



Н.А. НИКОЛОВ

УДК: 615.841

**КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ КРИТЕРИЙ
ПРОСТРАНСТВЕННОЙ НЕОДНОРОДНОСТИ
ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ
В БЛИЖНЕЙ ЗОНЕ РАМОЧНОГО ИЗЛУЧАТЕЛЯ**

Ключевые слова: *пространственно-неоднородное поле, умеренная радиочастотная гипертермия.*

ВВЕДЕНИЕ

В результате многолетних исследований влияния внешнего электромагнитного поля на злокачественные опухоли достигнута достаточно высокая эффективность лечения при использовании радиочастотной гипертермии (РГТ) и химио- и/или лучевой терапии [1]. При комбинированном лечении онкологических больных предполагалось, что нагрев опухоли должен быть равномерным и достигать не менее 43°C, чтобы каждая злокачественная клетка или элементарный объем опухоли поглощали одинаковую дозу от внешнего физического фактора. Однако дальнейшие эксперименты и клинические наблюдения в Национальном институте рака (Киев, Украина) показали, что при использовании пространственно-неоднородного (ПН) поля при умеренной РГТ (нагрев тканей не более чем на 1,5°C) на фоне проведения химиотерапевтического воздействия результаты терапии не менее, а нередко и более эффективны [2, 3]. О существенном влиянии ПН электромагнитных полей (ЭМП) на биологические системы упоминается также в работах [4–8].

В настоящее время проблемы гипертермии злокачественных опухолей в медицинской инженерии преимущественно сводятся к разработкам фокусирования внешней энергии, в частности электромагнитной, в патологическом очаге. Как следствие, возникают технические задачи математического моделирования оценки поглощенной энергии опухоли и окружающих тканей, кинетики температуры в очаге, планирования облучения с использованием медицинских изображений, разработки новых антенн-излучателей, как правило, обеспечивающие многопольное облучение [9, 10]. Однако фокусировка внешней энергии в опухоли отнюдь не означает ее равномерность. В литературных источниках отсутствует информация о влиянии неоднородности поля на результаты лечения особенно при умеренных воздействиях, когда внешнее поле является лишь сенсibiliзирующим, синергетическим фактором при применении химио- или лучевой терапии.

При рассмотрении ПН поля внешнего физического фактора возникает вопрос о количественном критерии пространственной неоднородности. В большинстве случаев ПН ЭМП характеризуется перепадами интенсивности поля [11, 12],

© Н.А. Николов, 2013

относительным градиентом [13], интенсивностью флуктуаций и пространственной корреляцией поля [14]. Поскольку пространственная задача предполагает переход к изображению, оценка неоднородности распределения ЭМП в пространстве и представляет анализ их текстурных свойств. Такую неоднородность оценивают по градиентам, спектрам Фурье, дисперсии амплитуд [15], энтропии распределения, изменению фрактальной размерности, по автокорреляционным закономерностям. Следует отметить количественный критерий неоднородности поля прикладного характера, изложенный в [16]. С количественной оценкой ПН систем также тесно связаны задачи исследования биоразнообразия экосистем [17].

Однако указанные математические методы и критерии не всегда однозначно характеризуют пространственную неоднородность. Так, монотонно изменяющаяся функция, например линейная, ограничивается одним значением градиента, что можно трактовать как равномерное поле. Кроме того, неоднозначно и само определение градиента для реальных физических и биологических сред, где каждая точка пространства не имеет производной ввиду неоднородности, дискретности, квантования среды. Примером из области геометрии таких сред является фрактал «снежинка Коха». Вопрос остается открытым, когда распределение характеризуется множеством градиентов или перепадов сигнала.

Другой пример: расчет показателя энтропии также сопряжен с трудностями. Данный показатель основан на оценках вероятностей событий, при этом не учитывается взаимосвязь между ними.

Отметим, что изменение энтропии не всегда характеризует изменение неопределенности, хаотичности системы. Типичным случаем может служить энтропия, рассчитанная по формуле Шеннона для дискретного синусоидального периодического гладкого сигнала и зашумленной синусоиды. Здесь энтропия до определенной интенсивности шума существенно уменьшается вследствие проявления структур на гистограмме вероятности p распределения амплитуд (рис. 1).

