

УДК 681.787.7

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ. II. МЕТОД КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СТАБИЛЬНОСТИ В ОКТ-ЭЛАСТОГРАФИИ И МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ КРОВОТОКА

В. Ю. Зайцев^{1,2,3}*, *И. А. Виткин*^{2,4}, *Л. А. Матвеев*^{1,2}, *В. М. Геликонов*^{1,2},
А. Л. Матвеев^{1,2}, *Г. В. Геликонов*^{1,2}

¹ Институт прикладной физики РАН;

² Нижегородская государственная медицинская академия;

³ Нижегородский госуниверситет им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Россия

⁴ University of Toronto, Toronto, Canada

Вторая часть работы продолжает обсуждение возможности комбинирования функционально различных типов обследования биотканей методами оптической когерентной томографии (ОКТ). В первой части работы рассматривались получение поляризационно-чувствительных изображений и стандартные подходы к эластографическому картированию в оптической когерентной томографии. В дополнение к этому ниже рассматривается нетрадиционный подход к получению эластографических изображений на основе анализа изменчивости ОКТ-изображений деформируемой ткани без необходимости предварительного восстановления поля смещений. Также даётся обзор подходов, используемых для получения количественных параметров кровотока и визуализации сосудистой сети ОКТ-методами. Некоторые из этих методик имеют много общего с эластографическим картированием, основанным на изменчивости ОКТ-изображений при деформации биоткани. Поэтому они представляются особенно интересными с точки зрения совмещения в перспективных многофункциональных ОКТ-приборах, создание которых должно открыть новые возможности для биомедицинских исследований сложной структуры и особенностей функционирования биотканей.

ВВЕДЕНИЕ

В первой части [1] данной работы были рассмотрены возможности получения поляризационно-чувствительных изображений в оптической когерентной томографии (ОКТ), дополняющие обычные яркостные изображения. Также в статье [1] рассматривались традиционные подходы к эластографическому картированию в ОКТ, в которых на первом этапе должно восстанавливаться поле смещений частиц деформируемой ткани. Для реализации этого этапа исследуются существенно различные варианты, среди которых можно выделить две основные группы: методы, использующие корреляционную обработку сравниваемых изображений деформируемой ткани, и фазовые методы измерений смещений частиц. Общей чертой этих подходов является необходимость выполнять нетривиальное последующее дифференцирование поля смещений. Это поле должно быть экспериментально восстановлено с достаточно высоким качеством для картирования локальных деформаций биоткани, отражающих её локальные жёсткостные свойства.

В первой части [1] работы обсуждались некоторые особенности формирования ОКТ-изображений, которые могут существенно затруднять восстановление смещений традиционными методами, которые достаточно успешно применяются в других областях, например, в цифровой корреляции изображений (digital image coorelation, DIC), используемой в механико-инженерных приложениях [2–6].

* vyuzai@hydro.appl.sci-nnov.ru

В связи с этим несомненный интерес представляет изучение возможностей выполнять эластографическое картирование в ОКТ без необходимости промежуточного восстановления поля смещений. Ниже рассматривается недавно предложенный подход к построению эластографических изображений в ОКТ, основанный на непосредственном извлечении информации о локальной деформации (и, соответственно, жёсткости) среды по снижению корреляции между сравниваемыми изображениями деформируемой ткани. Далее также обсуждаются очень важные для клинических приложений методы визуализации кровотока при ОКТ-обследовании. Некоторые из таких методов используют во многом подобный анализ изменчивости ОКТ-изображений во времени и поэтому имеют много общего с отмеченным выше эластографическим подходом. В связи с этим такие методы картирования кровотока и жёсткостных свойств биотканей представляются особенно привлекательными с точки зрения возможностей совмещать их в перспективных многофункциональных ОКТ-приборах.

1. НЕПОСРЕДСТВЕННОЕ КАРТИРОВАНИЕ ЖЁСТКОСТИ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ОКТ-ИЗОБРАЖЕНИЙ ДЕФОРМИРУЕМОЙ ТКАНИ

В связи с отмеченными выше проблемами восстановления поля смещений в ОКТ и последующего численного дифференцирования [1], возможность использовать корреляционные процедуры с целью непосредственно извлечь информацию о локальной жёсткости биоткани по снижению корреляции между изображениями деформируемой ткани представляет несомненный интерес. В корреляционном подходе к определению смещений (т. е. координат центра скользящего корреляционного окна, соответствующего максимуму коэффициента корреляции), снижение этого максимума из-за искажения взаимного пространственного расположения рассеивателей в деформируемой ткани традиционно рассматривается как помеховый фактор («декорреляционный шум» [7]), негативно влияющий на точность определения смещений. Между тем коэффициент корреляции снижается именно потому, что относительное положение рассеивателей изменяется из-за деформирования ткани. Поэтому вместо обсуждавшихся в [1] подходов, основанных на первоначальном определении смещений и последующем численном дифференцировании, для определения локальных деформаций можно использовать тот факт, что информация об их величинах содержится непосредственно в степени сохранения корреляции. Интуитивно ясно, что в более жёстких областях степень искажения взаимного расположения рассеивателей оказывается меньшей, а степень коррелированности сравниваемых изображений — большей, чем в окружающей ткани при том же уровне напряжений. Использовать такой подход к построению эластографических изображений в ОКТ было предложено в недавних работах [8–10].

При реализации этой идеи можно отметить, что в принципе имеется возможность использовать кросскорреляцию изображений биоткани как на уровне отдельных пикселей ОКТ-изображения (чувствительных к миганию спеклов), так и на уровне более крупных неоднородностей изображения, соответствующих различным морфологическим особенностям биоткани. При выборе того или иного варианта следует также иметь в виду, что наибольший практический интерес представляет возможность выполнить эластографическое картирование при работе с руки, подобно тому, как получают ультразвуковые изображения.

1.1. Использование морфологически обусловленных особенностей ОКТ-изображений для эластографического картирования методом корреляционной стабильности

Для кросскорреляции на уровне морфологических неоднородностей, конечно, необходимо предварительно исключить влияние мелкомасштабной спекловой структуры ОКТ-изображений на результат корреляционной процедуры. В простейшем случае этого можно добиться, выполняя предварительную фильтрацию высокочастотных компонент пространственного спектра и усреднение по нескольким кадрам (т. е. по времени) для того, чтобы сгладить эффект мигания спеклов и оставить только более стабильные и крупные (например, с размером $4 \div 6$ пикселей и более) особенности изображения. Такой подход представляет интерес при необходимости использовать при работе с руки медленные ОКТ-системы, получающие всего несколько кадров в секунду. Поскольку при работе с руки невозможно обеспечить стабильный прижим зонда к исследуемой ткани, достаточный для исключения существенного мигания спеклов, даже соседние кадры на спекловом уровне оказываются очень сильно декоррелированными. Тем не менее после отфильтровывания и усреднения спекловой структуры (как правило, с характерным масштабом $2 \div 3$ пиксела) корреляция между более крупными морфологически обусловленными особенностями изображения может оставаться ещё достаточно высокой.

Действительно, ограничимся для простоты рассмотрением вертикальной координаты z (по аналогии с обсуждением влияния деформации ткани на интенсивность яркостных пятен в первой части [1] данной работы). Тогда для изображения, характеризуемого начальным распределением интенсивности $I(z)$, небольшое изменение интенсивности в фиксированной точке, обусловленное перемещением на расстояние d по вертикали рассеивающего объёма с начальной глубиной $z = H$, определяется как

$$\begin{aligned} \delta I_{\text{geom}}(d) &\approx d \partial I(z) / \partial z \approx d I_0 / (D/2) = \\ &= 2 I_0 H s / D. \quad (1) \end{aligned}$$

Здесь D — характерный диаметр одного яркостного пятна, деформация s (в первом приближении относительно однородной среды) выражена через аксиальное смещение d данного рассеивающего объёма и его глубину H (т. е. расстояние от жёсткой поверхности поджимающего зонда) как $s \approx d/H$ (см. рис. 1), а величина I_0 характеризует изменения интенсивности между яркостными пятнами.

В обсуждаемом случае в формуле (1) в качестве размера пятна D необходимо взять характерный масштаб морфологических неоднородностей D_m , который в несколько раз больше размера спекловых пятен D_s (т. е. $D_m \gg D_s$). Отсюда видно, что в случае более крупных неоднородностей тот же самый уровень вариаций интенсивности за счёт геометрических искажений изображения достигается при существенно бóльших (в $D_m/D_s \gg 1$ раз) смещениях частиц ткани, чем для отдельных спеклов. Именно по этой причине изображения с подавленной спекл-структурой способны сохранять довольно высокую кросскорреляцию даже при деформациях порядка нескольких процентов и выше, которые уже обычно вызывают ярко выраженное мигание и «кипение»

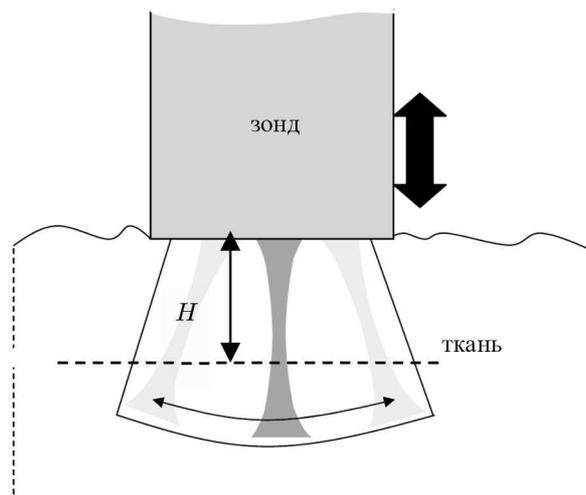


Рис. 1. Схема деформации биоткани за счёт прижима твёрдой поверхности зонда (направление деформации ткани показано толстой стрелкой)

