

Haptische Deformation einer Kugelzelle

Darius Schippritt¹, Martin Wiemann^{2,3}, Hans-Gerd Lipinski¹

¹Fachhochschule Dortmund, Fachbereich Informatik

²Physiologisches Institut, Universität Duisburg-Essen

³Institut für Biologische Emissionsbewertung (IBE) Marl

`d.schippritt@stud.fh-dortmund.de`

Kurzfassung. Haptische Simulationsmodelle dienen in der Medizin in erster Linie dem Training operativer Eingriffe. Sie basieren zumeist auf physikalischen Gewebemodellen, welche eine sehr genaue Simulation der biomechanischen Eigenschaften des betreffenden Gewebes erlauben, aber gleichzeitig sehr rechenintensiv und damit zeitaufwändig in der Ausführung sind. Die menschliche Wahrnehmung kann allerdings auch eine ungenaue haptische Modellierung psychooptisch ausgleichen. Daher kann es sinnvoll sein, haptische Simulationen auch mit nicht vollständig physikalisch definierten Deformationsmodellen durchzuführen. Am Beispiel der haptischer Simulation einer in-vitro Fertilisation wird gezeigt, dass durch die Anwendung eines geometrischen Deformationsmodells eine künstliche Befruchtung unter realistischen experimentellen Bedingungen in Echtzeit haptisch simuliert und damit trainiert werden kann.

1 Einleitung

Im Rahmen molekularbiologischer oder genetischer in-vitro Experimente, einschließlich der in-vitro Fertilisation (ISCI), werden Substrate bzw. genetisches Material mit Hilfe einer Mikropipette, im Folgenden als „Kanüle“ bezeichnet, gezielt in das Zellinnere gebracht, um dort bestimmte biochemische Prozesse auszulösen. Dazu wird eine mit der in die Zelle zu verbringenden Substanz gefüllte Kanüle mit Hilfe einer Steuerungsmechanik unter mikroskopischer Kontrolle an die Zelle herangeführt, durch definierte Kraftanwendung die Zellwand mit der Kanüle durchstoßen und das Material aus dem Kanüleninneren in die Zelle verbracht.

Um einen solchen experimentellen Eingriff erfolgreich durchzuführen, ist ein entsprechendes Training notwendig. Unter realen Bedingungen bedeutet das den Einsatz von möglicherweise teurem Zellkultur-Material nur für Übungszwecke. Bei einer virtuellen Zellpenetration mit einem haptischen System sollte der gleiche Übungszweck ohne den Verbrauch von lebendem Material erreichbar sein. Allerdings sind die Kosten für das haptische System mit 2000 EUR zu kalkulieren. Aus diesem Grunde wurde ein haptisches Modell entwickelt, das einen virtuellen Eingriff in eine kugelförmige Zelle ermöglicht.

2 Material und Methoden

2.1 Biomechanische Modellierung

Betrachtet werden kugelförmige Zellen, welche mit Zytoplasma gefüllt sind, das einen gleichmäßigen hydrostatischen Druck auf die Zellmembran ausübt. Bei einer Deformation bleibt das Volumen der Zelle konstant während die Biomembran gedehnt wird und dabei linear elastische Eigenschaften besitzt. Die Kanüle mit dem Radius c wird senkrecht zur Membran in die Zelle eingeschoben, wodurch eine radialsymmetrische Deformation der Membran mit dem Radius r entsteht. Abhängig von der einwirkenden Kraft dringt die Kanüle mit der Tiefe $z(r)$ in die Zelle ein. Auf der gegenüberliegenden Seite erfolgt eine an die Oberflächenform der Fixierung angepasste Deformation (i.a. ebene Form) mit dem Radius x_0 . Die Zelle nimmt wegen der auftretenden Verformung allerdings einen neuen Radius R an (Abb. 1B). Der Kraftaufwand ist im Wesentlichen nur für die Penetration der Zellmembran erforderlich. Im Zellinneren treten so gut wie keine Gegenkräfte für die Kanüle auf. Weiterhin gilt die Annahme, dass sich die Zelle wie ein lineares elastisches System verhält. Die von außen an der Zellmembran wirkende Deformationskraft F ist gleich der Summe von interner Kraft und Rückstellkraft. Im radial-symmetrischen Fall lässt sich daraus das von Sun et al. [2] entwickelte Deformationsmodell ableiten. Dabei ist r der Abstand vom Rand der Kanüle, δ die Membrandicke, c der Kanülenradius und σ_d ein Elastizitätsparameter. Für das erzeugte radialsymmetrische Deformationsprofil gilt:

