

# 유한요소 모델 변수의 역 추정법을 이용한 생체의 물성 규명

안범모\* · 김영진\*\* · 신현정\*\*\* · 김 정†

(2009년 1월 21일 접수, 2009년 9월 22일 수정, 2009년 10월 5일 심사완료)

## Biomechanical Characterization with Inverse FE Model Parameter Estimation: Macro and Micro Applications

Bummo Ahn, Yeongjin Kim, Jennifer H. Shin and Jung Kim

**Key Words :** Inverse FE Model Parameter Estimation(유한요소모델 변수의 역 추정법), Biomechanical Characterization(생체역학적 물성 규명), Finite Element Method(유한요소법), Atomic Force Microscopy(원자힘현미경)

### Abstract

An inverse finite element (FE) model parameter estimation algorithm can be used to characterize mechanical properties of biological tissues. Using this algorithm, we can consider the influence of material nonlinearity, contact mechanics, complex boundary conditions, and geometrical constraints in the modeling. In this study, biomechanical experiments on macro and micro samples are conducted and characterized with the developed algorithm. Macro scale experiments were performed to measure the force response of porcine livers against mechanical loadings using one-dimensional indentation device. The force response of the human liver cancer cells was also measured by the atomic force microscope (AFM). The mechanical behavior of porcine livers (macro) and human liver cancer cells (micro) were characterized with the algorithm via hyperelastic and linear viscoelastic models. The developed models are suitable for computing accurate reaction force on tools and deformation of biomechanical tissues.

### 1. 서론

인체 장기, 세포조직 등의 이른바 생체조직(biological tissue)과 다양한 형태의 도구 간에 발생하는 복잡한 상호작용(interaction)의 특성화는 다양한 형태의 의공학 연구의 중요한 과제라고 할 수 있다. 한 예로 의료 시뮬레이션은 각종 의료 기술에서 인체 장기와 도구 간에 발생하는 현상을 실제와 유사하게 실시간으로 모사하여, 복잡한 의료기술을 피훈련자의 교육 및 훈련하는데 사용되고 있으며, 그

중요성이 점점 커지고 있다.<sup>(1-3)</sup> 다른 한 예로, 단일 세포나 유전자의 기계적 조작<sup>(4-7)</sup>이나 세포의 병리학적 상태의 판단에도 생체의 기계적 모델 개발이 필요하다.

이러한 생체 조직에 대한 특성화 작업은 기존의 공학재료와는 다른 양상을 지닌다. 생체조직 및 세포는 실험 시 시편의 상태 및 실험 조건 등에 민감하게 반응하므로 실험 조건을 제어하기가 매우 힘들다. 따라서 일반적으로 공학 재료에 사용되는 단축 인장(uniaxial tension) 시험법을 적용하기는 어렵다. 또한, 시뮬레이션 모델링 시 도구와 생체 조직간의 국부적 변형이 추가 됨에도 불구하고 국부적 변형에 의한 현상 연구가 부족한 상태이다.<sup>(8-10)</sup> 또, 단일 세포 수준의 연구 역시 적혈구, 상피조직, 섬유모 세포 등 측정이 용이한 몇몇 종류에 국한되어 있다.<sup>(11-13)</sup> 특히, 생체 조직의 특성은 복잡한 비선형성을 지니고 있기 때문에 Hooke's

† 책임저자, 회원, 한국과학기술원 기계공학과

E-mail : jungkim@kaist.ac.kr

TEL : (042)350-3231 FAX : (042)350-5230

\* 회원, 한국과학기술원 기계공학과

\*\* 회원, 한국과학기술원 기계공학과

\*\*\* 회원, 한국과학기술원 기계공학과

law 와 같은 선형관계식을 통한 설명 또한 어렵다. 따라서 생체조직의 정확한 기계적 물성을 추정하기 위해서는 실제와 가까운 조건에서의 생체실험과, 이를 보완해줄 수 있는 비선형 생체모델링 기법이 필요하다.

