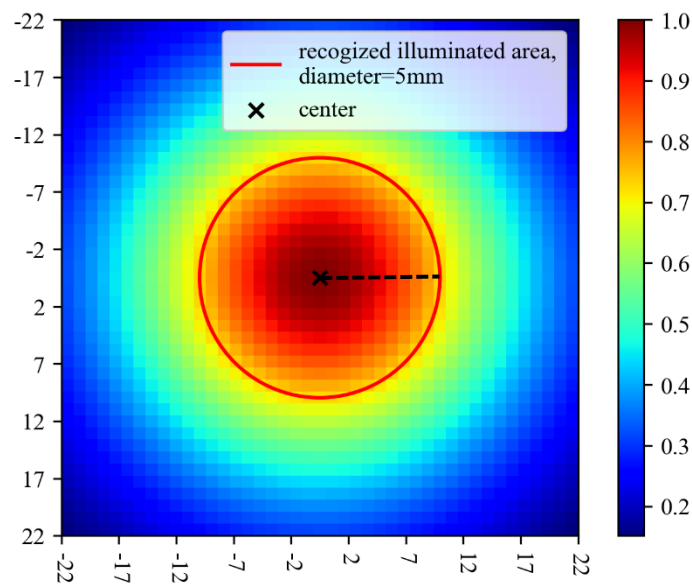


Fig. 3-12 MCX 模擬光源強度分布圖

其結果如 Fig. 3-13 所示，LED 光源與模擬光源光強分布大致相同。可以說明，

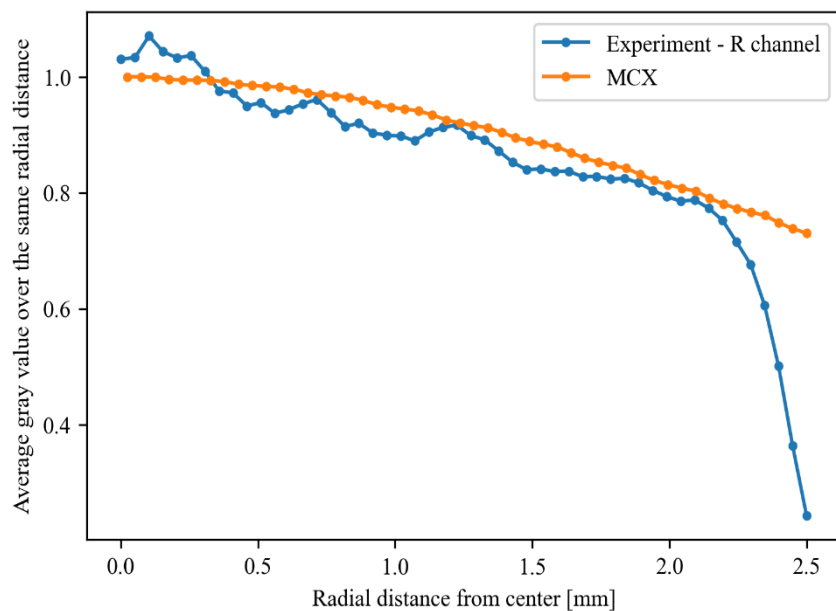


Fig. 3-13 光源強度分布比較圖

3.2.2 組織模型

在組織模型的建立上，為了更貼近真實的人體組織，會先拍攝並錄製受測者的

頸部超音波影像。接著，分別選出 IJV 管徑最大及最小時的影像(Fig. 3-14)進行處理，將內頸靜脈(IJV)及總頸動脈(CCA)的形狀擷取出來，再建立成 MCX 組織模型(Fig. 3-15)，以進行後續的模擬。

另外，由於 MCX 的組織模型是將組織以立方體的 voxels 所堆疊而成，因此本研究中假設組織結構在垂直於這些截面(Fig. 3-14)的方向上是不變的。

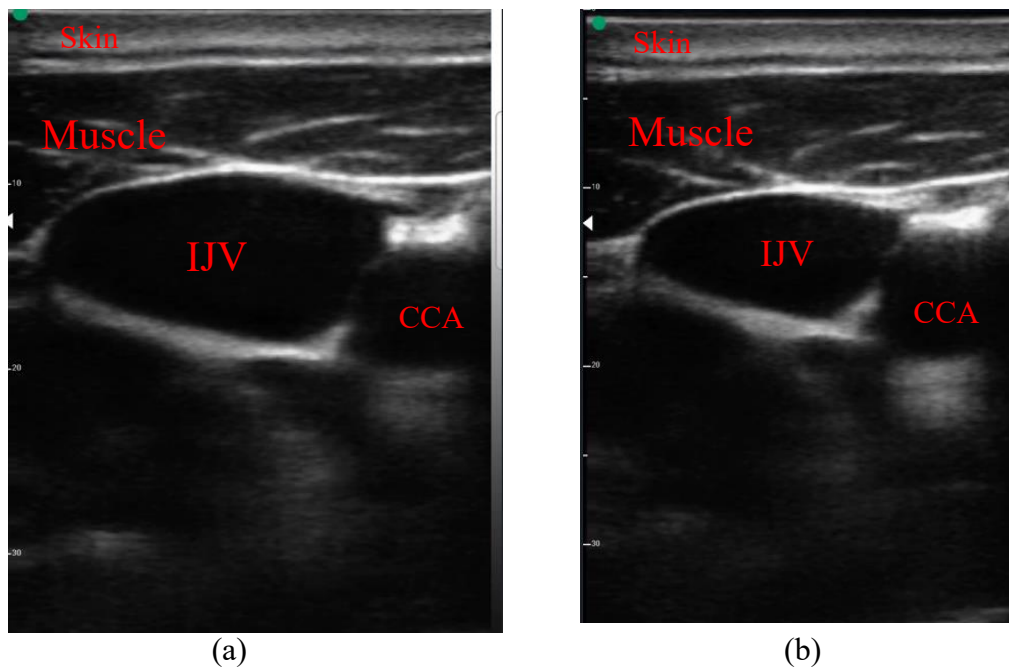


Fig. 3-14 頸部組織超音波影像 (a) IJV 管徑最大時, (b) IJV 管徑最小時

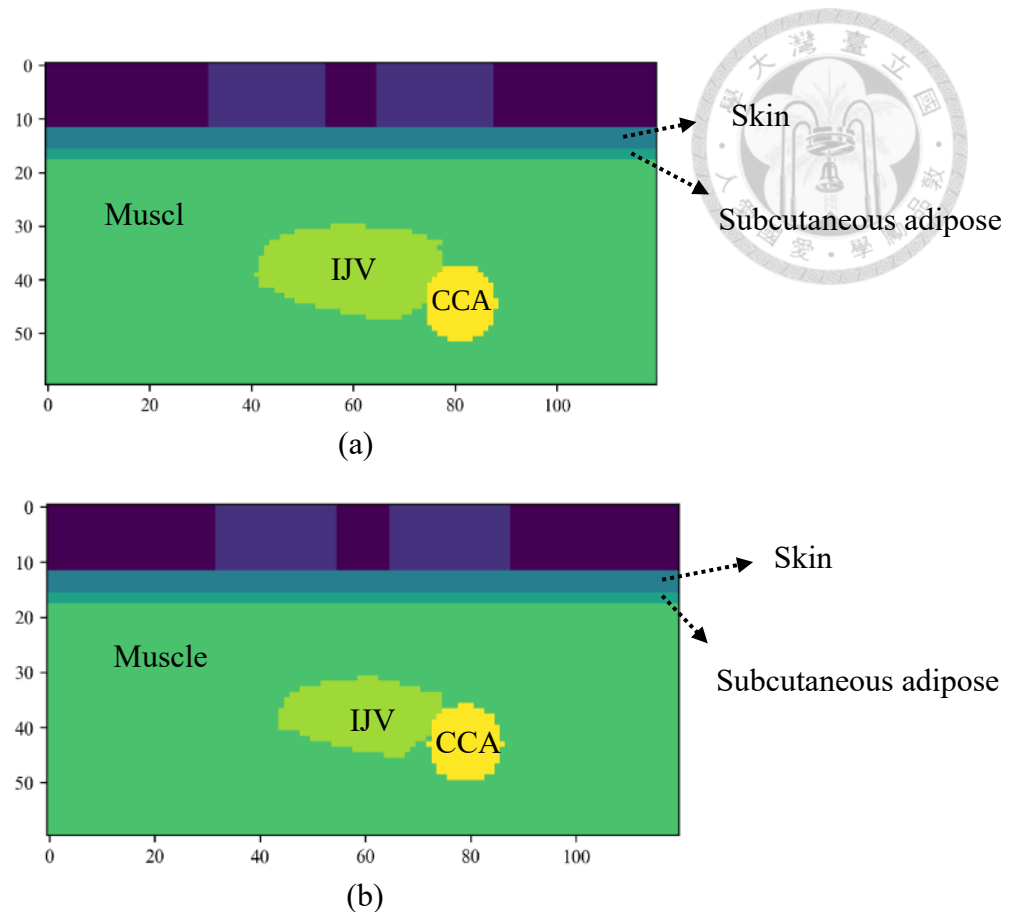


Fig. 3-15 MCX 頸部組織模型 (a. IJV 管徑最大時, b. IJV 管徑最小時)

由於訓練神經網路需要大量訓練資料，若以傳統的蒙地卡羅模擬需要耗費大量的時間，因此在本研究中使用擾動蒙地卡羅演算法(Perturbed Monte Carlo))來加速獲得光譜，關於擾動蒙地卡羅的詳細原理可參考第二章。因為進行 Perturbed Monte Carlo 的計算時需先定義一個 perturbed region(Fig. 2-4)，因此將上述兩個模型(Fig. 3-15)做結合，成為如 Fig. 3-16 所示的組織模型。

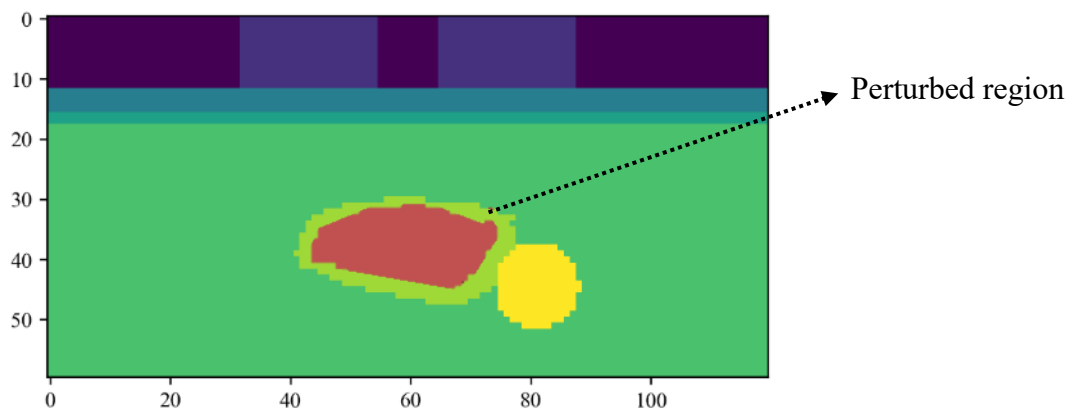


Fig. 3-16 Perturbed Monte Carlo 組織模型

在 Fig. 3-16 的模型中，定義了一個 perturbed region，該範圍便是 IJV 小管徑與大管徑之間的差。在該 perturbed region 中光學參數的變化是由肌肉(background)轉變為血液(perturbed)，以此方法變化來模擬 IJV 由管徑小擴張成管徑大的行為。經由上述的設定，接著只須對上述組織模型(Fig. 3-16)進行模擬，即可獲得進行 Perturbed Monte Carlo 運算所需的各種參數(Eq 2.4)。因此，可以只進行一次模擬，來取得兩種狀態(大管徑、小管徑)下的模擬結果，以達到節省時間的效果。

3.3 預測模型

3.3.1 訓練資料

產生訓練預測模型之訓練資料的部分，參考多篇文獻[32-44]，整理出人體各層組織(皮膚、皮下脂肪、肌肉、血液)的參數範圍，並在該參數範圍內選取不同的參數組合來進行模擬，以產生足夠數量的資料，對神經網路進行訓練。組織光學參數可為分散射係數(Scattering coefficient, μ_s)及吸收係數(Absorption coefficient, μ_a)兩種，本研究中所設定之散射係數範圍如 Table. 3-2，吸收係數範圍如 Table. 3-3

Table. 3-2. 各波長下散射係數範圍

Wavelength Tissue μ'_s (mm ⁻¹)	730 nm	760 nm	780 nm	810 nm	850 nm
Skin ^[32-36]	11.73 ~ 37.45	10.63 ~ 36.40	9.98 ~ 35.74	9.09 ~ 34.80	8.08 ~ 33.63
Subcutaneous adipose ^[32, 35, 36, 41, 44]	11.89 ~ 22.16	11.68 ~ 21.32	11.54 ~ 20.76	11.44 ~ 20.03	10.8 ~ 19.35
Muscle ^[36, 37, 41, 44]	3.27 ~ 9.01	2.91 ~ 8.82	2.71 ~ 8.61	2.41 ~ 8.31	2.1 ~ 7.9
Blood ^[38-43]	1.31 ~ 2.51	1.31 ~ 2.5	1.33 ~ 2.54	1.26 ~ 2.41	1.25 ~ 2.39

Table. 3-3 各波長下吸收係數範圍

Wavelength Tissue μ_a (mm ⁻¹)	730 nm	760 nm	780 nm	810 nm	850 nm
Skin ^[32-36]	0.0102 ~ 0.2319	0.0076 ~ 0.2128	0.0040 ~ 0.1884	0.0018 ~ 0.1922	0.001 ~ 0.185
Subcutaneous adipose ^[32, 35, 36, 41, 44]	0.1098 ~ 0.1213	0.1086 ~ 0.1156	0.1078 ~ 0.118	0.1067 ~ 0.107	0.1015 ~ 0.107
Muscle ^[36, 37, 41, 44]	0.0141 ~ 0.52	0.0174 ~ 0.0524	0.0106 ~ 0.053	0.0048 ~ 0.054	0.0051 ~ 0.054
Blood ^[39-43]	0.071 ~ 0.138	0.106 ~ 0.195	0.0104 ~ 0.1234	0.118 ~ 0.132	0.124 ~ 0.158

