

高解析度超音波影像系統

High-Resolution Ultrasound Imaging System

陳佳君、鍾招宏、葉秩光

Jia-Jiun Chen, Chao-Hung Chung, Chih-Kuang Yeh

基因研究、癌症診療及發展生物學是目前生醫科技領域極重要之研究課題，微循環血流的改變量在癌症及糖尿病治療過程當中是一項相當重要的指標。現有之超音波醫學影像技術大多應用於較大組織與器官，觀察其型態與血流動態的資訊，為了使之能有效運用在人體微循環血流之量測，高解析度超音波影像系統是一項重要的技術發展。高解析度超音波已經發展用於非侵入式觀察體表微細組織，例如皮膚、眼睛的前腔室及小老鼠胚胎影像等。最近許多研究，高頻超音波影像系統可用於彩色都卜勒及功率都卜勒影像模式上，計算出微循環血流速度及功率都卜勒的分布，此外，配合超音波微氣泡對比劑可增強影像系統靈敏度，進而發展超音波分子影像系統平台。由於高頻超音波影像穿透深度受到限制，因此未來高頻超音波影像系統主要應用於小動物腫瘤新生血管觀察與臨床表淺血流評估。

The studies of gene research, cancer therapy and developmental biology have become very important issues in the field of bio-technology. Microcirculation changes occur in many disease states including cancer and diabetes and it is an important index in clinical diagnosis. The main goal of the report is to develop novel ultrasound imaging technologies and apply them to estimate microcirculation. High frequency ultrasound system has been developed for noninvasive imaging of microcirculation such as the skin, the anterior chamber of the eye, and mouse embryos. More recent improvements include color Doppler and power Doppler imaging modes which allow mapping of blood velocity and power, respectively. At the same time, ultrasound imaging technology has progressed with the development of ultrasound microbubbles contrast agents and with improvements in spatial resolution and dynamic range. Potential applications of the high-resolution ultrasound imaging include the high-resolution assessment of tumor volumetric blood flow in small animals and the evaluation of the superficial vasculature in clinical studies.

一、前言

西元 1913 年鐵達尼號船難發生時，英國科學家 L. F. Richardson 曾提出過使用聲納 (sonar) 探測冰山在水下的位置，雖然這個構想在當時無法實踐，但隨者後來壓電材料的發現與改良，以及二次世界大戰時雷達技術的發展應用，讓科學家發現超音波

在醫療用途上的契機。西元 1940 年 F. Firstonex 利用脈衝回波測距原理發明了超音波反射儀，將超音波脈衝送進身體裡面，並量測被身體內部組織反彈的回波訊號，藉以觀察組織的特性。西元 1953 年瑞典 I. Edler 醫師和 C. H. Hertz 發展的心臟超音波診查技術，即是應用超音波反射儀偵測心臟的律動。西元 1950 年代起，科學家致力於超音波造影研究，

Karl Dussik 醫師首先發表人腦超音波黑白影像，之後 Howdy 則利用環型掃描的方式成功地對人的頸部造影出灰階影像。而隨著掃描技術的發展與科技的進步，超音波造影系統可生成更好的影像品質，同時解析度也獲得提升，以觀察更細微的目標。

當今超音波診斷如產檢、乳房腫瘤檢測、眼科疾病和皮膚相關疾病等，具有非侵入式的無痛診察特性，讓大多數的民眾易於接受，同時系統操作便利以及低成本，已成為醫院最常用的第一線診斷工具。高能超音波治療如熱治療機、超音波碎石儀等具有同樣的性質，也被採用。在研究領域上，高頻 (> 20–50 MHz) 超音波影像系統的空間解析度約為 50–150 μm 以下，其影像可視深度可達 2–10 mm，配合其價格低廉、非侵入式與即時顯示等優點，十分適合應用於生物學、生理學以及其他臨床上疾病的觀察，可用於非侵入式觀察體表微細組織如：皮膚、眼睛的前腔室及小老鼠胚胎影像等，更高頻之超音波系統 (100–200 MHz) 亦可用於皮膚表層腫瘤的發現檢測。筆者的實驗室自行設計一套高解析度超音波影像系統，並應用在小動物實驗上，如微循環血流評估、腫瘤新生血管微循環變化、暫時性血腦屏障開啟，以及肌腱發炎血流改變觀察等多種研究。