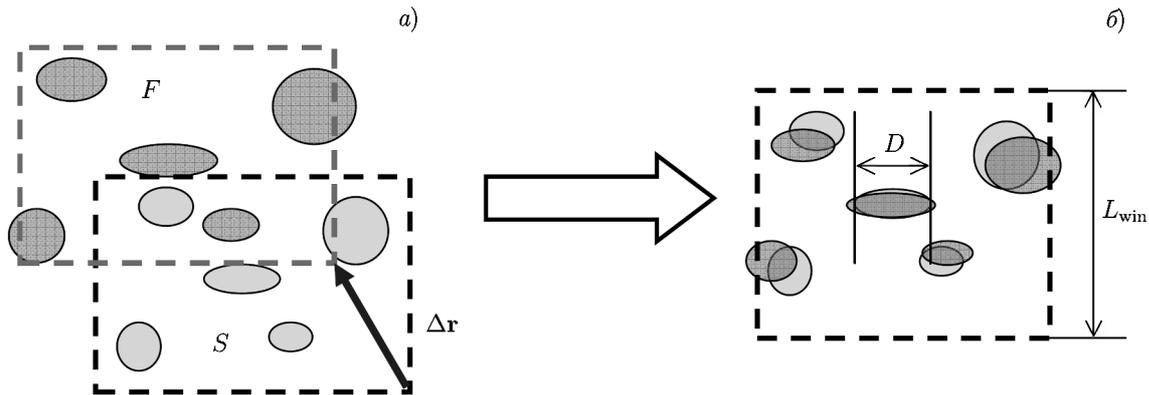


Рис. 2. Пояснение характерной деформации, необходимой для существенной декорреляции сравниваемых изображений

спекловой структуры. При этом для существенной декорреляции на уровне морфологических особенностей необходимо создать ещё более сильную деформацию.

Следует отметить, что изменения интенсивности, описываемые формулой (1), связаны, прежде всего, не с изменением относительных расстояний между рассеивателями (определяемых изменением их взаимного расположения), а с полным смещением рассеивателей d . По этой причине для приблизительно однородной деформации вариации интенсивности δI_{geom} возрастают пропорционально глубине. Смещение группы рассеивателей как целого может быть отслежено скользящим корреляционным окном, однако сопутствующее изменение взаимного расположения рассеивателей всё равно приведёт к некоторому снижению уровня корреляции даже между наилучшим образом соответствующими фрагментами сравниваемых изображений. Характерная деформация $s_{\text{geom}}^{\text{char}}$, при которой такое снижение становится существенным, как нетрудно понять, определяется отношением стороны корреляционного окна и характерного диаметра одного структурного элемента (пятна).

На рис. 2а схематически показаны находящиеся в пределах корреляционного окна S группы таких элементов на исходном изображении и те же элементы на изображении деформированной ткани в окне F , центр которого сместился. Процедура поиска максимума коэффициента корреляции позволяет найти смещение окна Δr , при котором исходная и деформированная группы элементов совмещаются наилучшим образом (как показано на рис. 2б). Однако, как уже было отмечено, и после такого совмещения отдельные элементы совпадают неидеально, причём для заметного снижения корреляции такое несовпадение в пределах окна со стороной L_{win} должно стать сравнимым с диаметром одного элемента D , т. е. $s_{\text{geom}}^{\text{char}} L_{\text{win}} \approx D$. Это условие определяет соответствующую характерную деформацию $s_{\text{geom}}^{\text{char}} \sim D/L_{\text{win}} = 1/N$ для существенной декорреляции, где $N = L_{\text{win}}/D$ — характерная длина стороны окна, выраженная через размер одного элемента. Для типичной при такого рода корреляционной обработке стороне окна порядка $20 \div 30$ пикселей и размера морфологического элемента $D \approx 4 \div 6$ пикселей (т. е. в несколько раз больше характерного диаметра спекла) характерная деформация $s_{\text{geom}}^{\text{char}}$ оказывается порядка $10 \div 30\%$ и более.

При этом в более жёстких областях, где локальная деформация в несколько раз слабее средней величины, корреляция может всё ещё оставаться довольно высокой. В результате получаемая карта корреляционной стабильности даёт наглядное представление о распределении жёсткости ткани в пределах ОКТ-изображения. В работах [8, 9] приведены примеры эластографических изображений, полученные *in vivo* и при работе с руки описанным выше методом корреляцион-

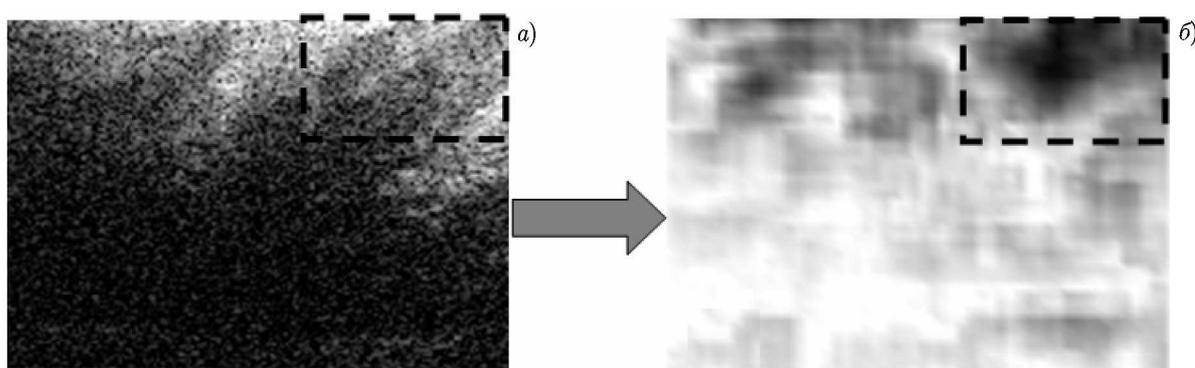


Рис. 3. Пример исходного яркостного изображения (а) и соответствующего ему эластографического изображения (б), полученного методом корреляционной стабильности (до данным работы [8], в которой была использована более наглядная цветная палитра, чем на эластограмме (б), показанной в оттенках серого в силу технических ограничений). В пределах выделенной штриховой линией прямоугольной области, соответствующей волосяной луковице, уровень корреляции составляет $0,65 \div 0,75$, тогда как на остальной части изображения, соответствующей более мягкой ткани, он не превышает $0,35 \div 0,45$. После подавления мигания спеклов с помощью отфильтровывания мелкомасштабных фурье-компонент и временного усреднения по нескольким кадрам корреляционная процедура выполнялась на уровне морфологически обусловленных неоднородностей изображения с масштабом $4 \div 6$ пикселей при размере корреляционного окна 20×20 пикселей

ной стабильности. При этом характерная деформация, создаваемая зондом, в согласии с приведёнными выше аргументами составляла несколько десятков процентов. При такой деформации спекловая структура сравниваемых изображений была уже совершенно декоррелирована, но для более крупных неоднородностей в определённых участках изображения корреляция оставалась довольно высокой [8, 10]. В частности, на таких изображениях участков кожи хорошо выделяются окрестности волосяных луковиц, являющихся более жёсткими структурными включениями (см. рис. 3).

Отметим, что при условии подавления спекловой структуры даже при таких больших деформациях возможно определить корреляционным методом и поле смещений (хотя и сильно сглаженное корреляционным окном), что, как было рассмотрено в [1], без подавления мигания спеклов было бы просто невозможно. Приведённые в работе [8] численные примеры показывают, однако, что по сравнению с методом, использующим первоначально восстановленные смещения для выделения контрастных по жёсткости областей, метод корреляционной стабильности применим в существенно более широком диапазоне деформаций. Кроме того, он более устойчив и по отношению к шумам. При этом в модельных примерах в статье [8] ещё не учитывались дополнительные ошибки, которые должны возникать при численном дифференцировании экспериментально восстановленных смещений. Поэтому картирование жёсткости на основе построения распределений корреляционной стабильности с этой точки зрения имеет явные достоинства.

1.2. Использование спекловой структуры ОКТ-изображений для эластографического картирования методом корреляционной стабильности

Метод корреляционной стабильности, основанный на использовании сравнительно крупномасштабных морфологических особенностей, в принципе позволил реализовать эластографический режим даже с помощью довольно медленного сканера. Однако для использования более

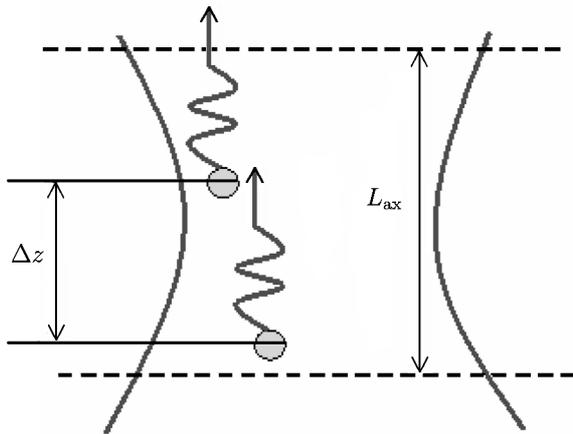


Рис. 4. Субразрешаемые рассеиватели, находящиеся в пределах одного объёма разрешения и дающие рассеянные волны, интерференция которых приводит к появлению специфической спекловой структуры ОКТ-изображений и миганию спеклов в процессе деформирования среды

изображения корреляционное окно может быть меньше, чем при использовании более крупномасштабных особенностей изображений, в связи с чем разрешение результирующего эластографического изображения может быть существенно выше.