본 연구에서는 생체조직 및 단일세포의 복잡한 기계적 특성을 정확하게 규명하기 위해 유한요소법을 이용해 각각의 실험조건과 유사한 해석모델을 개발했고, Levenberg 와 Marquardt 에 의해 제안된 최적화 알고리즘<sup>(14-16)</sup>을 적용한 유한요소모델 변수의 역 계산법을 이용해서 각각의 기계적 특성을 규명했다. 이를 위해 먼저 인덴테이션 장치(indentation device)를 개발하여 생체조직의 이완현상(relaxation)을 측정했고, AFM 을 통해 변형을 가했을 때 발생하는 단일 세포의 이력현상(hysteresis)를 측정했다. 그리고 앞에서 제안한 최적화 알고리즘과 실험 결과를 이용해 생체조직 및 단일세포의 기계적 특성을 나타내는 모델의 변수를 추정했다.

## 2. 유한요소모델 변수의 역 추정법

생체조직 및 단일세포의 기계적 모델을 개발하기 위하여 본 논문에서 제안한 역 추정법은 Fung<sup>(17)</sup>에 의해 제안된 준 선형 점탄성(Quasi-linear viscoelastic, QLV) 이론에 기반한다. 이 이론은 생체 재료의 기계적인 거동을 표현하기 위해 시간에 의존하는 선형 점탄성 모델과 함께 시간에 무관한 초탄성(Hyperelastic) 모델을 이용한다.

본 연구에서는 식 (1)에서 보여주는 선형점탄성 모델로서 2 차 standard linear solid 모델을 사용했다.

$$G(t) = G_0(1 - \bar{g}_1^P(1 - e^{-t/\tau_1}) + \bar{g}_2^P(1 - e^{-t/\tau_2})) = k_0 + k_1 e^{-t/\tau_1} + k_2 e^{-t/\tau_2} \quad (1)$$

$$\bar{g}_i^P = k_i / (k_0 + k_1 + k_2), (i = 1, 2) \quad (2)$$

여기서  $k_i$  는 재료의 강도를 나타내는 계수이고,  $t$  는 시간이며,  $i$  는 모델의 차수,  $\tau_i$  는 감소하는 이완 시간 상수 (reduced relaxation time constant)를 말한다.  $\bar{g}_i^P$  는 Prony 함수의 매개변수이며, 이것은 경계조건 ( $G(t = 0), G(t = \infty)$ )과 식 (2)를 통해서 얻을 수 있다.

초탄성 모델은 비압축성 neo-Hookean 모델을 사용했다. 이 모델은 변형 에너지( $W$ ) 함수를 통해 표현하는데, 식 (3)에서 보여주는 것과 같다.<sup>(18)</sup>

$$W = C_{10}(I_1 - 3), \quad \text{Neo-Hookean} \quad (3)$$

여기서,  $C_{10}$  은 재료의 기계적 특성을 나타내는 변수들이고,  $I_1$  은 principal invariant 이다.

제안된 모델의 변수를 추정하기 위해 본 연구에서는 유한요소모델 변수의 역 계산법을 사용했다.<sup>(8,19,20)</sup> 특히, 생체실험 시 복잡한 경계조건과 조직 및 세포와 도구간에 발생하는 접촉 현상을 고려하기 위해 유한요소법을 사용하여 실제 실험과 동일한 시뮬레이션을 수행했다.<sup>(21)</sup>

기존의 연구에서는 기계적 물성을 획득하는 과정에서 모델의 모든 변수를 사용했기 때문에 모델의 최적화 된 변수를 얻어내는데 많은 시간이 필요했다.<sup>(8,20)</sup> 그러나 본 논문에서는 최적화 과정을 두 부분으로 구분함으로써 유한요소법 기반의 최적화 과정에 사용되는 목적 변수의 수를 줄여서 효율성을 높였다. 먼저 점탄성 모델의 변수들은 실험 결과와 MATLAB(MathWorks, USA)의 비선형 최소자승법(least square method)을 이용해서 구했다. 초탄성 변수를 최적화 하기 위해서 실험 결과와 일반적으로 강체의 물성을 측정하는데 쓰이는 선형 탄성 모델인 Hertz-Sneddon equation<sup>(22,23)</sup>을 바탕으로 초기값을 추정하고, 이를 유한요소 모델의 변수로 입력하고, 시뮬레이션을 수행했다. 이때 얻어진 시뮬레이션 결과와 실험 결과를 비교해서 그 차이가 목적함수 (식 (4))를 만족하지 못하면, 초탄성 변수를 Levenberg-Marquardt 의 최적화 알고리즘을 통해 변환하고, 다시 시뮬레이션을 수행한다. 이러한 과정을 반복적으로 진행될 때 주어진 목적함수를 만족하게 되면 최적화가 끝나게 된다. 최적화의 과정은 Fig. 1 과 같다.