二、系統設計原理

1. 超音波探頭

一般的醫用超音波系統採用陣列式探頭，藉由一維排列的方式同時進行掃描即獲得二維一個面的

影像資訊。由於醫用超音波探頭工作頻率較低，影像的解析度也隨之受到限制。為了提高系統的影像解析度，在設計上必須選擇高頻的超音波探頭。但陣列式探頭依照製作原理，高頻陣列探頭尺寸過小，在製作技術上有瓶頸存在，同時探頭間高頻繞射相互干擾的物理現象尚無有效的抑制方法，因此採用單一高頻探頭的方式設計系統。本系統使用中心頻率 (f_c) 為 25 MHz 的球形聚焦面高頻超音波探頭 (Model V324, Panametrics, Waltham, MA, USA)，探頭頻寬 (BW) 約 60%、孔徑大小 (A) 6.35 mm、焦距深度 (D) 為 12.7 mm。此探頭對應的空間解析度參數如下：

$$R_{\text{lat}} = \frac{C}{f_c} \cdot \frac{D}{A} \quad (1)$$

$$R_{\text{axi}} = \frac{C}{2 \cdot f_c \cdot BW} \quad (2)$$

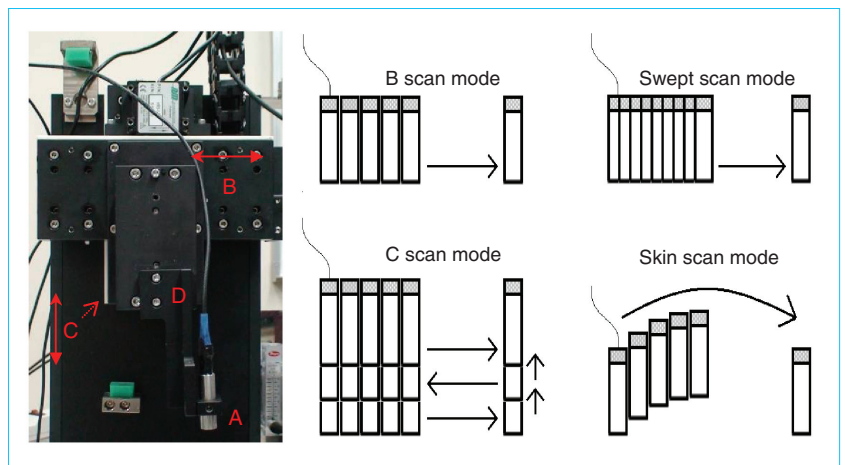
$$\text{DOF} = \frac{7 \cdot C}{f_c} \cdot \left(\frac{D}{A}\right)^2 \quad (3)$$

以水中聲速 (C) 為 1500 m/s 計算，本影像系統的橫向解析度 (R_{lat}) 為 120 μm 、縱向解析度 (R_{axi}) 為 50 μm 、可視景深 (depth of focus, DOF) 為 1.68 mm。

2. 馬達的操作設計

為了能夠獲得如同陣列式探頭的二維掃描影像，加入馬達機械操作元件，並設計馬達運動模式帶動探頭掃描。如圖 1 所示，目前設計有 4 種掃描模式：B 模式 (B scan mode) 馬達垂直探頭掃描方向移動，並移動間隔每 1/8 探頭橫向解析度驅動探

圖 1. 圖左是雙軸伺服馬達及探頭照片，A 是 25 MHz 超音波探頭、B 是承載探頭的第一軸馬達、C 是第二軸馬達、D 是探頭支架。圖右是 4 種掃描模式示意圖，箭頭為探頭移動方向。



頭掃描一次，以獲得二維掃描資訊，並重組成影像。Swept 模式 (swept scan mode)⁽¹⁾，同樣馬達垂直探頭掃描方向移動，但移動過程中為等速運動，且移動間距為每 1/128 探頭橫向解析度驅動探頭掃描一次，藉由近乎在同一位置重複掃描的性質，除了取得影像之外，還可獲得掃描區域裡的液體流速資訊，經過都卜勒 (Doppler) 技術分析將液體流速標記於影像上⁽²⁾。C scan mode 的操作方式幾乎與 B 模式相同，但系統增加第二軸馬達，其運動方向同探頭掃描方向，在每次 B 模式完成掃描後控制第二軸馬達位移，使每次 B 模式掃描的區域不同，以獲得目標不同深度的影像資訊，經過全聚焦影像疊合的技術，可重組全域高解析度影像。Skin scan mode，以 B 模式或 swept 模式的運作方式為基礎，在進行掃描的過程中，同時控制第二軸馬達移動，使探頭依設定曲線進行掃描，經過訊號對齊重組後，以取得目標特定輪廓高解析度影像。