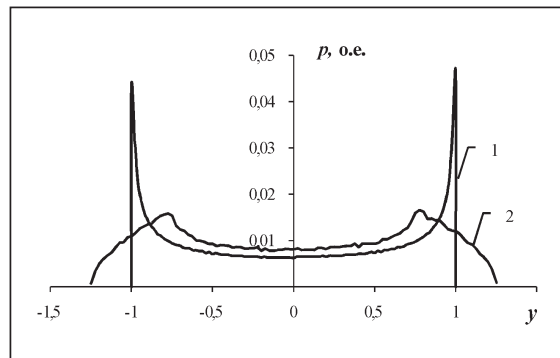


Рис. 1. Огибающие гистограмм закона распределения вероятности амплитуды дискретного синусоидального сигнала y : 1 — без шума (энтропия 0,116); 2 — при наличии равномерно распределенного шума интенсивностью 0,5 (энтропия 0,097)

К недостаткам спектрального анализа Фурье или Вейвлет, кроме часто упоминаемых (например, в [18]), можно отнести многопараметричность результатов разложения (особенно при переходе к двух- и более многомерному пространству), размытие характеристических спектральных линий при наличии шумов в системе.

Аналогичные рассуждения можно применить и к другим методам оценки неоднородности. Очевидно, что неоднородность весьма неоднозначное понятие, имеющее множество степеней свободы, и ее количественные критерии зависят от прикладной задачи.

Цель настоящей статьи — разработка и апробация алгоритма оценки ПН ЭМП в ближней зоне излучения рамочных индуктивных аппликаторов для РГТ злокачественных опухолей.

АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ НЕОДНОРОДНОСТИ ПОЛЯ

Для определения понятия ПН поля необходимо учитывать следующие характеристики неоднородности поля [19]. Пространственная неоднородность опре-

деляется количеством областей, где распределение поля физического фактора можно считать относительно равномерным в облучаемом объеме, геометрическими размерами областей и характерным градиентом между ними. Для упрощения области с относительно равномерным распределением поля будем называть паттернами. При рассмотрении ПН поля внешнего фактора следует различать постоянную (равномерную) в пространстве и переменную составляющие. Именно переменная в пространстве и определяет неравномерность. Поскольку интенсивность непосредственно не определяет однородность, а только ее текстуру (структуру), то распределение поля в пространстве следует нормировать на максимум амплитуды (интенсивности). Это означает, что переменная составляющая в пространстве поля изменяется от нуля до единицы.

Исходя из определения ПН поля, при рассмотрении плоской задачи можно записать

$$\Psi \sim N_p G S, \quad (1)$$

где Ψ — параметр неоднородности, N_p — количество паттернов, G — эффективный градиент между паттерном и некоторым нулевым уровнем, S — площадь паттернов.

Из соотношения (1) следует, что геометрические размеры паттернов могут быть различны, а их размер определяет масштаб неоднородности: микро- и макронеоднородность. Очевидно, что при сложном распределении поля в пространстве неоднородность следует рассматривать как спектр от площадей паттернов. Другими словами, одно и то же распределение поля может образовывать как микро-, так и макронеоднородности.

Следует учитывать, что если площадь паттерна S приближается к размерам полезной области S_0 облучения, то неоднородность должна уменьшаться. Это также справедливо, если суммарная площадь $S_{\Sigma S}$ паттернов несоизмеримо мала по сравнению с облучаемой областью, даже если количество таких зон велико ($n > 1$); неоднородность поля на микроуровне ($S / S_0 \rightarrow 0$) должно определяться как $n \gg 1$ ($S_{\Sigma S} / S_0 \gg 0$). Данные особенности, вытекающие из понимания ПН поля, приводят к необходимости введения весовых коэффициентов:

$$\Psi(S) \sim N_p(S) G \sqrt{1 - \frac{(S_{\Sigma S} - S_0 / 2)^2}{(S_0 / 2)^2}}.$$

Таким образом, если анализируемое изображение характеризуется единственным паттерном, то максимальная пространственная неоднородность будет наблюдаться при $S = S_0 / 2$. Следует отметить, что выбор вида весовой функции в общем случае неоднозначен и определяется прикладной задачей.