$$R^2 = 1 - \sqrt{\sum_{i=1}^m ((F_{s,i} - F_{e,i})^2 / F_{e,i}^2)} > 0.9 \quad (4)$$

여기서  $F_e$  는 기계적 거동을 나타내는 실험결과이고,  $F_s$  , 유한요소해석을 통해 얻은 시뮬레이션 결과이며,  $m$  은 데이터의 개수를 말한다.

## 3. Macro and micro applications

### 3.1 생체장기 인덴테이션 실험 및 모델링

생체실험을 수행하기 위해 본 연구에서는 단축(1D) 인덴테이션 시스템을 제작했다. 시스템은 힘센서(Senstech, Korea), DC 모터(Maxon Precision

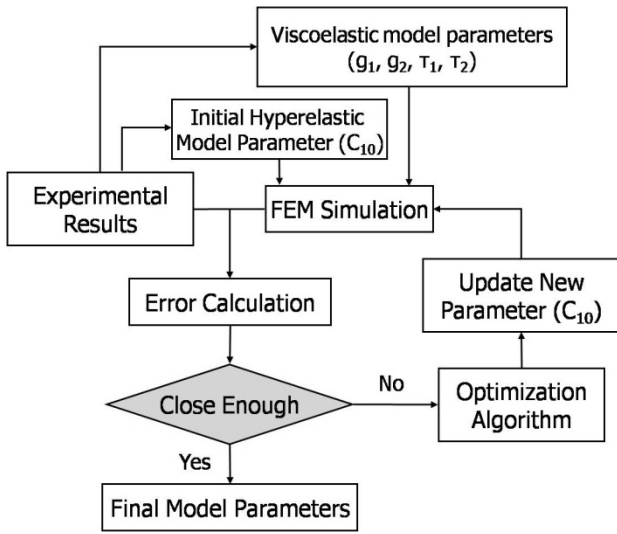


Fig. 1 Flow chart for the inverse FE model parameter optimization algorithm

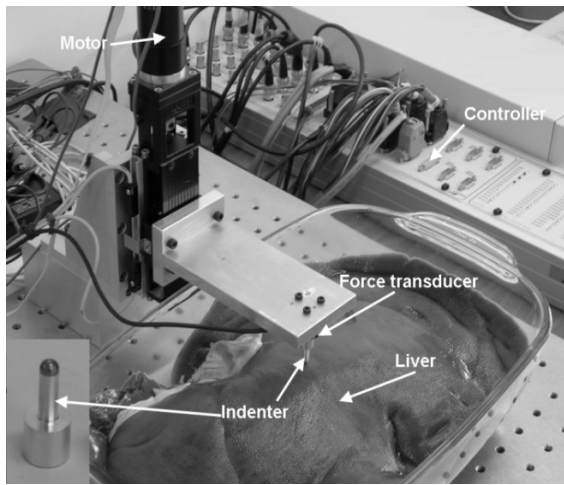


Fig. 2 Experiment setup: indentation device and indenter

Motors, Switzerland), 지름이 4 mm 이고 끝단이 반구형인 인덴터로 구성되며, 실험시스템은 Fig. 2 와 같다. 장비의 특성은 먼저 힘센서는 1 mN 부터 9.8 kN 까지 반력을 측정할 수 있고, 시스템의 최대 변위는 41.5 mm 이고 오차는 5 μm 이내이며, 최대속도는 8 mm/sec 이다. 또, 단위입력(unit step), 사인입력, 사각입력 등 다양한 형태의 변위를 가해줄 수 있다.