本影像系統採用兩軸正交的伺服馬達 (HR8, Galil Motion Control, Rocklin, CA, USA)，單軸馬達最大出力 32 N、精確度 0.1 μm，承載探頭的第一軸馬達運動方向垂直於探頭掃描方向，第二軸馬達運動方向同探頭掃描方向。為了提昇 B 掃描模式的速度，並降低馬達來回掃描時的慣性影響，以簡諧運動的原理設定馬達的運動參數，若掃描寬度為 d 、每秒掃描次數 N ，則馬達的速度 (V_B) 和加速度 (a) 設定如下：

$$V_B = \pi \cdot N \cdot d \quad (4)$$

$$a = 2 \cdot (\pi \cdot N)^2 \cdot d \quad (5)$$

在操作 swept 掃描模式時馬達設定為等速運動，以

取得液體隨時間變化的流動資訊，若掃描的頻率為 f_d ，掃描間距為 1/128 探頭橫向解析度，則馬達速度 (V_S) 為：

$$V_S = \frac{f_d \cdot R_{lat}}{128} \quad (6)$$

加速度則為速度值的 10 倍，並在掃描寬度前預留馬達加速所需距離，使馬達進入掃描區間時，已達到設定的速度作等速移動。兩種掃描模式均設定馬達控制器在馬達每位移一固定間距時，產生一 TTL 的觸發訊號驅動探頭掃描以及 digitizer 擷取訊號。

3. Digitizer & Timer/Counter

陣列式超音波探頭運作時是同步的，掃描擷取的訊號彼此間無抖動現象，重組的影像較完整。使用單一探頭作機械式掃描，訊號是馬達移動中逐一擷取，由於激發探頭的脈衝產生器是類比元件，當接收到觸發訊號時會立刻送出脈衝激發探頭，而 digitizer 是數位元件，接收到觸發訊號時，會等到 digitizer 工作時脈的下一個時脈週期才開始進行訊號擷取，因此脈衝產生器和 digitizer 開始工作的時間差，會因為觸發訊號隨機產生在 digitizer 單一時脈週期上任一點，造成兩者每次運作時都不同步，擷取的訊號兩兩間有抖動現象，如圖 2(a) 所示，影像重組時產生鋸齒邊緣。為了消除這樣的現象，必須讓脈衝產生器和 digitizer 工作起始時間差固定，又 digitizer 工作起始點一定是觸發後的下一個時脈週期，因此以 digitizer 的工作時脈重整到脈衝產生器的觸發訊號是較好的方式，如圖 2(b) 所示。

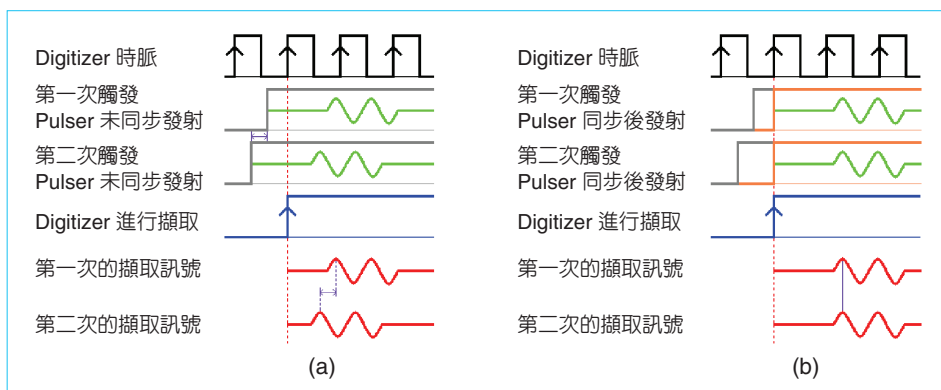
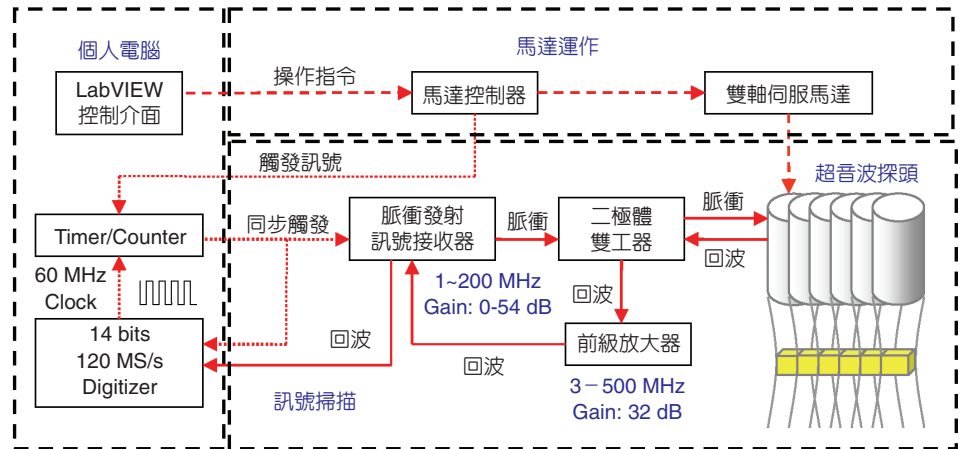


圖 2.