Как понятно из обсуждения в работе [1] простой модели мигания спеклов (см. рис. 4), степень изменения интенсивности спекловых пятен напрямую определяется величиной локальной деформации в среде. Из этой модели нетрудно оценить характерную деформацию s_{blink} , при которой происходит мигание спекла (т. е. интерференция волн от субразрешаемых рассеивателей изменяется с деструктивной на конструктивную). Если рассмотреть простейший случай двух одинаковых по силе рассеивателей, первоначально разнесённых на расстояние Δz по глубине в объёме разрешения с аксиальной длиной L_{ax} , то для этого необходимо, чтобы обусловленная деформацией s_{blink} дополнительная разность хода интерферирующих волн при обратном рассеянии достигла половины длины волны, $2k \Delta z s_{\text{blink}} = \pi$, где k — волновое число оптического поля. Учитывая, что расстояние $\Delta z \leq L_{\text{ax}}$, получаем, что соответствующая миганию спеклов характерная локальная деформация $s_{\text{blink}} \approx \pi / (2k \Delta z) \geq \lambda / (4L_{\text{ax}})$. Для типичного отношения $L_{\text{ax}} / \lambda \approx 10$ получаем $s_{\text{blink}} \approx 2,5\%$. Эта оценка хорошо согласуется с экспериментальными данными для типичных (т. е. не сверхширокополосных, у которых длина когерентности приближается к длине волны) ОКТ-сканеров. Таким образом, вполне характерной является ситуация, когда именно эффект мигания спеклов вносит доминирующий вклад в декорреляцию ОКТ-изображений деформируемой среды.

Далее отметим следующее. Поскольку локальная деформация обратно пропорциональна локальной жёсткости среды, эффект мигания должен быть существенно менее выражен в более жёстких областях, так что корреляционное картирование на уровне спекловой структуры также должно давать представление о пространственном распределении жёсткости биоткани. Деформация s_{blink} на порядок меньше обсуждавшихся выше характерных деформаций, приводящих к декоррелированию более крупномасштабных морфологически обусловленных структур на изображениях с подавленным миганием спеклов. Поэтому для обеспечения работоспособности спеклового варианта эластографического картирования на основе корреляционной стабильности (особенно в режиме «с руки») требуется достаточно высокая скорость получения ОКТ-кадров, чтобы за

крупных элементов изображения, как правило, требуется увеличить корреляционное окно, чтобы обеспечить достаточное число независимых элементов в окне, что, соответственно, снижает разрешение результирующих эластографических изображений. Кроме того, для некоторых типов изображений (например, некоторых слизистых биотканей) наличие выраженных морфологических структур вообще не характерно. Поэтому после подавления спекловой структуры может практически не остаться независимых элементов изображения, которые могли бы использоваться для корреляционной обработки. Между тем спекловая структура у таких изображений имеется и, в принципе, тоже может использоваться для реализации эластографического подхода, основанного на принципе корреляционной стабильности. Более того, при использовании самой мелкомасштабной спекловой структуры изобра-

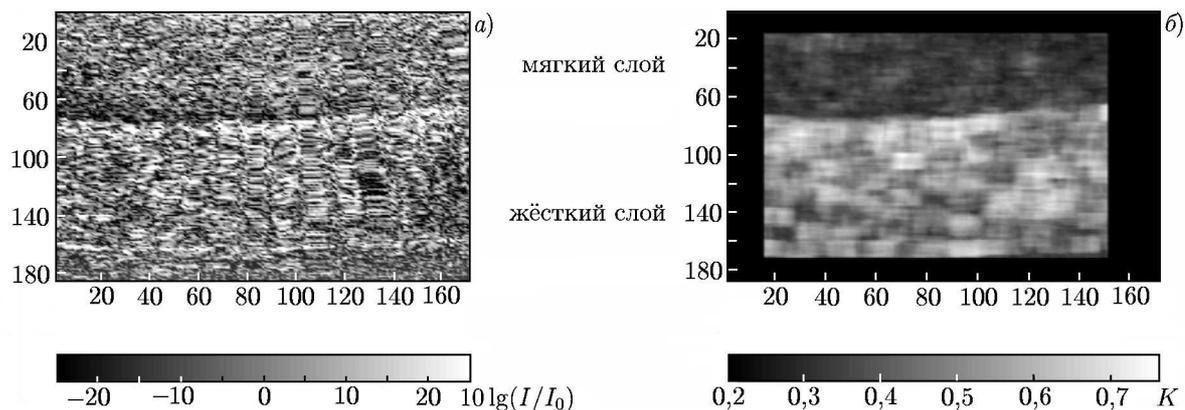


Рис. 5. Пример получения эластографического изображения (*б*; K — коэффициент корреляции) за счёт использования корреляционной стабильности нескольких последовательно записанных изображений (*а*; нормированная интенсивность I/I_0 в децибелах) фантомного двуслойного образца из силикона, деформируемого ОКТ-зондом, по данным [10]. По осям отложены координаты в пикселах. Жёсткость слоёв отличалась примерно в 3 раза (в силу технических ограничений данной публикации эластограмма приведена в оттенках серого)

межкадровый промежуток времени деформация ткани изменялась меньше (а лучше существенно меньше), чем на s_{blink} . С учётом естественных движений исследуемой ткани и нестабильной поддержки ОКТ-зонда рукой для этого требуются скорости не менее нескольких десятков кадров в секунду. Однако при обеспечении более стабильного контакта зонда и ткани даже скорости около 10 кадров в секунду оказывается вполне достаточно для такого картирования. Пример полученного на спекловом уровне эластографического изображения приведён на рис. 5 для двухслойного силиконового фантома (при этом положение ОКТ-зонда контролировалось штативом). Другие примеры приведены в работе [10] как для фантомных образцов, так и биоткани *in vivo* (пример выделения более жёсткого рогового слоя кожи пальца человека).

Проведённое выше обсуждение эффектов мигания спеклов показывает, что, наряду с фазовым методом на основе картирования смещений (DB-подход), метод получения эластографических изображений на основе корреляционной стабильности (CS-подход) в ОКТ имеет существенные преимущества по сравнению с корреляционным методом первоначального восстановления поля смещений. Последний метод из-за выраженного мигания спеклов оказывается обычно нереализуемым в ОКТ с точностью, необходимой для последующего восстановления поля деформаций. В то же время в CS-подходе мигание спеклов, наоборот, играет положительную роль и служит информативной характеристикой. При этом в CS-подходе исключается необходимость численного дифференцирования. Можно отметить, что в последнее время аналогичный подход, основанный на наблюдении декорреляции спеклов обратнорассеянного оптического излучения, удалось успешно применить и в совершенно иной области — для визуализации неоднородных деформаций в сильно рассеивающей гранулированной среде [11].

Как уже отмечено выше, характерные деформации, требуемые для реализации CS-подхода на уровне спекловой структуры, должны быть на порядок ниже, чем при реализации аналогичного подхода на уровне корреляции более крупных морфологических особенностей изображений. С другой стороны, проведённый в работе [1] анализ фазового метода оценки смещений ясно показывает: чтобы исключить неоднозначное определение смещений, необходимо следующее. Фаза зондирующей волны должна очень мало варьироваться в пределах глубины кадра: $2kHs \ll 1$ (см. условие (11) из статьи [1]), что требует на несколько порядков меньших изменений деформации s между соседними изображениями, чем в случае реализации CS-подхода даже на спекловом

уровне. Соответственно, при той же скорости изменения деформации требуются на несколько порядков более высокие скорости получения сравниваемых изображений (т. е. уже не несколько десятков, а несколько тысяч изображений в секунду). Для большинства ОКТ-сканеров в ближайшие годы такие скорости достижимы только для отдельных вертикальных профилей (А-сканов). Однако из-за неоднородности распределения рассеивателей в ткани отдельные А-сканы имеют существенные флуктуации, вносящие случайные погрешности при оценке распределения смещений частиц ткани по глубине. Эти погрешности могли бы быть усреднены при сравнении фаз двумерных изображений, однако обычно скорости получения двумерных изображений (В-сканов) не превышают нескольких десятков кадров в секунду, что недостаточно для фазового метода. С другой стороны, для реализации CS-подхода такие скорости уже могут быть вполне достаточны.

В работах [8–10] рассмотрено использование CS-подхода для получения эластографических изображений, дающих представление о неоднородности локальной жёсткости на качественном уровне (в некотором смысле аналогично макроскопической пальпации), хотя в принципе в этом подходе возможно получение количественной информации о различии жёсткости различных областей исследуемой ткани. Детальное обсуждение этого вопроса выходит за рамки данной работы и будет опубликовано отдельно.

Следует также отметить, что обсуждаемый в данном разделе подход на основе использования корреляционной стабильности изображений имеет явные параллели с некоторыми рассматриваемыми в следующем разделе методами картирования потока жидкости и визуализации сети сосудов в биоткани.