실험 대상은 사람의 간과 구조적, 기능적으로 유사하며, 장기 모델로 널리 사용되는 돼지 간이다. 전체 5 개의 돼지 간을 이용해서 실험이 수행했으며,

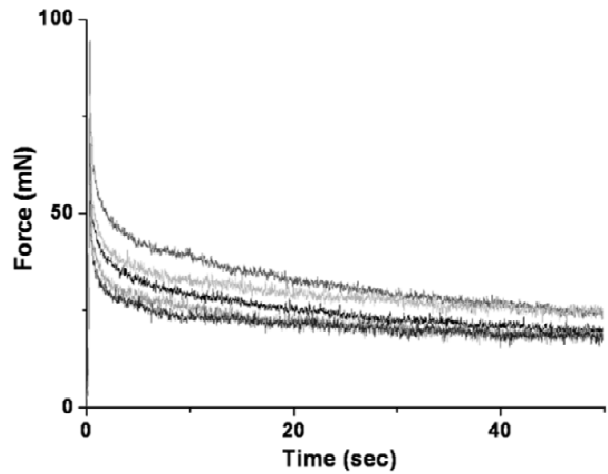


Fig. 3 Force response of the livers (relaxation)

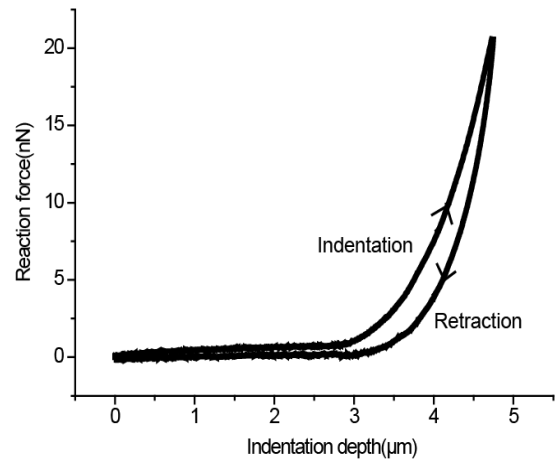


Fig. 4 Force response of the human liver cancer cell

실험 방법은 다음과 같다. 인덴터를 돼지 간 중앙의 표면에 위치시키고, 5 mm 깊이의 ramp-and-hold 인덴테이션을 가해준다. 이때 인덴터 끝에서 발생하는 반력을 힘센서를 통해서 측정하고 자료수집 장치(Ace Kit 1103 PX4 CLP, D-Space, Germany)를 통해 측정된 결과를 기록한다. 끝으로 인덴터를 장기의 표면에서 제거한다.

정확한 생체조직의 기계적 모델을 개발하기 위해 유한요소법을 사용했고, 모델은 연속체이며 등방성, 균질이며 비압축성 재료라고 가정했다. 또, 실험이 축대칭(axisymmetric)으로 이루어지기 때문에 2 차 원 모델을 통한 해석을 수행했고, 이때 주로 사용되는 요소(element)로서 CAX4 를 사용했다. 또, 본 연구에서 인덴터는 강체(rigid body)라고 가정했다. 생체조직의

**Table 1** The estimated viscoelastic parameters and optimized hyperelastic parameter of the porcine liver model

Viscoelastic parameters				Hyperelastic parameter	
$\tau_1$ (sec)	$\tau_2$ (sec)	$\bar{g}_1^p$	$\bar{g}_2^p$	$C_{10}$ (Pa)	$R^2$
$0.85 \pm 0.09$	$19.85 \pm 3.39$	$0.44 \pm 0.03$	$0.25 \pm 0.04$	$207.1 \pm 25.1$	$0.995 \pm 0.001$

**Table 2** The optimized parameters and calculated Young's modulus of the cancer cell model

Hyperelastic parameters	
$C_{10}$ (Pa)	$R^2$
1240	0.9

**Table 3** SI unit comparison of macro and micro applications

	Macro	Micro	
Deformation	$\sim 10^0$ mm	$\sim 10^2$ nm	
Strain	5 %	20 %	
Sample size	Diameter	200 mm	10 $\mu$ m
	Thickness	100 mm	3 $\mu$ m
Force	$\sim 10^2$ mN	$\sim 10^1$ nN	
Loading speed	8 mm/sec	2.5 $\mu$ m/sec	
Loading time	50 sec	0.2 sec.	