在血液吸收係數範圍的部分，由於在各篇文獻中所量測的血液樣本差異甚大。除了受試者本身的差異外，部分文獻中之血液樣本有加入生理食鹽水(diluted blood)，因此其血球容積比(hematocrit, hct)會低於正常人體的範圍。正常人體之血球容積比約落在男性: 41.3 ~ 52.1%，女性: 35.2 ~ 46.7%。為了使選取的血液吸收範圍更貼近正常人體的範圍，因此使用下列公式(Eq 3.1、Eq 3.2)[43]調整各篇文獻中所測量出的吸收係數，將 μ_a 重新調整(rescale)至 hct 在人體正常範圍內的數值再進行比較，進而選出各波長下的最大值及最小值。

$$\mu_{a,hct'} = \frac{hct'}{hct} (\mu_{a,hct} - \mu_{a,H_2O} [f_{blood}]_{hct'}) + \mu_{a,H_2O} [f_{water, blood}]_{hct} \quad \text{Eq 3.1}$$

$$[f_{water, blood}]_{hct'} = \left(1 - \frac{hct'}{100}\right) f_{water, plasma} + \frac{hct'}{100} f_{water, RBC} \quad \text{Eq 3.2}$$

其中， hct 、 hct' 為文獻中量測血液樣本的原始 hct 及調整後的 hct(正常人體範圍)， $\mu_{a,hct}$ 、 $\mu_{a,hct'}$ 為不同 hct 下所對應之血液吸收係數， $[f_{water, blood}]_{hct}$ 為血液(特定 hct 下)中水的體積比(由 Eq 3.2 求得)， $f_{water, plasma}$ 及 $f_{water, RBC}$ 則為血漿和紅細胞中水的體積比例。分析過程中，分別以 $f_{water, plasma} = 0.9$ 及 $f_{water, RBC} = 0.66$ 代入[40]。

另外，使用下列式子(Eq 3.3)來計算不同血氧飽和度(SO_2)下的血液吸收係數，並對訓練資料做標記。

$$\mu_a(\lambda) = 2.303 \cdot \left[\frac{\varepsilon_{HbO_2}(\lambda)}{64500} \cdot SO_2 + \frac{\varepsilon_{Hb}(\lambda)}{64500} \cdot (1 - SO_2) \right] \cdot C_{hb} \quad \text{Eq 3.3}$$

其中， C_{hb} 為血液中血紅蛋白(hemoglobin)濃度，在本研究以 150 (g/liter) 代入。雖然不同受試者間的血紅蛋白濃度不盡相同，但本研究主要專注於定量兩個時間點間

的血氧飽和度變化量(ΔSO_2)，假設在短時間(幾秒鐘)內血液的血紅蛋白濃度不會發生太劇烈的變化，因此以平均值代表，不需知道每一個受試者實際的血紅蛋白濃度。最後，在上述列出的參數範圍內以不同參數組合進行模擬。其中，皮膚散射係數 8 個、皮下脂肪散射係數 8 個、肌肉散射係數 8 個、血液散射係數 3 個；吸收係數的部分，皮膚 10 個、皮下脂肪 3 個、肌肉 10 個、血液 10 個。最終產生 $(8 \times 8 \times 8 \times 3) \times (10 \times 3 \times 10 \times 10)$ 共 4,608,000 筆訓練資料來訓練 prediction model。這些訓練資料的 CV 值皆小於 2%。

3.3.2 預測模型之輸入

本研究的首要目標是訓練一個能夠預測 IJV 血氧飽和度變化量的預測模型，經由上一小節所述的方式產生訓練資料後，接著必須決定預測模型的輸入，從而訓練一個能有效預測 IJV 血氧變化量的預測模型。

$$R_{max} = w e^{-l \cdot \mu_a} \quad \text{Eq 3.4}$$

$$R_{min} = w e^{-(l+\Delta l) \cdot \mu_a} \quad \text{Eq 3.5}$$

R_{max} 為 IJV 管徑最小時的 Reflectance (Fig. 3-17 之紅點)； R_{min} 為 IJV 管徑最大時 Reflectance (Fig. 3-17 之綠點)， w 為初始的光子權重， l 為光子路徑長， Δl 為大小管徑間的路徑長差， μ_a 則為吸收係數。

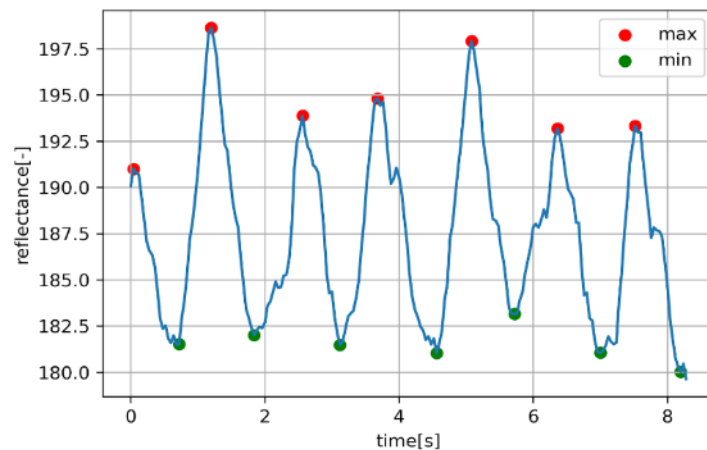


Fig. 3-17 實驗光譜

將 Eq 3.4 及 Eq 3.5 相除並去對數值得到

$$\ln\left(\frac{R_{min}}{R_{max}}\right) = \Delta l \cdot \mu_a \quad \text{Eq 3.6}$$

接著，取得兩個不同時間點的光譜，並分別計算 $\ln\left(\frac{R_{min}}{R_{max}}\right)$

$$T_1 = \ln\left(\frac{R_{min}}{R_{max}}\right) = \Delta l \cdot \mu_a \quad \text{Eq 3.7}$$

將兩式相減得到 Eq 3.9

$$T_2 = \ln\left(\frac{R'_{min}}{R'_{max}}\right) = \Delta l \cdot \mu'_a \quad \text{Eq 3.8}$$

$$T_2 - T_1 = \Delta \ln\left(\frac{R_{min}}{R_{max}}\right) = \Delta l \cdot (\mu'_a - \mu_a) = \Delta l \cdot \Delta \mu_a \quad \text{Eq 3.9}$$

經由上述推導，可以發現， $\Delta \ln\left(\frac{R_{min}}{R_{max}}\right)$ 包含了 $\Delta \mu_a$ 的資訊，也就是兩個不同時間點下，組織的吸收係數變化量。因此，本研究中以 $\Delta \ln\left(\frac{R_{min}}{R_{max}}\right)$ 為輸入值， $\Delta S_{ijv}O_2$ 為輸出，來訓練預測模型。



Chapter 4 實驗結果與討論

4.1 光學系統分析

4.1.1 光源穩定度

LED 光源容易因為過熱而導致光強度不穩定，因此必須確定在量測過程中 LED 光強是穩定的。因此連續量測 LED 光源強度 45 分鐘，接著觀察其光源強度變化。結果如 Fig. 4-1，LED 光源在開啟 10 分鐘後會漸趨穩定。因此，在之後進行活體光譜量測時，會先將 LED 光源開啟 10 分鐘，才進行後續量測。

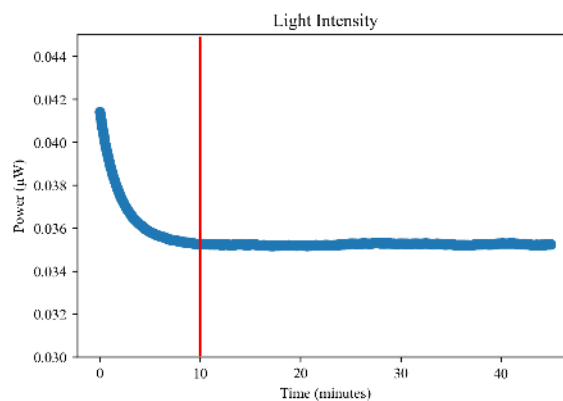
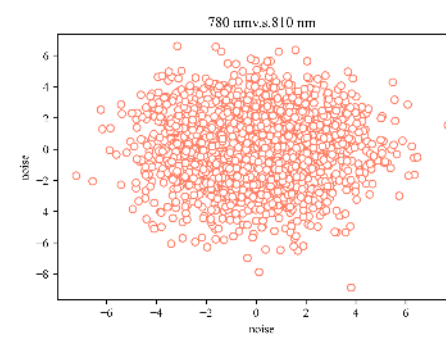
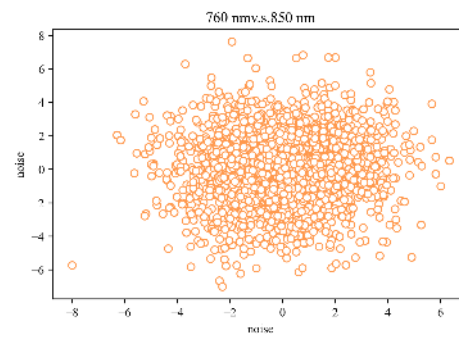
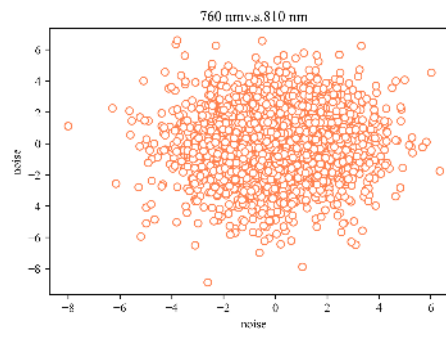
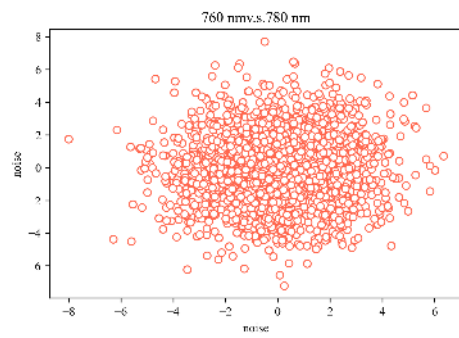
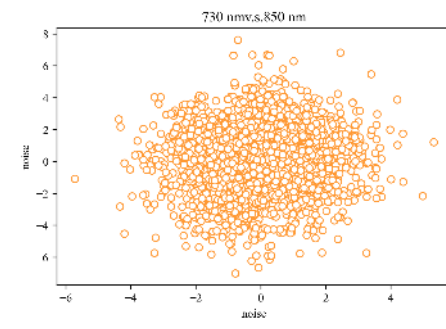
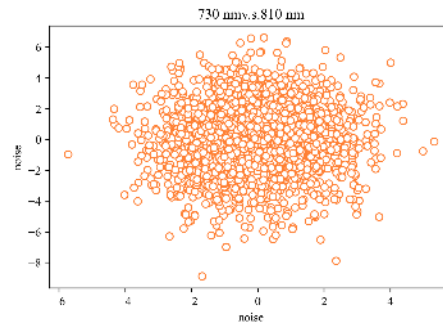
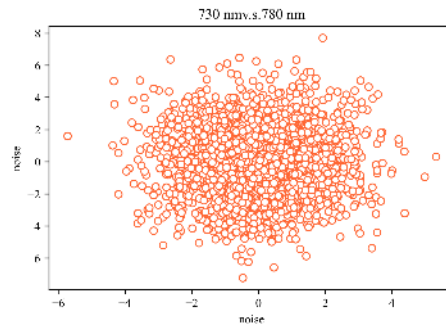
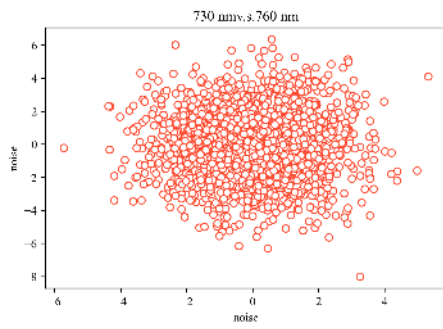


Fig. 4-1. LED 光強隨時間之變化

4.1.2 系統雜訊分析

以連續量測仿體一分鐘之光譜資料來對量測系統之雜訊進行分析。





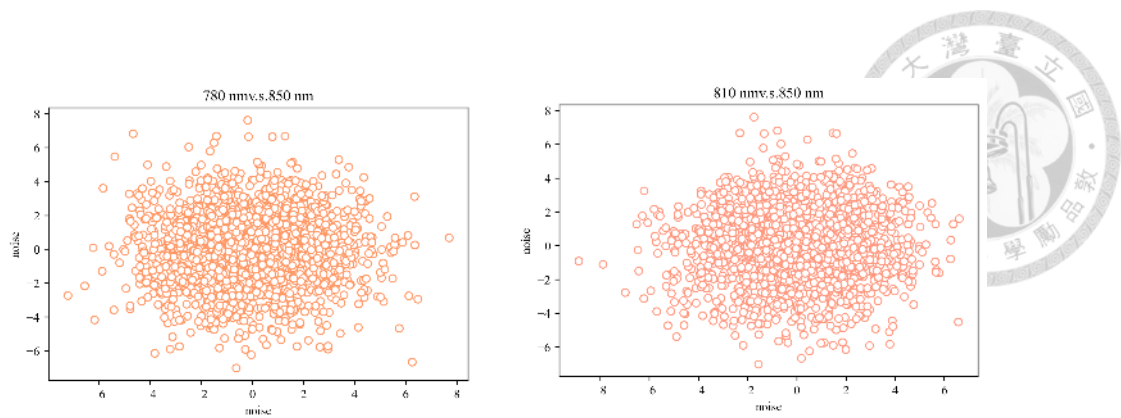


Fig. 4-2. 各波長間雜訊分布圖

Table. 4-1 各波長間雜訊之相關係數

波長組合	相關係數
730 nm v.s. 760 nm	-0.001502
730 nm v.s. 780 nm	0.003538
730 nm v.s. 810 nm	0.023150
730 nm v.s. 850 nm	0.052101
760 nm v.s. 780 nm	0.041437
760 nm v.s. 810 nm	0.029856
760 nm v.s. 850 nm	0.044463
780 nm v.s. 810 nm	-0.002456
780 nm v.s. 850 nm	0.022102
810 nm v.s. 850 nm	0.015196

