

УДК 621.373

ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТИ ЧЕЛОВЕКА И ЗАМЕНИТЕЛЯ КОСТНОЙ ТКАНИ СЕРАБОН (SERABONE®) В ТЕРАГЕРЦОВОМ ДИАПАЗОНЕ

А.С. НИКОГОСЯН^{1*}, Н. ТИНГ², J. SHEN², Р.М. МАРТИРОСЯН¹,
М.Ю. ТУНЯН³, А.В. ПАПИКЯН³, А.А. ПАПИКЯН³

¹Ереванский государственный университет, Ереван, Армения

²Capital Normal University, Beijing, China

³Ереванский государственный медицинский университет, Ереван, Армения

*e-mail: nika@ysu.am

(Поступила в редакцию 25 января 2016 г.)

Методом терагерцовой спектроскопии во временной области в широкой диапазоне частот от 0.2 до 2.5 ТГц *in vitro* определены показатели преломления $n(\omega)$ и коэффициенты поглощения $\alpha(\omega)$ костной ткани нижней челюсти человека и заменителя костной ткани Cerabone®. Показано, что показатель преломления костной ткани челюсти человека изменяется между значениями 2.075 и 2.157, а Cerabone® – между 2.4 и 2.65. Коэффициент поглощения костной ткани челюсти человека увеличивается с частотой от 1.7 см⁻¹ до значения 178.5 см⁻¹, демонстрируя несколько резонансных линий поглощения после 1.6 ТГц. Поглощение Cerabone® увеличивается от нуля до 80 см⁻¹, а резонансное поглощение имеет место при 1.7 ТГц. Полученные результаты позволили определить близость физических свойств костного трансплантационного материала с естественным костным матриксом.

1. Введение

Современные достижения научной медицины направлены на решение проблем, связанных с увеличением продолжительности и качества жизни человека. Разработанные технологии способствуют созданию материалов для искусственных органов и тканей. В настоящее время для лечения, восстановления и замены различных частей человеческого тела, включая кожные покровы, мышечную ткань, кровеносные сосуды, нервные волокна и костную ткань применяются различные материалы – металлы, полимеры, керамика, но все они далеки от идеала.

По действию на организм человека трансплантационные материалы классифицируются как: 1) токсичные (если окружающие ткани отмирают при контакте) – это большинство металлов; 2) биоинертные (нетоксичные, но биологически неактивные) – керамика на основе Al₂O₃ и ZrO₂; 3) биоактивные

(нетоксичные, биологически активные, срастающиеся с костной тканью) – композитные материалы типа биополимер/фосфат кальция, керамика на основе фосфатов кальция, биостекла.

Известными и широко применяемыми биоактивными материалами являются биостекла [1] и материалы на основе гидроксилапатита [2,3]. Химическая формула плотной и пористой керамики гидроксилапатита – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (рис.1а). Биокерамика гидроксилапатита полностью усваивается живым организмом. Спустя несколько лет после имплантации гидроксилапатит должен полностью рассосаться и замениться новой костной тканью, т. е. место протеза должна занять вновь образовавшаяся костная ткань. Это случай идеального типа искусственного имплантата, поскольку проблемы прочности и биосовместимости не возникают вообще. Однако отрицательное воздействие имплантата состоит в том, что при рассасывании в кровь, лимфу и тканевые жидкости переходит большое количество ионов кальция (Ca) и фосфора (P), и неизвестно, каким образом Ca и P могут повлиять на организм человека в целом.

