

において計測を行い、それぞれのピーク最大値と周辺の水によると思われる信号の比をS/N比とし評価を行った。

### 3.2 位置・姿勢を変化させた場合における各インダクタンス間距離の揺らぎ量評価

各インダクタンスの三次元位置から受信コイルの位置・姿勢を算出するためには各コイルの位置関係が受信コイルの位置・姿勢によらず一定に保たれていることが前提となる。そこで、様々な位置・姿勢で計測を行った場合に、各コイルの間隔が一定であるか計測再現性評価を行った。

### 3.3 同一位置における位置・姿勢計測再現性評価

最終的に求められる受信コイルの位置・姿勢がどの程度計測再現性を有するか評価を行った。実験は受信コイルを固定した状態で20回繰り返し計測を行った。計測結果から各コイルの三次元位置計算し、三次元位置から受信コイルの位置・姿勢を求めた。求めた位置・姿勢の分散を求め同一位置における再現性を評価した。

## 4. 実験結果

### 4.1 水中における信号強度評価

各フリップアングルにおいて開発した受信コイルで撮像したMRI画像およびプロジェクションデータをFig. 1に示す。また、各フリップアングルにおけるピーク値のS/N比をTable 1に示す。

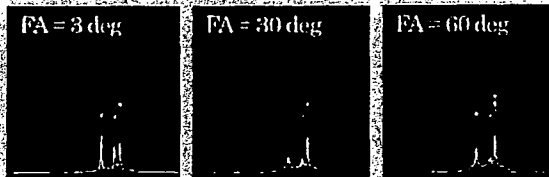


Fig. 1: MRI image and projection data at various flip angles with the developed receiver coil in water

Table 1: S/N ratio at various flip angles in water

Flip Angle [deg]	3	30	60
S/N Ratio	3.90	1.59	1.12

### 4.2 位置・姿勢を変化させた場合における各インダクタンス間距離の揺らぎ量評価

計測されたコイル間隔をTable 2に示す。分散値は全てのコイル間においてMRIの分解能(0.78mm)以下であり、位置・姿勢によらず同一形状の三角形が計測できていることが示された。

Table 2: Standard deviation of the distance between the inductances at various positions and orientations ( $n=5$ ).

	Coil1-2	Coil2-3	Coil3-1
S.D. [mm]	0.65	0.72	0.64

### 4.3 同一位置における位置・姿勢計測再現性評価

受信コイルの位置・姿勢の分散をTable 3に示す。x, y, zは受信コイルの三次元位置を示す。l<sub>x</sub>, l<sub>y</sub>, l<sub>z</sub>は受信コイルに設定した座標系のx軸, y軸, z軸方向ベクトルである。計測再現性は位置・姿勢において1mm, 1deg以下であった。計測分解能(0.78mm)を考慮すると、十分に再現性が高いことが示された。

Table 3: Standard deviation of the measured position and orientation at the same position ( $n=20$ ).

S.D. of Position [mm]			S.D. of Orientation [deg]		
x	y	z	l <sub>x</sub>	l <sub>y</sub>	l <sub>z</sub>
0.34	0.00	0.27	0.08	0.16	0.65

## 5. 結論

拡張アクティブトラッキングコイルにおいて、以下のことが示された。1) フリップ角を小さくすることで周辺に水素が存在する環境においても十分に明確なピークが得られる。2) コイル間の距離の揺らぎは分散で0.7mm程度であり、受信コイルの位置姿勢によらず同一形状の三角形として計測することが可能である。3) 同一位置に固定した状態における位置・姿勢計測再現性評価を行った。揺らぎは分散で0.4mm, 0.7deg以下であった。

以上より、位置・姿勢計測装置として提案手法を利用可能であることが示唆された。なお、本研究の一部は厚生科学研究費、身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業(H15-フィジ-002)による。

### Reference

- Raval AN, Karmarkar PV, Gutman MA, Ozurk C, Desilva R, Aviles RJ, Wright VJ, Schenke WH, Atalar E, McVeigh ER, Lederman RJ. Real-time MRI guided atrial septal puncture and balloon septostomy in swine. *Catheter Cardiovasc Interv.* 67(4): 637-43, 2006.
- Dumoulin CL, Souza SP, Darrow RD: Real-time position monitoring of invasive devices using magnetic resonance. *Magn Reson Med.* 29(3): 411-415, 1993.
- 小野木真哉, 佐久間一郎, 西村博, "MRIによる直列コイル位置・姿勢計測方法とその評価", 日本コンピュータ外科学会誌, VOL. 7, pp439-440, 2005

## MRI 誘導下手術支援マニピュレータにおける同期制御を用いた MRI 対応性の基礎検討

○鈴木孝司<sup>a</sup>, 廖洪恩<sup>b</sup>, 小林英津子<sup>b</sup>, 佐久間一郎<sup>b</sup>

東京大学大学院 <sup>a</sup>新領域創成科学研究科, <sup>b</sup>工学系研究科

### Preliminary trial of a novel MRI compatible method based on synchronized control for MRI-guided surgery-assisting robotic manipulator

T.Suzuki<sup>a</sup>, H.Liao<sup>b</sup>, E.Kobayashi<sup>b</sup>, I.Sakuma<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

<sup>b</sup> Graduate School of Engineering, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

**Abstract:** In magnetic resonance imaging (MRI) guided computer-assisted robotic surgery, we have to avoid electromagnetic interference between MRI system and surgery assisting robotic manipulators, leading to degradation of image quality. We have proposed a novel MRI compatible method that limits the noise generation in the time period when MRI system does not receive imaging signal. RF pulse signal is used as a trigger for synchronization. In this study, we conducted signal conditioning using detection and amplifier circuits. This signal condition provides robust detection of RF pulses even if duration time of a RF pulse shortens depending on the pulse sequence. Input RF pulse was smoothed and amplified to a pulse wave with amplitude of 5 [V], which is easily input to digital input board installed into computer. In a future study, we will synchronously control MRI system and noise-generating instruments such as ultrasonic motor or radiofrequency current generator for RFA, and evaluate the feasibility of the proposed novel MRI compatible method.

**Key words:** Magnetic resonance imaging, Image guided surgery, Intraoperative MRI, MRI compatible, Surgical robot, Synchronized control, Piezoelectronic ultrasonic vibration motor.

#### 1. 序論

より精確かつ高精度の手術の実現を目的としてMRI誘導下に手術支援ロボットマニピュレータの駆動を行うことが試みられてきた<sup>1)2)3)</sup>。マニピュレータを駆動する際にモータ等から発生する電磁ノイズが画質の劣化を招くため、撮像中にはモータ等の電源を遮断する、あるいはMR室外や距離を離れた場所へ設置するといった対策が行われている。しかし、それらは手術時間の延長や装置の煩雑化・大型化に繋がるため避けられることが望ましい。そこで我々はノイズとの共存を前提に置き、パルスシーケンスとの親和性を考慮したMRI対応性の方法を提案してきた<sup>4)</sup>。

この方法では、パルスシーケンスにおいてMRI装置が信号の受信を行っていない時間帯であればノイズを取り込むこともないという点に着目し、その時間にのみノイズの発生を許可することで、画像に対してノイズの影響が出ないようにするものである。具体的には、パルスシーケンスにおいて撮像面のプロトンを選択的に励起し、エコー時間(TE)が経過した時点で信号を受信した後、次のRFパルスの照射までプロトンが緩和するのを待つ時間を用いる(Fig. 1)。

この概念を実現するためには、ノイズ源となりうるモータとMRI装置とをタイミングを合わせながら適宜制御することが必要となる。一部メーカーのMRI装置では、装置内部からタイミング信号等を取り出して同期トリガとして使用することが可能であるが<sup>5)</sup>、広い臨床応用という観点からメーカーに依存し

ない汎用的手法が望ましい。そこで本研究ではパルスシーケンス内の時間的な単位の一つとなる繰返し時間(TR)に着目し、その冒頭に照射されるRFパルスを同期トリガとして使用する。

RFパルスの取得はアンテナを使用することにより可能であるが、高周波かつ短時間であるため、センシングの周期によっては見逃しの危険性がある。そこで本研究ではセンシングを行うコンピュータとの親和性を高める目的でRFパルスを高周波信号からHigh/Lowの2値に変換する回路を製作、評価したので報告する。

#### 2. 方法

アンテナで受信したRF波を、検波回路回路、増幅回路を通し、その後、コンピュータに接続したデジタル入出力ボード(PCI-2726C, 株式会社インターフェース)へ入力し、high/lowの判定を行った。

アンテナにはLC並列共振回路を製作し使用した。共振周波数は、実験に使用するMRI装置の磁場強度0.2[T]に対応してラーモアの式より8.5[MHz]とし、 $L=33[\mu H]$ 、 $C=10.5[pF]$ とした。検波回路ではパラメータの設定により、波形のピーク値がゆっくりと減衰するようにした。この出力値を非反転増幅回路により増幅し、ゲインを過大に設定し飽和させることで5[V]の出力が得られるようにした。オペアンプは単電源で高周波特性の良い素子(LMC662CN, ナショナルセミコンダクター)を用いた。

### 3. 評価試験

評価には開放型ガントリを有する実験用 MRI 装置(垂直磁場, 0.2[T])を使用した。撮像シーケンスは FSE(fast spin echo), TR/TE=276/120 [msec]とした。スライス数は1枚に設定されている。Figure 2 に示すように、磁場中心に設置したコイル付近にアンテナを設置し、同軸ケーブルで MR 室内まで信号を導き、オシロスコープで RF パルスと各段階における信号の様子を観察した。また、この信号をコンピュータに取り付けられたデジタル入力ボードに入力し、ボードに付属のアプリケーションソフトウェアで観察したところ、オシロスコープで観察されるタイミングと同時にアプリケーションウィンドウ上に信号の入力が表示された。

### 4. 考察及び結論

本研究では、MRI 装置とその周辺機器の同期に際してトリガ信号として使用する RF パルスの受信及び信号取り込みを行った。評価実験の結果、RF パルスはコンピュータで取り込みやすい波形に変換され、コンピュータのデジタル入力ボードで RF パルスの入力を確認できた。

本研究では検波回路や非反転増幅回路の各種パラメータは評価実験で用いたシーケンスにあわせて試行的に決定しているため、今後は撮像シーケンスにあわせたパラメータの最適化が必要となる。また今後は、撮像しながら超音波モータを駆動し画質評価を行うことで本手法の有効性を確認する。また、肝癌の治療等に使用されるラジオ波焼灼(radiofrequency ablation, RFA)も MRI 下ではノイズの原因になるが、本手法の使用により MRI モニタリング下 RFA 治療の実現を目指す。

### 謝辞

本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金(身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業)「新たな手術用ロボット装置の開発に関する研究」によるものである。

### 文献

- 1) K.Masamune, et al.: Development of an MRI-compatible needle insertion manipulator for stereotactic neurosurgery, J. of image guided surgery, 1(4), pp. 242-248, 1995
- 2) K.Chinzei, et al.: MR compatibility of mechatronic devices: design criteria, MICCAI'99, pp. 1020-1031, 1999.
- 3) Y.Koseki, et al.: Endoscope manipulator for trans-nasal neurosurgery, optimized for and compatible to vertical field open MRI, MICCAI2002, pp. 114-121, 2002
- 4) F.Tajima, et al.: Development of MR compatible surgical manipulator toward a unified support system for diagnosis and treatment of heart disease, MICCAI, pp.83-90, 2002
- 5) 鈴木孝司他: MRI パルスシーケンスとの調和性を考慮した MRI 対応性に関する基礎検討, 生体医工学シンポジウム 2006, accepted, 2006

6) Q.Zhang, et al.: A method for simultaneous RF ablation and MRI, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 8(1), pp. 110-114, 1998.