(a) 圖中兩次的觸發發生點位置不同，脈衝產生器未同步的情況下就開始工作，會造成擷取訊號之間的抖動 (jitter) 現象。(b) 圖中脈衝產生器在同步情況下開始工作，即使觸發發生位置不同，仍可擷取到同步訊號。

圖 3. 系統架構圖。從控制介面送出操作指令使馬達運作，待馬達控制器送出觸發訊號並與 digitizer 同步後驅動探頭掃描。



根據取樣理論，我們使用工作時脈 60 MHz 的 digitizer (model PCI-9820, ADLink, Taipei, Taiwan)，量化解析度有 14 bits，此外，提供 ping-pong 訊號擷取模式，在工作時脈的正緣及負緣處，皆可進行訊號擷取動作，使取樣頻率 (sampling frequency) 達 120 MHz。另外，重整觸發訊號的部分是使用 timer/counter (PCI-6602, National Instruments, Austin, TX, USA)，以 digitizer 的工作時脈運作，並接收馬達控制器送出的 TTL 觸發訊號，在比對後重新送出新的觸發訊號，同時驅動脈衝產生器和 digitizer，以達到同步的效果。

4. 系統架構

圖 3 是高頻超音波影像掃描系統的架構圖，以個人電腦作為操作平台，使用 LabVIEW 作為介面控制程式，將指令輸入馬達控制器後，操作承載探頭的雙軸馬達依設定運作，並產生 TTL 觸發訊號給 timer/counter，同步後的觸發訊號將使脈衝產生器和 digitizer 同時工作。選用的脈衝產生器 (5900PR, Panametrics, Waltham, MA, USA) 具有 10 – 125 MHz 頻寬，亦提供 200 MHz 頻寬訊號接收功能，內含 0 – 56 dB 訊號放大及濾波器。由於激發探頭的脈衝是超過 100 V 的大電壓，但探頭偵測到的回波訊號不到 10 mV，因此在探頭與脈衝產生器中間需要二極體電路的雙工器將脈衝隔離，以保護接收端不被燒毀，並將回波訊號導入接收端。如圖 4 所示，雙工器是兩組方向相反的二極體並聯線路，其中一組串接在脈衝發射端與探頭之間，利用

二極體的電位障可讓大電壓的脈衝通過到探頭，並阻擋回波訊號的小電壓流過，另一組二極體並聯探頭到接地，讓未被探頭完全轉化成聲波的脈衝大電壓導到接地，同樣阻擋回波訊號的小電壓，使其流入接收端。回波訊號經由接收器放大及濾波後由 digitizer 擷取，再經由個人電腦處理後儲存及螢幕顯示。

三、高解析度超音波影像系統應用

1. 高頻超音波影像系統量測血流準確度

在應用至生物活體之前，我們測試自行開發的高頻超音波影像系統能否能夠正確的評估較微小循環流速，以及其誤差範圍。因此在本實驗中我們利用 2 克的吉利丁粉 (agarose) 及 1.5 克的石墨粉與 100 克的熱水混合製作成仿體 (phantom)，並且埋

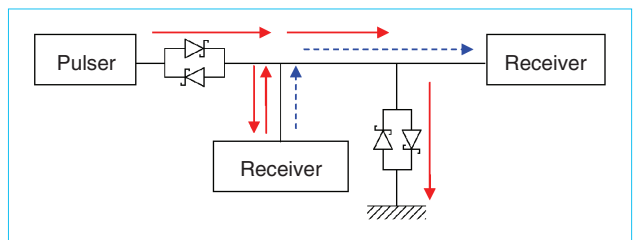


圖 4. 脈衝產生器發射的大電壓脈衝 (紅色箭頭) 會通過二極體電路道探頭，未完全轉化成聲波的脈衝電壓最後會流入接地。探頭接收到的回波訊號電壓小於二極體的電位障 (藍色虛線箭頭) 只會流入接收端被系統擷取。

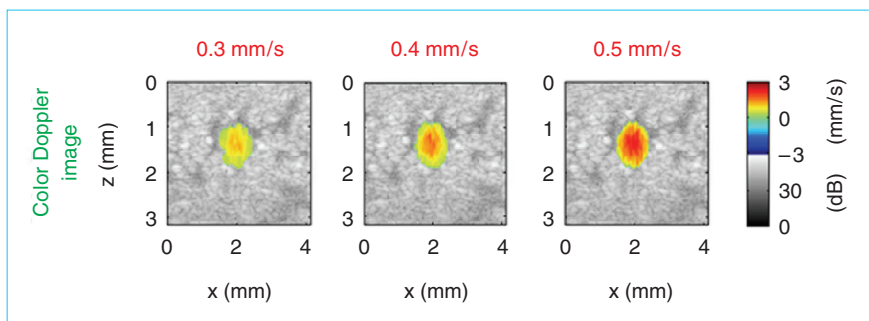


圖 5. 仿體實驗結果。利用高頻超音波影像系統，針對不同流速血液仿體，進行 swept 掃描取得彩色都卜勒影像。

入管徑為 1 mm 的塑膠管，用來模擬活體內的組織分布與血管位置，最後利用微量幫浦 (syringe pump) 注射模擬紅血球散射特性的血液仿體 (blood mimic fluid)，流速分別設定為 0.3、0.4 和 0.5 mm/s。圖 5 為利用彩色都卜勒 (color Doppler) 模式擷取影像，根據圖 5 所示，估算系統偵測出平均流速與誤差值，如表 1 所示。從結果數據來看，我們發現高頻超音波影像造影系統估計微小血流誤差為 0.5–1.2%，因此相信這有助於觀測生物活體的微小血管變化。