$$z(r) = \frac{F}{4\pi \cdot \sigma_d \cdot \delta} \cdot \left[1 - \left(\frac{r}{x_0} \right)^2 + \ln \left(\frac{r}{x_0} \right)^2 \right] \quad \text{mit } c \leq r \leq r_0 \quad (1)$$

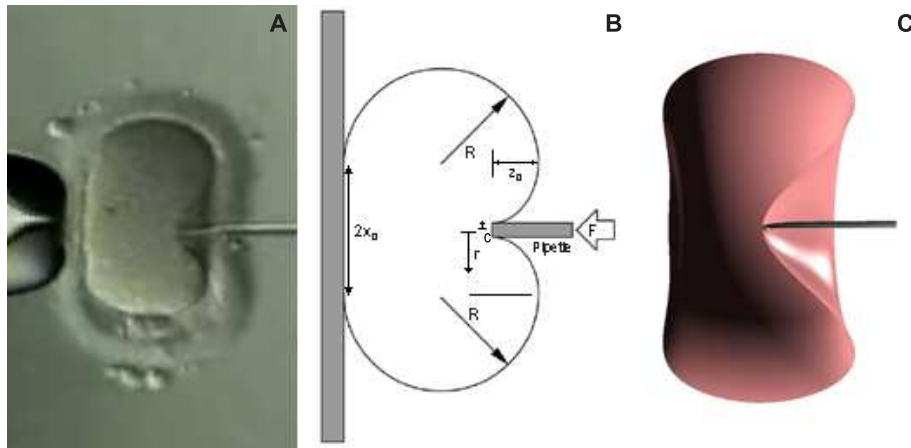


Abb. 1. Deformationsverläufe an einer sphärischen Zelle. A: Beobachtete Zellpenetration [1]; B: Modell nach Sun et al. [2]; C: entwickeltes haptisches Modell.

Der Gradient von z ist nach diesem Modell unmittelbar an der Kanülenspitze maximal und nimmt mit zunehmendem r fortlaufend ab. Eine solche Deformationsgeometrie lässt sich durchaus bei zahlreichen Zellpenetrationsexperimenten beobachten [3]. Gleichwohl gibt es zahlreiche Fälle, in denen am Rand der Kanüle zunächst eine Zunahme des Gradienten zu beobachten ist [1, 4]. Erst nach einem gewissen Abstand von der Kanüle wird dann der Übergang zu einem abnehmenden Gradienten beobachtet. Die Abbildung 1A zeigt ein solches typisches Deformationsverhalten, das durch das Modell von Sun et al. [2] nicht vollständig erklärt werden kann. Um auch solche Deformationsprofile erzeugen zu können, lässt sich eine „Morphing“-Funktion definieren, womit durch die Wahl des Parameterwertes von p auch das Modell von Sun et al. simulierbar ist. Dieses allgemeine Deformationsprofil z_M wird durch folgende Funktion beschrieben:

$$z_M(r) = \frac{z_{M,0}}{2} \cdot \left[1 + \cos \left(\pi \cdot a \cdot \left(\frac{r}{x_0} \right)^p \right) \right] \quad \text{mit } a, b > 0 \quad (2)$$

wobei $z_{M,0}$ die Eindringtiefe der Kanüle ist, die aufgrund einer deformierenden Kraft F erzeugt wird. Der Parameter z_M ist daher eine Funktion der Kraft F , deren Zusammenhang aus experimentell gewonnenen Daten bestimmt werden kann [2]. Die Parameter a und p repräsentieren die elastomechanischen Eigenschaften der Membran. Mit der Wahl des Parameters p lässt sich zudem graphisch die Steilheit des Deformationsprofils beeinflussen, so dass sowohl das Modell von Sun et al. als auch andere, im Experiment beobachtbare Deformationsprofilverläufe simuliert werden können, wie die Abbildung 1C exemplarisch zeigt.