Остается вопрос: как оценить количество паттернов и эффективный градиент между ними? При рассмотрении методов обработки изображений количество паттернов можно оценить его бинаризацией, переводом в двухцветное изображение по заданному уровню L и подсчетом областей связности. Поскольку в общем случае могут наблюдаться как макро-, так и микропространственные колебания, то L целесообразно считать также переменной величиной. При этом градиент между паттернами можно оценить как $G = \Delta U = U - L$, где U — средняя амплитуда паттерна. Один из вариантов интегральной оценки наличия в системе множества паттернов с одинаковой площадью является их сумма ΔU :

$$\Delta U_{\Sigma}(S) = \sum_{i=1}^n (U(S) - L),$$

где n — количество паттернов площадью S .

Обобщенный вариант формулы для оценки параметра неоднородности поля имеет вид

$$\Psi(S) = \int N_p(S) \Delta U_{\Sigma}(S) \sqrt{1 - \frac{(S_{\Sigma S} - S_0/2)^2}{(S_0/2)^2}} dL.$$

Формально размерность параметра неоднородности представляется в относительных единицах (о.е.).

Таким образом, алгоритм оценки неоднородности поля, представленного в виде изображения, сводится к следующему.

1. Нормирование изображения (A):

$$A_n = \frac{A - \min(A)}{\max(A) - \min(A)}.$$

2. Задание уровней дискретизации ΔL и ΔS :

$$L \in (0..1), S \in (0..S_0).$$

3. Бинаризация изображения по уровню

$$L_{i+1} = L_i + \Delta L, i = 1, 2, \dots, N_L.$$

4. Определение количества паттернов $N_p(S_j)$ и суммарной площади $S_{\Sigma S_j}$ для каждого диапазона $S_j + \Delta S$ ($j = 1, 2, \dots, \frac{S_0}{\Delta S}$).

5. Расчет параметра неоднородности

$$\Psi(S_j) = \frac{1}{N_L} \sum_{i=\Delta L}^1 N_p(S_j) \Delta U_{\Sigma}(S_j) \sqrt{1 - \frac{(S_{\Sigma S_j} - S_0/2)^2}{(S_0/2)^2}}.$$

АПРОБАЦИЯ АЛГОРИТМА НА ФАНТОМНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЯХ

В работе [19] ПН ЭМП задавалось шахматным распределением. В этом случае образуемые паттерны интуитивно понятны, а неоднородность поля можно характеризовать количеством ячеек n с ненулевой интенсивностью вдоль одной из пространственных координат или суммарным количеством таких ячеек n_{Σ} . Так, на рис. 2, *a* имеем $n = 3$ ($n_{\Sigma} = 18$), а на рис. 2, *b* $n = 10$ ($n_{\Sigma} = 200$).

Очевидно, что спектр параметра неоднородности как функция от S будет представлен только одной линией, соответствующей площади элементарного квадрата (паттерна).

Графические зависимости анализа фантомных изображений представлены на рис. 3.

Анализируя полученные зависимости, заметим, что Ψ стремится к линейной зависимости от n_{Σ} (квадрат коэффициента корреляции $R^2 = 0,998$). Линейность объясняется тем, что суммарная площадь паттернов в данных модельных распределе-

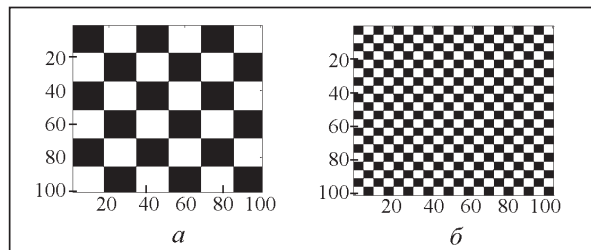


Рис. 2. Фантомное изображение пространственно-неоднородного распределения поля со степенью n