2. 觀察小動物腫瘤新生血管的微循環變化

在癌症發展扮演很重要角色的就是血管新生 (angiogenesis)，這是因為腫瘤的成長過程中需要養分、氧氣以及代謝廢物，所以腫瘤附近存在的血管內皮細胞會被誘發進行不正常的增生，形成一套微血管網路 (microcirculation)。然而腫瘤內部的血管構造與正常的微血管有很大差異，通常腫瘤的微血管較不成熟，且有異常的分枝與曲折結構，血管的管徑大小也不一致，包覆在血管的內皮細胞外的基底膜 (basement membrane) 也較不完整，因此導致腫瘤內部血流灌流 (perfusion) 能力較弱。目前雖然已知腫瘤的新生血管結構上與正常微血管有很大的差異，但是其分子上調控血管新生的機制仍然不清楚⁽³⁾，因此研究調控血管新生的機制成為目前研究癌症的重點課題。

本實驗利用高頻超音波影像系統對腫瘤的生長情形做長時間的追蹤造影，並且觀察腫瘤內部結構與血流的變化情形。因此我們在 C57BL/6 小鼠的腿部皮下植入前列腺腫瘤細胞，並且每 2 至 3 天做一次追蹤掃描。圖 6 是我們利用 B 模式掃描追蹤

前列腺腫瘤在十天內的生長現象，透過非侵入式的監測追蹤，在腫瘤初期 (約三天左右) 就可以觀察出腫瘤與周圍正常組織的結構上差異，發現腫瘤的內部回音訊號會較弱、影像較暗，並且也可利用功率都卜勒 (power Doppler) 與彩色都卜勒模式成像 (圖 7)，評估微小血流的流速以及其分布的位置，也就是影像當中有彩色像素 (pixel) 的位置。我們也發現腫瘤內部血流的分布，隨著腫瘤的成長主要圍繞在腫瘤周圍，而且大約一週之後，腫瘤的體積生長速度與血流分布會開始大幅度的快速成長擴大。

3. 觀察暫時性血腦屏障開啟的血流改變情形

腦部微血管內的內皮細胞特殊緻密排列 (tight junction)，使得較大分子的藥物物質在微血管與組織間藉由擴散作用進行交換上受到限制，此一限制稱為血腦屏障 (blood brain barrier, BBB)，也因此一旦腦腫瘤生成或是腫瘤轉移至腦部，使得細胞受損影響到細胞膜的完整性及粒腺體的功能，並引發一連串發炎性反應，導致血管通透性增加、組織液滲出，故容易引發腦水腫，同時導致顱內壓上升，使得運送至腦部的血流量減少，最終引起細胞缺氧，

表 1. 不同流速血液仿體，高頻超音波影像系統偵測出平均流速與誤差值。

幫浦注射理論流速值 (mm/s)	實驗估計的流速值 (mm/s)	誤差百分率 (%)
0.3	0.298	0.67
0.4	0.398	0.50
0.5	0.506	1.20