2.2 Haptische Modellierung

Als haptisches System kommt das SensAble PHANTOM®Omni™ zum Einsatz, welches durch seine sechs Freiheitsgrade alle Bewegungen, die bei einer intrazytoplasmatischen In-Vitro-Fertilisation mit der Kanüle durchgeführt werden, ermöglicht. Darüber hinaus werden keine besonderen Anforderungen an das verwendete Computersystem gestellt. Für die Systementwicklung wird die Programmiersprache C++ unter der Entwicklungsumgebung Microsoft Visual C++ 6.0 benutzt. Die Visualisierung des Prozesses erfolgt mit Hilfe von OpenGL unter Verwendung von „Blending“ und „Texturing“, um eine möglichst realistische Darstellung zu erzielen. Als Datenmodell wird ein dem Masse-Feder-Modell ähnlicher Ansatz gewählt, wobei lediglich die Knoten (Nodes) berücksichtigt werden. Für jeden Knoten werden aktuelle Position, Ausgangsposition und Status gespeichert. Aus der Literatur ist bekannt, dass die für eine Perforation der Zellmembran notwendige Kraft etwa 10-50 μN beträgt [2]. Bei einem Kraftübertragungsfaktor von 1000 ist am haptischen Gerät eine Kraft von ca. 10-50 mN aufzuwenden. Damit können die auftretenden Kräfte gut wahrgenommen werden, ohne dass durch erhöhten Kraftaufwand eine rasche Ermüdung des Benutzers eintritt. Die zur Berechnung der Deformation benötigte Zeit beträgt auf einem Intel Core 2 Duo 6600 (1 Core-Nutzung) für 2500 Knoten weniger als 1 ms, so dass die Zelledeformation faktisch in Echtzeit erfolgt.

2.3 Praktische Anwendung

Als praktische Anwendung des haptischen Zellmodells wird eine in-vitro Fertilisation (ICSI) gewählt. Zur Anpassung des Deformations- und Perforationsverhaltens der simulierten Eizelle werden Bildreihen von realen in-vitro Fertilisationen verwendet, um das biomechanische Verhalten der simulierten Eizelle an der realen Eizelle anzupassen [1, 4]. Um das dynamische Verhalten realer ICSI im Vergleich zur Simulation untersuchen zu können, werden zusätzlich zu den Bildreihen auch Videos von intrazytoplasmatischen Spermieninjektionen herangezogen.

3 Ergebnisse

Mit Hilfe der vorgestellten Modelle lässt sich die Deformation einer kugelförmigen Zelle durch eine Kanüle am Beispiel einer in-vitro Fertilisation realitätsnah