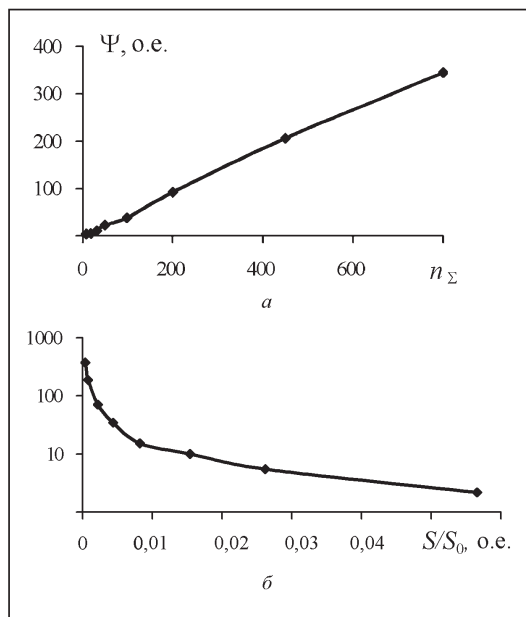


Рис. 3. Графики зависимости параметра неоднородности фантомных распределений от количества паттернов (a) и от площади паттерна в распределении (b)

ниях фактически не изменяется и является константой. Взаимосвязь Ψ и соотношения S/S_0 стремится к степенной функции вида $y = Ax^{-b}$ ($R^2 = 0,997$).

Поскольку представленные фантомные распределения являются строго периодическими, то очевидно, что подобные пространственные распределения наглядно характеризуются классическим Фурье-спектром. Однако даже в таком простом варианте результат Фурье-преобразования будет трехмерным и при увеличении размерности анализируемого пространства, например объемной задачи, — трудно анализируемым. Результат данного алгоритма всегда представляет двухмерное пространство.

АПРОБАЦИЯ АЛГОРИТМА НА МОДЕЛЬНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЯХ ЭМП В БЛИЖНЕЙ ЗОНЕ РАМОЧНЫХ ИЗЛУЧАТЕЛЕЙ ДЛЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Моделирование распределения ЭМП от рамочных аппликаторов для РГТ проводилось в оригинальной программе MagnitermField, разработанной в Национальном институте рака. Поскольку РГТ злокачественных новообразований проводится в ближней зоне излучения на расстоянии, соизмеримым с размерами антенны-аппликатора, то для оценки распределения ЭМП в пространстве правомерно использовать квазистатическое приближение, например на основе алгоритма Био-Савара при допущении, что пространство является изотропным. Напомним, что в экспериментальных исследованиях ПН ЭМП, в частности на аппарате «Магнитерм», изменяли искривлением петли аппликатора [2, 3]. Рассмотрим два аппликатора: с прямолинейным профилем (АПП) и в форме дуги круга (АДК). При моделировании геометрические эллиптические размеры АПП составляли 140×280 мм; радиус кривизны АДК — 50 мм; величина тока в контуре — 5 А. Численное моделирование отражено на рис. 4, где z — расстояние (мм) между расчетной плоскостью и параллельной ей плоскостью аппликатора.

Результаты оценки ПН ЭМП представлены на рис. 5 (уровень бинаризации изображения L от 0,01 до 0,99 с шагом $dL = 0,01$ o.e., $dS = 0,002$ мм²). Спектры для АПП обозначены кружком, а для АДК — крестиком.

Анализируя полученные зависимости, можно заметить, что ПН ЭМП для АДК практически во всем спектральном диапазоне характерных площадей превышает неоднородность АПП. Спектральные зависимости имеют дискретный характер и не являются непрерывными функциями (для удобства отображения нули функции $\Psi(S)$ не показаны). Следует также отметить, что для АДК как для магнитной, так и электрической составляющих поля в диапазоне