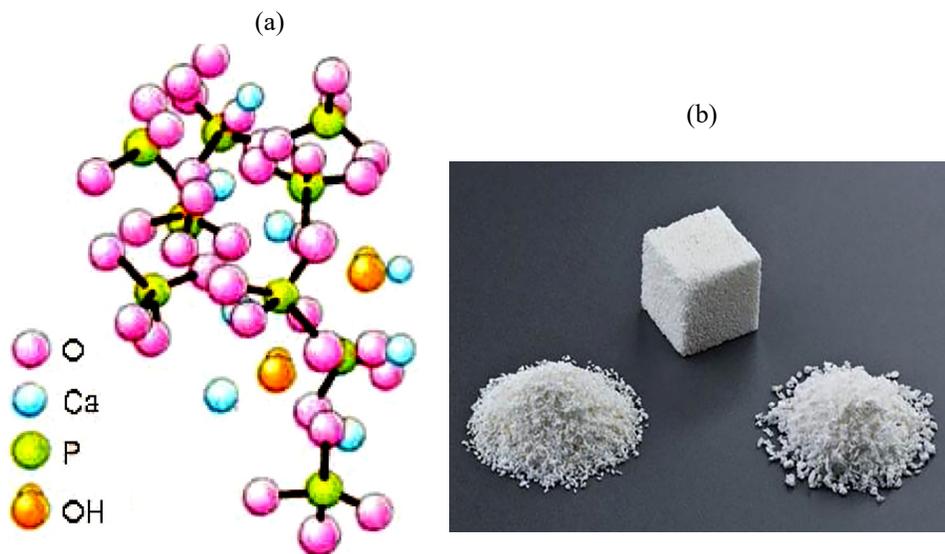


Рис.1. Фрагмент кристаллической решетки (а) биоактивного материала гидроксилапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ и фото (b) Cerabone®.

В 1982 г. был создан композит в процессе кристаллизации стекла, содержащий апатит и β -волластонит [4]. Эта стеклокерамика (CaO-SiO_2) получила коммерческое название Cerabone AW.

Заменитель костной ткани Cerabone® (Германия) изготавливается из минеральной фазы бычьей кости [5], которая имеет максимальное сходство с человеческой костью (рис.1b) (поверхность, пористость и химический состав). Во время производственного процесса, основанного на высокотемпературном

нагреве, удаляются все органические компоненты и белки для исключения потенциальной иммунологической реакции. Основными свойствами Cerabone[®] являются медленное рассасывание и быстрое интегрирование с костной тканью, долгосрочная трехмерная стабильность имплантата, отсутствие воспалительной реакции, оптимальная адгезия клеток и абсорбция крови, безопасность и стерильность и простота в обращении.

Разработка заменителей костной ткани остается одной из актуальных проблем современной медицины. Для эффективного лечения искусственная кость должна как можно точнее соответствовать заменяемой части костной ткани по химическим и физическим свойствам. Уровень современной технологии не позволяет пока создать материал, полностью соответствующий естественному костному матриксу – натуральному гидроксиапатиту.

В настоящей работе применен метод терагерцовой спектроскопии во временной области для исследования костнотрансплантационного материала Cerabone[®] и костной ткани нижней челюсти человека с целью определения близости их физических свойств в диапазоне частот 0.2–2.5 THz.

2. Терагерцовая спектроскопия во временной области

Терагерцовые (ТГц) волны (диапазон частот от 0.1 до 30 ТГц) нашли наиболее широкое практическое применение в ТГц спектроскопии во временной области [6,7] и в ТГц имиджинге [8,9]. Известно, что время колебательного движения биологических молекул порядка пикосекунд, и поэтому частота их колебаний находится в терагерцовой области частот. Спектр биомолекул имеет сложную структуру, поскольку она состоит из большого количества взаимодействующих атомов и молекул. Межмолекулярные взаимодействия обычно слабее внутримолекулярных, и только ТГц спектроскопия во временной области чувствительна для разрешения их спектра в ТГц диапазоне. ТГц волна, неразрушающая (поскольку энергия кванта ТГц волны на несколько порядков меньше энергии кванта рентгеновской волны) и бесконтактная по природе, может проникать внутрь непроводящих материалов и представлять дополнительные спектроскопические данные для достоверной диагностики и анализа материала.

Мы применили метод ТГц спектроскопии во временной области для исследования костной ткани челюсти человека и заменителя кости Cerabone[®]. Этот метод позволяет регистрацией временной формы электрического поля ТГц импульса после его взаимодействия с образцом определить комплексный спектр исследуемого материала с помощью быстрого преобразования Фурье [10]. Однако для определения физических свойств образца, коэффициента поглощения $\alpha(\omega)$ и показателя преломления $n(\omega)$ во всем спектральном интервале частот необходимо провести два измерения, поскольку трудно точно определить время отклика

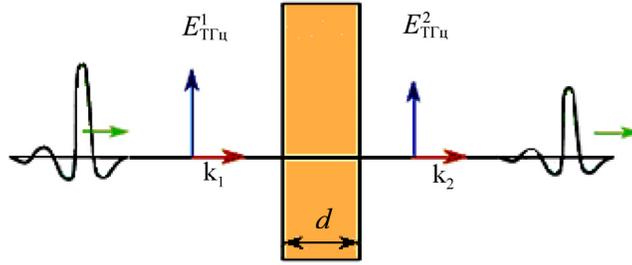


Рис.2. Прохождение ТГц импульса через исследуемый образец толщиной d .

приемника. Отклик приемника исключается из уравнений выполнением сравнительного измерения. Измеряются временные формы опорного импульса $E_1(t)$, прошедшего через свободное пространство (воздух), а затем импульса $E_2(t)$, прошедшего через исследуемый материал (рис.2).