如圖(Fig. 4-2)及表格(Table. 4-1)中所示，在所選的的 10 組波長組合下，其相關係數皆很低(<0.1)，代表其為無相關或僅有微弱的相關性，因此可以判斷波長間的雜訊應為隨機的。

4.2 Perturbed Monte Carlo 之驗證

在 2.3.3 中以提到 Perturbed Monte Carlo (pMC) 的原理。使用 pMC 的主要目的是節省運算時間以產生訓練神經網路所需的大量光譜資料。在此小節中會描述 pMC 的

驗證結果。目的是確認由 pMC 所計算出 IJV 在大管徑下的 reflectance 值與直接使用 IJV 大管徑組織模型(Fig. 3-15(a))進行順向模擬所得 reflectance 間的誤差不會太大，這樣才能確保以 pMC 所得之光譜是能夠使用在訓練神經網路。

在文獻所提到組織光學參數範圍內隨機選擇 30 組參數組合，分別以 Fig. 3-16 的 pMC 組織模型進行模擬並計算大管徑下 reflectance 的以及 Fig. 3-15 大管徑組織模型進行模擬，接著計算兩者 reflectance 的百分誤差，結果如 Fig. 4-3，誤差範圍約在 0.1 ~ 4 %，RMSE 約為 2%。

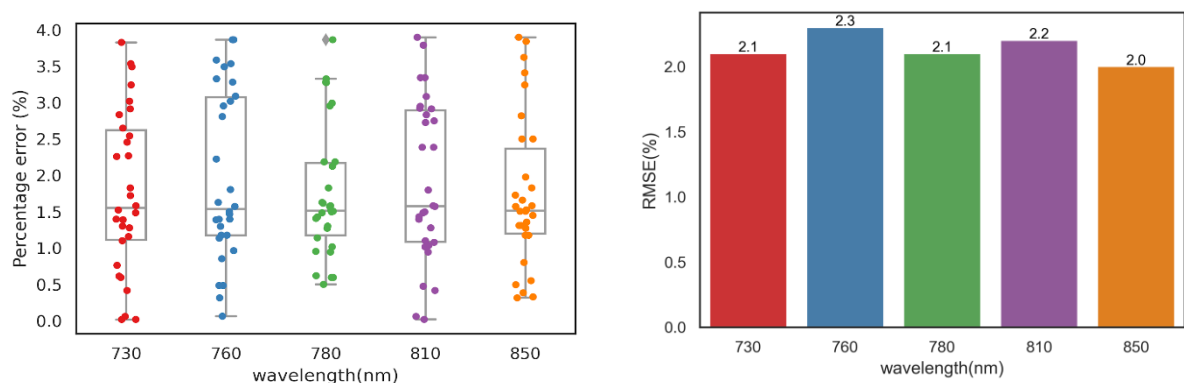


Fig. 4-3. pMC 計算之 IJV 大管徑下 reflectance 值與直接使用 IJV 大管徑組織模型模擬所得之 reflectance 值之誤差

4.3 模擬光譜分析

一般而言，人體正常的 SvO₂ 範圍約為 65%~75% [45, 46]，在臨床中，低 SvO₂ 可以預測不良預後[45]，而正常或高於正常值的 SvO₂ 值其實也不能保證足夠的組織氧合(tissue oxygenation)。如果組織無法提取氧氣。例如，在動靜脈分流(A-V shunting)和細胞死亡(cell death)的情況下，儘管細胞持續的缺氧，靜脈仍可能具有較高的氧氣含量[47]。

有許多生理和病理的變化可能會影響靜脈血氧飽和度(Fig. 4-4)。因此在臨床上需要不同的治療措施。

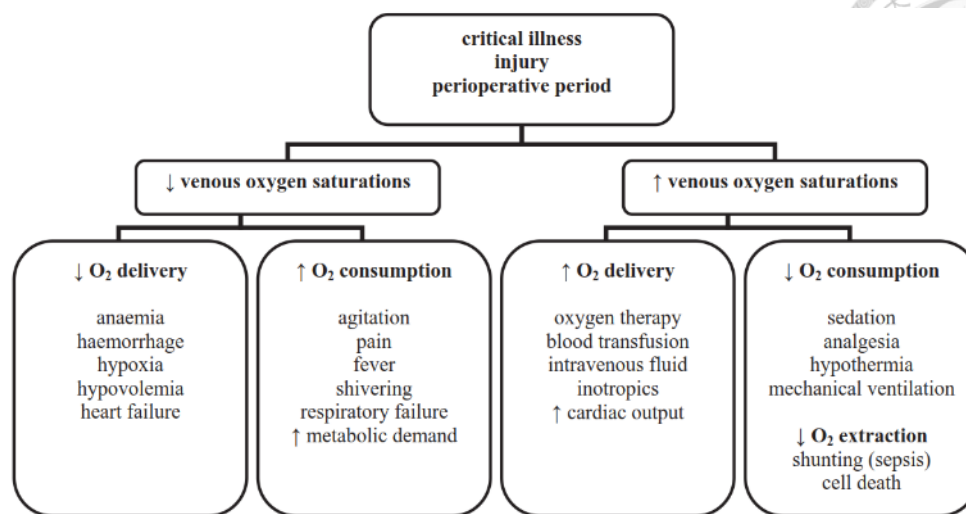


Fig. 4-4. 生理、病理和治療因素可能會影響靜脈血氧飽和度[47]

L. D. Nelson[46]所提到病例，在休克(Shock)、敗血性休克(Septic shock)、急性呼吸衰竭(acute respiratory failure)等情況下，病患 SvO₂ 會有高於正常值(65%~75%)的狀況(≒80%)

Paul van Beest 等人的文獻[48] 中提到，有以下臨床條件可能會造成 SvO₂ 改變:心衰竭(Cardiac Failure)和心臟驟停(Cardiac Arrest)、嚴重創傷(Severe Trauma)、高風險手術(Major Surgery)及敗血症(Sepsis)及敗血性休克(Septic Shock)。慢性心衰竭的患者，由於慢性組織缺氧，可能會有低 SvO₂ 的情況(≒40%)，創傷或手術中亦可能出現較低的 SvO₂。

J. V. Pope[49] 針對敗血症患者所做的該研究的數據顯示，在進行 EGDT(early goal-directed therapy)時病患的最大 SvO₂ 平均值為 93% (SD=3%)。

綜合上述，本實驗設計以 70%為基準，設定血氧變化(Δ SO₂)範圍為-30%~+20% (血氧飽和度範圍為 40%~90%)來對 ANN 預測模型進行測試，驗證其對血氧飽和度變化量(Δ SO₂)的準確度。

4.3.1 測試光譜之參數設定

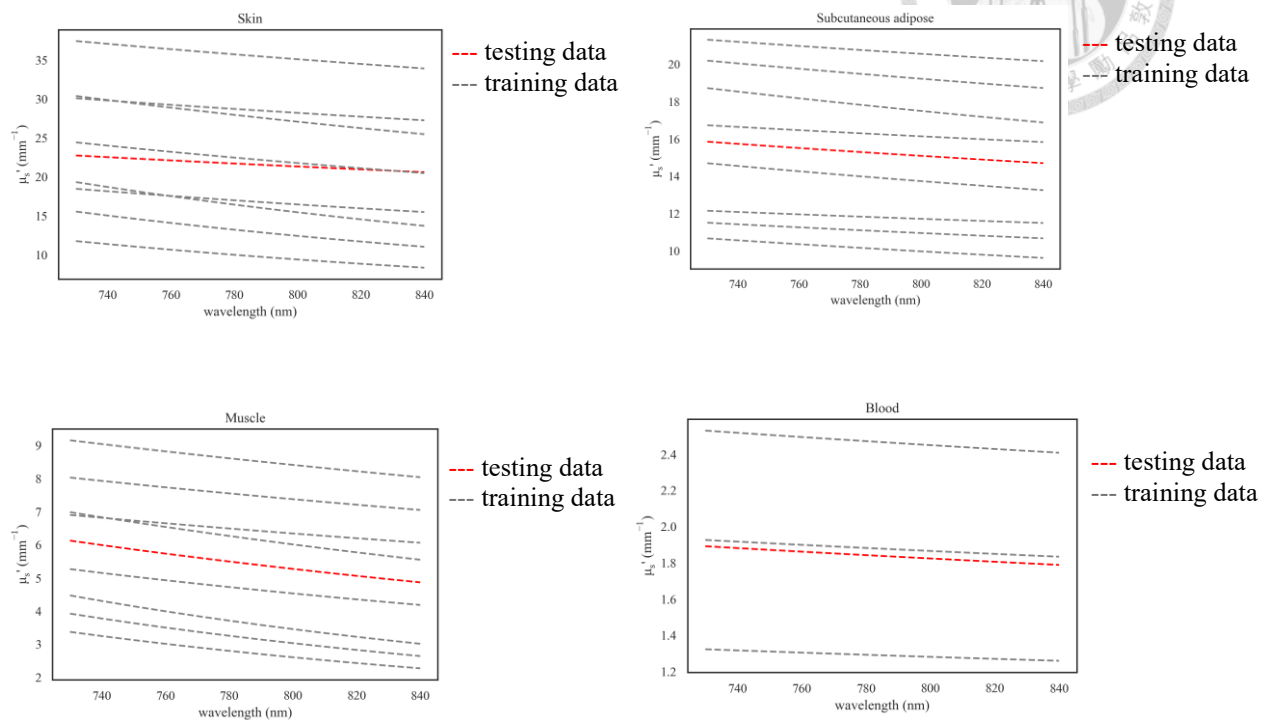


Fig. 4-5. 測試光譜之散射係數

Fig. 4-5 中灰色虛線為在產生訓練神經網路所需的光譜時所選用的散射係數，紅色虛線則為產生測試神經網路表現的測試光譜時所用的散射係數。測試光譜產生的方式是先選定一組散射係數組合 (Fig. 4-5 紅色虛線)來進行 WMC 的模擬，接著再代入不同的吸收係數，計算出多組光譜，來對 ANN 進行測試。

完成 WMC 的模擬後，需要在代入吸收係數來計算出測試光譜。而測試光譜吸收係數選擇方式是，在訓練資料上下限(Table. 3-3)的範圍內隨機選擇一組皮膚、皮下脂肪以及肌肉的吸收係數組合，並配合不同血氧飽和度下的血液吸收係數來產生測試光譜。

如此一來，產生測試光譜所使用的吸收及散射係數都是訓練 ANN 模型時，ANN 預測模型沒有看過的資料，且測試資料的範圍不會超出 ANN 的訓練範圍。



4.3.2 單一 SDS 之預測模型 (SDS = 20 mm)

如 Fig. 4-6 在不同的血氧飽和度變化量下，ANN model 所預測出的變化量之誤差約為 1.2~3.1%，其 RMSE 如表示。Figure 3 所示為在不同的起始血氧下，不同血氧變化的誤差，可以發現，其誤差也小於 4%，且起始 SO_2 對於誤差並沒有明顯的影響(Fig. 4-7)。

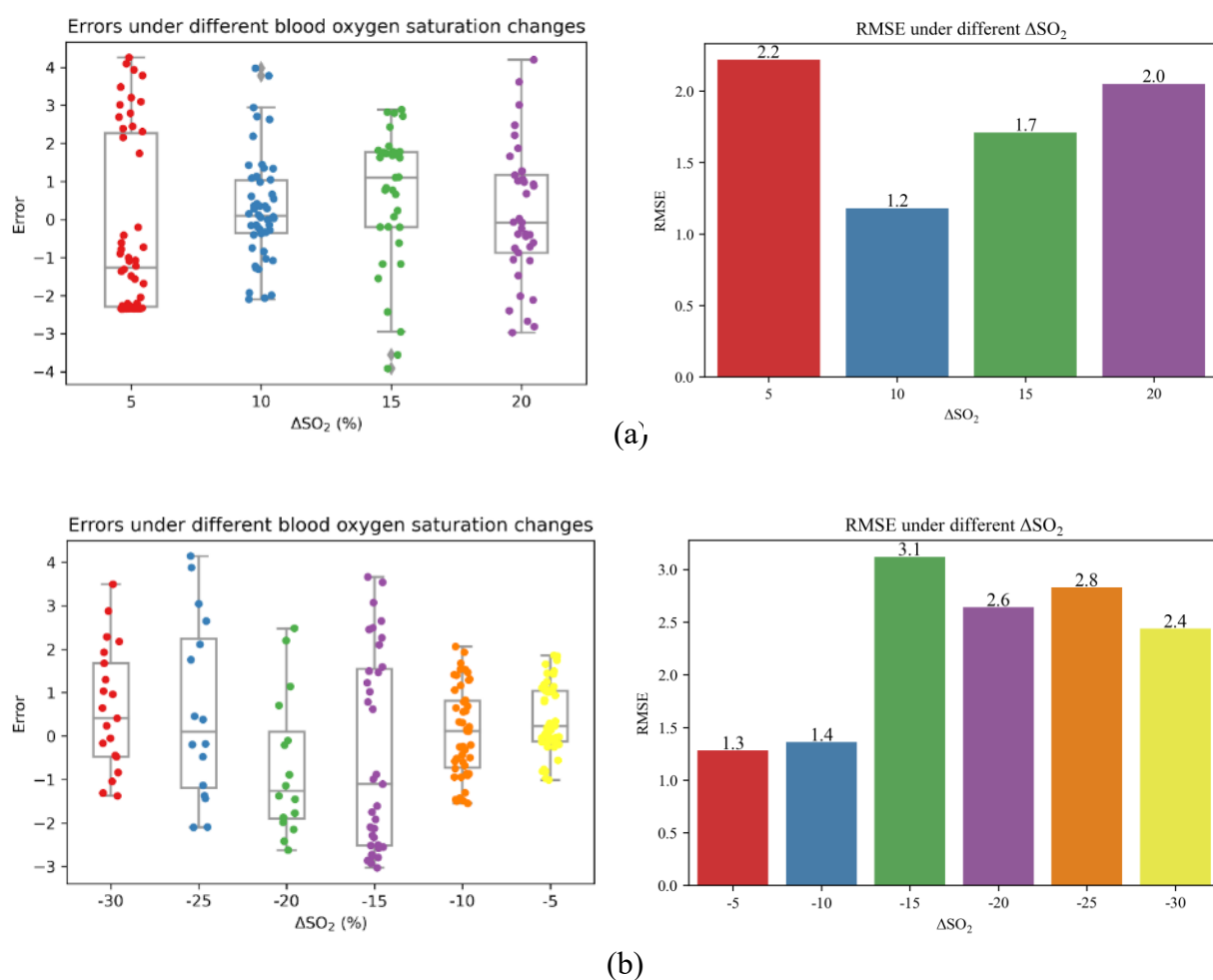


Fig. 4-6. 單 SDS 預測模型不同血氧變化量之誤差 (a)血氧增加 (b)血氧減少)(圓點為測試資料的原始資料點；箱型圖中線為中位數，上下線為第三四分位數及第一四分位數，上下限表示資料最大值及最小值)