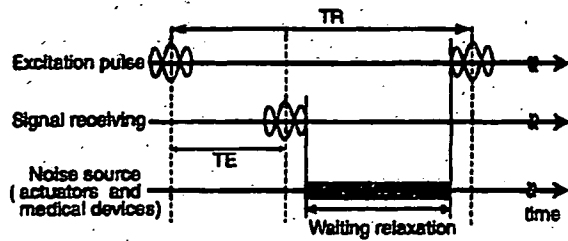


Fig. 1 Concept of pulse sequence based MRI compatibility.

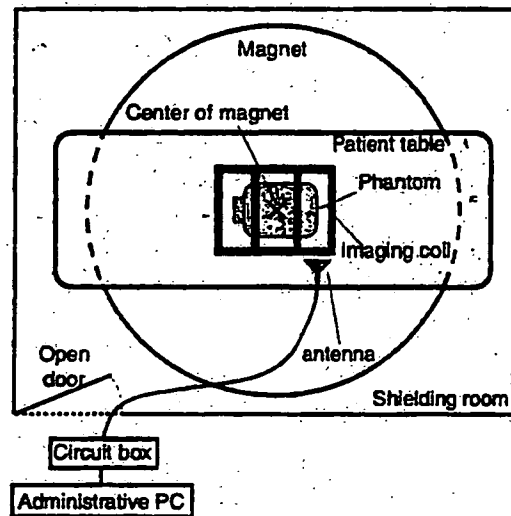


Fig. 2 Experimental setup.

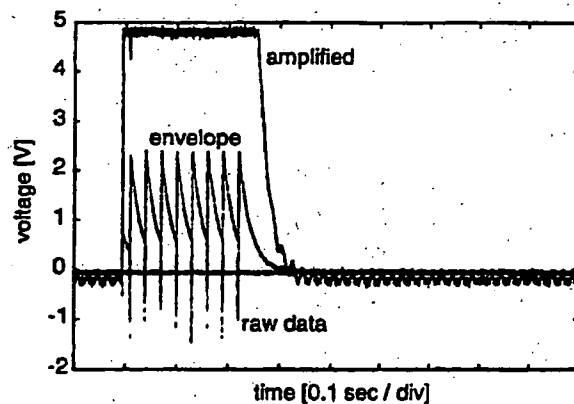


Fig. 3 Results of evaluation test.

## 超弾性合金を用いた多自由度屈曲鉗子マニピュレータ機構の改良

### Improvement of Multi-DOF Bending Forceps Manipulator Mechanism using Superelastic Alloy

○声田 秀一\*, 蓮尾 健\*, 青木 英祐\*, 鈴木 孝司\*, 小林 英津子\*, 神保 泰彦\*, 佐久間 一郎\*\*

\*東京大学大学院新領域創成科学研究科, \*\*東京大学大学院工学系研究科

S.Ashida\*, T.Hasuo\*, E.Aoki\*, T.Suzuki\*, E.Kobayashi\*, Y.Jinbo\*, I.Sakuma\*\*

\*Graduate School of Frontier Sciences, \*\*Graduate School of Engineering, The University of Tokyo.

#### 1. はじめに

低侵襲治療の一つである腹腔鏡下手術は患者にはメリットが多いが、医師にとっては熟練した技術を要する困難な手術法である。この原因の一つに、長鉗子の自由度の低さがある。そこで、先端に把持の機能しか持たない長鉗子に、屈曲の自由度を持たせた先端多自由度屈曲鉗子が研究されている。先端多自由度屈曲鉗子の多くはワイヤ駆動だが、清潔確保や小型化など要求仕様が厳しく、低出力、ワイヤ破断、低い動作精度と応答性等の多くの課題を抱えている。

先行研究の問題点として、ワイヤ経路中に樹脂ワイヤを使用していたために超弾性を発揮する前に超弾性合金との接合部の破断が起きていた<sup>1)</sup>。本研究では、超弾性合金を用いたワイヤ破断防止を目的とし、本報では、その張力リミット実験の結果を報告する。

#### 2. 現状の問題点と解決方法

滅菌のため鉗子先端にはセンサ等導入することが難しい。そこで、本研究では機構的に把持力のリミットとワイヤ破断防止のために超弾性合金ロッドを鉗子内部に導入する。超弾性合金は弾性域を超えて変形させても除荷することで、もとの状態に戻る性質と、その降伏応力が線材によって決まる性質を持つ金属である<sup>2)</sup>。

ワイヤとの接合部破断防止のためにワイヤにステンレス撚線を使用し、その接合方法には異種金属と超弾性合金の溶接技術を用いる<sup>3)</sup>。ステンレス撚線と超弾性合金を直接接合しても十分な接合強度が得られないため、十分な強度を得るために、中間部材としてステンレスロッドを用いた。これにより、鉗子長軸部に超弾性を持つステンレス撚線-ステンレスロッド-超弾性合金の一体型ワイヤ(Fig.1)を導入することができた。

そして、一体型ワイヤを導入するために先端多自由度屈曲鉗子の2次試作機を製作した。

#### 3. 評価実験

製作した2次試作機に関して、超弾性による張力リミット実現のため、把持力の測定を行った。把持力は鉗子を固定した状態で、把持ブレードを、20[deg]ずつ屈曲するような角度を入力した場合の発生力を測定した。その結果をFig.2に示す。入力角100[deg]程度のところから把持力が6[N]で一定値になっていることがわかった。

#### 4. 考察

内部に導入した超弾性合金の超弾性によって、張力のリミットが実現できていることが確認できた。しかし、一体型ワイヤの超弾性の特性を発生させるまでに約100[deg]と大きなモータ入力が必要である。これは、制御性を考え

た上で、バックラッシの増加を促し、動作性能や制御性能の低下の原因になる可能性がある。この原因としては、内部に導入した一体型ワイヤのほとんどを超弾性合金が占めるためであると考えられる。超弾性合金は超弾性による張力リミットが可能になるが、ステンレスなどに比べヤング率が小さく、伸びを抑えることができない。そこで、一体型ワイヤのステンレスロッドの割合を増やすことで超弾性合金に起因する伸びを抑えつつ、Fig.2における把持力増加の勾配が急になると考えられ、一定の把持力を実現するまでの締め込み量を少なくすることでできると考えられる。

#### 5. まとめ

ワイヤ駆動先端多自由度屈曲鉗子に対して、ワイヤ張力リミット実現のための一体型ワイヤを搭載した2次試作機を製作し、張力リミットによる一定の把持力の実現を確認した。今後は一体型ワイヤの適正な金属ロッド長を求めることで、ワイヤ経路長のバックラッシを抑制できると考えられる。また、本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業による。

Stainless wire Superelastic alloy Stainless wire

Stainless rod Stainless rod

Fig.1 Integrated wire

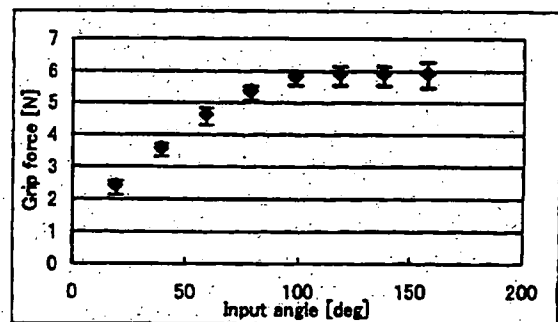


Fig.2 Grip force result

#### 参考文献

- 1) 蓮尾 健他:超弾性合金のワイヤ駆動先端多自由度屈曲鉗子への応用,日本機械学会 ROBOMECH2005, 2A1-N-127
- 2) 古川 NT 合金について:古川テクノマテリアル技術資料
- 3) 中村 雅之他:Ni-Ti 系合金と異種金属の接合部及び接合方法, 特許番号 2737817 号

# MR 磁場を利用する新型アクチュエータの開発

## Development of a Novel Actuator using MR Magnetic Field

○Deddy Nur Zaman, 芦田 秀一, 鈴木 孝司, 小林 英津子, 神保 泰彦, 佐久間 一郎\*

東京大学大学院新領域創成科学研究科, \*東京大学大学院工学系研究科

Deddy Nur Zaman, Shuichi Ashida, Takashi Suzuki, Etsuko Kobayashi, Yasuhiko Jimbo, Ichiro Sakuma\*

Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo.

\*Graduate School of Engineering, The University of Tokyo.

### 1. はじめに

近年, より安全で精確な手術の実現を目的として, 術中撮像による計画の手術更新及び評価が行われている。また同時に人間の手や目を超越した能力を有する手術支援ロボティクスシステムを用いた手術が徐々に広まっており, その有用性も注目されている。さらには, その双方を統合した術中画像誘導下手術支援ロボティクスシステムの研究が行われている。術中画像モダリティとしては, 近年, 高い組織分解能とX線被曝のない安全性を両立する装置としてMRIが有望視されており, 手術室へのMRI装置の導入が行われている。しかし, MRIは強くかつ安定した磁場を必要とするため, MRI装置近傍に磁場を歪めてしまう金属を用いたロボットやそれを駆動する電磁モータを導入することは困難である。そこで材料に樹脂材やチタンの使用<sup>1)</sup>, MRI対応アクチュエータとして水圧によるアクチュエータ<sup>2)</sup>や非磁性超音波モータ<sup>3)</sup>の採用といった対策がとられている。しかし, 両者のアクチュエータはフィードバック制御が必要であり, その使用は煩雑である。そこで本研究では, オープンループでの位置決めを可能とする新型アクチュエータを提案する。

### 2. 方法

従来の電磁アクチュエータの原理を参考にし, この新型アクチュエータはMRI装置の静磁場とコイルを用いる。コイルを静磁場の中に置いて電流を流すとローレンツ力が発生し, その力によってコイルが回転する。ただし, この際コイルに発生するトルクの大きさはコイルとMRI磁場方向の間のなす角度によって決まるので, 一定のトルクを得るためにコイルをある角度以上は回転させず, ある点を往復して微小往復回転運動させる。その微小回転運動をラチェット機構で積算し, 回転運動に変換する (Fig. 1. A. 左ラチェットが閉じ, 右ラチェットが開く (正転の状態)。B-C. ラチェット機構がコイルと一緒に回転し, 左ラチェットが歯車の隣のピッチに移る。D. コイルとラチェット機構がもとの状態に戻り, 左ラチェットにかかっている歯車を一緒に時計周りに回転させる)。微小回転運動とラチェット機構を用いることによって位置決め制御が実現でき, さらに正転, 逆転, 停止, フリーという4つの状態が生まれる。停止とフリー状態を持つことによって術者の手動によるラフな位置決めとモータ駆動による精密な動作, そして万一事故が起きた際に制御上でも手動でも取外すという passive/active の動作の切替ができるようになる。