Согласно теореме о спектре свертки двух функций, спектр регистрируемого опорного сигнала $\dot{E}_1(\omega)$ можно представить как

$$\dot{E}_1(\omega) = E_{\text{THz}}^1(\omega) \dot{S}(\omega) e^{-\alpha_1(\omega)d/2} e^{-i\omega n_1(\omega)d/c}, \quad (1)$$

где $E_{\text{THz}}^1(\omega)$ – напряженность ТГц электрического поля, входящего в слой воздуха толщиной d , равной толщине образца, $\dot{S}(\omega)$ – комплексная частотная характеристика приемника, $n_1(\omega)$ – реальная часть показателя преломления воздуха и $\alpha_1(\omega)$ – коэффициент поглощения воздуха (предполагается, что $n_1(\omega) = 1$, $\alpha_1(\omega) = 0$). Частотная характеристика приемника определяется преобразованием Фурье временного отклика приемника. Второе измерение выполняется непосредственно с образцом. В результате имеем

$$E_{\text{THz}}^2(\omega) = t_{12}t_{21} E_{\text{THz}}^1(\omega) \exp(-\alpha_2(\omega)d/c) \exp(-i\omega n_2(\omega)d/c), \quad (2)$$

$$\dot{E}_2(\omega) = E_{\text{THz}}^2(\omega) \dot{S}(\omega), \quad (3)$$

где t_{12} и t_{21} – коэффициенты прохождения Френеля, $\alpha_2(\omega)$ – коэффициент затухания ($I = I_0 e^{-\alpha_2(\omega)d}$). Если потери на рассеяние и отражение от поверхностей для образца толщиной d пренебрежимо малы, то $\alpha_2(\omega)$ – коэффициент поглощения. Для границы воздух–образец $t_{12} = 2/(\dot{n} + 1)$, где \dot{n} – комплексный показатель преломления образца ($\dot{n} = n - ik = n - ic/2\omega\alpha(\omega)$ и $\alpha(\omega) = 2\omega k/c$) и для границы образец–воздух $t_{21} = 2\dot{n}/(\dot{n} + 1)$. Отношение $\dot{E}_2(\omega)$ к $\dot{E}_1(\omega)$ является комплексным коэффициентом передачи материала

$$\begin{aligned} \dot{T}(\omega) &= \frac{\dot{E}_2(\omega)}{\dot{E}_1(\omega)} = \frac{4\dot{n}(\omega)}{[1 + \dot{n}(\omega)]^2} \exp(-\alpha_2(\omega)d/c) \exp(-i\omega[n_2(\omega) - 1]d/c) \\ &= |\dot{T}(\omega)| e^{-i\Phi(\omega)}, \end{aligned} \quad (4)$$

где

$$\Phi(\omega) = \Phi_2(\omega) - \Phi_1(\omega) = \arctan \left| \frac{\text{Im}(E_2(\omega))}{\text{Re}(E_2(\omega))} \right| - \arctan \left| \frac{\text{Im}(E_1(\omega))}{\text{Re}(E_1(\omega))} \right|. \quad (5)$$

Коэффициент $\dot{T}(\omega)$ определяет изменение амплитуды и фазы ТГц излучения, прошедшего через материал, в зависимости от частоты. Смещение фазы, возникающее из-за коэффициентов прохождения Френеля намного меньше, чем фазовое смещение, возникающее при распространении ТГц волны в веществе, если толщина исследуемого вещества сравнима или меньше длины ТГц волны. В этом случае реальная часть показателя преломления вещества во всем спектральном интервале может быть получена из формулы

$$n(\omega) \cong 1 + \frac{c}{\omega d} \Phi(\omega), \quad (6)$$

а абсолютный коэффициент поглощения определяется выражениями

$$\alpha(\omega) = -\frac{2}{d} \ln \left[\left| \dot{T}(\omega) \right| \frac{[1 + \dot{n}(\omega)]^2}{4\dot{n}(\omega)} \right], \quad (7)$$

$$\alpha(\omega) = \frac{1}{d} \ln \left(\frac{I_2(\omega)}{I_1(\omega)} \right). \quad (8)$$

Относительный коэффициент поглощения, независящий от толщины образца, определяется выражением

$$\alpha_{\text{rel}}(\omega) = \ln \left(\frac{I_2(\omega)}{I_1(\omega)} \right). \quad (9)$$

Амплитуда $|\dot{T}(\omega, \dot{n})| = |\dot{E}_2(\omega)|/|\dot{E}_1(\omega)|$ и фаза $\Phi(\omega) = \Phi_2(\omega) - \Phi_1(\omega)$ комплексной функции передачи материала определяются экспериментально из отношения преобразования Фурье регистрируемых ТГц полей $E_1(t)$, $E_2(t)$ и $\Phi_2(\omega)$, $\Phi_1(\omega)$.