2. ПРОБЛЕМА ВИЗУАЛИЗАЦИИ КРОВОТОКА В ОКТ

Как известно, живые клетки человеческого организма находятся на удалении 100 мкм и менее от пронизывающих биоткань кровеносных сосудов, обеспечивающих эти клетки необходимым для их функционирования кислородом. В связи с этим неотъемлемыми компонентами здоровых биологических тканей являются кровоток и обеспечивающая его сеть кровеносных сосудов. Отклонения в развитии сосудистой системы связаны с различными заболеваниями организма, включая рак и иные патологии. Изменение сети микрососудов в опухолях, заключающееся в формировании новых (хотя часто патологически изменённых и хаотически ориентированных) сосудов, называется неоваскулярным ангиогенезом. Ряд предлагаемых в последнее время новых методик лечения рака основан на разрушении именно этих сосудистых новообразований («антиангиогенные» методы терапии) в отличие от более традиционных подходов, в которых целью воздействия являются собственно раковые клетки. В связи с возникновением таких новых подходов и по ряду других причин развитие методов непосредственной трёхмерной (3D) визуализации микроциркуляции крови в биотканях *in vivo* представляется интересной в научном плане и важной для клинических приложений задачей, решение которой оказалось неожиданно сложным технически.

К настоящему времени большинство известных методов медицинской трёхмерной визуализации уже привлечено к решению различных аспектов этой проблемы, в том числе компьютерная томография (СТ) с использованием контрастных агентов, доплеровские ультразвуковые методы и магнито-резонансная (MR) ангиография. Кроме того, рассматривается целый ряд оптических методик, включая доплеровские методы измерения потоков, лазерные методы спекл-контрастной визуализации, прижизненной (*in vivo*) флуоресцентной микроскопии, диффузной корреляционной спектроскопии, фотоакустические методы, а также поляризационные методы визуализации живых биотканей для оценки различных характеристик кровотока. Литература по этой теме весьма обширна. Для заинтересованного читателя можно указать, например, ключевые рабо-

ты [12–15].

Следует отметить, что каждый из таких подходов имеет свои достоинства и недостатки с точки зрения простоты реализации, степени инвазивности, возможности томографической 3D-визуализации, чувствительности и глубины зондирования, контраста, разрешающей способности, необходимости дополнительных контрастных агентов. Также имеет значение, возможна ли визуализация только сосудистой сети или ещё и поля скорости потоков, непосредственное изображение сетки сосудов или определённых параметров предполагаемой модели кровотока и т. д. В течение последних 15 лет различные исследовательские группы изучали в том числе и применимость методов ОКТ для визуализации кровотока в биотканях, прежде всего для сети капиллярных сосудов. В данном разделе мы рассмотрим именно эти аспекты использования ОКТ для детальной визуализации сосудистой системы в биотканях, включая структуру этой системы и определение количественных параметров кровотока.

Для визуализации крови в этих методах используется тот или иной механизм контраста, позволяющий отличить её от фоновой, окружающей сосуда, биоткани. В оптических измерениях, в том числе в ОКТ, такой контраст может быть связан со свойствами поглощения света кровью, её движением и/или её отличием от фоновой ткани по рассеивающим и вязкоупругим свойствам. Различия первого типа (по поглощению) используются в фотоакустических и некоторых ОКТ-методах, см., например, [16]. Второй тип контраста (по движению) используется в многочисленных ОКТ-подходах, в той или иной форме основанных на эффекте Доплера (доплеровская ОКТ). Третий тип контраста (по рассеянию, вязкости и упругости) используется в различных ОКТ-методах, основанных на оценке изменчивости (дисперсии) спекловой структуры и фазы ОКТ-изображений. Поскольку подходы второго и третьего типов наиболее широко используются в ОКТ, именно они будут подробнее рассмотрены ниже.

2.1. Фазово-доплеровский ОКТ-подход к картированию кровотока

Как известно, параллельная направлению оптического пучка компонента v_z скорости кровотока приводит к частотному сдвигу сигнала, принимаемого ОКТ-сканером; доплеровский сдвиг частоты

$$f_D = 2nv_z/\lambda, \quad (2)$$

где λ — центральная длина волны зондирующего оптического пучка, n — показатель преломления ткани. При этом компонента $v_z = v_T \cos \theta_D$, где v_T — полная скорость, которая обычно и представляет интерес, а θ_D — так называемый доплеровский угол. В принципе, экспериментально измеренные величины f_D и θ_D позволяют найти полную скорость кровотока.

На практике, однако, определение обеих величин оказывается весьма проблематичным. Для типичной скорости кровотока в капиллярах порядка долей миллиметра в секунду доплеровский сдвиг частоты согласно формуле (2) составляет порядка $5 \div 15$ кГц. Настолько малый сдвиг частоты чрезвычайно трудно измерить непосредственно ввиду широкого спектра оптического излучения, типичного для ОКТ-сканеров [17]. Чтобы обойти эту проблему, в практических реализациях этого подхода используется измерение текущей фазы ОКТ-сигнала Φ , по которой затем оценивается доплеровский сдвиг

$$f_D = \frac{\Phi}{2\pi \Delta t}. \quad (3)$$

Здесь Δt — временной интервал между последовательными одномерными профилями по глубине (А-сканами), полученными приблизительно из одной пространственной области. Величина $\Delta t = 1/f_A$, где f_A — частота получения А-сканов ОКТ-системой (типичное значение порядка десятков кГц).

Обычная оценка фазового сдвига Φ основана на взаимной корреляции А-сканов, так что в минимальном варианте требуется сравнить два последовательных скана, при этом использование большего числа сканов (например, 8 или 16 А-сканов) улучшает качество оценки [17, 18]. Для вычисления фазового сдвига Φ исследовались различные возможности использовать синфазные (I) и квадратурные (Q) компоненты принимаемого ОКТ-детектором сигнала [17–19]. В простейшем случае это может быть просто нахождение арктангенса отношения квадратурной и синфазной компонент. Более высокая точность и вычислительная эффективность могут быть достигнуты при использовании так называемой двумерной оценки Касаи [20]

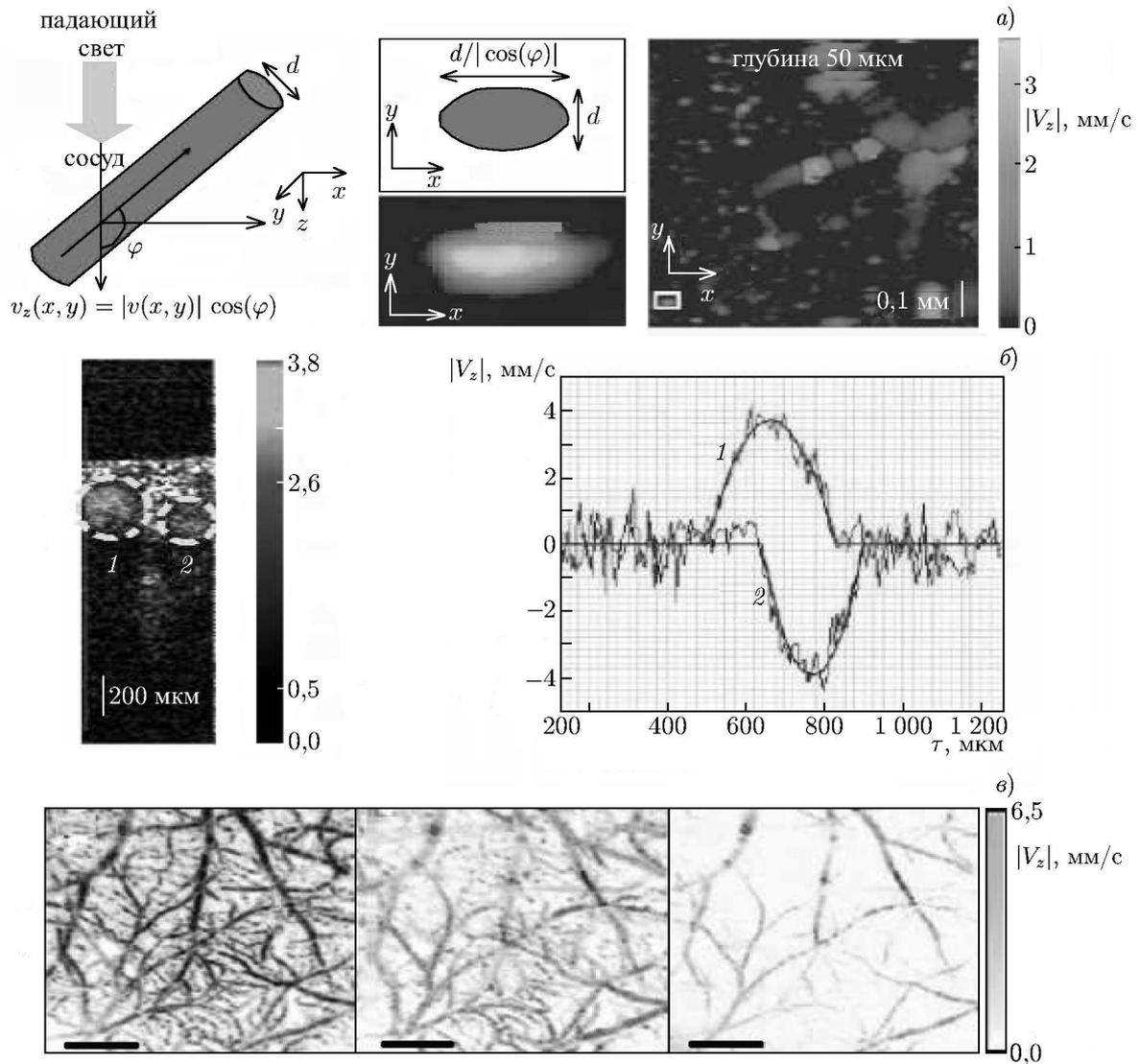
$$\Phi = \arctg \left\{ \frac{\sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N (I_{m,n+1} Q_{m,n} - Q_{m,n+1} I_{m,n})}{\sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N (I_{m,n+1} I_{m,n} + Q_{m,n+1} Q_{m,n})} \right\}. \quad (4)$$

Здесь m — индекс усреднения в осевом направлении (число M имеет смысл «длины» окна усреднения вдоль оси), n — номер А-скана в последовательности таких сканов, получаемых при сканировании в поперечном направлении (соответственно, число N отвечает размеру «пакета» таких сканов при усреднении в поперечном направлении).