### 3. 製作と駆動試験

実際に樹脂とチタンを主な材料として製作した装置を Fig. 2 に示す。サイズは  $84 \times 76 \times 58$  [mm<sup>3</sup>] で, 重量が 380 [g]

が実現されている。アクチュエータを駆動するためのパルス状の電流を得るために通常DCモータを駆動する際のHブリッジ回路を参考に回路を製作した。0.3 [T]の磁場環境下で位置決めを可能にするステップ状の回転や正転, 逆転, 停止, フリーという4つの状態が確認された。

### 4. まとめ

MR磁場を利用する新型アクチュエータを製作した。駆動試験を行った結果, 2種類のラチェットの切替による正・逆方向のステップ状の回転とともに, 停止状態及びフリー状態が実現された。これによりMRI環境下における手術支援ロボットに適用可能なオープンループ位置決めアクチュエータの実現可能性が示された。今後は出力, 位置決め精度等の性能評価を行う。本研究の一部は厚生科研究費 身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業による。

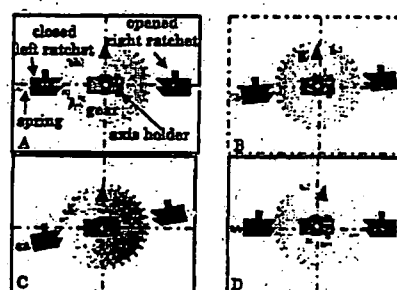


Fig. 1. Driving mechanism

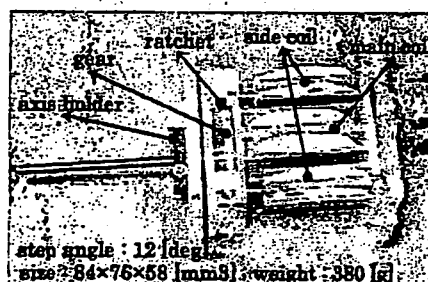


Fig. 2. Prototype

### 5. 参考文献

- 1) K. Chinzei, et al.: MR Compatibility of Mechatronic Devices: Design Criteria, Proc. MICCAI '99, pp. 1020-1031, 1999.
- 2) D. Kim, et al., A new, compact MR compatible surgical manipulator for minimally invasive liver surgery, MICCAI '02, pp. 164-169, 2002.

# MRIパルスシーケンスとの調和性を考慮したMRI対応性に関する基礎検討

鈴木孝司\* 廖洪恩\*\* 小林英津子\* 佐久間一郎\*\*

\*東京大学 大学院 新領域創成科学研究科

\*\*東京大学 大学院 工学系研究科

〒113-8656 東京都文京区本郷7-3-1 工学部 14 号館 7 階 722 号室

takashi\_suzuki@ieee.org

## 要旨

MRI 誘導下手術ロボットシステムにおいて、撮像中のアクチュエータの駆動は画像劣化の原因となる。本研究では撮像パルスシーケンスを考慮した新しい MRI 対応性の実現法を提案する。撮像シーケンスにおいて、励起・信号取得が行われた後、プロトンの緩和を待つ時間帯がある。その時間は信号を取得していないために、ノイズの発生があっても画像には影響を与えない。つまりその時間のみノイズ源となるアクチュエータの駆動を行うことで、アクチュエータからのノイズを含まない画像の取得が可能となると考えられる。MRI 装置とのタイミングの同期には、独自に製作したアンテナで励起用 RF 信号を取得し、同期トリガとして使用可能である。

## 1. はじめに

近年、より精度の高い手術の実現を目的として、MRI、X 線 CT 等の医療用診断画像に基づいて手術計画及び手術支援ロボットマニピュレータの動作計画が行われつつある。特に MRI は患者に対する被曝がない点や各種機能画像の取得が可能などから注目を浴びており、手術室内に MRI 装置を設置する病院も徐々に増えている。しかし、手術支援ロボットマニピュレータの使用を考えた場合、MRI 装置とマニピュレータとの共存には様々な問題がある。その原因としては MRI 装置の高磁場環境と高周波信号が挙げられる。高磁場環境下ではマニピュレータの材料として磁性材料やそれを用いた機構部品の使用が困難であり、電磁モータの使用等も不可能である。また高周波信号によるノイズによりセンサ等の使用が困難であったり、渦電流の発生による発熱が生じたりする。またマニピュレータの駆動により発生するノイズが画質の劣化を生じさせることもある。これまでの研究により材料やアクチュエータ、センサ等については一定の見解が得られてきたが[1]、マニピュレータから発生するノイズによる画像劣化については、シールドによるノイズの遮蔽や、撮像時にはマニピュレータの電源を落とし駆動は行わない、という受身の対処法が取られてきた。そこで本研究では、新しい MRI 対応性の方法としてパルスシーケンスとの調和性を考慮した積極的なノイズとの共存方法を提案する。

## 2. 方法

MRI 装置の撮像原理において、ある撮像面に含まれるプロトンが励起され、続いて信号の受信が行われた後は、プロトンの緩和を待つ時間帯がある。この時間帯には信号の取得は行われなため、ノイズの発生があっても画像を劣化させることはない。そのため、この時間帯に限定してノイズ源となるアクチュエータの駆動を行うことで、アクチュエータからのノイズを含まない画像を実現することが可能と考えられる。ここで必要となるのは、MRI 装置とマニピュレータの制御系の同期である。一部メーカーの MRI 装置には装置内部からタイミング信号を取得できるものもあるが、その信号を用いて同期を実現するのは汎用的な手法ではない。そこで、本研究では撮像面の励起の際に出力される励起用 RF 信号を受信することによって、その信号を同期トリガとして使用することを提案する。アンテナは LC 並列共振回路を製作し使用した。共振周波数は実験に使用する MRI 装置の磁場強度 0.2 T におけるプロトンの共鳴周波数 8.5 MHz とした。

## 3. 結果

MRI 装置との同期に使用する励起用 RF 信号の受信について、実現可能性を評価するために、アンテナを MRI 装置内部に導入し、撮像用ファントムの撮影を行った。実験には開放型ガントリを有する実験用 MRI 装置を使用した。撮像中に受信した信号をオシロスコープにより観察したところ励起用 RF 信号が TR として設定した 4000 ms 毎に受信されるのを確認することができた。

## 4. 結論

本研究では新しい MRI 対応法の実現に必要な MRI 装置とマニピュレータの同期について、同期トリガとして励起用 RF 信号を用いる方法を提案し、その信号の受信が可能であることを示した。今後は同期トリガに基づいてノイズ源となるアクチュエータの駆動を行いながら、画像への影響を評価する。

#### 参考文献

1. 鎮西清行: オープンMRIとロボット, 日本ロボット学会誌, 18(1):37-40, 2000.

### 5-ALA誘導PpIX蛍光スペクトル計測による脳腫瘍術中同定の研究

吉田 大樹<sup>1</sup>, 平川 洋輔<sup>1</sup>, 青木 英祐<sup>1</sup>, 野口 雅史<sup>1</sup>, 荒船 龍彦<sup>1</sup>, 廖 洪恩<sup>2</sup>,  
小林 英津子<sup>1</sup>, 神保 泰彦<sup>2</sup>, 丸山 隆志<sup>3</sup>, 村垣 善浩<sup>3</sup>, 伊関 洋<sup>3,4</sup>, 佐久間 一郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東京大学 大学院新領域創成科学研究科 <sup>2</sup> 東京大学 大学院工学研究科

<sup>3</sup> 東京女子医科大学 脳神経外科 脳神経センター

<sup>4</sup> 東京女子医科大学 大学院先端生命医科学研究科 先端工学外科分野

Intraoperative Detection of Brain Tumor using Spectrum Measurements of 5-Aminolevulinic acid(5-ALA)-induced PpIX Fluorescence

Daiki Yoshida<sup>1</sup>, Yousuke Hirakawa<sup>1</sup>, Eisuke Aoki<sup>1</sup>, Masashi Noguchi<sup>1</sup>, Tatsuhiko Arafune<sup>1</sup>, Hongen LIAO<sup>2</sup>, Etsuko Kobayashi<sup>1</sup>, Yasuhiko Jimbo<sup>2</sup>, Takashi Maruyama<sup>3</sup>, Yoshihiro Muragaki<sup>3</sup>, Hiroshi Iseki<sup>3,4</sup>, and Ichiro Sakuma<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Graduate School of Frontier Science, The University of Tokyo <sup>2</sup> Graduate School of Engineering, The University of Tokyo <sup>3</sup> Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University

<sup>4</sup> Faculty of Advanced Techno-Surgery (FATS), Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Graduate School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

#### 1. 緒言

悪性脳腫瘍は浸潤性を持ち、正常組織との境界が不明瞭である。そのため、腫瘍細胞に選択的に集積し、蛍光色素 Protoporphyrin IX (PpIX) の前駆体となる、5-Aminolevulinic Acid (5-ALA) を利用して脳腫瘍を正常組織と識別を行う試みがなされている (参考文献)。本研究では、PpIX の蛍光情報を用いた診断法の確立を目的として脳腫瘍摘出手術において得られたサンプルから PpIX 蛍光のスペクトルを取得・解析し、波形の特徴パラメータを算出した。この解析結果を用いて多変量解析法の 1 つである判別分析を行い、腫瘍・非腫瘍の判別の統計的方法論を検討した。

#### 2. 方法

5-ALA を投与した患者の手術において摘出された脳腫瘍組織に波長 405[nm]、18[mW](CW) の青色半導体レーザー (φ 5[mm], コリメートビーム) による励起光を照射し、光ファイバと小型分光器を用いて蛍光スペクトルを測定した。腫瘍細胞からの蛍光は波長 635 [nm] にピークを持ち、付近の波形に特徴を有していた。それに対してローレンツ関数に基づいてフィッティングを行った。PpIX 蛍光ピークの強度を Ph、波長を Wm、波形ピーク付近の半値半幅を Hw とし、強度補正因子としてオフセット H を加えた。

$$Intensity = \frac{Ph}{1 + \frac{(Wm - Wavelength)^2}{Hw^2}} + H$$

これらの特徴変数の算出結果を用いて多変量解析法の 1 つである判別分析を行い、腫瘍・境界・非腫瘍の 3 群の判別に最も有効な 1 次関数として、判別関数を算出した。この関数を所属不明の新しいサンプルに適合し、いずれかの群 (分類尺度) に判別を行った。病理診断と判別分析との比較を行い、腫瘍・非腫瘍の判別の可能性を検討し

た。組織サンプルは脳腫瘍の悪性度を問わず (PpIX の集積度の高低) まとめて分析し、分析した組織サンプルは全 81 サンプルでその内、腫瘍部サンプル数: 53, 境界部 (腫瘍の疑いあり) サンプル数: 7, 非腫瘍部サンプル数: 21 であった。