3. Экспериментальное исследование Cerabone® и костной ткани челюсти человека методом ТГц спектроскопии во временной области

Для измерения оптических свойств Cerabone® и костной ткани нижней челюсти человека был применен метод ТГц спектроскопии во временной области. Схема экспериментальной установки ТГц спектрометра показана на рис.3. Волоконный фемтосекундный лазер (Fx-100, IMRA) с длительностью импульсов 113 фс, центральной длиной волны 800 нм, частотой повторения импульсов 75 МГц и мощностью 120 мВт использовался для накачки и детектирования ТГц импульсов [11].

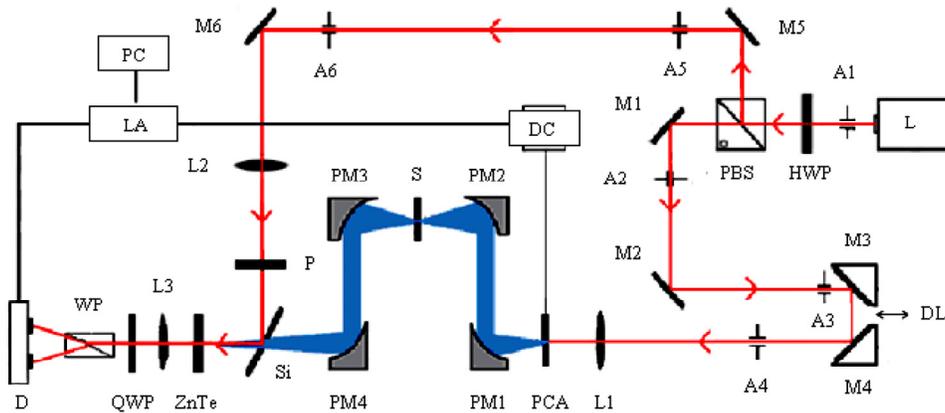


Рис.3. Экспериментальная установка ТГц спектрометра. L – фемтосекундный лазер Fx-100, IMRA; A1–A6 – диафрагмы; M1–M6 – отклоняющие оптический пучок зеркала; DL – оптическая линия задержки; PM1–PM4 – параболические зеркала; HWP – полуволновая ($\lambda/2$) пластина; PBS – поляризационный разделитель пучка; L1–L3 – фокусирующие линзы; PCA – фотопроводящая GaAs антенна; DC – программное обеспечение накопления данных; P – поляризатор; Si – кремниевая пластина, совмещающая ТГц и оптический пучки; ZnTe – кристалл; QWP – четвертьволновая ($\lambda/4$) пластина; WP – призма Волластона; S – исследуемый материал; D – детектирующие диоды; LA – синхронный усилитель; PC – персональный компьютер.

Излучение волоконного фемтосекундного лазера делилось на два пучка – накачки и зондирования с помощью поляризационного разделителя пучка (PBS). Пучок накачки после линии задержки фокусировался на фотопроводящую антенну из GaAs (PCA), которая использовалась как источник субпикосекундных импульсов ТГц излучения. ТГц излучение с помощью параболических зеркал PM1 и PM2 собиралось и фокусировалось на исследуемый материал. Параболическими зеркалами PM3 и PM4 ТГц излучение, прошедшее через исследуемый материал, направлялось на кристалл ZnTe. Субпикосекундный ТГц импульс и оптический фемтосекундный зондирующий импульс совмещались тонкой пластиной из Si в кристалле ZnTe.

Когерентное детектирование временной формы электрического поля ТГц импульсов осуществлялось с помощью динамической электрооптической ячейки, которая состояла из электрооптического кристалла ZnTe с ориентацией (110) и толщиной 1 мм, пластины $\lambda/4$ и поляризатора – призмы Волластона, разделяющей *s*- и *p*-поляризации. Зондирующий пучок управлял детектором, отклик которого был пропорционален амплитуде и знаку электрического поля ТГц импульса.