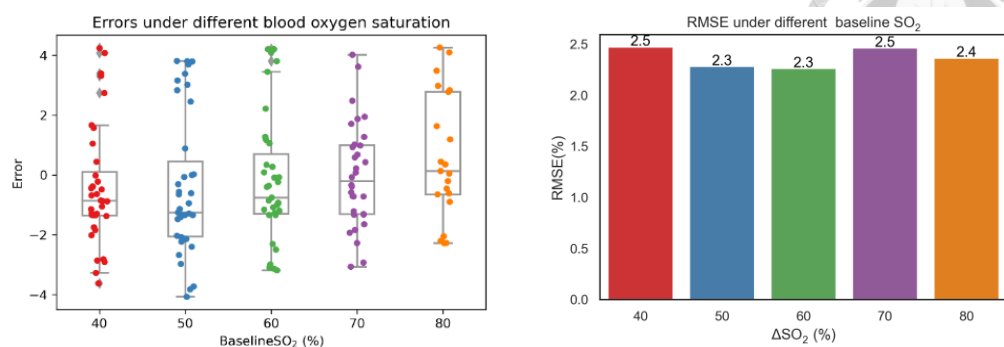
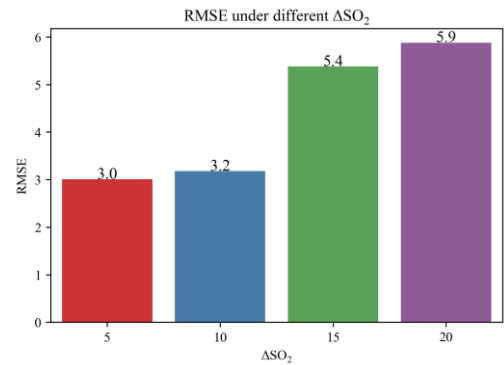
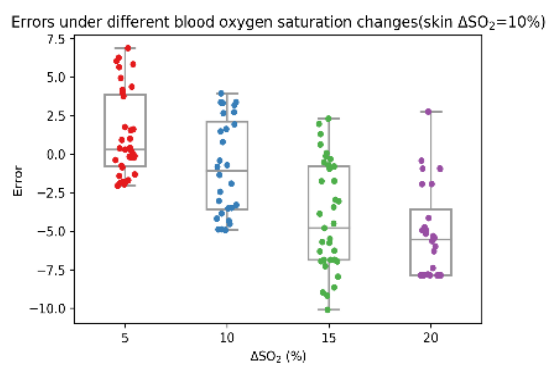


Fig. 4-7. 單 SDS 預測模型不同起始 SO_2 下之誤差(測試光譜數:50 組)

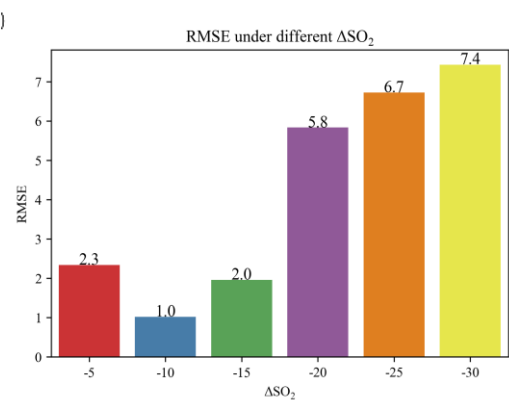
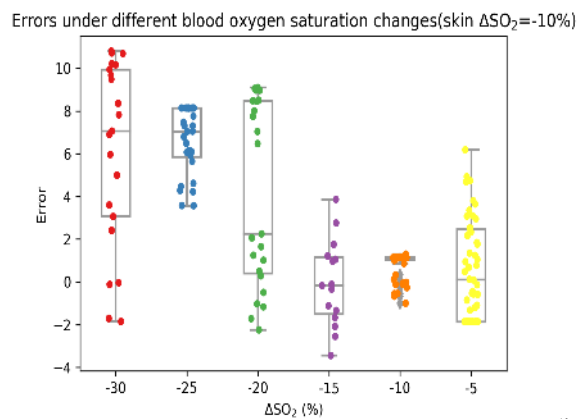
接著模擬當其他層組織(皮膚、肌肉)的血氧亦隨內頸靜脈血氧改變而改變時，是否會對 ANN model 的預測結果造成影響。

a. 皮膚血氧飽和度($SO_{2_{skin}}$)隨內頸靜脈血氧飽和度($SO_{2_{IJV}}$)改變而變動

當其他層組織血氧亦發生改變時，是會影響 ANN model 的輸出結果的。藉由比較 Fig. 4-6 與 Fig. 4-8 即可得知。誤差相較單純只有 IJV 血氧變化時的狀況有明顯上升的情形，誤差範圍從原本 1.2~3.1% 上升至 1.0~7.4%。另外，由 Fig. 4-9，ANN 所預測之血氧變化會被皮膚的 SO_2 變化量所影響。以 Fig. 4-9 (a)為例($\Delta SO_{2_{skin}} = 10\%$)，ANN 所預測的值有偏向 10%(皮膚的 ΔSO_2)的趨勢。

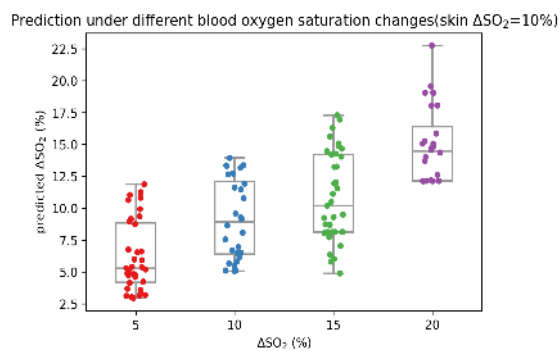


(a)

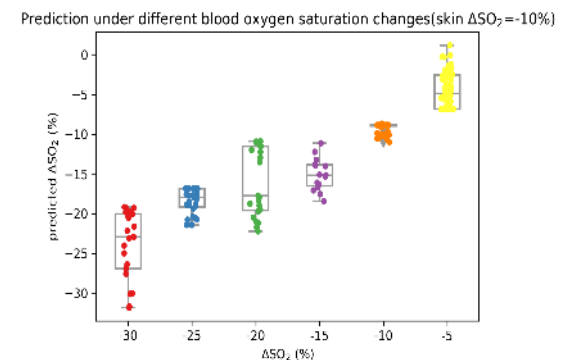


(b)

Fig. 4-8. 單 SDS 預測模型不同血氧變化量下之誤差(皮膚血氧改變)(a)血氧增加
(b)血氧減少)



(a)



(b)

Fig. 4-9. 單 SDS 預測模型不同血氧變化量下預測值(皮膚血氧改變)(a)血氧上升
(b)血氧下降)

b. 肌肉血氧飽和度($SO_{2_{muscle}}$)隨內頸靜脈血氧飽和度($SO_{2_{IJV}}$)改變而變化

該狀況下的測試結果與上述皮膚血氧改變時有類似的情況，但 ANN 整體的誤差上升幅度更加明顯(Fig. 4-10)，誤差約為 1.0%~11.1%。推測原因為，肌肉組織距離 IJV 較近，且體積占整體組織的比例最大，因此影響的幅度相較於皮膚的影響更甚，導致 ANN 的表現不是很理想。

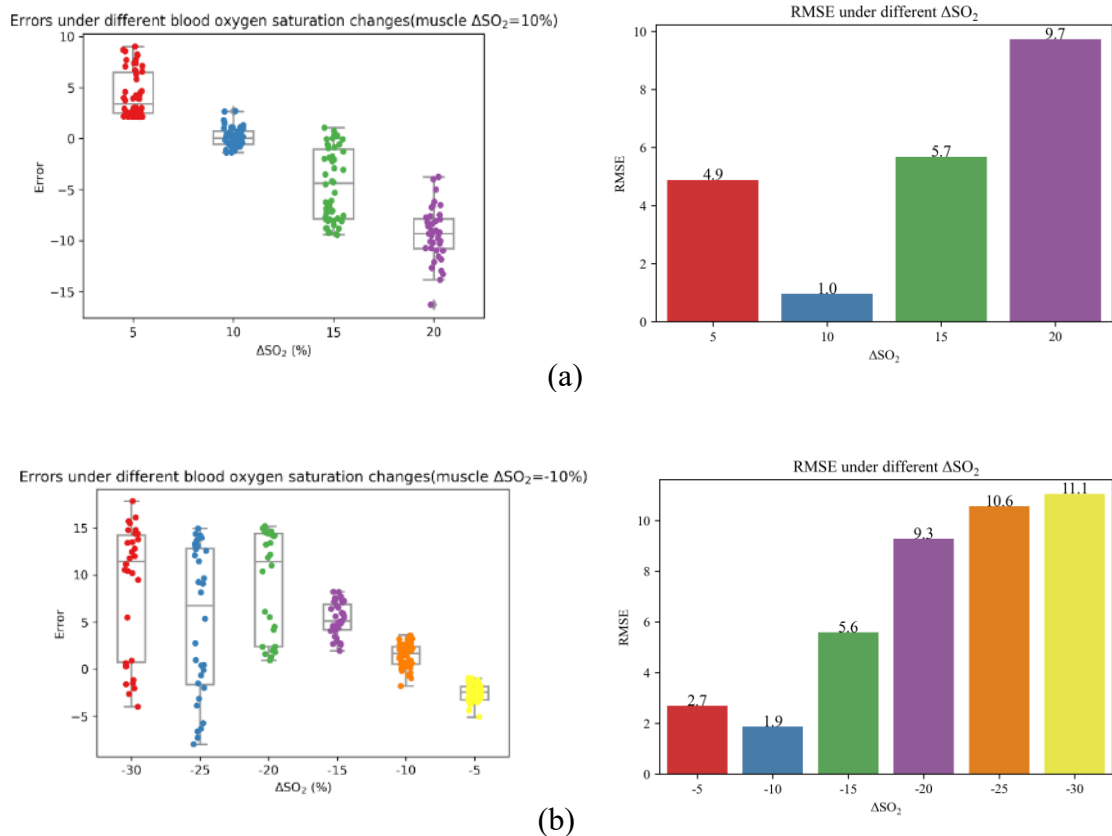


Fig. 4-10. 單 SDS 預測模型不同血氧變化量下之誤差(肌肉血氧改變) (a. 血氧增加
b. 血氧下降)

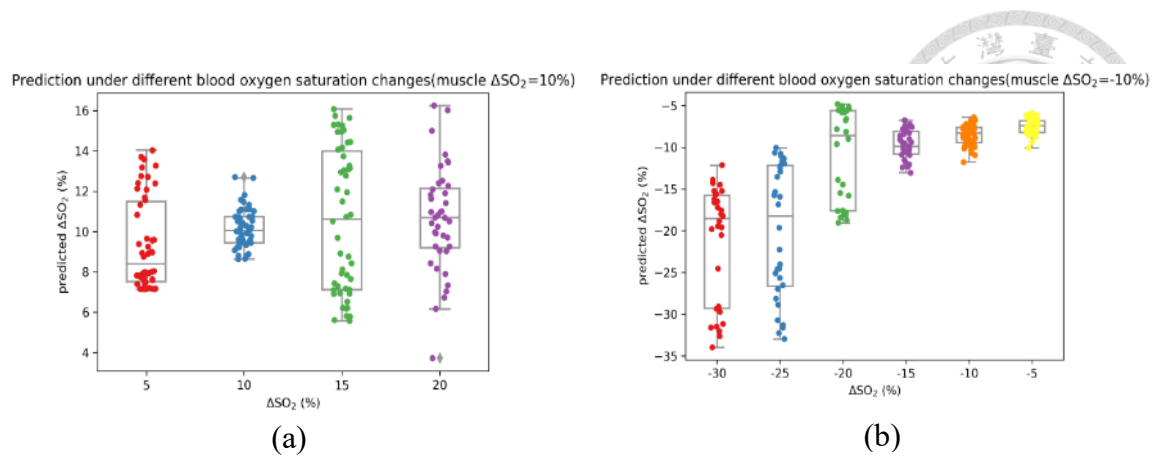


Fig. 4-11. 單 SDS 預測模型不同血氧變化量下之預測值(肌肉血氧改變) (a. 血氧上升 b. 血氧下降)

從上述的測試及結果可以發現，當有其他層組織的 μ_a 發生變動時，預測模型會無法預測 IJV 的血氧變化量。為了解決上述問題，嘗試加入一個較短的 SDS 來訓練 ANN model。藉由加入一個較短的 SDS 來取得較淺層組織的資訊，進而改善 ANN model 預測結果會被其他層組織影響的問題。