#### 3. 結果と考察

Table.1 に蛍光強度に加え、蛍光ピーク波長、半値半幅、ベースラインオフセットの情報を用いる判別分析と従来の判別 (蛍光強度の強い組織は腫瘍、閾値: 2000[a.u.]) による結果を病理診断と比較し、正答率を算出したものを示す。腫瘍と判別した組織が腫瘍である確率は 87.1%、非腫瘍と判別した組織が非腫瘍である確率は 46.4% となった。蛍光強度の閾値のみで判別を行った場合は、それぞれ 80.4%、40.6% であった。蛍光強度以外の情報を加えた判別分析により、腫瘍と判別した組織が腫瘍である確率は 6.7% 向上、非腫瘍と判別した組織が非腫瘍である確率は 5.8% 向上した。しかし蛍光強度の低い組織の判別率が未だに低い。本研究では、悪性度を問わずに組織サンプルを選定したため、各群での相関性が低かった。今後、更なる組織サンプルからの情報取得を行い、組織サンプル選択法を評価する必要性がある。

Table.1 病理診断と比較した判別の正答率

蛍光強度を用いた判断		判別分析結果	
2000 [a.u.] 以上	2000 [a.u.] 以下	腫瘍と判別	非腫瘍と判別
80.40%	40.63%	87.10%	46.43%

#### 4. 謝辞

本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金 (H15-747-002) による。

#### 5. 参考文献

Walter Stummer, et al. Neurosurgery, Vol.42.No3.March1998,p518-26  
生尾 光. 他 The Journal of Chemical Software, Vol. 6, No. 2



# 脳神経外科手術における術中情報統合システムの開発

## ～第2報 RTミドルウェアを用いた通信コンポーネントの開発と適用

### Development of the integrated intra-operative information system for a neurosurgery

#### <The 2th paper> - Development and implementation of communication component using RT middleware

○学 青木 英祐(東大) 野口 雅史(東大) 洪 在成(九大)

正 小林 英津子(東大) 中村 亮一(女子医大) 丸山 隆志(女子医大)

村垣 善浩(女子医大) 伊関 洋(女子医大) 正 佐久間 一郎(東大)

Eisuke AOKI, The Univ. of Tokyo, aoki@miki.pe.u-tokyo.ac.jp

Masafumi NOGUCHI, The Univ. of Tokyo

Jae-Sung HONG, Kyushu University

Etsuko KOBAYASHI, The Univ. of Tokyo

Ryoichi NAKAMURA, Tokyo Women's Medical University

Takashi MARUYAMA, Tokyo Women's Medical University

Yoshihiro MURAGAKI, Tokyo Women's Medical University

Hiroshi ISEKI, Tokyo Women's Medical University

Ichiro SAKUMA, The Univ. of Tokyo

Complete resection of glioma is required to obtain satisfactory outcome. It is difficult for neurosurgeon to identify boundary between glioma and normal tissue by the naked eye. Therefore, various surgical assistance systems for detection of brain tumor such as surgical navigation system have been used in clinical operations. It is required to integrate intra-operative information obtained from intra-operative biomedical measurement systems to realize more sophisticated surgical navigation. In this research, we developed an integrated intra-operative information platform using middle ware, which has global position and global time management capabilities. To evaluate the platform, we integrated various devices and systems for neurosurgery to the platform. Through an In vivo experiment, we confirmed that basic performance and effectiveness of our platform in simulated clinical environment.

**Key Words:** System integration, Neurosurgery, Middle Ware

### 1. 背景

近年、多くの研究機関により、低侵襲手術を支援するデバイス、システムが開発されており、その効果が期待されている[1][2][3]。将来これらの手術支援機器の連携を行い、1つのシステムとして術者に支援を行うことが望まれている。しかしながら、これらの機器の多くは、それぞれ異なるプラットフォームで開発されている。また、他のシステムとの連携を考慮して開発されていないなど統合において多くの問題がある。そのため、異なるOSやハードウェアの違いを吸収し、様々なプラットフォームで動作するアプリケーションソフトの開発を容易にする技術(ミドルウェア)の利用が求められる。また、複数の機器を1つのシステムとして一貫した機能の実現を果たすためには、統一された位置、時間の取り扱いが不可欠である。そこで、本研究では、ミドルウェアを利用し、位置、時間の統一的な取り扱いを行う通信基盤となるプラットフォームの開発を行った。そして、開発したプラットフォームの適用例として、脳外科手術分野で開発されている各種計測システムとナビゲーションシステムを利用し、臨床を模擬したin vivo実験環境下にて、その効果の検証を行ったので報告する。

### 2. 方法

#### 2.1 システム構成

本稿では、ミドルウェアとして WaveWorks™を利用した。WaveWorks™は Common Object Request Broker Architecture(CORBA)の様なすべてのデータが直接1対1通信で行われるクライアント・サーバ型技術とは異なり、媒介用サーバや無関係なリクエストメッセージは不要な Real Time

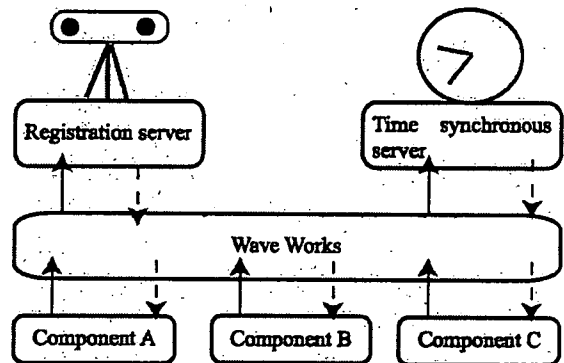


Fig.1 System image Overview: Platform is consisted of a registration server, a time synchronous server, and various components.

Publish. Subscribe(RTPS)通信モデルに基づいたミドルウェアである[4]。そのため、リアルタイム性の求められるロボットの制御などへの応用も可能である。

手術現場において、プラットフォームに接続される機器を統一的に取り扱うためには、統一された時間、位置に基づいた情報の取り扱いが必要となる。そこで本プラットフォームは、統一的な時間情報を提供する時間同期サーバ、レジストレーションサーバ、そして統合プラットフォームに接続される通信コンポーネントから構成される(図1)。

#### 2.2 レジストレーションサーバ

手術場には設置される機器毎に位置情報が存在する。その

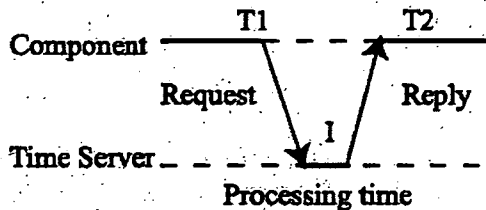


Fig.2 Algorithm of time synchronization; T1 is request time, T2 is reply time, and I is processing time.

ため、1つのシステムとして、統一的なデータの取り扱うためには、基準となる座標系に基づいたレジストレーションが必要とされる。また、位置情報の取得には、機器に依存しない外部的に位置を計測する計測装置の利用が適している。本稿では、外部位置計測装置として、光学式位置計測装置 (POLARIS®, Northern Digital Inc.) を利用し、レジストレーションを行うレジストレーションサーバを配置した。

### 2.3 時間同期サーバ

複数台の PC を取り扱う場合、それぞれが異なるシステム時間を持つため、統一された時間が必要である。CORBA の時間同期で利用されるような TimeService は、時間サーバから毎回時間を取得するのみで、通信における通信遅延時間を考慮していない。また毎回時間を受け取るのは時間が発行されるまで処理が進まないため、パフォーマンスが制限される。よって、時間同期において TimeServer と各通信モジュール間の通信遅延時間を、時間同期の際に計測し、その保証を行った。時間同期のアルゴリズムを図 2 に示す。図 2 に示すようにコンポーネントから時間サーバへのループバック時間 ( $T2 - T1 - I$ ) を計測することで、現在の通信環境を把握する。また、通信における精度の向上のために、100 回の平均  $t$ 、分散  $\sigma$  をとり、そして、そのデータを基に、ループバック時間が  $t - 2\sigma$  の値になった時、ネットワークが最も空いている状態での伝播時間として時間の同期をとるプロトコルとした。

### 2.5 システムのフェイルセーフ

時間の統一化の方法により、統合プラットフォーム下での時間は、統一された情報として扱うことが可能である。一方、この方法は、統合プラットフォーム内での時間サーバが利用できる環境でのみ有効である。しかしながら、時間同期サーバへの不具合、術中にサーバの取り外しをしてしまった場合には、全体のシステムの整合性がとれなくなる恐れがある。

具体例として、時間同期は、システムがプラットフォームに接続される際に時間同期サーバと通信のやり取りにより実現される。プラットフォームに存在する時間同期サーバに不具合が生じた場合、新たに接続されるシステムは時間の同期がとれず、1つ異なる時間軸で動作することになる。この場合、プラットフォーム内での時間の整合性がとれずシステムが不安定になる恐れがある。医療システムでは、特にこのような不具合にも対応するフェイルセーフの設計が求められる。

そこで、本システムは、以下のアルゴリズムを採用することで、システムにフェイルセーフの機能を持たせた。すべてのシステムが時間同期サーバとサーバと通信を行うクライアントを持ってプラットフォームに接続される。プラットフォームに既に時間同期サーバがある場合は、クライアントとなりサーバとの同期を行う。もし、複数時間同期サーバが存在する場合は、一番プライオリティの高いものを選択する。時間同期終了後、接続されたシステムは、プラットフォーム内

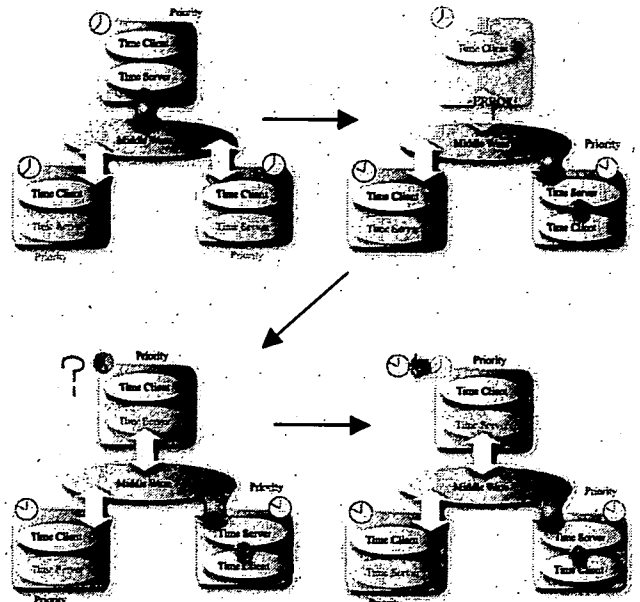


Fig.3 Fail safe algorithm of the whole system

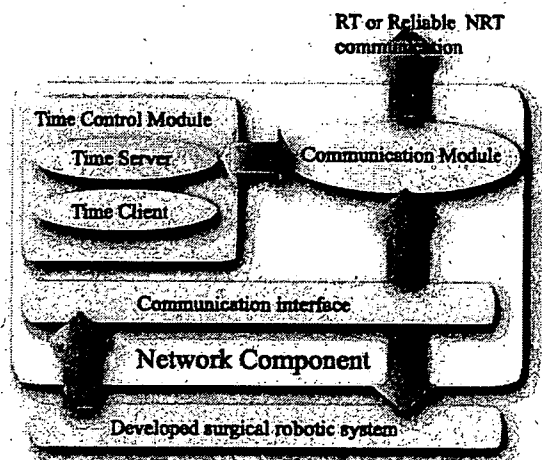


Fig.4 Overview of network component

で一番プライオリティの高い時間同期サーバを立ち上げる。このアルゴリズムはプラットフォーム内に接続されたシステムが1つでも存在すれば、時間同期サーバが存在することを意味する。もし、時間同期サーバがない場合は、自分自身が時間同期サーバとなる (図 3)。