Детектирование ТГц импульса имеет место, если ТГц излучение и зондирующий пучок совпадают по времени и в пространстве при распространении

внутри электрооптического кристалла ZnTe. Поле субпикосекундного ТГц импульса при распространении в кристалле ZnTe благодаря линейному эффекту Поккельса вызывает фазовую модуляцию оптического фемтосекундного импульса. Наведенная фазовая модуляция зондирующего оптического импульса

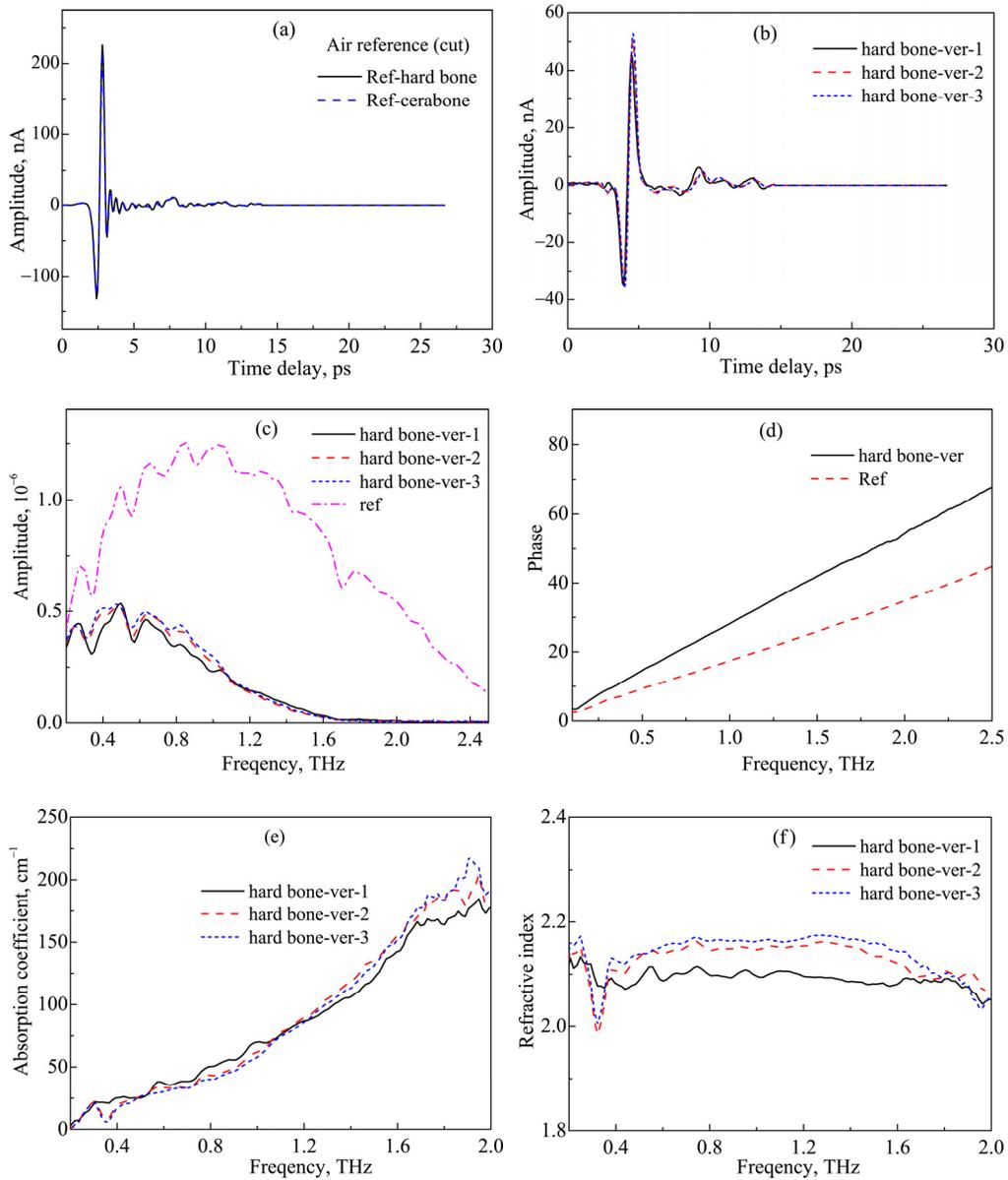


Рис.4. Временные волновые формы ТГц импульсов, прошедших через (а) воздух и (б) костную ткань челюсти человека; (с) спектры электрического поля после быстрого преобразования Фурье; (д) фазово-частотная характеристика; (е) коэффициент поглощения и (ф) показатель преломления.