유한요소 모델의 개발은 Altair HyperMesh 7.0(Altair, USA)을 이용했고, 시뮬레이션을 위해 ABAQUS/Standard 6.5.1 (SIMULIA, USA)을 사용했다.

### 3.2 세포 인덴테이션 실험 및 모델링

사람의 간암세포(HepG2)에 대한 AFM(JPK nanowizard II, USA) 세포실험은 구형팁(Novascan Technologies, USA) 및 세포실험용 특수 장비인 Biocell™을 이용하여 진행했다. 외부 자극에 대한 세포의 기계적 거동을 측정하기 위해 세포에 수직 방향으로 2  $\mu$  m 깊이의 인덴테이션을 가한

뒤 제거하면서 이때 발생하는 반력을 측정했다. 일반적으로 세포의 물성 그래프의 경우, 이력현상을 보이게 되는데 리트랙션(retraction) 시 세포와 팁 사이에 접촉력이 발생하게 된다. 따라서 세포의 정확한 기계적 물성을 획득하기 위해 인덴테이션을 가할 때 측정되는 결과만을 이용했다.

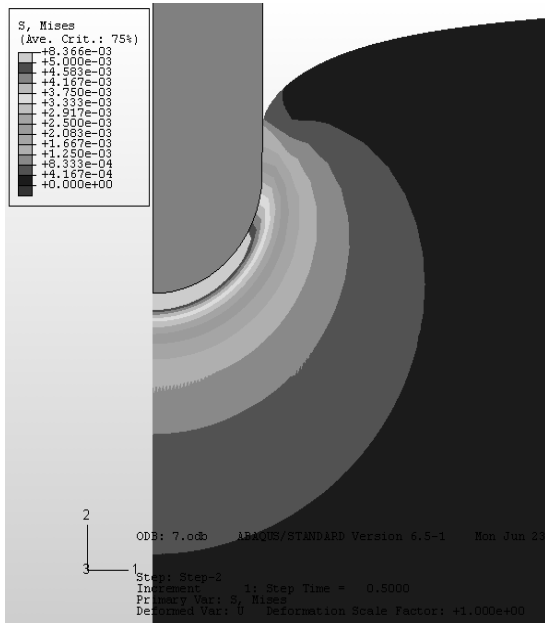
생체조직과 도구 간의 접촉 시간이 긴 이완현상을 통해 기계적 특성을 규명했기 때문에, 초탄성 모델과 시간에 따른 영향을 고려한 점탄성 모델을 이용했다. 반면, 세포 조작은 짧은 시간 동안 이루어지며, 이 과정에서 발생하는 반력 및 삽입력의 추정이 중요하기 때문에 초탄성 모델만을 적용했다.

세포의 형상모델을 개발하기 위해 세포를 포함하는 20  $\mu$  m x 20  $\mu$  m 의 영역을 0.2 Hz 의 속도로 스캐닝(scanning)했다. 이로부터 5  $\mu$  m 의 반지름과 2 $\mu$  m 의 높이의 축대칭 비선형 세포 모델을 개발했다. 모델에는 1  $\mu$  m 의 지름을 가지는 팁 또한 포함된다. 세포 모델은 등방성, 균질성, 비압축성 재료라고 가정했고, 축대칭 모델해석을 위해 CAX4 요소를 사용했다. 또, 시뮬레이션의 경계조건은 실제 실험과 동일하게 가정했다. 모델의 개발 및 시뮬레이션은 앞에서 언급한 프로그램을 사용했다.