Подобного рода оценка фазы является общей для большинства доплеровских ОКТ-систем, которые в связи с этим называются системами с разрешением фазы. Ситуация здесь аналогична случаю использования импульсных сигналов в медицинских ультразвуковых исследованиях. В них также широко распространённые подходы не измеряют непосредственно доплеровский сдвиг частоты, а косвенно оценивают его на основе измерения фазы заполнения (т. е. несущей волны) ультразвукового радиоимпульса [21, 22].

Другой проблемой, связанной с обсуждением эффекта Доплера (2), является определение доплеровского угла θ_D , необходимого для оценки полной скорости v_T по измеренной аксиальной компоненте v_z . Угол θ_D можно, в принципе, получить на основе информации об ориентации сосудов, содержащейся в трёхмерных структурных ОКТ-изображениях. Для небольшого числа слабоискривлённых сосудов это можно сделать достаточно просто, но для большинства сильноветвящихся малых сосудов, обычно исследуемых с помощью доплеровских ОКТ-систем, такое определение ориентации оказывается весьма проблематичным. Тем не менее примеры получения изображений полных полей кровотока методами доплеровской ОКТ известны (см., например, [23–25]).

В целом, можно сказать, что доплеровские ОКТ-методы являются мощным средством, позволяющим формировать трёхмерные изображения кровотока в тканях с возможностью получить и количественную информацию. Основные трудности этого подхода связаны с маскирующим влиянием некоторых факторов, не относящихся к собственно течению крови в сосудах. Среди них можно отметить, например, движение ткани в целом (хорошо известная и широко изучаемая в контексте доплеровской ОКТ проблема клаттер-помех (tissue clutter)); измерительные шумы при определении фазы в ОКТ-системах; сильную зависимость чувствительности измерений от доплеровского угла. Также существенна проблема неопределённости измерений фазы с точностью до целого числа периодов (в зависимости от относительных величин скорости потоков и скорости получения А-сканов в ОКТ-системе) и, наконец, неспособность доплеровских методов обнаруживать кровотоки с очень малыми скоростями, типичными для наиболее тонких сосудов-капилляров, особенно ориентированных почти перпендикулярно направлению распространения зондирующего оптического пучка. Кроме того, необходимые для доплеровских алгоритмов расчёты требуют больших вычислительных мощностей. Несмотря на такого рода осложняющие факторы, в определённых обстоятельствах доплеровские ОКТ-методы позволяют получить уникальные изображения кровотока в сосудах. На рис. 6 показаны примеры изображений кровотока в сосудах, взятые из литературы по доплеровской ОКТ.



Известны также варианты доплеровских ОКТ-методов, которые не дают количественных характеристик скорости потоков, но, тем не менее, используют эффект Доплера при построении изображения кровотока, чтобы отличить ОКТ-сигналы от сосудов с движущейся заполняющей жидкостью и окружающей статической ткани. К таким методам относится «мощностный» доплеровский подход («power Doppler») [17, 26, 27] и оптическая ангиография [24, 28–31]. В этих методах необходимо отфильтровать спектральную полосу, соответствующую вкладом статической (неподвижной) ткани и так называемым клаттер-помехам, обусловленным её медленными движениями. Остальные частотные компоненты приписываются вкладу движущейся крови. Определение оптимальных характеристик фильтра, убирающего клаттер-помехи, является сложной задачей, поскольку сигнал, связанный с движениями ткани, часто перекрывается с вкладом собственно кровотока. При этом получается, что «эффективный клаттерный фильтр» неизбежно удаляет и часть полезного сигнала от низкоскоростного кровотока.

Для компенсации помех, обусловленных переменными во времени движениями ткани, были предложены адаптивные фильтры [29]. По сравнению с фазово-доплеровскими методами получения цветных (с количественными градациями) изображений кровотока, такие подходы за счёт усреднения обеспечивают более высокую чувствительность обнаружения малых сосудов с низкоскоростным кровотоком. Также они имеют меньшие искажения и меньшую зависимость от доплеровского угла, хотя это достигается за счёт потери количественной информации о величине скорости. При этом, однако, оказывается возможным, по крайней мере, сохранить информацию о знаке проекции потоков на направление зондирования: после отфильтровывания клаттерных помех могут быть выполнены ещё процедуры фильтрации для выделения областей, дающих положительные и отрицательные доплеровские сдвиги частоты, которые могут быть закодированы цветом. После этого формируется единое доплеровское изображение с цветным кодированием знака (направления) кровотока [32]. Иллюстративные изображения, полученных методом «мощностного» доплеровского картирования и оптической ангиографии приведены на рис. 7 (оригинальные цветные изображения работ [27, 31] представлены в градациях серого).

2.2. Методы картирования кровотока на основе временной изменчивости ОКТ-изображений

В качестве альтернативы доплеровским (разрешающим фазу) методам картирования кровотока для преодоления некоторых из отмеченных выше трудностей и улучшения картирования наиболее мелких сосудов были предложены подходы, основанные на использовании изменчивости ОКТ-сигналов. В общем случае такие подходы основаны на определении различий между кадрами (т. е. сравнении двумерных В-сканов) в отличие от методов, использующих сравнение соседних одномерных сканов (А-сканов), как обсуждалось выше для фазово-доплеровских методов картирования. Поскольку промежуток времени между соседними кадрами значительно больше, чем между соседними А-сканами, на сравниваемых кадрах сигналы от областей кровотока и окружающих тканей различаются более существенно, что часто улучшает обнаружение мелких сосудов. При этом приходится отказаться от получения количественной информации о скорости кровотока, однако такие подходы имеют много достоинств. В частности, можно отметить существенное снижение вычислительных затрат, лучшее подавление артефактов, обусловленных движениями ткани, независимость от доплеровского угла и отсутствие проблемы неоднозначного определения фазы, меньшую зависимость от фазовой стабильности ОКТ-системы и, как результат, существенно более высокую чувствительность обнаружения наиболее тонких капиллярных сосудов [33–36].

При этом важно подчеркнуть, что такие методы позволяют визуализировать структуру со-

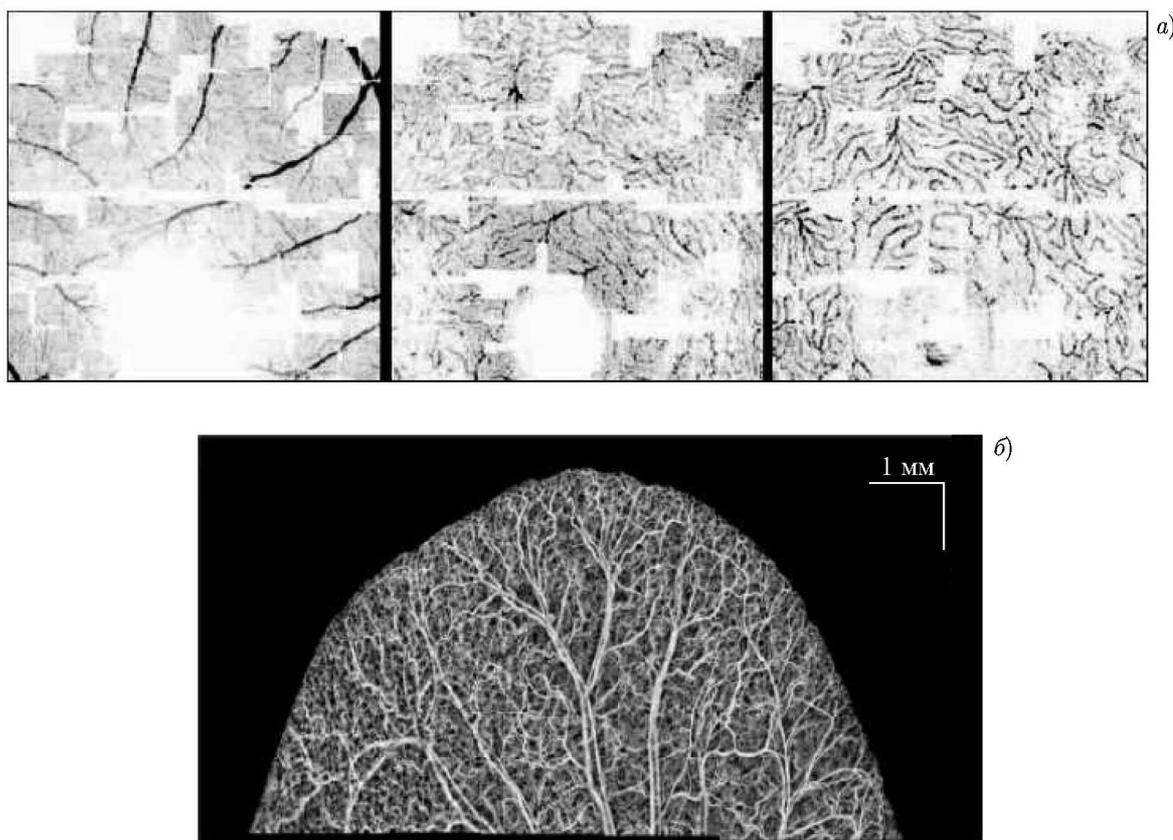


Рис. 7. Примеры ОКТ-визуализации кровеносной сети в ткани методами, не дающими информации о скорости потоков: *a* — мощностная доплеровская ОКТ-визуализация сосудистой оболочки человеческого глаза для трёх различных глубин изображения, по данным работы [27]; *б* — ОКТ-визуализация микрососудов уха мыши на основе многопараметрической классификации оптического сигнала по данным работы [31] (в силу технических ограничений данной публикации, оригинальные изображения приведены в оттенках серого)

судистой сети (её архитектуру), но не дают непосредственной информации о динамических характеристиках (скоростях и направлении) кровотока. Очевидно, что выбор ОКТ-системы для визуализации кровотока должен зависеть от типа клинической информации, которую требуется получить (т. е. необходимости получить именно данные о скорости кровотока или только о структуре сети кровеносных сосудов, предполагаемом характере движения артефактов, относительной важности визуализации более мелких или более крупных сосудов и т. д.). При этом также должны учитываться ограничения, налагаемые параметрами самой ОКТ-системы (как аппаратной, так и программной её части), и, наконец, следует взвесить все особенности, свойственные каждому из отмеченных двух основных классов методов ОКТ-исследования кровотока.