анализируется пластиной $\lambda/4$ и призмой Волластона, разделяющей его на два пучка со взаимно перпендикулярными поляризациями. Фазовая модуляция зондирующего импульса преобразовывается в модуляцию интенсивности двух взаимно-ортогональных поляризованных импульсов зондирования, которые

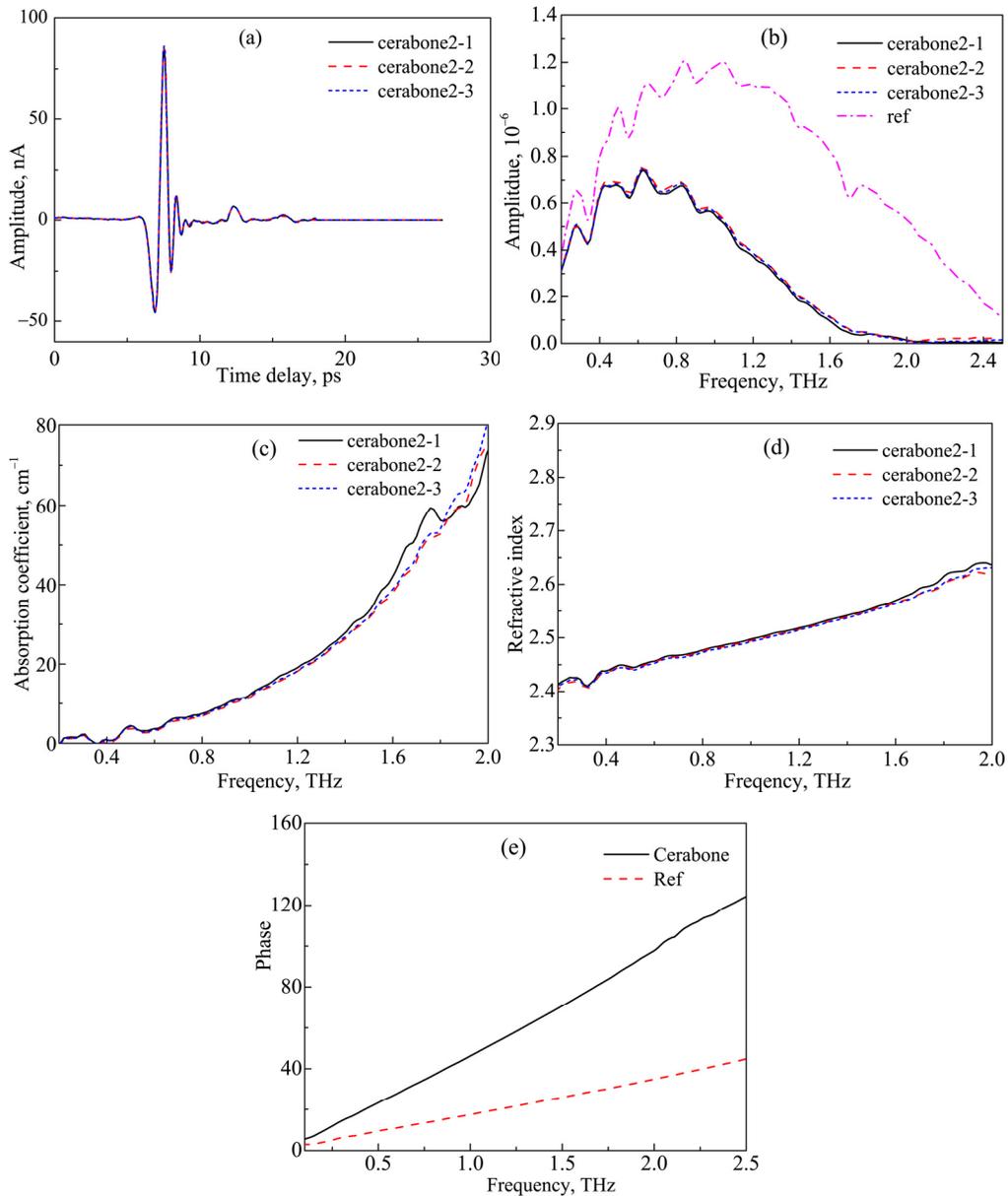


Рис.5. Временная волновая форма электрического поля ТГц импульса прошедшего через (а) заменитель костной ткани Cerabone[®], (b) его спектр после быстрого преобразования Фурье, (c) коэффициент поглощения, (d) показатель преломления и (e) фазово-частотная характеристика.

затем направляются на два фотодиода.