圖 6.
利用 B 模式影像觀察不同時間小動物腫瘤生長情形。箭頭為腫瘤位置。

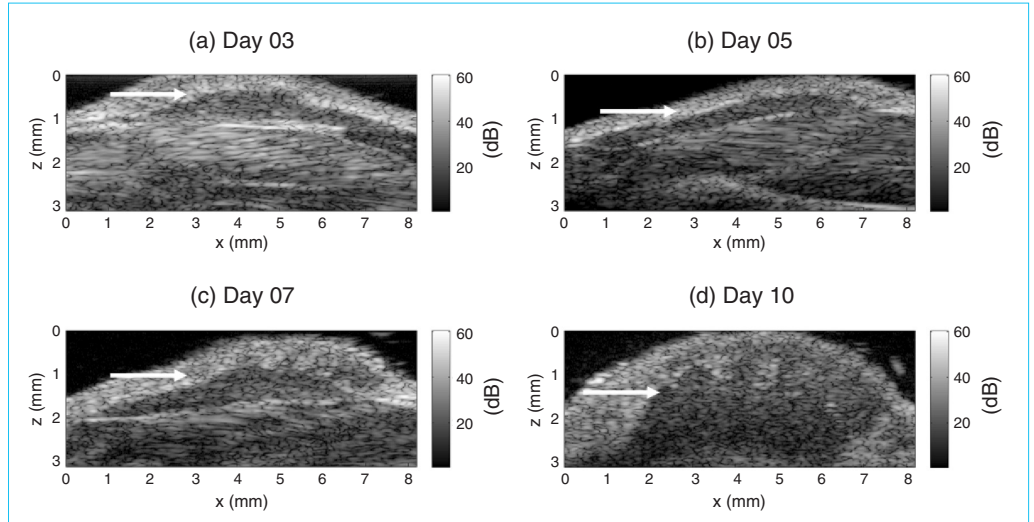
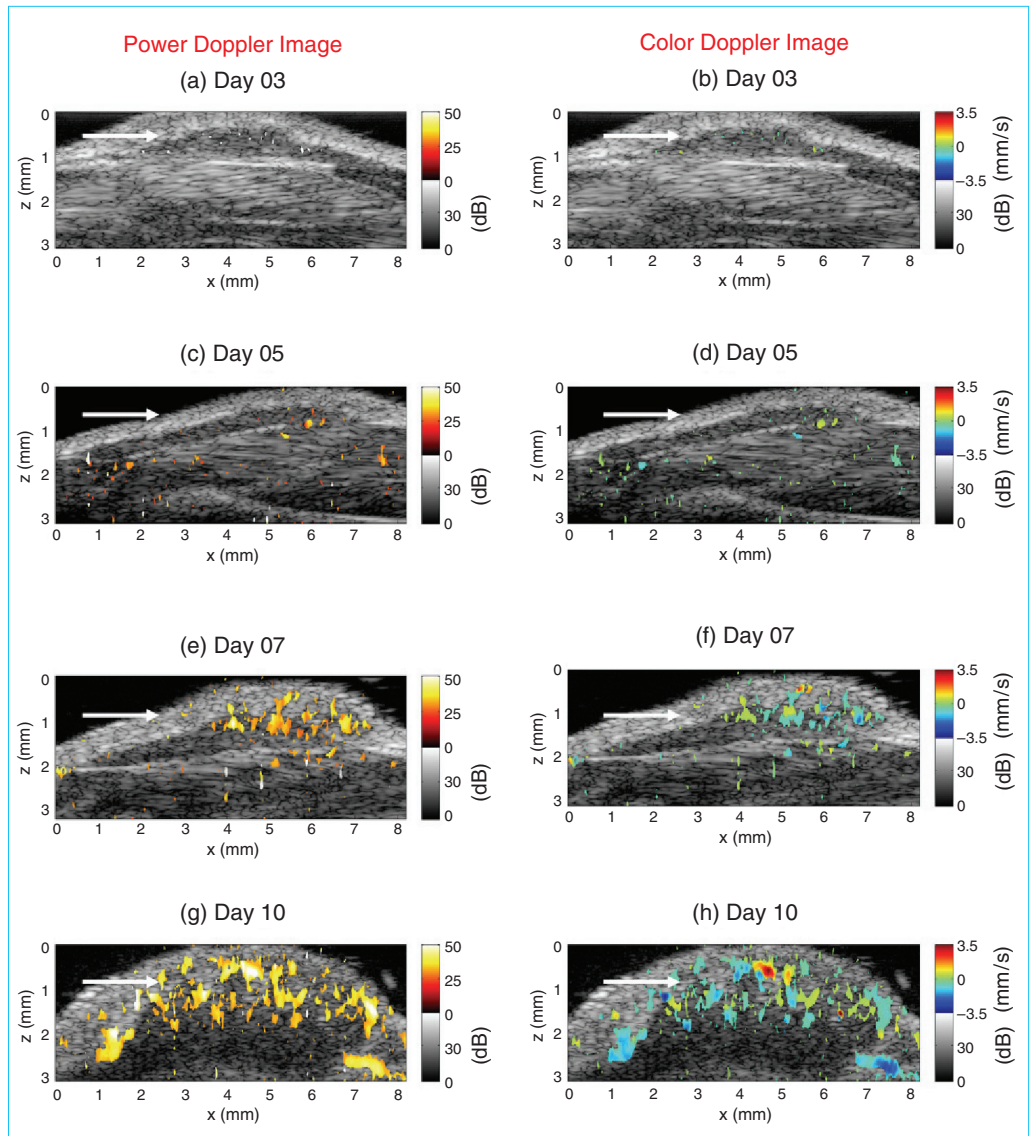