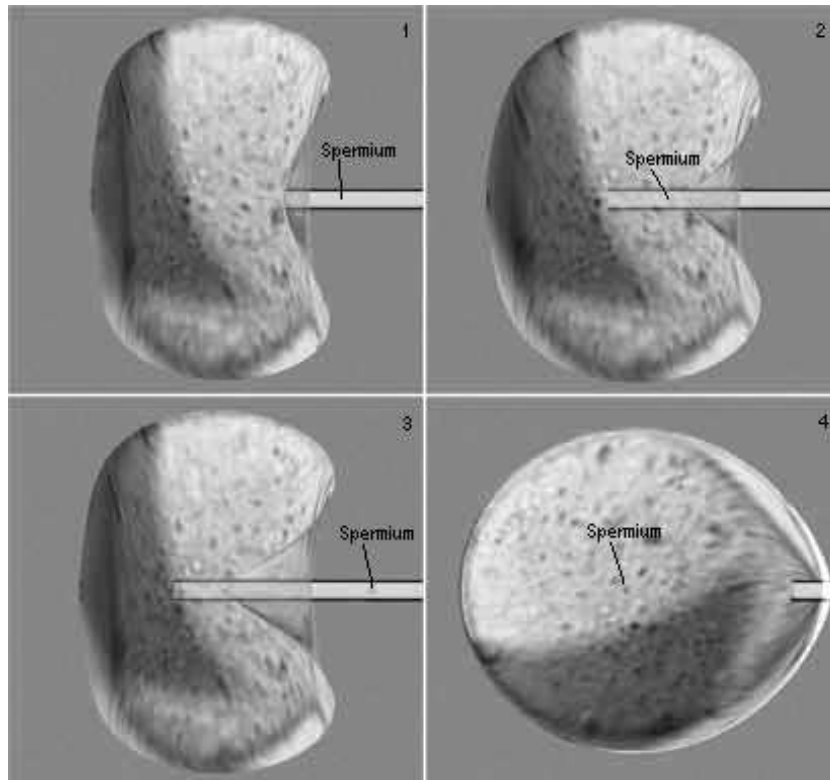


Abb. 2. Bildreihe der simulierten ICSI; 1. Deformation der Membran durch die Mikropipette; 2. Eizelle nach Perforation; 3. Aspiration des Zytoplasmas; 4. Eizelle nach erfolgter Spermieninjektion.

simulieren. Abbildung 2 zeigt einige Bilder einer solchen simulierten in-vitro-Fertilisation. Zunächst erfolgt die Heranführung der Kanüle an die modellierte Eizelle und die Erzeugung des Deformationsprofils (Bildteil 1). Danach wird die Membran durchstoßen und die Kanüle befindet sich im Zellinneren (Bildteil 2). Anschließend erfolgt eine Aspiration des Zytoplasmas mit anschließender Ausschwemmung der Spermien (Bildteil 3). Nach Beendigung dieser Prozedur wird die Kanüle wieder aus der Zelle herausgezogen (Bildteil 4). Dabei erfolgt eine typische Umkehr des Deformationsprofils, welches sich ebenfalls mit den Modellen (1) und (2) erreichen lässt.

4 Diskussion

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass mit einfachen haptischen Deformationsmodellen durchaus realistische Szenen von Zellpenetrationen in Echtzeit erzeugt werden können. Durch die Skalierung der für die Durchstoßung der Membran notwendigen Kraft wird auch das Trainieren solcher Eingriffe möglich. Eine vollständige biomechanische Modellierung unter Einbeziehung sämtlicher mechanischer Parameter würde zweifelsohne die Form der Deformationen noch realistischer machen, was jedoch zu einem Performanzproblem führen würde. In diesem Fall müssten die biomechanischen Differentialgleichungen, die die Deformation vollständig beschreiben, für jede Kanülenbewegung neu gelöst werden, was so rechenintensiv ist, dass eine Echtzeit-Simulation kaum erreicht werden kann.

Da die gesamte Wahrnehmung eines Übenden bei der Benutzung eines haptischen Systems zum größten Teil aus dem visuellen Eindruck besteht, erscheinen kleinere Abweichungen bei der Darstellung der Deformation durchaus tolerabel, wie auch andere Untersuchungen zeigen [5]. Vor diesem Hintergrund erscheint der vorgestellte Ansatz mit seiner visuell realitätsnahen Simulation als interessante und performante Alternative zu vollständig physikalisch basierten Modellen.

Bevor dieses System in der Praxis eingesetzt werden kann, bedarf es einer Evaluation durch erfahrene Praktiker. Darüber hinaus sollte zur Erhöhung der Performance eine Multi-Core Nutzung und ggf. GPU-Nutzung moderner Grafikkarten erwogen werden.

Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Reproduktionsmedizin Kriobank, Video einer ICSI [Online]. [2005?] [cited 2008 Jun 18]. Available from: <http://www.kriobank.pl>.
2. Sun Y, Wan KT, Roberts K, et al. Mechanical property characterization of mouse zona pellucida. *IEEE Tran Nano Biosci.* 2003;2(4):279–286.
3. Pillarisetti A, Pekarev M, Brooks AD, et al. Evaluating the role of force feedback for biomanipulation tasks. *Proc IEEE Symp: Haptic Interfaces Virtual Environment Teleoperator Systems.* 2006.
4. De PESE/ICSI behandelng, Punctie bij ICSI [Online]. [2006?] [cited 2008 Jun 18]. Available from: <http://mencoengeraldien.wordpress.com/de-behandelng/>.
5. Yamamoto T, Okamura AM. Evaluation of human performance with kinematic and haptic errors. *Proc IEEE EuroHaptics Conference.* 2007; p. 78–83.