Интенсивности *s*- и *p*-компонент, пропорциональные мгновенной величине ТГц поля, детектировались разностной схемой в синхронном усилителе, позволяющей измерить отношение $\Delta I/I$, где $\Delta I = I_s - I_p$ – разность оптических зондирующих интенсивностей, измеренных фотодетекторами, а $I = I_s + I_p$. Полная временная форма ТГц импульса определялась изменением времени задержки между пучками накачки и зондирования с помощью оптической линии задержки. Во время измерений температура воздуха была 21°C, влажность воздуха < 1.5 %, динамический диапазон больше 1000, а отношение сигнал/шум при пиковой позиции около 400.

Временные формы ТГц импульсов, прошедших через воздух и костную ткань нижней челюсти человека толщиной 0.44 мм и поперечным сечением 2×1 мм², и соответствующие им спектры ТГц поля, полученные после быстрого преобразования Фурье, приведены на рис.4а,б,с. Для контроля воспроизводимости эксперимента на рисунке приведены результаты трех измерений. Фазово-частотные зависимости $\Phi_1(\omega)$ и $\Phi_2(\omega)$ приведены на рис.4д, а коэффициенты поглощения и показатели преломления на рис.4е,ф. Коэффициент поглощения увеличивается с частотой от 1.7 см⁻¹ до значения 178.5 см⁻¹, демонстрируя резонансное поглощение при 1.76 ТГц.

Временные формы поля ТГц импульсов, прошедших через заменитель кости Cerabone® толщиной $d = 1.02$ мм, и соответствующие им спектры после быстрого преобразования Фурье, приведены на рис.5а,б. Частотная зависимость коэффициента поглощения, показателя преломления и фазы приведены на рис.5с,д,е. Коэффициент поглощения Cerabone® меньше, чем натуральной кости и увеличивается от нуля до значения 80 см⁻¹.

Измерения показывают, что показатель преломления костной ткани нижней челюсти человека в полосе частот 0.2–2 ТГц изменяется между значениями 2.075 и 2.157, а заменителя костной ткани Cerabone® – между 2.4 и 2.65. Коэффициент поглощения для двух образцов быстро увеличивается с увеличением частоты по нелинейному закону (на два порядка), а показатели преломления – незначительно.

4. Обсуждение результатов

Оптические свойства материалов исследуются в области длин волн от 1 мм до 2.6 мкм (0.3–115 ТГц), а диэлектрические от 20 мм до 1 мм (15–300 ГГц). Поэтому полученные данные относятся, в основном, к оптическим свойствам исследуемых образцов, а в полосе от 200 ГГц до 300 ГГц – к диэлектрическим.

К настоящему времени с помощью ТГц излучения проведено незначительное количество исследований костной ткани человека. Оптические свойства

костной ткани челюсти человека и Cerabone[®] измерены впервые, авторам неизвестны публикации о величинах показателя преломления и коэффициентов поглощения исследуемых материалов в области 0.2–2.5 ТГц. Поэтому мы проводили сравнение полученных данных с оптическими свойствами различных костных тканей человека.

В работе [12] исследованы зубная эмаль с дентином и слои костей черепа двух человек в полосе частот 0.5–2.5 ТГц с отношением сигнал/шум равным 10000. Полученное нами значение показателя преломления для Cerabone[®] близко к значениям показателя преломления зубного дентина (2.57 ± 0.05) и черепа (2.49 ± 0.07), но показатель преломления костной ткани челюсти человека отличается от этих значений. Однако коэффициенты поглощения зубного дентина ($70 \pm 7 \text{ см}^{-1}$), эмали ($62 \pm 7 \text{ см}^{-1}$), черепа ($61 \pm 3 \text{ см}^{-1}$) и кости челюсти человека почти одинаковы в области 0.5–1.5 ТГц. Интересно отметить, что в той же полосе частот коэффициент поглощения Cerabone[®] почти в три раза меньше коэффициента поглощения указанных материалов, а на частоте 1.5 ТГц равен 30 см^{-1} (см. рис.5с). Спектроскопические исследования высушенной бедренной кости [13] в области 0.3–1.9 ТГц показали, что показатель преломления изменяется от 1.92 до 1.97. С точностью до 8% эти значения совпадают со значениями, полученными нами для костной ткани челюсти человека. Коэффициент поглощения бедренной кости в области частот 0.3–2.75 ТГц изменяется от 10 до 420 см^{-1} и тоже совпадает со значениями для костной ткани челюсти человека в области частот 0.2–2 ТГц. Такое сильное поглощение в [13] объясняется присутствием неорганических веществ в образце, например, Са – основного минерала костной ткани.