このようなアルゴリズムを経ることで、統合プラットフォーム上に1つでも、システムが存在していれば統一時間を保持することが可能である。また、システムが大規模化したとしても、統合プラットフォームに接続されたシステムが次のシステムへの時間同期サーバの役割を受け渡すというアルゴリズムのため、サーバに負荷が集中する恐れがない。

### 2.4 通信コンポーネントモジュール

既に開発されたシステムへのプラットフォームの統合をするためには、統合のために既存のシステムの変更を求めるのは望ましくない。そのため、機能をパッケージ化し、統合プラットフォームへ接続するための通信コンポーネントを開発した (図 4)。通信コンポーネントは、システムの通信状態を把握し、コンポーネント間でネットワーク上に存在しているか

### SALA Scanning system

### Positioning Robot

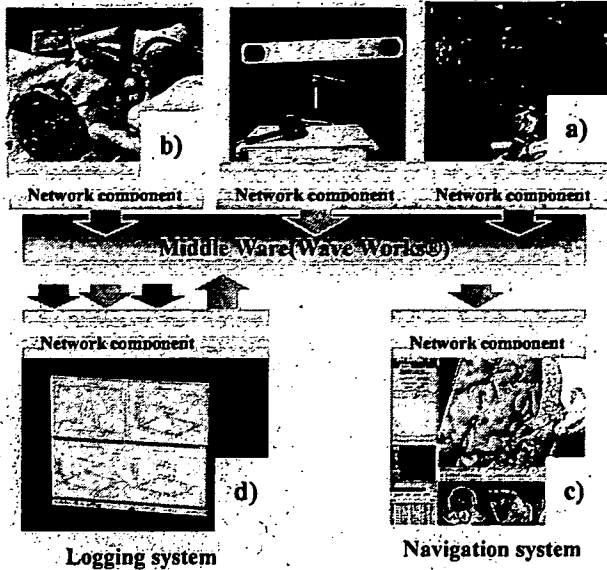


Fig.5 Application for integrated neurosurgical robotic system with developed platform

否かを独自に判断する。統合システムとして機能させる場合に、ロボットのようなリアルタイム性が要求されるシステム、リアルタイム性は求められないが確実なデータの送受信が求められるシステムとアプリケーションに応じて様々である。ネットワーク上に受け渡す通信方法として、リアルタイム性を実現する UDP/IP を基盤とした通信モジュール、リアルタイム性はないが確実なデータの送受信を実現する TCP/IP を基盤とした通信モジュールの 2 種類を選択的に利用できるものとした。また、既存のシステムのパフォーマンスに影響を与えないように、これらすべての処理はスレッド化され実行される。上記で述べた時間の統一化、フェイルセーフの機能、通信モジュールなどすべてコンポーネントに含まれている。そのためネットワークへ送受信するデータを決めるだけで統合システムとして機能させることが可能である。

### 3. 実験

#### 3.1 脳外科手術支援システムへの適用

a) システム構成：開発した通信コンポーネントの適用事例として、既に開発され単体としても機能する以下の手術支援システムを利用した。

1. 手術ロボット：術者による手では実現が不可能なリアルタイムに対象面との位置補正を行うオートフォーカシングシステム(図 5(a))[2]

2. 各種計測システム  
・術中に正常の脳組織と腫瘍組織をリアルタイムに肉眼的に識別するために SALA induced PpIX を用いた術中脳腫瘍蛍光診断による腫瘍同定システム(図 5(b))[1]

3. ナビゲーションシステム  
MRI などの診断装置と合わせて腫瘍の空間情報を術者に直感的に提示するナビゲーションシステム(図 5(c))

4. 術中ログシステム  
各種計測システムからの情報を時系列で収集し、その情報をレジストレーションシステムにより位置座標に基づいたデー

Table.1 Computer Specification

Agent	RAM[MB]	CPU[MHz]	OS
CancerDetection	512	2400	WindowsXP
AutoFocusing	512	2400	WindowsXP
Registration	1028	3060	RedHat9.0
Navigation	1028	2400	FedoraCore3.0
Logging	2048	3060	Redhat9.0

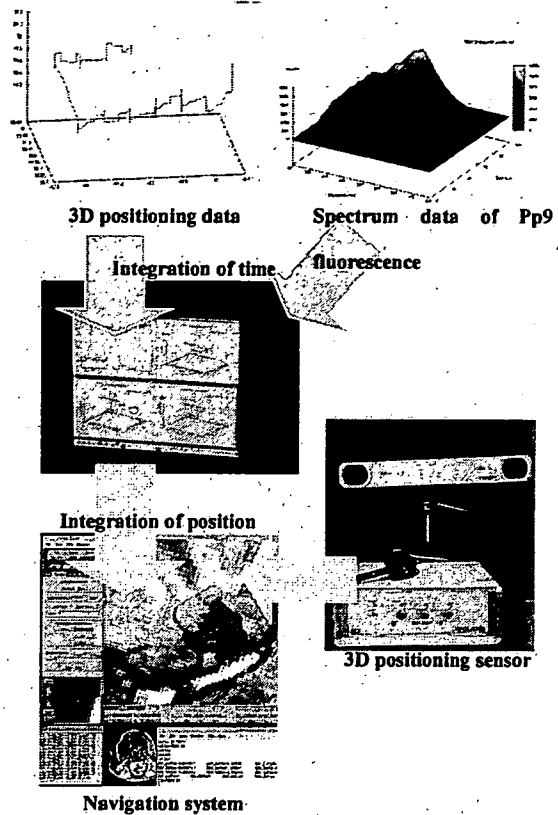


Fig.6 Dataflow of intraoperative information

タとして記録を行う術中ログシステム(図 5(d)).

システム統合環境では、上記の 1-4 のシステムを統合し、図 4 に示すような統合プラットフォームを構築した。各システムで利用したコンピュータの詳細を表 1 に示す。

b) 情報統合の流れ：統合プラットフォームに接続される各種計測システムからの術中の情報の収集し、それらの術中情報の統合および簡易的な提示を行うために以下のような手順で実現を行った。

- 1) プラットフォームに接続する際に、時間の同期を行い時間の統一化を図る
- 2) 統一された時間において、各種計測情報の情報を時系列のデータとしてログシステムが収集する。
- 3) 時系列で得られた各種計測システムの情報を各情報の同一時間軸に合わせて情報の統合を行う。
- 4) レジストレーションサーバを用いて、時間に基づいた情報を基準位置座標系に基づいた情報に変換を行い、ナビゲーションシステムへ送信する。
- 5) ナビゲーション上では、色による段階的な変換、計測精度を考慮した体積を持った情報として統合情報の変換を行い、簡易的に表示する(図 6)



Fig.7 Integration of Pp9 Spectrum data and 3D position data

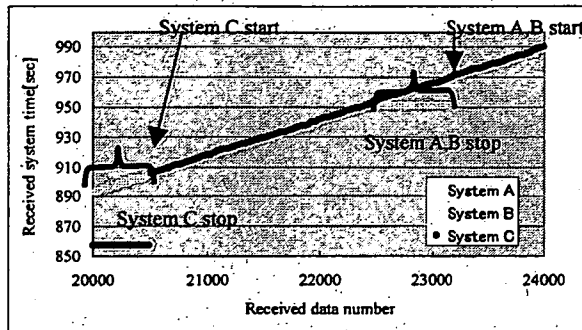


Fig.8 Time data of each components; All time data correspond to a line and increase in proportion to number of updating.

### 3.2 豚を用いた in vivo 実験

この統合プラットフォームにおける有効性評価のために臨床での使用を想定し In vivo 実験を行った。実験では過剰量となる 20[mg/kg]の 5ALA を静脈内投与し、正常組織にも PpIX が集積した状態のブタ(ランドレース種)を麻酔下で開頭し、蛍光の計測を行った。その際、図5の統合環境のシステムを利用した。実験条件として、豚の脳の部分に対して、硬膜“あり”と“なし”の部位を意図的に分け、その領域を跨ぐ様にスキニングを行った。各計測機器の取得データは、統一された時間、位置情報の基に、収集されナビゲーションへの提示を行った。定性的ではあるが、オートフォーカシングシステムから見た領域情報とナビゲーションとの提示結果が適合しており、統一された位置情報によりレジストレーションが行われている様子が確認できた(図7)。

また実験中、本プラットフォームのフェイルセーフの機能評価を行うために、プラットフォームに接続されるシステムの動的な付け外しを行うことでの時間の安定性の評価を行った。プラットフォームに接続するシステムはオートフォーカシングシステム(A)、腫瘍同定システム(B)、ナビゲーションシステム(C)そして記録を行うログシステムから構成されており、A→B→C→ログシステムの順にプラットフォームに接続し、システム時間の状態をログシステムによりモニタリングした。システムへの安定した復帰を見るため、ログシステム以外の各システムA~Cをプラットフォームから取り外し、統一された時間情報が保持されているかの評価を行った。実験結果を図8に示す。

### 4. 考察

本稿では、通信基盤のミドルウェアとして WaveWorks™を採用した。多くの研究機関で利用している CORBA と異なり、UDP/IP ベースの通信のためリアルタイムの通信も実現可能である。また、時間同期サーバを導入することで、プラットフォームでの様々な情報を統一的に取り扱うことが可能にな

った。時間同期においては、CORBA 等に見られるような通信時間を加味しない方法ではなく、現在のネットワークの通信状態を計測し、その計測結果に基づいた情報を用いて時間の同期を行った。この方法はローカルネットワーク(LAN)内では、通信における時間遅れが数十 msec 以内と非常に小さく問題にはならないが、将来的に遠隔地でのデータ交換を行う遠隔ネットワーク医療システムの実現のためには、通信時間遅れが大きくなり無視できなくなる。また、通信の状態を把握しておくことで、プラットフォームに接続されるシステムの異常検出に今後役立つと考えられる。

医療システムでは、あらかじめシステムのエラー時に対処可能とするフェイルセーフは安全性を保持する上で、非常に重要な機能である。本プラットフォームでは、すべての情報が共通に持つベースとして時間が考えられることから、システムのエラー時にも時間の統一性を常に保つことを可能とする機構を設けた。また、将来的に複数台のPCの接続を考慮し、負荷が分散するアルゴリズムとした。

さらに、開発の独立性による開発効率の上昇、仕様の変更や機能追加に関わるコスト低減を目的として、モジュール化構造の実現を行う通信コンポーネントの開発を行った。その効果の評価として、脳外科手術支援システムへの適用を行った。すべてが既に開発されたシステムを用いており、これらのシステムの変更を行わず、統合プラットフォームとして1つの機能の実現を行えることは、今後のプラットフォームのさらなる機能拡張に役立つと考えられる。