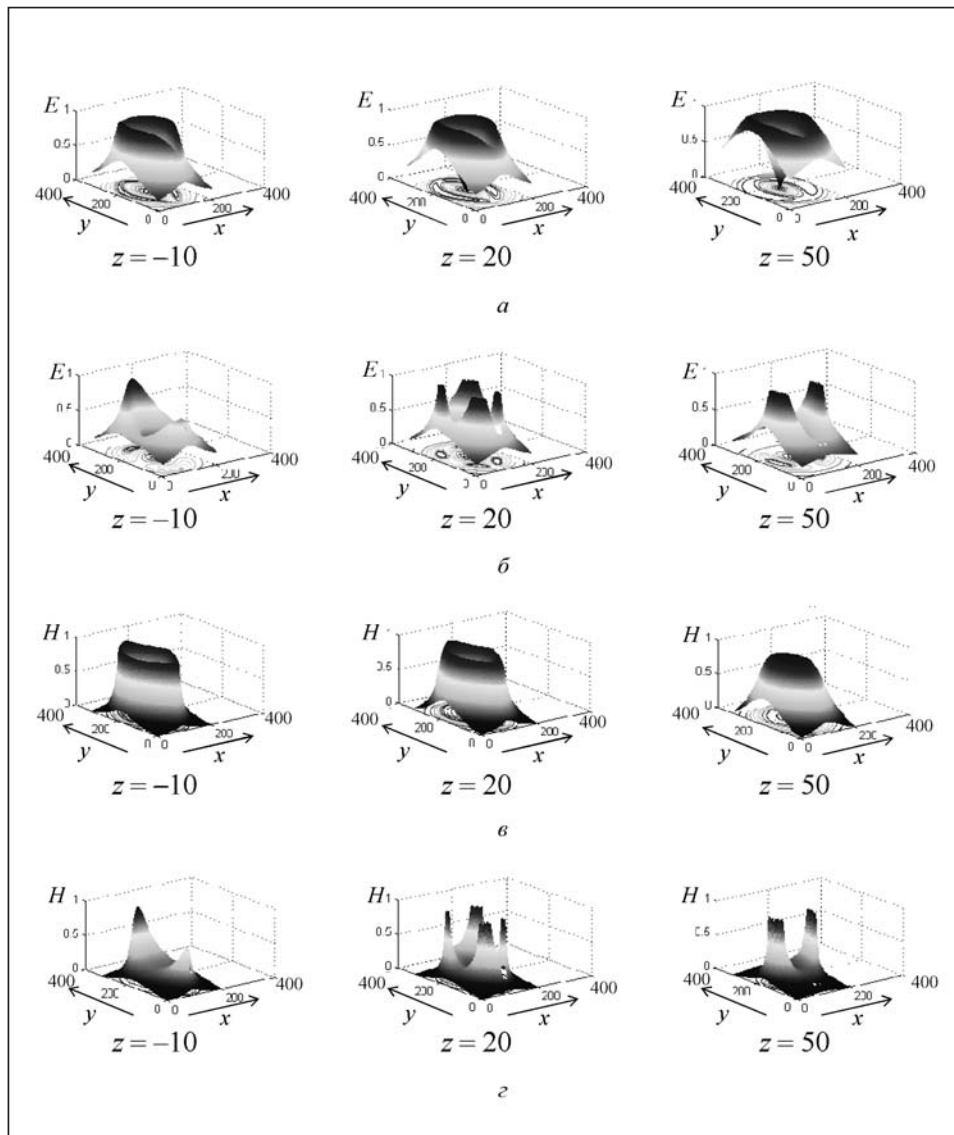


Рис. 4. Стереизометрическое представление нормированного распределения электрической (а, б) и магнитной (в, г) компоненты ЭМП в плоскости на расстоянии z от аппликатора для АПП (а, в) и для АДК (б, г)

$S / S_0 \approx 0,2..0,3$ о.е. характерно отсутствие спектральных линий. Более выражена данная особенность для электрической компоненты. Это связано с достаточно резким градиентом нормированных напряженностей ЭМП и относительным постоянством S и n_{Σ} при изменении уровня бинаризации L .

Соблюдая некоторую корректность в обобщении представленного материала, отметим, что представленный алгоритм оценки ПН ЭМП следует отнести к инженерным прикладным решениям проблемы. Применимость его к другим прикладным задачам требует дальнейшего исследования. Так, недостатком алгоритма является отсутствие обратного преобразования. Корректное обратное преобразование требует сохранения координат нахождения каждого паттерна, формы паттернов, их ориентации в пространстве.

