

老鼠雖小五臟俱全： 以小動物影像探索生物科技之奧秘

文・圖提供／李百祺（生醫電子與資訊學研究所所長）

在癌症研究、藥物開發、發育生物學等生物科技領域中，動物實驗在臨床前研究中是不可或缺的一環。因此，使用先進影像技術來對實驗動物做非侵入式之觀察，可縮短研究時程，降低使用動物之數量，並提升相關研究之品質。在各種實驗動物中，小鼠由於體積小、飼養方便，最常被當作研究對象。統計資料顯示每年全世界因生物科技相關研究所使用之小鼠數量達數千萬隻，且此數量每年之成長率超過10%，由此可見非侵入式之小動物影像確有其必要性。但由於小動物體積與重量約只有人類的千分之一，小動物影像又常被稱為顯微影像，因其必須有較臨床系統更優異之解析度與靈敏度，才能充分發揮影像之功能，達到提升生物科技研究品質之目標。

此外，臨床前研究所需之顯微影像系統，其全球市場估計潛在之商機龐大，而此市場中與本研究計畫直接相關之超音波顯微影像部分則在各種技術中具有最高之成長空間。此外，因動物影像不同於臨床影像，不需經過FDA認可便可上市，故產品開發時間可以縮短，風險得以降低，可做為國內相關產業進入生技領域之另一項優勢選擇。

有鑑於此，本產學合作先導型計畫乃延續筆者於2002年即開始執行之3年期國科會計畫研究成果，進

行超音波顯微影像技術之開發，以克服傳統超音波影像技術之限制，並成功應用於小動物胚胎造影、小動物心臟影像、腫瘤造影等尖端研究工作。本計畫之主要目標為落實先期研究成果，進行系統整合及超音波顯微影像探頭製程之最佳化，以確保後續技術移轉與商品化之各項工作得以順利推展，並提升國內在生物科技精密儀器之技術水平，促進產業發展。

茲簡述本計畫執行至今之初步成果如下：

（一）超寬頻超音波探頭之設計與製造

目前高頻超音波系統（>20MHz）的發展，主要是依賴單一厚度型式的探頭。單一厚度型式的超音波探頭頻率已經可以發展到50MHz以上，在此頻率之解析度可以到達100微米以下。為達良好之影像品質，適合此類探頭之壓電材料通常頻寬有所限制。本計畫目標之一即為以創新的探頭設計，來增加其頻寬，以進一步增進影像品質，並使得諸多高階影像技術（如非線性成像）得以實現。

本計畫所提之超寬頻探頭，主要在於設計出每個單元都為不同厚度的環形探頭，並有著不同的頻帶，如此不但可以有效的大幅增加探頭整體頻寬，使得該探頭可以同時觀測到基頻和諧波頻率影像，未來還可以

利用不同的空間深度對應到不同的頻率，而不同頻率對映到不同厚度位元的關係，達成機械方式模擬動態聚焦的結果，進而減低後端電路的複雜度。

此環形探頭之主要設計是由六個等面積但不同厚度的同心圓形狀所構成，環形探頭的孔徑大小為 6mm，每個同心圓表面積為 0.95mm^2 ，而中間同心圓的厚度為 $60\text{ }\mu\text{m}$ ，為整體最薄單元。相鄰的同心圓之間依序由內向外每單元遞增 $10\text{ }\mu\text{m}$ 。不同厚度的同心圓都會對應到個別的震盪頻率，而該環形探頭的頻寬，就是所有頻帶的加總。

圖 1 為比較傳統單一厚度（左）與本計畫環型探頭（右）之示意圖。圖 2 和圖 3 分別為單一厚度和環型探頭的發射接收訊號的時域和頻域圖。從頻率得知環形探頭有著極佳的頻寬，在 -6dB 寬度時探頭的頻寬為 85%，相較於單一厚度的高頻超音波探頭，頻寬有效改善 27%，將有助於非線性影像的研究分析。

（二）即時影像系統硬體與演算法之開發與實現

超音波是屬於以機械能傳遞的物理波，因此超音波訊號的發射必須以電能驅動換能器進行，這些產生的超音波訊號傳遞至生物體內後，產生反射散射並且回傳至原先的超音波探頭，這些訊號可用換能器接收以進行後續的處理。本系統以單一探頭掃描的方式進行，單次的超音波激發與接收可以取得垂直於超音波探頭表面且沿著深度的一維超音波資訊，在不同馬達位置上將這些訊號橫向排列就完成一張超音波影像，而本系統的建置也將依據這樣的原理來規劃及進行。