### 5. 結論

本稿では、ミドルウェアを利用し、統一的な時間情報を取り扱う通信コンポーネントの開発を行った。プラットフォームへの動的な付け外しにも関わらず、システムは安定して統一された時間情報の実現が行えた。このことから、プラットフォームのフェイルセーフとしての機能の実現が確認できた。また、開発した通信コンポーネントを用いて、開発環境のそれぞれ異なる脳外科手術支援システムに適用し統合プラットフォームの開発を行った。統合プラットフォームでは、統一された時間に基づいて、各種計測情報を収集し、その情報を基準となる位置情報に基づいてレジストレーションを行い、ナビゲーションシステム上で簡易かつ直感的に術中の情報の提示を行った。臨床を模擬した In vivo 実験により、この統合プラットフォーム環境で実験を行い、その有効性の確認を行った。

### 謝辞

本研究の一部は、厚生科学研究費補助金「新たな手術用ロボット装置の開発に関する研究」(H15-フィジー002)より援助を受けている。

### 文献

- [1] Kazuhide Shimizu et al: Application of blue semiconductor laser to measurement of 5-ALA induced fluorescence for intraoperative detection of brain tumor, Proceeding of 6th Japan-France Congress on Mechatronics and 4th Asia-Europe Congress on Mechatronics, pp135-140,2003
- [2] 野口雅史, 青木英祐, et al; 高精度な位置補正に基づく 5-ALA による局所的脳腫瘍同定システムの開発, 第 14 回 日本コンピュータ外科学会大会 第 15 回 コンピュータ支援画像診断学会大会合同論文集, pp.195-196, 2005
- [3] Liao, H et al: Surgical Navigation by Autostereoscopic Image Overlay of Integral Videography, Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on, June 2004, Vol.8, Issue 2 : 114-121,2004
- [4] <http://rti.com/>

## Transversely isotropic properties of porcine liver tissue: experiments and constitutive modelling

C. Chui · E. Kobayashi · X. Chen · T. Hisada ·  
I. Sakuma

Received: 1 August 2006 / Accepted: 16 November 2006 / Published online: 8 December 2006  
© International Federation for Medical and Biological Engineering 2006

**Abstract** Knowledge of the biomechanical properties of soft tissue, such as liver, is important in modelling computer aided surgical procedures. Liver tissue does not bear mechanical loads, and, in numerical simulation research, is typically assumed to be isotropic. Nevertheless, a typical biological soft tissue is anisotropic. In vitro uniaxial tension and compression experiments were conducted on porcine cylindrical and cubical liver tissue samples respectively assuming a simplistic architecture of liver tissue with its constituent lobule and connective tissues components. With the primary axis perpendicular to the cross sectional surface of samples, the tissue is stiffer with tensile or compressive force in the axial direction compared to

that of the transverse direction. At 20% strain, about twice as much force is required to elongate a longitudinal tissue sample than that of a transverse sample. Results of the study suggest that liver tissue is transversely isotropic. A combined strain energy based constitutive equation for transversely isotropic material is proposed. The improved capability of this equation to model the experimental data compared to its previously disclosed isotropic version suggests that the assumption on the fourth invariant in the constitutive equation is probably correct and that anisotropy properties of liver tissue should be considered in surgical simulation.

**Keywords** Liver tissue · Transversely isotropic hyperelasticity · Experiments · Constitutive law · Tissue modelling

E. Kobayashi · I. Sakuma  
Biomedical Precision Engineering Lab,  
Graduate School of Frontier Sciences,  
The University of Tokyo, Tokyo, Japan

X. Chen · T. Hisada  
Computational Biomechanics Lab,  
Graduate School of Frontier Sciences,  
The University of Tokyo, Tokyo, Japan

C. Chui  
Department of Mechanical Engineering,  
Faculty of Engineering, National University of Singapore,  
Singapore, Singapore

X. Chen  
Faculty of Medical Sciences, Kyushu University,  
Tokyo, Japan

C. Chui (✉)  
Centre for Biomedical Materials Applications  
and Technology, National University of Singapore,  
E3-05-23, Engineering Drive 3, Singapore, Singapore 119260  
e-mail: mpecc@nus.edu.sg

### 1 Introduction

Liver, like many other soft biological tissues, is anisotropic and heterogeneous. Nevertheless, hepatic surgical simulation programs were developed assuming isotropic and homogeneous tissue material properties [5, 7, 8]. Much of the work in mathematical modelling of soft tissue was based on the assumption of the tissue having isotropic properties [2, 6, 16]. It is important to consider the effects of liver tissue anisotropy when developing computer aided or integrated surgical models. Liver microanatomy is very unique in having a dual blood supply consisting of its hepatic arterial and portal venous components as well as its hepatic venous blood components within the interconnecting lobular sinusoidal anatomy. Understanding the biomechanical

properties of liver tissue is important for developing computer simulation programs that could assist in surgical planning, treatment and training, as well as for developing and designing medical device and procedures for treating liver disease. The focus of this paper is on investigating the anisotropy properties of “average” liver tissue at the sample length scale of approximately 10 mm. We consider a liver tissue sample comprising only the dominant vessel-like lobules and connective tissue components. A detailed description of liver anatomy can be found in Tortora [21] and Netter [18].

This short paper reports the results of our investigation regarding the anisotropic mechanical properties of liver tissues using in vitro uniaxial tension and compression experiments.

## 2 Materials and methods

In Chui et al. [4], an isotropic version of the combined logarithmic and polynomial equation was used to represent the stress–strain curves obtained from in vitro experiments with liver tissue. The combined energy model was found to be superior in modelling the stress–strain relationship of liver tissue when compared with other forms of energy based constitutive equations. The constitutive equation for the transverse isotropic properties of the tissue can be derived in a similar manner, assuming that the liver tissue samples, comprising lobules and connective tissue, are homogeneous. For transversely isotropic material, the fourth strain invariant is included in the energy function, i.e.  $W(I_1, I_2, I_3, I_4)$ .  $\lambda_i$  is denoted as the principal values of the deformation gradient  $F$  and  $I_i$  is a function of  $\lambda_i$ .

Liver tissue is assumed to be highly incompressible,  $F = \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 = 1$ . Under uniaxial deformation, the cross-sectional area of the cylindrical sample reduces by  $1/\lambda$  when the height of the sample is increased by a factor of  $\lambda$ . By setting  $\lambda = \lambda_3$ ,  $\lambda_1 = \lambda_2 = \frac{1}{\sqrt{\lambda_3}}$ . It can be derived that the invariants  $I_1, I_2$  and  $I_3$  under uniaxial deformation are  $I_1 = \lambda^2 + 2/\lambda$ ,  $I_2 = 2\lambda + 1/\lambda^2$  and  $I_3 = 1$ , respectively.

We hypothesized that porcine liver tissue is transversely isotropic with respect to the  $z$  axis, and  $x, y$  represent paired rectangular axes in a plane perpendicular to  $z$ . Note that  $z$  is defined in the longitudinal direction of the liver lobule, i.e.  $N = (0, 0, 1)$ . Hence, the fourth strain invariant is defined as  $I_4 = \lambda^2$ . This invariant was first introduced by Ericksen and Rivlin [9], and was recently used to model human anterior cruciate ligament (ACL) in Limbert et al. [13].

The strain energy of an elastic and transversely isotropic material can be expressed as  $W(\lambda^2 + 2/\lambda, 2/\lambda + 1/\lambda^2, 1, \lambda^2)$ . The true stress  $\sigma$  in the tensile or compressive direction can be obtained from a partial derivative of  $W$ . Since the engineering stress  $T$ , which is generally measured in biomechanical testing, is related to the true stress  $\sigma$  by  $\sigma = \lambda T$ , we can derive that

$$T = 2 \frac{\partial W}{\partial I_1} \left( \lambda - \frac{1}{\lambda^2} \right) + 2 \frac{\partial W}{\partial I_2} \left( 1 - \frac{1}{\lambda^3} \right) + 2 \frac{\partial W}{\partial I_4} \lambda. \quad (1)$$

Fung et al. [10] first proposed a strain energy expression which is a combination of a polynomial and exponential function to model the entire stress–strain curve derived from their experiments using canine thoracic aorta tissue.

$$W = C_1(e^Q - Q - 1) + \frac{q}{2} \quad (2)$$

with

$$Q = C_2(I_1 - 3)^2 + C_3(I_4 - 1)^2 + 2C_4(I_1 - 3)(I_4 - 1)$$

$$q = C_5(I_1 - 3)^2 + C_6(I_4 - 1)^2 + 2C_7(I_1 - 3)(I_4 - 1)$$

The logarithmic form of the strain energy function was found to be better than the exponential form in [11, 20]. The corresponding seven constants combined logarithmic and polynomial energy function is given as follows:

$$W = \frac{-C_1}{2} \ln(1 - u) + \frac{q}{2} \quad (3)$$

where

$$u = \frac{1}{2} C_2(I_1 - 3)^2 + \frac{1}{2} C_3(I_4 - 1)^2 + C_4(I_1 - 3)(I_4 - 1)$$

$$q = C_5(I_1 - 3)^2 + C_6(I_4 - 1)^2 + 2C_7(I_1 - 3)(I_4 - 1)$$

Partial differentiating  $W$  in Eq. (3) with  $I_1$  and  $I_4$ , and  $\partial W / \partial I_2 = 0$ , the following stress–strain relationship is obtained from Eq. (1).

$$T = \left( 2C_1 \left( C_2 \left( \lambda^2 + \frac{2}{\lambda} - 3 \right) + C_4(\lambda^2 - 1) \right) / \left( 1 - \frac{Q_2}{2} \right) \right. \\ \left. + 2C_5 \left( \lambda^2 + \frac{2}{\lambda} - 3 \right) + 2C_7(\lambda^2 - 1) \right) \left( \lambda - \frac{1}{\lambda^2} \right) \\ + \left( 2C_1 \left( C_3(\lambda^2 - 1) + C_4 \left( \lambda^2 + \frac{2}{\lambda} - 3 \right) \right) / \left( 1 - \frac{Q_2}{2} \right) \right. \\ \left. + 2C_6(\lambda^2 - 1) + 2C_7 \left( \lambda^2 + \frac{2}{\lambda} - 3 \right) \right) \lambda \quad (4)$$

Where

$$Q_2 = C_2 \left( \lambda^2 + \frac{2}{\lambda} - 3 \right)^2 - C_3 (\lambda^2 - 1)^2 + 2C_4 \left( \lambda^2 + \frac{2}{\lambda} - 3 \right) (\lambda^2 - 1)$$