圖 7.
以功率都卜勒 (a, c, e, g) 與彩色都卜勒 (b, d, f, h) 影像觀察小動物腫瘤生長情形。(箭頭為腫瘤位



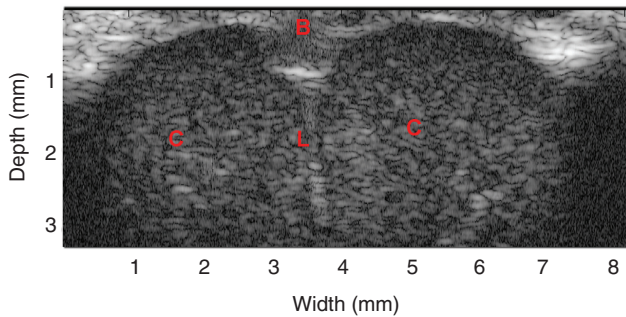


圖 8. 高頻超音波影像對大鼠腦部 B 模式影像。(B 為背側矢狀靜脈 (dorsal sagittal sinus)、L 為大腦縱裂 (longitudinal fissure)、C 為大腦皮質 (cerebral cortex))。

加重細胞的損傷。因此監測腦部血流的變化是臨床上診斷治療腦部病變之重要課題。目前在治療腦病變的過程中，大腦內的微循環血流改變量已被廣泛的討論^(4,6)。

目前許多研究利用高能量聚焦超音波 (high-intensity focused ultrasound, HIFU) 產生穴蝕效應 (cavitation)，來進行血腦屏障開啟，並且使用磁振造影 (magnetic resonance imaging, MRI) 配合磁振造影對比劑⁽⁷⁾，來偵測血腦屏障開啟之後藥物治療的效果，同時評估是否會產生出血、造成正常組織過熱灼傷以及其他生理參數。雖然使用磁振造影的準確率高，也可以進行非侵入式的偵測，但是磁振造影需要的成像時間較長，這使得磁振造影的時間解析度較差，同時磁振造影的空間解析度較低 (約 1

mm)，而無法觀察到更細微的變化。因此利用高頻超音波影像系統都卜勒模式觀察血腦屏障開啟前後血流的改變情況，其優點為即時觀測、時間解析度高、空間解析度高 (約 50–150 μm)。

圖 8 為觀察大鼠 (Sprague-Dawley rat) 移除頭蓋骨之後的腦部 B 模式影像，影像大小為 3 mm \times 8 mm，因此相對應之解剖構造為大腦皮質 (cortex, C)、大腦縱裂 (longitudinal fissure of cerebrum, L) 等構造。圖 9 為觀察血腦屏障開啟前後所得之微循環血流影像，其中穴蝕效應只針對左大腦部位。從影像當中可以發現，經由高能聚焦超音波所誘發之血腦屏障開啟的左大腦，其血流相較於右大腦確實有明顯的增加，因此也證明血腦屏障開啟前後血流量確實有明顯改變。雖然高頻超音波造影系統應用於血腦屏障的開啟，目前的限制為需要移除部分頭蓋骨才能成像，但從學術的角度來看，高頻超音波造影系統無疑是提供了另一種研究血腦屏障開啟的影像工具。

4. 觀察肌腱發炎血流的改變情形

運動員最常見的疾病是阿基里斯腱 (Achilles tendon) 病變退化，肌腱慢性退化 (chronic degenerative tendinopathy) 又稱為肌腱變性 (tendinitis) 會引起肌腱局部疼痛，以及導致許多慢性疾病，但是目前對於治療機制仍不夠明確。圖 10 為 C57BL/6 小鼠的阿基里斯腱之 B 模式高頻超音波影像，可知在阿基里斯腱其正常結構並無特別低回音訊號，訊號強度