此高頻超音波系統的建構系統包

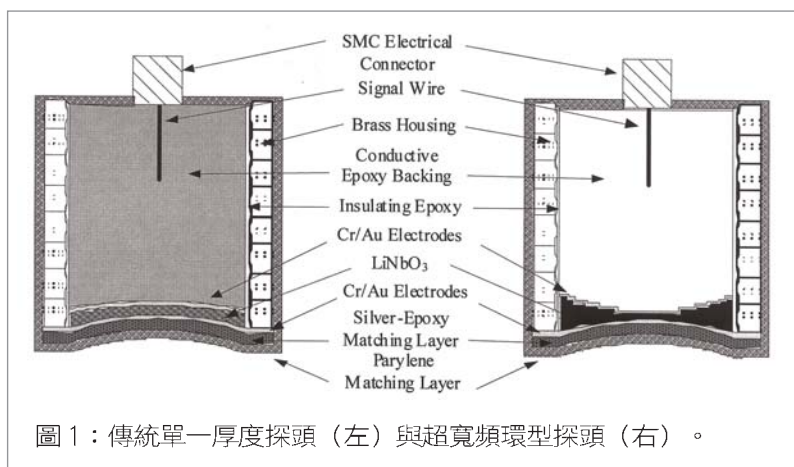


圖 1：傳統單一厚度探頭（左）與超寬頻環型探頭（右）。

含：乘載高頻超音波探頭的微距馬達、定位控制器、高壓脈衝產生器、寬頻放大器與高速類比數位轉換器及兩顆系統控制及訊號演算的 FPGA。

（1）馬達控制

當影像掃描開始時，電腦端會經由數位訊號控制卡將指令傳送到前端的 FPGA。此 FPGA 主要提供馬達控制以及超音波收發功能，當進行二維的超音波影像掃描時，FPGA 會依照電腦所提供的系統參數設定，控制馬達並進行規律運動的指令下達，此時馬達定位控