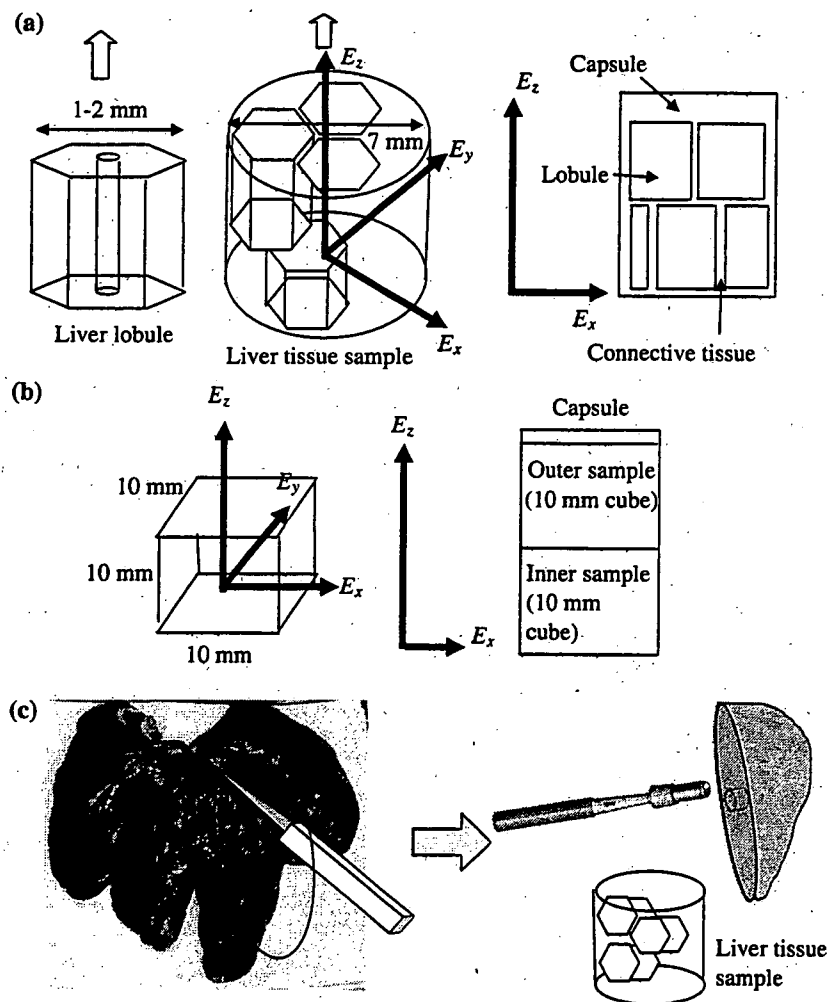
from the average stress ( $T$ ) versus stretch ratio ( $\lambda$ ) curves corresponding to the cycle of compression and then elongation experiments, a constitute equation in  $T = f(\lambda)$  form represented the experimental data if the theoretical curve followed the shape of the average curve and the standard error was small. Standard error is defined as the root means square errors (RMSE) calculated from comparing the theoretical estimation and experimental results.

We assumed, that for these experiments, the liver tissue sample comprises of only connective tissue and hepatic lobules. Figure 1a illustrates the composite material model of a cylindrical tissue sample extracted

from the liver surface. For samples that were extracted from the liver surface, there was also present a thin outer layer of membrane (capsule).  $E_x$ ,  $E_y$  and  $E_z$  denote the three orthogonal axes. For these studies, it is assumed that the liver tissue is transversely isotropic, and that the material properties denoted as  $E_z$  along the direction perpendicular to the liver surface should be significantly different from the material properties  $E_x$  and  $E_y$ , and  $E_x = E_y$ . Uniaxial elongation and compression experiments were conducted to study the liver anisotropy.

Uniaxial load testing provides basic and useful information on the mechanical properties of biological tissue. In this test, a uniaxial force was applied to the tissue samples. Force and displacement were measured automatically during the test by a precision instrument (Eztest, Shimadzu, Japan). This instrument had a resolution of  $\pm 1\%$ , and could support loading rates ranged from 0.5 to 1,000 mm/min. The load cell was capable of measuring a force up to 20 N. The shape change of each

**Fig. 1** Illustration of liver tissue samples for experiments: **a** cylindrical tissue sample as a composite material of lobule and connective tissue; **b** outer and inner tissue samples with cubical shape; **c** extraction of inner cylindrical liver tissue sample



test sample was monitored and recorded using a video camera. Recent and more advanced *in vivo* methods employ surgical instruments with force sensing capabilities that enable tissue elasticity measurement during surgery [2, 17]. However, these *in vivo* techniques lack well-defined boundary conditions when used during experiments. It is difficult to measure the anisotropy properties of liver tissue with these techniques. We assume that the liver tissue anisotropy properties do not change from *in vivo* to *in vitro*.

Fresh porcine livers were purchased from a local slaughterhouse. It is generally believed that the mechanical properties of pig liver closely resemble those of human liver. The weight of a whole porcine liver used in the experiments was  $1.5 \pm 0.2$  kg. The tissue samples to be tested were extracted from the liver (which was stored at  $0^{\circ}\text{C}$ ) and tested at room temperature within 24 h after slaughter. It is important to use fresh biological tissue in experiments. Choy et al. [3] reported that the stiffness of heart tissue increased as a function of the time after death. Ringer's solution (Krebs 1950) was applied periodically to prevent the samples from drying. Since sample cutting may affect the results obtained, careful tissue sample preparation is necessary. A disposable surgical knife was used to cut and trim the tissue samples. Careful attention was given to the orientation of the tissue samples. Unless otherwise specified, the samples were extracted perpendicular to the liver surface with at least one full lobule identified. Liver lobules are clearly visible from the top of the porcine liver. Samples with large vessels or obvious pores were discarded. Three experiments were carried out, namely tensile, unconfined compression, combined elongation and compression testing.

### 2.1 Tensile testing

Test samples were cylindrical in shape with a fixed diameter (7 mm) as in Chui et al. [4]. The length of each sample was  $10 \pm 1$  mm. They were extracted from the surface of the organ with the capsule intact using a biopsy needle. Both ends were attached to two rubber plates using instant surgical glue. In the test, samples were elongated at a constant loading rate of 10 mm/s. Horizontal markers were positioned on the samples. Tissue deformation and marker positions were monitored by the video camera.

### 2.2 Unconfined Compression testing

Cubic test samples of dimension  $10 \times 10 \times 10$  mm<sup>3</sup> were used. They were extracted from the surface of the organ with the capsule intact. Each sample was

compressed to 1 N along the three orthogonal faces. Since samples were extracted from the top surface of liver with the capsule intact, it was important to determine whether the presence of the liver capsule contributes to the larger force required to compress the sample from the surface. In order to determine the effect of the capsule on the stiffness of the samples in these experiments, samples from both the surface and the inner portions of porcine livers were prepared. As shown in Fig. 1c, a block of  $10 \times 10 \times 20$  mm<sup>3</sup> tissue was extracted from portion of liver with thickness of at least 30 mm. The block was then divided into two cubic blocks. The outer sample contains the liver capsule. Compression tests with the same experimental conditions were conducted on both outer and inner samples,

### 2.3 Combined compression and elongation testing

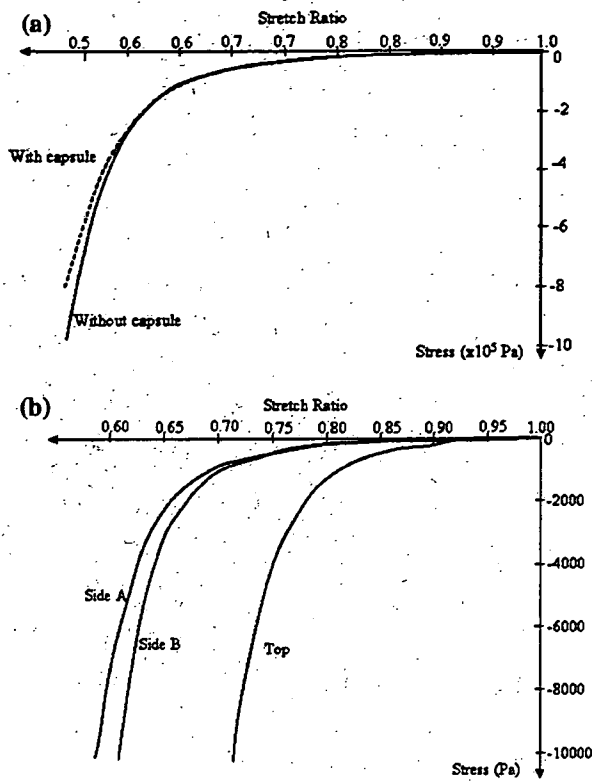
The diameters and lengths of each cylindrical sample were 7 and 5 mm, respectively. The samples were extracted from both outer and inner parts of the whole liver and were labelled as longitudinal and transverse samples, respectively. Figure 1d illustrates the procedure to extract liver tissue samples from the inner parts of liver organ. The procedure was designed such that it was consistent with the normal sample preparation. The porcine liver was first cut to reveal its inner side. The biopsy needle was then used to extract the sample from the cut liver. Combined compression and then elongation tests were then performed on the samples.

To study the nonlinear stress-strain relationship of the tissue, the average engineering stress measured at each strain increment during combined compression and elongation experiments with cylindrical tissue samples (Chui et al. 4] was curve fitted with a combined energy constitutive equation for transversely isotropic material. The standard error from curve fitting was then compared with that of the isotropic version of the constitutive equation.

## 3 Results

The deformations of liver tissue samples were recorded via video camera during tensile testing. The two horizontal markers remained roughly horizontal. This implies that the liver tissue sample is not orthotropic. If the tissue sample is orthotropic, the markers will fail to remain horizontal. There is at least one plane of asymmetric. Since the vertical displacement is larger than the horizontal displacement due to necking, the liver tissue sample is likely transversely isotropic.

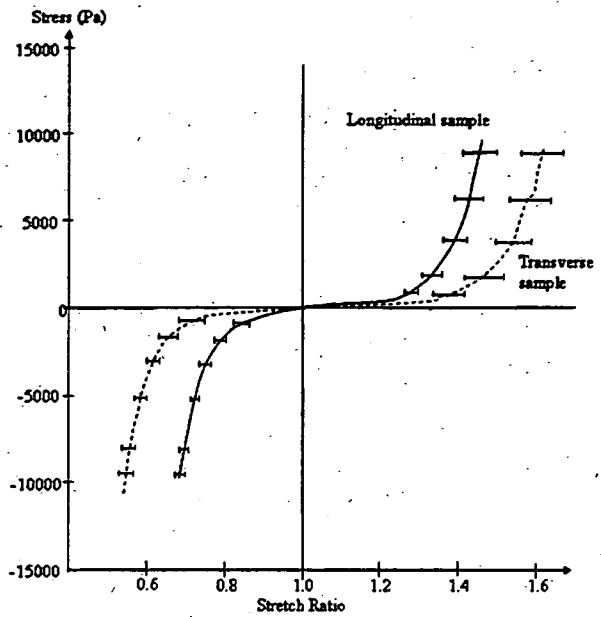




**Fig. 2** Dimension of cubic samples:  $10 \times 10 \times 10 \text{ mm}^3$ . Loading rate 10 mm/min. Temperature about 22°C. Note that the strain is stretch ratio minus 1. **a** Average stress–strain relationships of Top (along z-axis  $E_z$ ), Side A (along x-axis  $E_x$ ) and Side B (along y-axis  $E_y$ ) of a cubic liver specimens. Number of specimens 5. **b** Average stress–strain relationships of samples with capsule (dotted line), and without capsule (solid line). Number of samples 10 (5 each for samples with and without capsule)

Figure 2a compares the stress–strain curves obtained from samples with and without the capsule intact. The stress–strain curve of samples from the inner portions of porcine liver that have no capsule intact was close to that of samples with an intact capsule. Figure 2b shows the average stress–strain curves obtained from unconfined compression of cubic liver tissue samples from the three orthogonal surfaces. It was apparent that the samples deformed differently along the direction of  $E_z$  and along the direction of  $E_x$  and  $E_y$ . This implies that the liver tissue sample is probably transversely isotropic during compression. The liver tissue sample is therefore transversely isotropic.