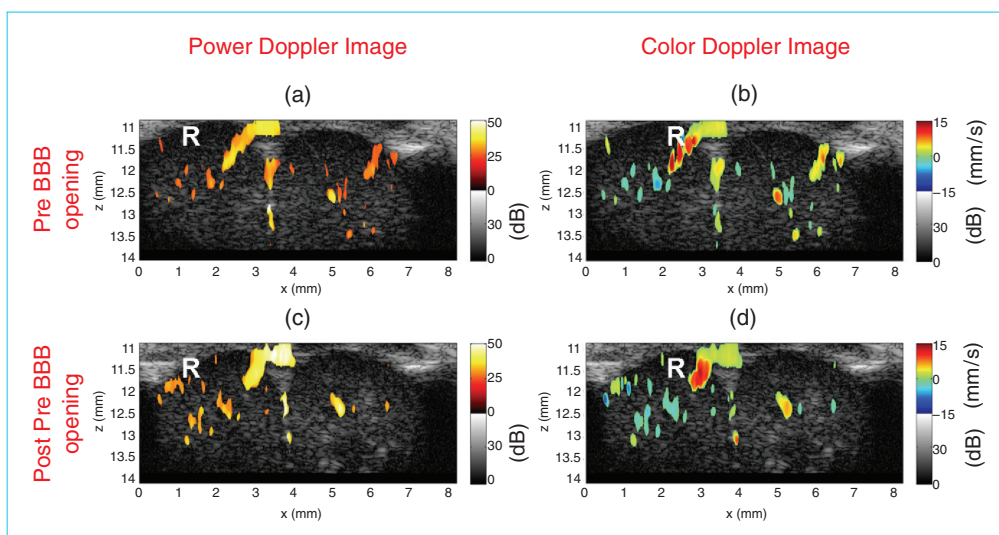


圖 9. 以功率都卜勒 (a, c) 與彩色都卜勒 (b, d) 觀察血腦屏障開啟前後血流改變的情形。

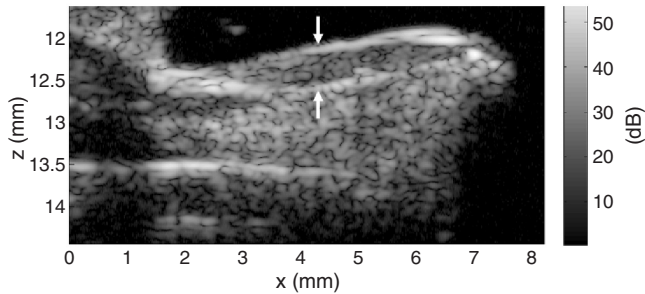


圖 10. 阿基里斯腱之高頻超音波 B 模式影像。箭頭為阿基里斯腱位置。

較一致，並且上下會有一明顯亮帶包圍，肌腱大小約為長 4–5 mm，寬 0.5–0.6 mm。此外，我們也每隔 100 μm 擷取一張二維灰階 B 模式影像，再利用重組軟體進行重組，即可獲得一張三維影像，如圖 11 箭頭處即為阿基里斯腱。其中，過去研究指出肌腱變性後，因為發炎的關係會在受傷部位有明顯的血流增加，並且併發肌腱局部疼痛而使患者行動困難⁽⁸⁾。所以目前提出治療肌腱變性的方式很多，包括：藥物治療、物理治療等方法皆有人提出。但是如何評估這些治療方法是有效的，就必須先了解治療肌腱變性的機制過程，使肌腱能回復到健康的狀況，延長運動員的運動生命。未來我們也利用高頻超音波都卜勒影像評估治療阿基里斯腱變性前後的血流變化情形，並了解治療機制。

四、總結

總結以上利用高頻超音波造影系統所量測生物活體內功能性的變化，可以發現一個共通的特點，就是時間解析度高，因此我們可以觀察到動物體內暫態的變化，同時，其高解析度與非侵入的優點，也可以應用於觀察組織型態細小的變化。也就是說，不管是觀察藥物治療之後或是血腦屏障開啟之後，在短暫時間內血流或是組織的變化，都能夠利用此系統擷取影像，進而提供診斷以及評估治療效果的臨床醫學資訊。

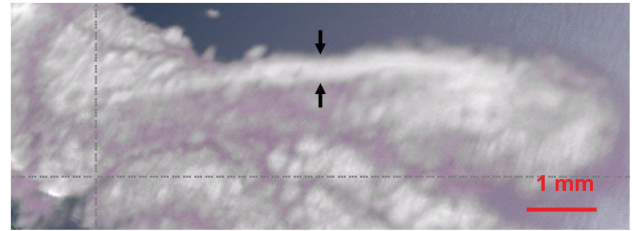


圖 11. 阿基里斯腱三維影像重組。箭頭為阿基里斯腱位置。

參考文獻

1. D. E. Kruse, *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, **45**, 1437 (1988).
2. C. Kasai, *IEEE Trans. Sonics Ultrason.*, **32**, 458 (1985).
3. D. Fukumura, *Microvasc. Res.*, **74**, 72 (2007).
4. K. Rolf, *Stroke*, **35**, 1665 (2004).
5. M. Wijk, *Ultrasound Med. Biol.*, **29**, 1253 (2003).
6. S. Rim, *Circulation*, **104**, 2582 (2001).
7. A. H. Mesiwala, *Ultrasound Med. Biol.*, **28**, 389 (2002).
8. M. Kristoffersen, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*, **13**, 505 (2005).

- 陳佳君小姐現為國立清華大學生醫工程與環境科學系博士班學生。
- 鍾招宏先生現為國立清華大學生醫工程與環境科學系碩士班學生。
- 葉秩光先生為國立台灣大學電機工程博士，現任國立清華大學生醫工程與環境科學系助理教授。
- Jia-Jiun Chen is a Ph.D. student in the Department of Biomedical Engineering and Environmental Sciences at National Tsing Hua University.
- Chao-Hung Chung is a M.S. student in the Department of Biomedical Engineering and Environmental Sciences at National Tsing Hua University.
- Chih-Kuang Yeh received his Ph.D. in electrical engineering from National Taiwan University. He is currently an assistant professor in the Department of Biomedical Engineering and Environmental Sciences at National Tsing Hua University.