Как уже было отмечено, большинство методов, использующих изменчивость ОКТ-изображений, не требует столь высоких вычислительных затрат, как при обработке последовательных А-сканов в случае доплеровских ОКТ-методов. Вместо этого используется в значительной мере более простая обработка отдельных ОКТ-кадров (В-сканов), часто основанная на обычных яркостных изображениях структуры биоткани [37]. В качестве примера реализации такого рода методов ниже более подробно рассмотрен недавно развитый в ОКТ подход, основанный на использовании изменчивости спекловой структуры изображений (svOCT).

Основная идея, лежащая в основе svOCT-подхода, довольно проста. Текстура спеклов ОКТ-изображения биоткани является весьма сложной и непредсказуемой по всему полю изображения, но при этом она является более стабильной во времени (имеет более высокую «временную устойчивость») для тех элементов изображения, которые соответствуют «жестким» областям биоткани и существенно менее устойчива для областей изображения, соответствующих жидкости (крови). Действительно, следует ожидать, что «жидкие пикселы» на сравниваемых кадрах должны декоррелировать существенно быстрее, чем пикселы для окружающих областей ткани, поскольку локализованные рассеиватели в жидкости (красные кровяные клетки) являются гораздо более подвижными благодаря меньшей вязкости жидких областей. Эта более высокая подвижность, проявляющаяся в виде более быстрой декорреляции ОКТ-сигнала, может быть связана как с конвективным движением частиц в жидкости (собственно потоки), так и с их случайным (броуновским) движением, которые существенно менее выражены в окружающей «жесткой» биоткани. Такое различие во временной зависимости рассеивающих свойств «жестких» и жидких сред, обеспечивающее контрастность изображений в svOCT-подходе, хорошо известно [38]. Так, рис. 8а показывает отличие между гауссовым («жесткие» области) и рэлеевским (жидкие области) типами распределения для зависящих от времени спекловых паттернов [38].

Отмеченное различие между «жесткими» и жидкими областями по изменчивости спеклов (speckle variability, SV) может быть выявлено с помощью довольно простой и в то же время устойчивой вычислительной процедуры. Для сравниваемых кадров (В-сканов) одного и того же участка ткани оценивается дисперсия интенсивностей I отдельных пикселов для некоторого количества таких кадров:

$$SV_{ij} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (I_{nij} - I_{ij}^{\text{mean}})^2. \quad (5)$$

Здесь i и j — координаты пикселов в поперечном направлении и по глубине соответственно для В-сканов с номером n , при этом типичное количество N сравниваемых кадров (часто называемое размером временного окна) составляет $2 \div 10$. Величина I_{ij}^{mean} является усреднённой по времени интенсивностью для выбранной временной последовательности пикселов [34].

Рисунок 8б схематически иллюстрирует вычисление дисперсии интенсивности спеклов в соответствии с уравнением (5). Далее на рис. 8в непосредственно сравниваются результаты подходов svOCT и доплеровской ОКТ, полученные для контролируемого потока на фантомном образце при изменении скорости потока и направления зондирования (доплеровского угла). Хорошо видно существенное различие результатов для двух сравниваемых подходов. Подчеркнём также, что в доплеровском подходе обычно принято формировать и анализировать изображение как набор томограмм в аксиальном направлении (т. е. набор изображений в плоскости xz в глубину ткани). Напротив, в svOCT-подходе результирующие трёхмерные данные обычно представляются в виде проекции на латеральную плоскость xy при фиксированной глубине, а данные по глубине (т. е. координате z) кодируются цветом. Соответствующие примеры показаны на рис. 9 (цветное кодирование заменено оттенками серого).

Недостаточно исследованной и сложной проблемой для ОКТ-подходов к визуализации сосудов, использующих изменчивость кадров, является влияние артефактов, связанных с многократным рассеянием. Оно приводит к искусственному (ложному) контрасту по изменчивости изображения для областей, лежащих за кровеносными сосудами по глубине. Метод, позволяющий снизить такого рода «размазывание» изображений сосудов и уменьшить затенение ими нижележащих областей, основан на использовании так называемой ступенчатой по глубине экспоненциальной фильтрации. Хотя такой метод несколько уменьшает дисперсию интенсивности спеклов, было показано, что он позволяет в целом удовлетворительно сохранить микроструктуру

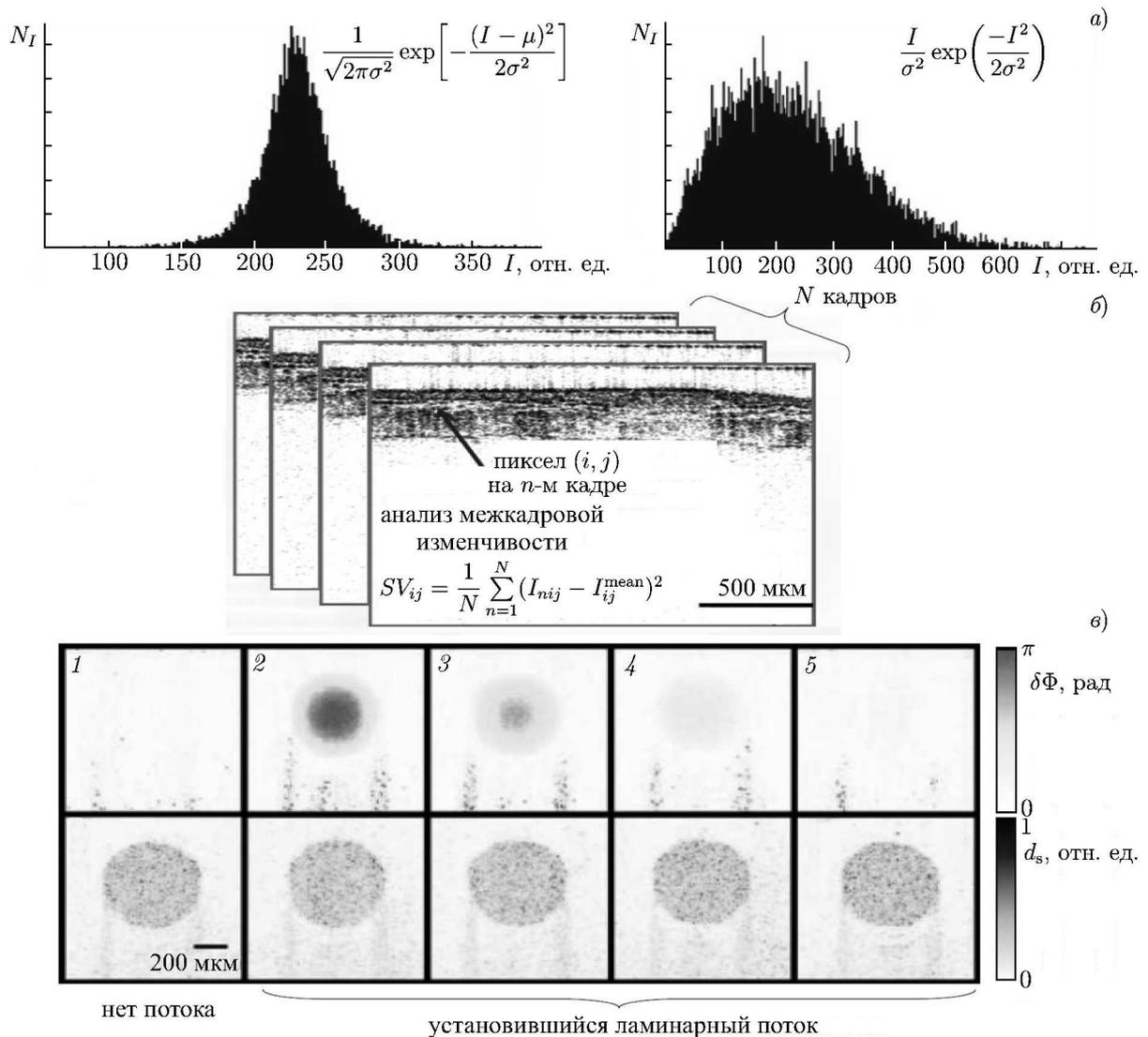


Рис. 8. Схематическое пояснение принципа получения изображений кровеносных сосудов на основе различия временной изменчивости спекл-паттерна для рассеивающих частиц в жидкости и окружающей «твёрдой» ткани. Ряд (а) — иллюстрация различий статистических свойств изменчивости интенсивности спеклов для «жёстких» областей ткани (распределение гауссового типа) и рассеивателей в жидкости (рэлеевского типа) по данным работы [38] (на гистограммах I — интенсивности пикселей, N_I — число соответствующих отсчётов). Ряд (б) — пояснение принципа анализа межкадровой изменчивости интенсивности пикселей на яркостных ОКТ-изображениях для выделения заполненных кровью сосудов, в области которых за счёт существенной меньшей вязкости и большей подвижности рассеивателей в жидкости декорреляция проходит существенно быстрее, чем в окружающей «жёсткой» ткани (по данным работы [35]). Ряд (в) — непосредственное сравнение изображений сечения потока жидкости в фантомном образце, полученных методом фазово-доплеровской ОКТ (верхний ряд, $\delta\Phi$ — сдвиг фаз) и методом svOCT (нижний ряд, d_s — дисперсия спеклов по интенсивности) для различных скоростей потока v_T и углов зондирования θ_D . Скорость потока $v_T = 0$ на паре снимков 1 и $v_T = 24$ мм/с на остальных парах снимков. На паре снимков 2 угол $\theta_D = 75^\circ$, 3 — 80° , 4 — 85° , 5 — $89,5^\circ$. Как видно, svOCT-изображения демонстрируют по сравнению с доплеровскими гораздо большую стабильность (независимость от скорости потока и доплеровского угла, по данным работы [34])