5. Заключение

Методом ТГц спектроскопии во временной области в широком диапазоне частот от 0.2 до 2.5 ТГц *in vitro* определены показатели преломления и коэффициенты поглощения костной ткани челюсти человека и заменителя костной ткани Cerabone[®]. В результате исследований получено, что показатель преломления костной ткани челюсти человека изменяется между значениями 2.075 и 2.157, а Cerabone[®] – между 2.4 и 2.65. Коэффициент поглощения костной ткани челюсти увеличивается с частотой от 1.7 см^{-1} до значения 178.5 см^{-1} , демонстрируя несколько резонансных линий поглощения после 1.6 ТГц (рис.4е), а Cerabone[®] – увеличивается до значения 80 см^{-1} и показывает резонансное поглощение при 1.7 ТГц (рис.5с).

ЛИТЕРАТУРА

1. **L.L. Hench, T.K. Greenlee, W.C. Allen, G. Piotrowski.** U.S. Army Research and Development Command, Contract no. DADA 17-70-C-0001, University of Florida, Gainesville, 1970.

2. **H. Aoki, Y. Shin, M. Akao, T. Tsuji, T. Togawa, Y. Ukegawa, R. Kikuchi.** In: Biological and Biomechanical Performances of Biomaterials, P. Cristel, Ed., Amsterdam, Elsevier, 1966, pp. 1–3.
3. **M. Jarcho, C.H. Bolen, M.B. Thomas, J. Nobick, J.F. Kay, R.H. Doremus.** *J. Mater. Sci.*, **11**, 2027 (1976).
4. **T. Kokubo, M. Shigematsu, Y. Nagashima, M. Tashiro, T. Nakamura, T. Yamamoto, et al.** *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ.*, **60**, 260 (1982).
5. http://www.botiss.com.tr/cerabone_en.html
6. **A.J. Fitzgerald, E. Berry, N.N. Zinov'ev, S. Homer-Vanniasinkam, R.E. Miles, J.M. Chamberlain, M.A. Smith.** *J. Biol. Phys.*, **29**, 123 (2003).
7. **E. Berry, A.J. Fitzgerald, N.N. Zinov'ev, G.C. Walker, S. Homer-Vanniasinkam, C.D. Sudworth, R.E. Miles, J.M. Chamberlain, M.A. Smith.** *Proceedings of SPIE*, **5030**, 459 (2003).
8. **N.N. Zinov'ev, A.S. Nikoghosyan, J.M. Chamberlain.** *Proceedings of SPIE*, **6257**, 62570P1, (2006).
9. **E. Pickwell, V.P. Wallace, B.E. Cole, S. Ali, C. Longbottom, R. Lynch, M. Pepper.** *Caries Res.*, **41**, 4955 (2007).
10. *Terahertz Optoelectronics*, K. Sakai, Ed., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2005.
11. **B. Zhang, T. He, J. Shen, Y. Hou, Y. Hu, M. Zang, T. Chen, S. Feng, F. Teng, L. Qin.** *Opt. Lett.*, **39**, 6110 (2014).
12. **E. Berry, A.J. Fitzgerald, N.N. Zinov'ev, G.C. Walker, S. Homer-Vanniasinkam, C.D. Sudworth, R.E. Miles, J.M. Chamberlain, M.A. Smith.** White Rose Consortium ePrints Repository, http://eprints.whiterose.ac.uk/761/1/berrye5_5030-46AuthorVersion.pdf
13. **M. Bessou, B. Chassagne, J.P. Caumes, C. Pradère, P. Maire, M. Tondusson, E. Abraham.** *App. Opt.*, **51**, 6738 (2012).

OPTICAL PROPERTIES OF HUMAN JAWBONE AND HUMAN BONE
SUBSTITUTE CERABONE® IN THE TERAHERTZ RANGE

A.S. NIKOGHOSYAN, H. TING, J. SHEN, R.M. MARTIROSYAN,
M.Yu. TUNYAN, A.V. PAPIKYAN, A.A. PAPIPKYAN

Refractive indices $n(\omega)$ and the absorption coefficients $\alpha(\omega)$ of the jawbone and human bone substitute Cerabone® were determined in vitro by the terahertz time-domain spectroscopy (TDS) in a wide frequency range from 0.2 to 2.5 THz. It is shown that the refractive index of the human jawbone changes between the values of 2.075 and 2.157, and Cerabone® – between 2.4 and 2.65. The absorption coefficient of the human jawbone depending on frequency increases from 1.7 cm^{-1} to 178.5 cm^{-1} , showing several resonance absorption lines after 1.6 THz. The absorption coefficient of Cerabone® increases from zero to 80 cm^{-1} , and the resonance absorption occurs at 1.7 THz. The obtained results allowed us to determine the proximity of the physical properties of the Cerabone® with the natural bone matrix.