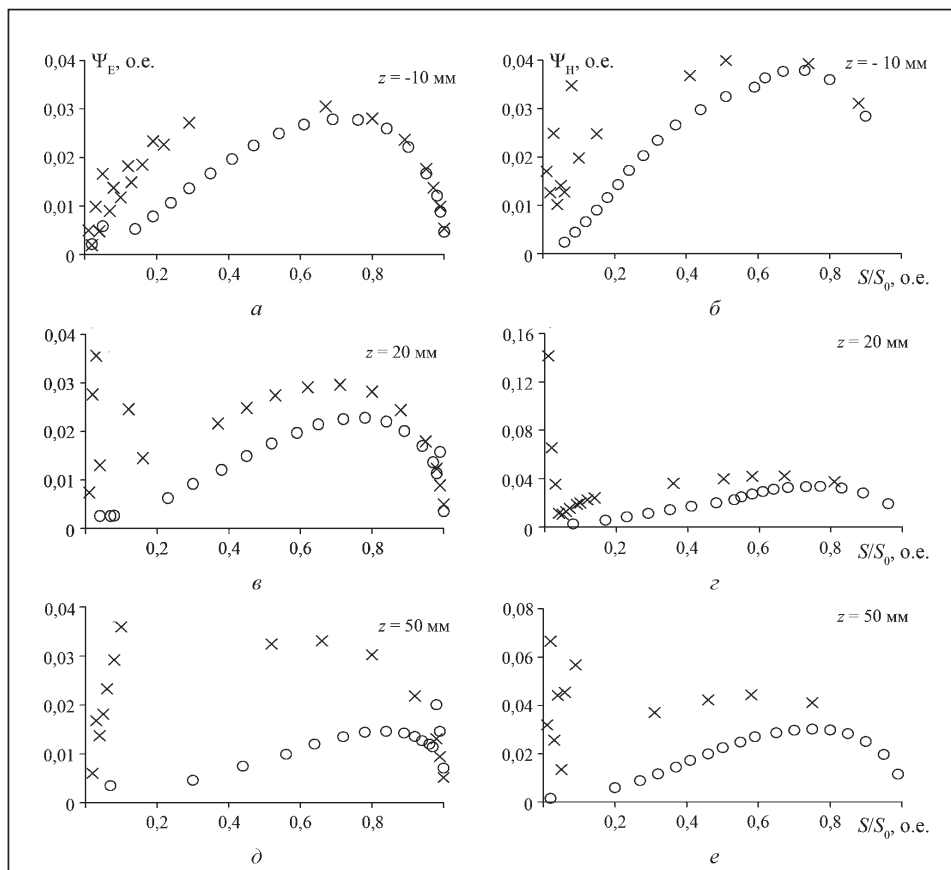


Рис. 5. Спектральная зависимость параметра пространственной неоднородности ЭМП в ближней зоне излучения от рамочных аппликаторов для РГТ при различных значениях z от плоскости аппликатора электрической E составляющей поля (а, в, д) и магнитной H составляющей поля (б, з, е)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе разработанного алгоритма пространственную неоднородность электромагнитного поля при радиочастотной гипертермии злокачественных опухолей от рамочных индуктивных аппликаторов следует характеризовать количеством паттернов, приходящихся на площадь облучения, эффективным и размером их площадей и градиентом между ними.

При оценке пространственной неоднородности поля следует различать постоянную и переменную в пространстве составляющие; пространственная неоднородность определяется переменной составляющей. Интенсивность поля является независимым параметром, что приводит к необходимости нормирования рассматриваемого распределения на максимальное значение интенсивности.

Применение разработанного алгоритма к оценке пространственной неоднородности электромагнитного поля в ближней зоне излучения различных аппликаторов показало, что аппликатор с профилем в виде дуги круга дает более высокую неоднородность поля по сравнению с аппликатором с прямолинейным профилем.