4.3.3 雙 SDS 預測模型(SDS=15、20 mm)：

以下結果顯示，當只有 IJV 血氧發生改變時，兩個 SDS 的 ANN model 與一個 SDS 的 ANN model 結果相差不大，RMSE 範圍為 1.0%~3.5% (Fig. 4-12)。且起始 SO_2 對於誤差沒有明顯的影響(Fig. 4-13)。

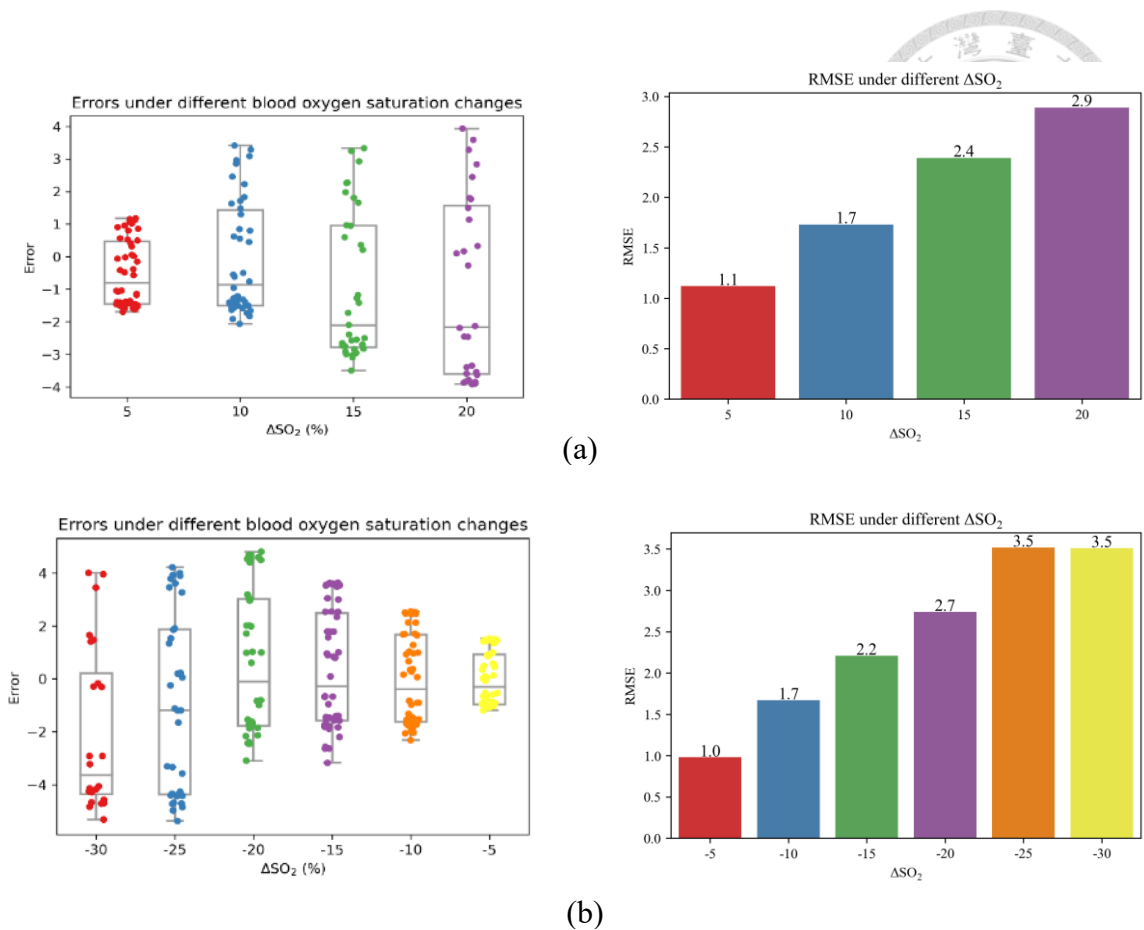


Fig. 4-12. 雙 SDS 預測模型不同血氧變化量之誤差(a. 血氧上升 b. 血氧下降)

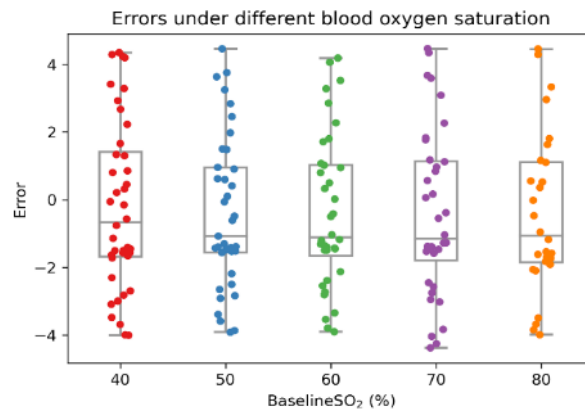


Fig. 4-13. 雙 SDS 預測模型不同起始 SO_2 下之誤差

a. 皮膚血氧飽和度($SO_{2_{skin}}$)隨內頸靜脈血氧飽和度($SO_{2_{IJV}}$)改變而變動

將 Fig. 4-14 與 Fig. 4-8 相比，可以發現，加入一個 SDS 的 ANN model 確實能有效改善皮膚血氧變化的影響，其誤差範圍為 1.0~3.5 %。Fig. 4-15 中可看出，預測的血氧變化量亦沒有剛剛所提到會預測值有偏向皮膚 ΔSO_2 的趨勢。

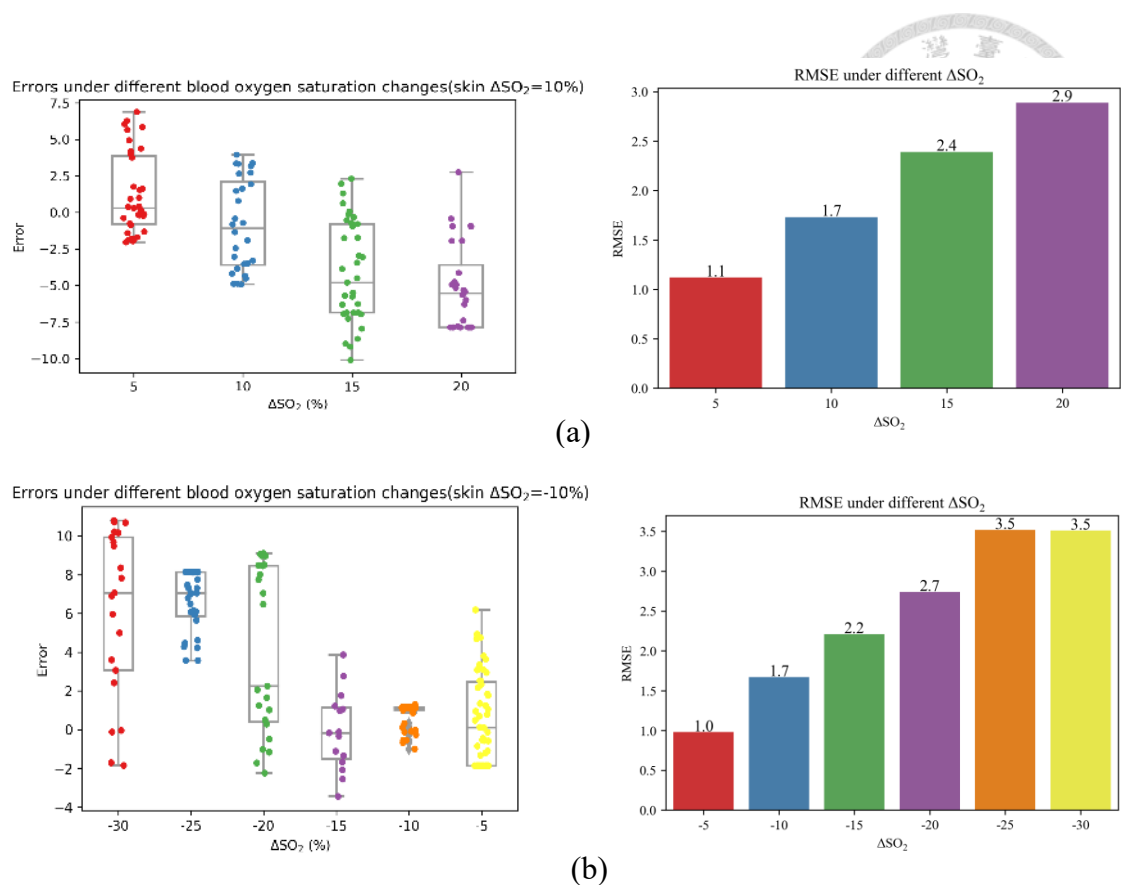


Fig. 4-14. 雙 SDS 預測模型不同血氧變化量下之誤差(皮膚血氧改變)(a. 血氧上升
b. 血氧下降)

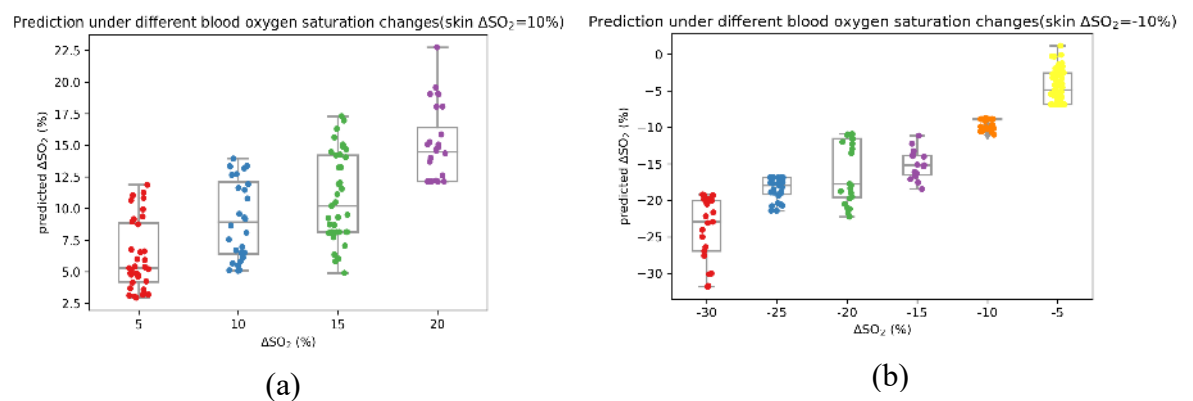
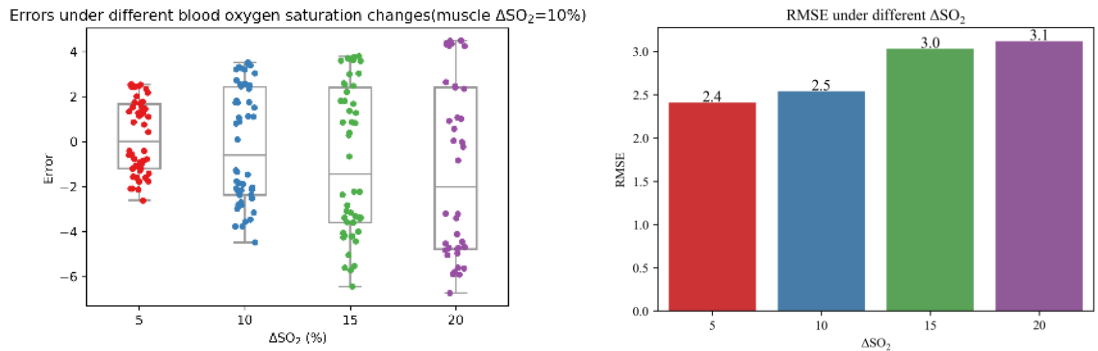


Fig. 4-15. 雙 SDS 預測模型不同血氧變化量下之預測值(皮膚血氧改變)(a. 血氧上升
b. 血氧下降)

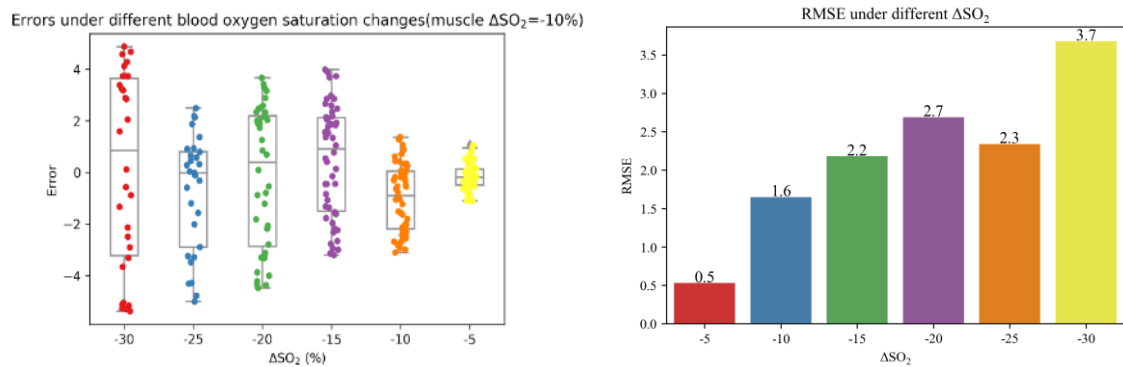
b. 肌肉血氧飽和度($SO_{2muscle}$)隨內頸靜脈血氧飽和度(SO_{2IJV})改變而變化

結果與上個測試相同。其誤差皆小於 0.5 ~ 3.7%(Fig. 4-16)，且預測的血氧變化

量並不會有偏向肌肉 ΔSO_2 的情況(Fig. 4-17)，預測模型能夠更加準確的預測 IJV 的血氧飽和度變化量。由這些結果顯示，加入一個 SDS 是可以增加 ANN model 的預測準確度。



(a)



(b)

Fig. 4-16. 雙 SDS 預測模型不同血氧變化量下之誤差(肌肉血氧改變)(a. 血氧上升
b. 血氧下降)