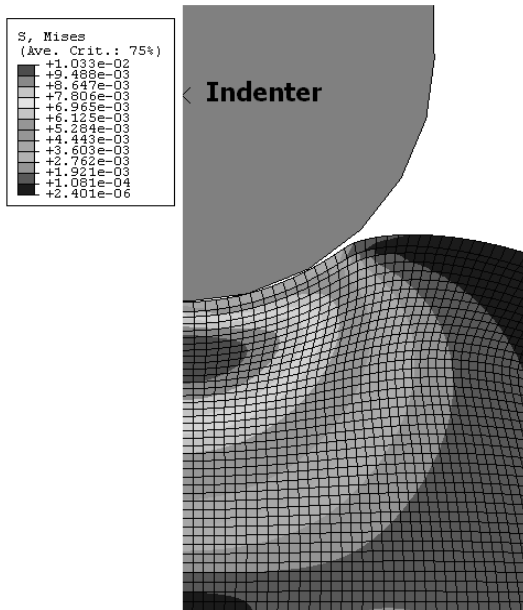
## 4. 결과

생체조직 및 세포의 기계적 물성을 규명하기 위해 실험 결과와 유한요소 모델 변수의 역 계산법을 이용했다. 먼저 생체실험을 통해서 구한 결과는 Fig. 3 과 4 에서 보여주는 것과 같다. 생체모델은 다음과 같은 과정으로 개발되었다. 먼저, 실험에서 얻어진 힘-시간곡선과 비선형 최소자승법을 이용하여 점탄성 모델의 변수를 계산했다. 그리고 유한요소 모델 변수의 역 계산법을 이용하여 초탄성 모델의 변수 최적화했다. 세포실험은 짧은 시간에 의해 수행되었기 때문에 모델링을 위해 초탄성 모델만 적용했고, 이 모델의 변수들은 유한요소 모델 변수의 역 계산법을 사용했다. Table 1 과 2 는 돼지간 조직과 사람의 간암세포 모델의 최적화된 변수를 나타내고 있다.

기존연구와 비교를 위해 본 연구에서 제안된 방법으로 통해 얻어진 생체조직의 물리적 특성을 Hertz-Sneddon equation 을 통해 Young's modulus 을 구해본 결과 돼지 간의 경우 대략 1.1 ~ 1.4 kPa 이고, 사람의 간세포는 대략 7.5 kPa 이다. Tay<sup>(9)</sup>와 Kim<sup>(15)</sup>은 돼지 간을 이용해 인덴테이션 실험을 수행했다. 또, 실험 결과를 통해 얻은 Young's modulus 는 Tay 는 대략 13 kPa, Kim 은 대략 2.9 kPa 이라고 제안했다.



(a)



(b)

**Fig. 5** FEM simulation of the tissue model in ABAQUS: (A) macro, (b) micro applications

따라서 직접적으로 비교하기는 힘들지만 기존 연구 결과와 비교적 유사한 결과를 얻을 수 있었다. 또한, Wu<sup>(24)</sup>는 사람의 간세포 (n=30)를 대상으로 Pipette 을 이용해 흡입(aspiration) 실험을 수행했다. 이를 통해 간세포의 기계적 물성을 대략 103 Pa 이라 제안했다.

일반적으로 세포를 대상으로 한 미세 실험의 경우, 측정 방법의 차이에 의해 세포에 가해지는 변형량을 다르며, 그 반력 또한 다르게 측정된다. 심지어 동일한 종류의 세포라도 측정 방법에 따라 다르다.<sup>(11,25)</sup> 따라서 본 연구에서는 이러한 문제를 해결하기 위해서 세포에 가해지는 변형량을 유한 요소 모델에 반영하여 기존 연구보다 더 정확한 물성치를 얻을 수 있었다.

또, 목적함수를 통해 얻어진 결정계수 ( $R^2$ )를 통해 실험 결과와 최적화된 물성을 이용한 시뮬레이션 결과가 거의 일치하는 것을 볼 수 있다. 또, 본 논문에서 제안한 추정법을 이용했을 시 계산 과정이 기존의 연구보다 확연히 줄어드는 것을 확인할 수 있었다. Fig. 5 에서는 최적화된 모델의 시뮬레이션 결과를 보여주며, Table 3 에서는 각각의 실험 및 시뮬레이션에서 사용된 SI 단위의 수준을 나타내고 있다.