Автор выражает признательность профессору В.Э. Орлу, а также А.В. Романову и коллективу научно-исследовательской лаборатории медицинской физики и биоинженерии Национального института рака за обсуждение и содействие в написании данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Электромагнитное поле радиоволн в онкологии / Орел В.Э., Смоланка И.И., Корвин С.И. и др. — К. : Книга плюс, 2005. — 152 с.
2. Влияние увеличения неоднородности электромагнитного поля на усиление противоопухолевой активности доксорубина / В.Э. Орел, Н.А. Николов, А.В. Романов, Н.Н. Дзятковская, Ю.И. Мельник // *Электроника и связь*. — 2008. — № 3, 4. — С. 173–177.
3. Nikolov N.A, Orel V.E., Smolanka I.I. et al. Apparatus for short-wave inductothermy “Magnetotherm”// *IFMBE Proceedings*. — 2008. — **20**, Part 4. — P. 294–298.
4. Ewart A. On the physics and physiology of protoplasmic streaming in plants. — Oxford: Clarendon Press, 1903. — 131 p. <http://www.archive.org/details/onphysicsphysiol00ewaruoft>
5. Magrou I., Manigault P. Vegetation des tumeurs experimentales du pelargonium zonale dans le champ magnetique // *Rev. Patol. Vegetale et D’entomol. Gric. de France*. — 1948. — **27**, N 2. — P. 65–71.
6. Травкин М.П. Жизнь и магнитное поле. Материалы для спецкурса по магнитобиологии. — Белгород: Белгород. гос. пед. ин-т им. М.С. Ольминского, 1971. — 193 с.
7. Weber T., Cerill J.G. Inhibition of tumor growth by the use of non-homogeneous magnetic fields // *Cancer*. — 1971. — **28**, N 2. — P. 340–343.
8. Suchowerska N., Ebert M. A., Jackson M.Z. In vitro response of tumour cells to non-uniform irradiation // *Phys. Med. Biol.* — 2005. — **50**, N 13. — P. 3041-3051.
9. Iero D., Isernia T., Morabito A.F. Optimal constrained field focusing for hyperthermia cancer therapy: A feasibility assessment on realistic phantoms // *PIER*. — 2010. — **102**. — P. 125–141.
10. Deuflhard P., Seebass M., Stalling D., Beck R., Hege H.-C. Hyperthermia treatment planning in clinical cancer therapy: Modelling, simulation, and visualization / Plenary keynote speaker, 15th IMACS World Congress 1997. Preprint SC 97–26 (June 1997) 14 p.
11. Лоуренс Е.О., Куксей Д. Циклотрон // *УФН*. — 1937. — Т. XIII, вып. 4. — С. 527–541.
12. Щерба А.А., Подольцев А.Д., Кучерявая И.Н. и др. Математическое моделирование и численный расчет неоднородных электрических полей, удельных потерь и плотности поверхностных зарядов в полиэтиленовой модифицированной изоляции высоковольтных силовых кабелей // *Техн. электродинамика. Тем. вип.: Силова електроніка та енергоефективність*. — 2006. — Ч. 2. — С. 85–89.
13. Неизвестный И.Г., Овсяк Н.Н., Синюков М.П. Многоосцилляционные спектры электроотражения германия // *Письма в ЖЭТФ*. — 1976. — **24**, вып. 7. — С. 239–397.
14. Кремер И.Я., Кремер А.И., Петров В.М. и др. Пространственно-временная обработка сигналов / Под ред. И.Я. Кремера. — М.: Радио и связь, 1984. — 224 с.
15. Жуков Б.С., Жуков С.Б. Алгоритм автономного выбора места посадки КА «Фобос-Грунт» по телевизионным изображениям // *Современ. проблемы дистанцион. зондирования Земли из космоса*. — 2001. — **8**, № 2. — С. 281–288.
16. Олемской С.В., Кичатинов Л.Л. Активные долготы солнечных пятен // *Солнечно-земная физика*. — 2008. — № 11. — С. 8–11.
17. Количественные методы экологии и гидробиологии (сб. науч. трудов, посвященный памяти А.И. Баканова) / Отв. ред. Г.С. Розенберг. — Тольятти: СамНЦ РАН, 2005. — 404 с. http://www.ievbras.ru/ecostat/Kiril/Article/A20/Div_bak.htm
18. Дремин И.М., Иванов О.В., Нечитайло В.А. Вейвлеты и их использование // *УФН*. — 2001. — **171**, № 5. — С. 465–501.
19. Николов Н.А., Донскова Т.В. Математическое моделирование роста злокачественных новообразований под синергетическим действием пространственно-неоднородного внешнего физического фактора и химиотерапевтического препарата // *Электроника и связь. Тематический выпуск «Электроника и нанотехнологии»*. — 2010. — **55**, № 2. — С. 142–146.

Поступила 16.01.2012