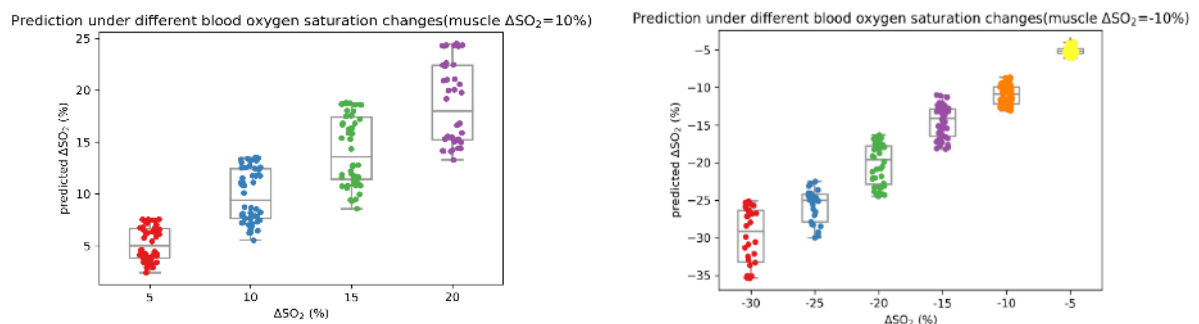


Fig. 4-17. 雙 SDS 預測模型不同血氧變化量下之預測值(肌肉血氧改變)(a. 血氧上升
b. 血氧下降)

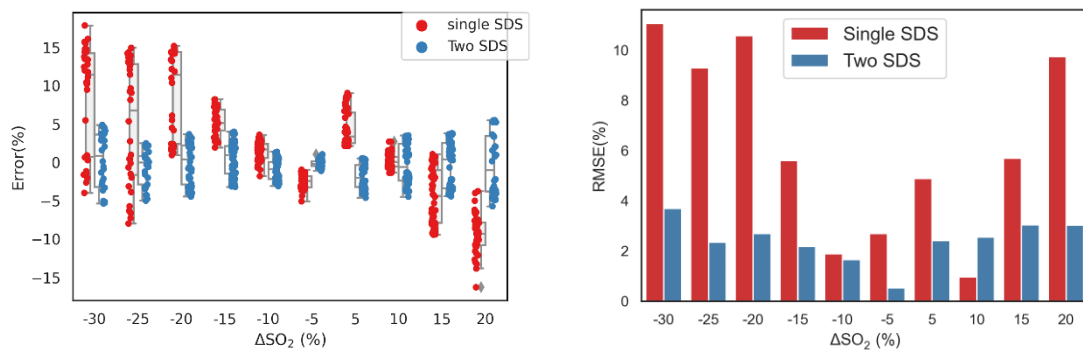


Fig. 4-18. 單 SDS 模型與雙 SDS 模型誤差之比較(測試資料為肌肉血氧飽和度變化量=10%，測試光譜 50 筆)

4.4 活體光譜分析

4.4.1 實驗光譜前處理

首先，先將原始 CCD output 的光譜沿著波長維度做 moving average (window 寬度為 3 nm)。接著，沿時間軸以一次心跳週期(60-100 beats/min)的時間間距取出最大值與最小值(Fig. 3-17)，最後以每 10 秒為一組，將 10 秒內所有 R_{max} 及 R_{min} 取平均(R_{max} 為血管管徑最小時的 reflectance, R_{min} 為血管管徑最大時的 reflectance)，得到 10 秒間的平均光譜(

Fig. 4-19)。得到平均光譜後，再將感興趣的波長點之 R_{max} 及 R_{min} 取出(本實

驗選擇的波長為 730、760、780、810、850 nm)。

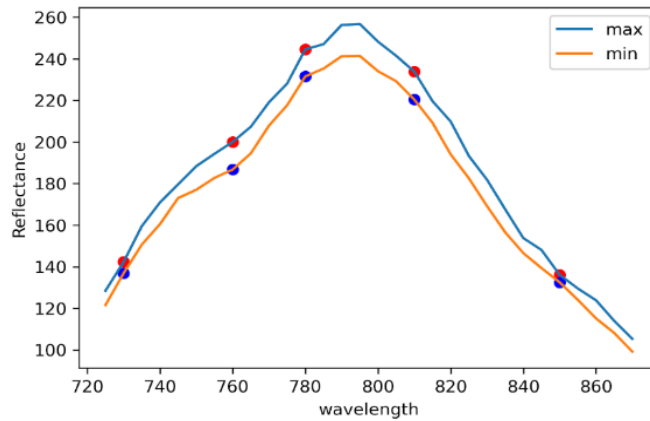


Fig. 4-19. 10 秒間的平均光譜(圓點為欲分析波長點之 $R_{\max}$ 及 $R_{\min}$)

由於 ANN 的 input 為兩個時間點 $\ln\left(\frac{R_{\min}(\lambda)}{R_{\max}(\lambda)}\right)$ 的差，即 $\Delta\ln\left(\frac{R_{\min}(\lambda)}{R_{\max}(\lambda)}\right)$ ， $\lambda=730, 760, 780, 810, 850$ (nm)。藉由上述計算平均光譜的方式，可以分別計算 t_2 (當下時間點)，及 t_1 (作為基準的時間點) 的 $\ln\left(\frac{R_{\min}(\lambda)}{R_{\max}(\lambda)}\right)$ ，接著將其相減，取得 $\Delta\ln\left(\frac{R_{\min}(\lambda)}{R_{\max}(\lambda)}\right)$ 。接著便可丟入 ANN 中使其預測血氧變化量。Fig. 4-20 為以模擬光譜(訓練 ANN 預測模型時的資料)計算之 ANN input 與實驗光譜計算之 ANN input 的比較。橘色曲線為實驗光譜所計算之 ANN input，藍色曲線為 100 組不同光學參數組合 (μ_a 、 μ_s) 下所計算之 ANN input ($\Delta\ln\left(\frac{R_{\min}(\lambda)}{R_{\max}(\lambda)}\right)$) 的平均值，藍色陰影表示則表示正負一個標準差。由圖中可看出，實驗光譜所計算的 ANN input 是有落在的一個標準差之內，且波形亦吻合，這表示 Monte Carlo 模擬結果與實驗測量的結果兩者能夠是吻合的。可以說明現有的 3D Monte Carlo model 能夠解釋實驗測量的結果，也就是說，利用該模型來預測活體組織的未知生理參數 ($\Delta S_{ijv}O_2$) 是合理的。

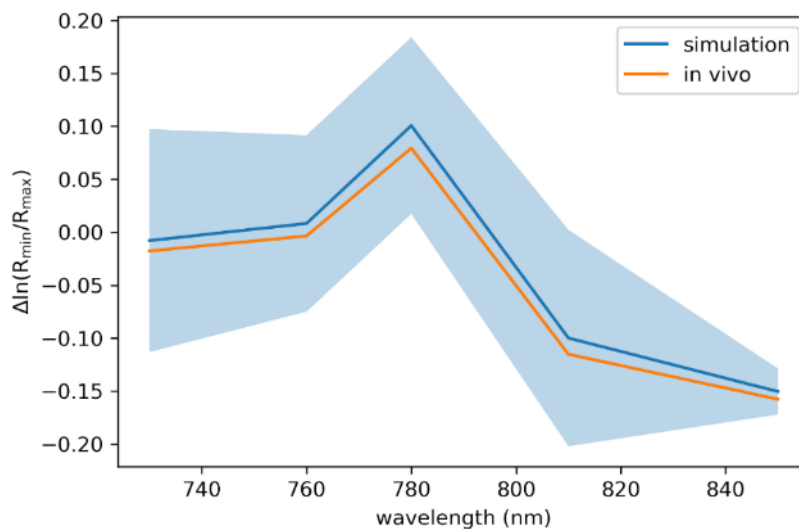


Fig. 4-20. 實驗光譜與模擬光譜之比較

4.4.2 過度換氣實驗

活體實驗的部分，本研究中以健康受試者為主，藉由過度換氣(hyperventilation)的方式來調變受試者的 IJV 的血氧飽和度，再使用本研究所設計之光學量測系統及開發的神經網路模型來預測 IJV 之血氧變化量。藉由文獻[50]得知過度換氣會使 IJV 的血氧飽和度下降。

將整個過度換氣實驗過程分為三個階段來看，分別為正常呼吸(baseline)、過度換氣(hyperventilation)以及恢復期(recovery)。Fig. 4-21 所示的結果為每 10 秒的血氧飽和度變化量，(即第一個點所示之變化量為第 1 秒與第 11 秒之血氧變化量，第二個點為第 11 秒與第 21 秒之血氧變化量...以此類推)，可以看到在剛開始量測時，血氧並沒有明顯的變化；接著，受試者開始進行過度換氣。在過度換氣初期，血氧亦沒有明顯的變化，約在進行過度換氣一分鐘後，血氧開始有下降的趨勢。最後，結束過度換氣，讓受試者休息，可以發現受試者的血氧有上升(恢復)的趨勢。

Fig. 4-22 為累計的血氧飽和度變化量。可以看出實驗剛開始時，血氧並無明顯的變化，而在過度換氣末期，血氧飽和度下降約 8%，最後在休息階段，可觀察到受試者的血氧有恢復的現象，且略高於 baseline 時的血氧。在這項初步的活體實驗過程中，雖無法取得受試者正確的血氧變化量，但從預測模型所預測之變化趨勢來看，該結果符合過度換氣使血氧下降的情況，並且可以觀察到受試者在休息後，血氧有恢復的情況。與預其結果相吻合。

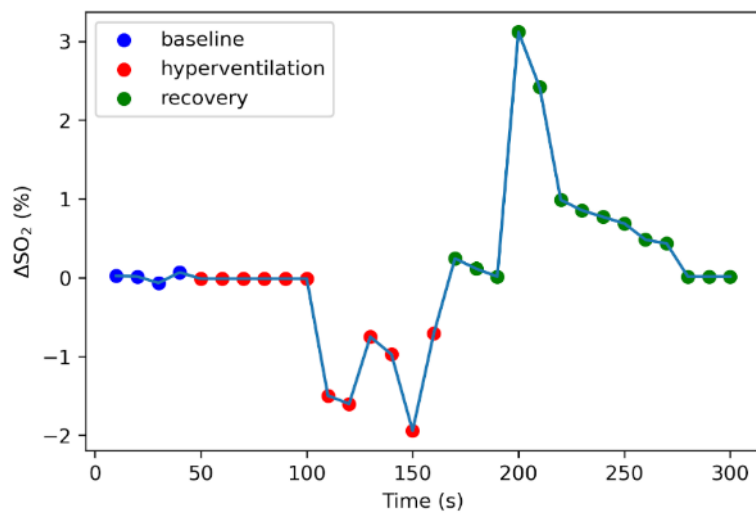


Fig. 4-21. 血氧飽和度隨時間之變化

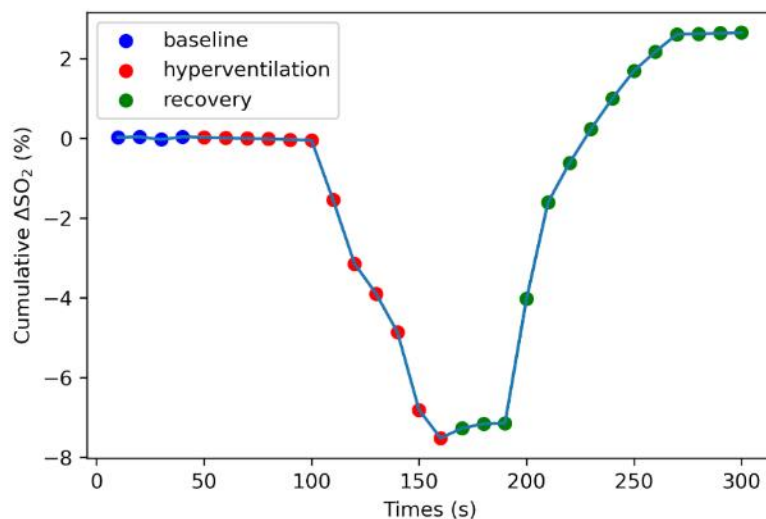


Fig. 4-22. 累積血氧飽和度隨時間之變化

4.4.3 IJV 管徑大小對預測模型之影響

因為呼吸運動會造成胸腔壓力改變，使 IJV 的管徑受到影響，每次心跳週期 IJV 管徑的最大及最小值會有所浮動。但本研究在設計組織模型時(參考 3.2.2)並沒有考慮該因素，只選擇一個最大管徑及最小管徑。為了確認 IJV 管徑因呼吸而變化的情況是否會對整個預測模型造成影響，因此進行以下的測試。

首先，量測並錄製受試者的頸部超音波影像。接著將其管徑隨時間量變化繪製成圖 (Fig. 4-24)。然而 IJV 的形狀並非圓形，而是較為接近橢圓形，因此量測管徑時，先將 IJV 近似為橢圓，再計算此橢圓的長軸長度及短軸長度 (Fig. 4-23)。

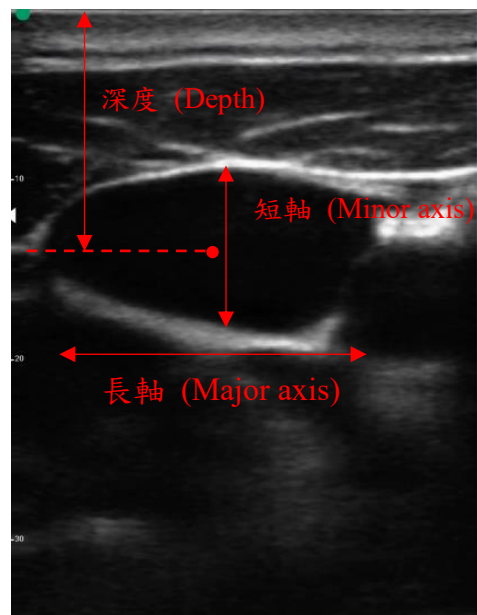


Fig. 4-23. 內頸靜脈超音波影像

由於呼吸的影響，IJV 每次的最大管徑及最小管徑都有些微變化，在短軸上變化尤為明顯(Fig. 4-24)，因此以下主要以短軸的變化量來測試管徑浮動是否會對預測模型造成影響。另外，關於 IJV 深度的部分，其變動的幅度並不大，在該量測的時段內，平均的深度為 14.82 (mm)，標準差為 0.034 (mm)。