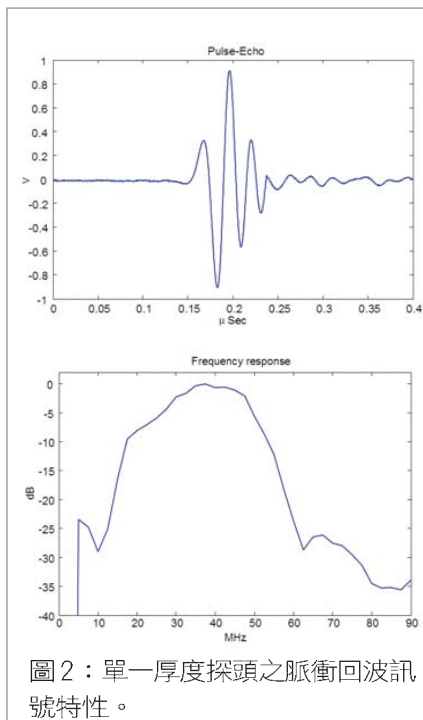


圖 2：單一厚度探頭之脈衝回波訊號特性。

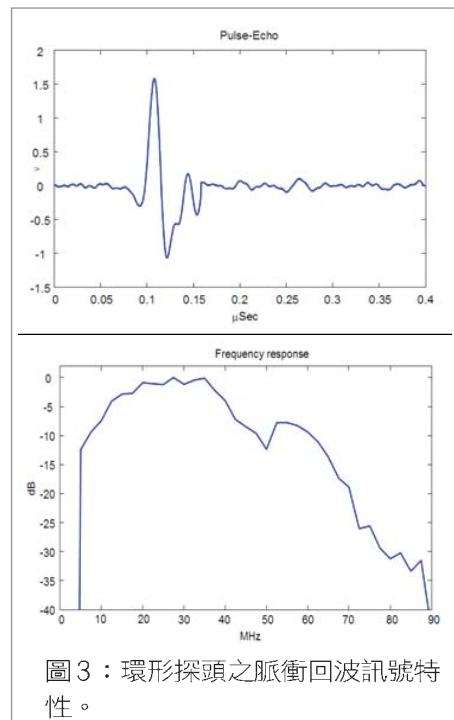


圖 3：環形探頭之脈衝回波訊號特性。

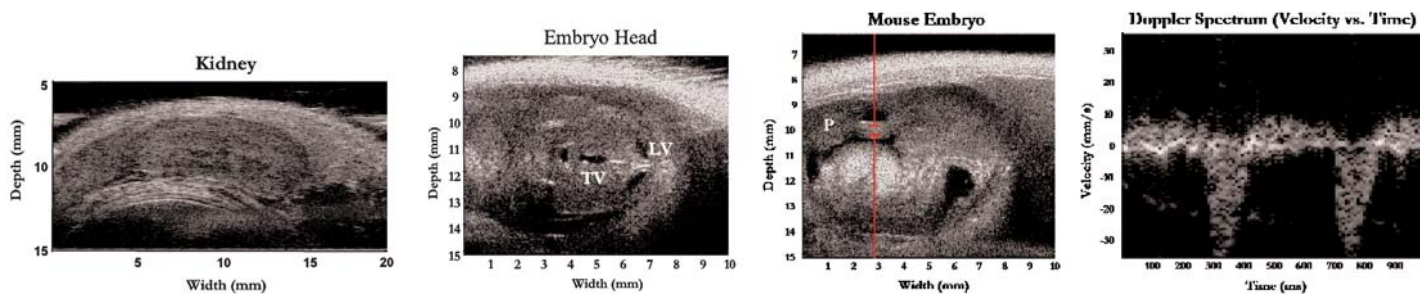


圖 5：小鼠顯微影像。

制器會開始提供馬達驅動所需要的訊號，並且會將精確位置與觸發訊號傳至前端 FPGA。位置的確認可以讓前端 FPGA 知道馬達已經到達所需要掃描之處，且開始進行超音波訊號的發射與擷取。

(2) 脈衝訊號控制及功率放大

由於超音波換能器的內部能量轉換流失以及超音波機械能傳遞都會造成能量的衰減，所以在傳統的作法上激發超音波探頭需要約 100 伏特的電壓，而接收到的回波訊號卻只有數千微伏。因此，我們需要高壓脈衝產生器提供瞬間百伏的激發電壓，激發訊號是由脈衝產生器上的數位類比轉換器所提供，因此我們可以透過 FPGA 產生不同頻率與波形的高壓發射訊號以提供較大的超音波訊號控制空間，並因應不同探頭及不同訊號處理需求。

(3) 回波訊號處理

聲波經由換能器傳送出去後，換能器立刻開始接收回波波形，並且將波形訊號轉換為電訊號。這些微弱的電訊號會經過類比的高頻寬放大器進行訊號的增強，並且進行高速的類比數位轉換。為了提供足夠的頻寬，類比數位轉換器提供 200Msps 的轉換速度，轉換後的資料將立刻記錄在前端 FPGA 內部的記憶體中。

(4) 影像處理及成像

前端 FPGA 在抓取影像的同時，也將所得到的訊

號進行解調變的工作，將位於射頻 (~50MHz) 的超音波訊號解調至基頻以提供後方的成像與計算。解調後的訊號會以數位介面傳送至電腦端，這些超音波影像與資訊便得以顯示在電腦螢幕上，亦可經由電腦作訊號的分析處理，協助生物科技的研究。

小結：實現高階影像

根據上述架構，本研究團隊已建構出即時影像系統電路板如圖 4，而此系統之測試也已有初步成果，目前可達到每秒 40 張的成像速率。圖 5 為小鼠之顯微影像，而再進一步完成系統整合並實現高階影像方法，則是我們接下來要繼續努力的目標。 (本專欄策畫／研究發展處)

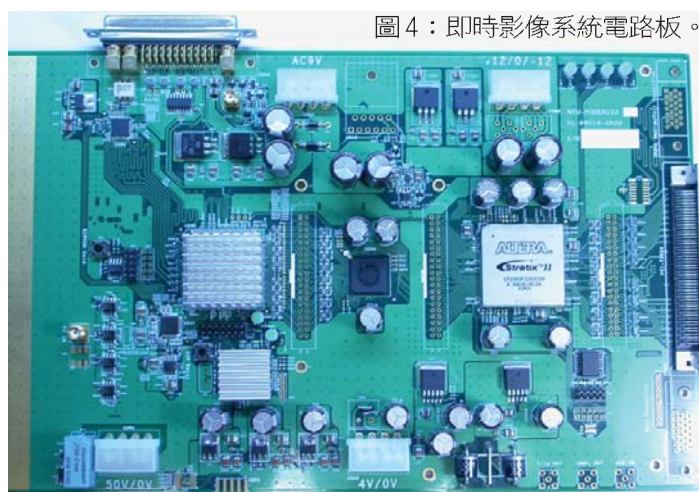


圖 4：即時影像系統電路板。