### 5. 결론

본 연구에서는 생체조직 및 단일세포와 다양한 형태의 도구 간에 발생하는 복잡한 상호작용을 모사하기 위해 유한요소모델 변수의 역 계산법을 개발했고, 이를 기계적 물성 규명에 사용되었다. 그 결과 Table 1 과 2 에서 보여주는 것과 같이 돼지 간과 사람의 간암세포 모델의 변수를 규명했다.

본 연구에서 개발된 모델을 이용해서 생체조직 및 세포와 도구간의 발생하는 상호작용시의 힘 계산 및 시각적 변형 등을 나타낼 수 있고, 이를 의료 시뮬레이션 및 햅틱인터페이스 등에 적용할 수 있다. 뿐만 아니라, 간암세포는 정상세포의 비해 강성이 두드러지기 때문에, 이러한 특성을 이용한 특정 질환의 진단이 가능하다.<sup>(12,24)</sup> 따라서 정상 및 질병 조직/세포의 기계적 거동을 측정하고, 물성을 규명함으로써 이를 질병 진단에 적용할 수 있다.

보다 정확한 생체 모델 개발을 위해서 다음과 같은 추가적인 연구가 필요하다. 먼저, 측정하고자 하는 인체장기나 세포에 적합한 실험 절차의 수립이 필요하다. 또, 조직이나 세포의 형태, 내부구조 및 실험 시 경계 조건 등을 고려한 모델의 개발이 선행되어야 한다. 특히, 내부구조의 경우, 그 중요성에도 불구하고 대부분의 모델에서 고려되지 않았다. 따라서 조직이나 세포의 내부구조는 정확한 모델 개발을 위해 중요한 요소이며 이를 고려해야 된다. 끝으로 3 차원의 형상 정보가 반영된 모델의 개발이 필수적이다. 조직의 형상 모델은 다양한 의료 영상기술이나 각종 인체 장기의 3 차원 형상모델 (Visible Human

Dataset)을 이용할 수 있다. 또, 비록 세포 내 조직에 대한 정보는 획득하기 힘들지만, 세포의 형상 모델은 AFM의 스캔 데이터 등을 통해 얻을 수 있다.

## 후 기

이 논문은 2009년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2009-0063570).