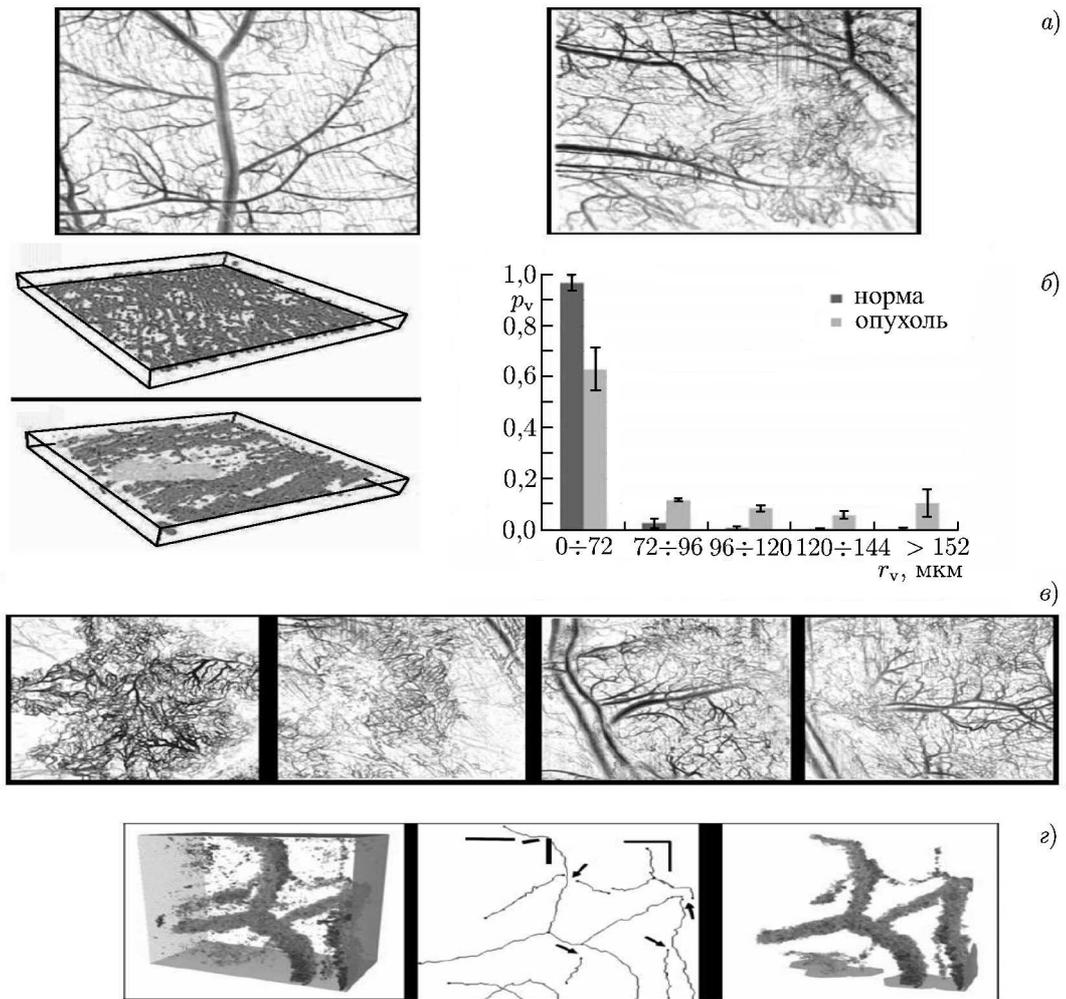


Рис. 9. Примеры трёхмерных ОКТ-изображений, иллюстрирующие различия архитектуры сосудистой сети в опухолевых и здоровых тканях, полученные с помощью временной изменчивости спектров (svOCT) в модельных экспериментах с животными и на человеке. Ряд (а) — svOCT-визуализация сосудистой сети в спинной области мыши (неподвижность которой в пределах окна обследования обеспечена специальным зажимом), показывающая различие между «упорядоченной» структурой сети в здоровой ткани (слева) и «хаотичной» структурой в области опухоли (справа) по данным работы [35]. Ряд (б) — пример гистограммы, количественно характеризующей различия тканей в норме и в области опухоли по степени неравномерности пространственного распределения сосудов (p_v — объёмная доля частиц биоткани, r_v — расстояние до ближайшего сосуда), и соответствующие трёхмерные svOCT-изображения ткани в норме (верхняя картинка) и опухоли (нижняя). Области с различной плотностью сосудов выделены различными оттенками серого по данным модельных экспериментов на мышах [39]. Ряд (в) — иллюстрация значительных различий сосудистой структуры для четырёх модельных опухолей предположительно одного типа на примере svOCT-изображений, полученных для спинной области мышей, зафиксированных в зажимах аналогично примерам (а) и (б). Ряд (г) — примеры трёхмерных svOCT-изображений сосудистой сети человека, полученных в области опухоли в ротовой полости пациента, страдающего от пострadiационного поражения спустя два года после курса радиационной терапии (по данным работы [40]). Приведены как исходное изображение (слева), так и подвергшиеся обработке с целью извлечения количественной информации по ориентации и плотности сосудистой сети (в центре и справа)

сети сосудов [41, 42]. Степень ослабления при такой фильтрации контролируется регулируемым параметром, пропорциональным сумме вкладов «изменчивых пикселей», лежащих выше области, которую требуется очистить от их затеняющего влияния [36, 43].

Ещё одной серьёзной проблемой в ОКТ-методах, основанных на изменчивости изображений, является движение ткани в целом на сравниваемых кадрах. В этом смысле сам принцип такого подхода, позволяющий отличить области кровотока от окружающих тканей (и использование при этом сравнении относительно больших по длительности временных промежутков между двумерными кадрами, а не между отдельными А-сканами по глубине), делает этот подход восприимчивым к маскирующему влиянию движений визуализируемой ткани. Для подавления таких эффектов межкадровое сравнение требует новых методов оптимального формирования ОКТ-изображений, которые могут отличаться от традиционно получаемых ОКТ-сканов в плоскости xz , используемых затем для формирования трёхмерных изображений путём собирания этих сканов в y -направлении. Например, может потребоваться получение нескольких повторных xz -томограмм перед тем, как будет сделан следующий шаг сканирования Δy по второй поперечной координате [18, 43].

Временные вариации спекловой структуры на получаемых при этом изображениях лежат в основе корреляционного картирования («correlation mapping»), при котором кросскорреляция соседних двумерных изображений при «плотном сканировании» (шаг по горизонтальной y -координате намеренно выбирается меньшим, чем поперечное разрешение сканера) делает возможным отличить жидкость (кровь) и окружающую ткань [44]. Также отметим, что оптимизировать параметры процедур обработки изображений (например, число В-сканов, подвергаемых временному усреднению, т. е. параметр N в уравнении (5)) нужно с учётом конкретной цели и условий обследования, включая диапазон расстояний и направлений предполагаемых маскирующих движений ткани [35]. Надлежащим образом выполненная оптимизация с учётом конкретных условий выполняемой визуализации способна значительно повышать контрастность получаемых svОСТ-методом изображений кровотока [35].

Несмотря на отмеченные выше проблемы, большое число недавних работ демонстрирует впечатляющие возможности ОКТ-методов, основанных на использовании изменчивости кадров для визуализации кровотока, в том числе микрососудов в условиях модельных экспериментов на животных *in vivo* [39], как показано на рис. 9а–в. Более того, недавно были получены и многообещающие результаты испытаний svОСТ-метода на людях — здоровых добровольцах и пациентах с раковыми заболеваниями, страдающими от последствий радиационного воздействия. Возможность внедрения такого рода обследований *in vivo* в клиническую практику представляется очень интересной сложной задачей [40]. Рис. 9г демонстрирует показательные примеры визуализации сосудистой системы, полученные на основе использования изменчивости спекловой структуры ОКТ-изображений.

Наконец, в контексте сделанного выше замечания о том, что в этом подходе обычно теряется информация о направлении и скорости кровотока, интересно отметить недавнюю работу [45], где продемонстрирована возможность в том числе и количественного описания потоков при помощи данных по изменчивости спекловой структуры в ОКТ-изображениях.