Figure 3 shows the mean stress–strain curve obtained from combined compression and elongation tests of cylindrical liver tissue samples obtained along  $E_z$  and along  $E_x$ , respectively. Again it was apparent that the samples deformed differently along the direction of  $E_z$  and along the direction of  $E_x$ . There were clearly distinctive longitudinal and transverse



**Fig. 3** Average stress–strain relationships of longitudinal and transverse samples with cylindrical shape: longitudinal samples (solid line), and transverse samples (dotted lines). Number of samples 10 (5 each for longitudinal and transverse samples). Dimension Diameter 7 mm, height 4–7 mm. Loading rate 10 mm/min. Temperature about 22°C. Standard deviations from the mean values are indicated with horizontal bars

stress–strain relationships. This supports the conclusion that the liver tissue samples were indeed transversely isotropic with the principal axis perpendicular to the horizontal plane.

Table 1 illustrates the results from fitting the average experimental stress–strain data on cycle of compression and elongation with the combined logarithm and polynomial model (or combined energy model), and combined exponential and polynomial model. The combined energy model fits the stress–strain curves better than that of the combined exponential and polynomial model with slightly smaller RMSEs. In comparison with the isotropic version of the combined energy function, the transversely isotropic counterpart was able to model the curves better with much smaller errors. The ability of transversely isotropic constitutive equations to model the experimental stress–strain data implies that the assumption of  $I_4 = \lambda^2$  in the analytic study is probably correct. The anisotropy properties of liver tissue should be considered for accurate surgical simulation modelling.

#### 4 Discussion

Experimental results and theoretical analyses described above indicate that the liver tissue samples,

**Table 1** Errors from fitting the average stress–strain curve obtained from combined compression and elongation experiments [4]

	Material parameters	RMSE			
		Mean (Pa)	Maximum (Pa)	Standard Deviation (Pa)	Relative (Maximum/mean)
Combined exponential and polynomial	$C_1 = 26$ $C_2 = -761$ $C_3 = -18$ $C_4 = 236$ $C_5 = 38,200$ $C_6 = 6,100$ $C_7 = 13,700$	47.17	83.96	33.85	1.78
Combined logarithmic and polynomial (7 constants)	$C_1 = 293$ $C_2 = 23.94$ $C_3 = 3.35$ $C_4 = -0.44$ $C_5 = 14,300$ $C_6 = -300$ $C_7 = -1,600$	45.61	80.27	31.88	1.76
Combined logarithmic and polynomial (Isotropic) <sup>a</sup>	$C_1 = -342.44$ $C_2 = 1.99$ $C_3 = -136.08$	91.92	112.14	17.43	1.22

The errors assuming a transversely isotropic model are about half of that with the isotropic model. The combined logarithmic and polynomial model is somewhat better than the combined exponential and polynomial model

Number of samples 65 from 18 livers

Dimension Diameter 7 mm

Height 4–7 mm

Loading rate 10 mm/min

Temperature about 22°C

<sup>a</sup> From [4]

modelled as a composite material comprised of liver lobules and connective tissue, was transversely isotropic with the principal axis along the direction of the lobule and perpendicular to the horizontal plane. This anisotropy property can be represented using the fourth invariant in theoretical analysis.

The slow strain rate during our combined compression and elongation experiments at around 0.033/s was planned so that the number of stresses measured at each strain increment is significant considering the small test sample used. It is higher than the strain rate for brain tissue typically at 0.010/s during neurosurgery. Hu and Desai [12] reported that liver tissue is strain rate independent based on their indentation experiments at 6.096 mm/min and 0.69096 mm/min on 50 × 50 mm liver tissue sample with varying height. In Chui et al. [4], varying the strain rates from 0.003 to 6.0 per second did not have a significant effect on the stress–strain data from compression and elongation experiments. Liver tissue is not linearly viscoelastic.

We are investigating the mechanical properties of the liver lobule, and will relate them with that of the liver tissue. From experimental stress–strain data, the tissue samples were stiffer when compressed from the top of the cubic tissue samples in unconfined

compression testing, and when elongated with longitudinal tissue samples in combined compression and elongation testing. Based on separate experiments with porcine liver lobule samples, the average stress–strain curve was close to that of cubic liver tissue when compressed from the side. More studies will be required to determine the relationship between liver tissue, lobules and the connective tissues.

A transversely isotropic model may provide a better presentation of liver biomechanics compared to the typical assumption of isotropy. Several studies in the literature (for examples: Bilston et al. [1, 15] assumed that very soft tissues are initially isotropic. Although liver tissue is a soft tissue and does not bear mechanical loads, the initially isotropic assumption may not be applicable to porcine liver tissue samples (cylindrical 7 mm diameter, 4–10 mm height; cubical 10 × 10 × 10 mm<sup>3</sup>) although it might be applicable to porcine brain tissue samples as reported by Miller and Chinzei [15]. From our combined compression and elongation experiments with porcine brain tissue, the brain tissue samples were found to be very much softer compared to that of liver tissue. As is apparent, the mechanical properties of liver and brain tissues are very different.

We are not aware of any significant efforts to investigate the anisotropic properties of liver tissue, and to model these properties of liver tissue using nonlinear constitutive equations. The proposed combined energy model has the following mathematical advantages: at low strain, the logarithmic component in the combined model was small, and the polynomial component was dominant. Their roles were reversed at high strain. The parameters do not vary much in fitting the various experimental curves. This consistency will contribute to stable computation. This model is therefore advantageous in describing the entire nonlinear stress–strain curve.

This equation could be implemented for modelling robotic needle insertion procedures [14, 19] useful in designing computer aided surgical procedures. Nevertheless, the material parameters were derived from uniaxial loading experiments. Biaxial tensile tests with simultaneously applied forces in both longitudinal and transversal directions will provide more information on modelling the deformation of liver organ under multiaxial conditions typical in abdominal surgery.

An alternative for fast deformation computing is to replace the strain energy based stress–strain equation with a simpler non energy based equation such as  $\sigma = k\varepsilon^d$  where  $k$  and  $d$  are constants to model the stress–strain relationship of liver tissue in the horizontal and vertical direction. In addition to the absent of complex three dimensional stress fields, the fitting errors associated with non energy based equation were significantly large compared to that of energy based constitutive models. Hence, energy based stress–strain equations should be used for clinically viable surgical simulation modelling despite the complexity and demand for larger computing power compared to that of energy based equations.

## 5 Conclusions

This study showed that liver tissue is transversely isotropic with the primary axis perpendicular to the cross sectional surface of tissue sample. The improved capability of a combined strain energy based constitutive equation for transversely isotropic material in modelling the experimental data compared to its previously disclosed isotropic version suggests that the assumption on the fourth invariant in the equation is probably correct. The anisotropy properties of liver tissue should be considered in surgical simulation research.

**Acknowledgments** This work is partially supported by “Research for the Future Program (JSPS-RFTF 99100904)” funded by Japan Society for the Promotion of Science and “Research on medical devices for analyzing, supporting and substituting the function of human body” funded by Ministry of Health, Labour and Welfare. The first author is also grateful to Prof. James H. Anderson of Johns Hopkins University School of Medicine, USA for his valuable comments, and his help in ensuring that the grammar of this manuscript is correct.

## References

1. Bilston L, Liu Z, Phan-Tien N (2001) Large strain behaviour of brain tissue in shear: some experimental data and differential constitutive model. *Biorheology* 38:335–345
2. Carter FJ, Frank TG, Davies PJ, McLean D, Cuschieri A (2001) Biomechanical testing of intra-abdominal soft tissue. *Med Image Anal* 5:231–236
3. Choy YB, Cao H, Tungjitkusolmun S, Tsai J-Z, Haemmerich D, Vorperian VR, Webster JG (2002) Mechanical compliance of the endocardium. *J Biomech* 35:1671–1676
4. Chui C, Kobayashi E, Chen X, Hisada T, Sakuma I (2004) Combined compression and elongation experiments and nonlinear constitutive modelling of liver tissue for surgical simulation. *IFMBE J Med Biol Eng Comput* 42(6):787–798
5. Cotin S, Delingette H, Ayache N (1998) Real-time elastic deformations of soft tissues for surgery deformation. INRIA Technical Report RR-3511
6. Davies PJ, Carter FJ, Cuschieri A (2002) Mathematical modelling for keyhole surgery simulation: a biomechanical model for spleen tissue. *IMA J Appl Math* 67:41–67
7. Delingette H, Cotin S, Ayache N (1999) Efficient linear elastic models of soft tissues for real-time surgery simulation. In Westwood JD et al (ed) *Studies in health technology and informatics 62: medicine meets virtual reality—the convergence of physical and informational technologies: options for a new era in healthcare*, pp 100–101
8. DiMaio SP, Salcudean SE (2002) Needle insertion modeling for the interactive simulation of percutaneous procedures. In Dohi H, Kikinis R (ed) *Lecture notes in computer science 2489: medical image computing and computer-assisted intervention—MICCAI 2002*, pp 253–260
9. Ericksen LC, Rivlin RS (1954) Large elastic deformations of homogeneous anisotropic materials. *J Ration Mech Anal* 3:281–301
10. Fung YC, Liu S, Zhou J (1993) Remodeling of the constitutive equation while a blood vessel remodels itself under stress. *ASME J Biomech Eng* 115:453–459
11. Hayashi K (1993) Experimental approaches on measuring the mechanical properties and constitutive laws of arterial walls. *ASME J Biomech Eng* 115:481–487
12. Hu T, Desai JP (2003) A biomechanical model of the liver for reality-based hepatic feedback. In Ellis RE, Peters TM (ed) *Lecture notes in computer science 2879: medical image computing and computer assisted intervention conference—MICCAI 2003*, pp 75–82
13. Limbert G, Taylor M, Middleton J (2004) Three-dimensional finite element modelling of the human ACL: simulation of passive knee flexion with a stressed and stress-free ACL. *J Biomech* 37:1723–1731
14. Masamune K, Fichtinger G, Patriciu A, Susil RC, Taylor RH, Kavoussi LR, Anderson JH, Sakuma I, Dohi T, Stoianovici D (2001) System for robotically assisted percutaneous

- procedures with computed tomography guidance. *Comput Aided Surg* 6:370–383
15. Miller K (2000) Constitutive modelling of abdominal organs. *J Biomechan* 33:367–373
  16. Miller K, Chinzei K (1997) Constitutive modelling of brain tissue: experiment and theory. *J. Biomechan* 30:1115–1121
  17. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL (1995) Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 269(99):1854–1857
  18. Netter FH (1997) *Atlas of human anatomy*, 2nd edn. East Hanover, Navartis
  19. Schreiner S, Anderson JH, Taylor RH, Funda J, Bzostek A, Barnes AC (1997) A system for percutaneous delivery of treatment with a fluoroscopically-guided robot. In *Proceedings of joint conference of computer vision, virtual reality, and robotic in medicine and medical robotic and computer surgery*, Grenoble
  20. Takamiziwa K, Hayashi K (1987) Strain energy density function and uniform strain hypothesis for arterial mechanics. *J Biomech* 20(1):7–17
  21. Tortora GJ (2002) *Principles of human anatomy*, 9th edn. Wiley, New York