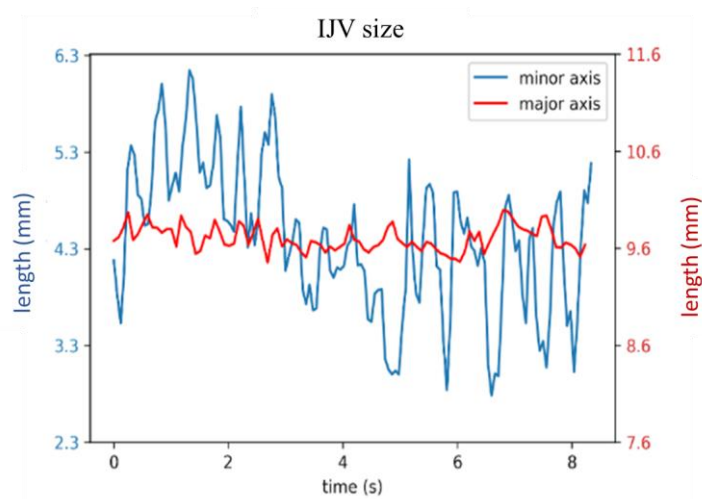


Fig. 4-24. IJV 大小隨時間之變化量

為了測試管徑變動所造成的影響，以 Fig. 4-24 所示之結果，建立不同最大管徑的三維組織模型及最小管徑的三維組織模型(管徑相異於建立 ANN 時所用的三維組

織模型)。接著，隨機選擇 10 組不同的吸收散射組合，代入上述不同管徑大小的組織模型進行模擬。結果如 Fig. 4-25，Y 軸為每個不同大小管徑之組織模型與訓練 ANN 所用之組織模型間的 reflectance 的百分誤差。可以發現，在該管徑浮動範圍內，Reflectance 的變動並不明顯，百分誤差小於 0.06%。

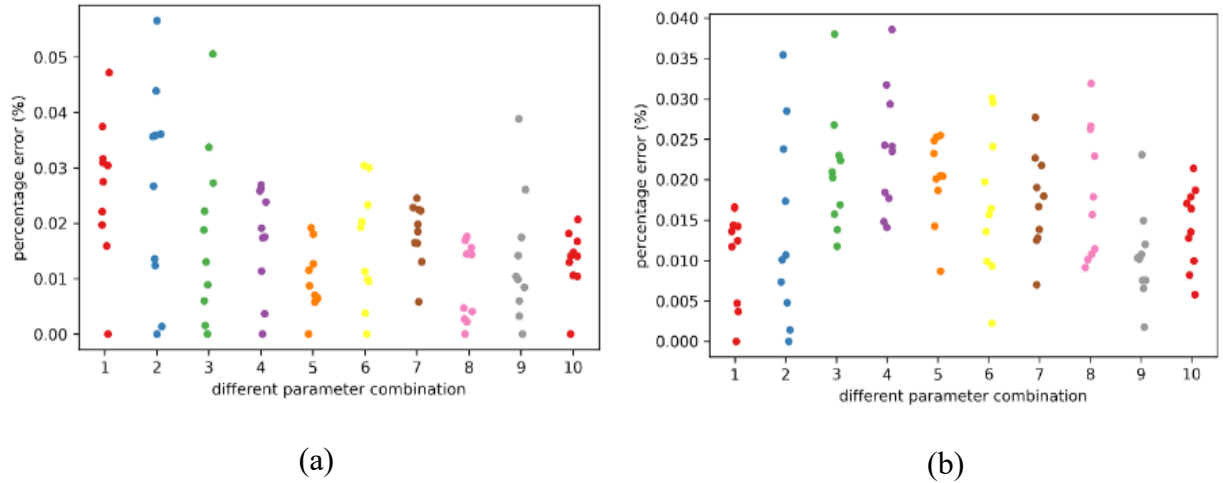


Fig. 4-25. 不同管徑下 reflectance 之變動(a.大管徑組織模型，b.小管徑組織模型)

由於 ANN 的輸入為 $\Delta \ln\left(\frac{R_{min}}{R_{max}}\right)$ ，因此除了比較不同管徑下 reflectance 的變動外，亦計算該值($\Delta \ln\left(\frac{R_{min}}{R_{max}}\right)$)因管徑浮動而造成的變動。比較不同管徑模型下所計算之 $\Delta \ln\left(\frac{R_{min}}{R_{max}}\right)$ 與建構 ANN 所使用的模型之間的差異，結果如下圖(Fig. 4-26)，其變動幅度小於 1%。雖然呼吸所造成的管徑變化確實會影響 $\Delta \ln\left(\frac{R_{min}}{R_{max}}\right)$ ，但在該管徑浮動範圍內(呼吸造成的影響範圍)，其影響並不明顯。

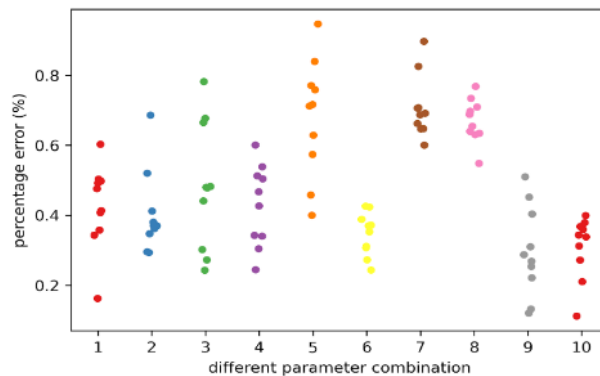


Fig. 4-26. 不同管徑下 ANN 輸入($\Delta \ln\left(\frac{R_{min}}{R_{max}}\right)$)之差異

承上述結果，接下來測試並定量當 IJV 管徑大小有誤差時，對 ANN 預測模型會造成多大的誤差。

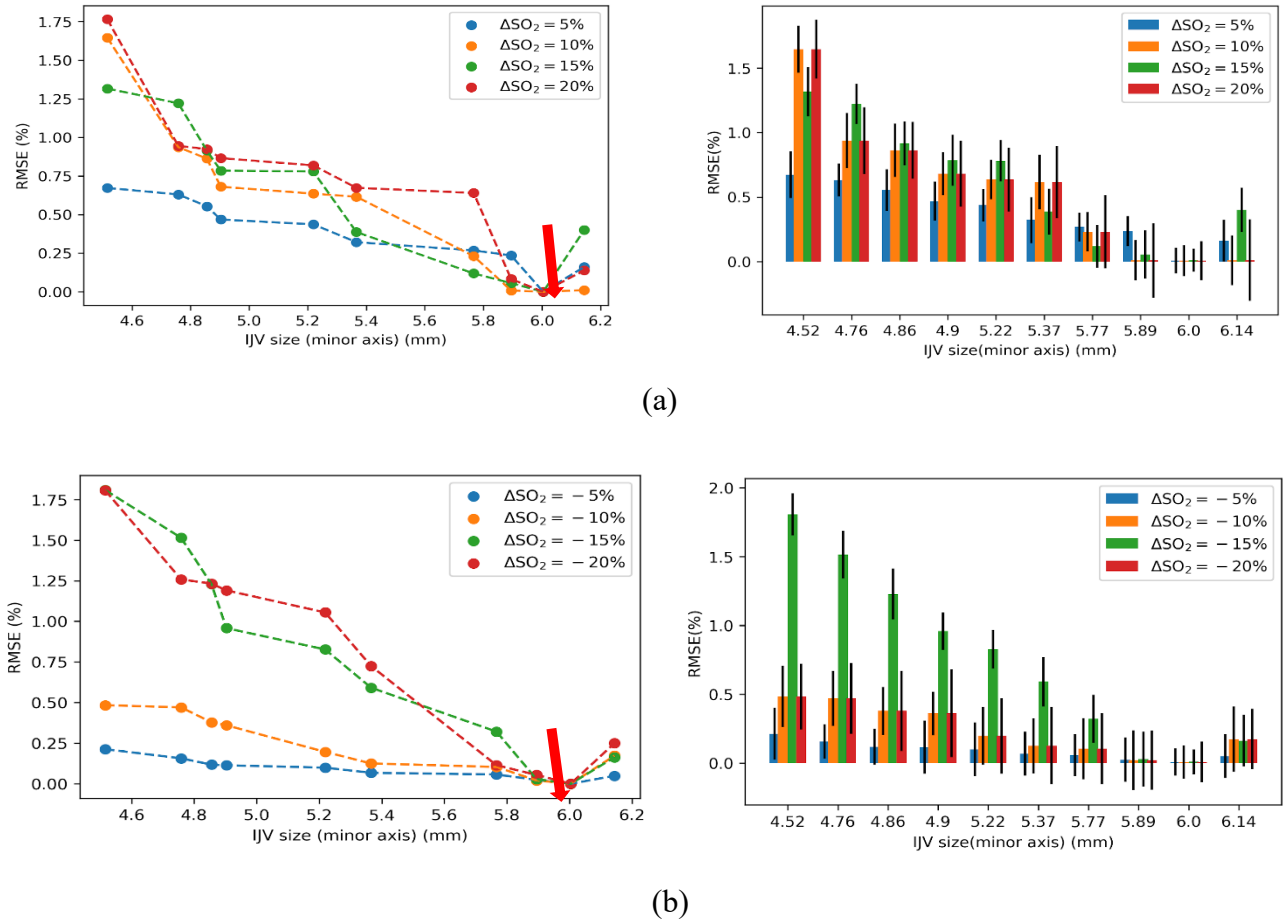
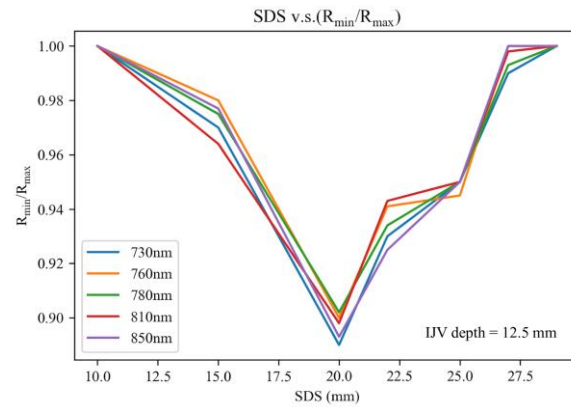


Fig. 4-27. 不同 IJV 管徑大小下預測模型之誤差

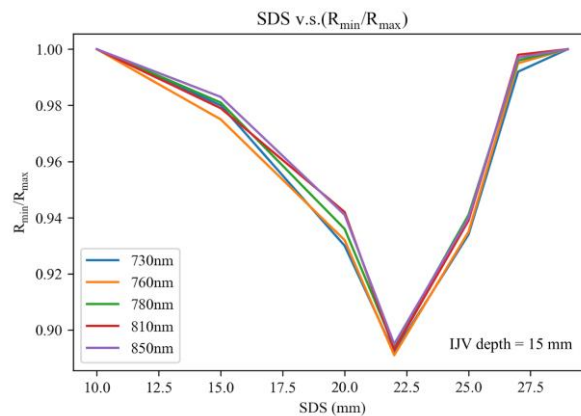
Fig. 4-27 中，紅色箭頭所標示的管徑大小為訓練 ANN 預測模型時所使用的組織模型。從圖中可以發現，管徑大小差異越大，ANN 預測模型結果的誤差也會隨之上升。但其最大的誤差也僅有 1.8%。因此 IJV 因呼吸運動而造成管徑大小浮動的情況應不會影響整體預測結果的準確度。另外，在這 10 組不同光學參數組合下，ANN 預測模型的結果不盡不同，Fig. 4-27 右圖則顯示不同 IJV 管徑(短軸)下的方均根誤差及這 10 組預測值之間的標準差。

4.4.4 不同 SDS 下的訊號變化分析

由於不同受測者的組織結構差異甚大，內頸靜脈的深度會有所差異。因此在探頭的擺設位置上(SDS)需要根據不同受試者內頸靜脈深度做出改變，才能更有效的量測到來自內頸靜脈的訊號。為測試我們目前所選用的 SDS 是否為合適的距離，設計以下實驗做驗證。實驗的方法是，先使用超音波找出內頸靜脈的位置及走向，再將光源探頭固定於組織，接著在沿著內頸靜脈走向標上不同的標記(不同 SDS)，然後依序在這些標記位置擺上偵測光纖並量測記錄其光譜。該次實驗量測的 SDS 為 10、15、20、22、25、27、29 (mm)；受測者為兩人，其內頸靜脈分別為 12.5 及 15 mm。深度定義可以參考 Fig.4-23，由皮膚表面量測到內頸靜脈的中心。分析結果如下圖(Fig. 4-28)，為五個分析波長下 $\frac{R_{min}}{R_{max}}$ 隨 SDS 的變化。



(a)



(b)

Fig. 4-28 不同 SDS 下之訊號變化 (a. IJV 深度=12.5 mm b. IJV 深度=15 mm)

從上圖中可以看到，量測的訊號($\frac{R_{min}}{R_{max}}$)確實會隨著 SDS 改變。SDS 較短的位置，比值較接近 1，這說明量測到是較為淺層的組織(皮膚、肌肉...)，而隨著 SDS 增加，比值變小，表示光譜訊號中包含更多 IJV 的資訊，但剛距離過遠時，比值又逐漸變大，表示量測的位置已經太深。在上圖中，SDS = 20 mm 左右，確實具有最小的比值，驗證了本研究中所選擇的 SDS 是合適的。但是，不同的受測者其 IJV 深度不盡相同，最佳的 SDS 會不太相同，未來若要增加量測的精準度，可根據不同受試者 IJV 深度，以不同 SDS 進行量測。

Chapter 5 結論與未來展望



5.1 結論

本研究使用近紅外光光譜配合類神經網路，來定量內頸靜脈血氧飽和變化量。

5.1.1 模擬驗證

藉由模擬光譜的驗證結果，本研究中所建立的預測模型能夠有效預測血氧變化的，且不會受到內頸靜脈血氧飽和度初始值的影響，而淺層組織對於整體的結果是會有顯著影響的，關於這個問題也能藉由增加 SDS 來量測獲取不同深度的組織資訊而得到解決。而呼吸運動所造成的 IJV 管徑浮動，對於整體的影響並不明顯，以本研究中所使用單一最大管徑及最小管徑建立組織模型的方式即可。