## 참고문헌

- (1) Basdogan, C., Ho, C.H., Srinivasan, M.A., 2001, "Virtual Environments for Medical Training: Graphical and Haptic Simulation of Laparoscopic Common Bile Duct Exploration," *IEEE-ASME Transactions on Mechatronics*, Vol. 6, pp. 269~285.
- (2) Satava, R. and Jones, S., 1997, "Virtual Environments for Medical Training and Education," *Teleoperators and Virtual Environments*, Vol. 6, pp. 139~146.
- (3) Tendick, F., Downes, M. and Goktekin, T., et al, 2000, "A Virtual Environment Testbed for Training Laparoscopic Surgical Skills," *Teleoperators and Virtual Environments*, Vol. 9, pp.236~255.
- (4) Kimura, Y. and Yanagimachi, R., 1995, "Intracytoplasmic Sperm Injection in the Mouse," *Biology of reproduction*, Vol. 52, pp. 709~720.
- (5) Ammi, M., Ladjal, H. and Ferreira, A., 2006, "Evaluation of 3D Pseudo-Haptic Rendering using Vision for Cell Micromanipulation," 2006 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, pp. 2115~2120.
- (6) Ammi, M. and Ferreira, A., 2006, "Biological Cell Injection Visual and Haptic Interface," *Advanced Robotics*, Vol. 20, No. 3, pp. 283~304.
- (7) Pillarisetti, A., Pekarev, M., Brooks, A.D. and Desai, J.P., 2007, "Evaluating the Effect of Force Feedback in Cell Injection," *IEEE Transactions on Automation Science and Engineering*, Vol. 4, No. 3, pp. 322~331.
- (8) Nava, A., Mazza, E., Furrer, M., Villiger, P. and Reinhart, W.H. 2008, "In Vivo Mechanical Characterization of Human Liver," *Medical Image Analysis*, Vol. 12, pp. 203~216.
- (9) Tay, B.K., Kim, J. and Srinivasan, M.A., 2006, "In Vivo Mechanical Behavior of Intra-Abdominal Organs," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 53, pp. 2129~2138.
- (10) Valtorta, D. and Mazza, E., 2005, "Dynamic Measurement of Soft Tissue Viscoelastic Properties with a Torsional Resonator Device," *Medical Image Analysis*, Vol. 9, pp. 481~490.
- (11) Unnikrishnan, G.U., Unnikirishnan, V.U. and Reddy, J. N., 2007, "Constitutive Material Modeling of Cell: A Micromechanics Approach," *Journal of Biomechanical Engineering-Transactions of the ASME*, Vol. 129, pp. 315~323.
- (12) Wu, Z.Z., Zhang, G., Long, M., Wang, H.B., G.B. and Cai, S.X. 2000, "Comparison of the Viscoelastic Properties of Normal Hepatocytes and Hepatocellular Carcinoma Cells Under Cytoskeletal Perturbation," *Biorheology*, Vol. 37, pp. 279~290.
- (13) K.A. Daehwan Shin, 1999, "Cytoindentation for Obtaining Cell Biomechanical Properties," *Journal of Orthopaedic Research*, Vol. 17, pp. 880~890.
- (14) Press, W.H., Teukolsky, S.A., Vetterling, W.T. and Flannery, B.P., 1992, *Numerical Recipes in C++*, the Art of Scientific Computing, Second ed. Cambridge University Press.
- (15) Kim, J. and Srinivasan, M.A., 2005, "Characterization of Viscoelastic Soft Tissue Properties from In vivo Animal Experiments and Inverse FE Parameter Estimation," *Lecture Notes Computer and Science* Vol. 3750, pp. 599~606.
- (16) Moulton, M.J., Creswell, L.L., Actis, R.L., Myers, K.W., Vannier, M.W., Szabo, B.A. and Pasque, M.K., 1995, "An Inverse Approach to Determining Myocardial Material Properties," *Journal of Biomechanics*, Vol. 28, No. 8, pp. 935~948.
- (17) Fung, Y.C., 1993, *Biomechanics, Mechanical Properties of Living Tissues*, Second ed. Springer-Verlag, New York.
- (18) Boyce, M.C. and Arruda, E.M., 2000, "Constitutive Models of Rubber Elasticity: A Review," *Rubber Chemistry and Technology*, Vol. 73, pp. 504~523.
- (19) Ahn, B. and Kim, J., "Estimation of Soft Tissue's Mechanical Properties with Indentation Experiments and Optimization Algorithm," 3rd Asian Pacific Conference on Biomechanics, Tokyo, Japan.
- (20) Samur, E., Sedef, M., Basdogan, C., Avtan, L., Duzgun, O., 2007, "A Robotic Indenter for Minimally Invasive Measurement and Characterization of Soft Tissue Response," *Medical Image Analysis*. Vol. 11, pp. 361~373.
- (21) Becker, E.B., Carey, G.F. and Oden, J.T., 1981, "Finite Elements an Introduction," Vol. I.
- (22) Johnson, K.L., 1985, "Contact Mechanics," The Press Syndicate of the University of Cambridge.
- (23) Sneddon, I.N., 1965, "The Relation Between Load and Penetration in the Axisymmetric Boussinesq Problem for a Punch of Arbitrary Profile," *International Journal of Engineering*, Vol. 3,

pp. 47~57.

(24) Zhang, G., Long, M., Wu, Z.Z. and Yu, W. Q., 2002, "Mechanical Properties of Hepatocellular Carcinoma Cells," *World J Gastroenterol*, Vol. 8,

243~246.

(25) Ethier, C. R. and Simmons, C. A., 2007, *Introductory Biomechanics: from Cells to Organisms*, Cambridge.