В целом можно сказать, что возможности ОКТ-методов могут быть существенно расширены за пределы «стандартной» визуализации структуры биотканей, включая получение очень важной информации о кровотоке и структуре сети сосудов. Эта дополнительная функциональная возможность очень важна для различных приложений в биологии и медицине. Она позволяет получить в динамике и *in vivo* информацию о функционировании биоткани, в том числе для диагностики различных патологий, например, раковых заболеваний, при терапии которых ряд методов использует именно воздействие на сосудистую структуру опухолей. Ввиду этого разви-

тие ОКТ-методов визуализации микрокровотока *in vivo* является очень актуальной темой работ во многих исследовательских и промышленных лабораториях в контексте многочисленных доклинических и клинических приложений. Фазово-доплеровские методы и методы, основанные на временной изменчивости спектров, основные особенности которых были обсуждены выше, открывают многообещающие перспективы для обнаружения, визуализации, количественного описания и мониторинга микроциркуляции в биотканях. Проблемы, возникающие при реализации предлагаемых методов визуализации кровотока, решаются в ходе проводимых исследований.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе рассмотрены принципы получения дополнительной, по сравнению с обычными яркостными изображениями, информации о биоткани. Проведённое рассмотрение показывает, что в ближайшее время открываются реальные возможности создать многофункциональный ОКТ-сканер, позволяющий осуществлять несколько функционально различных типов визуализации практически одновременно. В этом смысле по аналогии с уже введёнными в клиническую практику комбинированными ультразвуковыми сканерами, сочетающими обычные и эластографические режимы, в ОКТ в ближайшее время открываются перспективы создания мультимодальных сканеров. Можно ожидать, что при использовании практически одних и тех же аппаратных средств такие системы в дополнение к обычным яркостным изображениям позволят получать поляризационно-чувствительные изображения (обсуждавшиеся в первой части [1] данной работы), проводить эластографическое картирование (не требующее дополнительных источников возбуждения вибраций или сдвиговых волн) и выполнять картирование кровотока. Такая многофункциональность является очень важной для клинических применений, поскольку практически одновременное получение многосторонней информации должно существенно повысить надёжность и специфичность диагностических заключений, получаемых с помощью ОКТ-обследований.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проекты 12-02-01160-а, 13-02-00627 и 13-02-97131), Правительства РФ (договоры 11.G34.31.0066 и 14.B25.31.0015) и Совета при Президенте РФ по поддержке молодых российских учёных (грант МК-4826.2013.2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зайцев В. Ю., Геликонов В. М., Матвеев Л. А. и др. // Изв. вузов. Радиофизика. 2014. Т. 57, № 1. С. 59.
2. Sutton M. A., Wolters W. J., Peters W. H., et al. // Image Vision Computing. 1983. V. 1. P. 133.
3. Chu T. C., Ranson W. F., Sutton M. A. // Experimental Mech. 1985. V. 25, No. 3. P. 232.
4. Hild F., Roux S. // Strain. 2006. V. 42. P. 69.
5. Pan B., Qian K., Xie H., et al. // Measurement Sci. Technol. 2009. V. 20, No. 6. Art. no. 062001.
6. Pan B. // Experimental Mech. 2011. V. 51, No. 7. P. 1223.
7. Ophir J., Alam S., Garra B., et al. // J. Med. Ultrasonics. 2002. V. 29. Art. no. 155171.
8. Zaitsev V. Y., Matveev L. A., Gelikonov G. V., et al. // Laser Phys. Lett. 2013. V. 10, No. 6. Art. no. 065601.
9. Zaitsev V. Y., Matveev L. A., Matveyev A. L., et al. // SPIE Proc. 2013. V. 8802. Optical Coherence Tomography and Coherence Techniques VI. Art. no. 880208.
10. Zaitsev V. Y., Matveev L. A., Matveyev A. L., et al. // J. Biomed. Opt. 2014. V. 19, No. 2. Art. no. 021107.

11. Amon A., Bertoni R., Crassous J. // *Phys. Rev. E*. 2013. V. 87, No. 1. Art. no. 012204.
12. Yu G., Durduran T., Zhou C., et al. // *Clinical Cancer Res.* 2005. V. 11. P. 3543.
13. Zhang H. F., Maslov K., Li M-L., et al. // *Opt. Express*. 2006. V. 14. P. 9317.
14. Leahy M. J. *Microcirculation imaging*. New York: Wiley—Blackwell, 2012. 393 p.
15. Dunn A. K., Leitgeb R., Wang R. K., et al. // *Biomed. Opt. Express*. 2011. V. 7. P. 1861.
16. Robles F. E., Wilson C., Grant G., et al. // *Nature Photon.* 2011. V. 5. P. 744.
17. Yang V. X. D., Gordon M. L., Qi B., et al. // *Opt. Express*. 2003. V. 11. P. 794.
18. Standish B. A., Mariampillai A., Leung M. K. K., et al. // *Handbook of Coherent-Domain Optical Methods* / Ed. by V. Tuchin. New York: Springer, 2012. P. 946.
19. Yazdanfar S., Rollins A. M., Izatt J. A. // *Opt. Lett.* 2000. V. 25. P. 1448.
20. Kasai C., Namekawa K., Koyano A., et al. // *IEEE Trans. Sonics Ultrasonics*. 1985. V. 32. P. 458.
21. Jensen J. A. *Estimation of blood velocities using ultrasound: a signal processing approach*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996. 336 p.
22. Cobbold R. S. C. *Foundations of biomedical ultrasound*. Oxford: Oxford University Press, 2007. 832 p.
23. Leitgeb R., Schmetterer L., Drexler W., et al. // *Opt. Express*. 2003. V. 11. P. 3116.
24. Wang R. K., An L. // *Opt. Express*. 2009. V. 17. P. 8926.
25. Srinivasan V. J., Sakaszic S., Gorczynska I., et al. // *Opt. Express*. 2010. V. 18. P. 2477.
26. Ren H., Wang Y., Nelson J. S., et al. // *SPIE Proc.* 2003. V. 4956. *Coherence Domain Optical Methods and Optical Coherence Tomography in Biomedicine VII*. P. 225.
27. Kurokawa K., Sasaki K., Makita S., et al. // *Opt. Express*. 2012. V. 20. P. 22796.
28. Wang R. K., Jacques S. L., Ma Z., et al. // *Opt. Express*. 2007. V. 15. P. 4083.
29. An L., Wang R. K. // *Opt. Express*. 2008. V. 16. P. 11438.
30. van Soest G., Goderie T., Regar E., et al. // *J. Biomed. Opt.* 2010. V. 15. Art. no. 011105.
31. Yousefi S., Qin J., Wang R. K. // *Biomed. Opt. Express*. 2013. V. 4. P. 1214.
32. Wang R. K. // *Opt. Lett.* 2008. V. 33. P. 1878.
33. Fingler J., Schwartz D., Yang C., et al. // *Opt. Express*. 2007. V. 15. P. 12636.
34. Mariampillai A., Standish B. A., Moriyama E. H., et al. // *Opt. Lett.* 2008. V. 33. P. 1530.
35. Mariampillai A., Leung M. K. K., Jarvi M., et al. // *Opt. Lett.* 2010. V. 35. P. 1257.
36. Vakoc B. J., Lanning R. M., Tyrell J. A., et al. // *Nature Medicine*. 2009. V. 15. P. 1219.
37. Barton J. K., Stromski S. // *Opt. Express*. 2005. V. 13. P. 5234.
38. Goodman J. W. *Statistical optics*. New York: Wiley Classics Library, 2000. 572 p.
39. Conroy L., DaCosta R., Vitkin I. A. // *Opt. Lett.* 2012. V. 37. P. 3180.
40. Davoudi B., Morrison M., Bizheva K., et al. // *J. Biomed. Opt.* 2013. V. 18. Art. no. 076008.
41. Fingler J., Zawadzki R. J., Werner J. S., et al. // *Opt. Express*. 2009. V. 17. P. 22190.
42. Mariampillai A. *Development of a high resolution microvascular imaging toolkit for optical coherence tomography: PhD thesis in med. biophys.* Toronto: University of Toronto, 2010.
43. Mahmut S. M., Cadotte D. W., Vuong B., et al. // *J. Biomed. Opt.* 2013. V. 18. Art. no. 050901.
44. Jonathan E., Enfield J., Leahy M. J. // *J. Biophoton.* 2010. V. 4. P. 583.
45. Mohan N., Vakoc B. J. // *Opt. Lett.* 2011. V. 36. P. 2068.

Поступила в редакцию 29 января 2014 г.; принята в печать 13 марта 2014 г.

**RECENT TRENDS IN MULTIMODAL OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY.
II. THE CORRELATION-STABILITY APPROACH IN OCT ELASTOGRAPHY
AND METHODS FOR VISUALIZATION OF MICROCIRCULATION**

V. Yu. Zaitsev, I. A. Vitkin, L. A. Matveev, V. M. Gelikonov, A. L. Matveyev, and G. V. Gelikonov

The second part of this paper continues the discussion of possibilities for combining functionally different types of biomedical characterization of tissues using the methods of optical coherence tomography (OCT). In the first part of this work, polarization-sensitive imaging and conventional approaches to elastographic mapping in OCT were considered. Here, we additionally consider an unconventional approach to elastographic mapping based on the analysis of variability of OCT images of the deformed tissue omitting the stage of the displacement-field reconstruction. We also discuss methods for quantification of blood flow and visualization of microvasculature, some of which have much in common with the elastographic approach based on analysis of variability of OCT frames. This similarity looks especially promising in the context of combining multiple contrast mechanisms to enable prospective multimodal OCT scanners, as is essential for biomedical progress given the complex and heterogeneous nature of real biological tissues.