5.1.2 活體實驗

雖然目前並無法取得內頸靜脈血氧飽和度的實際值及其變化量，但經由過度換氣實驗的初步驗證可以說明，本研究中所建立的量測系統及組織模型是能夠量測到內頸靜脈之血氧資訊且所建立的 3D Monte Carlo model 能夠解釋實驗測量的結果。

5.2 未來展望

5.2.1 改善量測系統探頭

目前所建立的系統，光源及偵測光纖是分離的，未來可以在製作一個貼片來固定光源及偵測光纖，來增進量測活體光譜的流程的順暢度，在以超音波定位內頸靜脈後，只需要將貼片貼上，即可開始量測。能夠優化未來在臨床環境中的使用及實驗量測的流程。

5.2.2 增加波長及通道

因為建立預設模型需要大量的模擬資料，礙於時間的限制，本研究目前只選用 5 個波長點(730, 760, 780, 810, 850 nm)來進行模擬及建立預測模型。若增加更多的波長點，能夠更細膩的表現出光譜形狀的變化，應可提升對血氧變化量估計的準確度。另外，前述結果中顯示，淺層組織對於整體的結果是會有影響的，而增加 SDS 也能有效解決該問題，因此，增加些許不同的 SDS 來量測，對淺層組織的參數做更詳細的定量，應也能對整體結果的準確度有所幫助，若淺層組織參數的定量能夠

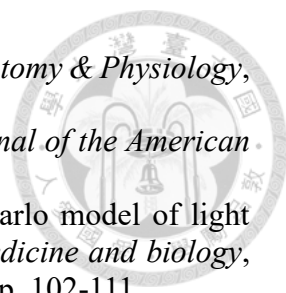
達到一定準確度，或許能更進一步的直接定量血氧飽和度，而不僅限於定量變化量。

5.2.3 組織模型之改良

依照目前建立組織模型的方法及流程，雖然組織模型能夠解釋實驗測量的結果，但由於建立模型時是使用單一受試者的超音波影像，泛用的程度較低。未來可嘗試將頸部組織的幾何參數(IJV 管徑大小、深度...)亦當成可調變的參數來建立組織模型及訓練預測模型，以此增加組織模型及預測模型的泛用性。

REFERENCE

- [1] M. G. Levitzky, "Chapter 7. Transport of Oxygen and Carbon Dioxide in the Blood," in *Pulmonary Physiology*, 8e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies, 2013.
- [2] 高雄醫學大學解剖學科. "前頸三角的動脈與神經 Anterior Triangle of Neck - A&N." <http://anatomy.kmu.edu.tw/vapp/Anterior%20Triangle%20of%20Neck%20-%20AN.html> (accessed).
- [3] K. R. Walley, "Use of Central Venous Oxygen Saturation to Guide Therapy," (in English), *Am J Resp Crit Care*, vol. 184, no. 5, pp. 514-520, Sep 1 2011. [Online]. Available: <Go to ISI>://WOS:000294478200011.
- [4] T. J. Akl, M. A. Wilson, M. N. Ericson, and G. L. Cote, "Quantifying tissue mechanical properties using photoplethysmography," (in English), *Biomed Opt Express*, vol. 5, no. 7, pp. 2362-2375, Jul 1 2014. [Online]. Available: <Go to ISI>://WOS:000338929100028.
- [5] E. P. Rivers, D. S. Ander, and D. Powell, "Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient," *Current opinion in critical care*, vol. 7, no. 3, pp. 204-211, 2001.
- [6] 蔡明儒. (2013) 中心靜脈導管簡介. 高醫醫訊.
- [7] P. Andrews, N. Dearden, and J. Miller, "Jugular bulb cannulation: description of a cannulation technique and validation of a new continuous monitor," *British journal of anaesthesia*, vol. 67, no. 5, pp. 553-558, 1991.
- [8] T. Nakajima, H. Ohsumi, and M. Kuro, "Accuracy of continuous jugular bulb venous oximetry during cardiopulmonary bypass," *Anesthesia and Analgesia*, vol. 77, no. 6, pp. 1111-1115, 1993.
- [9] L. Howard, S. P. Gopinath, M. Uzura, A. Valadka, and C. S. Robertson, "Evaluation of a new fiberoptic catheter for monitoring jugular venous oxygen saturation," *Neurosurgery*, vol. 44, no. 6, pp. 1280-1285, 1999.
- [10] R. M. Schell and D. J. Cole, "Cerebral monitoring: jugular venous oximetry," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 90, no. 3, pp. 559-566, 2000.
- [11] T. Li, M. Duan, K. Li, G. Yu, and Z. Ruan, "Bedside monitoring of patients with shock using a portable spatially-resolved near-infrared spectroscopy," *Biomed Opt Express*, vol. 6, no. 9, pp. 3431-3436, 2015.
- [12] Z. Ruan *et al.*, "Monitoring tissue blood oxygen saturation in the internal jugular venous area using near infrared spectroscopy," *Genet Mol Res*, vol. 14, no. 1, pp. 2920-2928, 2015.
- [13] D. A. Colquhoun, J. M. Tucker-Schwartz, M. E. Durieux, and R. H. Thiele, "Non-invasive estimation of jugular venous oxygen saturation: a comparison between near infrared spectroscopy and transcutaneous venous oximetry," *Journal of clinical monitoring and computing*, vol. 26, no. 2, pp. 91-98, 2012.
- [14] D. C. McGee and M. K. Gould, "Preventing complications of central venous catheterization," *New England journal of medicine*, vol. 348, no. 12, pp. 1123-1133, 2003.
- [15] "Mespere LifeSciences." <https://www.mespere.com/copy-of-venart-cardiac-output> (accessed).
- [16] "Research Has Found Neck Pain Is More Prevalent in Women." <https://www.shape-able.com/study-reveals-that-neck-pain-is-more-common-in-women-than-men.html> (accessed).

- 
- [17] J. L. N. a. E. F. B. Frederic H. Martini, in *Fundamentals of Anatomy & Physiology*, 9 ed.: Pearson Education, Inc., 2011, ch. 20.
 - [18] N. Metropolis and S. Ulam, "The monte carlo method," *Journal of the American statistical association*, vol. 44, no. 247, pp. 335-341, 1949.
 - [19] M. K. S. A. Prah, S. L. Jacques, A. J. Welch, "A Monte Carlo model of light propagation in tissue," in *Dosimetry of laser radiation in medicine and biology*, 1989, no. 5: International Society for Optics and Photonics, pp. 102-111.
 - [20] L. G. Henyey and J. L. Greenstein, "Diffuse radiation in the galaxy," *Astrophys J*, vol. 93, no. 1, pp. 70-83, Jan 1941. [Online]. Available: <Go to ISI>://WOS:000188077900011.
 - [21] E. Alerstam, S. Andersson-Engels, and T. Svensson, "White Monte Carlo for time-resolved photon migration," *J Biomed Opt*, vol. 13, no. 4, p. 041304, 2008.
 - [22] A. Sassaroli and F. Martelli, "Equivalence of four Monte Carlo methods for photon migration in turbid media," *JOSA A*, vol. 29, no. 10, pp. 2110-2117, 2012.
 - [23] C. K. Hayakawa *et al.*, "Perturbation Monte Carlo methods to solve inverse photon migration problems in heterogeneous tissues," *Optics letters*, vol. 26, no. 17, pp. 1335-1337, 2001.
 - [24] I. Seo, J. S. You, C. K. Hayakawa, and V. Venugopalan, "Perturbation and differential Monte Carlo methods for measurement of optical properties in a layered epithelial tissue model," (in English), *J Biomed Opt*, vol. 12, no. 1, Jan-Feb 2007. [Online]. Available: <Go to ISI>://WOS:000245505400031.
 - [25] C. M. Bishop, *Neural networks for pattern recognition*. Oxford university press, 1995.
 - [26] D. Kuonen, "Data mining and Statistics: What is the connection?," *The Data Administration Newsletter*, vol. 30, pp. 1-6, 2004.
 - [27] A. Kulkarni. "Jump Start to Artificial Intelligence." <https://hackernoon.com/jump-start-to-artificial-intelligence-f6eb30d624ec> (accessed).
 - [28] H. Wu, "Global stability analysis of a general class of discontinuous neural networks with linear growth activation functions," *Information Sciences*, vol. 179, no. 19, pp. 3432-3441, 2009.
 - [29] J. Barzilai and J. M. Borwein, "Two-point step size gradient methods," *IMA journal of numerical analysis*, vol. 8, no. 1, pp. 141-148, 1988.
 - [30] "<IEEE Standard for Safety Levels with Respect to Human Exposure to Radio Frequency Electromagnetic Fields, 3 kHz to 300 GHz.pdf>," 1991.
 - [31] "Monte Carlo eXtreme." <http://mcx.space/> (accessed).
 - [32] A. N. Bashkatov, E. A. Genina, V. I. Kochubey, and V. V. Tuchin, "Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm," (in English), *J Phys D Appl Phys*, vol. 38, no. 15, pp. 2543-2555, Aug 7 2005, doi: 10.1088/0022-3727/38/15/004.
 - [33] E. K. Chan, B. Sorg, D. Protsenko, M. O'Neil, M. Motamedi, and A. J. Welch, "Effects of compression on soft tissue optical properties," (in English), *Ieee J Sel Top Quant*, vol. 2, no. 4, pp. 943-950, Dec 1996, doi: Doi 10.1109/2944.577320.
 - [34] R. Marchesini, C. Clemente, E. Pignoli, and M. Brambilla, "Optical properties of in vitro epidermis and their possible relationship with optical properties of in vivo skin," *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, vol. 16, no. 2, pp. 127-140, 1992.
 - [35] E. Salomatina, B. Jiang, J. Novak, and A. N. Yaroslavsky, "Optical properties of normal and cancerous human skin in the visible and near-infrared spectral range," (in English), *J Biomed Opt*, vol. 11, no. 6, Nov-Dec 2006, doi: Artn 064026

10.1117/1.2398928.

- [36] C. R. Simpson, M. Kohl, M. Essenpreis, and M. Cope, "Near-infrared optical properties of ex vivo human skin and subcutaneous tissues measured using the Monte Carlo inversion technique," (in English), *Phys Med Biol*, vol. 43, no. 9, pp. 2465-2478, Sep 1998, doi: Doi 10.1088/0031-9155/43/9/003.
- [37] A. M. K. Nilsson, R. Berg, and S. Anderssonengels, "Measurements of the Optical-Properties of Tissue in Conjunction with Photodynamic Therapy," (in English), *Appl Optics*, vol. 34, no. 21, pp. 4609-4619, Jul 20 1995, doi: Doi 10.1364/Ao.34.004609.
- [38] M. Friebe, J. Helfmann, U. Netz, and M. Meinke, "Influence of oxygen saturation on the optical scattering properties of human red blood cells in the spectral range 250 to 2000 nm," (in English), *J Biomed Opt*, vol. 14, no. 3, May-Jun 2009, doi: Artn 034001
- 10.1117/1.3127200.
- [39] M. Meinke, G. Muller, J. Helfmann, and M. Friebe, "Empirical model functions to calculate hematocrit-dependent optical properties of human blood," (in English), *Appl Optics*, vol. 46, no. 10, pp. 1742-1753, Apr 1 2007, doi: Doi 10.1364/Ao.46.001742.
- [40] A. Roggan, M. Friebe, K. Dorschel, A. Hahn, and G. Muller, "Optical properties of circulating human blood in the wavelength range 400-2500 NM," (in English), *J Biomed Opt*, vol. 4, no. 1, pp. 36-46, Jan 1999, doi: Doi 10.1117/1.429919.
- [41] S. L. Jacques, "Optical properties of biological tissues: a review," (in English), *Phys Med Biol*, vol. 58, no. 11, pp. R37-R61, Jun 7 2013, doi: 10.1088/0031-9155/58/11/R37.
- [42] M. Friebe, A. Roggan, G. J. Müller, and M. C. Meinke, "Determination of optical properties of human blood in the spectral range 250 to 1100 nm using Monte Carlo simulations with hematocrit-dependent effective scattering phase functions," *J Biomed Opt*, vol. 11, no. 3, p. 034021, 2006.
- [43] N. Bosschaart, G. J. Edelman, M. C. Aalders, T. G. van Leeuwen, and D. J. Faber, "A literature review and novel theoretical approach on the optical properties of whole blood," *Lasers in medical science*, vol. 29, no. 2, pp. 453-479, 2014.
- [44] A. N. Bashkatov, E. A. Genina, and V. V. Tuchin, "Optical Properties of Skin, Subcutaneous, and Muscle Tissues: A Review," (in English), *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, vol. 4, no. 1, pp. 9-38, Jan 2011. [Online]. Available: <Go to ISI>://WOS:000208648100003.
- [45] G. Kandel and A. Aberman, "Mixed venous oxygen saturation: its role in the assessment of the critically ill patient," *Archives of Internal Medicine*, vol. 143, no. 7, pp. 1400-1402, 1983.
- [46] L. D. Nelson, "Continuous venous oximetry in surgical patients," *Annals of surgery*, vol. 203, no. 3, p. 329, 1986.
- [47] P. van Beest, G. Wietasch, T. Scheeren, P. Spronk, and M. Kuiper, "Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal-a yet unfinished puzzle," *Critical Care*, vol. 15, no. 5, pp. 1-9, 2011.
- [48] S. C. S. S. Lokeshwaran. "Venous Oxygen Saturation." <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564395/> (accessed).
- [49] J. V. Pope *et al.*, "Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO2) as a predictor of mortality in patients with sepsis," *Annals of emergency medicine*, vol. 55, no. 1, pp. 40-46. e1, 2010.
- [50] H. Sørensen *et al.*, "Extra-cerebral oxygenation influence on near-infrared-

spectroscopy-determined frontal lobe oxygenation in healthy volunteers: a comparison between INVOS-4100 and NIRO-200 NX," *Clinical physiology and functional imaging*, vol. 35, no. 3, pp. 177-184, 2015.

